

# Approches synthétiques vers le mycothiazole-4,19-diol: utilisation du palladium en synthèse organique Frédéric Batt

## ▶ To cite this version:

Frédéric Batt. Approches synthétiques vers le mycothiazole-4,19-diol : utilisation du palladium en synthèse organique. Autre. Université Claude Bernard - Lyon I, 2009. Français. NNT : 2009LYO10290 . tel-00654585

# HAL Id: tel-00654585 https://theses.hal.science/tel-00654585

Submitted on 22 Dec 2011

**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.

Année 2009

### THESE

### présentée devant

### L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Ecole Doctorale de Chimie

pour l'obtention du

DIPLOME DE DOCTORAT Spécialité Chimie

(arrêté du 7 août 2006)

présentée et soutenue publiquement le 17 Décembre 2009

par

Frédéric BATT

## **APPROCHES SYNTHETIQUES VERS LE MYCOTHIAZOLE-4,19-DIOL**

### UTILISATION DU PALLADIUM EN SYNTHESE ORGANIQUE

JURY : Prof. Jean-Marc CAMPAGNE - Institut Charles Gerhardt Montpellier - Rapporteur Prof. David AITKEN - Université Paris Sud - Rapporteur Prof. Olivier BAUDOIN - Université Lyon 1 - Président du jury Dr. Fabienne FACHE - Université Lyon 1 - Directrice de thèse

#### REMERCIEMENTS

Mes premiers remerciements s'adressent au Dr. Fabienne Fache pour m'avoir encadré pendant mes trois années de doctorat. Merci pour tout ce que tu m'as appris, pour tous les conseils que tu m'as donnés et pour les nombreuses discussions scientifiques que nous avons eues ensemble. Merci pour ta bonne humeur quotidienne, ton optimisme, ta gentillesse et ta patience (j'aurais attendu les derniers jours de mon contrat pour enfin valider le couplage!!!). Merci pour toute la confiance et la liberté que tu m'as accordées au cours de ces trois années et qui m'ont permis de mener mes travaux de thèse avec plaisir malgré les innombrables difficultés rencontrées...Vraiment pas évident la synthèse totale, n'est ce pas? Un domaine si passionnant mais tellement frustrant... Et pourtant, à l'heure ou je tape ces quelques lignes et avec le peu de recul que j'ai, je ne garde que de bons souvenirs de cette thèse. J'ai eu la chance de pouvoir travailler avec toi chef et je te suis reconnaissant pour l'encadrement exceptionnel que tu m'as offert et j'espère sincèrement que d'autres étudiants auront la chance de pouvoir travailler avec toi...

Je remercie le Pr. David Aitken et le Pr. Jean-Marc Campagne de m'avoir fait l'honneur de juger ce manuscrit et de l'intérêt qu'ils ont porté à mon travail.

Je tiens également à remercier le Pr. Olivier Baudoin pour avoir accepté de présider mon jury de thèse. Merci pour ces quelques mots qui m'ont touché pendant la soutenance. Et puis bien sur je le remercie encore d'avoir accueilli l'équipe CheOPS pendant plus de deux ans et de nous avoir ainsi permis de travailler dans de bonnes conditions. C'était un véritable plaisir de travailler au 1<sup>er</sup> étage du bâtiment Curien et d'avoir eu la chance de côtoyer tant de personnes différentes et intéressantes.

Je remercie le personnel des centres communs d'analyse de RMN (Dr. Bernard Fenet, Caroline et Christophe) et de spectrométrie de masse (Dr. Denis Bouchu, Nathali et Christian) pour leur aide, leur compétence et leur disponibilité. Merci pour les nombreuses discussions scientifiques enrichissantes que nous avons eu ensemble. Je remercie également le Dr. Paul Lhoste d'avoir pris le temps de mesurer les excès énantiomériques de certains de mes produits (dommage que les valeurs mesurées soient si faibles...).

La CheOPS team, voici le paragraphe avec tous les remerciements qui vous sont destinés. Hiérarchie oblige, je tiens dans un premier temps à remercier chaleureusement le Pr. Olivier Piva, et ce pour plusieurs raisons. Tout d'abord pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire pour réaliser ma thèse et également mon stage de M2 (pas évident non plus la

synthèse de la THL...). Merci pour tous vos précieux conseils et ces nombreuses discussions scientifiques passionnantes. Je n'ai jamais pris le temps de vous le dire, mais j'ai toujours été impressionné par vos connaissances en chimie organique, votre maitrise de cette matière et de l'excellente pédagogie dont vous faites preuve chaque jour pour faire passer le message auprès des étudiants et leur donner ainsi l'envie de travailler. Avec les nouveaux laboratoires à disposition (enfin...), je vous souhaite sincèrement plein de réussite et de belles surprises dans votre recherche. Ah j'oubliais...J'ai toujours été fan de « Ca, c'est Monsieur XXX qui a travaillé la dessus...Tu trouveras l'article dans un JOC 92 ». Continuez à épater les étudiants avec de telles références : ça a marché avec moi, alors pourquoi pas avec d'autres!!! Je remercie également le Dr. Béatrice Pelotier qui m'a énormément appris au cours de mon stage de M2 (ma première chef !). Merci d'avoir pris le temps de répondre à mes nombreuses questions que ce soit dans le cadre de ma thèse ou de mon monitorat (vive le COF !). Une dernière question : tu ne veux vraiment pas changer d'Olympique??? Mes anciens labmates, je tiens tout d'abord à tous vous remercier pour l'excellente ambiance que nous avons su installer au CheOPS malgré des périodes parfois difficiles. J'espère de tout cœur que cette ambiance s'installera pour longtemps dans les nouveaux labos! Marie-alice, je te remercie d'être venue à ma soutenance et je te souhaite de trouver rapidement un poste de maître de conférences à Lyon. Marie-Aude, courage à toi pour cette seconde année aux USA. Hani, ma ptite syrienne, que de bons moments passés en ta compagnie...Ta bonne humeur quotidienne (mis à part les jours où tu avais la rhume), la réussite incessante que tu as eue dans chacune de tes manips (mais si Hani, c'est très bien un rendement de 80%...même si c'est ton plus mauvais résultat...) et les prestigieux gouters que tu nous as offerts (très bons ces backlavas, c'est un peu lourd non?) resteront pour moi des souvenirs inoubliables. Je parlerais bien des soirées que l'on a passées ensemble, mais je ne m'en souviens plus... Manu, mon ptit biquet, par ou commencer? Te remercier pour ces innombrables délires passés ensemble au laboratoire à écouter du Abba et à enflammer le dancefloor quelques heures avant une soirée cpe? Ou bien te remercier pour tous ces bons moments passés à Beauvallon avec la bourcet family, à la Morte pour gravir quelques sommets (je n'ai pas oublié la viaferrata du grand Bec tu sais...j'en tremble encore), à Munich pour l'Oktober Fest ou encore à Montpellier? Te remercier pour ces nombreux cadrans réalisés ensemble au laboratoire, à échanger nos idées et parler de chimie organique comme de vrais croustilles? Il y a tellement d'excellents moments passés à tes côtés en seulement quatre ans...Et c'est pour cela que je te remercie du fond du cœur manu...Nul doute que notre amitié fera face aux nombreuses années à venir et sois certains que d'autres bons moments sont à prévoir (prochainement à Londres ou en Allemagne). Fanny, un grand merci pour avoir apporté autant d'ordre dans le labo : moi aussi je suis maniaque et les règles instaurées me convenaient bien, même s'il est vrai que je n'ai jamais

eu le courage de m'attaquer à la réserve comme tu l'as fait (encore désolé). Merci aussi pour toutes les préchauffes chez toi (du très lourd !). Je te souhaite plein de courage pour la dernière ligne droite de ta thèse et j'espère que tu t'épanouiras dans ton futur travail...Ludo, les trois semaines que j'ai passées avec toi au labo après le dépôt de ce manuscrit ont été géniales et je t'en remercie! Dommage que mon contrat touche à sa fin... J'ai eu la chance de t'encadrer lors de ton projet cpe et quand j'avais eu à remplir ta fiche d'évaluation, j'avais dit entre autre : « *étudiant destiné à la recherche* ». Cool, je ne me suis pas trompé! Je te souhaite plein de courage pour ta thèse et j'espère que tu prendras autant de plaisir à travailler sur le néopéltolide que j'en ai eu à travailler sur le mycothiazole-4,19-diol. N'oublie pas que la chimie est une science expérimentale, alors lâche la nespresso et met ta blouse ©. Prend soin des M2 : tu sais prendre les mesures maintenant...

Je tiens à remercier l'équipe enseignante avec qui j'ai eu la chance de travailler dans le cadre de mon monitorat. Tous ces bons moments passés en salle de TP en votre compagnie resteront de très bons moments pour moi. Alors un grand merci à Béa, Cathie, Flo, Nathalie, Isa, David, Eric, Didier, Paul. Et Didier, je ne t'oublie pas : énorme tous ces bons moments à parler de foot tout en regardant les boulettes des étudiants !

Merci à tous les permanents de l'ICBMS. Tout particulièrement, je remercie les Dr. David Gueyrard et Philippe Belmont pour toutes les discussions scientifiques enrichissantes que nous avons eues ensemble. Merci pour votre aide et votre investissement dans mon sujet. Je vous souhaite plein de réussite pour votre carrière professionnelle (Philou dans tes nouvelles fonctions à Paris, et David un futur poste de prof prochainement!). Merci également au Dr. Sébastien Vidal pour la bonne ambiance que tu mets au sein de l'ICBMS et pour toutes les discussions et les matchs de foot à Gerland partagés ensemble. Merci aux deux nouveaux CR, Rodolphe et Estelle à qui je souhaite plein de réussite à Lyon (Rodolphe, met la musique moins fort!). Un grand merci au Professeur Benoit Joseph pour tous les conseils que tu m'as donnés et tous ces bons moments partagés ensemble. Merci à toi Nico pour avoir tenter de m'expliquer (en vain) l'informatique. Choubix, merci à toi pour ces bonnes soirées passées ensemble. Enfin, un grand merci à Lydie pour ta gentillesse et ta bonne humeur. Tu auras finalement attendu que je parte du CHeOPS pour enfin venir...

Merci à tous les doctorants de l'ICBMS. Les anciens, Thomas (effectivement j'aime bien les soirées chez toi), Johann (alors combien de litres de Guinness chez Nolan?), Martin (t'arrives toujours en trottinette au lycée ?), Cédric (mon labmate du samedi, j'espère que tout se passe bien au Canada!), Benoit (montre à Kishi que les haut-savoyards savent faire de la chimie), Bernard (on se retrouvera bientôt au virage nord!), Aurélien (sans aucun doute

la crevette la plus douée en chimie organique). Les futurs anciens, Ben (courage pour ton ATER et à bientôt sur Londres), Virginie (n'oublie pas le gurosan aux Etats-Unis et entraine toi à dire « I am tired »), Stéphanie (ah le sud...ton accent me manque déjà), Christelle (effectivement, mon manuscrit et ma présentation étaient moins concis que les tiens...), Béné (bien content d'avoir fait mon pot avec toi, je te souhaite tout le bonheur que tu mérites pour la suite), Oliv' (montre aux américains que c'est toi la patron!!!) et Charlin des bois (ma présidente, merci pour toute l'énergie que tu as déployée pour l'ADCL, c'était énorme). Les nouveaux, Samy (combien de clopes en une journée?), David (t'es trop mignon avec ta nouvelle coupe de cheveux), Loïc (comment est ce possible de supporter Marseille? Ils sont tellement mauvais...), Alice (on n'aura jamais fait de ski de fond ensemble finalement, la bise à porcinet), Evelyne (tu ne m'as jamais fait une danse perso avec des noix de coco...dommage), Ju (merci pour toutes ces discussions « scientifiques », tu vas me manguer...), Katoo (4 ans que je te connais et tant de bons moments passés ensemble, merci...tu feras un très bonne thèse (j'en suis sûr!) et j'assisterai avec plaisir à ta soutenance en 2012), Aurélie (courage pour la fin de ta thèse et je te souhaite plein de réussite pour la suite), Thierry (tu sais prendre les mesures toi aussi...fonces!), Guillaume (rase toi la barbe, arrête de manger des sandwich et achètes toi une moto digne de ce nom), Bogdan (énorme ta Vodka!). Merci également à nos voisins d'Idealp : Nessim, Brigitte, Amandine, Delphine!

Je remercie aussi tous mes amis à commencer par les anciens du lycée : Laurie, Alice, Guillaume, Alex, Matt et bien sur toi mon Greg avec qui j'au la chance de partager tant de bons moments pendant ces trois années sur Lyon. Merci pour tout mon cigare. Merci à mes amis cpéens pour tous ces bons moments passés ensemble depuis 7 ans : Alice, Sim, Séverine, JP, Vaness, Matt, Elise, Jo, Marie, Steph, Marielle, Mél, Arnaud.

Je tiens à remercier tout particulièrement une ptite demoiselle qui m'a supporté pendant ma thèse et qui s'est montrée d'une patience incroyable. Delphine, je m'excuse encore pour tous ces week-ends passés au labo, ces soirées passées en tête-à-tête avec SciFinder, ces vacances annulées au dernier moment...je me suis surement trop investi dans ma thèse et j'en suis désolé. Merci pour ton soutien de tous les jours, ta compréhension et pour tes encouragements quand rien ne marchait. Merci pour tout ce que l'on a vécu ensemble et pour tout ce qui reste à venir...

Enfin, je remercie de tout mon cœur ma famille : mes parents pour m'avoir encouragé à faire des études et financé mon école d'ingé, mes deux sœurs, Nathalie, Marie-Hélène ainsi que Pascal pour tout leur soutien au cours de ces trois années et tous ces moments trop rares mais tellement agréables passés ensemble.

# TABLE DES MATIERES

## TABLE DES MATIERES

FABLE DES MATIERES   9				
ABREVIATIONS				
INTF	NTRODUCTION			
I.		PRESENTATION DU MYCOTHIAZOLE ET DE SES DERIVES 2	25	
I.1		Isolement, structure et composés apparentés	25	
	I.1.1	Contexte général	25	
	I.1.2	Découverte du mycothiazole et de ses propriétés biologiques	25	
	I.1.3	Structure initiale du mycothiazole	26	
	I.1.4	Correction de la structure du mycothiazole et isolement de son analogue dihydroxylé	27	
	l.1.5	Structure du mycothiazole-4,19-diol	29	
I.2		Synthèses totales et approches synthétiques du mycothiazole	30	
	I.2.1	Synthèse totale par Shioiri	31	
	I.2.1 I.2.1 I.2.1 I.2.1 I.2.1 I.2.1	<ol> <li>Approche rétrosynthétique</li></ol>	31 32 34 35 36	
	1.2.2	Synthèse totale par Cossy	36	
	I.2.2 I.2.2 I.2.2 I.2.2 I.2.2	<ul> <li>.1 Approche rétrosynthétique</li></ul>	36 37 38 40 41	
	I.2.3	Synthèse du fragment C8-C13 par Rodriguez	41	
	I.2.3 I.2.3 I.2.3 I.2.3	<ul> <li>.1 Approche rétrosynthétique</li></ul>	41 42 43 44	
	1.2.4	Synthèse du fragment C7-C19 par Rodriguez	45	
	.2.4  .2.4  .2.4  .2.4	<ul> <li>Approche rétrosynthétique</li></ul>	45 45 46 47	
	I.2.5	Synthèse du fragment C4-C7 et accès aux thiazoles 2,4-disubstitués par Manta	47	
	I.2.5	.1 Approche rétrosynthétique	47	

1.2.5 1.2.5 1.2.5	.2 .3 .4	Synthèse du fragment C4-C7 : approche <i>via</i> la cystéine Synthèse du fragment C4-C7 : approche <i>via</i> la sérine Conclusion sur la synthèse du fragment C4-C7 de Manta	.48 .49 .50
1.2.6	Sy	nthèse du fragment C5-C19 par Manta	.50
I.2.6 I.2.6 I.2.6 I.2.6	.1 .2 .3 .4	Analyse rétrosynthétique Synthèse du fragment C5-C19 : première approche Synthèse du fragment C5-C19 : deuxième approche Conclusion sur la synthèse du fragment C5-C19 par Manta	.50 .51 .52 .53
1.2.7	Sy	nthèse d'analogues simplifiés du mycothiazole par Manta	.54
1.2.7 1.2.7 1.2.7 1.2.7	.1 .2 .3 .4	Analyse rétrosynthétique Synthèse de l'acide ( <b>I-89</b> ) Synthèse de la thiazoline ( <b>I-87</b> ) et de l'oxazoline ( <b>I-88</b> ) Conclusion	.54 .55 .55 .56
1.2.8	Co	nclusion sur les différentes approches du mycothiazole	.56
I.3	Et	udes sur le motif diol-1,2 allylique	.58
<b>I.3</b> I.3.1	Eti Mo syr	udes sur le motif diol-1,2 allylique plécules naturelles possédant le motif diol-1,2 allylique et exemples de nthèse totale	<b>.58</b> .58
I.3 I.3.1 I.3.1 I.3.1 I.3.1 I.3.1	Etu Mc syr .1 .2 .3 .4	udes sur le motif diol-1,2 allylique plécules naturelles possédant le motif diol-1,2 allylique et exemples de nthèse totale Synthèse de l'acide zaragozique C Synthèse d'un dérivé de la fumagilline Synthèse de la plakortone G Synthèse de la L-Cladinose	.58 .59 .61 .62 .63
I.3 I.3.1 I.3.1 I.3.1 I.3.1 I.3.1 I.3.2	Etu Mc syr .1 .2 .3 .4 Mé dé	udes sur le motif diol-1,2 allylique plécules naturelles possédant le motif diol-1,2 allylique et exemples de nthèse totale Synthèse de l'acide zaragozique C Synthèse d'un dérivé de la fumagilline Synthèse de la plakortone G Synthèse de la L-Cladinose Ethodes récentes permettant l'obtention du motif diol-1,2 allylique et de s rivés	.58 .59 .61 .62 .63 Ses .65
I.3 I.3.1 I.3.1 I.3.1 I.3.1 I.3.2 I.3.2 I.3.2 I.3.2 I.3.2	Etu Mc syr .1 .2 .3 .4 Mé dé .2 .3	udes sur le motif diol-1,2 allylique plécules naturelles possédant le motif diol-1,2 allylique et exemples de nthèse totale Synthèse de l'acide zaragozique C Synthèse d'un dérivé de la fumagilline Synthèse de la plakortone G Synthèse de la L-Cladinose ethodes récentes permettant l'obtention du motif diol-1,2 allylique et de s rivés Addition diastéréosélective en présence de copules chirales Addition énantiosélective en présence de catalyseurs chiraux Par réarrangement de cyclopropanediol	.58 .59 .61 .62 .63 .65 .65 .65 .66

II	. RE	ESULTATS : APPROCHES SYNTHETIQUES VERS LE D	ERIVE
DIH	YDROXYLE	DU MYCOTHIAZOLE	73
	ll.1 Pr	emière approche : Déconnexion C5-C6	73
	II.1.1 Ré	action de métathèse croisée avec un motif diol	73
	II.1.1.1	Rétrosynthèse	73
	II.1.1.2	Accès au synthon (II-5)	75
	II.1.1.3	Détosylation lors d'une dihydroxylation à l'osmium	78
	II.1.1.4	Accès au synthon (II-3) via la benzodioxépine (II-6)	82
	II.1.1.5	Accès au synthon (II-4)	86
	II.1.1.6	Première étude sur le contrôle du centre stéréogène C8	89
	II.1.1.7	Tentatives de couplage	92
	II.1.2 Ré	action de métathèse croisée avec un époxyde vinylique	96
	II.1.2.1	Rétrosynthèse	96
	II.1.2.2	Accès au synthon ( <b>II-65</b> )	97

II.1.2	.3 Tentatives de couplage	.98
II.1.3	Réaction de métathèse croisée avec une cétone vinylique	101
II.1.3 II.1.3 II.1.3 II.1.3 II.1.3 II.1.3 II.1.3 II.1.3 II.1.4 II.1.4	1       Rétrosynthèse         2       Accès au thiazole homologué         3       Seconde étude sur le contrôle du centre stéréogène en C8         4       Accès à la cétone vinylique         5       Première tentative de couplage         6       Deuxième tentative de couplage         7       Formation d'époxyde vinylique         8       Tentatives d'ouverture de l'époxyde         1       Rétrosynthèse	101 103 107 110 111 113 115 117 122
II.1.4 II.1.4 II.1.4 II.1.4 II.1.4 II.1.5	<ul> <li>2 Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons : accès aux synthons</li></ul>	125 128 130 133 137
II.2	Deuxième approche : Déconnexion C7-C8	138
	Osurale est de Dankien	400
II.2.1		139
II.2.1	2 Accès aux synthons	139
II.2.1	3 Tentatives de couplage	141
II.2.1 II.2.2	3 Tentatives de couplage	141 142
II.2.1 II.2.2 <b>II.3</b>	3 Tentatives de couplage Conclusion Troisième approche : Déconnexion C6-C7	141 142 <b>143</b>
II.2.1 II.2.2 <b>II.3</b> II.3.1	3 Tentatives de couplage Conclusion	141 142 <b>143</b> 144
.2.1   .2.2 <b>  .3</b>   .3.1   .3.1   .3.1   .3.1	<ul> <li>3 Tentatives de couplage</li></ul>	141 142 <b>143</b> 144 144 145 147
.2.1   .2.2 <b>  .3</b>   .3.1   .3.1   .3.1   .3.2	<ul> <li>3 Tentatives de couplage</li></ul>	141 142 <b>143</b> 144 144 145 147 148
.2.1   .2.2 <b>  .3</b>   .3.1   .3.1   .3.1   .3.2   .3.2   .3.2   .3.2	<ul> <li>3 Tentatives de couplage</li></ul>	141 142 <b>143</b> 144 144 145 147 148 148 151 153
.2.1   .2.2 <b>  .3</b>   .3.1   .3.1   .3.1   .3.2   .3.2   .3.2   .3.2   .3.3	<ul> <li>3 Tentatives de couplage</li></ul>	141 142 <b>143</b> 144 144 145 147 148 151 153 156
.2.1   .2.2 <b>  .3</b>   .3.1   .3.1   .3.1   .3.2   .3.2   .3.2   .3.3   .3.3   .3.3   .3.3	3       Tentatives de couplage	141 142 <b>143</b> 144 144 145 147 148 151 153 156 156 157 161
II.2.1 II.2.2 II.3 II.3.1 II.3.1 II.3.1 II.3.2 II.3.2 II.3.2 II.3.2 II.3.3 II.3.3 II.3.3 II.3.3 II.3.3 II.3.3 II.3.3	3       Tentatives de couplage	141 142 <b>143</b> 144 144 145 147 148 151 153 156 157 161 168
II.2.1 II.2.2 II.3 II.3.1 II.3.1 II.3.1 II.3.1 II.3.2 II.3.2 II.3.2 II.3.2 II.3.2 II.3.3 II.3.3 II.3.3 II.3.3 II.3.3 II.3.4 II.4	3 Tentatives de couplage	<ul> <li>141</li> <li>142</li> <li>143</li> <li>144</li> <li>145</li> <li>147</li> <li>148</li> <li>148</li> <li>151</li> <li>156</li> <li>156</li> <li>156</li> <li>156</li> <li>156</li> <li>161</li> <li>168</li> <li>168</li> <li>168</li> </ul>
.2.1   .2.2 <b>  .3</b>   .3.1   .3.1   .3.1   .3.2   .3.2   .3.2   .3.2   .3.3   .3.3   .3.3   .3.3   .3.4 <b>  .4</b>	3 Tentatives de couplage	<ul> <li>141</li> <li>142</li> <li>143</li> <li>144</li> <li>145</li> <li>147</li> <li>148</li> <li>151</li> <li>156</li> <li>157</li> <li>161</li> <li>168</li> <li>168</li> <li>168</li> <li>168</li> </ul>

11.4	.1.3	Tentatives de couplage	173
11.4.2	2 Pa	r addition nucléophile sur un α-cétoester	177
.4.   .4.   .4.	.2.1 .2.2 .2.3	Rétrosynthèse Accès aux synthons Tentatives de couplage	177 178 180
11.4.3	3 Co	nclusion	182
II.5	Co	nclusions et perspectives	183
III.	ОХ	YDATION AEROBIQUE DES ALCOOLS ALLYLIQUES	ET
REACTION	DE H	IECK EN SEQUENTIEL	189
III.1	Ox	ydation aérobique des alcools allyliques	189
III.1.	1 Intr	oduction	189
III.1.	2 Les	s systèmes d'oxydation aérobique	190
.1    .1    .1	.2.1 .2.2 .2.3 .2.4	Généralités Systèmes d'oxydation aérobique catalysée au palladium Mécanisme de l'oxydation aérobique catalysée au palladium Les dernières découvertes et les perspectives envisageables	190 191 193 s194
III.1.	3 Ox	ydation aérobique sélective des alcools allyliques	195
	1 00	nducion	100
111.1.	4 00		
III.1. III.2	4 Co Uti	lisation du palladium en réactions séquentielles	199
III.1. <b>III.2</b> III.2.	Uti 1 Intr	lisation du palladium en réactions séquentielles	
III.1. III.2 III.2. III.2.	Uti Uti 1 Intr 2 Les	lisation du palladium en réactions séquentielles oduction s processus séquentiels catalysés au palladium	
III.1. III.2 III.2. III.2. III.2.	4 Co Uti 1 Intr 2 Les 3 Ox	lisation du palladium en réactions séquentielles oduction s processus séquentiels catalysés au palladium ydation aérobique et couplage de Heck en séquentiel	
III.1. III.2 III.2. III.2. III.2 III.2 III.2 III.2 III.2 III.2	<b>Uti</b> 1 Intr 2 Les 3 Ox 2.3.1 2.3.2 2.3.3 2.3.4	lisation du palladium en réactions séquentielles oduction s processus séquentiels catalysés au palladium ydation aérobique et couplage de Heck en séquentiel La réaction de Heck Optimisation des conditions de réaction Résultats Conclusion et perspectives	
III.1. III.2 III.2. III.2. III.2 III.2 III.2 III.2 III.2 III.2	Uti 1 Intr 2 Les 3 Ox 2.3.1 2.3.2 2.3.3 2.3.4	lisation du palladium en réactions séquentielles oduction s processus séquentiels catalysés au palladium ydation aérobique et couplage de Heck en séquentiel Uptimisation de Heck Optimisation des conditions de réaction Résultats Conclusion et perspectives	
III.1. III.2 III.2. III.2. III.2 III.2 III.2 III.2 III.2 III.2 III.2 III.2 III.2	Uti 1 Intr 2 Les 3 Ox 2.3.1 2.3.2 2.3.3 2.3.4 ISIOI EXPI	lisation du palladium en réactions séquentielles roduction s processus séquentiels catalysés au palladium ydation aérobique et couplage de Heck en séquentiel ydation de Heck Optimisation de S conditions de réaction Résultats Conclusion et perspectives N ET PERSPECTIVES ERIMENTALE	
III.1. III.2 III.2. III.2. III.2 III.2 III.2 III.2 III.2 III.2 III.2 III.2 III.2 III.2 III.2 III.2 III.2 III.2	Uti 1 Intr 2 Les 3 Ox 2.3.1 2.3.2 2.3.3 2.3.4 ISIOI EXPI	lisation du palladium en réactions séquentielles roduction s processus séquentiels catalysés au palladium ydation aérobique et couplage de Heck en séquentiel La réaction de Heck Optimisation des conditions de réaction Résultats Conclusion et perspectives N ET PERSPECTIVES ERIMENTALE	
III.1. III.2 III.2. III.2. III.2. III.2 II	Uti 1 Intr 2 Les 3 Ox 2.3.1 2.3.2 2.3.3 2.3.4 ISIOI EXPI TION	lisation du palladium en réactions séquentielles roduction s processus séquentiels catalysés au palladium	
III.1. III.2 III.2. III.2. III.2. III.2 II	Uti 1 Intr 2 Les 3 Ox 2.3.1 2.3.2 2.3.3 2.3.4 ISIOI EXPI TION	lisation du palladium en réactions séquentielles roduction s processus séquentiels catalysés au palladium ydation aérobique et couplage de Heck en séquentiel La réaction de Heck Optimisation des conditions de réaction Résultats Conclusion et perspectives N ET PERSPECTIVES	

# ABREVIATIONS

### ABREVIATIONS

%	pour cent
C	degré celsius
4Å MS	tamis moléculaire de taille 4Å
Ac	acétyle
Aro.	groupement aromatique
APTS=TsOH	acide p-toluènesulfonique
Bn	benzyle
ВТ	benzothiazole
BTI	bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène
Bu	butyle
cat.	catalytique
ССМ	chromatographie sur couche mince
CMD	chemical manganese dioxide
<i>m-</i> CPBA	acide méta-chloroperbenzoïque
CSA	acide camphosulfonique
δ	déplacement chimique
DCC	N,N'-dicyclohéxylcarbodiimide
DCM	dichlorométhane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEAD	di-éthyl azodicarboxylate
DHQ	dihydroquinine
DHQD	dihydroquinidine
DIBAL	hydrure de di <i>iso</i> butylaluminium
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	diméthylformamide
DMP	périodinane de Dess Martin
DMSO	diméthylsulfoxyde
d.e.	excès diastéréomérique
e.e.	excès énantiomérique
eq.	equivalent
Et	éthyle
EWG	groupement électroattracteur

ABREVIATIONS

GP	groupement protecteur
h	heure
HF.pyr	complexe de fluorue d'hydrogène-pyridine
HMPT	héxaméthylphosphotriamide
HPA	hétéropolyanions
HPLC	chromatographie liquide haute pression
HRMS	spéctrométrie de masse haute résolution
HREIMS	spéctrométrie de masse à impact élctronique haute résolution
Hz	hertz
lpc	<i>iso</i> pinocamphéyle
IR	infra-rouge
J	constante de couplage
L	ligand neutre
LDA	di <i>iso</i> propylamidure de lithium
LiHMDS	héxaméthyldisilylamidure de lithium
т	méta
MBT	2-mercaptobenzothiazole
Me	méthyle
min	minute
mol%	pourcentage molaire
Ms	mésyle
MS	spéctrométrie de masse
Mes	mésityle
MW	micro-ondes
n	nombre de CH <sub>2</sub>
NaHMDS	héxaméthyldisilylamidure de sodium
NBS	N-bromosuccinimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMO	N-méthylmorpholine-N-oxyde
NMP	N-méthylmorpholine
NOE	nuclear overhauser effect
Nu	nucléophile
p	para
PCC	chlorochromate de pyridinium

Ph	phényle
PHAL	phthalazine
PMB	<i>p</i> -méthoxybenzyle
PMP	<i>p</i> -méthoxyphényle
PEG	polyéthylène glycol
PNB	para-nitrobenzyle
Pyr.	pyridine
PYR	diphénylpyrimidine
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> propyle
Quant.	quantitatif
RCM	réaction de métathèse cyclisante
Rdt	rendement
réf.	référence
Rf	rapport frontal
RMN	résonnance magnétique nucléaire
ROM	métathèse d'ouverture de cycle
ROMP	métathèse d'ouverture de cycle polymérisante
RSA	relation structure-activité
ТА	température ambiante
TBAF	fluorurue de tétrabutylammonium
TBDPS	tert-butyldiphénylsilyle
TBS=TBDMS	tert-butyldiméthylsilyle
ТВНР	hydroperoxyde de tert-butyle
TES	triéthylsilyle
TEMPO	2,2,6,6-tétrabutylpipéridin-1-oxyle
Tf	trifluorométhane sulfonate
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
THP	tétrahydropyranyle
TIPS	tri <i>iso</i> propylsilyle
TMS	triméthylsilyle
TPAP	perruthénate de tétrapropylammonium
Ts	tosyle
W	watt

# INTRODUCTION

INTRODUCTION

#### INTRODUCTION

La chimie des produits naturels est un domaine qui suscite l'intérêt du chimiste organicien depuis plus d'un siècle. Les progrès réalisés dans le domaine des techniques analytiques ont permis d'identifier et de caractériser des molécules naturelles de plus en plus complexes. La structure originale, combinée à la faible abondance et à une activité biologique intéressante de certaines de ces molécules font de ces substances naturelles des cibles synthétiques attractives pour le chimiste organicien. Outre la satisfaction et la reconnaissance qu'elles peuvent lui apporter, la réalisation et la réussite d'une synthèse de molécule naturelle permettent également au chimiste de valider la structure initiale qui lui a été proposée et lui offrent la possibilité de travailler sur l'architecture et d'élaborer grâce à une étude structure - activité des composés dotés d'une haute activité biologique.

C'est dans ce cadre de recherche que s'insèrent ces travaux de thèse. Le mycothiazole-4,19-diol, découvert en 2006, est une molécule naturelle isolée de l'éponge marine cacos*pongia mycofijiensis* dont il n'existe à ce jour aucune synthèse décrite, contrairement au mycothiazole, molécule naturelle de structure voisine et isolée de la même éponge marine en 1988.



Mycothiazole-4,19-diol

Depuis l'élucidation de sa structure et la découverte de ses activités biologiques, le mycothiazole a été à l'origine de nombreuses études, dont deux synthèses totales et de nombreuses approches synthétiques. Les différentes études réalisées pour l'obtention de cette molécule naturelle seront décrites dans le premier chapitre de ce manuscrit.

La structure originale et encore non totalement élucidée du mycothiazole-4,19-diol, combinée à une activité biologique potentielle, font de cette molécule une cible intéressante. L'objectif de ces travaux de thèse est d'effectuer la synthèse de cette molécule, avec comme principal enjeu la construction du motif diol-1,2 allylique. Au total, quatre déconnections ont été étudiées. Pour chacune d'entre elles, plusieurs approches ont été effectuées afin de

INTRODUCTION

construire de manière efficace et élégante le squelette du mycothiazole-4,19-diol. Ces travaux feront l'objet du second chapitre de ce manuscrit, ainsi que la description de la stratégie développée, la construction des synthons clés et la présentation des résultats obtenus pour chacune des déconnections étudiées.

Parallèlement aux travaux concernant les approches synthétiques vers le mycothiazole-4,19diol, une étude sur l'utilisation du palladium en synthèse organique a également été effectuée au cours cette thèse. Parmi les nombreux systèmes catalytiques dans lesquels ce métal intervient, nous nous sommes intéressés à l'oxydation aérobique des alcools en leurs dérivés carbonylés. Le troisième chapitre de ce manuscrit sera consacré à cette réaction. Après une introduction succincte sur les systèmes catalytiques existants, nous présenterons un nouveau système élaboré au laboratoire, permettant l'oxydation sélective des alcools allyliques. Une étude supplémentaire réalisée sur l'utilisation du palladium en réactions séquentielles sera également discutée à la fin de ce chapitre avec la présentation d'un processus oxydation aérobique-formation de liaison C-C par couplage de Heck développé dans le cadre de ces travaux de thèse.

# CHAPITRE I

# PRESENTATION DU MYCOTHIAZOLE ET DE SES DERIVES

### I. PRESENTATION DU MYCOTHIAZOLE ET DE SES DERIVES

### I.1 Isolement, structure et composés apparentés

### I.1.1 Contexte général

Les océans couvrent 71% de la surface terrestre et abritent une biodiversité d'une grande richesse. A ce jour, la biodiversité animale marine couvre 80% des ordres zoologiques. Le milieu aquatique et plus particulièrement marin possède une chimiodiversité remarquable. Par exemple, les organismes fixés et leurs microorganismes associés tels que les spongiaires (éponges) possèdent de nombreuses molécules originales dotées le plus souvent de propriétés biologiques intéressantes. Actuellement, environ 17000 molécules ont été isolées et caractérisées à partir d'organismes marins avec une majorité de molécules provenant du phylum des spongiaires (37%).

De ce fait, au cours de ces dernières années, les produits naturels d'origine marine ont fait l'objet d'un fort intérêt auprès de la communauté scientifique. De nombreuses études sont réalisées sur la connaissance du milieu marin, sur la biodiversité de ses invertébrés, sur la chimie de ses produits naturels (extraction, purification, identification, synthèse) et l'évaluation de leur activité biologique.

### I.1.2 Découverte du mycothiazole et de ses propriétés biologiques

Le mycothiazole (I-1) a été isolé pour la première fois en 1988, de l'éponge marine cacos*pongia mycofijiensis*, dans les îles du Vanuatu, par l'équipe de Crews.<sup>1</sup>





Figure I-1 : Structure du mycothiazole

Sa présence a également été détectée en 2001 dans une autre éponge marine appelée *dactylospongia.*<sup>2</sup> A ce jour, il existe peu de données sur les propriétés biologiques du mycothiazole (**I-1**). Néanmoins, les rares résultats obtenus sont encourageants. Le

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Crews, P.; Kakou, Y.; Quiñoà, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4365.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Cutignano, A.; Bruno, I.; Bifulco, G.; Casapullo, A.; Debitus, C.; Gomez-Paloma, L.; Riccio, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 775.

mycothiazole (I-1) présente en effet une activité antihelminthique *in vitro* contre un parasite gastro-intestinal présent chez le rat : *Nippostrongylus brasiliensis*. Ce ver parasite de l'intestin possède de grandes similitudes avec certains ankylostomes présents chez l'homme (*Necator americanus* et *Ancylostoma duodenale*). L'évaluation de son pouvoir biologique sur le panel de 60 lignées cellulaires du NCI (National Cancer Institute, USA) a également révélé que le mycothiazole (I-1) présente de très bonnes activités et sélectivités sur de petites cellules cancéreuses du poumon, comme le DMS 114 ou sur d'autres cellules comme le NCI-H23.<sup>3</sup>

### I.1.3 Structure initiale du mycothiazole

La structure initiale du mycothiazole (Figure I-2) a été déterminée après de nombreuses études de RMN et de spectrométrie de masse HREIMS.



Figure I-2 : Structure initiale du mycothiazole I-2

Les principales caractéristiques de cette molécule sont un motif thiazole disubstitué en position 2 et 4,<sup>4</sup> avec deux chaînes acycliques polyinsaturées. La chaîne portée par le carbone C4 est constituée de six carbones avec un motif diénique non conjugué : une oléfine terminale (C18-C19) et une double liaison de configuration (*E*) (C15-C16). Nous verrons par la suite que la configuration de cette double liaison a été réexaminée et ajustée en géométrie (*Z*). La chaîne portée par le carbone C2 est constituée quant à elle d'un carbone quaternaire portant un groupement *gem*-diméthyle, un alcool homoallylique de configuration (*R*) porté par le carbone C7, un motif diénique conjugué comportant une insaturation disubstituée de configuration (*Z*) (C9-C10), un groupement méthylène (C11-C20) et enfin un carbamate de méthyle porté par le carbone C13.

En 1988, année de sa découverte, le mycothiazole était la première molécule naturelle isolée à posséder un motif thiazole, disubstitué en position 2 et 4. Depuis, d'autres molécules

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Les resultats du NCI sur le mycothiazole peuvent être consultés sur Internet à <u>http://dtp.nci.nih.gov</u>, nombre NCS : 647640.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> La numérotation des atomes a été choisie afin de respecter les positions classiques des atomes du motif thiazole (C2,C4,C5).

portant ce même motif ont également été isolées, comme la patéamine (I-3),<sup>5</sup> le nostocyclamide (I-4),<sup>6</sup> l'amythiamicine D  $(I-5)^7$  et le largazole (I-6),<sup>8</sup> et sont à l'origine de nombreuses études dues à des activités biologiques intéressantes (Figure I-3).



Amythiamicine D (I-5)

Figure I-3 : molécules naturelles possédant un motif thiazole disubstitué en position 2,4

### I.1.4 <u>Correction de la structure du mycothiazole et isolement de son</u> <u>analogue dihydroxylé</u>

La première synthèse totale du mycothiazole a été réalisée en 2000 par l'équipe de Shioiri et a permis de déterminer la configuration (R) du centre stéréogène porté par le carbone C7.<sup>9</sup> Cette synthèse, qui sera expliquée en détail dans la seconde partie de ce chapitre, met en évidence quelques incohérences sur le pouvoir rotatoire ainsi que sur les déplacements chimiques en RMN <sup>13</sup>C de deux carbones allyliques (C14 et C17) entre le produit naturel

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Northcote, P. T.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6411.

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> Todorova, A. K.; Jüttner, F.; Linden, A.; Plüss, T.; von Philipsborn, W. J. Org. Chem. **1995**, *60*, 7891.

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> Shimanaka, K.; Takahashi, Y.; linuma, H.; Naganawa, H.; Takeuchi, T. *J. Antibiotics* **1994**, *47*, 1145.

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> Taori, K.; Paul, V. J.; Luesch, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*,1806.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> (a) Sugiyama, H.; Yokokawa, F.; Shioiri, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2149; (b) Sugiyama, H.; Yokokawa, F.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6579.

isolé et le produit synthétisé. Pour expliquer ces différences, l'équipe de Shioiri émet l'hypothèse d'une éventuelle instabilité du mycothiazole, faussant ainsi les analyses finales.

En 2006, l'équipe de Crews travaille de nouveau sur la structure du mycothiazole et montre après analyse RMN (expériences NOE et mesure des constantes de couplage en RMN <sup>1</sup>H 600 MHz) que l'insaturation C15-C16 est en réalité de configuration (*Z*) (Figure I-1).<sup>10</sup> Ce résultat montre ainsi que les échantillons du produit naturel et du produit synthétisé sont des isomères, expliquant ainsi les disparités observées.

Au cours de cette étude sur la structure du mycothiazole, l'équipe de Crews a également mis en évidence l'existence de nouveaux composés présents dans l'éponge marine cacos*pongia mycofijiensis* des îles du Vanuatu. Outre les composés isolés et analysés au cours d'études antérieures, comme la latrunculine A (**I-7**),<sup>11</sup> les fijianolides A (**I-8**) et B (**I-9**)<sup>12</sup> et le mycothiazole (**I-1**), trois nouveaux produits ont été observés. Une analyse par LCMS a montré la présence de produits polaires, avec une valeur de *m/z* supérieure de 34 unités par rapport au mycothiazole, laissant présager des dérivés dihydroxylés du mycothiazole. Seul un de ces trois produits, le mycothiazole-4,19-diol (**I-10**) a pu être purifié en quantité suffisante pour être analysé et caractérisé (Figure I-4).



Figure I-4 : Molécules extraites du Cacospongia mycofijiensis des îles du Vanuatu

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> Sonnenschein, R. N.; Johnson, T. A.; Tenney, K.; Valeriote, F. A.; Crews, P. J. Nat. Prod. 2006, 69, 145.

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup> Amagata, T.; Johnson, T. A.; Cichewicz, R. H.; Tenney, K.; Mooberry, S. L.; Media, J.; Edelstein, M.; Valeriote, F. A.; Crews, P. J. Med. Chem. **2008**, *51*, 7234.

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> Johnson, T. A.; Tenney, K.; Cichewicz, R. H.; Morinaka, B. I.; White, K. N.; Amagata, T.; Subramanian, B.; Media, J.; Mooberry, S. L.; Valeriote, F. A.; Crews, P. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3795.

#### I.1.5 <u>Structure du mycothiazole-4,19-diol</u>

La structure initiale du mycothiazole-4,19-diol (**I-10**) a été déterminée après de nombreuses études de RMN et par comparaison avec les données spectrales du mycothiazole (**I-1**) (Figure I-5).



Figure I-5 : Structure du mycothiazole-4,19-diol (I-10)

Les principales caractéristiques de cette molécule sont un motif thiazole disubstitué en position 10 et 12,<sup>13</sup> avec deux chaînes acycliques polyinsaturées. La chaîne portée par le carbone C12 est identique à celle du mycothiazole (**I-1**). Elle est constituée de 6 carbones avec un motif diénique non conjugué : une oléfine terminale (C17-C18) et une double liaison de configuration (*Z*) (C14-C15). La chaîne portée par le carbone C10 est constituée quant à elle d'un carbone quaternaire portant un groupement *gem*-diméthyle, un alcool homoallylique dont la configuration est supposée (*R*), par analogie biosynthétique avec le mycothiazole. L'insaturation entre les carbones C5-C6 possède une configuration (*E*). La position allylique en C4 est constituée d'un centre quaternaire, portant un motif diol-1,2. Enfin, l'extrémité de cette chaîne acyclique est constituée d'un carbamate de méthyle porté par le carbone C2. Due à une certaine instabilité, cette molécule n'a pas pu être étudiée davantage par l'équipe de Crews. La nature des deux centres stéréogènes portés par les carbones C4 et C8 reste donc à être déterminée afin d'élucider la structure complète.

La très faible abondance du mycothiazole-4,19-diol (**I-10**), combinée à une activité biologique potentielle et une structure encore non totalement élucidée, font de cette molécule une cible intéressante en synthèse organique. La synthèse de cette molécule naturelle constitue l'objectif de cette thèse et le travail réalisé en vue de l'obtenir sera présenté dans le chapitre II de ce manuscrit.

A l'heure où ce manuscrit est rédigé, aucune synthèse totale ni partielle du mycothiazole-4,19-diol (**I-10**) n'a encore été publiée. La partie suivante est donc consacrée à la description des différentes synthèses totales du mycothiazole, dont certaines parties du squelette sont communes avec celles du mycothiazole-4,19-diol (**I-10**).

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup> La numérotation des atomes a été choisie afin de respecter la numérotation et la nomenclature employées par Crews.

### I.2 Synthèses totales et approches synthétiques du mycothiazole

Une des principales difficultés dans la synthèse du mycothiazole réside dans la construction du segment C7-C20 (Figure I-6).



Figure I-6 : Mycothiazole et son motif diénique

Ce motif, qui est un diénol homoallylique et conjugué de configuration (*Z*) est présent dans une grande variété de molécules naturelles bioactives, comme la dictyostatine (**I-11**),<sup>14</sup> la néodihydrohistrionicotoxine (**I-12**)<sup>15</sup> et le discodermolide (**I-13**)<sup>16</sup> (Figure I-7).



Discodermolide (I-13)

Figure I-7 : molécules naturelles possédant un motif diénol conjugué homoallylique de configuration (Z)

De nombreuses méthodes, stéréosélectives<sup>17</sup> ou non,<sup>18</sup> permettant l'accès à ce motif sont décrites dans la littérature. Dans la suite, les deux synthèses totales ainsi que les cinq

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> Paterson, I.; Britton, R.; Delgado, O.; Meyer, A.; Poullennec, K. G. Angew. Chem., Int. Ed. 2004, 43, 4629.

<sup>&</sup>lt;sup>15</sup> Tokuyama, T.; Yamamoto, J.; Daly, J. W.; Highet, R. J. *Tetrahedron* **1983**, 39, 49.

<sup>&</sup>lt;sup>16</sup> (a)Gunasekera, S. P.; Gunasekera, M.; Longley, R. E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4912; (b) Gunasekera, S. P.; Gunasekera, M.; Longley, R. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1346.

<sup>&</sup>lt;sup>17</sup> Le Flohic, A.; Meyer, C.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9017.

<sup>&</sup>lt;sup>18</sup> (a) Katz, T. J.; Sivavec, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 737; (b) Rodriguez-Conesa, S.; Candal, P.; Jiménez, C.; Rodríguez, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6699.

approches synthétiques du mycothiazole seront présentées en détail. Il est à noter que les synthèses décrites ont été publiées avant la correction de la géométrie de l'insaturation entre les carbones C15-C16. De ce fait, le motif diénique non conjugué est préparé avec une configuration (*E*). A ce jour, aucune synthèse du mycothiazole (**I-1**) n'a été publiée depuis la correction de la structure. Cependant, cette molécule fait toujours l'objet de nombreuses recherches, notamment auprès de la communauté biochimiste afin de déterminer toutes ses propriétés biologiques.<sup>19</sup>

### I.2.1 Synthèse totale par Shioiri

### I.2.1.1 Approche rétrosynthétique

En 2000, le groupe de Shioiri décrit la première synthèse totale du mycothiazole.<sup>9</sup> Les étapes clés sont un couplage de Stille entre les fragments C11-C13 (**I-14**) et C10-C19 (**I-15**) pour construire le diénol conjugué de configuration (*Z*), une aldolisation diastéréosélective sur l'aldéhyde (**I-16**) pour le contrôle du centre stéréogène C7, deux autres couplages de Stille pour la construction de la chaîne latérale 2,5-hexadiénique et une oxydation de la thiazolidine en thiazole par action de CMD (Chemical Manganese Dioxide) (Schéma I-1).<sup>20</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>19</sup> Sashidhara, K. V.; White, K. N.; Crews, P. J. Nat. Prod. **2009**, 72, 588.

<sup>&</sup>lt;sup>20</sup> (a) Hamada, Y.; Shibata, M.; Sugiura, T.; Kato, S.; Shioiri, T. *J.Org. Chem.* **1987**, *5*2, 1252; (b) Aoyama, T.; Sonoda, N.; Yamauchi, M.; Toriyama, K.; Anzai, A.; Ando, A.; Shioiri, T. *Synlett* **1998**, 35.



Schéma I-1 : Rétrosynthèse du mycothiazole selon Shioiri

### I.2.1.2 Synthèse du fragment C10-C19

La synthèse débute par la formation du motif thiazole (**I-18**), obtenu en sept étapes à partir de l'hydroxypivalate de méthyle. L'aldéhyde (**I-20**), obtenu facilement en trois étapes, est condensé sur l'ester de méthyle de la L-cystéine pour donner la thiazolidine (**I-21**), sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères avec un rendement de 71% sur les quatre étapes. L'oxydation de la thiazolidine (**I-21**) par du CMD donne le thiazole (**I-22**) avec un rendement de 62%. Ce CMD utilisé est du dioxyde de manganèse industriel, et s'avère être un réactif performant.<sup>20</sup> Cependant, cette étape nécessite des précautions particulières : des traces d'eau contenues dans le MnO<sub>2</sub> sont à l'origine d'une hydrolyse de la thiazolidine (**I-20**). Un entraînement azéotropique de l'eau dans le benzène permet d'activer le MnO<sub>2</sub> et s'avère être une opération indispensable afin d'éviter cette réaction secondaire. Enfin, une réduction de la fonction ester, suivie d'une bromation de l'alcool correspondant permet d'obtenir le thiazole désiré (**I-18**) (Schéma I-2).



(a)TBDPSCI, imidazole, DMF, TA, 14 h; (b) DIBAL,  $Et_2O$ , -78°C, 30 min; (c) pyridine.SO <sub>3</sub>, DMSO,  $Et_3N$ ,  $CH_2CI_2$ , TA, 20 min; (d) H-L-Cys-OMe.HCI,  $Et_3N$ , toluène, TA, 12 h; (e) CMD, pyridine, benzène, reflux, 12 h; (f) DIBAL,  $Et_2O$ , -78°C, 30 min; (g) Ms <sub>2</sub>O,  $Et_3N$ ,  $CH_2CI_2$ , 0°C, 20 min puis LiBr, acétone, TA, 1 h; (h) CBr <sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>,  $CH_2CI_2$ , TA, 10 min.

Schéma I-2 : Synthèse du thiazole I-18

La suite de la synthèse consiste à travailler sur la chaîne latérale portée par le carbone C4. Un premier couplage de Stille avec le vinylstannane (**I-19**) obtenu à partir de l'alcool propargylique,<sup>21</sup> donne l'adduit (**I-23**) avec un excellent rendement. Une bromation de l'alcool allylique suivie d'un second couplage de Stille avec le tri-*n*-butylvinylstannane donne le composé diénique (**I-24**). Enfin, une déprotection de l'éther silylé suivie d'une oxydation de l'alcool correspondant donne l'aldéhyde (**I-16**) (Schéma I-3).



(a)  $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$  (10 mol%), NMP, TA, 10 min; (b)  $CBr_4$ ,  $PPh_3$ ,  $CH_2Cl_2$ , TA, 10 min; (c) tri-*n*-butylvinylstannane,  $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$  (10 mol%), NMP, TA, 40 min; (d) TBAF, THF, 55 °C, 2 h; (g) pyridine.SO<sub>3</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TA, 20 min.

Schéma I-3 : Synthèse de l'aldéhyde I-16

<sup>&</sup>lt;sup>21</sup> (a) Jung, M. E.; Light, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3851; (b) Oddon, G.; Uguen, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1153.

La construction du centre stéréogène du mycothiazole (**I-2**) est réalisée par une réaction d'aldolisation diastéréosélective sur l'aldéhyde (**I-16**) impliquant l'auxiliaire chiral de Nagao<sup>22</sup> (**I-17**). L'aldol « non-Evans » (**I-25**) est alors obtenu, comme le prédisent les travaux de Crimmins (Schéma I-4).<sup>23</sup> La configuration absolue du centre créé est déterminée par l'utilisation des sels de Mosher modifiés.<sup>24</sup>



(a) Sn(OTf)<sub>2</sub>, *N*-éthylpipéridine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -45 à -15℃, 3h.

Schéma I-4 : Contrôle du centre stéréogène du mycothiazole (I-2)

Les trois dernières étapes pour l'obtention du synthon (**I-15**) consistent à protéger la fonction hydroxyle du composé (**I-25**) sous forme d'éther silylé et à cliver la copule chirale par réduction au DIBAL pour donner l'aldéhyde correspondant, avec un rendement de 86%. L'homologation stéréosélective de cet aldéhyde par une réaction de Wittig avec l'(iodométylène)-triphénylphosphorane dans les conditions de Stork<sup>25</sup> permet d'obtenir l'iodure vinylique (**I-15**) avec une configuration (*Z*) et un rendement de 82% (Schéma I-5).



(a) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0  $^{\circ}$ C, 30 min; (b) DIBAL, toluène, -78  $^{\circ}$ C, 1 h; (c ) Ph<sub>3</sub>P<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>I.I<sup>-</sup>, NaHMDS, HMPT, THF, -78  $^{\circ}$ C, 1 h.

Schéma I-5 : Synthèse de l'iodure vinylique (I-15)

#### I.2.1.3 Synthèse du fragment C11-C13

Le fragment C11-C13 est obtenu en cinq étapes à partir du 3-butyn-1-ol. Une addition de type Markovnikov d'acide iodhydrique généré dans les conditions d'Ishii<sup>26</sup> suivie d'une

<sup>&</sup>lt;sup>22</sup> (a) Nagao, Y.; Yamada, S.; Kumagai, T.; Ochiai, M.; Fujita, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1418; (b) Nagao, Y.; Hagiwara, Y.; Kumagai, T.; Ochiai, M.; Inoue, T.; Hashimoto, K.; Fujita, E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2391.

<sup>&</sup>lt;sup>23</sup> (a) King, B. W.; Tabet, E. A.; Crimmins, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883; (b) Chaudhary, K.; Crimmins, M. T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 775.

<sup>&</sup>lt;sup>24</sup> Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092.

<sup>&</sup>lt;sup>25</sup> Stork, G.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2173.

<sup>&</sup>lt;sup>26</sup> Kamiyama, N.; Chikami, Y.; Ishii, Y. Synlett **1990**, 675.

tosylation<sup>27</sup> donne l'iodure vinylique (**I-26**) avec un rendement de 55% sur les deux étapes. Une substitution nucléophile du tosylate par l'azoture de sodium suivie d'une réduction de l'azide obtenu par PPh<sub>3</sub> donne l'amine primaire qui est directement engagée avec le chlorure de méthoxycarbonyle afin de former le carbamate (**I-27**). Un échange iode-étain catalysé au Pd(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en présence de (Me<sub>3</sub>Sn)<sub>2</sub> permet d'obtenir le composé (**I-14**) (Schéma I-6).<sup>28</sup>



(a) TMSCI, NaI, H<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>CN, TA, 1 h; (b) TsCI, Et<sub>3</sub>N, Me<sub>3</sub>N.HCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0  $\degree$ , 1 h; (c) NaN <sub>3</sub>, DMF, TA, 2 h, puis 50  $\degree$ , 3 h; (d) PPh <sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, THF, TA, 12 h puis CICO<sub>2</sub>Me, Et<sub>3</sub>N, TA, 4h; (e) Me<sub>3</sub>SnSnMe<sub>3</sub>, Pd(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mol%), NMP, TA, 4 h.

Schéma I-6 : Synthèse du fragment C11-C13

#### I.2.1.4 Synthèse du mycothiazole

Les premiers essais de couplage final des synthons (I-14) et (I-15) en présence de Pd(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> n'ont pas abouti au produit souhaité et seule une dégradation du dérivé d'étain (I-14) est observée lors d'une augmentation de température. L'utilisation des conditions de Corey<sup>29</sup> permet de surmonter cet échec et ainsi d'obtenir le produit souhaité avec un bon rendement. Ces conditions sont basées sur l'ajout de CuCl et de LiCl dans le milieu, augmentant ainsi la cinétique de l'étape de transmétallation pour donner lieu au produit de couplage. Une dernière étape de déprotection du groupement silylé permet d'achever la synthèse totale du mycothiazole (Schéma I-7).



(a) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (40 mol%), CuCl, LiCl, DMSO, TA, 15 h; (b) TBAF, THF, TA, 2 h.

Schéma I-7 : Synthèse totale du mycothiazole (I-2)

<sup>&</sup>lt;sup>27</sup> Yoshida, Y.; Sakakura, Y.; Aso, N.; Okada, S.; Tanabe, Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2183.

<sup>&</sup>lt;sup>28</sup> Azizian, H.; Eaborn, C.; Pidcock, A. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *215*, 49.

<sup>&</sup>lt;sup>29</sup> Han, X.; Stoltz, B. M.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7600.
#### I.2.1.5 Conclusion sur la synthèse totale de Shioiri

La synthèse totale du mycothiazole (**I-2**) réalisée par le groupe de Shioiri est convergente, concise et efficace, avec un rendement global de 7,9% sur les dix-huit étapes (séquence linéaire la plus longue) et un contrôle total du centre stéréogène et des insaturations disubstituées. Les disparités observées sur le pouvoir rotatoire ainsi que sur les déplacements chimiques en RMN <sup>13</sup>C de deux carbones allyliques (C14 et C17) entre le produit naturel isolé et le produit synthétisé ne sont pas dues à une instabilité de la molécule mais bien à une erreur de caractérisation de la molécule naturelle.<sup>10</sup>

#### I.2.2 Synthèse totale par Cossy

#### I.2.2.1 Approche rétrosynthétique

La synthèse totale du mycothiazole (**I-2**) réalisée par le groupe de Cossy s'appuie fortement sur leurs travaux réalisés au préalable sur la réactivité des sultones insaturées générées à partir d'alcools insaturés par RCM.<sup>17,30</sup> Cette méthodologie permet de synthétiser de façon élégante des motifs diénols conjugués, allyliques, homoallyliques ou bis-homoallyliques de configuration (*Z*) (Schéma I-8). L'avantage majeur de cette approche est qu'il est possible d'introduire un groupement  $R_2$  au cours du processus, et ainsi de fonctionnaliser le diène en position terminale. Cette stratégie est donc applicable à la construction du segment C7-C20 du mycothiazole (**I-2**) et constitue l'étape clé de la synthèse totale du groupe de Cossy.



Schéma I-8 : Synthèse de diénols conjugués de configuration (Z)

Les autres étapes clés lors de cette synthèse sont une réaction de Schmidt sur l'acide (**I-28**) pour l'introduction du carbamate de méthyle en C13, un couplage de Stille sur le dérivé bromé (**I-30**) pour introduire la chaîne latérale 2,5-hexadiénique et une allylation énantiosélective pour le contrôle du centre stéréogène C7 (Schéma I-9).

<sup>&</sup>lt;sup>30</sup> Le Flohic, A.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 339.



Schéma I-9 : Rétrosynthèse du mycothiazole (I-2) selon Cossy

#### I.2.2.2 Synthèse du fragment C10-C19

La synthèse commence par une substitution régiosélective du brome en C2 du 2,4dibromothiazole (**I-31**) par le magnésien du chlorure de prényle. Cette substitution se déroule avec une transposition allylique<sup>31</sup> et donne l'oléfine (**I-32**) avec un rendement de 87%. Une coupure oxydante de l'oléfine terminale suivie d'une addition nucléophile du magnésien du bromure d'allyle conduit à l'alcool homoallylique secondaire (**I-34**) correspondant qui est alors protégé sous forme d'éther silylé pour aboutir au composé (**I-35**).

<sup>&</sup>lt;sup>31</sup> Florio, S.; Epifani, E.; Ingrosso, G. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4527.



(a)  $(Me)_2C=CHCH_2MgCI,THF, 0$ °C; (b) OsO 4, NMO, *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O, TA; (c) NalO<sub>4</sub>, THF/H<sub>2</sub>O; (d) H<sub>2</sub>C=CHCH<sub>2</sub>MgCI, THF, -78°C; (e) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH <sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C.

Schéma I-10 : Synthèse de I-35

La stratégie envisagée dans la construction de la chaîne latérale est de réaliser la déconnection C14-C15. Cette alternative nécessite dans un premier temps d'homologuer le composé (I-35) par une réaction de formylation. L'utilisation de l'Et<sub>2</sub>O s'avère être indispensable pour réaliser cette transformation, conduisant au composé (I-36) avec un bon rendement de 85%. Le THF est un solvant trop coordinant et conduit à de nombreux sous produits. Une réduction au DIBAL de l'aldéhyde (I-36) suivie d'une bromation de l'alcool correspondant permet d'obtenir le composé (I-37). La chaîne latérale 2,5-hexadiénique peut alors être installée en une seule étape, par un couplage de Stille entre le dérivé bromé (I-37) et le dérivé d'étain ((*E*)-I-38) obtenu en quatre étapes à partir de l'acétylure de trimétylsilyle. Enfin une étape de déprotection de l'éther silylé par le TBAF permet d'obtenir l'alcool homoallylique (I-29) (Schéma I-11).



(a) *t*-BuLi, Et<sub>2</sub>O, -78℃ puis DMF; (b) DIBAL, Et<sub>2</sub>O, -78℃; (c) PPh<sub>3</sub>, CBr<sub>4</sub>, 2,6-lutidine, MeCN; (d) PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub>, NMP, (**I-38**); (e) TBAF, THF, 50℃; (f) EtMgBr, allyIMgBr, CuBr.SMe<sub>2</sub>, THF, 50℃; (g) DIBAL, Et<sub>2</sub>O, 40℃ puis I<sub>2</sub>, THF; (h) MeONa, MeOH, 40℃ (i) *t*-BuLi, Et<sub>2</sub>O, -78℃ à 20℃ puis *n*-Bu<sub>3</sub>SnCl, TA.

Schéma I-11 : Synthèse du fragment C10-C19

#### I.2.2.3 Synthèse du fragment C7-C20

En accord avec la méthodologie développée par le groupe de Cossy, l'alcool homoallylique (**I-29**) est le précurseur potentiel du motif diénol conjugué du mycothiazole (**I-2**). Afin de

réaliser l'étape clé, le composé (**I-29**) est transformé en sultone (**I-39**) *via* une séquence en deux étapes : formation du sulfonate intermédiaire et RCM catalysée avec le catalyseur de Grubbs de seconde génération **G**<sub>II</sub>. L'étape suivante consiste à alkyler la sultone formée par le 1,1-diméthoxy-3-iodopropane (**I-40**). La fonction acétal portée par ce composé commercial est le précurseur du groupement carbamate en C13. L'alkylation de la sultone (**I-39**) nécessite l'utilisation du LiHMDS et du HMPT en *co*-solvant afin d'obtenir majoritairement la sultone monoalkylée (**I-41**) avec un bon rendement de 76%. Une déprotonation au *n*-BuLi à basse température suivie d'une alkylation avec l'espèce carbénique ICH<sub>2</sub>MgCl (générée à partir de CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub> et de *i*-PrMgCl) permet l'obtention du composé (**I-42**). L'espèce carbénique ICH<sub>2</sub>MgCl se comporte dans un premier temps comme un électrophile puis le réactif de Grignard généré par l'alkylation engendre une β-élimination et une perte de SO<sub>2</sub> conduisant ainsi au diénol conjugué (**I-42**) avec un rendement de 60% (Schéma I-12).



(a) AllyISO<sub>2</sub>Cl, DMAP, THF, TA; (b) **G**<sub>II</sub>, benzène, 70℃; (c) LiHMDS, (**I-43**), THF/HMPA; (d) *n*-BuLi, THF, -78℃ puis ICH<sub>2</sub>MgCl, -78℃.

Schéma I-12 : Synthè	ese du diénol (I-42
----------------------	---------------------

Le reste de la synthèse porte sur la construction du groupement carbamate. Une hydrolyse acide de l'acétal (**I-42**) suivie d'une oxydation de Pinnick<sup>32</sup> de l'aldéhyde correspondant génère l'acide carboxylique (**I-28**). Ce composé extrêmement instable est directement engagé dans l'étape suivante afin de former l'azide (**I-43**). Un réarrangement de Curtius initié par un chauffage au reflux conduit à l'isocyanate (**I-44**). Ce composé s'avère être stable et un excès de MeOH est nécessaire pour conduire au mycothiazole (**I-2**) (Schéma I-13).

<sup>&</sup>lt;sup>32</sup> Bal, B. S.; Childers, W. E., Jr.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091.



I-2

(a) PPTS, THF/H<sub>2</sub>O, 50°C; (b) NaClO<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, amylène, *t*BuOH/H<sub>2</sub>O, 0°C; (c) DPPA, Et <sub>3</sub>N, toluène, TA 1h, 110°C 1h; (d) MeOH, reflux 1h, (e) MeOH (excès), TA 1h.

Schéma I-13 : Synhèse du Mycothiazole (I-2).

#### I.2.2.4 Approche formelle énantiosélective

Afin de contrôler l'unique centre stéréogène du mycothiazole (**I-2**), le groupe de Cossy a développé une approche formelle énantiosélective avec la préparation de l'alcool homoallylique optiquement enrichi ((*R*)-I-34). Une allylation énantiosélective a donc été envisagée et deux méthodes ont été appliquées sur l'aldéhyde (**I-33**).

Un premier essai a été réalisé selon la méthode de Brown avec le (-)-*B*-allyldi*iso*camhénylborane (**I-45**), préparé à partir du (+)-*B*-chlorodi*iso*camphéylborane et du magnésium du bromure d'allyle.<sup>33</sup> Dans ces conditions, l'alcool homoallylique ((*R*)-I-34) est obtenu avec un rendement de 70% et une pureté optique assez faible (e.e. = 54%).

Même si ces résultats peuvent être probablement améliorés en changeant les conditions opératoires, un deuxième essai a été réalisé selon la méthode de Duthaler.<sup>34</sup> En présence du complexe d'allyltitanium (**(S,S)-I-46**), préparé à partir du complexe ((*S,S*)-TADDOL)-CpTiCl) et du magnésien du bromure d'allyle, l'aldéhyde (**I-33**) donne l'alcool homoallylique (**(***R***)-I-34**) avec de biens meilleurs rendement et excès énantiomérique (Rdt = 82%, e.e. = 99%) (Schéma I-14).

<sup>&</sup>lt;sup>33</sup> Jadhav, P. K.; Bhat, K. S.; Perumal, T.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 432.

<sup>&</sup>lt;sup>34</sup> (a) Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothe-Streit, P.; Schwarzenbach, F. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, *114*, 2321;
(b) Cossy, J.; BouzBouz, S.; Pradaux, F.; Willis, C.; Bellosta, V. *Synlett* 2002, 1595.



Schéma I-14 : Préparation l'alcool homoallylique ((R)-I-34)

#### I.2.2.5 Conclusion sur la synthèse totale de Cossy

La synthèse totale du mycothiazole (**I-2**) décrite par le groupe de Cossy est réalisée en dixhuit étapes avec un rendement global de 5%. La méthodologie développée sur la réactivité des sultones insaturées permet de construire de façon originale et élégante le motif diénol conjugué et allylique de configuration (*Z*) de (**I-2**). L'allyltitanation utilisée dans l'approche formelle permet d'envisager l'obtention du mycothiazole (**I-2**) avec une grande pureté optique. Enfin, la stratégie utilisée dans cette synthèse devrait permettre l'obtention du mycothiazole (**I-1**), en utilisant un couplage de Stille avec le dérivé d'étain ((**Z)-I-38**)<sup>35</sup> à la place de son isomère ((**E)-I-38**) dans la construction de la chaîne latérale 2,5-hexadiénique.

#### I.2.3 Synthèse du fragment C8-C13 par Rodriguez

#### I.2.3.1 Approche rétrosynthétique

La stratégie du groupe de Rodriguez dans l'obtention du mycothiazole (**I-2**) ainsi que de ses analogues est basée sur une approche convergente entre le bromure allylique (**I-47**) et l'aldéhyde (**I-16**) utilisé lors de la synthèse de Shioiri.<sup>9</sup> En 2001, Rodriguez expose ses résultats sur la synthèse du fragment C8-C13 (**I-47**) obtenu par une réaction de métathèse intermoléculaire entre l'alcyne (**I-48**) et l'alcène (**I-49**) (Schéma I-15).<sup>18b</sup> Ce type de

<sup>&</sup>lt;sup>35</sup> Matsukawa, Y.; Asao, N.; Kitahara, H.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3779.

métathèse croisée, développé par Blechert en 1997,<sup>36</sup> est peu utilisé en synthèse totale et ce pour deux raisons. La première est que la métathèse croisée entre un alcyne et un alcène peut conduire à un mélange d'oléfines, de diènes et de polymères. La seconde est que la stéréosélectivité de la réaction n'est pas contrôlée conduisant le plus souvent à un mélange E/Z de diène. Néanmoins, on peut trouver dans la littérature de belles applications, le plus souvent en processus tandem<sup>37</sup> mais également en synthèse totale.<sup>38</sup>



Schéma I-15 : Analyse rétrosynthétique de Rodriguez

#### I.2.3.2 Optimisation de la réaction de métathèse croisée

Afin d'optimiser la réaction de métathèse croisée entre l'alcyne (**I-48**) et l'alcène (**I-49**), l'équipe de Rodriguez a étudié différents paramètres comme le type de groupement protecteur (GP), la concentration, le solvant, la nature de l'hétéroatome X ainsi que la quantité de catalyseur (Schéma I-16).

<sup>&</sup>lt;sup>36</sup> Stragies, R.; Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2518.

<sup>&</sup>lt;sup>37</sup> (a) Kotha,S.; Singh, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5909; (b) ) Smulik, J. A.; Diver, S. T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 171; (c) Diver, S. T.; Giessert A. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317.

<sup>&</sup>lt;sup>38</sup> Ko, H. M.; Lee, C. W.; Kwon, H. K.; Chung, H. S.; Choi, S. Y.; Chung, Y. K.; Lee, E. Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 2364.



Schéma I-16 : Accès au motif diénique par réaction de métathèse croisée

Tous les essais de métathèse ont été effectués avec le catalyseur de Grubbs 1<sup>ére</sup> génération **G**<sub>I</sub>. Il ressort des résultats obtenus que si X = N, la réaction de couplage n'a lieu qu'avec des rendements très faibles, sans aucune sélectivité E/Z, et ce quelle que soit la nature de l'alcool allylique (forme protégée ou non), la température de réaction, la concentration ou le type de solvant.

Si X = O, le produit de couplage est observé à condition que l'alcool allylique (**I-49**) soit protégé. Ce résultat peut être expliqué par une probable chélation du catalyseur à la fonction hydroxyle libre de l'alcool allylique, entraînant la destruction du système catalytique. Le meilleur résultat de couplage est obtenu lorsque  $GP_1$  = TBDPS (**I-50**),  $GP_2$  = Ts (**I-51**) conduisant ainsi au produit de couplage (**I-52**) avec un rendement de 95% et un ratio E/Z = 1,1/1,0. La réaction a lieu dans le DCM, à température ambiante avec 10 mol% de **G**<sub>I</sub> (Schéma I-17).



(a) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TA, 5h, **G**<sub>I</sub> (10 mol%).

Schéma I-17 : Conditions optimisées pour la métathèse croisée

#### I.2.3.3 Synthèse du fragment C8-C13

A partir des résultats obtenus, l'équipe de Rodriguez s'est penchée sur la synthèse du fragment C8-C13 (I-47). La synthèse commence donc par la préparation des produits (I-50) et (I-51), qui dans les conditions optimisées décrites ci-dessus donnent le produit de couplage (I-52), avec un ratio E/Z = 1,1/1,0. Une substitution nucléophile du tosylate par l'azoture de sodium suivie d'une réduction de l'azide obtenu dans des conditions douces donne l'amine primaire qui est directement engagée avec le chlorure de méthoxycarbonyle

afin de former un mélange de carbamates de méthyle (**I-53**). Une déprotection de l'éther silylé au TBAF donne un mélange des deux alcools allyliques ((*E*)-**I-54**) et ((*Z*)-**I-54**) facilement séparables par chromatographie sur gel de silice imprégnée de nitrate d'argent. Enfin, une dernière étape de bromation de la fonction hydroxyle permet d'achever la synthèse des bromures allyliques ((*E*)-**I-47**) et ((*Z*)-**I-47**) (Schéma I-18).



(a) TsCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N,  $0^{\circ}$ ; (b) TBDPSCl, DMF, Et<sub>3</sub>N, TA; (c) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TA, 10 mol% **G**<sub>1</sub>, 5 h puis Pb(OAc)<sub>4</sub>, 12 h, 94%. (d) i. NaN<sub>3</sub>, DMF, TA puis 50°C, 4 h; ii. PPh<sub>3</sub>, THF/H<sub>2</sub>O; iii. CICOOMe, Et<sub>3</sub>N, 0°C puis TA, 4 h; (e) i. TBAF, THF, 55°C, 2 h; ii. séparation sur SiO<sub>2</sub>-AgNO<sub>3</sub>; (f) CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 min.

Schéma I-18 : Synthèse du fragment C8-C13

#### 1.2.3.4 Conclusion sur la synthèse du fragment C8-C13 de Rodriguez

L'application de la métathèse croisée entre un alcène et un alcyne s'avère être une méthode efficace dans l'obtention du motif diénique du mycothiazole (I-2). L'équipe de Rodriguez a démontré qu'à partir de substrats simples et en peu d'étapes, il est possible d'avoir accès au motif principal du mycothiazole (I-2) ainsi qu'à son analogue géométrique, ce qui peut être mis à profit dans une étude RSA.

#### I.2.4 Synthèse du fragment C7-C19 par Rodriguez

#### I.2.4.1 Approche rétrosynthétique

Suite aux résultats de l'équipe de Crews portant sur la correction de la structure du mycothiazole,<sup>10</sup> le groupe de Rodriguez a travaillé sur la construction de la chaîne latérale 2,5-hexadiénique.<sup>39</sup> C'est ainsi qu'en 2007, deux approches sont présentées en vue de synthétiser le fragment C7-C19 avec la bonne configuration (*Z*). La première stratégie employée est basée sur une séquence couplage catalysé – hydrogénation de Lindlar (voie a) à partir de l'alcyne (**I-55**), tandis que la seconde méthodologie utilise une réaction de Wittig (voie b) à partir de l'aldéhyde (**I-56**) (Schéma I-19).



Schéma I-19 : Analyse rétrosynthétique du fragment C7-C19

#### I.2.4.2 Synthèse du fragment C7-C19 : approche via l'alcyne (I-55)

L'alcyne (**I-55**) est obtenu en huit étapes à partir du 3-hydroxy-2,2-diméthylpropanoate de méthyle. Une étape de protection de la fonction hydroxyle sous forme d'éther silylé suivie d'une saponification et d'un traitement à l'ammoniaque conduit à l'amide (**I-57**). Ce dernier est alors soumis au réactif de Lawesson<sup>40</sup> pour générer la fonction thioamide qui peut alors

<sup>&</sup>lt;sup>39</sup> Rega, M.; Candal, P.; Jiménez, C.; Rodríguez, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 934.

<sup>&</sup>lt;sup>40</sup> Pedersen, B. S.; Lawesson, S. O. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 2433.

réagir avec le bromopyruvate d'éthyle dans le DCM selon la réaction de Hantzsch<sup>41</sup> pour donner le thiazole (**I-58**) avec un rendement modeste de 50%. En utilisant un solvant apolaire comme le THF, la thiazoline intermédiaire est observée par analyse RMN<sup>1</sup>H et est alors déshydratée en présence d'anhydride trifluoroacétique, pour conduire au même thiazole (**I-58**), avec un meilleur rendement de 95%. Une réduction de la fonction ester en présence de DIBAL suivie d'une bromation de la fonction hydroxyle correspondante donne le dérivé bromé (**I-59**) qui est alors transformé en alcyne terminal (**I-55**) en utilisant les conditions de couplage développées par Sarandeses.<sup>42</sup> Enfin, un couplage au bromure d'allyle catalysé au cuivre suivi d'une hydrogénation dans les conditions de Lindlar permet d'achever cette première approche vers le diène (**I-60**), précurseur potentiel de l'aldéhyde (**I-66**).



(a) TBDPSCI, imidazole, DMF; (b) KOH, EtOH; (c) PCI<sub>5</sub>, hexane, puis (NH<sub>3</sub>)<sub>aq.</sub>; (d) Réactif de Lawesson, DCM; (e) BrCH<sub>2</sub>COCO<sub>2</sub>Et, Pyridine, (F<sub>3</sub>CCO)<sub>2</sub>O, THF; (f) DIBAL, Et<sub>2</sub>O, -78 °C; (g) CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, THF; (h)  $\equiv$  MgBr, InCI<sub>3</sub>, Pd(dppf)CI<sub>2</sub>, THF; (i) CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>Br, EtMgBr, CuBr, THF; (j) H<sub>2</sub>, Lindlar, quinoléine,THF/EtOH.

Schéma I-20 : Synthèse du fragment C7-C19, première approche

#### I.2.4.3 Synthèse du fragment C7-C19 : approche via l'aldéhyde (I-56)

La seconde approche permet d'obtenir l'aldéhyde (**I-56**) en six étapes à partir 3-hydroxy-2,2diméthylpropanoate de méthyle. Les trois premières étapes similaires à celles décrites lors de la première stratégie permettent l'obtention de l'amide (**I-61**) (Schéma I-21). Le réactif de Lawesson permet de générer la fonction thioamide qui est alors couplée avec le 4-chloro-3oxobutyrate d'éthyle pour donner le thiazole (**I-62**) avec un très bon rendement. L'aldéhyde (**I-56**) est obtenu en une étape par réduction au DIBAL de l'ester (**I-62**). Une réaction de Wittig avec le bromure de 3-butényltriphénylphosphonium permet de finir cette seconde approche avec l'obtention du diène (**I-63**) pour un rendement de 41%. Pour expliquer ce

<sup>&</sup>lt;sup>41</sup> Schwarz, G. Organic Syntheses **1955**, *3*, 332.

<sup>&</sup>lt;sup>42</sup> (a) Pérez, I.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4155; b) Rodríguez, D. ; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8136.

faible rendement, les auteurs émettent l'hypothèse d'une probable énolisation de l'aldéhyde (**I-56**) lors de la réaction, empêchant ainsi la réaction de Wittig de se faire.



(a) BnBr, NaH; (b) KOH, EtOH; (c) PCl<sub>5</sub>, hexane, puis (NH<sub>3</sub>)<sub>aq.</sub>; (d) Réactif de Lawesson, DCM; (e) CICH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, EtOH, reflux; (f) DIBAL, toluène; (g) CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>Br, *n*-BuLi, THF.

Schéma I-21 : Synthèse du fragment C7-C19, deuxième approche

#### 1.2.4.4 Conclusion sur la synthèse du fragment C7-C19 de Rodriguez

Les études RMN réalisées sur les diènes (**I-60**) et (**I-63**) ont permis de confirmer l'isomérie (*Z*) de l'insaturation C15-C16 et les valeurs trouvées sont en accord avec celles du mycothiazole (**I-1**).<sup>10</sup> Par ses travaux, le groupe de Rodriguez apporte une preuve supplémentaire sur la géométrie de la chaîne latérale 2,5-hexadiénique. Les deux approches présentées sont des moyens rapides et efficaces et semblent applicables dans la synthèse totale du mycothiazole (**I-1**) et de son analogue dihydroxylé (**I-10**).

## I.2.5 <u>Synthèse du fragment C4-C7 et accès aux thiazoles 2,4-</u> <u>disubstitués par Manta</u>

#### I.2.5.1 Approche rétrosynthétique

En 1998, le groupe de Manta décrit deux méthodologies permettant la construction du motif thiazole 2,4-disusbstitué présent dans le fragment C4-C7 du mycothiazole. Le thiazole (**I-64**) est obtenu par une étape de cyclodéshydratation de l'amide (**I-65**), ce dernier étant préparé à partir de la L-cystéine (**I-66**). Par un processus similaire, le thiazole (**I-67**) est synthétisé par

une réaction de cyclodéshydratation du  $\beta$ -hydroxythioamide (**I-68**), lui même préparé à partir de la L-sérine (**I-69**) (Schéma I-22).<sup>43</sup>



Schéma I-22 : Analyse rétrosynthétique du fragment C4-C7

#### I.2.5.2 Synthèse du fragment C4-C7 : approche via la cystéine

La synthèse commence par une étape de protection de la fonction thiol de la cystéine (**I-66**) suivie d'un couplage à l'acide 2,2-diméthylacétoacétique pour donner l'amide (**I-65**). Un traitement au sodium dans l'ammoniac liquide permet de réaliser la déprotection du thioéther ainsi que la réduction simultanée de la cétone et de l'ester. Le diol obtenu est alors directement engagé dans l'étape de cyclodéshydratation en présence de TiCl<sub>4</sub> au reflux du DCM pour donner la thiazoline (**I-70**) qui est alors aromatisée en thiazole (**I-64**) par action de MnO<sub>2</sub> activé (Schéma I-23).



(a) BnCl, Et<sub>3</sub>N, EtOH; (b) acide 2,2-dimétylacétoacétique, DCC, HOBT,  $CH_2Cl_2$ ,  $0^{\circ}$ ; (c) Na/NH <sub>3</sub>, -78°C; (d) TiCl<sub>4</sub>,  $CH_2Cl_2$ , reflux; (e) MnO<sub>2</sub>,  $CH_2Cl_2$ , reflux.

#### Schéma I-23 : Synthèse du fragment C4-C7, première approche

Cette stratégie a pour avantage d'être efficace et permet de synthétiser le thiazole (**I-64**) ainsi que ses analogues en peu d'étapes à partir de réactifs faciles d'accès. Cependant, lorsque la synthèse est effectuée à grosse échelle, une chute importante de rendement est observée, notamment lors de l'étape de cyclodéshydratation.

<sup>&</sup>lt;sup>43</sup> Serra, G.; Mahler, G.; Manta, E. *Heterocycles* **1998**, *48*, 2035.

#### I.2.5.3 Synthèse du fragment C4-C7 : approche via la sérine

Le thiazole (**I-67**) est obtenu en six étapes. Une condensation de la sérine (**I-69**) sur l'acide 2,2-diméthylacétoacétique suivie d'une protection de la fonction hydroxyle sous forme d'éther silylé permet d'obtenir l'amide (**I-71**) avec un rendement de 53%. Un traitement avec le réactif de Lawesson permet de transformer chimiosélectivement le  $\beta$ -cétoamide (**I-71**) en  $\beta$ -cétothioamide (**I-72**). Une déprotection de l'éther silylé suivie d'une réaction avec le réactif de Burgess supporté sur PEG, conduit après cyclodéshydratation à la thiazoline (**I-73**). Enfin, une aromatisation au MnO<sub>2</sub> permet de finir cette seconde approche avec l'obtention du thiazole (**I-67**) (Schéma I-24).



(a) acide 2,2-diméthylacétoacétique, DMAP, DCC,  $CH_2CI_2$ ,  $0^{\circ}C$ ; (b) TBDMSCI, imidazole, DMAP,  $CH_2CI_2$ , TA; (c) réactif de Lawesson, benzène, reflux; (d) TBAF, THF, TA; (e) Burgess-PEG, dioxane/THF, 85°C; (f) MnO<sub>2</sub>,  $CH_2CI_2$ , reflux.

Schéma I-24 : Synthèse du fragment C4-C7, deuxième approche

L'originalité de cette seconde approche repose sur l'utilisation du réactif de Burgess supporté sur PEG. Cette méthodologie développée par Wipf<sup>44</sup> est une bonne alternative pour synthétiser le motif thiazoline par réaction de cyclodéshydratation de β-hydroxythioamides. Ce réactif stable et facile d'accès complète la liste des réactifs permettant le même type de transformation : conditions de Mitsunobu,<sup>45</sup> réactif de Burgess<sup>46</sup> ou SOCI<sub>2</sub>.<sup>47</sup> L'avantage de cette approche est que l'étape de cyclodéshydratation peut être réalisée sur grosse échelle, et ce sans perte de rendement.

<sup>&</sup>lt;sup>44</sup> (a) Wipf, P.; Venkatraman, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4659; (b) Wipf, P.; Xu, W.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6556.

<sup>&</sup>lt;sup>45</sup> (a) Galéotti, N.; Montagne, C.; Poncet, J.; Jouin, P. *Tetrahedron Lett.***1992**, 33, 2807 ; (b) Wipf, P.; Miller, C. P. *Tetrahedron Lett.***1992**, 33, 6267.

<sup>&</sup>lt;sup>46</sup> Wipf, P.; Venkatraman, S. *J. Org. Chem.***1995**, *60*, 7224.

<sup>&</sup>lt;sup>47</sup> Wipf, P.; Venkatraman, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5397.

#### I.2.5.4 Conclusion sur la synthèse du fragment C4-C7 de Manta

Les deux méthodologies développées par le groupe de Manta sont basées sur une réaction de cyclodéshydratation et permettent d'avoir accès rapidement à des dérivés de thiazole 2,4disusbstitués polyfonctionnalisés. La première approche qui compte un rendement de 21% sur les cinq étapes est la plus efficace mais ne peut être appliquée que sur petite échelle. La seconde approche nécessite quant à elle six étapes avec un rendement de 19% mais présente l'avantage d'être reproductible sur grosse échelle.

#### I.2.6 Synthèse du fragment C5-C19 par Manta

#### I.2.6.1 Analyse rétrosynthétique

En 2005, le groupe de Manta décrit deux nouvelles méthodes permettant la construction de la chaîne latérale 2,5-hexadiénique.<sup>48</sup> Dans l'optique de réaliser une synthèse totale du mycothiazole (**I-2**) hautement convergente, le groupe de Manta prévoit de coupler l'aminoalcool (**I-74**) à l'acide (**I-75**) selon la méthodologie décrite dans le paragraphe précédent (I.2.5). L'aminoalcool (**I-74**) peut être préparé selon deux approches. La première est basée sur une réaction de Wittig entre l'aldéhyde de Garner homologué (**I-76**) et le bromure de 3-butényltriphénylphosphonium (**I-77**), sel de Wittig utilisé lors de la synthèse de Rodriguez.<sup>39</sup> Une alternative à la synthèse de l'aminoalcool (**I-74**) consiste à réaliser une réaction d'alkylation de l'ester acétamidemalonique (**I-78**) avec le bromure allylique (**I-79**) (Schéma I-25).



Schéma I-25 : Analyse rétrosynthétique du fragment C5-C19

<sup>&</sup>lt;sup>48</sup> Mahler, G.; Serra, G.; Manta, E. Synth. Commun. **2005**, 35, 1481.

#### I.2.6.2 Synthèse du fragment C5-C19 : première approche

L'oxazolidine (**I-80**), synthétisée en trois étapes à partir de la sérine,<sup>49</sup> est engagée dans une réduction au NaBH<sub>4</sub> pour donner l'alcool (**I-81**). Une transformation de la fonction hydroxyle en groupement partant suivie d'une substitution par du cyanure de sodium permet de générer le nitrile (**I-82**) qui en présence de DIBAL aboutit à l'aldéhyde de Garner homologué (**I-76**) (Schéma I-26).



(a) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, TA, 12 h; (b) MsCl, pyridine, 0 à 40 $^{\circ}$ C, 4 h; (c) NaCN, DMF, 90 $^{\circ}$ C, 10 h; (d) DIBAL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -40 $^{\circ}$ C à TA, 4 h.



Une réaction de Wittig entre l'aldéhyde (**I-76**) et le bromure de 3butényltriphénylphosphonium (**I-77**) suivie d'une déprotection en milieu acide donne l'aminoalcool escompté (**(***R***)-I-74**) (Schéma I-27).



(a) Méthode **A** : K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 18-crown-6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, reflux, 4 h; (b) Méthode **B** : K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, hV, sodium/thioglycolate, dioxane/H<sub>2</sub>O, reflux, 20 h; (c) Méthode **C** : PhLi, *t*-BuOK, THF, -78°C à -30°C, 2 h; (d) MeOH, HCl 10%, 40°C.

Schéma I-27 : Synthèse du segment C5-C19 : première approche

Trois types de conditions expérimentales ont été utilisés pour la réaction de Wittig et sont résumés dans le tableau I-1.

<sup>&</sup>lt;sup>49</sup> McKillop, A.; Taylor, R.; Watson, R.; Lewis, N. Synthesis **1994**, 31.

Conditions expérimentales	Ratio Z/E	Rdt (%)
Méthode A	90 :10	90
Méthode <b>B</b>	75 : 25	60
Méthode C	13 :87	20

Tableau I-1 : Conditions expérimentales pour la réaction de Wittig sur l'aldéhyde (I-76)

Dans les conditions de Boden (méthode **A**), <sup>50</sup> l'isomère (*Z*) est obtenu de façon majoritaire avec un très bon rendement. Ce résultat est extrêmement intéressant dans la synthèse du mycothiazole (**I-1**) et de son dérivé dihydroxylé. Une irradiation sous une lampe de 75W (méthode **B**) <sup>51</sup> ne permet pas d'obtenir l'isomère (*E*) en quantité majoritaire. Enfin, les conditions de Schlosser (méthode **C**)<sup>52</sup> permettent d'obtenir l'isomère (*E*) avec la plus haute sélectivité mais également le rendement le plus faible.

#### I.2.6.3 Synthèse du fragment C5-C19 : deuxième approche

Afin de palier aux problèmes de sélectivité et de rendement rencontrés lors de la première approche, il a été décidé d'introduire l'insaturation de géométrie (*Z*) dès le début de la synthèse. Un couplage C-C catalysé au cuivre,<sup>53</sup> entre le bromure d'allyle et l'alcool propargylique permet d'obtenir l'alcool (**I-83**). La réduction sélective de l'alcyne en double liaison de configuration (*E*) par LiAlH<sub>4</sub> suivie d'une bromation de la fonction hydroxyle conduit au bromure allylique (**I-79**) avec un rendement de 85% sur les trois étapes.(Schéma I-28)



(a)  $Cu_2Cl_2$ ,  $K_2CO_3$ ,  $Na_2SO_3$ , DMPU, reflux, 5 h; (b) LiAlH<sub>4</sub>, THF, reflux, 2 h; (c) CBr<sub>4</sub>, Ph<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10°C, 2 h.

Schéma I-28 : Synthèse du bromure allylique (I-82)

L'alkylation de l'ester acétamidemalonique (**I-78**) par le dérivé bromé (**I-79**) aboutit au diester (**I-84**) avec un bon rendement. Une réaction de saponification suivie d'un traitement acide de la solution et d'un chauffage au reflux permet de réaliser la réaction de décarboxylation pour conduire à l'acide (**I-85**). Une hydrolyse stéréospécifique du groupement acétamide par une

<sup>&</sup>lt;sup>50</sup> Boden, R. M. *Synthesis* **1975**, 784; (b) Pandolfi, E. M.; López, G. V.; Días, E.; Seoane, G. A. *Synth. Commun.* **2003**, *33* (13), 2187.

<sup>&</sup>lt;sup>51</sup> Matikainen, J.; Kaltia, S.; Hase, T. *Synlett* **1994**, 817.

<sup>&</sup>lt;sup>52</sup> Schlosser, M.; Müller, G.; Christmann, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng* **1966**, *5*, 667; (b) Schlosser, M.; Christmann, F. K. Synthesis **1969**, 38; (c) Schlosser, M.; Christmann, F. K.; Piskala, A.; Coffinet, D. *Synthesis* **1971**, 79.

<sup>&</sup>lt;sup>53</sup> Bourgain, M.; Normant, H. *J. Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 2477.

enzyme donne l'aminoacide (**I-86**)<sup>54</sup> qui est alors réduit en présence de LiAlH<sub>4</sub> pour donner l'aminoalcool (**I-74**) (Schéma I-29).



(a) EtONa, EtOH, 5 h; (b) NaOH, TA, 24 h; (c) HCl pH = 2; (d) H<sub>2</sub>O/MeOH, reflux, 6 h; (e) Acylasa I (EC 3.5.1.14) Co(Ac)<sub>2</sub>,  $37^{\circ}$ , 24 h; (f) LiAlH<sub>4</sub>, THF, reflux, 2 h.

Schéma I-29 : Synthèse du fragment C5-C19 : deuxième approche

Cette deuxième stratégie basée sur la chimie des aminoacides permet de synthétiser l'aminoalcool ((S)-I-74) avec un contrôle total de la géométrie (E) de l'insaturation C15-C16 et un bon rendement de 20% sur les neuf étapes.

#### I.2.6.4 Conclusion sur la synthèse du fragment C5-C19 par Manta

Les deux méthodologies développées par le groupe de Manta permettent de synthétiser la chaîne latérale 2,5-hexadiénique avec un contrôle total de la stéréochimie. La première approche basée sur l'aldéhyde de Garner et un couplage de Wittig dans les conditions de Boden permet de synthétiser l'aminoalcool ((*R*)-I-74) avec une insaturation C15-C16 de configuration (*Z*). Ce résultat qui pouvait être décevant en 2005, paraît être une stratégie tout à fait efficace suite aux corrections apportées par Crews<sup>10</sup> dans la construction de la chaîne latérale du mycothiazole (I-1) et de son dérivé dihydroxylé (I-10). La seconde stratégie qui permet la synthèse de l'aminoalcool ((S)-I-74) avec une insaturation C15-C16 de configuration (*E*) donne un bon rendement final et semble être une alternative efficace dans la synthèse d'analogues structuraux du mycothiazole (I-1).

<sup>&</sup>lt;sup>54</sup> Leukart, O.; Caviezel, M.; Eberle, A.; Escher, E.; Tun-Kyi, A.; Schwyzer, R. *Helvet. Chim. Acta* **1976**, 59, 2181.

#### I.2.7 Synthèse d'analogues simplifiés du mycothiazole par Manta

#### I.2.7.1 Analyse rétrosynthétique

En 2006, le groupe de Manta présente une application synthétique des méthodologies développées dans leur laboratoire et exposées dans les deux paragraphes précédents (I.2.5 et I.2.6).<sup>55</sup> Le travail réalisé porte sur la synthèse d'analogues structuraux présentant un motif thiazoline (I-87) ou oxazoline (I-88) ainsi que sur leur évaluation biologique. La stratégie employée pour construire ces deux motifs est basée sur un couplage entre l'aminoalcool (I-74) et l'acide (I-89) suivie d'une cyclodéshydration. Dans le cas de la thiazoline (I-87), la méthodologie développée dans le chapitre I.2.5.3 est utilisée. L'oxazoline (I-88) est préparée quant à elle par une réaction de cyclodéshydratation induite par le réactif Deoxo-Fluor.<sup>56</sup> L'aminoalcool (I-74) est synthétisé à partir de l'aldéhyde de Garner homologué (I-76) et le bromure de 3-butényltriphénylphosphonium (I-77) selon la première approche développée dans le chapitre I.2.6.2. La stratégie employée pour la synthèse de l'acide (I-89) comporte comme étape clé une hydrogénation de Lindlar et une alkylation chimiosélective.



Schéma I- 30 : Rétrosynthèse d'analogues structuraux du mycothiazole

<sup>&</sup>lt;sup>55</sup> Mahler, G.; Serra, G.; Dematteis, S.; Saldaña, J.; Domínguez L.; Manta, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1309.

<sup>&</sup>lt;sup>56</sup> Phillips, A.; Wipf, P.; Uto, Y.; Williams, D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1165.

#### I.2.7.2 Synthèse de l'acide (I-89)

La synthèse débute par la formation du  $\beta$ -époxyester (**I-91**) à partir du 2,2diméthylacétoacétate d'éthyle : une bromation en  $\alpha$  de la cétone suivie d'une réduction chimiosélective permet d'obtenir la bromohydrine correspondante, qui en milieu basique subit une substitution nucléophile intramoléculaire pour conduire au produit escompté (**I-91**). Une addition chimiosélective de l'acétylure de lithium (**I-92**) sur le  $\beta$ -époxyester (**I-91**) conduit à l'alcyne (**I-90**) avec un rendement de 65%. Une déprotection de l'éther silylé, une chloration de la fonction hydroxyle correspondante et une substitution nucléophile par le cyanate de potassium dans le MeOH conduisent au carbamate (**I-93**). Une hydrogénation dans les conditions de Lindlar aboutit à l'alcène (**I-94**), avec un rendement de 70%. Enfin, une hydrolyse basique suivie d'une protection de l'alcool secondaire terminent la synthèse de l'acide (**I-89**) (Schéma I-31).



<sup>(</sup>a) Br<sub>2</sub>, AcOH, 55 $^{\circ}$ , 22 h; (b) NaBH <sub>4</sub>, MeOH, 2 h; (c) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 2 h; (d) BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O, THF, -80 $^{\circ}$ C puis Ac <sub>2</sub>O, pyridine, 1 h; (e) TBAF, 2 h; (f) CCl<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, benzène, reflux, 6 h; (g) KOCN, MeOH, DMF, 100 $^{\circ}$ C, 1 h; (h) H<sub>2</sub>, Lindlar, AcOEt, TA, 1 h; (i) LiOH, THF/MeOH/H<sub>2</sub>O, TA, 1 h; (j) Ac<sub>2</sub>O, pyridine, TA, 12 h.

Schéma I-31 : Synthèse de l'acide (I-89)

#### 1.2.7.3 Synthèse de la thiazoline (I-87) et de l'oxazoline (I-88)

Le couplage des synthons (**I-74**) et (**I-89**) est réalisé par une réaction de condensation en présence d'EDCI. Dans ces conditions l'amide (**I-95**) est obtenu avec un rendement de 60%. Une protection de la fonction hydroxyle sous forme d'éther silylé suivie d'un traitement avec le réactif de Lawesson permet d'obtenir directement la thiazoline (**I-87**) avec un rendement de 40%. Dans ce cas précis, le  $\beta$ -hydroxythioamide intermédiaire subit une cyclodéshydratation spontanée. Aucun agent activant cité dans le paragraphe (I.2.5.3)<sup>44-47</sup> n'est donc nécessaire (Schéma I-32).



(a) EDCI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0℃ à TA, 6 h; (b) TBSCI, Et <sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (c) Réactif de Lawesson, benzène, reflux, 40%.
 Schéma I-32 : Synthèse de la thiazoline (I-87)

L'oxazoline (**I-88**) est préparée quant à elle en une seule étape à partir de l'amide (**I-95**) par une réaction de cyclodéshydratation induite par le réactif Deoxo-Fluor (Schéma I-33).<sup>56</sup>



#### I.2.7.4 Conclusion

L'étude réalisée par le groupe de Manta laisse donc la possibilité de synthétiser de manière rapide et efficace des librairies de molécules potentiellement actives. La synthèse hautement convergente de ces analogues est un avantage incontestable. Cependant, la stratégie développée par le groupe de Manta ne semble pas efficace pour synthétiser des analogues portant le motif thiazole ou oxazole. En effet, toutes les réactions d'oxydation de la thiazoline (**I-87**) en thiazole, de l'oxazoline (**I-88**) en oxazole, ainsi que d'autres analogues se sont soldées par un échec. La méthodologie présentée a donc ses limites et ce résultat doit être pris en compte dans la stratégie de synthèse du mycothiazole (**I-1**) et de son analogue dihydroxylé (**I-10**).

#### I.2.8 Conclusion sur les différentes approches du mycothiazole

Au vu des travaux réalisés par les différents groupes pour la synthèse du mycothiazole (**I-2**) et de ses fragments et analogues, plusieurs tendances se dégagent.

Le diénol homoallylique et conjugué de configuration (*Z*) est synthétisé par diverses méthodes. Un couplage de Stille employé par le groupe de Shioiri et l'utilisation de la réactivité des sultones insaturées employée par le groupe de Cossy s'avèrent être des stratégies stéréosélectives très efficaces. La métathèse d'énynes utilisée par le groupe de Rodriguez a pour avantage de synthétiser le motif diénique rapidement, à partir de substrats simples, mais l'absence totale de stéréosélectivité est l'élément négatif de cette méthode.

Dans les deux synthèses totales du mycothiazole (**I-2**), la construction de la chaîne latérale 2,5-hexadiénique initialement de configuration (*E*) est réalisée par un couplage de Stille avec la même déconnection C15-C16. Cette méthode peut être mise à profit dans la construction de l'isomère (*Z*) du mycothiazole (**I-1**) et de son analogue en utilisant le dérivé d'étain ((**Z**)-**I-38**).<sup>35</sup> Les deux approches présentées par l'équipe de Rodriguez<sup>39</sup> sont rapides et efficaces et semblent tout à fait applicables dans la synthèse du mycothiazole (**I-1**) ainsi que de son dérivé (**I-10**). Toutefois, la seconde approche basée sur une réaction de Wittig avec le bromure de 3-butényltriphénylphosphonium, également utilisée par l'équipe de Manta, paraît plus performante.

Le contrôle du seul centre stéréogène du mycothiazole (I-1) est réalisé dans les deux synthèses totales par des méthodes différentes. Le groupe de Shioiri utilise une aldolisation diastéréosélective impliquant l'auxiliaire chiral de Nagao, tandis que le groupe de Cossy préconise une allyltitanation énantiosélective. Ces deux approches s'avèrent extrêmement efficaces.

Quant à la construction du motif thiazole, chaque équipe a choisi une voie d'accès différente parmi les méthodes présentes dans la littérature. Le groupe de Shioiri a tout naturellement utilisé la méthodologie développée dans leur laboratoire en oxydant la thiazolidine en thiazole par action de MnO<sub>2</sub> activé. Les groupes de Manta et de Rodriguez utilisent une réaction de cyclodéshydratation selon la méthodologie développée par Hantzsch. Toutefois, il est à noter que lors de la synthèse d'analogues du mycothiazole effectuée par le groupe de Manta, cette méthode montre certaines limites et ne permet que l'obtention de la thiazoline intermédiaire.

Les travaux présentés dans ce chapitre sont à prendre en considération dans la stratégie de synthèse du mycothiazole-4,19-diol (I-10). En particulier, les recherches réalisées sur la construction du motif thiazole et de la chaîne latérale ainsi que sur le contrôle du centre stéréogène apportent de précieuses indications sur la stratégie à employer. Un des principaux enjeux de ce sujet de thèse est d'introduire le diol allylique que possède le

mycothiazole-4,19-diol (**I-10**). Le contrôle de la chiralité de ce second centre stéréogène est un défi intéressant puisqu'il permettra d'élucider la structure complète de cette molécule. La partie suivante est consacrée à l'étude de molécules naturelles présentant ce type de motif.

#### I.3 Etudes sur le motif diol-1,2 allylique

L'objet de cette partie est de présenter le motif 1,1-dialkyl-1,2-éthanediol (appelé par la suite motif diol-1,2 allylique) que possède le mycothiazole-4,19-diol (**I-10**) à travers une étude bibliographique. Elle débutera par la présentation de molécules naturelles possédant un motif diol-1,2 allylique suivie de quelques exemples de synthèse totale impliquant la construction de ce motif. La seconde partie est consacrée quant à elle aux méthodes récentes permettant l'obtention d'une telle structure, le contrôle du centre quaternaire et de la géométrie (*E*) de l'insaturation étant notre principal objectif (Figure I-8).



mycothiazole-4,19-diol (I-10)

motif 1,1-dialkyl-1,2-éthanediol "motif diol-1,2 allylique"

Figure I-8 : motif 1,1-dialkyl-1,2-éthanediol du mycothiazole (I-10)

## I.3.1 <u>Molécules naturelles possédant le motif diol-1,2 allylique et</u> <u>exemples de synthèse totale</u>

Le motif original que possède le mycothiazole-4,19-diol (**I-10**) est présent dans peu de molécules naturelles. Malgré des activités biologiques prometteuses et des structures intéressantes, certaines molécules possédant ce motif n'ont fait à ce jour l'objet d'aucune synthèse totale. Parmi elles, l'aspinonène (**I-96**), découverte en 1995 possède une structure complexe avec quatre centres stéréogènes et une oléfine de configuration (*E*) pour seulement neuf carbones.<sup>57</sup> Les sesquiterpènes (**I-97**) et (**I-98**) isolés en 2005 d'un arbre d'origine indienne *Santalum album*,<sup>58</sup> le stéroide (**I-99**) isolé d'un corail taïwanais *Nephthea* 

<sup>&</sup>lt;sup>57</sup> (a) Fuchser, J.; Tiericke, R.; Zeeck, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1663; (b) Kito, K.; Ookura, R.; Yoshida, S.; Namikoshi, M.; Ooi, T.; Kusumi, T. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 2022.

<sup>&</sup>lt;sup>58</sup> Kim, T. H.; Ito, H.; Hatano, T.; Hasegawa, T.; Akiba, A.; Machiguchi, T.; Yoshida, T. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1805.

*chabrolii* en 2007<sup>59</sup> ainsi que le polyéther (**I-100**) <sup>60</sup> possèdent également le motif diol-1,2 allylique et sont des cibles potentielles pour le chimiste organicien (Figure I-9).



Figure I-9 : Exemples de molécules naturelles possédant le motif diol-1,2 allylique

D'autres molécules naturelles impliquant la construction du motif diol-1,2 allylique ont néanmoins fait l'objet de synthèse totale. La partie suivante est consacrée à la présentation et aux différentes stratègies adoptées pour la construction d'un tel motif.

#### I.3.1.1 Synthèse de l'acide zaragozique C

En 1995, le groupe de Carreira présente la synthèse de l'acide zaragozique C (**I-101**).<sup>61</sup> Cette molécule isolée quatre ans auparavant présente une activité inhibitrice extrêmement puissante vis-à-vis de la squalène synthétase (de l'ordre du *pico*molaire), enzyme membranaire intervenant dans la première étape de la synthèse des stérols.

<sup>&</sup>lt;sup>59</sup> Su, J.-H.; Lin, F.-Y.; Huang, H.-C.; Dai, C.-F.; Wu, Y.-C.; Hu, W.-P.; Hsu, C.-H.; Sheu, J.-H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 703.

<sup>&</sup>lt;sup>60</sup> Finch, S. C.; Wilkins, A. L.; Hawkes, A. D.; Jensen, D. J.; MacKenzie, A. L.; Beuzenberg, V.; Quilliam, M. A.; Olseng, C. D.; Samdal, I. A.; Aasen, J.; Selwood, A. I.; Cooney, J. M.; Sandvik, M.; Miles, C. O. *Toxicon* **2005**, *46*,160.

<sup>&</sup>lt;sup>61</sup> Carreira, E. M.; Du Bois, J. J. Am. Chem. Soc. **1995**, *117*,8106.



Figure I-10 : Structure de l'acide zaragozique C

Lors de cette synthèse, les auteurs passent par un intermédiaire diol-1,2 allylique. La construction de ce dernier est réalisée par une double addition sur l'amide (**I-102**). Une première addition de l'éthoxyvinyle de lithium conduit à l' $\alpha$ -éthoxycétone- $\alpha$ , $\beta$ -insaturée (**I-103**), intermédiaire non isolé. Une seconde addition nucléophile du magnésien du bromure de triméthysilylacétylène sur l' $\alpha$ -éthoxycétone- $\alpha$ , $\beta$ -insaturée (**I-103**) générée au cours de la première addition donne le diastéréoisomère désiré (**I-104**) avec un ratio de 20:1. La sélectivité observée s'explique par une chélation interne du magnésium entre l'atome d'oxygène de l'éther de benzyle et celui de la cétone (Schéma I-34).



Schéma I-34 : double addition nucléophile sur l'amide (I-102)

La synthèse continue avec une ozonolyse de la double liaison suivie d'une réduction au NaBH<sub>4</sub> de l'α-hydroxyester pour conduire au diol (**I-105**). Une déprotection de l'alcyne en milieu basique suivie d'une protection sélective de l'alcool tertiaire puis de l'alcool primaire donne l'alcyne vrai (**I-106**). Ce dernier est alors engagé dans une étape d'addition nucléophile sur l'aldéhyde (**I-107**), obtenu en sept étapes *via* une aldolisation asymétrique d'Evans pour conduire à un mélange d'épimères de l'alcool propargylique (**I-108**). Ce dernier est ensuite oxydé au periodinane de Dess Martin et l'ynone résultante est réduite de façon stéréosélective en cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée de configuration (*E*) *via* l'utilisation de sels de chrome. Une dernière étape de déprotection des deux éthers silylés en milieu fluoré conduit au diol (**I-109**) (Schéma I-35).



(a)  $O_3$ ,  $CH_2Cl_2/EtOH$ , -78 °C; (b) NaBH 4, MeOH; (c)  $K_2CO_3$ , MeOH; (d) *t*-BuMe\_2SiCl, Et\_3N, DMAP puis Me\_3SiCl, Et\_3N, CH\_2Cl\_2; (e) *n*-BuLi, THF, -45 °C puis LiBr, (**I-109**), THF; (f) DMP, CH\_2Cl\_2; (g) [Cr(OAc)\_2.H\_2O]\_2, THF/H\_2O; (h) Bu\_4NF, THF.

Schéma I-35 : Formation du motif diol-1,2 allylique lors de la synthèse l'acide zaragozique C

L'intermédiaire (**I-109**) obtenu en treize étapes (séquence linéaire la plus longue) présente une grande complexité avec la présence du motif diol-1,2 allylique. La stratégie élaborée par le groupe de Carreira est donc basée sur une double addition sur une fonction amide suivie d'une séquence de transformations chimiques simples aboutissant ainsi au motif escompté. Malgré un nombre d'étapes élevé, la synthèse proposée permet de contrôler de manière efficace le centre quaternaire grâce à une chélation interne lors de la seconde addition.

#### I.3.1.2 Synthèse d'un dérivé de la fumagilline

Une des synthèses réalisée par le groupe d'Eustache fait intervenir le motif diol-1,2 allylique. Dans le cadre d'une étude RSA de la fumagilline (**I-110**), l'équipe s'est orientée vers la synthèse du spiroépoxyde (**I-111**) (Figure I-11).<sup>62</sup>



Figure I-11 : Structures de la fumagilline (I-110) et du spiroépoxyde (I-111)

<sup>&</sup>lt;sup>62</sup> Rodeschini, V.; Van de Weghe, P.; Tarnus, C.; Eustache, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6691.

Après avoir tenté plusieurs approches, le groupe d'Eustache décide d'introduire un motif diol avant la réaction de cyclisation et de convertir ce dernier en époxyde en toute fin de synthèse. La cétone (II-112) obtenue en quatre étapes à partir du crotonaldéhyde est le point de départ pour la construction du centre quaternaire et du motif étudié. L'addition du magnésien du bromure de vinyle sur cette cétone suivie d'une déprotection des éthers silylés du brut réactionnel conduit aux deux épimères (II-113) et (II-113') en proportions 1:1. Une séquence de huit étapes supplémentaires permet de terminer cette synthèse avec l'obtention du spiroépoxyde (I-111) (Schéma I-36).



Schéma I-36 : Formation du motif diol-1,2 allylique lors de la synthèse de la spiroépoxyde (I-113)

L'approche adoptée par le groupe d'Eustache consiste donc à réaliser l'addition d'un nucléophile vinylique sur une  $\alpha$ -hydroxycétone pour conduire au motif diol-1,2 allylique avec un rendement correct, mais aucun contrôle sur le centre quaternaire créé.

#### I.3.1.3 Synthèse de la plakortone G

En 1994, le groupe de Nishiyama présente la première synthèse totale de la plakortone G (**I-114**).<sup>63</sup> La configuration absolue de cette molécule d'origine marine a pu être déterminée par comparaison avec les diastéréoisomères synthétisés par ce groupe de recherche.



Figure I-12 : Structure de la plakortone G

Au cours de la synthèse, le groupe utilise un motif diol-1,2 allylique afin de réaliser par la suite une réaction de Julia modifiée. La préparation de cet intermédiaire est basée sur une réaction plus classique et bien plus répandue que les précédentes : la dihydroxylation

<sup>&</sup>lt;sup>63</sup> Kowaski, S.; Ogamino, T.; Kamei, J.; Ishikawa, Y.; Nishiyama, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4393.

asymétrique de Sharpless. L'utilisation de ces conditions permet de synthétiser le diol (**I-116**) à partir de l'oléfine 1,1-disubstituée (**I-115**) avec un excellent rendement et un bon excès énantiomérique.<sup>64</sup> Une protection du diol formé sous forme d'acétal suivie d'une déprotection de l'éther silylé en milieu fluoré et d'une condensation de l'alcool formé avec le chlorure de *para*-nitrobenzyle aboutit à l'ester (**I-117**). Ce dernier est alors recristallisé, hydrolysé puis oxydé pour donner l'aldéhyde (**I-118**). Cette méthode de purification permet ainsi de récupérer l'aldéhyde (**I-118**) sous la forme d'un seul énantiomère (e.e. > 99%). Une réaction de Julia modifiée avec la sulfone (**I-119**) aboutit au motif diol-1,2 allylique (**I-120**) par une approche hautement convergente (Schéma I-37).



(a) AD-mix- $\alpha$ ; (b) cyclohexanone diméthylacetal, CSA; (c) TBAF; (d) PNBCI, pyridine; (e) recristallisation; (f) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH; (g) SO<sub>3</sub>.Py, DMSO, Et<sub>3</sub>N; (h) LiHMDS, THF.



La stratégie développée par le groupe de Nishiyama dans la synthèse de la plakortone G est donc basée sur une réaction de dihydroxylation asymétrique de Sharpless. En réalisant des transformations basiques de quelques groupements fonctionnels, il semble tout à fait réalisable de construire ainsi le motif diol-1,2 allylique de façon efficace et concise, avec un contrôle total du centre stéréogène.

#### I.3.1.4 Synthèse de la L-Cladinose

En 2008, le groupe de Kang propose une méthode rapide et efficace pour synthétiser la Lcladinose (**I-121**).<sup>65</sup> La présence de ce sucre dans un grand nombre de molécules naturelles (les erythromycines, les azithromicines, la tylosine, la spiramycine...) en fait une cible intéressante pour les chimistes organiciens. Dans le but de contrôler le centre quaternaire, le

<sup>&</sup>lt;sup>64</sup> La configuration obtenue ainsi que l'utilisation des conditions de Sharpless sur ce type d'oléfine particulier feront l'objet d'une discussion dans la suite de ce manuscrit (II.1.4.3).

<sup>&</sup>lt;sup>65</sup> Kim, H. C.; Youn, J.-H.; Kang, S. H. *Synlett* **2008**, 2526.

groupe de Kang réalise une désymmétrisation énantiosélective de glycérols pour donner des alcools tertiaires énantiomériquement enrichis.<sup>66</sup> Récemment, cette méthodologie a été appliquée par le même groupe lors de la synthèse de l'azithromicyne A (**I-122**) (Figure I-13).<sup>67</sup>



Figure I-13 : Structures de la L-cladinose et de l'azithromicyne A

La synthèse débute par une addition nucléophile du propényle de lithium (généré *in situ*) sur la cétone (**I-123**) suivie d'une hydrolyse acide pour conduire au glycérol (**I-124**). Ce dernier est alors engagé dans le processus de désymmétrisation, en présence du catalyseur (**I-125**) et de chlorure de benzyle pour donner le monobenzoate (**I-126**) de configuration (*R*) avec un rendement de 98% et un excès énantiomérique de 91% (Schéma I-38).





La désymmétrisation énantiosélective des glycérols est un moyen élégant et efficace pour synthétiser des motifs diol-1,2 allyliques. L'alcool tertiaire (**I-126**) est un intermédiaire polyfonctionnalisé à partir duquel il est possible de réaliser de nombreuses transformations chimiques.

D'autres exemples de synthèses totales de molécules naturelles impliquant la construction du motif diol-1,2 allylique auraient pu compléter cette liste non exhaustive. A cela, s'ajoutent également des motifs similaires, comme des diols-1,2 propargyliques ou aliphatiques utilisés

<sup>&</sup>lt;sup>66</sup> Jung, B.; Hong, M. S.; Kang, S. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *4*6, 2616.

<sup>&</sup>lt;sup>67</sup> Kim, H. C.; Kang, S. H. Angew. Chem. Int. Ed. **2009**, 48, 1827.

respectivement lors des synthèses du chromophore C-1027<sup>68</sup> par le groupe d'Hirama et des composés CJ-13,981 et CJ-13,982 par le groupe de Barrett.<sup>69</sup> L'utilisation de la dihydroxylation asymétrique de Sharpless semble être le moyen le plus efficace et le moins onéreux pour construire le motif diol-1,2 allylique avec un contrôle du centre stéréogène créé. L'addition de nucléophiles vinyliques sur des  $\alpha$ -hdroxycétones, est également une méthode efficace même si elle conduit à un mélange d'isomères. La partie suivante a pour but de compléter les exemples ci-dessus avec une présentation des méthodes récentes et originales permettant la synthèse énantiosélective du motif diol-1,2 allylique et de ses dérivés.

### I.3.2 <u>Méthodes récentes permettant l'obtention du motif diol-1,2</u> <u>allylique et de ses dérivés</u>

#### I.3.2.1 Addition diastéréosélective en présence de copules chirales

En 2003, le groupe de Zepeda parvient à réaliser la synthèse énantiosélective de dérivés de 1-phényl-1,2-éthanodiols en utilisant l'auxiliaire chiral (**I-128**).<sup>70</sup> Ce dernier est préparé à partir l' $\alpha$ , $\alpha$ -diéthoxyacétophenone et d'un dérivé du myrténal, l'hydroxythiol (**I-127**). La configuration (*R*) du centre créé en position C5 est déterminée par des études RMN et NOE (Schéma I-39).



(a) (EtO)<sub>2</sub>CHCOPh, APTS, toluène.

L'addition nucléophile de plusieurs espèces organométalliques et d'agents réducteurs sur l'auxiliaire chiral (**I-128**) conduit à l'alcool tertiaire correspondant (**I-129**) avec un excellent excès diastéréomérique. Une hydrolyse suivie d'une réduction de l'aldéhyde résultant aboutit

Schéma I-39 : Synthèse énantiosélective de dérivés de 1-phényl-1,2-éthanodiols

<sup>&</sup>lt;sup>68</sup> (a) Sasaki, T.; Inoue, M.; Hirama, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *4*2, 5299; (b) Sato, I.; Toyama, K.; Kikuchi, T.; Hirama, M. Synlett **1998**, 1308.

<sup>&</sup>lt;sup>69</sup> Calo, F.; Bondke, A.; Richardson, J.; White, A. J. P.; Barrett, A. G. M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3388.

 <sup>&</sup>lt;sup>70</sup> Vargas-Díaz, M. E.; Chacón-García, L.; Velázquez, P.; Tamariz, J.; Joseph-Nathan, P.; Zepeda, L. G. *Tetrahedron:* Asymmetry **2003**, *14*, 3225.

sans aucune racémisation à une série de 1-phényl-1,2-éthanodiols de configuration (S) avec de très bons rendements et d'excellents excès énantiomériques (Schéma I-40).



(a) Réactif (magnésien, lithien, hydrure); (b) AgNO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, TA, 1–5 min; (c) NaBH<sub>4</sub>, THF.
 Schéma I-40 : Synthèse énantiosélective de dérivés de 1-phényl-1,2-éthanodiols

Les excellents excès énantiomériques obtenus ainsi que la grande variété de nucléophiles utilisés font de cette méthode un moyen efficace dans la construction de diols-1,2. Cependant, seule l'acétophénone a été utilisée et il serait intéressant d'utiliser d'autres types de groupements en position C5 afin de vérifier la compatibilité de cette méthode, notamment avec des chaînes alkyles.

Une méthode moins récente mais plus générale élaborée par l'équipe de Colombo s'apparente à la méthodologie développée par le groupe de Zepeda.<sup>71</sup> L'utilisation de l'oxazolidine (I-130), dérivée du camphre, permet de synthétiser une large gamme de diols-1,2 allyliques (I-133). La séquence comporte plusieurs étapes, dont un échange lithium-étain suivi d'une addition sur un aldéhyde et d'une oxydation de l'alcool résultant. L'acyloxazolidine (I-131) obtenue est alors convertie en l'alcool tertiaire optiquement enrichi (I-132) par l'addition d'un réactif de Grignard. Le clivage de la copule chirale suivi d'une réduction de l'aldéhyde résultant aboutit au motif diol-1,2 (I-133) avec de très bons rendements isolés (Rdt > 80%) et d'excellents excès énantiomériques (e.e. > 96%) (Schéma I-41).



(a) *n*-BuLi, THF, -78℃ puis RCHO, -78℃, 1 h; (b) DMP, DC M, TA, 1 h; (c) R'MgX, THF-Et<sub>2</sub>O, -78℃, 1 h; (d) *t*-BuOK, THF, reflux, 30 min puis HCl aq., 1 h; (e) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 0℃.

Schéma I-41 : Synthèse énantiosélective de diols-1,2 allyliques

#### I.3.2.2 Addition énantiosélective en présence de catalyseurs chiraux

<sup>&</sup>lt;sup>71</sup> Colombo, L.; Di Giacomo, M.; Brusotti, G.; Milano, E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2863.

Les travaux de Krische sur la synthèse asymétrique d' $\alpha$ -hydroxyesters- $\beta$ , $\gamma$ -insaturés sont un bel exemple d'addition énantiosélective pouvant conduire au motif diol-1,2 allylique.<sup>72</sup> Une hydrogénation catalytique d'enynes de type (**I-134**) en présence de glyoxolate d'éthyle et d'un catalyseur chiral au rhodium aboutit à l' $\alpha$ -hydroxyester (**I-135**) avec de bonnes régio et énantioséléctivités et de bons rendements isolés (Schéma I-42). Une réduction de la fonction ester peut potentiellement conduire au diol-1,2 allylique.



Schéma I-42 : Synthèse asymétrique d'a-hydroxyesters-B,y-insaturés par Krische

Le groupe de Zhou utilise également des catalyseurs chiraux au rhodium afin de réaliser des additions énantiosélectives d'acides arylboroniques sur une variété d'α-cétoesters.<sup>73</sup> Après optimisation des conditions de réaction, l'équipe de Zhou parvient à synthétiser le diol-1,2 allylique (**I-140**) en réalisant une addition de l'acide phényle boronique (**I-137**) sur le cétoester de vinyle (**I-136**) suivie d'une réduction de l'hydroxyester (**I-139**) (Schéma I-43).



Schéma I-43 : Addition énantiosélective d'acides arylboronique sur des  $\alpha$ -cétoesters par Zhou

Cette méthode permet donc de synthétiser des diols-1,2 allyliques avec des rendements corrects et de bons excès énantiomériques. Cependant, l'utilisation de ligands complexes ainsi que la limitation des exemples aux acides arylboroniques ne permet pas d'envisager une telle méthodologie pour la synthèse du mycothiazole-4,19-diol (**I-10**).

<sup>&</sup>lt;sup>72</sup> Hong, Y.-T.; Cho, C.-W.; Skucas, E.; Krische, M. J. Org. Lett. **2007**, *9*, 3745.

<sup>&</sup>lt;sup>73</sup> Duan, H.-F.; Xie, J.-H.; Qiao, X.-C.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 4351.

Enfin, un dernier exemple de système catalytique développé par l'équipe de Trost permet de synthétiser de manière élégante des diols-1,2 allyliques avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques.<sup>74</sup> La stratégie développée par ce groupe consiste à réaliser l'addition nucléophile d'alcools sur des époxydes vinyliques en présence d'une quantité catalytique de trialkylborane, de palladium et d'un ligand chiral. La richesse de ce système à deux composants réside dans le fait que le bore active l'espèce nucléophile en générant *in situ* un dialkylalkoxyborane (**II-141**) tandis que le palladium active l'espèce électrophile en formant un complexe  $\pi$ -allyle (**II-142**) à partir de l'époxyde vinylique. Le ligand chiral permet de réaliser une addition asymétrique aboutissant ainsi à des motifs diols-1,2 allyliques avec des excès énantiomériques élevés (Schéma I-44).



Schéma I-44 : Synthèse énantiosélective de diols-1,2 allyliques par addition asymétrique sur des époxydes vinyliques racémiques

Cette ouverture régio, chimio et stéréosélective d'époxydes vinyliques racémiques *via* une résolution cinétique dynamique est une méthode élégante et extrêmement efficace dans la synthèse de motifs diols-1,2 allyliques énantiomériquement enrichis. Les conditions douces de réaction et la bonne chimiocompatibilité avec de nombreux groupements fonctionnels (cétone, nitrile, ester) font de cette stratégie une méthode applicable en synthèse totale.

#### I.3.2.3 Par réarrangement de cyclopropanediol

<sup>&</sup>lt;sup>74</sup> Trost, B. M.; McEachern, E. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12702.

En 2009, l'équipe de Matsubara présente ses résultats sur les réarrangements des 2-(1hydroxyalkyl)-1-alkylcyclopropanols (**II-143**) induits par des organozinciques utilisés en quantité catalytique conduisant à la formation de motifs diols-1,2 allyliques (**II-144**).<sup>75</sup>



(a) *n*-BuLi, THF; (b) *t*-Bu<sub>3</sub>ZnLi, THF, 65 $^{\circ}$ C, 24 h puis H <sub>3</sub>O<sup>+</sup>. **Schéma I-45** : Synthèse de diols-1,2 allyliques par réarrangement de cyclopropanediols

Le réarrangement débute par une double déprotonation au *n*-BuLi du cyclopropane diol (**II-143**) pour donner le di-alkoxyde (**II-145**) (Schéma I-46). Une quantité catalytique de *t*-Bu<sub>3</sub>ZnLi permet de former le complexe (**II-146**) via un échange lithium-zinc. Une rétroallylation conduit à la formation de deux espèces : l'aldéhyde (**II-147**) et l'anion allylique (**II-148**), liés par l'atome de zinc qui réagissent rapidement pour donner l'entité (**II-149**). Une hydrolyse acide termine ce réarrangement avec la formation du produit escompté.



Schéma I-46 : Mécanisme proposé pour le réarrangement de cyclopropanediols

La formation de motifs diols-1,2 allyliques par le réarrangement de cyclopropanediols est une méthode originale et efficace ne nécessitant qu'une quantité catalytique d'organozincique. Les résultats obtenus sur la stéréospécificité de la réaction sont cependant moins prometteurs puisque le réarrangement étudié s'accompagne d'une perte de chiralité lors de l'utilisation de substrats énantiomériquement enrichis.

#### I.3.3 Conclusion

<sup>&</sup>lt;sup>75</sup> Nomura, K.; Matsubara, S. *Chem. Comm.* **2009**, 2212.

Malgré le petit nombre de synthèses de molécules impliquant la construction du motif diol-1,2 allylique, l'étude bibliographique réalisée apporte des informations utiles dans le but de construire ce motif original et de synthétiser le mycothiazole-4,19-diol. Parmi les différentes méthodes présentées, la dihydroxylation asymétrique de Sharpless semble être le moyen le plus efficace pour construire le motif diol-1,2 allylique avec un contrôle total du centre stéréogène créé. L'addition de nucléophiles vinyliques sur des α-hydroxycétones est une alternative intéressante malgré le fait que cette approche conduise le plus souvent à un mélange d'isomères. Les travaux de méthodologie réalisés sur la construction de ce motif sont également des alternatives envisageables, notamment l'utilisation de copules chirales et l'ouverture d'époxydes vinyliques *via* une résolution cinétique dynamique.

Les études bibliographiques effectuées sur les synthèses et les approches synthétiques du mycothiazole ainsi que sur la construction du motif diol-1,2 allylique permettent d'élaborer plusieurs stratégies en vue de synthétiser le mycothiazole-4,19-diol (**I-10**). Les différentes approches envisagées, la construction des synthons clés et les résultats obtenus seront présentés dans le second chapitre de ce manuscrit

## CHAPITRE II

# RESULTATS : APPROCHES SYNTHETIQUES VERS LE DERIVE DIHYDROXYLE DU MYCOTHIAZOLE
# II. RESULTATS : APPROCHES SYNTHETIQUES VERS LE DERIVE DIHYDROXYLE DU MYCOTHIAZOLE

La synthèse du mycothiazole-4,19-diol (**I-10**) constitue l'objectif de cette thèse et toutes les approches synthétiques afin d'obtenir cette molécule sont expliquées en détail dans ce chapitre. Chaque partie correspond à une déconnexion particulière envisagée lors du travail d'analyse rétrosynthétique. Au total, quatre déconnexions ont été réalisées : C4-C5, C5-C6, C6-C7 et C7-C8 et pour chacune d'entre elles plusieurs approches ont été testées.



Figure II-1 : mycothiazole-4,19-diol (I-10)

# II.1 Première approche : Déconnexion C5-C6

# II.1.1 Réaction de métathèse croisée avec un motif diol

# II.1.1.1 <u>Rétrosynthèse</u>

La déconnexion C5-C6 est la première déconnection étudiée dans le cadre de la synthèse du mycothiazole-4,19-diol (**I-10**). Dans un premier temps, la réaction envisagée pour créer cette double liaison est une réaction de métathèse croisée d'oléfines.

D'un point de vue rétrosynthétique, nous envisageons de créer le carbamate de méthyle en toute fin de synthèse. Pour ce faire, nous souhaitons introduire la fonction amine dès les premières étapes sous forme de phtamilide. Une synthèse de Gabriel suivie d'une condensation de (**II-1**) sur le chlorure de méthoxycarbonyle permettrait en peu d'étapes d'introduire le groupement carbamate (Schéma II-1).

L'installation de la chaîne latérale 2,5-hexadiénique peut se faire en fin de synthèse selon une des trois méthodes vues dans le premier chapitre : réaction de Wittig avec le bromure de 3-butényltriphénylphosphonium ou une séquence couplage catalysé – réduction de Lindlar (I.2.4) ou une réaction de Stille avec le dérivé d'étain ((I-41-(Z)) (I.2.2). Initialement, ce sont ces deux dernières méthodes qui ont été envisagées, impliquant ainsi la présence de l'atome de brome en position C13 sur le composé (II-2).

Ce dernier peut être synthétisé par une réaction de métathèse croisée entre les synthons (**II-3**) et (**II-4**). L'oléfine (**II-3**) peut être préparée à partir de la benzodioxépine (**II-6**) *via* la voie <u>b</u> avec comme stratégie une réaction de dihydroxylation énantiosélective sur la double liaison C4-C19. La voie <u>a</u> faisant intervenir le dioxane (**II-5**) n'a pas abouti au produit escompté, mais a apporté de nombreux éléments de réponse ainsi que des résultats inattendus et sera de ce fait détaillée dans cette partie. Enfin, les deux acétals (**II-5**) et (**II-6**) peuvent être préparés à partir du même produit de départ : le diméthylitaconate. Quant au thiazole (**II-4**), nous nous proposons de le préparer à partir du 2,2-diméthylpropane diol et de la cystéine.



Schéma II-1 : Première rétrosynthèse du mycothiazole-4,19-diol (I-10)

La stratégie employée met en évidence une synthèse convergente dont la réaction de métathèse croisée constitue l'étape clé. Il a tout d'abord été choisi de travailler en série racémique afin de valider chaque étape. Dans une version stéréocontrôlée, la configuration absolue des centres C4 et C8 pourrait être contrôlée compte tenu de la stratégie, le but étant de synthétiser les deux épimères (I-10-(*R*,*R*)) et (I-10-(*S*,*R*)) et ainsi de déterminer la configuration absolue du centre C4.

#### II.1.1.2 Accès au synthon (II-5)

L'acétonide (**II-3**) comporte la fonction nouvelle et principale du mycothiazole-4,19-diol (**I-10**) : le motif diol-1,2 en C4. Afin de pouvoir contrôler la configuration de ce centre stéréogène, nous avons élaboré une rétrosynthèse faisant intervenir une étape de dihydroxylation asymétrique sur l'oléfine C4-C19 des synthons (**II-5**) et (**II-6**), ce qui nous permettrait de synthétiser les deux énantiomères. La synthèse débute par une réduction totale du diméthylitaconate au DIBAL conduisant ainsi au diol non symétrique (**II-7**) avec un rendement quantitatif.<sup>76</sup> L'utilisation de cet hydrure est indispensable afin de ne réaliser que la réduction [1,2] de l'ester conjugué (Tableau II-1). L'utilisation du LiAlH<sub>4</sub>, réactif moins onéreux, conduit à un mélange inséparable de diols (**II-7**) et (**II-7**') et ce quelle que soit la température du milieu réactionnel. Enfin, une tentative avec du AlH<sub>3</sub>, généré *in situ* à partir de LiAlH<sub>4</sub> et du bromure de *n*-butyle,<sup>77</sup> donne majoritairement le diol (**II-7**), mais des problèmes de reproductibilité (rendement et sélectivité) sont observés à grande échelle.



Schéma II-2 : Réduction du Diméthylitaconate

Entrée	Réactif	Conditions	(II-7) (%) <sup>a</sup>	(II-7') (%) <sup>a</sup>
1	DIBAL	0℃, THF, 5 h	100	0
2	LiAIH <sub>4</sub>	0℃, THF, 5 h	40	60
3	LiAIH <sub>4</sub>	-78℃, THF, 5 h	66	33
4	AIH <sub>3</sub>	0℃, THF, 6h	90	10

Tableau II-1 : Condition	ons de réduction	du diméth	ylitaconate
--------------------------	------------------	-----------	-------------

<sup>a</sup> Déterminé par RMN<sup>1</sup>H

<sup>&</sup>lt;sup>76</sup> Patrkja Ferraboschi, P. ; Grisenti, P. ; Manzocchi, A.; Santanieffo, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 691.

<sup>&</sup>lt;sup>77</sup> Byun H-S.; Reddy, C. K.; Bittman, R. *Tetrahedron Lett.***1994**, *35*, 1371.

Il a ensuite été tenté d'oxyder sélectivement l'alcool en position allylique. Parmi les méthodes existantes, la plus couramment employée a dans un premier temps été choisie : l'oxydation au dioxyde de manganèse.<sup>78</sup> Après 24 heures de reflux dans le DCM, l'aldéhyde (**II-8**) est alors obtenu avec un rendement de 61% et l'utilisation d'un large excès de MnO<sub>2</sub> (15 éq.). Au sein du laboratoire, une méthode efficace d'oxydation aérobique des alcools allyliques catalysée au palladium a été développée.<sup>79</sup> Cette méthode qui sera détaillée dans le chapitre III de ce manuscrit présente une très grande chimiosélectivité pour l'oxydation des alcools allyliques allyliques, que ce soit en version intra ou intermoléculaire. L'oxydation de l'alcool allylique (**II-7**) par ce système catalytique conduit au γ-hydroxyaldéhyde (**II-8**) de façon quantitative.



Schéma II-3 : oxydation sélective de l'alcool (II-7)

Tableau II-2 : Conditions d'oxydation de l'alcool (II-6)

Entrée	Conditions	Rdt (%)
1	MnO <sub>2</sub> , DCM, reflux, 24h	61%
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> , Et <sub>3</sub> N, THF/Toluène, TA, 8 h	100%

Notons que l'aldéhyde (**II-8**) est volatil et des précautions doivent être prises lors de sa manipulation. A ce titre, aucune purification sur gel de silice n'a été effectuée dans les deux méthodes afin d'éviter une perte lors de l'évaporation de solvants peu volatils comme l'AcOEt.

L'introduction du groupement phtalimide sur le  $\gamma$ -hydroxyaldéhyde (**II-8**) a tout d'abord été envisagée en une seule étape par une réaction de Mitsunobu avec le phtalimide. Cependant, cette méthode ne s'avère pas être efficace et seul le produit de départ est récupéré. La présence de l'aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé est supposée être à l'origine du problème : ce très bon accepteur de Michael peut piéger le pthalimide pour conduire à l'énolate (**II-9**). Cette addition [1,4] du phtalimide, identique à celle décrite dans le mécanisme de la réaction de Baylis Hillman empêcherait donc la réaction de Mitsunobu de se faire, et ce malgré l'ajout de plusieurs équivalents de réactifs (Schéma II-4).

<sup>&</sup>lt;sup>78</sup> Ball, S.; Goodwin, T. W.; Morton, R. A.; *Biochem. J.* **1948**, *4*2, 516.

<sup>&</sup>lt;sup>79</sup> Batt, F.; Bourcet, E.; Kassab, Y.; Fache, F. Synlett **2007**, 1869.



Schéma II-4 : Réaction de Mitsunobu avec le phtalimide sur le γ-hydroxyaldéhyde (II-7)

Suite à ce résultat, nous avons opté pour une séquence en deux étapes : création d'un groupement partant suivie d'une substitution nucléophile par le phtalimidure de potassium. Nous avons choisi le groupement tosyle, réputé pour être un bon nucléophuge et qui permettrait par la même occasion d'augmenter la masse moléculaire de l'alcool (II-8) et donc de diminuer sa volatilité. Le composé (II-10) est alors obtenu par une réaction classique de tosylation, avec un rendement modeste. Une tentative de substitution par le phtalimidure de potassium n'a pas conduit au produit escompté. Ce résultat peut une nouvelle fois être expliqué par la présence de l'aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé qui joue le rôle d'accepteur de Michael et qui piège alors le nucléophile aminé. En parallèle, une réaction de dihydroxylation selon la méthode de Van Rheenen (conditions c)<sup>80</sup> a également été tentée sur le composé (**II-10**), mais aucune évolution n'a été observée et seul le produit de départ a été récupéré. Une réaction de dihydroxylation selon Plietker (conditions d),<sup>81</sup> mettant en jeu un système d'oxydation bimétallique réputé efficace sur les oléfines pauvres en électrons, n'a également pas fonctionnée (Schéma II-5). Ce manque de réactivité peut être expliqué par la présence de l'aldéhyde qui appauvrit la double liaison en électrons et rend donc l'addition électrophile impossible. L'aldéhyde est donc à l'origine de nombreux problèmes et une protection s'avère nécessaire.



(a) TsCl, Et<sub>3</sub>N, DCM, TA, 10 h; (b) PhTNK, DMF, TA; (d) PhTNK, DMF (c) OsO<sub>4</sub>, NMO, eau/acétone (1:1); (d) RuCl<sub>3</sub>, CeCl<sub>3</sub>, NalO<sub>4</sub>, AcOEt/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (3:3:1)

Schéma II-5 : Tentatives de dihydroxylation et de substitution sur le composé (II-10)

Afin de valider l'étape de dihydroxylation, l'aldéhyde (II-10) est protégé dans un premier temps en présence du 1,3-propane diol sous forme de dioxane (II-5) avec un rendement de

<sup>&</sup>lt;sup>80</sup> Van Rheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*,1973.

<sup>&</sup>lt;sup>81</sup> Plietker, B.; Niggemann, M. J. Org. Chem. 2005, 70, 2402.

86%. L'utilisation du benzène permet un chauffage modéré évitant ainsi les réactions de dégradation qui sont nombreuses dans le toluène. A partir du dioxane (II-5), les deux types de réaction décrits au préalable sur l'aldéhyde (II-10) ont été tentés. Il s'avère que la substitution nucléophile du tosyle par le phtalimidure de potassium requiert un large excès de réactif, un solvant polaire et un long temps de réaction pour conduire au composé (II-11) avec un rendement modeste et des problèmes de reproductibilité. Quant à la dihydroxylation, un résultat inattendu s'est produit : dans les conditions de Van Rheenen, la réaction a bien lieu mais s'accompagne d'un clivage du groupement tosyle, conduisant alors au triol (II-12). Cette déprotection du groupement tosyle lors de la dihydroxylation a fait l'objet d'une étude approfondie et sera expliquée en détail dans le paragraphe suivant.



(a) 1,3-propane diol, APTS, benzène, reflux, 3 h; (b) PhTNK, DMF, TA, 48 h; (c) OsO<sub>4</sub>, NMO, eau/acétone (1:1), TA, 4 h.

Schéma II-6 : Réactions de substitution et de dihydroxylation sur le dioxane (II-5)

Même si la voie étudiée ne permet pas l'obtention de l'acétal (II-3), elle a néanmoins apporté de nombreux éléments de réponse quant à la construction de ce synthon. Il s'avère que l'utilisation du groupement tosyle est à éviter. Ce groupement n'est pas assez nucléophuge lors de la substitution nucléophile par le phtalimidure de potassium et doit être remplacé par un meilleur groupement partant comme un mésyle. Etonnamment, ce même groupement est beaucoup plus labile lors de l'étape de dihydroxylation. La protection de l'aldéhyde sous forme d'acétal paraît primordiale afin d'avoir une oléfine assez riche en électrons et ainsi de réaliser l'étape de dihydroxylation. Cependant, un problème d'orthogonalité est à envisager en fin de synthèse, avec la présence de deux acétals.

#### II.1.1.3 Détosylation lors d'une dihydroxylation à l'osmium

La dihydroxylation réalisée sur l'oléfine (II-5) conduisant exclusivement au triol (II-12) est un résultat surprenant et nous a poussés à mener des recherches sur cette déprotection inattendue. En effet, le groupement tosyle est souvent utilisé en chimie organique en tant que groupement partant, que ce soit dans des réactions de substitution ou d'élimination,

mais très rarement en tant que groupement protecteur. Cependant, il existe quelques exemples sur la déprotection du groupement tosyle pour régénérer l'alcool correspondant, mais la plupart nécessitent des conditions drastiques et sont peu exploitables en synthèse organique. Parmi les méthodes publiées permettant ce type de déprotection,<sup>82</sup> nous pouvons citer l'utilisation d'amalgame de sodium,<sup>83</sup> de TiCl<sub>3</sub>/Li,<sup>84</sup> de Mg/MeOH.<sup>85</sup> Le recours aux micro-ondes<sup>86</sup> ou à l'irradiation dans l'UV<sup>87</sup> sont également des alternatives efficaces pour réaliser ce type de déprotection.

Afin de comprendre l'obtention du triol (**II-12**) et de déterminer les causes de la déprotection du groupement tosyle, nous avons réalisé une série d'exemples de dihydroxylation catalysée au OsO<sub>4</sub> en présence de NMO, résumée dans le tableau II-3. Il en ressort que le clivage a lieu lorsque le groupement tosyle est espacé de deux ou trois carbones de la double liaison (entrée **1-4**). Au contraire, lorsque l'espace entre l'insaturation et le groupement tosyle est plus grand (entrée **5-6**) seul le diol résultant de la dihydroxylation est obtenu. Aucune déprotection n'est observée avec des substrats ne portant pas d'insaturation (entrée **7**), et ce malgré l'ajout d'hexène dans le milieu réactionnel. Ces résultats montrent ainsi l'importance de la double liaison ainsi que de sa proximité vis-à-vis du groupement tosyle.

Dans le cas des composés aromatiques, aucune déprotection n'est observée (entré **8-9**). Le composé (**II-22**) porte à la fois un groupement tosyle aromatique et aliphatique. Dans les conditions de dihydroxylation, seul l'alcool aliphatique (**II-32a**) est régénéré. Ces résultats mettent en évidence la différence de réactivité entre les groupements tosyle portés par un carbone sp<sup>3</sup> et ceux portés par un carbone sp<sup>2</sup>. Le composé (**II-23**) subit également une dihydroxylation ainsi qu'une déprotection simultanée du groupement mésyle. Enfin, le sulfonamide (**II-24**) reste inchangé lors de la dihydroxylation. Ce résultat diffère des autres systèmes cités<sup>84,86</sup> et peut être mis à profit lors d'une éventuelle déprotection chimiosélective. Les derniers essais effectués ont montré l'importance du tétroxyde d'osmium dans le mécanisme puisqu'aucune réaction de déprotection n'a lieu en présence de NMO seule ou de NMP seule. Enfin, une dihydroxylation asymétrique avec l'AD-mixß effectuée sur l'oléfine (**II-5**) conduit également au triol (**II-12**) (entrée **1**).

Tableau II-3 : Résultats de la dihydroxylation au OsO4

<sup>&</sup>lt;sup>82</sup> Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; Wiley: New York, 1999.

<sup>&</sup>lt;sup>83</sup> Ranganathan, R.; Larwood, D. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4341.

<sup>&</sup>lt;sup>84</sup> Nayak, S. K. *Synthesis* **2000**, 1575.

<sup>&</sup>lt;sup>85</sup> Sridhar, M.; Kumar, B. A.; Narender, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2847.

<sup>&</sup>lt;sup>86</sup> Sabitha, G.; Abraham, S.; Subba Reddy, B. V.; Yadav, J. S. Synlett **1999**, 1745.

<sup>&</sup>lt;sup>87</sup> Nishida, A.; Hamada, T.; Yonemitsu, O. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3387.

Entrée	Réactif	Produit	Conversion, %
			(Rdt, %)
1	TsO O O O O O O O O O O O O O O O O O O		92 (90) 60 <sup>a</sup>
2	OTs II-13	HO OH II-25 OH	100 (83)
3	OTs II-14	OH OH HO II-26	100
4	OTs II-15	ОН НООН <b>II-27</b>	100 (70)
5	OTs II-16	OH HO II-28 OTs	100
6	OTs II-17	HO HO II-29	100
7	OTs II-18	-	0
8	OTs II-19	OTs II-30 OH	100
9	OTs II-20	OTs OH II-31	100
10	OTs OTs II-22	OTs OH II-32a, II-32b OH	100 ( <b>II-32a</b> : R=H : 43) ( <b>II-32b</b> : R=Ts : 27)
11	OMs II-23	НО ОН II-25 ОН	100 (80)
12	H 24 Ts	HO HO II-33	100 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Conversion obtenue après 60 h de réaction avec AD-mixβ ; <sup>b</sup> 1% de OsO<sub>4</sub> a été ajouté après 4h de réaction.

Au vu des résultats obtenus, le mécanisme suivant peut être proposé : en présence de tétroxyde d'osmium, l'oléfine va former l'ester d'osmate <u>A</u>. Une molécule d'eau peut alors attaquer cette espèce cyclique pour donner l'ester d'hémiosmate <u>B</u>. Une seconde molécule d'eau peut alors attaquer l'espèce intermédiaire, libérant ainsi le groupement tosyle pour aboutir au triol désiré. L'assistance électrophile de l'osmium *via* une liaison hydrogène dans l'espèce <u>B</u> rendrait possible la substitution nucléophile et permettrait alors d'expliquer la nécessité de proximité entre l'insaturation et le groupement tosyle. Enfin, ce mécanisme est en accord avec les résultats obtenus pour les composés aromatiques (entré 8-10). Ces derniers ne subissent aucune déprotection ce qui pourrait être expliqué par le fait que la substitution nucléophile sur les carbones sp<sup>2</sup> n'est pas envisageable dans ce cas.



Schéma I- 47 : Mécanisme de la détosylation d'alcool lors d'une dihydroxylation à l'osmium

Cette étude réalisée en parallèle de la synthèse du mycothiazole-4,19-diol (I-10) a permis de comprendre le clivage du groupement tosyle lors de la dihydroxylation de l'oléfine (II-5).<sup>88</sup> II ressort de cette étude que l'obtention du l'acétal (II-3) nécessite une stratégie différente de celle employée lors de la synthèse du dioxane (II-5) afin d'éviter des déprotections inopinées. Cette nouvelle approche constitue l'objet du chapitre suivant.

<sup>&</sup>lt;sup>88</sup> Batt, F.; Piva, O.; Fache, F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 566.

#### II.1.1.4 Accès au synthon (II-3) via la benzodioxépine (II-6)

Les deux premières étapes de la synthèse de la benzodioxépine (II-6) sont identiques à celles décrites au préalable lors de la synthèse du dioxane (II-5). Une réduction totale du diméthylitaconate au DIBAL suivie d'une oxydation aérobique sélective conduit au  $\gamma$ -hydroxyaldéhyde (II-8). Dans le but de valider l'étape de substitution nucléophile du phtalimidure de potassium avec de meilleures conversion et reproductibilité que celles rencontrées avec le tosyle, nous avons choisi le groupement mésyle comme groupement partant. L'installation de ce groupement est réalisée sans difficulté et conduit à l'aldéhyde (II-34) qui est alors directement engagé dans l'étape suivante avec le phtalimidure de potassium (Schéma II-7). Comme précédemment, aucune évolution de la réaction n'est observée malgré l'ajout de plusieurs équivalents de nucléophile et un nucléophuge réputé pour être un très bon groupement partant. De nouveau, l'aldéhyde pourrait jouer le rôle d'accepteur de Michael et pièger ainsi le nucléophile azoté.



(a) DIBAL, THF, 0°C, 5 h; (b) Pd(OAc) <sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, O<sub>2</sub>, THF/PhMe, TA, 8 h; (c) CIMs, Et<sub>3</sub>N, DCM; (d) PhtNK, DMF, 0°C, 1 h.

Schéma II-7 : Tentative de substitution nucléophile sur (II-34)

Nous nous sommes alors orientés vers la protection de l'aldéhyde et nous avons choisi comme groupement protecteur le 1,2-diméthanol-benzène (**II-35**). Ce dernier peut être synthétisé par une réduction au LiAlH<sub>4</sub> de l'anhydride phtalique et présente de nombreux avantages. Premièrement, la protection peut être réalisée par deux méthodes différentes : les conditions classiques d'entraînement azéotropique<sup>89</sup> ou dans des conditions plus douces, *via* la benzodioxepine (**II-36**).<sup>90</sup> Ces deux méthodes ont été appliquées à l'aldéhyde (**II-34**) conduisant à la 2,4-benzodioxépine (**II-6**) avec un rendement de 44% sur les quatre étapes pour la première voie, et de 24% pour la seconde. (Schéma II-8).

<sup>&</sup>lt;sup>89</sup> Burke, S. D.; Deaton, D. N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4651.

<sup>&</sup>lt;sup>90</sup> Machinaga, N.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4165.



(a) LiAlH<sub>4</sub>, THF, 0°C, 2 h; (b) APTS, benzène, reflux, 1h ; (c) HC(OMe)<sub>3</sub>, APTS, DME, TA, 30 min; (d) APTS, DME, TA, 2h.

Schéma II-8 : Protection de l'aldéhyde (II-34)

Un autre avantage de ce groupement protecteur est que la benzodioxépine peut être clivée sélectivement par hydrogénolyse ce qui présente une alternative intéressante à la déprotection classique en milieu acide des acétals. Enfin, le noyau aromatique de ce groupement protecteur peut réaliser un  $\pi$ -stacking avec les noyaux aromatiques des auxiliaires chiraux utilisés lors d'une dihydroxylation asymétrique, induisant ainsi de meilleurs excès énantiomériques.<sup>91</sup>

La suite de la synthèse consiste à réaliser la substitution du mésyle par le phtalimidure de potassium (Schéma II-9). L'utilisation d'un solvant polaire s'avère être primordiale pour obtenir une conversion totale dans un délai raisonnable. Ainsi, l'oléfine (**II-37**) est obtenue après deux heures de chauffage à 80°C dans le DMF avec un rendement de 57%, contre 72 heures à la même température dans l'acétonitrile. La présence de quelques produits secondaires non identifiés peut expliquer ce rendement modeste. Il est toutefois intéressant de noter que la protection de l'aldéhyde sous forme d'acétal est indispensable afin de réaliser cette étape de substitution, ce qui conforte l'hypothèse que l'aldéhyde libre joue le rôle d'accepteur de Michael en piégeant le nucléophile azoté. Enfin, une dihydroxylation selon les conditions classiques de Van Rheenen<sup>80</sup> permet d'obtenir le diol (**II-38**) qui est alors protégé sous forme de dioxolane pour conduire au diacétal (**II-39**) avec un rendement de 80% sur ces deux dernières étapes.

<sup>&</sup>lt;sup>91</sup> Oi, R.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2095.



(a) PhtNK, DMF, 80°C, 2 h; (b) OsO  $_4$  (1 mol%), NMO, eau/acétone (1:1), TA, 12 h; (c) Me $_2$ C(OMe) $_2$ , APTS, DCM, TA, 1 h.

Schéma II-9 : Synthèse du diacétal (II-39)

A ce niveau de la synthèse, le diacétal (**II-39**) comporte une fonction acétonide qui n'est autre que le motif diol présent dans le mycothiazole-4,19-diol (**I-10**), ainsi qu'une fonction benzodioxépine. Comme il a été dit, cette dernière fonction peut être clivée sélectivement par hydrogénolyse pour régénérer l'aldéhyde correspondant. Pour ce faire, la méthode la plus utilisée consiste à utiliser une quantité catalytique d'oxyde de palladium PdO, dans du THF, à température ambiante, sous 1 atmosphère de dihydrogène. En général, la conversion est totale après quelques minutes et les rendements sont quantitatifs.<sup>90,91</sup> Cette méthode a été utilisée sur la benzodioxépine (**II-39**) et les différents essais sont résumés dans le tableau II-4.



Schéma II-10 : Déprotection de la benzodioxépine (II-39)

Tableau II-4 : Condition	s d'hydrogénolyse	appliquées au clivage	de la benzodioxépine

Entrée	Conditions	Conversion (%)
1	1 bar H <sub>2</sub> , PdO (1 mol%), THF, TA, 6 h	0%
2	1 bar $H_2$ , PdO (10 mol%), THF, TA, 6 h	0%
3	1 bar $H_2$ , PdO (1 eq.), THF, TA, 6 h	0%
4	10 bar H <sub>2</sub> , PdO (1 mol%), THF, TA, 8 h	0%
5	20 bar H <sub>2</sub> , PdO (1 mol%), THF, TA, 8 h	0%
6	20 bar H₂, PdO (1 mol%), THF, 100℃, 3 h	10%
7	20 bar H <sub>2</sub> , PdO (10 mol%), THF, 100 $^{\circ}$ , 8 h	40%
8	20 bar H₂, PdO (10 mol%), THF, 100℃, 16 h	-

L'utilisation de cette méthode sur la benzodioxépine (**II-39**) ne conduit pas à l'aldéhyde (**II-40**) et seul le produit de départ est récupéré (entrée 1). L'hypothèse d'un possible empoisonnement du catalyseur par l'atome d'azote du phtalimide nous a conduits à augmenter la charge de PdO, mais aucune déprotection n'a été observée (entrée 2, 3). Des conditions opératoires plus poussées, avec une augmentation de la température à 100°C et de la pression à 20 bar permettent d'amorcer une légère conversion (entrée 6, 7). Cependant, un temps de réaction trop long dans ces conditions ne permet pas une meilleure conversion. Au contraire, seule une dégradation du produit est observée (entrée 8).

Suite à ces premiers résultats, les conditions décrites en entrée **7** ont été appliquées plusieurs fois sur un même substrat pour atteindre une conversion maximale. Le meilleur résultat obtenu est une conversion de 100% et un rendement de 98% après purification. Cependant, il est arrivé à maintes reprises d'observer une dégradation du mélange réactionnel. Les difficultés rencontrées sont tout à fait surprenantes et tous les paramètres ont été étudiés un par un (verrerie, barreau aimanté, source de palladium et de solvant) ainsi que d'autres méthodes d'hydrogénolyse (Pd(OH)<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/MeOH)<sup>91</sup> pour faire face à ce manque de reproductibilité, mais aucune amélioration n'a été observée. L'empoisonnement du catalyseur pas l'atome d'azote est toutefois une hypothèse étonnante puisque cette méthode d'hydrogénation est appliquée dans la synthèse d'un produit azoté et aucune difficulté apparente n'est mentionnée.<sup>90</sup>

Afin de conserver une orthogonalité avec l'acétonide, une alternative envisageable serait l'utilisation d'un dithiane. Au cours de ces dernières années, ce groupement protecteur a connu un fort intérêt suite à l'apparition de nouvelles méthodes de déprotection (BTI,<sup>92</sup> DMP<sup>93</sup>) qui s'avèrent être bien plus attrayantes que l'utilisation des traditionnels sels de mercure. Néanmoins, lors de la protection du carbonyle, l'utilisation du 1,3-propanedithiol nécessite des précautions particulières et le dithiane résultant, contrairement à la benzodioxépine, ne permet pas une augmentation de l'excès énantiomérique lors de la dihydroxylation asymétrique.

A ce niveau de la synthèse, il ne reste plus qu'une étape pour obtenir le premier synthon (**II-3**). Malgré toutes les difficultés rencontrées lors de l'étape de déprotection, l'aldéhyde (**II-40**) est obtenu en quantité suffisante pour être engagé dans une réaction d'homologation de

<sup>&</sup>lt;sup>92</sup> Stork, G.; Zhao, K. Tetrahedron Lett. **1989**, 30, 287.

<sup>&</sup>lt;sup>93</sup> Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 575.

carbone. Un seul essai est réalisé selon une réaction de Wittig et conduit à l'oléfine (**II-3**) avec un rendement non optimisé de 50%.



(a) Ph<sub>3</sub>P<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>.Br<sup>-</sup>, *n*-BuLi, THF, 0℃, 2 h. **Schéma II-11** : Synthèse de l'oléfine (**II-3**)

#### II.1.1.5 Accès au synthon (II-4)

Les synthèses et approches du mycothiazole (**I-2**) présentées dans le premier chapitre de ce manuscrit utilisent différentes méthodologies pour construire le motif thiazole. La réaction de cyclodéshydratation basée sur la synthèse de Hantzsch utilisée par les groupes de Manta<sup>43</sup> et de Rodriguez<sup>39</sup> est efficace mais nécessite un nombre d'étapes élevé et l'utilisation du réactif de Lawesson d'odeur effroyable. Le 2,4-dibromothiazole (**I-30**) utilisé par le groupe de Cossy<sup>30</sup> est commercial mais son prix exorbitant est un facteur non négligeable quant à son utilisation dès la première étape de la synthèse. Pour ces raisons, nous nous sommes orientés vers la synthèse du motif thiazole par une réaction d'oxydation au MnO<sub>2</sub> développée et utilisée par l'équipe de Shioiri.

La synthèse débute par la mono-protection du 2,2-diméthylpropane diol sous forme d'éther de *tert*-butyldiphénylsilyle (TBDPS).<sup>94</sup> L'alcool primaire est ensuite oxydé avec le chlorochromate de pyridinium (PCC), puis l'aldéhyde correspondant est condensé à l'ester de méthyle de la L-cystéine pour donner la thiazolidine (**II-43**) sous un mélange de deux épimères et un rendement de 82% sur les trois étapes (Schéma II-12).



(a) i. NaH, THF, 0°C, 1 h, ii. TBDPSCI, 0°C, 3 h; (b) PCC,  $CH_2Cl_2$ , TA, 8 h; (c) i. L-Cys.HCl,  $SOCl_2$ , MeOH, 0°C 30 min puis reflux 3 h, ii. NaHCO 3, H<sub>2</sub>O/EtOH (1:1), 0°C, 30 min puis TA, 6 h.



<sup>&</sup>lt;sup>94</sup> Rico, J. G.; Oh, Y.-I.; Condon, B. D.; McDougal, P. G. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388.

De nombreuses méthodes permettent la déshydrogénation des thiazolines en thiazoles. Parmi elles, nous pouvons citer l'utilisation de NiO<sub>2</sub>,<sup>95</sup> de BrCCl<sub>3</sub>,<sup>96</sup> de CuBr/Cu(OAc)<sub>2</sub>,<sup>97</sup> et de MnO<sub>2</sub>.<sup>98</sup> A l'inverse peu de méthodes permettant la déshydrogénation directe des thiazolidines en thiazoles sont décrites dans la littérature. La méthode la plus employée est celle au dioxyde de manganèse. Le groupe de Shioiri utilise cette méthode dans la synthèse totale du mycothiazole (I-2): un large excès de MnO<sub>2</sub> activé par un entraînement azéotropique eau/benzène permet d'oxyder la thiazolidine (I-21) en thiazole (I-22) avec un rendement de 62%.<sup>9,20</sup> La déshydrogénation de thiazolidine par le MnO<sub>2</sub> peut également se faire dans l'acétonitrile, mais ce système conduit à un mélange de thiazoline et de thiazole.99 Une alternative à la déshydrogénation au MnO<sub>2</sub> est l'utilisation du NiO<sub>2</sub> dans le DCM.<sup>100</sup> Cette méthode a une cinétique assez lente (deux jours pour avoir une conversion totale) mais a l'avantage d'être non racémisante, contrairement à la méthode au MnO<sub>2</sub>. Enfin, une dernière méthode basée sur l'utilisation du N-bromosuccinimide et de peroxyde de benzoyle permet d'obtenir le motif thiazole par déshydrogénation de la thiazolidine correspondante avec des rendements modestes.<sup>101</sup> Différents essais de déshydrogénation de la thiazolidine (II-43) en thiazole (II-44) ont été tentés et sont résumés dans le tableau II-5.



Tableau II-5 : Méthodes de déshydrogénation sur la thiazolidine (II-43)

Entrée	Conditions	II-44 (%)	II-42 (%)	Rdt
1	NBS, Peroxyde de benzoyle, CCl <sub>4</sub> , reflux, 3 h	45	55	-
2	NBS, Peroxyde de lauroyle, CCl <sub>4</sub> , reflux, 3 h	62	38	-
3	NBS, AIBN, CCl <sub>4</sub> , reflux, 3 h	41	59	-
4	$NiO_2$ (5 eq.), $CH_2CI_2$ , TA, 2 jours	55	45	-
5	MnO <sub>2</sub> (20 eq.), MeCN, reflux, 2 jours	50	50	-
6	MnO <sub>2</sub> (20 eq.), Pyridine, Benzène, reflux, 10 h + 12 h	90	10	52%

<sup>&</sup>lt;sup>95</sup> Evans, D. L.; Minster, D. K.; Jordis, U.; Hecht, S. M.; Mazzu Jr., A. L.; Meyers, A. I. J. Org. Chem. **1979**, 44, 497.

<sup>&</sup>lt;sup>96</sup> Williams, D. R.; Lowder, P. D.; Gu, Y. D.; Brooks, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 331.

<sup>&</sup>lt;sup>97</sup> Meyers, A. I.; Tavares, F. X. J. Org. Chem. **1996**, 61, 8207.

<sup>&</sup>lt;sup>98</sup> North, M.; Pattenden, G. *Tetrahedron* **1990**, 46, 8267.

<sup>&</sup>lt;sup>99</sup> Fernandez, X.; Fellous, R.; Lizzani-Cuvelier, L.; Loiseau, M.; Duñach, E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *4*2, 1519.

<sup>&</sup>lt;sup>100</sup> Groarke, M.; McKervey, M. A.; Moncrieff, H.; Nieuwenhuyzen, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1279.

<sup>&</sup>lt;sup>101</sup> (a) Badr, M. Z. A; Aly, M. M.; Fahmy, A. M.; Mansour M. E. Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1844; (b) Gududuru, V.; Hurh, E.; Dalton, J. T.; Mille, D. D. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2584.

La méthode au NBS ne donne pas le thiazole avec un rendement satisfaisant (entrée 1-3). Il s'avère que la thiazolidine (II-43) est extrêmement sensible aux traces d'eau présentes dans le milieu réactionnel : elle s'hydrolyse alors facilement pour donner l'aldéhyde (II-42). Cette réaction secondaire, déjà observée par Shioiri dans la synthèse du mycothiazole (I-2) entraîne une perte de rendement considérable. Il est vrai que plus de précautions auraient pu être prises vis à vis des réactifs (les peroxydes contiennent des traces d'eau, le NBS a été recristallisé dans l'eau et contient probablement des traces de HBr) et des solvants (distillation du  $CCl_4$ ), mais pour des raisons de toxicité, de temps et de coût, cette méthode de déshydrogénation a été mise de côté. La méthode au NiO<sub>2</sub> dans le dichlorométhane (entrée 4) ainsi qu'au MnO<sub>2</sub> dans l'acétonitrile (entrée 5) ne donnent pas non plus satisfaction puisque trop d'aldéhyde (II-42) est formé, et ce malgré toutes les précautions prises pour travailler en milieu anhydre.

La méthode au MnO<sub>2</sub> dans le benzène est plus prometteuse puisqu'elle permet par un entraînement azéotropique d'éliminer les traces d'eau présentes dans le milieu réactionnel. Plusieurs sources de MnO<sub>2</sub> ont été testées et les meilleurs résultats ont été obtenus avec du MnO<sub>2</sub> préalablement synthétisé au laboratoire à partir de KMnO<sub>4</sub>.<sup>102</sup> Une optimisation des conditions permet de synthétiser le thiazole (**II-44**) avec un rendement de 52% et « seulement » 20 eq. de MnO<sub>2</sub>. A titre de comparaison, le groupe de Shioiri obtient un rendement de 62% avec l'utilisation de 60 eq. de CMD.

La synthèse continue avec une réduction au LiAlH<sub>4</sub> de la fonction ester. L'alcool correspondant est directement engagé dans l'étape de bromation, en présence de PPh<sub>3</sub> et de CBr<sub>4</sub>. Contrairement à la synthèse du groupe de Shioiri, cette étape s'est avérée problématique malgré l'utilisation de substrats et de conditions identiques. Une cinétique lente et l'apparition d'un produit secondaire non identifié et non séparable nous ont conduits à utiliser les mêmes conditions que celles utilisées par le groupe de Cossy lors de la synthèse du dérivé bromé (I-40). La présence simultanée de PPh<sub>3</sub>, CBr<sub>4</sub> et de 2,6-lutidine permet de convertir l'alcool (II-45) en dérivé bromé (II-46). La déprotection de l'éther de *tert*-butyldiphénylsilyle par le complexe HF.pyridine conduit à l'alcool (II-47) qui est alors oxydé au périodinane de Dess Martin (DMP) en aldéhyde correspondant. Une déprotection au TBAF de (II-46) ainsi qu'une oxydation au PCC de (II-47) conduisent toutes deux à une dégradation du substrat. Enfin, une dernière étape d'alkylation avec le magnésien du bromure d'allyle termine cette synthèse. Le deuxième synthon (II-4) est obtenu en neuf

<sup>&</sup>lt;sup>102</sup> Fatiadi, A. J. *Synthesis* **1976**, 65 et 133.

étapes à partir du 2,2-diméthylpropane diol, avec un rendement global de 12% (Schéma II-13).



(a) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0°C, 1h; (b) CBr <sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, 2,6-lutidine, MeCN, 0°C, 30 min; (c) HF.pyr, MeCN, TA, 20 h; (d) DMP, DCM, 0°C, 3 h; (e) allyIMgBr, THF, -78°C, 35 min.

Schéma II-13 : Synthèse de l'oléfine (II-4)

#### II.1.1.6 Première étude sur le contrôle du centre stéréogène C8

Ayant déterminé les conditions adéquates pour l'obtention du synthon (**II-4**), nous nous sommes tournés vers la version asymétrique de la synthèse de cet alcool homoallylique. La stratégie développée lors de la rétrosynthèse permet potentiellement de contrôler le centre stéréogène C8 par une allylation énantiosélective sur l'aldéhyde (**II-48**).

Parmi les nombreuses méthodes existantes, nous avons tout d'abord étudié le transfert d'allyle au camphre. Le (*1R*)- (+) camphre fait partie de ces nombreux composés naturels qui sont utilisés comme source de chiralité en chimie organique.<sup>103</sup> L'équipe de Dimitrov a montré que l'addition d'un réactif de Grignard sur le camphre se fait très majoritairement sur la face *endo*, conduisant ainsi à la formation d'alcools homoallyliques *exo*.<sup>104</sup> Le pont gemdiméthyle est à l'origine de cette sélectivité (Schéma II-14).



Schéma II-14 : Obtention de l'alcool homoallylique (II-49)

<sup>&</sup>lt;sup>103</sup> Oppolzer, W. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1969.

<sup>&</sup>lt;sup>104</sup> Dimitrov, V.; Simova, S.; Kostova, K. *Tetrahedron* **1996**, *5*2, 1699.

Il est possible de réaliser un transfert d'allyle sur un aldéhyde à partir du camphre allylé (**II-49**) et une quantité catalytique de CSA en milieu fortement concentré (6M),<sup>105</sup> favorisant ainsi l'interaction entre les réactifs et la mise en place de l'état de transition à huit centres. La réaction dure en moyenne 5 jours et conduit à de bons excès énantiomériques suite à l'approche préférentielle de l'aldéhyde par la face (*Si*) : le groupement le plus encombrant de l'aldéhyde aura tendance à se placer à l'extérieur de l'état de transition. Dans le cas contraire, de fortes interactions ont lieu, conduisant alors à l'énantiomère minoritaire (Schéma II-15).



Schéma II-15 : Etats de transition lors du transfert d'allyle

Cette méthode de transfert d'allyle au camphre appliquée à l'aldéhyde (**II-48**) ne conduit pas au produit désiré et seuls les produits de départ sont récupérés après traitement du milieu réactionnel. Ce résultat peut être expliqué par la présence du *gem*-diméthyle en  $\alpha$  du groupement carbonyle qui provoque une gêne stérique considérable empêchant ainsi la formation de l'état de transition à 8 centres. Cette hypothèse sur l'encombrement stérique est confirmée par des résultats obtenus au laboratoire puisque cette même réaction d'allylation énantiosélective appliquée sur un aldéhyde linéaire non encombré a donné de bons résultats.<sup>106</sup> Suite à ce résultat négatif, d'autres stratégies ont dû être envisagées.

Parmi elles, l'allylation énantiosélective de l'aldéhyde (**I-32**) réalisée par le groupe de Cossy selon la méthode de Duthaler donne de très bons résultats (e.e. = 99%) contrairement à la méthode de Brown où l'excès est bien plus faible (e.e. = 54%).<sup>30</sup> La forte similitude entre l'aldéhyde (**I-32**) et (**II-48**) laisse présager l'obtention de résultats comparables si ces deux méthodologies étaient appliquées sur notre aldéhyde, la présence du brome homologué

<sup>&</sup>lt;sup>105</sup> Lee, C. H. A.; Loh, T. P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5819.

<sup>&</sup>lt;sup>106</sup> Bourcet, E.; Virolleaud, M.-A.; Fache, F.; Piva, O. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6818.

pouvant néanmoins être à l'origine de réactions secondaires. Cependant, aucun essai n'a été effectué sur l'aldéhyde (**II-48**), la priorité étant la validation de la réaction de métathèse croisée entre les synthons (**II-3**) et (**II-4**). Notons qu'une allylation énantiosélective selon les conditions de Keck est également une alternative envisageable, originale et applicable sur l'aldéhyde (**II-48**).<sup>107</sup>

Enfin, une étude en partenariat avec certains doctorants du laboratoire sur la synthèse de fragments communs, nous a conduits à élaborer une autre approche du motif thiazole avec pour objectif de contrôler le centre stéréogène C8 au cas où les allylations énantiosélectives citées ci-dessus se montreraient infructueuses.

Une étape d'allylation énantiosélective selon la méthode de Brown sur l'aldéhyde (**II-51**) a été validée au sein du laboratoire conduisant ainsi à l'alcool homoallylique (**II-52**(*R*)) avec un excès énantiomérique estimé à 90% par comparaison en valeur absolue du pouvoir rotatoire du produit formé ( $[\alpha]_D^{22} = +19,5$  (c = 1.00; CHCl<sub>3</sub>)) avec celui de la littérature ( $[\alpha]_D^{22} = -20,5$  (c = 1.00; CHCl<sub>3</sub>)) (Schéma II-16).<sup>108</sup> Une tentative de dédoublement avec l'acide 2-(*S*)-phénylpropionique a été réalisée pour confirmer cette valeur mais des problèmes de conversion pour l'obtention de l'ester n'ont pas permis de conclure.



Schéma II-16 : Allylboration selon la méthode Brown sur l'aldéhyde (II-51)

De manière racémique, l'allylation de l'aldéhyde (**II-51**), préparé en deux étapes à partir 2,2diméthylpropane diol, est effectuée selon la réaction de Barbier, *via* un organozincique. Cette méthode s'avère être aussi efficace qu'une réaction de Grignard, mais a l'avantage d'être beaucoup plus simple à mettre en place.<sup>109</sup> La déprotection au TBAF de l'éther silylé conduit alors au diol-1,3 (**II-53**) qui est ensuite protégé sous forme de cétal avec le *p*-anisaldéhyde en milieu acide. L'ouverture régiosélective du cétal (**II-54**) par action du DIBAL<sup>110</sup> conduit à l'alcool primaire correspondant (**II-55**) qui est alors oxydé en aldéhyde par le PCC avec un bon rendement. Une condensation de l'aldéhyde formé avec l'ester de méthyle de la Lcystéine donne la thiazolidine (**II-57**) avec un rendement de 51% après purification. Un seul

<sup>&</sup>lt;sup>107</sup> Keck, G. E.; Geraci, L. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7827.

<sup>&</sup>lt;sup>108</sup> Zhan, W.; Jiang, Y.; Brodie, J.; Kingston, D. G. I.; Liotta, D. C.; Snyder, J. P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1565.

<sup>&</sup>lt;sup>109</sup> C. Pétrier, J.-L. Luche, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 910.

<sup>&</sup>lt;sup>110</sup> Takano, S.; Akiyama, M.; Sato, S.; Ogasawara, K. *Chem. Lett.* **1983**, 1593.

essai de déshydrogénation a été effectué et a conduit au thiazole (**II-58**) avec un rendement faible de 12%. Enfin, une réduction de la fonction ester au LiAlH<sub>4</sub> suivie d'une bromation de l'alcool correspondant donne le composé (**II-60**) (Schéma II-17).



(a) i. NaH, THF, 0°C, 1h, ii TBSCI, TA, 4 h; (b) PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TA, 8 h; (c) bromure d'allyle, Zn, THF/NH<sub>4</sub>Cl sat. (1:1), TA, 6 h; (d) TBAF, THF, TA, 1 h; (e) *p*-anisaldéhyde, APTS, THF, reflux, 14 h; (f) DIBAL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 4 h; (g) PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TA, 4 h; (h) i. L-Cys.HCl, SOCl<sub>2</sub>, MeOH, 0°C 30 min puis reflux 3 h, ii. NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O/EtOH (1:1), 0°C 30 min puis TA 6 h; (i) MnO<sub>2</sub>, pyridine, benzène, reflux, 24 h; (j) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0°C, 4h; (k) CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, 2,6-lutidine, MeCN, 0°C, 30 min.

Schéma II-17 : Synthèse du synthon (II-58)

Les deux stratégies développées pour la synthèse des thiazoles (II-4) et (II-60) laissent la possibilité de contrôler le centre stéréogène C8 afin de réaliser une synthèse stéréocontrôlée du mycothiazole-4,19-diol (I-10). Néanmoins, des précautions seront à prendre que ce soit dans la première stratégie avec le choix d'une allylation énantiosélective efficace ou dans la seconde stratégie avec une méthode de déshydrogénation douce afin d'éviter une racémisation du centre stéréogène.

Une seconde étude sur le contrôle du centre stéréogène en C8 sera développée dans le chapitre (II.1.3.3).

## II.1.1.7 Tentatives de couplage

Depuis la découverte du mécanisme de métathèse des oléfines par Yves Chauvin en 1971,<sup>111</sup> et le développement de catalyseurs à base de ruthénium<sup>112,113,114</sup> (Grubbs) et de

<sup>&</sup>lt;sup>111</sup> Hérisson, J.-L. ; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161.

<sup>&</sup>lt;sup>112</sup> Catalyseur **G**<sub>I</sub> : Belderrain, T. R. ; Grubbs, R. H. Organometallics **1997**, *16*, 4001.

molybdène<sup>115</sup> (Schrock) stables, la réaction de métathèse a connu un essor considérable au cours de ces dernières années. Les réactions de métathèse d'ouverture de cycle polymérisante (ROMP), de métathèse cylisante (RCM) et plus récemment de métathèse croisée (CM) ont été largement étudiées, développées et utilisées en synthèse organique et sont reconnues pour être un des moyens les plus efficaces pour la formation de liaison C=C. Dans cette première approche, l'étape clé de la synthèse du mycothiazole-4,19-diol (I-10) est une réaction de métathèse croisée entre les synthons (II-3) et (II-4), préalablement décrits dans les parties précédentes.



Figure II-2 : Les catalyseurs de métathèse les plus couramment utilisés

Les récents travaux de Grubbs sur la réaction de métathèse croisée ont abouti à l'élaboration d'un modèle permettant d'expliquer la sélectivité de cette réaction en fonction du type d'oléfine utilisée.<sup>116</sup> II en ressort que les oléfines sont classées en quatre types selon leur réactivité. Le synthon (II-4) est une oléfine terminale (type I) et aura tendance à dimériser facilement. Le synthon (II-3) est beaucoup moins réactif dû à la présence d'un centre quaternaire allylique (type III). Les premiers exemples de métathèse croisée avec des oléfines portant un centre quaternaire allylique catalysée au **G**<sub>I</sub> n'ont pas été concluants et aucun produit de couplage n'a été récupéré.<sup>117</sup> L'utilisation d'un catalyseur plus réactif comme le **G**<sub>II</sub> permet de réaliser le couplage, avec de très bons rendements et d'excellentes sélectivités. Les résultats obtenus par le groupe de Grubbs sont donc encourageants et confortent notre stratégie. Malheureusement, toutes les tentatives de métathèse croisée par un échec. Seuls les produits de départ ainsi que le dimère du thiazole (II-4) ont été récupérés après chaque tentative.

<sup>&</sup>lt;sup>113</sup> Catalyseur **G**<sub>II</sub> : Scholl, S.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.

<sup>&</sup>lt;sup>114</sup> Catalyseur **G-H** : Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168.

<sup>&</sup>lt;sup>115</sup> Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; Dimare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875.

<sup>&</sup>lt;sup>116</sup> Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. J. Am. Chem. Soc. **2003**, *125*, 11360.

<sup>&</sup>lt;sup>117</sup> Blackwell, H. E.; O'Leary, D. J.; Chatterjee, A. K.; Washenfelder, R. A.; Bussmann, D. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 58.



Schéma II-18 : Réaction de métathèse croisée entre les oléfines (II-3) et (II-4)

Tableau II-6 : Tentatives de métathèse croisée entre (II-3) et (II-4)

Entrée	II-3	II-4	Conditions	Observations
1	1 eq.	1 eq.	<b>G</b> <sub>II</sub> (4 x 2,5 mol %), DCM (0,1 M), 40℃, 12 h	Pas d'évolution
2	1,5 eq.	1 eq.	<b>G</b> <sub>II</sub> (4 x 2,5 mol %), DCM (0,1 M), 40℃, 12 h	Pas d'évolution
3	1 eq.	1 eq.	<b>G</b> <sub>II</sub> (4 x 2,5 mol %), PhMe (0,1 M), 100℃, 12 h	Pas d'évolution
4	1 eq.	1 eq.	<b>G-H</b> (4 x 2,5 mol %), DCM (0,1 M), 40°C, 12 h	Pas d'évolution
5	1 eq.	1 eq.	<b>G<sub>II</sub></b> (5 x 2 mol %), DCM (0,1 M), MW, 75 min	Pas d'évolution

Les premiers essais réalisés au reflux du DCM en présence de **G**<sub>II</sub> n'ont pas donné le produit de couplage et ce malgré l'ajout d'un excès de l'oléfine (**II-3**) (entré **1**, **2**). Dans l'objectif d'avoir un apport énergétique plus important, un couplage au reflux du toluène a été tenté, mais là encore sans résultat (entrée **3**). L'utilisation d'un catalyseur plus performant comme le **G-H** ne donne pas non plus le produit escompté (entrée **4**). Enfin, une irradiation aux micro-ondes<sup>118</sup> n'apporte aucune amélioration notable et conclut cette série d'essais (entrée **5**).

La présence du dioxolane en position allylique de l'oléfine (**II-3**) pourrait expliquer cette série d'échecs. Ce groupement trop encombrant empêcherait la cycloaddition [2+2] avec l'espèce carbénique mettant un terme au cycle catalytique. De ce fait, un essai de métathèse croisée a été réalisé avec le diol (**II-61**) issu de la déprotection en milieu acide du dioxolane (**II-3**).



Schéma II-19 : Déprotection du dioxolane (II-3)

Le composé (**II-61**) ainsi formé porte un alcool allylique tertiaire et pourrait être considéré d'après les travaux de Grubbs<sup>116</sup> comme une oléfine de type II et donc plus susceptible de se dimériser. Cependant, la tentative de métathèse croisée avec l'oléfine (**II-4**) ne montre aucun

<sup>&</sup>lt;sup>118</sup> Coquerel, Y.; Rodriguez, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1125.

résultat encourageant puisque seuls les produits de départ ainsi que le dimère de (**II-4**) sont récupérés.



Schéma II- 20 : Réaction de métathèse croisée entre les oléfines (II-61) et (II-4)

D'autres essais pourraient être réalisés afin de valider ce couplage. Parmi les solutions, nous pouvons envisager le catalyseur de Schrock, réputé pour être efficace sur les oléfines peu réactives. Cependant, ce dernier reste difficile à manipuler à cause de sa sensibilité à l'air et à l'eau et de son intolérance vis-à-vis de certains groupes fonctionnels tels que les alcools ou les aldéhydes. Récemment, Grubbs a présenté un nouveau catalyseur, similaire au **G-H**, avec des groupements tolyle à la place des groupements mésityle.<sup>119</sup> La diminution de l'encombrement stérique au niveau du carbène N-hétérocyclique engendre une nette amélioration de rendement lors d'une réaction de métathèse croisée avec des oléfines encombrées. Enfin, une dernière solution serait l'utilisation d'un pont téther<sup>120</sup> entre les deux synthons (**II-61**) et (**II-4**). Le bis-siloxane formé à partir des fonctions hydroxyle de chaque fragment permettrait alors de rapprocher les deux oléfines et ainsi de réaliser une RCM. Une déprotection par actions d'ions fluorures permettrait de récupérer le ène-diol souhaité. Cependant, cette stratégie conduirait majoritairement à une oléfine de configuration (*Z*) et s'avère donc peu envisageable dans le cadre de la synthèse du mycothiazole-4,19-diol (**I-10**).

Les problèmes pour réaliser cette réaction de métathèse croisée nous ont conduits à réexaminer la stratégie de synthèse. Le motif diol en position allylique apporte un encombrement stérique considérable et semble être la cause principale des difficultés rencontrées. Il apparaît donc judicieux de construire ce motif après avoir réalisé la réaction de métathèse croisée.

<sup>&</sup>lt;sup>119</sup> Stewart, I. C.; Douglas, C. J.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 441.

<sup>&</sup>lt;sup>120</sup> (a) Gaich, T.; Mulzer, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1311; (b) Harrison, B. A.; Verdine, G. L. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2157 ; (c) Boiteau, J. G.; Van de Weghe, P.; Eustache, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *4*2, 239.

## II.1.2 Réaction de métathèse croisée avec un époxyde vinylique

# II.1.2.1 <u>Rétrosynthèse</u>

En accord avec la première stratégie, nous envisageons d'introduire la chaîne latérale 2,5hexadiénique ainsi que le carbamate de méthyle en fin de synthèse. Cependant, l'utilisation du phtalimide décrite lors de la première approche s'est révélée être problématique (rendement de substitution par la phtalimidure de potassium faible). Nous envisageons une protection de la fonction hydroxyle sous forme d'éther silylé qui sera alors déprotégée en fin de synthèse puis transformée en carbamate de méthyle selon la méthode utilisée par le groupe de Shioiri.<sup>9</sup> L'originalité de cette nouvelle approche rétrosynthétique est basée sur la formation tardive du diol-1,2. Pour ce faire, nous envisageons de réaliser la réaction de métathèse croisée entre le thiazole (II-4) préalablement décrit et l'époxyde vinylique (II-64) préparé à partir du diméthylitaconate. La fonction époxyde a trois avantages. Premièrement, ce cycle à trois chaînons est bien moins encombrant que le dioxolane utilisé lors de la première approche ce qui devrait faciliter l'étape de métathèse croisée. Deuxièmement, de nombreuses méthodes permettent l'ouverture de l'époxyde en diol voire en dioxolane.<sup>121</sup> Enfin, la stratégie mise en place permet potentiellement de contrôler le centre stéréogène C4 en réalisant une réaction d'époxydation asymétrique de Sharpless sur un intermédiaire commun.<sup>122</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>121</sup> Ces méthodes seront expliquées en détail dans le chapitre(II.1.3.7)

<sup>&</sup>lt;sup>122</sup> Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *10*2, 5974.



Schéma II- 21 : Deuxième rétrosynthèse du mycothiazole-4,19-diol (I-10)

#### II.1.2.2 Accès au synthon (II-65)

Les deux premières étapes de la synthèse de l'époxyde vinylique (**II-65**) sont identiques à celles décrites au préalable lors de la synthèse de l'acétonide vinylique (**II-3**). Une réduction totale du diméthylitaconate au DIBAL suivie d'une oxydation aérobique sélective conduit au  $\gamma$ -hydroxyaldéhyde (**II-8**). Ce dernier est alors protégé sous forme d'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle pour donner l'aldéhyde conjugué (**II-66**). L'addition-1,4 d'ions hydroperoxydes formés *in situ* à partir du complexe H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-urée et de soude conduit à l'epoxy-aldéhyde (**II-67**) avec un rendement modeste de 50%. Enfin, une réaction d'homologation de

carbone selon une réaction de Wittig termine cette synthèse avec l'obtention de l'époxyde vinylique (**II-65**) en cinq étapes et un rendement modeste de 14%.



Schéma II-22 : Synthèse de l'époxyde allylique (II-65)

L'un des intérêts de cette stratégie est la possibilité de contrôler le centre stéréogène C4 en réalisant une réaction d'époxydation asymétrique de Sharpless sur l'alcool allylique (**II-68**). Ce dernier est facilement obtenu par une réduction dans les conditions de Luche<sup>123</sup> de l'aldéhyde conjugué (**II-66**) (Schéma II-23).



(a) NaBH<sub>4</sub>, CeCl<sub>3</sub>.7H<sub>2</sub>O, MeOH, 0℃, 30 min.

Schéma II-23 : Approche énantiosélective de l'époxyde (II-65)

## II.1.2.3 Tentatives de couplage

La réaction de métathèse croisée entre les oléfines (**II-65**) et (**II-4**) a été réalisée en présence de  $G_I$  ou de  $G_{II}$  au reflux du DCM. Lors de chaque essai, une disparition de l'époxyde (**II-65**) est observée mais aucun produit désiré n'est obtenu.



Schéma II-24 : Tentatives de couplage entre les oléfines (II-65) et (II-4)

Le seul produit formé et isolé au cours de cette réaction est l'aldéhyde (**II-69**). L'hypothèse d'une isomérisation induite par le catalyseur de Grubbs a été émise puis vérifiée par un

<sup>&</sup>lt;sup>123</sup> Gemal, A. L.; Luche, J.-L; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454.

dernier essai : une solution d'époxyde vinylique (**II-65**) et de **G**<sub>I</sub> a été portée au reflux du DCM pendant six heures pour donner exclusivement l'aldéhyde (**II-69**) de façon quantitative.



Schéma II-25 : isomérisation de l'époxyde vinylique (II-65)

Cette isomérisation s'avère être plus rapide que la réaction de métathèse croisée et empêche donc la formation du produit souhaité. Ce résultat étonnant était peu prévisible puisque des synthèses incluant une réaction de métathèse croisée<sup>124</sup> ou de métathèse cyclisante<sup>125</sup> avec des époxydes vinyliques sont décrites dans la littérature.

Néanmoins, le réarrangement des époxydes induit par un acide de Lewis est un phénomène connu, étudié et largement utilisé en synthèse organique.<sup>126</sup> Malgré les nombreuses études réalisées sur ce sujet, peu d'exemples sur le réarrangement des époxydes vinyliques ont été décrits. Dans les années 90, Jung a démontré qu'une quantité stœchiométrique de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O permet d'amorcer le réarrangement d'époxydes vinyliques avec des temps de réaction très courts et de très bons rendements.<sup>127</sup> Parallèlement, Malacria a présenté un réarrangement d'époxyde vinylique silylé en présence de Pd(0).<sup>128</sup> Plus récemment, l'utilisation du gallium (III) triflate s'est avérée également efficace dans l'obtention de composés carbonylés  $\beta$ , $\gamma$ -insaturés.<sup>129</sup>

Les résultats préalablement décrits nous conduisent à proposer le mécanisme suivant (Schéma II-26). Nous supposons que le ruthénium joue le rôle d'acide de Lewis. Une chélation de ce métal sur l'atome d'oxygène de l'époxyde rend le cycle à trois chaînons beaucoup plus fragile et provoque son ouverture *via* une migration [1-2] d'hydrure pour conduire au diénol conjugué non isolé (**II-69**'). Deux voies peuvent conduire à l'aldéhyde (**II-69**). La première est basée sur une transposition sigmatropique [1,5] rendue possible par

<sup>&</sup>lt;sup>124</sup> (a) Xiong, Z.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4831; (b) McDonald, F. E.; Wei, X. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 593; (c) Yadav, J. S.; Somaiah, R.; Ravindar, K.; Chandraiah, L. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2848.

<sup>&</sup>lt;sup>125</sup> Garbaccio, R. M.; Stachel, S. J.; Baeschlin, D. K.; Danishefsky, S. J. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 10903.

<sup>&</sup>lt;sup>126</sup> Silva, L. F., Jr. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9137.

<sup>&</sup>lt;sup>127</sup> Jung, M. E.; D'Amico, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7379. (b) Jung, M. E.; Anderson, K. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2605. (c) Jung, M. E.; Marquez R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3129.

<sup>&</sup>lt;sup>128</sup> (a) Gilloir, F.; Malacria, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3859; (b) Bideau, F. L.; Aubert, C.; Malacria, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 697; (c) Bideau, F. L.; Gilloir, F.; Nilson, Y.; Aubert, C.; Malacria, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7487; (d) Courillon, C.; Fol, R. L.; Vandendris, E.; Malacria, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5493.

<sup>&</sup>lt;sup>129</sup> Deng, X.-M.; Sun, X.-L.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6537.

l'apport énergétique issu du chauffage du système (voie <u>a</u>). La seconde possibilité fait de nouveau intervenir le catalyseur. Il est en effet connu que le ruthénium fait parti de ces métaux (Fe, Pd, Rh, Pt, Ni, Ir, Co, Cr) qui permettent l'isomérisation des oléfines. Cette méthode est utilisée en synthèse organique, que ce soit dans des étapes de déprotection de groupements allyliques et homoallyliques<sup>130</sup> ou dans l'élaboration de synthèses élégantes.<sup>131</sup> Il est donc envisageable de réaliser une isomérisation de l'oléfine terminale à partir de l'équilibre céto-énolique pour conduire ainsi à l'aldehyde (**II-69**) (voie <u>b</u>).



Schéma II-26 : Formation de l'aldéhyde (II-69)

Le réarrangement de l'époxyde (II-65) par le catalyseur de Grubbs rend la réaction de métathèse croisée avec l'oléfine (II-4) impossible et la voie de synthèse envisagée a dû être abandonnée. Il aurait été intéressant de réaliser d'autres essais avec une étude des différents paramètres susceptibles de diminuer ce réarrangement, comme la température du milieu réactionnel, la nature du catalyseur ou le solvant.

Une autre stratégie impliquant la même déconnection a été envisagée et sera l'objet de la partie suivante. Le couplage repose également sur une réaction de métathèse croisée avec pour objectif de construire le motif diol une fois le couplage accompli.

<sup>&</sup>lt;sup>130</sup> Cadot, C.; Dalko, P. I.; Cossy, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1839.

<sup>&</sup>lt;sup>131</sup> Donohoe, T. J.; O'Riordan, T. J. C.; Rosa, C. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1014.

## II.1.3 Réaction de métathèse croisée avec une cétone vinylique

# II.1.3.1 Rétrosynthèse

Dans cette nouvelle rétrosynthèse, nous envisageons d'introduire le carbamate de méthyle ainsi que la chaîne latérale 2,5-hexadiénique en fin de synthèse. Le carbamate de méthyle sera introduit selon la même méthode utilisée par le groupe de Shioiri. Quant à la construction de la chaîne latérale, nous décidons de changer de stratégie suite aux travaux de Rodriguez publiés en 2007.<sup>39</sup> Nous planifions de réaliser une réaction de Wittig avec le bromure de 3-butényltriphénylphosphonium et l'aldéhyde (II-71). Cette méthode semble plus efficace en termes de rendement et de nombre d'étapes que la méthode initialement choisie impliquant l'hydrogénation de Lindlar. Cette stratégie implique donc une réaction d'homologation au niveau du thiazole (II-44) préalablement décrit et sera l'objet de la partie suivante. Conformément à la seconde approche, nous envisageons la formation tardive du diol-1,2. Le dioxolane (II-71) est obtenu en deux étapes à partir de l'énone (II-73) : transformation de la fonction carbonyle en époxyde par une réaction de Corey Chaykovsky<sup>132</sup> suivie d'une ouverture de cet époxyde en diol ou en dioxolane. Contrairement aux deux premières stratégies, le centre stéréogène C<sub>4</sub> n'est plus contrôlé par cette approche. L'énone (II-73) est obtenue par une réaction de métathèse croisée entre la cétone vinylique (II-74) et le thiazole homologué (II-75). D'après le modèle de Grubbs,<sup>116</sup> la cétone vinylique est considérée comme de type II et devrait réagir avec le thiazole homologué (type I) sans difficulté et avec une grande stéréosélectivité en faveur de l'isomére (E). La cétone vinylique (II-74) peut être préparée à partir du propanediol ou du tert-butylacétate.

<sup>&</sup>lt;sup>132</sup> Corey, E. J.; Chaykovsky, M. J. Am. Chem. Soc. **1965**, 87, 1353.



Schéma II-27 : Troisième rétrosynthèse du mycothiazole-4,19-diol (I-10)

#### II.1.3.2 Accès au thiazole homologué

L'installation de la chaîne latérale 2,5-hexadiénique par une réaction de Wittig entre le bromure de 3-butényltriphénylphosphonium et l'aldéhyde (**II-71**) nécessite une étape d'homologation d'un carbone. Nous avons décidé de réaliser cette étape assez tôt dans la synthèse. Le thiazole (**II-44**) obtenu en quatre étapes à partir du 2,2-diméthylpropane diol est peu fonctionnalisé et semble être le bon synthon pour réaliser l'étape d'homologation. Plusieurs stratégies ont été envisagées et sont résumées dans le schéma II-28.



Schéma II-28 : Stratégies d'homologation d'un carbone sur la chaîne latérale

La méthode la plus directe (voie <u>a</u>) consiste à réaliser une réaction de Kowalski<sup>133</sup> sur le thiazole (**II-44**). Cette réaction basée sur un réarrangement d'un α-bromo,α-cétodianion permet en une seule étape d'homologuer une fonction ester. Malheureusement, les conditions de cette réaction s'avèrent être drastiques et seule une dégradation de produit est observée. Une homologation d'Arndt-Eistert<sup>134</sup> aurait pu être réalisée mais la saponification de l'ester (**II-44**) afin d'obtenir l'acide correspondant aurait probablement déprotégée l'éther silylé.



Schéma II-29 : Réaction de Kowalski sur (II-44)

 <sup>&</sup>lt;sup>133</sup> (a) Kowalski, C. J.; Haque, M. S.; Fields, K. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1429, (b) Kowalski, C. J.; Reddy, R. E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7194.
<sup>134</sup> Ametr. F. Fistart, D. Day **1005**, 60, 600

<sup>&</sup>lt;sup>134</sup> Arndt, F.; Eistert, B. *Ber.* **1935**, *68*, 200.

Une deuxième méthode envisagée (voie **b**) consiste à réaliser une homologation d'aldéhyde *via* une réaction de Wittig avec le chlorure de (méthoxy-méthyl)-triphényl-phosphonium. L'aldéhyde (**II-76**) obtenu facilement en deux étapes à partir de l'ester (**II-44**) est engagé en réaction de Wittig dans les conditions classiques. L'éther de diénol (**II-77**) est alors observé par RMN <sup>1</sup>H et se présente sous un mélange *E/Z* en proportions 2/3. Cependant, toute tentative d'hydrolyse s'est conclue par un échec. Il s'avère que cet éther de diénol intermédiaire fait preuve d'une grande stabilité, malgré l'utilisation de conditions d'hydrolyse drastiques (HCI 5 M, THF, TA; HCI 5 M, THF, reflux; HCI 5 M, acétone, reflux). Les conditions douces élaborées par Cohen<sup>135</sup> (TMSCI, NaI) permettent de générer l'aldéhyde (**II-78**) mais la formation de nombreux sous produits et les rendements trop faibles obtenus font de cette méthode une alternative peu applicable pour notre synthèse.



(a) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0°C, 1 h; (b) PCC, DCM, TA, 10 h; (c) Ph <sub>3</sub>P-CHOMe, *n*-BuLi, THF, 0°C, 1 h puis TA, 3 h, (d) TMSCI, NaI, CH<sub>3</sub>CN, 2 h.

Schéma II-30 : homologation de l'aldéhyde (II-76)

Une troisième méthode (voie <u>c</u>) consiste à réaliser une séquence hydroboration-oxydation sur l'alcène (**II-79**), obtenu par une réaction de Wittig entre l'aldéhyde (**II-76**) et le bromure de méthyl-triphényl-phosphonium. Le 9-BBN, connu pour réaliser des réactions d'hydroboration hautement régioséléctives, permettrait d'obtenir l'alcool primaire de façon majoritaire. Cependant, en présence de ce réactif, l'alcène (**II-79**) ne réagit pas et seul le produit de départ est récupéré. En présence du complexe BH<sub>3</sub>.THF la réaction a lieu difficilement et aboutit aux deux régioisomères (**II-80**) et (**II-81**) en proportion 40/60, non séparables avec une conversion non totale. Cette stratégie s'avère peu efficace et a donc été abandonnée.



(a)  $CH_3$ -PPh<sub>3</sub><sup>+</sup>,Br<sup>-</sup>, *n*-BuLi, THF, 0°C, 1 h; (b) BH <sub>3</sub>.THF puis NaOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, THF, TA, 6 h.



<sup>&</sup>lt;sup>135</sup> Kosarych, Z.; Cohen, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3959.

La quatrième méthode (voie <u>d</u>) étudiée pour réaliser l'homologation de carbone sur la chaîne latérale est basée sur l'emploi des nitriles. Il existe des méthodes efficaces qui permettent de transformer directement des hydroxyles en nitriles.<sup>136</sup> Deux d'entre elles ont été tentées à partir de l'alcool (**II-45**) mais n'ont abouti qu'à une dégradation du produit de départ.



(a) TsIm, Et<sub>3</sub>N, KCN, TBAI, DMF; (b) DDQ, PPh<sub>3</sub>, KCN, MeCN.
Schéma II-32 : formation de nitrile par méthode directe

Une démarche plus classique a alors été choisie. La fonction hydroxyle du thiazole (**II-44**) est transformée en groupement partant puis substituée par du cyanure de potassium. Le thiazole (**II-83**) est alors obtenu avec un rendement de 66% sur les deux étapes.



(a) CIMs,  $Et_3N$ ,  $CH_2CI_2$ , 0°C, 1 h; (b) KCN, DMSO, TA, 1 h.

Schéma II-33 : Synthèse du nitrile (II-33)

L'homologation d'un carbone est réalisée avec une séquence en trois étapes et un bon rendement. Cependant, il est connu que les nitriles sont de véritables poisons pour les catalyseurs de Grubbs et de ce fait il est indispensable de transformer cette fonction avant de réaliser la réaction de métathèse croisée avec la cétone vinylique. Une solution serait de réduire la fonction nitrile en aldéhyde et de protéger la nouvelle fonction sous forme d'acétal. Malheureusement, les tentatives de réduction n'ont pas abouti et nous ont conduits à trouver une autre stratégie. L'utilisation du chlorotriméthysilane dans le MeOH est une alternative intéressante puisqu'elle permet de transformer facilement la fonction nitrile en fonction ester avec de très bons rendements.<sup>137</sup> De plus, les conditions acides de cette méthode (libération d'acide chlorhydrique) permettent de cliver l'éther d'énol et ainsi de réaliser deux réactions dans le même pot (Schéma II-34).

<sup>&</sup>lt;sup>136</sup> (a) Soltani Rad, M. N.; Khalafi-Nezhad, A.; Behrouz, S.; Faghih, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6779; (b) Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Akhlaghinia, B.; Nowrouzi, N. J. Org. Chem. **2004**, *69*, 2562.

<sup>&</sup>lt;sup>137</sup> Luo, F,-T; Jeevanandam, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *38*, 9455.



(a) TMSCl, MeOH, 50℃, 10 h.

Schéma II-34 : Transformation de la fonction nitrile en ester et déprotection de l'éther silylé

Une étape d'oxydation de l'alcool au DMP suivie d'une allylation chimiosélective dans les conditions de Barbier permet d'obtenir l'alcool homoallylique (**II-75**). Notons que l'IBX s'avère être également efficace pour réaliser l'oxydation de l'alcool en aldéhyde et sera préféré pour des raisons de coûts au DMP lors d'une synthèse à grande échelle.



(a) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TA, 1 h; (b) IBX, THF/DMSO, TA, 12 h; (c) bromure d'allyle, Zn, THF/NH<sub>4</sub>Cl sat., TA, 48 h. Schéma II-35 : Synthèse du thiazole (II-75)

Afin d'optimiser cette voie de synthèse, nous avons décidé de changer de groupement protecteur dès la première étape et d'utiliser le *tert*-butyldiméthylsilyle (TBS) à la place du *tert*-butyldiphénylsilyle (TBDPS). Ce groupement plus labile en milieu acide facilite l'étape de déprotection en présence de TMS-CI / MeOH et offre ainsi l'alcool (**II-84**) avec un meilleur rendement et un temps de réaction plus court. La synthèse optimisée de ce synthon clé est résumée dans le schéma II-36. L'alcool homoallylique (**II-75**) est donc obtenu en dix étapes à partir du 2,2-diméthylpropane diol avec un rendement global de 32,5%.



(a) i. NaH, THF, 0°C, 1 h, ii. TBSCI, 0°C, 3 h; (b) PCC, CH  $_2$ Cl<sub>2</sub>, TA, 8 h; (c) i. L-Cys.HCl, SOCl<sub>2</sub>, MeOH, 0°C, 30 min puis reflux, 3 h, ii. NaHCO  $_3$ , H<sub>2</sub>O/EtOH (1:1), 0°C, 30 min puis TA, 6 h; (d) MnO  $_2$ , pyr., benzène, reflux, 24 h; (e) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0°C, 1 h; (f) CIMs, Et  $_3$ N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 1 h; (g) KCN, DMSO, TA, 1 h; (h) TMSCI, MeOH, 50°C, 4 h; (i) IBX, THF/DMSO, TA, 12 h; (j) bromure d'allyle, Zn, THF/NH<sub>4</sub>Cl sat. (1:1), TA, 48 h.



### II.1.3.3 Seconde étude sur le contrôle du centre stéréogène en C8

A ce stade la synthèse, une seconde étude portant sur le contrôle du centre stéréogène en C8 a été réalisée. Hormis les allylations énantiosélectives qui ont été le sujet de la première étude, il existe une méthode moins directe mais tout aussi efficace : la réduction de Corey-Bakshi-Shibata.<sup>138</sup> Pour réaliser cette réduction énantiosélective, il est nécessaire d'oxyder l'alcool homoallylique (**II-75**). Cette oxydation nécessite des conditions douces afin d'éviter une isomérisation de l'insaturation qui conduirait à une cétone conjuguée et donc à un produit plus stable. Parmi les différents oxydants utilisés, seul le périodinane de Dess Martin donne le bon produit (Schéma II-37). Ce résultat prévisible est cependant terni par de gros problèmes de rendement et de reproductibilité. Des essais avec d'autres oxydants (TPAP / NMO, IBX, Parikh-Doering, PCC) ont été tentés mais ont tous abouti à une dégradation du produit de départ.



(a) DMP,  $CH_2CI_2$ , TA, 2 h.



<sup>&</sup>lt;sup>138</sup> Corey, E. J.; Helal, C. J. Angew. Chem. Int. Ed. **1998**, 37, 1986.
Afin de réaliser la réduction énantiosélective de la cétone (**II-91**), il a été choisi d'utiliser l'oxazaborolidine méthylée (B-Me) qui est bien plus stable que son analogue (B-H). Un seul essai a été réalisé et s'est conclu par un résultat aussi surprenant que décevant : l'excès énantiomérique déterminé par HPLC chirale n'est que de 4% (Schéma II-38).



Afin d'expliquer ce faible excès énantiomérique, il semble nécessaire d'examiner en détail le mécanisme de cette réaction. Il est en effet connu que de très bons excès énantiomériques sont obtenus grâce à la présence de l'auxiliaire chiral. Ce dernier va contraindre la cétone à se positionner de telle façon que le groupement le plus encombrant (R<sub>1</sub>) se retrouve à l'extérieur de l'état de transition à six centres afin de diminuer les contraintes stériques (Schéma II-39).



Schéma II-39 : Etat de transition lors d'une réduction CBS

Dans le cas de la cétone (**II-91**), le motif thiazole avec le *gem*-diméthyle peut être considéré comme un groupement bien plus encombrant que la chaîne allylique et devrait alors se retrouver en dehors de l'état de transition (ET1). Or, l'excès si faible obtenu prouve le contraire. Une hypothèse plausible pour expliquer de tels résultats est que l'atome de bore endocyclique se coordonne à l'atome d'azote du thiazole, ce qui a pour effet de stabiliser l'état de transition ET2 malgré la gêne stérique considérable. Les deux états de transition ET1 et ET2 se retrouveraient donc à des niveaux d'énergie comparables, aboutissant à un mélange d'alcools (**II-75(***R***)**) et (**II-75(***S***)**) en proportions équivalentes (Schéma II-40).



Schéma II-40 : Etats de transition possibles lors de la réduction CBS de (II-91)

Cependant, un seul essai a été réalisé et les conditions de cette réaction peuvent être optimisées. Par exemple, l'utilisation d'une oxazaborolidine B-Bu pourrait augmenter la gêne stérique défavorisant ainsi l'état de transition ET2.

Une autre possibilité non étudiée mais envisagée pour contrôler le centre stéréogène en C8 est d'utiliser une allylation énantiosélective dans les conditions de Barbier. En effet, l'allylation racémique de l'aldéhyde (**II-85**) *via* un organozincique en milieu aqueux conduit à l'alcool homoallylique (**II-75**) avec un très bon rendement et une excellente chimiosélectivité. Les récents résultats sur l'allylation énantiosélective dans les conditions de Barbier montrent que l'addition d'additifs chiraux comme des aminoalcools,<sup>139</sup> des dérivés du camphre<sup>140</sup> ainsi que la (+)-cinchonine<sup>141</sup> permet de synthétiser des alcools homoallyliques optiquement actifs avec des excès énantiomériques atteignant parfois 90%. Il serait donc intéressant d'étudier également cette possibilité dans l'objectif de réaliser une synthèse stéréocontrôlée du mycothiazole-4,19-diol (**I-10**).

<sup>&</sup>lt;sup>139</sup> (a) Hirayama, L. C.; Gamsey, S.; Knueppel, D.; Steiner, D.; DeLaTorre, K.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* 2005, *46*, 2315;
(b) Haddad, T. D.; Hirayama, L. C.; Taynton, P.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* 2008, *49*, 508.

<sup>&</sup>lt;sup>140</sup> Hong, B.-C; Jang-Hsing Hong, J.-H.;Tsai, Y. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 468.

<sup>&</sup>lt;sup>141</sup> Loh, T.-P.; Zhou, J.-R.; Yin, Z. Org. Lett. **1999**, *1*, 1855.

### II.1.3.4 Accès à la cétone vinylique

La cétone vinylique de type (II-74) est préparée rapidement en quatre étapes à partir du propanediol. Afin d'anticiper certains problèmes d'orthogonalité en fin de synthèse, il a été décidé de travailler avec deux types de groupement protecteur. La synthèse débute par la monoprotection du 1,3-propanediol sous forme d'éther de tert-butyldiméthylsilyle ou sous la forme d'éther de para-méthoxybenzyle. Pour ce dernier, l'utilisation du trichloro-acétamidate de para-méthoxybenzyle a été préférée au bromure de para-méthoxybenzyle pour des raisons de coût. Le trichloro-acétamidate est préparé facilement à partir de l'alcool de paraméthoxybenzyle et du trichloroacétonitrile en présence d'une quantité catalytique d'hydrure de sodium.<sup>142</sup> Dans le cas de l'alcool (**II-92**), une oxydation au PCC suivie d'une addition du magnésien du bromure de vinyle permet d'obtenir l'alcool allylique (II-94) qui est alors de nouveau oxydé pour conduire à la cétone vinylique (II-95). Les rendements faibles obtenus pour les deux dernières étapes peuvent être expliqués par la présence de nombreux produits secondaires. Dans le cas de (II-96), l'oxydation au PCC ainsi que l'utilisation des conditions de Parikh-Doering conduisent à l'aldéhyde (II-97) avec un rendement faible et la présence de nombreux sous produits non identifiés. L'utilisation de l'IBX donne de biens meilleurs résultats. L'addition du magnésien du bromure de vinyle suivie d'une nouvelle oxydation à l'IBX permet d'obtenir la cétone vinylique (II-99) avec un rendement de 29% sur les quatre étapes.



(a) i. NaH, THF, 0°C, 1 h, ii. TBSCI, 0°C, 6 h; (b) PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TA, 8 h; (c) H<sub>2</sub>C=CHMgBr, THF, 0°C, 2h; (e) PMBOC=(NH)CCl<sub>3</sub>, CSA, Cyclohexane/DCM (2:1); (f) IBX, THF/DMSO (1:1), TA, 4 h; (g) H<sub>2</sub>C=CHMgBr, THF, 0°C, 1 h; (h) IBX, THF/DMSO (1:1), TA, 8 h.

Schéma II-41 : préparation des synthons (II-95) et (II-99)

Les rendements faibles obtenus nous ont conduits à étudier une alternative à cette voie de synthèse basée sur une condensation du *tert*-butylacétate sur l'acroléine pour conduire au  $\beta$ -hydroxyester (**II-100**). Ce dernier est alors facilement réduit en diol (**II-101**) par l'action du LiAlH<sub>4</sub>. Deux voies de synthèse sont alors possibles. La première consiste à réaliser une oxydation aérobique sélective suivie d'une protection de la fonction hydroxyle terminale pour

<sup>&</sup>lt;sup>142</sup> Wessel, H.-P., Iversen, T.; Bundle, D. R. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1985, 2247.

donner le composé (**II-99**). Le rendement faible de l'oxydation peut être expliqué par la probable volatilité de la β-hydroxycétone (**II-102**). La seconde possibilité consiste à protéger sélectivement l'alcool primaire du diol (**II-101**) puis d'oxyder l'alcool en position secondaire du composé (**II-98**) déjà décrit pour donner la cétone vinylique (**II-99**) avec un rendement de 48% sur ces deux dernières étapes.



(a) LDA, THF, -78°C, 2 h; (b) LiAlH <sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0°C, 1 h; (c) Pd(OAc) <sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, THF/Toluène, 1 atm O<sub>2</sub>, 15 h; (d) PMBOC=(NH)CCl<sub>3</sub>, CSA, Cyclohexane/DCM (2:1), 2 h; (e) IBX, THF/DMSO (1:1), TA, 4 h.



#### II.1.3.5 Première tentative de couplage

Avec les synthons (II-75), (II-95) et (II-99) à disposition, il est possible de réaliser la réaction de métathèse croisée. En présence du catalyseur de Grubbs de seconde génération, les oléfines (II-75) et (II-95) sont couplées pour donner l'énone (II-103) avec un rendement modeste et non optimisé de 53% (Schéma II-43). La grande satisfaction dans ce couplage est que l'insaturation formée possède une géométrie exclusive (*E*).



(a) **G**<sub>II</sub> (2x2,5 mol%), DCM, reflux, 20h.



Afin de réaliser la réaction de Corey-Chaykovsky sur l'énone formée et de continuer ainsi la synthèse, il est nécessaire de protéger l'alcool homoallylique avec un groupement protecteur orthogonal à l'éther de *tert*-butyldiméthylsilylé. Malheureusement, toutes les tentatives de protection résumées dans le tableau II-7 n'ont pas abouti au produit souhaité.

Entrée	Conditions expérimentales	Observation
1	PMBO-C(NH)CCl <sub>3</sub> - Acide	Pas de protection
2	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CCHCH <sub>2</sub> Br, NaH, DMF	Pas de protection
3	TBDPSCI, Et <sub>3</sub> N, DCM	Pas de protection
4	TBDPSCI, imidazole, DMF	Pas de protection
5	TBSCI, imidazole, DMF	Pas de protection
6	TBSOTf, 2,6-lutidine, DCM	Protection + énolisation

Tableau II-7 : Tentatives de protection de la fonction hydroxyle

Initialement, nous envisagions de protéger la fonction hydroxyle libre sous forme d'éther de para-méthoxybenzyle qui présente l'avantage de pouvoir être introduit dans des conditions acides douces, d'être stable en milieu acide et d'être clivé en toute fin de synthèse par des conditions oxydantes (DDQ, CAN).<sup>142,143</sup> Différents acides de Brönsted (CSA, TfOH, TsOH) et acides de Lewis (BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O) ont été testés pour effectuer la réaction mais en aucun cas le produit désiré n'a été obtenu (entrée 1). La formation d'un éther de prényle a également été testée, mais seul le produit de départ a été récupéré (entreé 2).<sup>144</sup> L'utilisation d'un éther silvlé plus stable que l'éther de *tert*-butyldiméthylsilvle semble être une alternative plausible. L'éther de tert-butyldiphénylsilyle est reconnu pour être plus difficile à cliver que ce dernier. A cela, s'ajoute des réactifs inorganiques tels que CuBr<sub>2</sub>, qui possèdent une certaine sélectivité vis-à-vis des éthers de tert-butyldiméthylsilyle. Cependant, la gêne stérique ainsi que le manque de réactivité de TBDPSCI rendent l'étape de protection impossible (entrée 3 et 4). Deux derniers essais ont été réalisés avec le TBSCI et le TBSOTf. Alors que le premier s'avère inefficace (entrée 5), le second semble bien plus performant (entrée 6). La fonction hydroxyle est bien protégée mais elle s'accompagne d'une énolisation de la cétone pour former le diénolate silylé (II-104) qui s'avère être stable, même en milieu acide.





Schéma II-44 : Protection et énolisation du composé (II-103)

Nous pouvons tirer de ces résultats trois conclusions. La première est que la fonction hydroxyle en position  $\beta$  du thiazole est trop encombrée et seul le TBSOTf est assez réactif pour réaliser la protection. La seconde est que cette protection doit être réalisée avant

<sup>&</sup>lt;sup>143</sup> Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4139.

<sup>&</sup>lt;sup>144</sup> Vatèle, J.-M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5689.

l'étape de métathèse croisée afin d'éviter l'énolisation de la cétone conjuguée. Enfin, pour assurer une orthogonalité en fin de synthèse, il est nécessaire de réaliser l'étape de métathèse croisée avec l'énone (**II-99**) et non l'énone (**II-95**).

La protection de l'alcool secondaire (**II-75**) est réalisée en présence de TBSOTf et conduit au nouveau synthon (**II-105**) avec un bon rendement. D'autres essais de protection ont été tentés avec l'utilisation du TBSCI notamment, mais aucun produit désiré n'a été observé.



(a) TBSOTf, 2,6-lutidine, DCM, -78C, 1 h.
 Schéma II-45 : Réaction de protection de l'alcool homoallylique

## II.1.3.6 Deuxième tentative de couplage

Les premières tentatives de réaction de métathèse croisée entre l'oléfine (**II-99**) et l'oléfine (**II-105**) ont été réalisées en présence de Grubbs de seconde génération, au reflux du DCM et ont abouti à l'énone (**II-106**) désirée avec un rendement de 49% (Schéma II-46). L'oléfine formée possède une géométrie exclusive de configuration (*E*). Conformément au modèle proposé par Grubbs,<sup>116</sup> un excès de l'oléfine la moins réactive (**II-105**, type II, 2 eq.) est utilisé par rapport à l'oléfine qui dimérise facilement (**II-99**, type I, 1 eq.). Malgré cette précaution, combinée à l'ajout par portions du catalyseur (4 x 2,5 mol%), la cinétique de cette réaction est très lente (60 h) et la conversion ne dépasse guère les 60%. Un essai au reflux du toluène a été tenté mais aucune amélioration notable n'a été observée.





Afin d'améliorer le rendement de cette réaction ainsi que son temps de réaction, un recours à l'irradiation aux micro-ondes a été tenté. Depuis quelques années, ce mode d'activation connaît un essor considérable dans de nombreuses réactions chimiques, notamment dans le couplage d'aryles. Depuis sa première utilisation en métathèse en 2000,<sup>145</sup> l'irradiation aux micro-ondes a largement contribué à l'amélioration de la réaction de métathèse d'oléfines : diminution du temps de réaction (de quelques heures à quelques secondes), diminution de la formation de produits secondaires, augmentation du rendement et réduction de la charge de catalyseur introduit.<sup>118</sup>

Les différentes conditions d'irradiation appliquées à la réaction de métathèse croisée entre les oléfines (**II-99**) et (**II-105**) sont résumées dans le tableau II-8. Tous les essais ont été réalisés dans le DCM, à une concentration de 0,2 M.

Entrée	Catalyseur	Température	Temps de réaction	Conversion (Rdt)
1	<b>G<sub>II</sub></b> (2 x 2,5 mol%)	100°C	2 x 1h	45%
2	<b>G<sub>II</sub></b> (2 x 2,5 mol%)	50℃	2 x 1h	50%
3	<b>G<sub>II</sub></b> (2 x 1 mol%)	50℃	2 x 15 min	38%
4	<b>G<sub>II</sub> (5 x 0,5 mol%)</b>	50℃	5 x 15 min	60% (50%)
5	<b>G<sub>II</sub> (8 x 0,5 mol%)</b>	50 <b>℃</b>	8 x 15 min	66% (55%)
6	<b>G-H</b> (5 x 0,5 mol%)	50℃	5 x 15 min	66% (55%)

Tableau II-8 : Influence des différents paramètres lors de réaction de métathèse croisée sous micro-ondes

Deux premiers essais ont été réalisés en présence de G<sub>II</sub> avec la même quantité de catalyseur et le même temps de réaction, mais à des températures différentes (entrée 1, 2). Une conversion légèrement plus élevée a été observée dans le second cas, laissant présager une dégradation plus importante du catalyseur à plus haute température. Les deux essais suivants (entrée 3, 4) montrent que l'introduction du catalyseur par petites portions permet d'augmenter la conversion de façon assez significative. Il est intéressant de noter que les conditions de l'entrée 4 permettent d'obtenir les mêmes résultats que ceux obtenus dans les conditions thermiques classiques mais avec une quantité de catalyseur moindre et un délai bien plus court. Etonnamment, l'augmentation de la quantité de catalyseur ne permet pas d'obtenir une meilleure conversion (entrée 5) et ce résultat est difficile à comprendre et à expliquer. L'utilisation du catalyseur de Grubbs Hoveyda ne permet pas d'augmenter de façon significative la conversion de la réaction par rapport à l'utilisation du Grubbs de seconde génération (entrée 6). Enfin, il ressort d'une étude sur la concentration du milieu que ni une dilution (0,05 M), ni une concentration plus importante (1 M) n'apporte une amélioration notable par rapport à la concentration utilisée depuis le début des essais (0,2 M).

<sup>&</sup>lt;sup>145</sup> Varray, S.; Gauzy, C.; Lamaty, F. Lazaro, R.; Martinez, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6787.

L'étude réalisée sur la réaction de métathèse croisée sous irradiation micro-ondes s'est révélée utile. Ce mode d'activation permet dans ce cas précis de diminuer la quantité de catalyseur ainsi que le temps de réaction de façon considérable par rapport à l'utilisation des conditions thermiques classiques. L'impossibilité d'atteindre une conversion totale est le seul fait regrettable de cette étude et demeure inexpliquée. Néanmoins, les différences de Rf entre les produits (II-99), (II-105), (II-106) sont assez grandes pour permettre une séparation facile et la récupération des deux produits de départ ainsi que du produit d'arrivée en quantité suffisante pour continuer la synthèse (Schéma II-47).



(a) **G**<sub>II</sub> (5 x 0,5 mol%), DCM, MW 50℃, 5 x 15 min, c = 60%.



#### II.1.3.7 Formation d'époxyde vinylique

Avec la réaction de métathèse croisée enfin validée, il est maintenant possible d'étudier la construction du motif diol à partir de l'énone (**II-106**). Comme il a été évoqué lors de l'analyse rétrosynthétique, la stratégie envisagée est de synthétiser à partir du motif énone, un époxyde vinylique puis de l'ouvrir en diol ou en dioxolane.

La construction de l'époxyde vinylique à partir de l'énone (**II-106**) fut dans un premier temps envisagée par une réaction de Corey-Chaykovsky.<sup>132</sup> Cette réaction découverte en 1962 permet de synthétiser des époxydes à partir d'aldéhydes ou de cétones en présence d'un ylure de soufre. Dans le cas de composés carbonylés  $\alpha$ , $\beta$ -insaturés, deux types de réactions peuvent être réalisés en fonction de la nature de l'ylure de soufre. L'ylure de trialkylsulfoxonium (type **I**) conduit à une réaction de cyclopropanation, tandis que l'utilisation d'un nucléophile plus dur comme l'ylure de trialkylsulfonium (type **II**) permet de réaliser la réaction d'époxydation (Schéma II-48).



Schéma II-48 : Réactions de cyclopropanation et d'époxydation de Corey-Chaykovsky

Depuis sa découverte, la réaction de Corey-Chaykovsky fait l'objet de nombreuses recherches dans le but entre autre de réaliser des époxydations asymétriques.<sup>146</sup> A notre connaissance, aucune méthode énantiosélective n'est décrite sur les énones. Récemment, une méthode permettant de synthétiser des époxydes 2,2-disubstitués chiraux à partir de cétones a été décrite,<sup>147</sup> mais l'utilisation de triméthylsulfoxonium ne permet pas d'appliquer les conditions décrites sur une énone.

Les premiers essais réalisés sur l'énone (**II-106**) dans les conditions classiques n'ont abouti qu'à une dégradation du milieu réactionnel et seul l'alcool *para*-méthoxybenzylique a été récupéré. Un autre essai a été réalisé sur l'énone (**II-99**) et le même résultat a été observé (schéma II-49). Cette déprotection de l'éther de *para*-méthoxybenzyle peut être expliquée par la libération de Me<sub>2</sub>S au cours de la réaction de Corey-Chaykovsky. En effet, parmi les nombreuses méthodes de déprotection de l'éther de *para*-méthoxybenzyle,<sup>148</sup> il existe une alternative basée sur l'utilisation du système MgBr<sub>2</sub>.Et<sub>2</sub>O-Me<sub>2</sub>S.<sup>149</sup> Cependant la simple formation de Me<sub>2</sub>S libéré au cours de la réaction n'explique pas la dégradation du reste de la molécule.



(a) NaH, Me<sub>3</sub>S<sup>+</sup>I<sup>-</sup>, DMSO, THF

Schéma II-49 : Réaction de Corey-Chaykovsky sur les énones (II-106) et (II-99) avec un groupement PMB

Suite aux problèmes rencontrés avec la réaction de Corey-Chaykovsky, il a été décidé de construire l'époxyde vinylique en deux étapes. Une addition de chloroiodométhane et de *n*-BuLi permet de générer une espèce nucléophile suffisamment dure pour réaliser une addition [1,2] sur l'énone (**II-106**) aboutissant ainsi la chlorohydrine (**II-107**) avec un rendement modeste de 57%. La seconde étape consiste à réaliser une substitution nucléophile intramoléculaire pour générer l'époxyde vinylique (**II-108**) qui s'avère être une

<sup>&</sup>lt;sup>146</sup> Li, A.-H.; Dai, L. X. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2341.

<sup>&</sup>lt;sup>147</sup> Sone, T.; Yamaguchi, A.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10078.

<sup>&</sup>lt;sup>148</sup> Greene, T.W.;Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; 3rd ed.; JohnWiley & Sons: New York, 1999; p. 86.

<sup>&</sup>lt;sup>149</sup> Onoda, T.; Shirai, R.; Iwasaki, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1443.

molécule extrêmement instable, qui ne peut être purifiée sur gel de silice et qui nécessite des précautions lors de sa conservation (Schéma II-50).



Schéma II-50 : Synthèse de l'époxyde (II-108)

La présence de la fonction ester est sans aucun doute à l'origine de réactions secondaires lors de la formation de la chlorohydrine, expliquant ainsi le rendement modeste obtenu. Il est vrai que lors de l'analyse rétrosynthétique, il n'était pas prévu d'utiliser des conditions si dures et la présence de la fonction ester semblait être cohérente au vu de la stratégie employée (conditions douces de la réaction de Corey-Chaykovsky). Notons qu'il est surprenant de ne pas observer une substitution intramoléculaire dès la première étape de cette séquence, conduisant directement à l'époxyde souhaité. Un essai a été tenté en augmentant la température du milieu réactionnel à 0°C, mais seule une dégradation du mélange a été observée.

# II.1.3.8 Tentatives d'ouverture de l'époxyde

L'époxyde est une fonction largement étudiée et utilisée en synthèse organique. La grande réactivité de ce cycle tendu à trois chaînons permet de réaliser un grand nombre de transformations. L'ouverture d'un époxyde en diol est un exemple de transformation possible et c'est sur ce type de réaction que notre stratégie repose afin de construire le motif principal du dérivé dihydroxylé du mycothiazole (**I-10**). La littérature offre un vaste choix de réactifs et de conditions que nous pouvons appliquer à l'époxyde vinylique (**II-108**) (Schéma II-51).



Schéma II-51 : Méthodes possibles d'ouverture d'époxyde en diol

Les tentatives d'ouverture sont résumées dans les tableaux II-9 et II-10.



Schéma II-52 : Ouverture de l'époxyde vinylique du composé (II-108) en diol

Entrée	Conditions	Observations
1	THF / NH₄Cl sat., TA, 48h	Aucune évolution
2	THF / NH₄Cl sat., 50℃, 6h	dégradation
3	Eau, 80℃, 4h	dégradation
4	APTS, eau, 0℃, 2h	dégradation
5	BF₃.Et₂O, eau, 0℃, 2h	dégradation
6	$CBr_4$ ou $CeCl_3.7H_2O$ , eau, TA, 12h	Aucune évolution
7	CBr₄, eau, 60℃, 4h	dégradation
8	HPA, eau, TA	Aucune évolution
9	HPA, eau, 50℃	dégradation
10	NaOH 1M, TA, 3h	dégradation
11	NaHCO₃ sat., TA, 24h	Aucune évolution
12	NaHCO₃ sat., 50℃, 24h	dégradation

En tenant compte du début de complexité de la molécule (**II-108**) à ce stade de la synthèse, nous avons tout d'abord orienté notre choix d'ouverture dans l'utilisation de conditions neutres (voie **a**). Un premier essai réalisé dans un mélange THF / NH<sub>4</sub>CI sat. à température

ambiante<sup>150</sup> n'a permis aucune évolution de la réaction (entrée **1**) alors qu'un chauffage à 60°C dans ce même mélange ou seulement dans l'eau <sup>151</sup> ne conduit qu'à une dégradation du milieu (entrée **2**, **3**). L'utilisation d'un acide de Brönsted comme l'APTS ou d'un acide de Lewis comme BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O<sup>152</sup> dans un milieu aqueux conduisent également à une dégradation rapide du mélange et ce même à basse température (entrée **4**, **5**). Des conditions plus douces à base de CBr<sub>4</sub> ou de CeCl<sub>3</sub> en milieu aqueux à 60°C <sup>153</sup> conduisent à une dégradation du mélange réactionnel alors qu'aucune évolution n'est observée à température ambiante (entrée **6**, **7**). L'utilisation d'hétéropolyanions (HPA)<sup>154</sup> s'avère également inefficace, à température ambiante comme à température plus élevée où l'époxyde vinylique est soit récupéré (entrée **8**), soit détruit (entrée **9**). Enfin, l'utilisation de bases de Brönsted (voie **d**) conduit soit à une dégradation rapide dans le cas d'une base forte (entrée **10**), soit à aucune évolution dans le cas d'une base plus faible (entrée **11**). Dans ce dernier cas, un chauffage modéré entraîne une dégradation progressive du milieu (entrée **12**). Ces résultats mettent en évidence la fragilité de l'époxyde vinylique (**II-108**), déjà évoquée lors des problèmes de purification sur gel de silice.

Une autre série d'essais a été réalisée en vue d'obtenir directement le dioxolane à partir de l'époxyde (voie **e**) (Tableau II-10).



Schéma II-53 : Ouverture de l'époxyde vinylique du composé (II-108) en dioxolane

Entrée	Conditions	Observations
1	BF₃.Et₂O, acétone, -78℃, 2h	dégradation
2	Cu(OTf) <sub>2</sub> , acétone, -20°C, 2h	Aucune évolution

Tableau II-10 : Tentatives d'ouverture de l'époxyde allylique du composé (II-108) en dioxolane

L'utilisation de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O dans l'acétone<sup>155</sup> conduit après 30 minutes à -78°C à une dizaine de sous produits non identifiés (entrée **13**). Une méthode plus douce à base de Cu(OTf)<sub>2</sub> dans l'acétone, reconnue pour ouvrir sélectivement les époxydes vinyliques dans l'acétone,<sup>156</sup> ne

<sup>&</sup>lt;sup>150</sup> Peng, Y.; Li, W.-D.Z. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3069.

<sup>&</sup>lt;sup>151</sup> Oumzil, K.; Ibrahim-Ouali, M.; Santelli, M. Steroids **2006**, *71*, 886.

<sup>&</sup>lt;sup>152</sup> Concellón, J. M.; Suárez, J. R.; del Solar, V.; Llavona, R. J. Org. Chem. 2005, 70, 10348.

<sup>&</sup>lt;sup>153</sup> Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Harikishan, K.; Madan, Ch.; Narsaiah, A. V. *Synthesis* **2005**, *17*, 2897.

<sup>&</sup>lt;sup>154</sup> Li, G.; Wang, B.; Wang, J.; Ding, Y.; Yan, L.; Suo, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, 236, 72.

<sup>&</sup>lt;sup>155</sup> Concellón, J. M.; Suárez, J. R.; García-Granda, S.; Díaz, M. R. Org. Lett. **2005**, 7, 247.

<sup>&</sup>lt;sup>156</sup> Krasik, P.; Bohemier-Bernard, M.; Yu, Q. Synlett 2005, 854.

permet aucune évolution notable du mélange et dans le meilleur des cas le produit de départ est récupéré (entrée **14**).

Il aurait été intéressant de réaliser des essais supplémentaires avec d'autres acides de Lewis connus pour ce type de transformation : TiCl<sub>4</sub>, SnCl<sub>4</sub>, AlCl<sub>3</sub>, CuSO<sub>4</sub>, BiCl<sub>3</sub>, RuCl<sub>3</sub>. Les deux premiers acides sont semblables au BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O et s'utilisent à basse température tandis que les autres nécessitent un chauffage. Cependant, au vu des résultats préalablement obtenus, il est fort possible de supposer une dégradation dans chacun de ces cas. La méthodologie développée par le groupe de Trost présentée dans le premier chapitre de ce manuscrit<sup>74</sup> pourrait être une alternative intéressante mais n'a malheureusement pas été tentée sur le composé (**II-108**).

Une dernière série d'essais a été réalisée sur la chlorohydrine (**II-107**). Une substitution de l'atome de chlore par un nucléophile oxygéné permettrait de construire le motif diol sans passer par l'époxyde vinylique (**II-108**) (Schéma II-54).



Schéma II-54 : Substitution de l'atome de chlore par un nucléophile oxygéné

La première étape de la synthèse partielle du docétaxel consiste à substituer l'atome de chlore d'une chlorohydrine par l'alcool *para*-méthoxybenzylique.<sup>157</sup> Les mêmes conditions appliquées à la chlorohydrine (**II-107**) conduisent à la formation unique de l'époxyde vinylique (**II-108**) (entrée 1). Afin d'éviter la formation de ce dernier, l'alcool tertiaire de la chlorohydrine (**II-107**) est protégé sous forme d'éther silylé pour donner le composé (**II-109**) (Schéma II-55).



(a) TBSOTf, 2,6-lutidine, DCM, -78°C.

Schéma II-55 : protection de la fonction hydroxyle du composé (II-107)

La même réaction est alors réalisée sur ce nouveau substrat mais seule une dégradation du produit est observée après une heure de réaction (entrée **2**). Une substitution de l'atome de

<sup>&</sup>lt;sup>157</sup> Commerçon, A.; Bourzat, J.-D.; Bézard, D.; Vuilhorgne, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*,10289.

chlore par de la soude a été tentée.<sup>158</sup> Après 20 heures à température ambiante, seul le produit de départ est récupéré alors qu'un chauffage à 50°C entraîne une dégradation rapide du milieu réactionnel (entrée **3**, **4**) (Tableau II-11).

Entrée	Conditions	Observations
1	p-MeOBnOH, NaH, DMF, TA, 20h	Formation (II-108)
2	p-MeOBnOH, NaH, DMF, TA, 20h, à partir de ( <b>II-109</b> )	dégradation
3	NaOH 1M, TA, 20h	Aucune évolution
4	NaOH 1M, 50℃, 1h	dégradation

Tableau II-11 : Formation du motif diol à partir de la chlorohydrine

Un dernier essai basé sur la réactivité des dithianes,1-3 a également été réalisé. Une déprotonation du 1,3-dithiane par une base lithiée permettrait de créer un nucléophile suffisamment dur pour réaliser une addition [1,2] sur l'énone (**II-106**).<sup>159</sup> Le thiocétal obtenu serait alors déprotégé dans des conditions douces<sup>92,93</sup> pour générer l'aldéhyde correspondant qui serait alors réduit chimiosélectivement par NaBH<sub>4</sub> pour aboutir au diol-1,3 (Schéma II-56).



(a) 1,3-Dithiane, *n*-BuLi, THF, -78℃.

Schéma II-56 : Formation du motif diol-1,3 via un thiocétal

Cette approche a été rapidement abandonnée suite aux problèmes rencontrés dès la première étape. L'addition du 2-litho-dithiane-1,3 conduit à une dégradation rapide du mélange réactionnel et ni le produit de départ, ni le produit escompté n'ont été récupérés.

La déconnection C5-C6 initialement envisagée par une réaction de métathèse croisée n'a malheureusement pas abouti à la synthèse du mycothiazole-4,19-diol (**I-10**). L'encombrement stérique du dioxolane vinylique utilisé lors de la première approche ainsi

<sup>&</sup>lt;sup>158</sup> Chênevert, R.; Simard, M.; Bergeron, J.; Dasser, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1889.

<sup>&</sup>lt;sup>159</sup> Usami, Y.; Ikura, T.; Amagata, T.; Numata, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3711.

que le réarrangement non prévisible de l'époxyde vinylique lors de la seconde approche ont rendu impossible la réaction de métathèse croisée. Le recours à une cétone vinylique a permis de réaliser le couplage, mais la construction du diol à partir de l'énone formée s'est conclue par un échec. Les difficultés rencontrées lors de ces trois premières approches nous ont conduits à trouver une autre stratégie. L'insaturation entre les carbones C5 et C6 est une déconnection attrayante étant donné le grand nombre de réactions permettant sa formation. La métathèse n'ayant pas abouti, nous nous tournons vers les réactions d'oléfination.

# II.1.4 <u>Réaction d'oléfination</u>

La formation d'oléfines est un domaine étudié depuis de nombreuses années en chimie organique. La complexité accrue des molécules naturelles nécessite des méthodes d'oléfination non seulement régio et stéréosélective mais également compatibles avec des fragments polyfonctionnalisés. Une des méthodes les plus puissantes pour la synthèse d'alcènes est l'oléfination directe des composés carbonylés. Les exemples les plus connus pour réaliser cette transformation sont les réactions de Wittig, de Wittig-Horner, d'Horner-Wadsworth-Emmons (HWE), de Peterson, de Julia et de Julia modifiée.

Dans le cadre de la synthèse totale du mycothiazole-4,19-diol (**I-10**), nous nous proposons d'utiliser deux types de réaction : une réaction d'Horner-Wadworth-Emmons et une réaction de Julia modifiée. L'obtention de la géométrie (*E*) de la double liaison C5-C6 ainsi que l'utilisation de conditions douces sont à l'origine de notre choix. La réaction de Wittig impliquerait dans notre cas un ylure non stabilisé, conduisant majoritairement à une oléfine de géométrie (*Z*), ainsi qu'à l'oxyde de triphénylphosphine, sous-produit difficile à éliminer. Notons cependant que les conditions de Schlosser permettraient d'obtenir une oléfine (*E*).<sup>160</sup> Malgré sa haute stéréoselectivité en faveur de l'oléfine de configuration (*E*), la réaction de Julia a comme inconvénient majeur d'être difficile à réaliser, avec une séquence de quatre opérations distinctes (déprotonation, addition sur l'aldéhyde, fonctionnalisation de l'hydroxyle et élimination réductrice). Enfin, la préparation délicate d'un alkylsilane ainsi que les conditions acides ou basiques pour réaliser l'étape d'élimination du β-hydroxysilane rendent la méthode de Peterson difficilement envisageable dans notre cas.

# II.1.4.1 Rétrosynthèse

<sup>&</sup>lt;sup>160</sup> Schlosser, M.; Christmann, K. F. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1966**, *5*, 126.

Conformément aux trois premières approches, le carbamate de méthyle ainsi que la chaîne latérale 2,5-hexadiénique sont introduits en fin de synthèse. L'étape clé de cette nouvelle stratégie est la synthèse du dioxolane vinylique (II-111) soit par réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons entre l'aldéhyde (II-112) et le phosphonate (II-113) soit par réaction de Julia modifiée entre l'aldéhyde (II-112) et l'hétéroarylsulfone (II-114). L'avantage de cette stratégie repose sur le fait que le phosphonate (II-113) et l'hétéroarylsulfone (II-114) peuvent être préparés à partir d'un synthon commun : l'alcool (II-115). La synthèse de ce dernier peut être réalisée à partir du 2,2-diméthyl-1,3-propane-diol via l'alcool homallylique protégé (II-105) utilisé lors de la troisième approche. Le deuxième synthon pour cette étape clé est l'aldéhyde (II-112), dont la structure est très proche de celle de l'aldéhyde (II-40) utilisé lors de la première approche. La synthèse de ce synthon s'appuie donc fortement sur les travaux réalisés au préalable. Cependant, compte tenu des problèmes rencontrés lors de l'étape d'hydrogénolyse de la benzodioxépine, probablement dus à la présence du groupement phtalimide, il a été décidé de changer de groupement protecteur. L'utilisation d'un groupement éther de para-méthoxybenzyle apporterait une orthogonalité intéressante en fin de synthèse avec l'éther de tert-butyldiméthylsilyle porté par l'acool homoallylique, mais l'étape d'hydrogénolyse serait vraisemblablement à l'origine d'une déprotection non souhaitée. Trouver un groupement orthogonal à l'éther de tert-butyldiméthylsilyle avec la nécessité de le cliver avant ce dernier n'est pas chose facile. De ce fait, nous nous sommes tournés vers l'utilisation de ce même groupement protecteur, avec comme stratégie de le déprotéger en fin de synthèse en jouant sur les réactivités différentes de l'alcool primaire en C2 et l'alcool secondaire en C8. De nombreuses synthèses décrites dans la littérature utilisent cette différence de réactivité entres les trois classes d'alcools afin de réaliser des déprotections sélectives de groupements identiques.<sup>161</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>161</sup> Shibahara, S.; Fujino, M.; Tashiro, Y.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. Org. Lett. **2008**, *10*, 2139.



Schéma II-57 : Analyse rétrosynthétique pour les réactions d'oléfination

## II.1.4.2 Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons : accès aux synthons

La synthèse de l'aldéhyde (II-112) s'appuie sur les travaux réalisés lors des deux premières approches. Une réduction totale du diméthylitaconate au DIBAL, une oxydation aérobique sélective puis une protection sous forme d'éther de tert-butyldiméthysilyle aboutissent au composé (II-66), utilisé lors de la seconde approche. L'utilisation de la benzodioxépine (II-36) permet de protéger dans des conditions douces la fonction carbonyle pour conduire au composé (II-116) avec un rendement modeste de 50%. Notons que l'utilisation directe du 1,2-diméthanol-benzène (II-35) dans les conditions classiques d'entraînement azéotropique conduit à une déprotection de l'éther silylé. La synthèse continue par une étape de dihydroxylation selon les conditions classiques de Van Rheenen<sup>80</sup> pour obtenir le diol (**II-117**) qui est alors protégé sous forme d'acétonide pour conduire au diacétal (II-118) avec un rendement de 71% sur ces deux dernières étapes. La dernière étape de cette synthèse consiste à déprotéger de façon sélective la benzodioxépine pour générer l'aldéhyde correspondant. Contrairement aux nombreuses difficultés rencontrées lors de la première approche, l'hydrogénolyse en présence de PdO sous une atmosphère de dihydrogène est réalisée sans aucun problème et conduit au premier synthon (II-112) avec un rendement de 16% sur sept étapes (Schéma II-58). Cette dernière étape de déprotection confirme l'hypothèse émise : le groupement phtalimide utilisé lors de la première approche est probablement à l'origine d'un empoisonnement du catalyseur, mettant un terme au cycle catalytique et empêchant ainsi la réaction de se faire.



(a) DIBAL, THF, 0°C, 5 h; (b) Pd(OAc) <sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, O<sub>2</sub>, THF/PhMe, TA, 8 h; (c) TBSCI, imidazole, DMF, 0°C, 1 h; (d) (**II-36**), APTS, DME, TA, 2 h; (e) OsO<sub>4</sub> (1 mol%), NMO, eau/acétone (1:1), TA, 12 h; (f) Me<sub>2</sub>C(OMe)<sub>2</sub>, APTS, DCM, TA, 1 h; (g) PdO, THF, 1 atm H<sub>2</sub>, TA, 30 min.

Schéma II-58 : Synthèse du synthon (II-112)

La préparation du phosphonate (**II-113**) s'appuie également sur les travaux réalisés lors des premières approches. En effet, les onze étapes nécessaires à la synthèse du thiazole (**II-105**) sont maîtrisées et l'approche envisagée permet potentiellement de contrôler le centre en C8. Il est alors envisageable à partir de cet intermédiaire de synthétiser en quatre étapes le phosphonate (**II-113**). Une coupure oxydante de la double liaison terminale suivie d'une réduction chimiosélective au NaBH<sub>4</sub> permet d'obtenir aisément l'alcool (**II-115**) (Schéma II-59).



a) OSO<sub>4</sub> (2 mor%), NaiO<sub>4</sub>, 2,6-iutindine, dioxane/eau (3:1), TA, T h; (b) NabH<sub>4</sub>, MeOH, OC, T Schéma II-59 : Synthèse de l'alcool (**II-115**)

Une réaction d'Arbuzov<sup>162</sup> devrait permettre d'introduire le groupement phosphonate. Il est donc nécessaire d'introduire un halogène (Br ou I) en bout de chaîne à partir de l'alcool (**II-115**) puis de réaliser une substitution par un alkylphosphite. Même si cette réaction nécessite des conditions relativement dures, elle permet néanmoins de synthétiser de façon efficace des phosphonates avec de bons rendements et sans racémisation.<sup>163</sup> Malheureusement, tous les essais réalisés et résumés dans le tableau II-12 se sont soldés par un échec.



Schéma II-60 : Formation du phosphonate par une réaction d'Arbuzov

Entrée	Conditions	Observations
1	CBr <sub>4</sub> , PPh <sub>3</sub> , 2,6-Iutidine, MeCN	dégradation
2	CIMs, Et₃N puis LiBr, Acétone	dégradation
3	PBr <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	dégradation
4	I <sub>2</sub> , PPh <sub>3</sub> , imidazole, THF	dégradation
5	CIMs, Et <sub>3</sub> N, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> puis Nal	dégradation
6	CITs, Et <sub>3</sub> N, DMAP, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> puis Nal	Pas d'évolution

Tableau II-12 : tentatives d'introduction d'un halogène à partir de l'alcool (II-115)

<sup>&</sup>lt;sup>162</sup> Bhattacharya, A. K.; Thyagarajan, G. Chem. Rev. **1981**, *81*, 415.

<sup>&</sup>lt;sup>163</sup> Hansen, M. M.; Bertsch, C. F.; Harkness, A. R.; Huff, B. E.; Hutchison, D. R.; Khau, V. V.; LeTourneau, M. E.; Martinelli, M. J.; Misner, J. W.; Peterson, B. C.; Rieck, J. A.; Sullivan, K. A.; Wright, I. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 775.

Une dégradation du produit est observée que ce soit dans les conditions de bromation classiques (entrée **1**, **2** et **3**) ou dans les conditions d'iodation (entrée **4**). Une alternative basée sur la réaction de Finkelstein<sup>164</sup> a également échoué : la création d'un groupement mésylate entraîne une dégradation alors que dans le cas d'un groupement tosylate, seul le produit de départ est récupéré, et ce malgré un large excès de chlorure de tosyle et la présence de DMAP (entrée **5**, **6**).

L'impossibilité d'halogéner la fonction hydroxyle du thiazole (**II-115**) ne permet donc pas de réaliser la réaction d'Arbuzov. La synthèse du phosphonate nécessaire à la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons n'est donc pas envisageable. Notons que d'autres approches auraient pu être réalisées, notamment avec la formation de la fonction phosphonate directement à partir de la fonction hydroxyle.<sup>165</sup>

Ce résultat négatif nous a donc contraints à nous orienter vers la réaction de Julia modifiée. Un des avantages de cette réaction est qu'il est possible de préparer le thioéther intermédiaire de deux façons (Schéma II-61). La première (voie <u>a</u>), similaire à celle utilisée pour la préparation du phosphonate, est basée sur une réaction de type Williamson avec une substitution d'un dérivé thiol sur un dérivé halogéné ou pseudo-halogéné. Suite aux difficultés rencontrées, il est clair que cette voie n'est pas applicable. La seconde façon (voie <u>b</u>) repose sur une réaction de Mitsunobu<sup>166</sup> entre un dérivé thiol et un alcool. Le thioéther, le plus souvent obtenu avec d'excellents rendements, est alors oxydé en sulfone. L'approche *via* la réaction de Julia sera discutée ultérieurement, la partie suivante étant consacrée à l'étude sur le contrôle du centre stéréogène C4.



Schéma II-61 : Les deux voies d'accès aux sulfones

<sup>&</sup>lt;sup>164</sup> Finkelstein, H. *Ber.* **1910**, *43*, 1528.

<sup>&</sup>lt;sup>165</sup> Zheng, S.; Barlow, S.; Parker, T. C.; Marder, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7989.

<sup>&</sup>lt;sup>166</sup> Mitsunobu, O. Synthesis, **1981**,1.

#### II.1.4.3 Etude sur le contrôle du centre stéréogène en C4

En parallèle aux études réalisées sur la formation du phosphonate, nous nous sommes intéressés au contrôle du deuxième centre stéréogène du mycothiazole-4,19-diol. Par analogie avec la première approche par métathèse croisée, la stratégie élaborée pour cette réaction d'oléfination permet de réaliser une synthèse énantiosélective de l'aldéhyde (**II-112**) en réalisant une dihydroxylation asymétrique sur l'oléfine 1,1-disubstituée (**II-116**). Le modèle élaboré par Sharpless<sup>167</sup> et illustré par le schéma II-62 permet de prédire l'énantiomère obtenu. Lorsque le groupement le plus gros R<sub>L</sub> est placé face à l'observateur, l'utilisation de l'AD-mix- $\beta$  (K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>, (DHQD)<sub>2</sub>PHAL) permet de réaliser la dihydroxylation sur la face supérieure de l'oléfine. Au contraire, la dihydroxylation se déroule sur la face inférieure de l'oléfine lorsque l'AD-mix- $\alpha$  (K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>, (DHQ)<sub>2</sub>PHAL) est utilisé.



Schéma II-62 : Modèle de prédiction de la dihydroxylation asymétrique de Sharpless

Malgré l'efficacité de ce modèle, il est parfois difficile de choisir le groupement R<sub>L</sub> et donc de prédire avec certitude l'énantiomère qui sera obtenu. Dans le cas des oléfines 1,1disubstituées et des oléfines 1,2-cis-disubstituées, la taille des groupements vinyliques n'est pas le seul critère à prendre en compte. La nature de ces groupements ainsi que celle des ligands (Phthalazine (PHAL), Diphénylpyrimidine (PYR)) a une influence sur l'énantiosélectivité observée. Les travaux publiés par le groupe de Hale en 1994 en sont le parfait exemple.<sup>168</sup> En effet, cette équipe a montré que l'énantiosélectivité obtenue suite à une dihydroxylation asymétrique sur des alcools allyliques 1,1-disubstitués était opposée à celle prédite par le modèle de Sharpless. Ces résultats ont été mis à profit lors de la

<sup>&</sup>lt;sup>167</sup> Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.

<sup>&</sup>lt;sup>168</sup> Hale, K. J.; Manaviazar, S.; Peak, S. A.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 425.

synthèse totale de la plakortone G par l'équipe de Nishiyama, leur permettant ainsi de déterminer la stéréochimie de cette molécule naturelle (Schéma II-63).<sup>63</sup>



Mise à part cette prédiction relativement délicate, la stratégie mise en place devrait permettre de réaliser une dihydroxylation asymétrique avec de bons excès énantiomériques. En effet, l'utilisation de la benzodioxépine en tant que groupement protecteur de l'aldéhyde permet de réaliser un effet π-stacking avec les noyaux aromatiques des ligands et d'augmenter ainsi l'excès énantiomérique.<sup>91</sup> Le rendement de 90% et l'excès énantiomérique de 86% obtenus par le groupe de Sharpless lors de la dihydroxylation asymétrique de l'acétal d'acroléine sont des résultats encourageants et confortent notre stratégie.



(a) K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>, DHQD-PHN, K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>.
 Schéma II-64 : Dihydroxylation asymétrique de l'acétal d'acroléine

Malheureusement, le seul essai de dihydroxylation asymétrique réalisée sur l'oléfine (**II-116**) s'est montré peu concluant. Après protection du diol obtenu sous forme de dioxolane, 26% d'excès énantiomérique sont mesurés par HPLC chirale.



(a) AD-mix- $\beta$ , MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O, TA, 72 h; (b) Me<sub>2</sub>C(OMe)<sub>2</sub>, APTS, DCM, TA, 1 h. Schéma II-65 : Dihydroxylation asymétrique de l'oléfine (II-116)

Il est cependant difficile de tirer une conclusion de ce résultat décevant puisqu'un seul essai a été réalisé. L'encombrement stérique de la benzodioxépine et celui de la chaîne aliphatique portant le silane pourraient être équivalents ce qui expliquerait l'excès si faible obtenu. La cinétique trop lente de cette réaction nous a contraints à travailler à température ambiante, ce qui a sans aucun doute un effet néfaste sur l'excès énantiomérique. L'utilisation d'un cryostat permettrait de s'affranchir de ce problème de température et travailler à 0°C de façon continue. D'autres essais pourraient être réalisés avec la diphénylpyrimidine (PYR) au lieu de la phthalazine (PHAL). Néanmoins, ce dernier ligand est préconisé pour les oléfines 1,1-disubstituées. La formation d'un ester de *para*-nitrobenzoate suivie de la recristallisation de l'énantiomère majoritaire pourrait permettre d'atteindre de bons voire d'excellents excès énantiomériques comme dans le cas de la synthèse de la plakortone G.<sup>63</sup> Enfin, la configuration absolue du centre créé pourrait être déterminée en transformant le diol (**II-117**) en un composé décrit dans la littérature, comme l'aldéhyde ou le thioéther utilisés par l'équipe de Hale dans la détermination de configuration de leurs molécules (Schéma II-66).<sup>168</sup>



Schéma II-66 : Détermination de la configuration absolue du diol (II-117)

Suites aux difficultés rencontrées lors de cette étude asymétrique et du travail conséquent pour les surmonter, nous nous sommes orientés vers la synthèse racémique du mycothiazole-4,19-diol, l'objectif étant de valider l'étape de couplage. La dernière réaction étudiée pour la déconnection C4-C5 est la réaction de Julia Kocienski et fera l'objet de la partie suivante.

### II.1.4.4 Réaction de Julia modifiée : accès aux synthons

La découverte de la réaction de Julia classique<sup>169</sup> par Marc Julia en 1973 fut le point de départ du développement de l'une des réactions d'oléfination les plus puissantes en synthèse organique. Après une première modification de la réaction par Kende,<sup>170</sup> avec l'utilisation de la 1-méthylimidazol-2-yl sulfone qui supprime l'étape de fonctionnalisation, une amélioration fondamentale apparut en 1991, lorsque Sylvestre Julia décrivit la préparation d'oléfine en une seule étape à partir d'un composé carbonylé et de la benzothiazol-2-yl sulfone (BT).<sup>171</sup> La seule présence d'une imine dans l'hétérocycle change de façon radicale

<sup>&</sup>lt;sup>169</sup> Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833.

<sup>&</sup>lt;sup>170</sup> Kende, A. S.; Mendoza, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7105.

<sup>&</sup>lt;sup>171</sup> Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1175.

le mécanisme, puisqu'elle permet *via* un réarrangement de Smiles<sup>172</sup> suivi d'une élimination d'obtenir l'oléfine désirée en une seule étape. Depuis, de nombreuses hétéroarylsulfones ont été étudiées et trois d'entre elles (PYR, PT, TBT), découvertes par Julia et Kocienski sont largement utilisées en synthèse organique (Figure II-3).



L'objet de cette partie n'est pas de présenter chacun de ces hétérocycles. Néanmoins, on peut retenir des nombreuses études réalisées<sup>173</sup> que la réaction de Julia-Kocienski est largement utilisée en synthèse et qu'elle est compatible avec un grand nombre de groupements fonctionnels. Il est encore difficile de prédire la stéréosélectivité puisqu'elle est contrôlée par plusieurs facteurs, tels que la sulfone, le solvant ainsi que la base utilisés. Dans le cas d'un aldéhyde et d'une sulfone aliphatiques, l'utilisation simultanée d'un solvant polaire, d'une sulfone PT et d'une base avec un gros contre-ion permet d'obtenir de façon majoritaire l'oléfine de configuration (*E*). Un exemple illustrant l'efficacité de cette réaction est décrit dans la synthèse de la plakortone G, citée dans les parties précédentes lors de l'étude de la dihydroxylation asymétrique et du motif diol-1,2 allylique.<sup>63</sup> Une des étapes clé de cette synthèse consiste à réaliser une réaction de Julia modifiée entre un aldéhyde portant un dioxolane encombré en position  $\alpha$  et une sulfone linéaire. L'oléfine désirée est obtenue avec un rendement de 85%, mais aucune mention n'est apportée sur la sélectivité de la réaction, l'étape suivante étant une hydrogénation de la double liaison formée.

<sup>&</sup>lt;sup>172</sup> Warren, L. A.; Smiles, S. J. Chem. Soc. **1930**, 1327.

<sup>&</sup>lt;sup>173</sup> (a) Blakemore, P. R. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **2002**, 2563; (b) Aïssa, C. Eur. J. Org. Chem. **2009**, 1831.



Schéma II-67 : Application de la réaction de Julia modifiée dans la synthèse de la plakortone G.

Un autre exemple décrit dans la synthèse du Malyngolide<sup>174</sup> illustre également la faisabilité de notre stratégie. L'étape clé de cette synthèse est une réaction de Julia modifiée avec un aldéhyde portant un carbone quaternaire encombré en position  $\alpha$ . L'oléfine désirée est alors obtenue avec un très bon rendement et une excellente stéréosélectivité (Schéma II-68).



Schéma II-68 : Application de la réaction de Julia modifiée dans la synthèse du malyngolide

Par analogie avec l'exemple ci-dessus, l'encombrement stérique de l'aldéhyde (**II-112**) pourrait être à l'origine d'une haute stéréosélectivité. La sulfone BT est initialement choisie afin de valider le couplage entre les deux synthons. Une étude plus approfondie de la sulfone, du solvant et de la base pourrait être effectuée en cas de succès afin d'atteindre une stéréosélectivité maximale.

La sulfone (**II-114**) est obtenue en deux étapes à partir de l'alcool (**II-115**). Une condensation avec le 2-mercaptobenzothiazole (MBT) dans les conditions de Mitsunobu<sup>166</sup> donne le tioéther (**II-120**) qui est alors oxydé en sulfone (**II-114**) en présence de peroxyde d'hydrogène et de sels de tungstène VI.





<sup>&</sup>lt;sup>174</sup> Suzuki, T.; Ohmori, K.; Suzuki, K. *Org. Lett.*, **2001**, 3, 1741.

L'aldéhyde (**II-112**) et la sulfone (**II-114**), obtenus respectivement en sept et quatorze étapes sont donc les deux synthons clés pour tenter le couplage par une réaction de Julia-Kocienski.

# II.1.4.5 Tentatives de couplage

La réalisation de la réaction de Julia modifiée peut se faire selon deux protocoles différents : conditions de *Barbier* ou conditions de *prémétallatation*. Les conditions de *Barbier* sont préconisées lors de l'utilisation de sulfones peu encombrées qui auraient tendance à s'autocondenser suite à la double nature donneur-accepteur de la sulfone BT déprotonée. L'ajout de la base sur un mélange de sulfone et d'aldéhyde permet d'éviter cette réaction secondaire et favorise ainsi l'addition de la sulfone déprotonée sur le composé carbonylé. Cependant, compte tenu de la complexité de la plupart des sulfones utilisées en synthèse, cette réaction d'autocondensation est négligeable et les conditions de *prémétallation* sont suffisantes : une addition de la sulfone déprotonée sur un aldéhyde peut alors se faire pour conduire à l'oléfine désirée sans formation de produits secondaires.

Dans notre cas, la sulfone (**II-114**) est suffisamment encombrée pour pouvoir appliquer les deux protocoles. Malheureusement, tous les essais tentés se sont terminés de façon identique : aucun produit de couplage n'est formé et seuls les produits de départ sont récupérés (Tableau II-13).



Schéma II-70 : Réaction de Julia-Kocienski entre l'aldéhyde (II-112) et la sulfone (II-114)

Entrée	Conditions <sup>a</sup>	Observations
1	<i>Barbier</i> , LiHMDS (1,5 eq.), THF, -78℃, 1 h	Pas d'évolution
2	Barbier, LiHMDS (1,5 eq.), THF, TA, 12 h	Pas d'évolution
3	Barbier, LiHMDS (3 eq.), THF, TA, 12 h	Pas d'évolution
4	<i>Prémétallate</i> , LiHMDS (1,5 eq.), THF, TA, 12 h	Pas d'évolution
5	<i>Prémétallate</i> , LiHMDS (1,5 eq.), BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O, THF, TA, 12 h	Pas d'évolution
6	<i>Prémétallate</i> , KHMDS (1,5 eq.), BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O, THF, TA, 12 h	Pas d'évolution
7	<i>Prémétallate</i> , KHMDS (1,5 eq.), BF₃.Et₂O, THF, 70℃, 6 h	Pas d'évolution

Tableau II-13 : Tentatives de couplage entre l'aldéhyde (II-112) et la sulfone (II-114)

<sup>a</sup> les essais réalisés ont été effectués avec 1 eq. d'aldéhyde (**II-112**) et 1,5 eq. de sulfone (**II-114**)

Les premiers essais réalisés dans les conditions classiques de *Barbier* n'ont donné aucun produit escompté (entrée 1). Une augmentation de la température à TA et un temps de réaction plus long ne permettent pas non plus d'amorcer la réaction (entrée 2). La présence de protons acides en  $\alpha$  de la fonction ester nous a conduits à utiliser un excès de base, mais sans succès (entrée 3). L'utilisation des conditions *prémétallate* n'apporte aucune amélioration notable (entrée 4). Un acide de Lewis tel que BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O ajouté au milieu afin de réaliser une assistance électrophile et d'exacerber la réactivité de l'aldéhyde ne permet pas non plus de réaliser le couplage (entrée 5).<sup>175</sup> Enfin, un changement de base ainsi qu'un chauffage à reflux du milieu réactionnel n'ont pas permis d'aboutir au produit souhaité (entrée 6, 7).

Toutes les tentatives de couplage réalisées entre l'aldéhyde (**II-112**) et la sulfone (**II-114**) se sont soldées par un échec et ce malgré la grande efficacité de la réaction de Julia-Kocienski. Une hypothèse pour chaque synthon clé peut être émise pour expliquer le manque de réactivité observé. La première s'appuie sur l'encombrement stérique de l'aldéhyde (**II-112**) empêchant ainsi l'addition nucléophile de la sulfone ou la formation de l'intermédiaire spirocyclique lors du mécanisme. La seconde hypothèse repose sur une éventuelle chélation entre l'atome de silicium et l'atome alcalin de la sulfone (**II-114**) suite à la déprotonation. Le cycle à six chaînons formé rigidifierait le système et rendrait le nucléophile moins disponible (Figure II-4).



hypothèse 1 sur l'aldéhyde (**II-112**) hypothèse 2 sur le thiazole (**II-114**) chélation interne entre le métal alcalin et le silicium

Figure II-4 : hypothèses sur le manque de réactivité des deux synthons

La seconde hypothèse est à prendre avec précautions, puisque des sulfones similaires à **(II-114)** sont utilisées en synthèse totale et qu'aucun problème n'est mentionné. Par exemple, la  $\gamma$ -hydroxysulfone utilisée dans de la synthèse du mycaperoxide B<sup>176</sup> permet de synthétiser

<sup>&</sup>lt;sup>175</sup> Bourdon, B.; Gueyrard, D.; Goekjan, P. résultats non publiés.

<sup>&</sup>lt;sup>176</sup> Drew, M. G. B.; Harwood, L. M.; Jahans, A.; Robertson, J.; Swallow, S. *Synlett*, **1999**, 185.

l'oléfine désirée alors qu'elle possède un enchaînement similaire à celui de la sulfone (**II-114**), avec un éther silylé en position  $\gamma$  (Schéma II-71).



Schéma II-71 : Réaction de Julia modifiée dans la synthèse du Mycaperoxide B

Afin de vérifier les hypothèses formulées, une réaction de Julia modifiée est réalisée entre la sulfone (**II-114**) et le *para*-nitroanisaldéhyde. La disparition du composé carbonylé après deux heures d'agitation à température ambiante met en évidence la réactivité de la sulfone (**II-114**) et confirme donc la première hypothèse formulée : l'encombrement stérique de l'aldéhyde (**II-112**) est à l'origine des échecs rencontrés et rend donc la réaction de Julia-Kocienski impossible.



(a) prémétallate, LiHMDS, -78℃ à TA, 2 h.

Il est cependant concevable de réaliser la même réaction que précédemment avec la sulfone portée par le dioxolane et l'aldéhyde par le motif thiazole. La sulfone (II-122) est synthétisée en trois étapes à partir de l'adéhyde (II-112). Une réduction au NaBH<sub>4</sub> donne l'alcool (II-121) avec un bon rendement. Ce dernier est alors condensé su le 2-mercaptobenzothiazole (MBT) dans les conditions de Mitsunobu<sup>166</sup> et le thioéther obtenu est alors oxydé comme précédemment en sulfone (II-123). Les deux derniers produits synthétisés sont obtenus avec difficulté : le rendement de la réaction de Mitsunobu ne dépasse pas les 40% avec une conversion très lente et la formation de produits secondaires non identifiés. Quant à la réaction d'oxydation, le sulfoxyde intermédiaire est obtenu rapidement mais l'oxydation de ce dernier en sulfone nécessite 60 heures d'agitation avec un large excès de peroxyde d'hydrogène et de sels de W(VI), l'utilisation de sels de Mo(VI) n'apportant aucune amélioration notable (Schéma II-73). L'obtention du deuxième synthon clé ne nécessite pas d'études supplémentaires puisque ce dernier a déjà été synthétisé, par coupure oxydante de l'oléfine (II-105).

Schéma II-72 : Réaction de Julia modifiée entre le para-nitroanisaldéhyde et la sulfone (II-114)



(a) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 0°C, 30 min; (b) PPh <sub>3</sub>, DEAD, MBT, TA, 24 h; (b) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>O<sub>4</sub>W.2H<sub>2</sub>O, MeOH, 60 h.

Schéma II-73 : Formation de la sulfone (II-119)

Avec ces nouveaux synthons à disposition, la réaction de Julia modifiée a pu être tentée. Contrairement aux tentatives de couplage réalisées entre la sulfone (**II-112**) et l'aldéhyde (**II-114**) où aucun nouveau produit n'est apparu, une évolution rapide est ici observée que ce soit à température ambiante ou à -78°C. En effet, d ans les conditions prémétallate et après 30 minutes d'agitation, la sulfone (**II-123**) introduite en excès n'est plus présente dans le milieu alors que l'aldéhyde est récupéré en totalité. Le même résultat est observé après seulement cinq minutes d'agitation (Schéma II-74).



Schéma II-74 : Tentatives de couplage entre la sulfone (II-123) et l'aldéhyde (II-119)

Il semblerait que l'anion résultant de la déprotonation de la sulfone (**II-123**) par LiHMDS soit instable conduisant à la formation de plusieurs produits de dégradation. Cette hypothèse a été vérifiée en réalisant un essai impliquant uniquement la sulfone et la base, sans l'ajout de l'aldéhyde (**II-119**). Après 30 minutes de déprotonation, le milieu est alors hydrolysé et plusieurs produits non identifiables sont récupérés. Aucune trace de la sulfone escomptée n'est observée mettant ainsi en évidence l'instabilité de l'anion formé. L'origine de l'instabilité de l'anion intermédiaire pourrait s'expliquer par une ouverture probable du dioxolane en position  $\beta$  conduisant à la  $\gamma$ -hydroxysulfone vinylique (**II-124**). Cependant, aucun des produits formés et isolés ne s'apparente à ce type de composé.



Schéma II-75 : instabilité de l'anion résultant de la déprotonation de la sulfone (II-123)

Suite à l'instabilité de la sulfone déprotonée, l'approche par la réaction de Julia modifiée a dû être abandonnée. Il aurait été intéressant de réaliser d'autres essais avec un motif diol protégé différemment. La présence du dioxolane semble être à l'origine d'un encombrement stérique important ainsi qu'à de probables réactions secondaires. L'absence d'une espèce non cyclique et peu encombrante en position  $\beta$  permettrait de changer la réactivité du substrat. Parmi les différents groupements protecteurs, l'utilisation d'éthers (silylé, MOM, Me) pourrait être étudiée afin de valider cette étape d'oléfination

### II.1.5 Conclusion

Malgré cette série d'échecs, les études réalisées sur la déconnection C5-C6 ont apporté un grand nombre d'informations sur la préparation de synthons qui pourront être utilisés en tant qu'intermédiaires dans les autres déconnections envisagées. Les prochaines approches s'appuieront donc sur les travaux déjà effectués. Parmi les différents résultats obtenus, il ressort que la formation du motif diol à partir d'une cétone (*via* un époxyde ou une chlorhydrine, addition de dithiane) est plus difficile que prévu tandis que sa préparation à partir du diméthylitaconate est maintenant maîtrisée. Néanmoins, la présence du motif dioxolane sur les synthons clés est à l'origine des problèmes de couplage que ce soit pour la réaction de métathèse croisée ou la réaction de Julia modifiée. La proximité de ce motif avec le site de formation de la liaison C5-C6 peut expliquer le manque de réactivité observé et nous a conduits à travailler sur d'autres déconnections. La stratégie est de réaliser le couplage en présence du motif dioxolane, mais avec une déconnection suffisamment éloignée pour éviter les contraintes stériques rencontrées lors de ces premières approches.

# II.2 Deuxième approche : Déconnexion C7-C8

L'addition de nucléophiles carbonés sur des composés carbonylés est l'une des réactions les plus utilisées dans la formation de liaison C-C. Un exemple largement étudié en synthèse organique est l'allylation d'un aldéhyde ou d'une cétone conduisant à un alcool homoallylique. La réaction de Grignard et la réaction de Barbier sont probablement les deux réactions les plus utilisées pour réaliser une telle transformation.



Grignard : métal = Mg, S =  $Et_2O$ , THF Barbier : métal= Mg, Sn, In, Zn..., S =  $H_2O$ X = Cl, Br, I

Au cours d'une synthèse totale, la complexité accrue des molécules synthétisées rend la transformation de certains dérivés halogénés allyliques en réactifs de Grignard difficile. A cela s'ajoute une quantité de substrat parfois trop faible pour envisager de réaliser une telle transformation. La réaction de Barbier a pour avantage de générer *in situ* l'intermédiaire organométallique en présence du dérivé carbonylé et donne généralement de très bons résultats dans la formation de liaison C-C. La possibilité de réaliser la réaction de Barbier dans un milieu aqueux est également un autre avantage, évitant ainsi l'utilisation de solvants anhydres ce qui rend la procédure plus facile.

Plusieurs synthèses utilisent les conditions de Barbier pour réaliser des allylations sur des substrats plus ou moins complexes, comme dans le cas des synthèses de la verbalactone,<sup>177</sup> du myxothiazole,<sup>178</sup> de la saponaceolide,<sup>179</sup> de la talpinine et de la talcarpine.<sup>180</sup> Depuis une dizaine d'années, cette réaction fait également l'objet de nombreuses études dans le but de trouver une méthode énantiosélective et de contrôler ainsi le centre stéréogène créé. Il ressort des différentes études réalisées que des aminoalcools chiraux,<sup>139</sup> des dérivés du camphre<sup>140</sup> ainsi que la (+)-cinchonine<sup>141</sup> sont des auxiliaires chiraux performants permettant de synthétiser des alcools homoallyliques avec des excès énantiomériques atteignant parfois 90%.

Le mycothiazole-4,19 diol (I-10) présente un alcool homoallylique chiral et les précédents résultats obtenus sur l'allylation de l'aldéhyde (II-85) dans les conditions de Barbier nous

<sup>&</sup>lt;sup>177</sup> Gogoi, S.; Barua, N. C. Kalita, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5577.

<sup>&</sup>lt;sup>178</sup> Backhaus, D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2087.

<sup>&</sup>lt;sup>179</sup> Trost, B. M.; Corte, J. R.; Gudiksen, M.S. Angew. Chem. Int. Ed. **1999**, *38*, 3662.

<sup>&</sup>lt;sup>180</sup> Yu, P.; Wang, T.; Li, J.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3173.

conduisent à utiliser cette réaction en tant qu'étape clé dans une nouvelle déconnection qui fait l'objet de cette partie.

# II.2.1 Couplage de Barbier

# II.2.1.1 Rétrosynthèse

Conformément à la première déconnection, le carbamate de méthyle ainsi que la chaîne latérale 2,5-hexadiénique sont introduits en fin de synthèse. L'étape clé de cette nouvelle stratégie est le couplage entre le bromure allylique (**II-127**) et l'aldéhyde (**II-85**) pour former le composé (**II-126**). Le couplage est donc réalisé en présence du motif dioxolane, mais la déconnection envisagée est ici suffisamment éloignée de ce dernier pour minimiser les contraintes stériques. Les synthons clés pour réaliser cette étape de couplage sont obtenus rapidement. L'aldéhyde (**II-85**), déjà décrit lors de la première déconnection, est obtenu en huit étapes à partir du 2,2-diméthylpropane diol. Quant au bromure allylique (**II-127**), il peut être synthétisé à partir de l'aldéhyde (**II-128**), intermédiaire également utilisé lors de la première approche. La déconnection C7-C8 ayant été étudiée en parallèle à la première déconnection C5-C6, le groupement R<sub>1</sub> utilisé est ici le phtalimide. L'utilisation d'intermédiaires déjà utilisés lors de la première déconnection ainsi que la possibilité de contrôler les deux centres stéréogènes font de cette approche un moyen rapide et efficace dans l'obtention du mycothiazole-4,19-diol (**I-10**).



Schéma II-76 : Analyse rétrosynthétique pour la déconnection C7-C8

# II.2.1.2 Accès aux synthons

L'aldéhyde (**II-40**) est obtenu en huit étapes à partir du diméthylitaconate, avec une dernière étape d'hydrogénolyse difficile probablement due à la présence du groupement phtalimide. Une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons permet d'obtenir l'ester (**II-129**) avec un rendement modeste mais une configuration (*E*) exclusive. Il est à noter que c'est cette étape d'oléfination qui nous a conduits à envisager la formation de la liaison C5-C6 par une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons ou de Julia Kocienski étudiées lors de la première déconnection. La suite de la synthèse continue par une réduction [1,2] au DIBAL de l'ester

 $\alpha$ , $\beta$ -insaturé suivie d'une bromation de l'alcool allylique résultant pour conduire au synthon (**II-131**). Aucune des trois étapes n'a été optimisée, ce qui peut expliquer les rendements modestes obtenus (Schéma II-77).



(a) (EtO)<sub>2</sub>P(=O)(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et), NaH, THF, 0℃ à TA, 12 h; (b) DIBAL, THF, 0℃, 2 h; (c) PPh<sub>3</sub>, CBr<sub>4</sub>, 2,6-lutidine, MeCN, TA, 16 h.

Schéma II-77 : Synthèse du bromure allylique (II-131)

L'aldéhyde (**II-85**) décrit au cours de la première déconnection est quant à lui obtenu en neuf étapes à partir du 2,2-diméthyl-1,3-propane-diol. Avec les deux synthons (**II-85**) et (**II-131**) à disposition, le couplage peut être étudié.

### II.2.1.3 Tentatives de couplage

Les premiers essais de couplage entre le bromure allylique (**II-131**) et l'aldéhyde (**II-85**) ont été réalisés dans les conditions de Barbier, et les résultats obtenus sont résumés dans le tableau II-14.



Schéma II-78 : Couplage de Barbier entre les synthons (II-131) et (II-85)

Entrée	Conditions	Observations
1	Zn, THF : NH₄Cl sat., TA, 1 h	Réarrangement de (II-131)
2	In, DMF, TA, 48 h	Pas d'évolution
3	In, DMF, 60℃, 12 h	Pas d'évolution
4	Sn, THF : eau, TA, 48 h	Pas d'évolution
5	Sn, THF : eau, 60℃, 12 h	Pas d'évolution

Tableau II-14 : Conditions utilisées dans les tentatives de couplage de Barbier

Compte tenu des bons résultats obtenus lors de l'allylation de l'aldéhyde (**II-85**) par le bromure d'allyle en présence de zinc, il a été décidé de réitérer les mêmes conditions opératoires pour ce couplage. Après seulement une heure d'agitation, plus aucune trace du bromure allylique (**II-131**) n'est observée alors que l'aldéhyde (**II-85**) est toujours présent accompagné d'un produit polaire (entrée 1). D'autres métaux ont été utilisés, comme l'indium et l'étain, mais se sont également révélés inefficaces, puisqu'aucune évolution n'est observée que ce soit à température ambiante (entrée 2, 4) ou avec un léger chauffage du milieu réactionnel (entrée 3, 5).

Un réarrangement du bromure allylique (**II-131**) n'est pas à exclure pour expliquer la formation de produits secondaires dans le cas de l'utilisation du zinc (entrée **1**). Le seul nouveau produit formé et isolé est l'alcool (**II-132**), résultant de l'ouverture du dioxolane par transposition allylique.



Schéma II-79 : réarrangement par transposition allylique et ouverture du dioxolane

## II.2.2 Conclusion

D'autres essais auraient pu être réalisés en utilisant les conditions de Grignard, mais la faible quantité de substrat à disposition ainsi que la forte probabilité d'observer le même type de réarrangement nous ont conduits à changer de déconnection et de stratégie.

## II.3 Troisième approche : Déconnexion C6-C7

La présence d'un alcool homoallylique sur le mycothiazole-4,19-diol est un avantage incontestable. En effet, la présence de ce motif dans un grand nombre de molécules naturelles a sollicité l'intérêt de nombreux chercheurs depuis plusieurs décennies. De ce fait, de nombreuses méthodes permettant d'avoir accès à ce type de motif de manière efficace, concise et stéréocontrôlée sont décrites dans la littérature. Parmi elles, l'allylation d'un composé carbonylé est sans aucun doute la stratégie la plus employée puisqu'elle permet de synthétiser de manière rapide et stéréocontrôlée un alcool homallylique. Les deux premières déconnections envisagées C5-C6 et C7-C8 étaient basées sur ce type de réaction. Une autre méthode répandue en synthèse organique consiste à réaliser l'ouverture d'un époxyde par une espèce nucléophile vinylique (voie <u>a</u>).<sup>181</sup> Par analogie, une substitution nucléophile d'un groupement partant en position  $\alpha$  de la fonction hydroxyle par une espèce nucléophile vinylique espèce nucléophile acétylénique conduisant alors à un alcool homopropargylique qui peut être réduit en alcool homoallylique de configuration (*E*) (voies <u>c</u> et <u>a</u>).



Schéma II-80 : déconnection C6-C7

Suite aux échecs rencontrés lors des deux premières déconnections C5-C6 et C7-C8, nous nous orientons vers la déconnection C6-C7. La stratégie est de réaliser le couplage avec le motif dioxolane, la liaison créée étant suffisamment éloignée de ce motif encombrant pour minimiser les contraintes stériques. Chacune des quatre voies sera étudiée et discutée dans les parties suivantes. Un des enjeux majeurs de cette nouvelle déconnection est de contrôler

<sup>&</sup>lt;sup>181</sup> Exemple de synthèse totale : Kumar, P. ; Naidu, S. V. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 4207.
la stéréochimie de la double liaison C5-C6, que ce soit avant (voies <u>a</u> et <u>b</u>) ou après le couplage (voies <u>c</u> et <u>d</u>).

### II.3.1 Par ouverture d'époxyde via un iodure vinylique

### II.3.1.1 Rétrosynthèse

Par analogie avec les déconnections déjà étudiées, le carbamate de méthyle ainsi que la chaîne latérale 2,5-hexadiénique sont introduits en fin de synthèse. La réaction de couplage consiste en un premier temps à réaliser un échange halogène-métal sur l'iodure vinylique (II-135). L'espèce nucléophile générée est alors susceptible de réaliser une addition nucléophile sur l'époxyde (II-136) pour aboutir au produit de couplage (II-134). Afin de tirer profit du travail effectué au préalable, les synthons clés pour réaliser l'étape de couplage sont synthétisés à partir d'intermédiaires déjà décrits. L'iodure vinylique (II-135) peut être obtenu à partir de l'aldéhyde (II-112) utilisé lors de l'approche par la réaction d'oléfination. Quant à l'époxyde (II-136), il peut être synthétisé à partir de l'aldéhyde (II-85), intermédiaire également utilisé lors des premières déconnections (Schéma II-81). Un des avantages de cette stratégie est qu'il est possible de contrôler le centre stéréogène C8 par création d'un époxyde chiral. Ce dernier peut être préparé directement à partir de l'aldéhyde (II-85) en réalisant une époxydation asymétrique via un ylure de soufre chiral par exemple.<sup>146</sup> Une alternative serait de réaliser une homologation de carbone sur l'aldéhyde (II-85) suivie d'une époxydation énantiosélective de Shi<sup>182</sup> ou de Jacobsen<sup>183</sup> sur l'oléfine résultante. Cependant, aucune étude sur le contrôle du centre stéréogène C8 ne sera effectuée, la priorité étant de valider l'étape de couplage.

<sup>&</sup>lt;sup>182</sup> Tu, Y.; Wang, Z.-X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806.

<sup>&</sup>lt;sup>183</sup> Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801.



Schéma II-81 : Analyse rétrosynthétique pour l'ouverture d'époxyde par un iodure vinylique

### II.3.1.2 Accès aux synthons

L'aldéhyde (**II-112**) est obtenu en sept étapes à partir du diméthylitaconate. Une réaction de Takai<sup>184</sup> en présence d'iodoforme et de dichlorure de chrome permet de générer en une seule étape l'iodure vinylique (**II-135**) avec une conversion et un rendement modestes mais une sélectivité unique (*E*). L'utilisation de l'iodoforme a été préférée aux autres haloformes (CHCl<sub>3</sub>, CHBr<sub>3</sub>) afin de faciliter l'échange métal-halogène lors de l'étape de couplage. En général, l'utilisation de l'iodoforme, contrairement au chloroforme, ne permet pas d'obtenir

<sup>&</sup>lt;sup>184</sup> Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. J. Am. Chem. Soc. **1986**, *108*, 7408.

une excellente sélectivité dans l'obtention de l'oléfine de géométrie (E). Dans notre cas, la présence du dioxolane permet de réaliser un encombrement stérique considérable lors de l'état de transition, empêchant ainsi la formation de l'isomère minoritaire (Z).



Schéma II-82 : formation de l'iodure vinylique (II-135)

Le deuxième synthon clé pour la réaction de couplage, l'époxyde (**II-136**), peut également être obtenu en une étape à partir d'un intermédiaire décrit et utilisé au préalable. Une réaction de Corey-Chaykovsky<sup>132</sup> sur l'aldéhyde (**II-85**), obtenu en neuf étapes à partir du 2,2-diméthylpropanediol, donne le produit escompté avec un rendement modeste de 40%. En effet, quelle que soit la nature de l'ylure utilisé (ylure de sulfonium ou de sulfoxonium), la formation de l'époxyde (**II-136**) s'accompagne d'un produit secondaire en proportion non négligeable : le thiazole (**II-137**) (Schéma II-83).



(a) Me<sub>3</sub>S<sup>+</sup>I<sup>-</sup>, NaH, DMSO, THF, 0℃, 15 min.

Schéma II-83 : formation de l'époxyde (II-136) et du produit secondaire (II-137)

La formation du composé (**II-137**) est expliquée par le mécanisme illustré par le schéma II-84. Suite à l'addition de l'ylure de soufre sur l'aldéhyde (**II-85**), l'alcoolate formé peut soit réaliser une substitution nucléophile intramoléculaire conduisant à l'époxyde (**II-136**) (étape <u>a</u>) soit réaliser une réaction semblable à une rétroaldolisation (étape <u>b</u>). Cette dernière peut avoir lieu grâce à la présence du motif thiazole. Après hydrolyse du milieu et un retour à l'aromaticité du cycle (étape <u>c</u>), le thiazole (**II-137**) est obtenu.



Schéma II-84 : Mécanisme expliquant la formation du thiazole (II-137)

# II.3.1.3 Tentatives de couplage

Avec les synthons (**II-135**) et (**II-136**) à disposition, il est maintenant possible d'étudier la réaction de couplage. Tous les essais réalisés sont basés sur un échange iode-lithium afin de générer l'espèce nucléophile. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau II-15.



Schéma II-85 : Réaction de couplage entre les synthons (II-135) et (II-136)

Entrée	Conditions <sup>a</sup>	Observations
1	<i>n-</i> BuLi, CuCN, Et₂O ou THF, -78℃	Dégradation II-135, II-136 intact
2	<i>n-</i> BuLi, CuCN, THF, -78℃	Dégradation du milieu
3	<i>n-</i> BuLi, THF, -78℃	Dégradation II-135, II-136 intact
4	<i>t-</i> BuLi, Et₂O, -78℃	Dégradation II-135, II-136 intact
5	<i>t-</i> BuLi, Et₂O, AlMe₃ ou AlCl₃, -78℃	Dégradation II-135, II-136 intact
6	<i>t-</i> BuLi, Et₂O, BF₃.Et₂O, -78℃	Dégradation du milieu

a (II-135) et (II-136) sont utilisés en proportions stœchiométriques, sauf pour l'entrée 2 : (1 : 0,3)

Les premiers essais ont été réalisés en présence de cyanure de cuivre afin de générer un cuprate intermédiaire. Il est en effet connu que les cuprates sont de très bons nucléophiles

vis à vis des époxydes ce qui permettrait de réaliser l'addition nucléophile de façon chimiosélective, sans toucher à la fonction ester. Malheureusement, quels que soient le solvant, le temps d'échange iode-lithium, le temps d'échange lithium-cuivre, le temps de réaction, seule une dégradation de l'iodure vinylique est observée et l'époxyde reste intact (entrée 1). Un excès de l'iodure vinylique semble induire une réaction sur l'époxyde, mais aucun des produits formés ne s'apparente au produit de couplage, laissant présager une dégradation des deux réactifs de départ (entrée 2). Il ressort de ces premiers essais que le cuprate intermédiaire n'est guère stable et que ce dernier se décompose trop rapidement pour pouvoir réaliser une addition sur l'époxyde (II-136). Nous nous sommes alors tournés vers un simple échange iode-lithium sans formation de cuprate intermédiaire, mais de nouveau seule une dégradation de l'iodure vinylique (II-135) est observée alors que l'époxyde (II-136) reste inchangé (entrée 3, 4). Afin d'exacerber la réactivité de l'époxyde, un acide de Lewis a été ajouté au milieu. Des acides à base d'aluminium comme AlMe<sub>3</sub> ou AlCl<sub>3</sub> ne semblent réaliser aucune assistance électrophile puisque l'époxyde reste inchangé malgré l'ajout d'un large excès de ces derniers (10 eq.) (entrée 5). L'utilisation du BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O entraîne un changement plus conséquent puisqu'aucun des produits de départ n'est présent dans le milieu après une heure de réaction. Malheureusement, la dizaine de produits formés et isolés ne s'apparente pas au produit désiré, laissant de nouveau présager une dégradation des deux produits de départ (entrée 6). Il ressort de ces différents essais que le nucléophile généré par l'échange halogène-métal sur l'iodure vinylique (II-135) est instable et que sa dégradation trop rapide ne permet pas de réaliser la réaction de couplage. Nous nous sommes alors tournés vers l'utilisation d'un alcynure, en souhaitant que ce nucléophile soit plus stable que celui initialement utilisé.

### II.3.2 Par ouverture d'époxyde via un alcyne

# II.3.2.1 Rétrosynthèse

La rétrosynthèse de l'ouverture d'époxyde *via* un alcyne est similaire à celle élaborée dans le cas de l'iodure vinylique. La réaction de couplage consiste à réaliser une addition nucléophile de l'alcyne (**II-141**) sur l'époxyde (**II-136**) pour donner le produit de couplage (**II-140**). Ce dernier pourra alors être réduit en oléfine de configuration (*E*) pour conduire au produit (**II-139**). Cette étape supplémentaire de réduction représente un défi intéressant puisque contrairement à leurs homologues géométriques, les oléfines de configuration (*E*) sont peu faciles d'accès par réduction de l'alcyne correspondant. Les hydrures,<sup>185</sup> les sels de

<sup>&</sup>lt;sup>185</sup> Tsuda, T.; Yoshida, T.; Kawamoto, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1624.

chrome<sup>186</sup> ainsi que les métaux dissous<sup>187</sup> sont les méthodes les plus employées pour réaliser une telle réduction. Cependant, les deux premières méthodes évoquées requièrent la présence d'un alcool, d'une amine ou d'un carbonyle en position propargylique. Dans notre cas, l'utilisation de ces deux méthodes nécessiterait une déprotection temporaire du dioxolane en C4 pour générer l'alcool propargylique libre. De ce fait, l'utilisation de métaux dissous ou d'une méthode plus douce basée sur une séquence de trans hydrométallation – protodémétallation élaborée récemment par Trost<sup>188</sup> semble plus envisageable dans notre synthèse. Enfin, l'alcyne (**II-141**) peut être obtenu en une ou deux étapes à partir de l'aldéhyde (**II-112**) (Schéma II-86).

<sup>&</sup>lt;sup>186</sup> (a) Smith, A. B.; Levenberg, P. A.; Suits, J. Z. Synthesis **1986**, 184; (b) Hanson, J. R. Synthesis **1974**, 1.

Brandsma, L.; Nieuwenhuizen, W. F.; Zwikker, J. W.; Mäeorg, U. *Eur.J. Org. Chem.* **1999**, 775.

<sup>&</sup>lt;sup>188</sup> Trost, B. M.; Ball, Z. T.; Jöge, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7922.



Schéma II-86 : Analyse rétrosynthétique pour l'ouverture d'époxyde par un alcyne

#### II.3.2.2 Accès aux synthons

La réaction d'homologation de l'aldéhyde (**II-112**) peut être réalisée selon deux processus différents : la réaction de Corey-Fuchs<sup>189</sup> ou la réaction d'Ohira-Bestmann.<sup>190</sup> La première requière une séquence en deux étapes. En présence de PPh<sub>3</sub> et de CBr<sub>4</sub>, l'aldéhyde (**II-112**) est transformé en l'oléfine dibromée (**II-142**). Cette réaction s'accompagnant d'une déprotection de l'éther silylé, il est nécessaire de protéger de nouveau la fonction hydroxyle terminale. L'oléfine dibromée, obtenue avec un rendement de 67% sur cette séquence peu élégante, est alors traitée par du *n*-BuLi pour conduire à l'oléfine terminale avec un rendement de 90% sur cette étape (Schéma II-87).



(a) PPh<sub>3</sub>, CBr<sub>4</sub>, DCM, 0°C, 30 min; (b) TBSCI, imidazole, DCM, TA, 20 min; (c) *n*-BuLi, THF, -78°C, 30 min.

Schéma II-87 : Formation de l'alcyne (II-142) par la réaction de Corey-Fuchs

L'excès de CBr<sub>4</sub> utilisé peut expliquer la perte partielle de l'éther silylé. Différentes sources de CBr<sub>4</sub> ont été testées et conduisent toutes au même résultat. Il est intéressant de noter qu'un exemple de clivage similaire a déjà été mentionné lors de la synthèse de la (+)-taylorione : un groupement cétal, sensible à l'excès de CBr<sub>4</sub> a conduit les auteurs à ajuster la quantité du réactif afin d'éviter cette déprotection non désirée.<sup>191</sup> Dans notre cas, aucune étude n'a été réalisée afin d'optimiser la quantité de CBr<sub>4</sub>. Une alternative à la préparation de l'oléfine dibromée (**II-142**) a néanmoins été tentée. L'utilisation de la poudre de zinc en présence de PPh<sub>3</sub> et de CBr<sub>4</sub> est connue pour donner de meilleurs rendements tout en simplifiant le protocole. L'application de cette méthode sur l'oléfine (**II-112**) conduit au produit escompté mais avec la formation de nombreux produits secondaires, une cinétique très lente et un rendement trop faible pour être applicable à notre synthèse (Schéma II-88).

<sup>&</sup>lt;sup>189</sup> Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769.

<sup>&</sup>lt;sup>190</sup> (a) Ohira, S. Synth. Commun. **1989**, *19*, 561 ; (b) Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. Synlett **1996**, 521.

<sup>&</sup>lt;sup>191</sup> Donkervoort, J. G.; Gordon, A. R.; Johnstone, C.; Kerr, W. J.; Lange, U. *Tetrahedron* **1996**, *5*2, 7391.



(a) PPh<sub>3</sub>, CBr<sub>4</sub>, Zn, DCM, TA, 60 h.

Schéma II-88 : Utilisation de la poudre de zinc pour la synthèse de l'oléfine dibromée (II-142)

Les difficultés rencontrées lors de la synthèse de l'alcyne (II-141) par la réaction de Corey-Fuchs nous ont conduits à explorer les conditions d'Ohira-Bestmann. Les récentes améliorations apportées à cette réaction par le groupe de Bestmann permettent de synthétiser dans des conditions douces et dans « un seul pot » une large variété d'alcynes à partir d'aldéhydes.<sup>192</sup> Un transfert de diazo de l'azide de para-toluènesulfonyle (II-143) sur le diéthyl-2-oxopropylphosphonate commercial en milieu basique permet de former *in situ* le diéthyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonate (II-144) qui réagit sur l'aldéhyde (II-112) pour donner l'alcyne (II-141) avec un excellent rendement sans purification nécessaire (Schéma II-89).



(a) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN, TA, 2 h; (b) (II-112), MeOH, TA, 5 h.



L'alcyne (**II-141**), obtenu en huit étapes à partir du diméthylitaconate, est donc le synthon clé pour la réaction de couplage. Compte tenu de la nouvelle stratégie et du faible excès énantiomérique obtenu lors de la dihydroxylation asymétrique malgré la présence de la benzodioxépine, nous nous sommes demandés s'il était possible de diminuer le nombre d'étapes dans l'obtention de l'alcyne (**II-141**). En effet, en s'appuyant sur les travaux récents d'Hayashi,<sup>193</sup> il est possible de réaliser une réaction d'homologation sur un aldéhyde  $\alpha$ , $\beta$ -insaturé puis de réaliser une réaction de dihydroxylation asymétrique sur la double liaison (Schéma II-90).

<sup>&</sup>lt;sup>192</sup> Roth, G. J.; Liepold, B.; Müller, S. G.; Bestmann, H. J. Synthesis 2004, 59.

<sup>&</sup>lt;sup>193</sup> Hayashi, Y.; Yamaguchi, H.; Toyoshima, M.; Okado, K.; Toyo, T.; Shoji, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1405.



(a) CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, DCM, TA; (b) *n*-BuLi, THF, -20°C; (c) K  $_2$ OsO<sub>4</sub>.2H $_2$ O, DHQD $_2$ PHAL, K $_3$ Fe(CN) $_6$ , K $_2$ CO $_3$ , MeSO $_2$ NH $_2$ , tBuOH/H $_2$ O, 0°C.

Schéma II-90 : Intermédiaires utilisés lors de la synthèse de la fostriécine par Hayashi

La possibilité de réaliser la même séquence dans l'obtention de l'alcyne (**II-141**) permettrait d'éviter les délicates étapes de protection et de déprotection de l'aldéhyde (**II-66**) *via* l'utilisation d'une benzodioxépine. Malheureusement, les conditions de Corey-Fuchs appliquées à l'aldéhyde (**II-66**) ne permettent pas d'obtenir le produit souhaité, et seule une dégradation est observée. Les conditions d'Ohira-Bestmann, connues pour ne pas fonctionner sur les aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés, aboutissent également aux mêmes résultats.



### II.3.2.3 Tentatives de couplage

Avec l'alcyne (**II-141**) et l'époxyde (**II-136**) à disposition, la réaction de couplage peut être étudiée. Les essais réalisés sont résumés dans le tableau II-16.



Schéma II-92 : Réaction de couplage entre les synthons (II-141) et (II-136)

Entrée	Conditions	(II-141 : II-136)	Observations
1	<i>n-</i> BuLi, THF, -78℃	(1 : 1)	Pas d'évolution
2	<i>n-</i> BuLi, THF, -78℃	(3 : 1)	Pas d'évolution
3	<i>n-</i> BuLi, BF₃.Et₂O, THF, -78℃	(1 : 1)	Pas d'évolution
4	<i>n-</i> BuLi, BF₃.Et₂O, THF, -78℃	(3 : 1)	Pas d'évolution
5	<i>n-</i> BuLi, BF₃.Et₂O, THF, 0℃	(3 : 1)	dégradation

Tableau II-16 : Tentatives de couplage par ouverture d'époxyde via un alcyne

Les premiers essais sont basés sur une séquence en deux étapes : déprotonation de l'alcyne (**II-141**) par du *n*-BuLi suivie d'une addition nucléophile de l'alcynure formé sur l'époxyde (**II-136**). Quels que soient le temps de déprotonation et le temps de réaction, aucune évolution du milieu n'est observée et les deux réactifs de départ sont récupérés (entrée **1**). La présence de protons relativement acides en position α de la fonction ester du thiazole (**II-136**) peut être à l'origine d'une réaction acido-basique avec l'alcynure, expliquant ainsi le résultat obtenu. Un excès d'alcyne et de *n*-BuLi a donc été utilisé mais de nouveau, aucune amélioration notable n'est observée (entrée **2**). Suite à ces premiers résultats, nous nous sommes orientés vers l'utilisation des conditions de Yamaguchi : l'ajout de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O sur un alcynure de lithium permet de générer *in situ* un alcynure de bore.<sup>194</sup> Le réactif formé est connu pour réagir dans des conditions douces et des temps de réaction courts sur une large variété d'époxydes (Schéma II-93). La chimiosélectivité de ce réactif peut être mis à profit dans notre réaction de couplage puisque des groupements comme les cétals et les esters sont inchangés dans ces conditions.



(a) *n*BuLi, THF, -78℃, 10 min; (b) BF <sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O, THF, -78℃, 10 min.
 Schéma II-93 : Conditions de Yamaguchi pour l'ouverture d'époxyde

Malheureusement, les nombreux essais réalisés n'ont pas permis d'obtenir le produit escompté. Une étude sur les temps de déprotonation, d'échange lithium-bore et d'ouverture s'est conclue par un échec (entrée **3**). L'utilisation d'un excès d'alcyne (**II-141**) et de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O (dans le but d'augmenter l'électrophilie de l'époxyde) n'apporte aucune modification et seuls les réactifs de départ sont récupérés (entrée **4**). Enfin, une augmentation de la température lors de l'étape d'ouverture ne permet pas de réaliser le couplage et une dégradation du milieu est observée (entrée **5**). Notons qu'il aurait été intéressant de réaliser d'autres tentatives d'ouverture en utilisant des solvants polaires comme le DMSO ou le HMPT.

L'absence totale de réactivité est tout à fait surprenante. Les époxydes sont en effet connus pour se comporter comme d'excellents électrophiles et leur ouverture par une espèce nucléophile est un moyen largement utilisé en synthèse totale pour réaliser la formation de liaison C-C. L'équipe de Manta utilise ce type de réaction lors de la synthèse d'analogues simplifiés du mycothiazole et aucun problème n'est mentionné.<sup>55</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>194</sup> Yamaguchi, M.; Hirao, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 391.

Dans le but de comprendre et d'expliquer les résultats obtenus, nous avons tenté l'ouverture de l'époxyde (**II-147**) par l'alcyne (**II-141**). Cet époxyde, obtenu en trois étapes à partir du 2,2-diméthyl-1,3-propanediol (Schéma II-94), est un synthon intéressant puisqu'il est possible de le préparer de manière énantiosélective à partir de la (*R*)-pantolactone.<sup>195</sup>



(a) PMBOC=(NH)CCl<sub>3</sub>, CSA, Cyclohexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:1), 3 h; (b) IBX, THF/DMSO (1:1), TA, 10 h;
 (c) Me<sub>3</sub>S<sup>+</sup>(=O)l<sup>-</sup>, NaH, THF, TA, 4 h.

Schéma II-94 : préparation de l'époxyde (II-147)

En cas de succès lors de la réaction d'ouverture, il serait envisageable de construire le motif thiazole une fois le produit de couplage obtenu ce qui permettrait de contrôler le centre stéréogène C8 *via* l'utilisation du « pool-chiral ». Cependant, cette stratégie de synthèse momentanément envisagée a été rapidement abandonnée puisque la réaction de couplage entre l'alcyne (II-141) et l'époxyde racémique (II-147) s'est révélée également problématique. Contrairement aux essais réalisés avec l'époxyde (II-136), une évolution rapide est observée avec une disparition complète des deux réactifs. Malheureusement, aucun des produits formés ne s'apparente au produit de couplage désiré et cette voie de synthèse a été abandonnée. Une instabilité du produit de couplage formé pourrait expliquer le résultat obtenu (Schéma II-95).



(a) *n*-BuLi, THF, -78℃, 10 min puis BF <sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O, THF, -78℃, 10 min puis (II-147), 30 min.
 Schéma II-95 : Tentatives de couplage entre l'alcyne (II-141) et l'époxyde (II-147)

Les résultats obtenus lors de cette étude sont difficilement exploitables et nous ont conduits à changer de stratégie. L'ouverture d'époxyde étant plus délicate que prévue, nous envisageons de créer un groupement nucléophuge en position α du centre stéréogène C8.

<sup>&</sup>lt;sup>195</sup> Lavallée, P.; Ruel, R.; Grenier, L.; Bissonnette, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 679.

# II.3.3 Par substitution nucléophile

# II.3.3.1 Rétrosynthèse

La rétrosynthèse effectuée dans cette partie est très proche de celle élaborée dans le cas de l'ouverture d'époxyde. La réaction de couplage consiste à réaliser une réaction de substitution nucléophile du thiazole (II-150) par l'iodure vinylique (II-135) ou l'alcyne (II-141) décrits lors de l'approche précédente. Pour ce faire, il est nécessaire de créer un groupement partant en position C7 et deux possibilités sont envisagées. La première (voie <u>a</u>) consiste à utiliser comme synthon clé une β-halohydrine qui peut être obtenue soit par une ouverture régiosélective de l'époxyde (II-136) soit par une addition régiosélective sur l'oléfine (II-151). La seconde méthode (voie b) utilise la réactivité des sulfonates et nécessite alors la formation du diol (II-152). Ce dernier peut être obtenu par une réaction de dihydroxylation sur l'oléfine (II-151). La stratégie envisagée permet ainsi un contrôle potentiel du centre stéréogène C8 à partir d'un synthon commun, l'oléfine (II-151). Ainsi une réaction d'époxvdation énantiosélective<sup>182,183</sup> (voie a) ou une réaction de dihydroxylation asymétrique<sup>167</sup> (voie b) pourraient être appliquées dans le cadre d'une synthèse énantiosélective. Le second avantage de cette stratégie est l'utilisation d'intermédiaires déjà exploités lors des précédentes déconnections permettant un accès rapide au mycothiazole-4,19-diol (I-10).



Schéma II-96 : Analyse rétrosynthétique pour le couplage par substitution nucléophile

### II.3.3.2 <u>Via une β-halohydrine : accès au synthon</u>

Les β-halohydrines sont des motifs qui sont largement étudiés en synthèse organique. Ce sont en effet des précurseurs intéressants dans la formation de groupements fonctionnels.<sup>196</sup> A cela, s'ajoute l'existence de molécules naturelles le plus souvent d'origine marine qui possèdent ce type de motif.<sup>197</sup> Les activités biologiques de ces molécules naturelles en font des cibles intéressantes.

<sup>&</sup>lt;sup>196</sup> Piva, O. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2459.

<sup>&</sup>lt;sup>197</sup> D.J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **1986**, 1.

Il existe deux grandes méthodologies permettant l'obtention de β-halohydrines. La première consiste à réaliser une ouverture régiosélective d'époxydes. De nombreux réactifs permettent de réaliser ce type de transformation. Les plus répandus sont les halogènes,<sup>198</sup> les halogénures d'hydrogène<sup>199</sup> et les halogénures de métaux<sup>200</sup>. Cependant, ces méthodes requièrent l'utilisation de réactifs onéreux et toxiques. A cela, s'ajoutent des protocoles difficiles à mettre en place, la formation de produits secondaires et une faible tolérance vis-à-vis de groupements fonctionnels sensibles en milieu acide. Une telle méthode impliquant du bromure de lithium et de l'amberlyst 15 a été appliquée à l'époxyde (**II-136**). <sup>201</sup> Seule une dégradation lente du milieu a été observée et aucune trace de la bromohydrine escomptée n'a été récupérée (Schéma II-97).



(a) LiBr, Amberlyst 15, acétone, TA, 12 h.Schéma II-97 : Tentative de formation de bromohydrine par ouverture de l'époxyde (II-136)

Une méthode récente impliquant l'utilisation d'halogénures de magnésium activés a également été tentée.<sup>202</sup> Les conditions douces employées sont compatibles avec un grand nombre de groupements fonctionnels. La rétention de configuration ainsi que la haute régiosélectivité sont également des critères attrayants dans le cadre de notre synthèse. Malheureusement, l'utilisation d'une telle procédure s'avère inefficace puisqu'aucune évolution n'est observée lors des différentes tentatives, et ce malgré l'ajout d'un large excès de réactif et d'un temps de réaction suffisamment long (Schéma II-98).



(a) MgBr<sub>2</sub>, DCM, TA, 5 jours.

Schéma II-98 : Tentative de formation de bromohydrine par ouverture de l'époxyde (II-136)

Suite à ces résultats, nous avons orienté nos recherches vers la seconde méthodologie permettant l'accès aux β-halohydrines : l'addition régiosélective sur les oléfines. Par analogie

<sup>&</sup>lt;sup>198</sup> Sharghi, H.; Eskandari, M. M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8509.

<sup>&</sup>lt;sup>199</sup> Stewart, C. A.; Vander Werf, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1259.

<sup>&</sup>lt;sup>200</sup> Pinto, R. M. A.; Salvador, J. A. R.; Roux, C. L. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9221.

<sup>&</sup>lt;sup>201</sup> Righi, G.; Rumboldt, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13401.

<sup>&</sup>lt;sup>202</sup> Wang, T.; Ji, W.-H.; Xu, Z.-Y.; Zeng, B.-B. *Syntlett* **2009**, 1511.

avec les méthodes d'ouverture d'époxyde, les conditions permettant une telle transformation sont le plus souvent drastiques et la tolérance vis-à-vis de groupements fonctionnels sensibles en milieu acide est relativement faible. Des méthodes impliquant l'utilisation de NBS ou de NIS comme source d'halonium sont des alternatives intéressantes et applicables dans notre synthèse.<sup>203</sup> Notons cependant que cette alternative ne permet plus de contrôler le centre stéréogène C8.

Afin de réaliser une telle transformation, il est nécessaire de synthétiser l'oléfine (**II-151**). Cette dernière peut être obtenue par une réaction d'homologation sur l'aldéhyde (**II-85**). Des précautions dans le choix des réactifs sont néanmoins nécessaires pour obtenir le produit désiré avec un bon rendement (Tableau II-17). En effet, les conditions classiques des réactions de Wittig et de Julia-Kocienski entraînent une dégradation du milieu, avec la formation de nombreux sous-produits non identifiés (entrée **1**, **2**). En remplaçant le *n*-BuLi par le tert-butoxyde de potassium lors de la réaction de Wittig, la réaction d'homologation se déroule sans formation de produits secondaires, aboutissant ainsi à l'oléfine (**II-151**) avec un rendement correct de 70% (entrée **3**).



Schéma II-99 : Réaction d'homologation sur l'aldéhyde (II-85)

Tableau II-17 : Conditions d'homologation sur l'aldéhyde (II-8	5)
--	----

Entrée	Conditions	Observations
1	<i>n-</i> BuLi, PPh₃ <sup>+</sup> CH₃.Br <sup>-</sup> , THF, -78℃	Dégradation
2	LiHMDS, BTSO₂Me, THF, -78℃	Dégradation
3	<i>t-</i> BuOK, PPh <sub>3</sub> <sup>+</sup> CH <sub>3</sub> .Br <sup>-</sup> , THF, -78℃	Rdt : 70%

Les premiers essais de transformation de l'oléfine (**II-151**) en halohydrine correspondante ont été réalisés en présence de NBS, d'eau et de DMSO.<sup>203</sup> Une conversion relativement lente permet d'obtenir en fin de réaction un seul et unique produit polaire. Les analyses effectuées confirment la présence d'une  $\beta$ -halohydrine, mais sous la forme du mauvais régioisomère (**II-153**). Afin de confirmer ces résultats, la bromohydrine obtenue est engagée dans une réaction d'oxydation au DMP, aboutissant à l'aldéhyde (**II-154**). D'autres conditions à base d'acétate d'ammonium, de NBS, et d'eau<sup>204</sup> ont été testées sur l'oléfine (**II-151**) et ont également conduit à l'unique formation du mauvais régioisomère (**II-153**) (Schéma II-100).

<sup>&</sup>lt;sup>203</sup> Dalton, D. R.; Dutta, V. P.; Jones, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5498.

<sup>&</sup>lt;sup>204</sup> Das, B.; Venkateswarlu, K.; Damodar, K.; Suneel, K. J. Mol. Catal. A: Chem. 2007, 269, 17.



(a) NBS, H<sub>2</sub>O, DMSO, TA, 24 h; (b) NBS, NH<sub>4</sub>OAc, H<sub>2</sub>O, acétone, TA, 60 h; (c) DMP, DCM, TA, 2 h. **Schéma II-100** : Formation de la bromohydrine (**II-153**)

L'obtention du mauvais régioisomère signifie que l'addition des molécules d'eau sur le pont bromonium se réalise selon une orientation anti-Markovnikov. Le groupement *gem*-diméthyle en position α est probablement à l'origine d'un encombrement stérique trop important empêchant ainsi une attaque nucléophile sur le carbone secondaire. Dans ce cas précis, l'effet stérique l'emporte sur l'effet électronique ce qui conduit à la formation du mauvais régioisomère (Schéma II-101).



Schéma II-101 : Explication de la régiosélectivité observée

Il est intéressant de noter que des résultats similaires ont déjà été obtenus par l'équipe de Jones.<sup>203</sup> En effet, les mêmes conditions appliquées au 3,3-diméthyl-1-butène conduisent au mauvais régioisomère, la présence du groupement *tert*-butyle rendant impossible l'addition sur le carbone secondaire. Cependant, l'utilisation d'une oléfine plus encombrée, comme le 2,3,3-triméthyl-1-butène permet d'obtenir la bromohydrine désirée. Le groupement méthyle supplémentaire fournit ici une stabilisation électronique plus importante, aboutissant au bon régioisomère (Schéma II-102).





Schéma II-102 : Influence des substituants sur la régiosélectivité

L'obtention du mauvais régioisomère (**II-153**) nous a conduits à réaliser une dernière série d'essais dans le but d'obtenir une β-halohydrine, synthon clé pour la réaction de couplage. L'ouverture régiosélective de l'époxyde (**II-136**) et l'addition régiosélective sur l'oléfine (**II-151**) n'ayant pas apportées les résultats espérés, nous nous sommes orientés vers la

formation d'une  $\beta$ -halohydrine à partir de l'aldéhyde (**II-85**). Par un processus similaire à celui appliqué à la formation de la chlorohydrine (**II-107**) (II.1.3.7), il est envisageable d'additionner le chloroiodométhane sur l'aldéhyde (**II-85**). Malheureusement, les conditions appliquées ne permettent pas d'obtenir la  $\beta$ -chlorohydrine souhaitée et seule une dégradation du milieu est observée (Schéma II-103).



(a) CH<sub>2</sub>ICI, *n*-BuLi, THF, -78°C, 30 min.
Schéma II-103 : Tentative de formation de chlorohydrine à partir de l'aldéhyde (II-85)

Les nombreuses difficultés rencontrées dans l'obtention d'une β-halohydrine nous ont contraints à changer de groupement nucléophuge. Nous nous orientons vers la seconde voie évoquée lors de l'analyse rétrosynthétique : l'utilisation des sulfonates.

### II.3.3.3 Via un groupement sulfonate : accès au synthon

L'introduction d'un groupement sulfonate en position C7 peut être réalisée à partir du diol (**II-152**). Ce dernier est obtenu en une étape à partir de l'oléfine (**II-151**) utilisée lors de l'étude précédente (Schéma II-104). Comme il l'a été dit lors de l'analyse rétrosynthétique, une dihydroxylation énantiosélective de Sharpless est envisageable afin de contrôler le centre stéréogène en C8 et ainsi de réaliser une synthèse énantiosélective du mycothiazole-4,19-diol (**I-10**).



(a) OsO<sub>4</sub>, NMO, acétone/eau (1:1), TA, 12 h. Schéma II-104 : formation du diol (II-152)

Le diol (**II-152**) a pour avantage de posséder une fonction hydroxyle primaire et une autre secondaire. En tenant compte des nombreux travaux effectués sur ce type de structure, tout particulièrement dans le domaine de la chimie des sucres, il est envisageable de réaliser des transformations régiosélectives dans le but d'obtenir le synthon clé pour l'étape de couplage. Les travaux de Dondoni sur la chimie des glycérols et des thiazoles en sont le parfait

exemple.<sup>205</sup> L'équipe parvient en effet à réaliser des transformations régiosélectives sur des substrats très similaires au diol (**II-152**) (Schéma II-105).



(a) MsCl,  $Et_3N$ ,  $CH_2Cl_2$ , TA, 12 h; (b) TsCl,  $Et_3N$ ,  $CH_2Cl_2$ , TA, 24 h; (c) TBSCl, imidazole,  $CH_2Cl_2$ , TA, 4 h; (d) MsCl,  $Et_3N$ ,  $CH_2Cl_2$ , TA, 2 h.

Schéma II-105 : Travaux de Dondoni sur la chimie des thiazoles

Compte tenu de ces résultats, la stratégie développée au cours de notre nouvelle approche semble cohérente et réalisable. Le synthon clé pour l'étape de couplage peut être obtenu selon différentes voies d'accès. La première est la plus directe : création d'un groupement sulfonate sur l'alcool primaire suivie d'une protection de l'alcool secondaire. Les études antérieures ont montré que la protection de cet alcool secondaire est relativement délicate et l'utilisation du TBSOTf semble nécessaire afin de travailler dans des conditions relativement douces. Quant au groupement sulfonate, les chlorures de tosyle et de mésyle, faciles à manipuler et compatibles avec le motif thiazole seront utilisés et devraient permettre de créer de bons nucléophuges en position C7. Les différents essais sont résumés dans le tableau II-18.



Schéma II-106 : formation régiosélective d'un groupement sulfonamide en C7

Entrée	R	Conditions	Observations
1	Me	CIMs, Et <sub>3</sub> N, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , TA, 5 min	Dégradation
2	Me	CIMs, 2,6-lutidine, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , TA, 15 min	Dégradation
3	<i>p</i> -MePh	CITs, pyridine, 60°C, 60 h	Pas d'évolution
4	<i>p</i> -MePh	CITs, Et <sub>3</sub> N, DCM, TA, 24 h	(II-155) (14%), (II-156) (6%)

Tableau II-18 : Conditions expérimentales

<sup>&</sup>lt;sup>205</sup> Dondoni, A; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Medici, A.; Pedrini, P. Synthesis **1988**, 685.

Il ressort de ces différents essais que l'utilisation du chlorure de mésyle entraîne une conversion totale en quelques minutes. Le suivi CCM met en évidence une transformation propre mais le produit synthétisé semble extrêmement instable et de nombreux produits secondaires se forment au cours du traitement de la réaction (entrée **1**, **2**). Le chlorure de tosyle est quant à lui bien moins réactif. L'utilisation de la pyridine en tant que solvant et base ne permet pas de réaliser de transformation et seul le réactif de départ est récupéré (entrée **3**). Les conditions de Dondoni sont plus efficaces puisqu'une légère conversion est observée avec la formation des deux régioisomères (**II-155**) et (**II-156**). Cependant, les analyses effectuées sur le régioisomère (**II-155**) ne donnent pas entière satisfaction. Les pics en RMN <sup>1</sup>H sont dédoublés et les analyses spectrales pour le régioisomère (**II-156**) sont quant à elles cohérentes. Ces anomalies seront discutées et expliquées à la fin de cette partie.

La présence des deux fonctions hydroxyles libres incite à prendre des précautions sur la quantité de réactifs à utiliser afin d'éviter la formation du mauvais régioisomère voire du ditosyle. Les résultats controversés de cette méthode directe nous ont donc conduits à étudier une alternative basée sur une séquence en trois étapes de protection-protectiondéprotection. Un groupement protecteur encombrant permettrait de réaliser une protection régiosélective sur l'alcool primaire de (**II-152**). Un deuxième groupement protecteur, orthogonal au premier, pourrait protéger l'alcool secondaire. Enfin, une déprotection de l'alcool primaire donnerait l'alcool souhaité (Schéma II-107).



Schéma II-107 : Séquence en trois étapes

L'utilisation d'un groupement encombrant comme l'éther de *para*-méthoxybenzyle aboutit à la formation des deux régioisomères (**II-157**) et (**II-158**) avec des rendements isolés respectifs de 47% et 15% pour une conversion de 80% (Schéma II-108). Un excès de trichloroacétamidate de *para*-méthoxybenzyle permet d'atteindre une conversion totale mais engendre la formation du di protégé.



(a) PMBOC=(NH)CCI<sub>3</sub>, CSA, Cyclohexane/DCM (2:1).

Schéma II-108 : monoprotection du diol (II-152)

Le composé (**II-157**) est engagé dans une étape de protection de l'alcool secondaire sous forme d'éther silylé suivi d'un clivage oxydant de l'éther de *para*-méthoxybenzyle pour donner l'alcool (**II-160**) avec un rendement de 80% sur les deux étapes (Schéma II-109).



Avec les deux thiazoles (**II-158**) et (**II-160**) à disposition, il est possible de créer un nucléophuge en position terminale et donc d'obtenir le synthon clé pour l'étape de couplage. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau II-19.





Tableau II-19	:	Conditions e	expérimentales

Entrée	<b>R</b> <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Conditions	Observations
1	PMB	Me	CIMs, Et <sub>3</sub> N, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , TA, 5 min	Dégradation
2	TBS	Me	CIMs, $Et_3N$ , $CH_2CI_2$ , TA, 5 min	Dégradation
3	PMB	<i>p</i> -MePh	CITs, pyridine, 60°C, 60 heures	Pas d'évoluti on
4	PMB	<i>p</i> -MePh	CITs, Et₃N, DMAP, DCM, TA, 24 h	( <b>II-161</b> ) (19%)
5	TBS	<i>p</i> -MePh	CITs, pyridine, 60℃, 60 h	Pas d'évolution
6	TBS	<i>p</i> -MePh	CITs, Et₃N, DMAP, DCM, TA, 24 h	( <b>II-162</b> ) (33%)
7	TBS	<i>p</i> -MePh	Zn(OTs) <sub>2</sub> , PPh <sub>3</sub> , DEAD	Dégradation
8	TBS	<i>p</i> -MePh	CITs, CuO, MeCN, TA, 48 h	Pas d'évolution
9	TBS	-	PPh <sub>3</sub> , CBr <sub>4</sub> , 2,6-lutidine, MeCN	Dégradation

Les premiers essais réalisés sur les alcools (**II-158**) et (**II-160**) en présence de chlorure de mésyle ont donné les mêmes résultats que ceux obtenus sur le diol (**II-152**). La conversion est totale en quelques minutes mais le produit se dégrade lors du traitement de la réaction (entrée **1**, **2**). Les résultats obtenus pour le chlorure de tosyle sont plus prometteurs. L'utilisation de la pyridine en tant que solvant et base ne permet pas de réaliser la transformation souhaitée, que ce soit pour l'alcool (**II-158**) ou l'alcool (**II-160**) (entrée **3**, **5**). En revanche, un début de conversion est observé lors de l'utilisation de la triéthylamine. Cependant, cette conversion est très lente, et ce malgré l'ajout de plusieurs équivalents de CITs, de triéthylamine et de DMAP (entrée **4**, **6**). De nouveau, les analyses spectrales effectuées sur les produits isolés (**II-161**) et (**II-162**) manquent de cohérence, avec des signaux en RMN <sup>1</sup>H dédoublés et une masse incorrecte, présentant 16 unités de différence avec la valeur théorique. D'autres conditions de tosylation ont été tentées,<sup>206</sup> mais aucun produit escompté n'a été récupéré (entrée **7**, **8**). Enfin, un essai de bromation sur l'alcool (**II-160**) (ans les conditions classiques conduit également à une dégradation du milieu (entrée **9**).

L'obtention des thiazoles (II-155), (II-161) et (II-162) soulève des interrogations. En effet, les cinétiques lentes de chacune de ces réactions ainsi que les faibles rendements obtenus sont tout à fait surprenants. A cela, s'ajoutent des données spectrales incohérentes dans les trois cas. Une étude approfondie permet d'émettre l'hypothèse de la formation d'un sulfinate et non d'un sulfonate (Schéma II-110).



Schéma II-110 : formation des sulfinates (II-155), (II-161) et (II-162)

L'obtention d'une telle structure est en accord avec les analyses obtenues. La présence d'un second centre stéréogène non contrôlé porté par l'atome de soufre est à l'origine de deux couples de diastéréoisomères, expliquant ainsi le dédoublement des pics observés lors des analyses RMN <sup>1</sup>H. La perte d'un atome d'oxygène explique également la perte de 16 unités lors des analyses de masse. Pour expliquer la formation d'une telle structure, le mécanisme illustré par le schéma II-111 est proposé.

<sup>&</sup>lt;sup>206</sup> (a) Galynker, I.; Still, W. C. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4461; (b) Meshram, G. A.; Patil, V. D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1117.

La formation des sulfinates (**II-155**), (**II-161**) et (**II-162**) semble indépendante de la nature du groupement R porté par l'alcool secondaire. De ce fait, il paraît cohérent de placer ce groupement à l'extérieur du site (étape <u>a</u>). La réaction peut être initiée par l'addition de l'atome d'azote du thiazole sur le chlorure de tosyle (étape <u>b</u>). Le caractère électrophile de l'iminium formé favorise alors l'addition nucléophile de la fonction hydroxyle terminale pour former un cycle à cinq chaînons (étape <u>c</u>). La triéthylamine présente dans le milieu piège l'acide chlorhydrique formé (étape <u>d</u>). L'atome d'oxygène du tosyle réalise alors une addition nucléophile sur le carbone secondaire en position  $\alpha$  de l'oxygène du térahydrofurane, entraînant ainsi une ouverture du composé spiro (étape <u>e</u>) suivie de la formation de l'oxoaziridine (étape <u>f</u>). Ce type de motif, connu pour être un excellent donneur d'oxygène est soumis à une attaque d'une seconde molécule de triéthylamine, permettant ainsi au thiazole de retrouver son aromaticité, ce qui peut être considéré comme la force motrice de cette réaction (étape <u>g</u>).



Schéma II-111 : Mécanisme proposé pour expliquer la formation des sulfinates

L'obtention du sulfonate (**II-156**) semble cohérente avec le mécanisme proposé. En effet, la formation du sulfinate correspondant impliquerait la formation d'un oxétane lors de l'étape <u>c</u>, ce qui nécessiterait une barrière énergétique considérable. De ce fait, les deux fonctions

hydroxyles libres du diol (**II-152**) ne réagissent pas de la même façon, conduisant ainsi à un sulfinate pour l'alcool primaire et à un sulfonate pour l'alcool secondaire.

D'après le mécanisme proposé, la synthèse des sulfinates s'accompagne de la formation de deux produits secondaires : le sel de chlorure de triéthylammonium et l'oxyde de triéthylamine. La présence de ce dernier pourrait être mise en évidence en réalisant une étude de spectrométrie de masse du mélange réactionnel ce qui serait une preuve supplémentaire dans la validation de ce mécanisme.

Il est intéressant de noter que le groupe de Dondoni réalise ce type de transformation sur des substrats similaires et aucune difficulté n'est mentionnée, malgré un rendement faible de 36% obtenu dans le cas de la tosylation de l'alcool primaire. Une des principales différences entre les deux structures est la présence dans leur cas d'un alcool protégé sous forme d'éther de benzyle à la place du *gem*-diméthyle utilisé dans notre synthèse. Ce groupement *gem*-diméthyle est à l'origine d'un effet Thorpe-Ingold, favorisant probablement l'attaque nucléophile de la fonction hydroxyle terminale sur l'imine et donc la formation du cycle à cinq chaînons. Ce phénomène cinétique et thermodynamique connu depuis 1915 pourrait expliquer les disparités observées entre les résultats de Dondoni et ceux obtenus lors de cette étude.

Un seul essai d'oxydation du sulfinate (**II-162**) en sulfonate correspondant a été tenté. Un suivi par spectrométrie de masse a montré que l'utilisation d'un large excès de *m*-CPBA est nécessaire pour amorcer un début de conversion. Néanmoins, la cinétique trop lente de cette réaction entraîne une dégradation progressive du milieu réactionnel (Schéma II-112). Compte tenu du manque de matière suite aux trop faibles rendements obtenus lors des synthèses de (**II-155**), (**II-161**) et (**II-162**), des essais supplémentaires d'oxydation n'ont pu être réalisés mettant ainsi un terme à l'étude.



(a) *m*-CPBA, DCM, TA, 72 h.



# II.3.4 Conclusion

Les tentatives d'ouverture d'époxyde par une espèce nucléophile vinylique ou acétylénique étudiées au cours de la troisième déconnection n'ont pas permis de réaliser la réaction de couplage. Ces résultats décevants nous ont conduits à utiliser des groupements nucléophuges situés en position  $\gamma$  du thiazole. Le recours à des dérivés halogénés ou à des sulfonates s'est malheureusement avéré peu efficace. Les problèmes de réarrangement et de régiosélectivité rencontrés au cours de cette stratégie nous ont contraints à mettre un terme à cette étude afin d'étudier une nouvelle déconnection.

# II.4 Quatrième approche : Déconnexion C4-C5

# *II.4.1 Par addition nucléophile sur une α-hydroxycétone*

# II.4.1.1 Rétrosynthèse

La quatrième et dernière approche étudiée au cours de ces travaux de thèse repose sur la déconnection C4-C5. A la différence des trois premières, la déconnection envisagée permet de construire le motif diol-1,2 grâce à la réaction de couplage. Par analogie avec les analyses rétrosynthétiques précédentes, nous envisageons d'introduire le carbamate de méthyle en fin de synthèse. Quant à la chaîne latérale 2,5-hexadiénique, nous prévoyons de l'installer plus tôt dans la synthèse. L'étape clé sera réalisée par une addition nucléophile de l'iodure vinylique (II-167) sur l'α-hydroxycétone (II-165). Afin de tirer profit du travail effectué au préalable, nous utiliserons des intermédiaires déjà étudiés et exploités lors des précédentes déconnections. Ainsi, l'a-hydroxycétone (II-165) peut être préparée en six étapes à partir du diméthylitaconate. Les deux groupements protecteurs R1 et R2 seront orthogonaux. Le second synthon clé pour l'étape de couplage, l'iodure vinylique (II-167), peut être préparé selon deux méthodes. La première (voie a) consiste à réaliser une réaction de Takai sur l'aldéhyde (II-119) utilisé lors des réactions d'oléfination. Une seconde méthode (voie b) est basée sur une séquence d'hydrozirconation / iodolyse réalisée sur l'alcyne (II-169). L'aldéhyde (II-119) et l'alcyne (II-169) peuvent être préparés à partir d'un synthon commun, l'aldéhyde (II-85). Quelle que soit la méthode utilisée, l'obtention d'une oléfine de configuration (E) sera un défi majeur. Afin de valider rapidement l'étape de couplage, aucune étude sur l'introduction de la chaîne latérale 2,5-hexadiénique ne sera effectuée et un groupement protecteur R<sub>3</sub> sera utilisé (II-166) lors de l'étape clé. Si cette approche s'avérait efficace, il serait tout à fait envisageable d'introduire la chaîne latérale par une séquence en

deux étapes (oxydation, réaction de Wittig) à partir de l'alcool (**II-168**) et de réaliser la réaction de couplage. L'approche envisagée permet de réaliser une synthèse plus convergente. Cependant, elle ne permet pas de contrôler la nature du centre stéréogène en C4.



Schéma II-113 : Analyse rétrosynthétique de l'addition sur une α-hydroxycétone

# II.4.1.2 Accès aux synthons

La cétone (**II-165**) est synthétisée en six étapes à partir du diméthlyitaconate (Schéma II-114). Comme il a été dit lors de l'analyse rétrosynthétique, les groupements protecteurs des deux alcools primaires doivent être orthogonaux. Afin d'anticiper une probable gêne stérique de la fonction hydroxyle protégée en position  $\alpha$  de la cétone, deux synthons clés sont préparés. Le premier est préparé *via* une séquence déjà décrite lors de l'approche par métathèse avec un époxyde vinylique. La synthèse débute par une réduction totale du diméthylitaconate suivie d'une oxydation aérobique sélective de l'alcool allylique et d'une protection de l'alcool aliphatique sous forme d'éther silylé. Une réduction de l'aldéhyde  $\alpha$ , $\beta$ insaturé (**II-66**) dans les conditions de Luche<sup>123</sup> conduit à l'alcool allylique (**II-68**) qui est alors protégé sous forme d'éther de *para*-méthoxybenzyle pour donner l'oléfine (**II-171**). Une dernière étape de coupure oxydante termine cette synthèse pour donner la cétone (**II-172**) en six étapes et un rendement global de 19%.



(a) DIBAL, THF, 0°C, 5 h; (b) Pd(OAc) <sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, O<sub>2</sub>, THF/PhMe, TA, 8 h; (c) TBSCI, imidazole, DMAP, DCM, TA, 30 min; (d) NaBH<sub>4</sub>, CeCl<sub>3</sub>.7H<sub>2</sub>O, MeOH, 0°C, 30 min; (e) PMBOC=(NH)CCl<sub>3</sub>, CSA, Cyclohexane/DCM (2:1), TA, 8 h; (e) OsO<sub>4</sub>, NaIO<sub>4</sub>, 2,6-lutidine, dioxane/eau (3:1), TA, 4 h.

Schéma II-114 : Synthèse de la cétone (II-172)

La cétone (**II-176**) est obtenue par un processus similaire (Schéma II-115). Après la réduction totale du diméthylitaconate et une oxydation aérobique de l'alcool allylique, la fonction hydroxyle est protégée sous forme d'éther de *para*-méthoxybenzyle pour donner l'aldéhyde  $\alpha$ , $\beta$ -insaturé (**II-173**). Ce dernier est réduit dans les conditions de Luche et la fonction hydroxyle résultante est protégée sous forme d'éther silylé pour conduire à l'oléfine (**II-175**). La fonction carbonyle est alors générée par coupure oxydante et le second synthon clé est alors obtenu en six étapes et un rendement de 21%.



(a) DIBAL, THF, 0°C, 5 h; (b) Pd(OAc) <sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, O<sub>2</sub>, THF/PhMe, TA, 8 h; (c) PMBOC=(NH)CCl<sub>3</sub>, CSA, Cyclohexane/DCM (2:1), TA, 24 h; (d) NaBH<sub>4</sub>, CeCl<sub>3</sub>.7H<sub>2</sub>O, MeOH, 0°C, 30 min; (e) TBSCl, imidazole, DMAP, DCM, TA, 4 h; (e) OsO<sub>4</sub>, NalO<sub>4</sub>, 2,6-lutidine, dioxane/eau (3:1), TA, 12 h.

Schéma II-115 : Synthèse de la cétone (II-176)

Si la réaction de couplage s'avérait concluante, il serait possible de continuer la synthèse, et ce quelle que soit la cétone utilisée. Dans le cas de la cétone (**II-172**), un traitement à la DDQ en milieu anhydre permettrait de synthétiser l'acétal de *para*-méthoxyphényle correspondant qui pourrait alors être déprotégé en toute fin de synthèse.<sup>207</sup> Quant à la cétone (**II-176**), une protection de l'alcool quaternaire créé sous forme d'éther silylé semble envisageable à condition d'utiliser le TBSOTf. Les trois fonctions hydroxyles portées en C4, C8 et C19 seraient alors déprotégées simultanément en toute fin de synthèse par l'emploi d'ions fluorures ou de conditions acides.



Schéma II-116 : Protections envisageables après l'étape de couplage

Le second synthon clé pour l'étape de couplage est l'iodure vinylique (**II-166**). L'aldéhyde (**II-85**), obtenu en neuf étapes à partir du 2,2-diméthylpropanediol est un synthon intermédiaire permettant de réaliser deux types d'approche. La première consiste à réaliser une séquence de trois étapes étudiée au préalable (une allylation de Barbier, une protection de l'alcool généré sous forme d'éther silylé et enfin une coupure oxydante de l'oléfine terminale) pour donner l'aldéhyde (**II-119**). Une réaction de Takai<sup>184</sup> permet alors d'obtenir l'iodure vinylique

<sup>&</sup>lt;sup>207</sup> Oikawa, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 889.

(**II-177**) avec un bon rendement et une sélectivité (*E*) unique. Une réduction de la fonction ester au LiAlH<sub>4</sub> suivie d'une protection de l'alcool primaire résultant sous forme d'éther silylé aboutit à l'iodure vinylique (**II-166**), obtenu en quinze étapes et un rendement global de 14,8% (Schéma II-117).



(a) bromure d'allyle, Zn, THF/ NH<sub>4</sub>Cl sat. (1:1), TA, 48 h; (b) TBSOTf, 2,6-lutidine, DCM, -78 $^{\circ}$ C, 1 h; (c) OsO<sub>4</sub> (2 mol%), NalO<sub>4</sub>, 2,6-lutidine, dioxane/eau (3:1), TA, 1 h; (d) CrCl<sub>2</sub>, CHI<sub>3</sub>, THF, TA, 18 h; (e) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0 $^{\circ}$ C, 1 h; (f) TBSOTf, 2,6-lutidine, DCM, -78 $^{\circ}$ C, 1 h.

Schéma II-117 : Première approche pour la synthèse de l'iodure vinylique (II-166)

La seconde approche est plus directe mais offre des rendements plus faibles. La première étape utilise les conditions douces de Barbier appliquées à l'aldéhyde (**II-85**) et au bromure de propargyle afin de générer l'alcool homopropargylique (**II-178**). Contrairement à l'introduction d'un groupement allyle, cette réaction présente une cinétique extrêmement lente et la formation de l'alcyne (**II-178**) s'accompagne de plusieurs produits secondaires, notamment l'allène (**II-179**), estimé à 20% en RMN <sup>1</sup>H. La présence de ce dernier n'est pas surprenante, mais s'avère être problématique lors de la phase de purification, les deux produits étant inséparables sur gel de silice. Le mélange de ces deux composés est alors engagé dans l'étape de protection de l'alcool secondaire sous forme d'éther silylé pour conduire de nouveau à un mélange inséparable (**II-169**) et (**II-180**). Une hydrozirconation régio et stéréosélective réalisée en présence du réactif de Schwartz Cp<sub>2</sub>ZrHCl (généré *in situ* avec Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub>, DIBAL, THF) suivie d'une iodolyse<sup>208</sup> aboutit à l'iodure vinylique (**II-168**) avec un rendement de 9% sur les trois étapes (Schéma II-118).

<sup>&</sup>lt;sup>208</sup> Huang, Z.; Negishi, E. Org. Lett. **2006**, *8*, 3675.



(a) bromure de propargyle, Zn, THF/NH<sub>4</sub>Cl sat. (1:1), TA, 96 h; (b) TBSOTf, 2,6-lutidine, DCM, -78℃, 1 h; (c) Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub>, DIBAL, I<sub>2</sub>, THF, 30 min à 0℃ puis 30 min à -78℃.

Schéma II-118 : Seconde approche pour la synthèse de l'iodure vinylique (II-166)

L'avantage de cette méthode est qu'il est possible de réaliser la réduction de la fonction ester « one pot » en utilisant un excès de DIBAL lors de cette dernière étape, ce qui représente un gain de temps et une alternative intéressante à la première approche. A cela s'ajoutent des méthodes similaires aux allylations énantiosélectives de Barbier décrites au préalable, qui permettent l'obtention d'alcools homopropargyliques énantiomériquement enrichis.<sup>209</sup> Cependant suite aux problèmes de rendement et de reproductibilité rencontrés lors de cette seconde approche, il a été préféré d'utiliser la première méthode basée sur la réaction de Takai.

### II.4.1.3 Tentatives de couplage

L'addition de l'iodure vinylique (**II-166**) sur l' $\alpha$ -hydroxycétone (**II-172**) ou (**II-176**) obtenus respectivement en quinze et six étapes est l'étape clé de cette nouvelle approche. Les exemples d'une telle réaction en synthèse montrent que les conditions de Grignard sont efficaces. Ainsi, lors de la synthèse de la (+)-benzastatine E, le groupe de Kogen réalise une addition diastéréosélective du magnésien du bromure de 3,4-diméthyl-3-pentènyle sur une  $\alpha$ -hydroxycétone avec un excellent rendement (<u>éq. 1</u>, Schéma II-119).<sup>210</sup> Une addition similaire réalisée par le groupe d'Eustache et déjà évoquée au préalable dans le chapitre I.3.1.2, permet d'additionner le magnésien du bromure de vinyle sur une  $\alpha$ -hydroxycétone (<u>éq. 2</u>, Schéma II-119).<sup>62</sup> Le rendement ainsi que l'excès diastéréomérique sont plus modestes mais

<sup>&</sup>lt;sup>209</sup> Hirayama, L. C.; Dunham, K. K.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5173.

<sup>&</sup>lt;sup>210</sup> Toda, N.; Ori, M.; Takami, K.; Tago, K.; Kogen, H. Org. Lett. **2003**, *5*, 269.

montrent néanmoins la faisabilité de ce type de réaction. Enfin, un dernier exemple d'addition réalisé lors de la synthèse de la phoslactomycine B par le groupe de Kobayashi<sup>211</sup> met en évidence une  $\alpha$ -hydroxycétone très proche de (**II-172**) (<u>ég.</u> <u>3</u>, Schéma II-119), confortant ainsi notre stratégie.



Schéma II-119 : Exemples d'addition nucléophile sur une a-hydroxycétone

Les conditions développées par le groupe de Knochel,<sup>212</sup> la réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi<sup>213</sup> ainsi que l'échange classique iode-lithium sont des méthodes supplémentaires tout à fait applicables au couplage entre l'iodure vinylique (**II-166**) et l'α-hydroxycétone (**II-172**) ou (**II-176**). Les essais et les différentes conditions utilisées sont résumés dans le tableau II-20.

<sup>&</sup>lt;sup>211</sup> Wang, Y.-G.; Takeyama, R.; Kobayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3320.

<sup>&</sup>lt;sup>212</sup> Rottländer, M.; Boymond, L.; Cahiez, G.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1080.

<sup>&</sup>lt;sup>213</sup> (a) Jin, H.; Uenishi, J.; Christ, W. J.; Kishi, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644; (b) Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048.



Schéma II-120 : Réaction de couplage entre l'iodure vinylique (II-166) et la cétone (II-172) ou (II-176)

Entrée	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Conditions <sup>a</sup>	Observations
1	TBS	PMB	Mg, I <sub>2</sub> , THF, TA, 8 h	Pas d'insertion du Mg
2	TBS	PMB	Mg, I <sub>2</sub> , Et <sub>2</sub> O, TA, 8 h	Pas d'insertion du Mg
3	PMB	TBS	Mg, I <sub>2</sub> , Et <sub>2</sub> O, TA, 8 h	Pas d'insertion du Mg
4	PMB	TBS	<i>i-</i> PrMgBr, THF, 0℃ 1h, TA, 3 h	Pas d'évolution
5	TBS	PMB	<i>i-</i> PrMgCl.LiCl, THF, TA 12 h	Pas d'évolution
6	PMB	TBS	<i>i-</i> PrMgCl.LiCl, THF, TA, 12 h	Pas d'évolution
7	TBS	PMB	<i>n-</i> BuLi, MgBr₂, -78℃ 2 h	Pas d'évolution
8	TBS	PMB	<i>t-</i> BuLi, Et₂O, -78℃, 30 min	dégradation
9	TBS	PMB	CrCl <sub>2</sub> , NiCl <sub>2</sub> , DMF, TA, 8 h	Pas d'évolution

Tableau II-20 : Conditions expérimentales pour la réaction de couplage

<sup>a</sup> tous les essais sont réalisés avec 1 éq. de cétone (II-172) ou (II-176) et 1,2 éq. d'iodure vinylique (II-166).

Les premiers essais réalisés dans les conditions classiques de Grignard n'ont pas donné le produit escompté et seuls les produits de départ sont récupérés (entrée **1**,**2** et **3**). Le fait de retrouver l'iodure vinylique en fin de réaction montre que l'insertion du magnésium dans la liaison carbone-iode ne s'est pas réalisée. Les tests réalisés sur petite quantité rendent en effet la préparation du réactif de Grignard délicate, et ce malgré toutes les précautions requises pour réaliser une telle réaction. De ce fait, nous nous sommes orientés vers un échange iode-magnésium en utilisant la méthodologie développée par Knochel.<sup>214</sup> Le magnésien de bromure d'*iso*propyle fut dans un premier temps utilisé pour réaliser l'échange. Malheureusement, ces conditions n'aboutissent pas au produit de couplage et seules la cétone (**II-176**) et l'oléfine (**II-181**) sont récupérées (entrée **4**). La présence de ce dernier composé montre que l'échange a bien eu lieu. Cependant, la réaction d'addition de l'espèce nucléophile générée sur la cétone (**II-176**) ne se produit pas et l'hydrolyse du milieu réalisée lors du traitement conduit à l'oléfine (**II-181**) observée. Des conditions plus récentes également élaborées par Knochel basées sur l'utilisation du complexe *i*-PrMgCl.LiCl<sup>215</sup> ne

<sup>&</sup>lt;sup>214</sup> Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kneisel, F. F.; Kopp, F.; Korn, T.; Sapountzis, I.; Vu, V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302.

<sup>&</sup>lt;sup>215</sup> Ren, H.; Krasovskiy, A.; Knochel, P. Org. Lett. **2004**, *6*, 4215.

la cétone (entrée 5, 6). La méthodologie développée par Knochel n'est donc pas efficace dans notre cas. Ce résultat est regrettable puisque les conditions utilisées sont connues pour réaliser l'échange iode-magnésium avec une excellente stéréosélectivité et une grande chimiosélectivité. En cas de succès, il aurait été envisageable de réaliser la réaction de couplage en présence du carbamate de méthyle en C2, rendant ainsi la synthèse hautement convergente. Une alternative à la formation du réactif de Grignard basée sur un échange iode-lithium suivi d'une transmétallation avec MgBr<sub>2</sub> (préparé in situ à partir de bromure d'allyle et de magnésium) fut également étudiée.<sup>216</sup> De nouveau, le produit escompté n'est pas observé et seules l'oléfine (II-181) et la cétone (II-172) sont récupérées (entrée 7). Un échange classique iode-lithium réalisé en présence de tert-BuLi conduit à une dégradation du mélange réactionnel (entée 8). Enfin, la réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi n'apporte pas d'amélioration notable et aucune trace du produit désiré n'est observée (entrée 9). Ce résultat est également surprenant puisque cette réaction est largement utilisée en synthèse totale pour son efficacité à former des liaisons C-C dans des conditions douces compatibles avec un grand nombre de groupements fonctionnels. Par analogie avec les précédents résultats, la cétone (II-172) et l'oléfine (II-181) sont les deux seuls produits récupérés (Schéma II-121).



(a) conditions en entrée 4, 5, 6, 7 et 9 du tableau II-19

Schéma II-121 : tentatives de couplage et formation de l'oléfine (II-181)

Quelles que soient les conditions utilisées, les cétones (II-172) et (II-176) ne sont pas réactives. Compte tenu des exemples de synthèse cités au préalable (Schéma II-119), les résultats obtenus sont surprenants et difficiles à expliquer. La présence d'un acide de Lewis pourrait augmenter la réactivité du carbonyle en réalisant une assistance électrophile, ce qui conduirait ainsi au produit désiré. Cependant, lors de l'une des tentatives de couplage, la présence d'un large excès de MgBr<sub>2</sub> dans le milieu réactionnel (entrée **7**, Tableau II-20) ne semble apporter aucune amélioration notable. D'autres acides de Lewis auraient pu être utilisés, mais compte tenu de la fragilité des substrats, nous avons opté pour un changement de stratégie.

<sup>&</sup>lt;sup>216</sup> Wang, Y.-G.; Kobayashi, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4615.

La présence d'un groupement électroattracteur en position  $\alpha$  de la cétone permettrait d'exacerber la réactivité du carbonyle et de réaliser ainsi la réaction de couplage dans des conditions relativement douces, sans ajout d'acides de Lewis. L'utilisation d'un  $\alpha$ -cétoester semble appropriée à une telle approche. En réalisant un effet inductif attracteur, la fonction ester serait à l'origine d'une réactivité accrue de la cétone, facilitant ainsi toute addition nucléophile. En cas de succès, une réduction de cette fonction ester conduirait au diol désiré (Schéma II-122).



Schéma II-122 : Utilisation d'un groupement électroattracteur en position α de la fonction carbonyle

### II.4.2 Par addition nucléophile sur un α-cétoester

### II.4.2.1 Rétrosynthèse

L'analyse rétrosynthétique est très semblable à celle effectuée dans le cadre de l'addition nucléophile sur une  $\alpha$ -hydroxycétone (Schéma II-123). L'introduction du carbamate de méthyle sera réalisée en fin de synthèse après déprotection de l'éther de paraméthoxybenzyle en C2. Le dioxolane (II-182) sera obtenu par une réduction de l'ahydroxyester (II-183) suivi d'une protection du diol résultant. Cet α-hydroxyester est le produit de couplage entre l'iodure vinylique (**II-167**) et l' $\alpha$ -cétoester (**II-184**). Dans le but de valider rapidement l'étape de couplage, aucune étude sur l'introduction de la chaîne latérale 2,5-hexadiénique ne sera effectuée et l'iodure vinylique (II-166) décrit lors de l'approche précédente sera utilisé comme synthon clé. Néanmoins, en cas de succès, il serait envisageable d'introduire la chaîne latérale plus tôt dans la synthèse et d'appliquer les mêmes conditions de couplage. L'espèce électrophile utilisée pour la réaction de couplage est l'α-cétoester (II-184). Un ester suffisamment encombré comme un ester de *tert*-butyle est nécessaire dans le but de réaliser une addition chimiosélective sur la cétone. Cet ester peut être synthétisé en six étapes à partir du diméthylitaconate. La stratégie développée permet donc de réaliser une synthèse convergente avec un contrôle potentiel des deux centres stéréogènes.



Schéma II-123 : Analyse rétrosynthétique de l'addition sur un  $\alpha$ -cétoester

### II.4.2.2 Accès aux synthons

L'iodure vinylique (**II-166**) décrit et utilisé au cours de l'approche précédente est obtenu en quinze étapes à partir du 2,2-diméthylpropanediol. L'α-cétoester (**II-184**) est obtenu quant à lui en six étapes à partir du diméthylitaconate. Une réduction totale au DIBAL, suivie d'une oxydation aérobique sélective et d'une protection de la fonction hydroxyle primaire permettent d'obtenir l'aldéhyde (**II-173**) avec un rendement de 45%. Une oxydation de Pinnick<sup>32</sup> conduit à l'acide (**II-185**) qui est alors engagé en réaction d'estérification en

présence de  $Boc_2O$  et une quantité catalytique de DMAP pour donner l'ester  $\alpha$ , $\beta$ -insaturé (**II-186**) avec un rendement faible de 46%. Enfin, une coupure oxydante de l'oléfine termine cette synthèse avec l'obtention du deuxième synthon clé en six étapes et un rendement global et non optimisé de 5,4% (Schéma II-124).



(a) DIBAL, THF, 0°C, 5 h; (b) Pd(OAc) <sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, O<sub>2</sub>, THF/PhMe, TA, 8 h; (c) PMBOC=(NH)CCl<sub>3</sub>, CSA, Cyclohexane/DCM (2:1), TA, 4 h; (d) NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, NaClO<sub>2</sub>, 2-méthyl-2-butène, THF/H<sub>2</sub>O/*t*-BuOH (4:4:1), TA, 4 h; (e) Boc<sub>2</sub>O, DMAP, *t*-BuOH, TA, 8 h; (f) OsO<sub>4</sub>, NalO<sub>4</sub>, 2,6-lutidine, dioxane/eau (3:1), TA, 6 h.

Schéma II-124 : Synthèse de l'a-cétoester (II-184)

Il est intéressant de noter que le groupe d'Hatakeyama utilise l'α-cétoester (**II-184**) lors de la synthèse de l'acide trachyspique.<sup>217</sup> Comme l'illustre le schéma II-125, la stratégie employée est basée ici sur l'utilisation d'une réaction d'aldolisation suivie d'une élimination et d'une isomérisation de l'insaturation créée. L'α-cétoester (**II-184**) peut donc être également obtenu en sept étapes à partir du 1,4-butane-diol avec un rendement global de 28%.



(a) p-(MeO)PhCH<sub>2</sub>Cl, KOH, DMSO, 0°C, 2 h; (b) réactif de Jones, acétone, TA, 90 m in; (c) *N*,*N*-di*iso*propyle-O-*tert*-butylisourée, DCM, TA, 40 h; (d) LDA, THF, -78°C, 1 h puis acétone, 2 h; (e) SOCl<sub>2</sub>, pyridine, TA, 1 h; (f) *t*-BuOK, *t*-BuOH, TA, 20 h; g) O<sub>3</sub>, DCM, -78°C, 2 h puis Me<sub>2</sub>S, TA, 1 h.

Schéma II-125 : Alternative à la synthèse de l'a-cétoester (II-184) élaborée par le groupe d'Hatakeyama

Les conditions d'estérification<sup>218</sup> et d'ozonolyse utilisées par le groupe d'Hatakeyama pourraient être utilisées dans le cadre de notre synthèse afin d'optimiser les deux dernières étapes qui présentent un rendement relativement faible.

<sup>&</sup>lt;sup>217</sup> (a) Hirai, K.; Ooi, H.; Esumi, T.; Iwabuchi, Y.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 857; (b) Morokuma, K.; Taira, Y.; Uehara, Y.; Shibahara, S.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6043.

<sup>&</sup>lt;sup>218</sup> Santini, C.; Ball, R. G.; Berger, G. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2261.
Lors de la synthèse racémique de l'acide trachyspique, le groupe d'Hatakeyama utilise l'acétoester (**II-184**) dans une réaction d'aldolisation avec l'énolate de lithium de l'ester de penténoate de *tert*-butyle, conduisant à un mélange des deux épimères (**II-187a**) et (**II-187b**) avec un bon rendement et un ratio de (2:3). Une stratégie identique a été employée par le même groupe dans la synthèse de la citrafufungine A.<sup>219</sup> L'addition de l'énolate de lithium de la lactone (**II-188**) sur l'a-cétoester (**II-184**) conduit à un mélange de quatre diastéréoisomères en proportion (44:42:16:16) et représente l'étape clé de la synthèse (Schéma II-126).



Schéma II-126 : Réactions d'aldolisation sur l'a-cétoester (II-184) réalisées par Hatakeyama

Les deux réactions d'aldolisation réalisées sur l' $\alpha$ -cétoester (**II-184**) par le groupe d'Hatakeyama, aboutissent à la formation de structures relativement complexes et confortent notre stratégie : la formation de liaison carbone-carbone *via* une telle addition est possible et permet de construire des  $\alpha$ -hydroxyesters quaternaires de manière élégante et rapide.

#### II.4.2.3 Tentatives de couplage

Par analogie avec l'étude précédente, nous disposons d'un panel de réactions permettant de réaliser le couplage entre l'iodure vinylique (**II-166**) et l' $\alpha$ -cétoester (**II-184**). Les conditions douces ainsi que l'efficacité de la réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi<sup>213</sup> nous ont conduits à utiliser cette méthode pour réaliser les premiers tests de couplage. Malheureusement, les premières tentatives se sont montrées infructueuses puisqu'aucune trace du produit désiré n'est observée. Seuls l'oléfine (**II-181**) et l' $\alpha$ -cétoester (**II-184**) sont récupérés (Schéma II-127).

<sup>&</sup>lt;sup>219</sup> Amer, M. F. A.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Heterocycles* **2007**, *7*2, 181.



(a) CrCl<sub>2</sub>, NiCl<sub>2</sub>, DMF, TA, 4 h.

Schéma II-127 : Tentative de couplage dans les conditions de Nozaki-Hiyama-Kishi

Afin de générer une espèce plus nucléophile, nous avons opté pour un simple échange iodelithium réalisé en présence de *n*-BuLi. Cette stratégie s'est montrée plus concluante puisqu'après une heure d'échange halogène-métal et une heure de réaction à -78°C, plus aucune trace d'iodure vinylique (**II-166**) n'est observée, laissant place à une nouvelle entité polaire. Après purification sur gel de silice et des analyses de RMN et de masse, le composé est caractérisé comme étant bien le produit de couplage entre les deux synthons (**II-184**) et (**II-186**). Malheureusement, la liaison est créée au niveau du carbone C11 du thiazole, conduisant au produit (**II-189**) avec un rendement de 61% (Schéma II-128).



<sup>(</sup>a) *n*-BuLi, THF, -78°C, 1 h.

Schéma II-128 : formation du produit de couplage (II-189)

L'obtention du composé (**II-189**) peut s'expliquer par une réaction acido-basique au cours de l'échange halogène-métal. L'espèce nucléophile (**II-190**) générée suite à l'addition du *n*-BuLi sur le composé (**II-166**) possède un caractère basique lui permettant d'arracher le proton porté par le motif thiazole et conduisant ainsi à l'espèce nucléophile non souhaitée (**II-191**). La réaction d'addition sur l'α-cétoester (**II-184**) a donc bien lieu, mais la liaison créée n'est pas celle escomptée (Schéma II-129).



Schéma II-129 : Formation de l'espèce nucléophile (II-191) et du produit de couplage (II-189)

Lors de la synthèse totale du mycothiazole (**I-2**), le groupe de Cossy a rencontré des difficultés similaires, tout particulièrement dans l'étape de formylation réalisée sur le composé (**I-35**). Lorsque l'échange halogène-métal est réalisé dans le THF, plusieurs produits sont obtenus. En utilisant un solvant moins coordinant comme l'Et<sub>2</sub>O, le caractère basique de l'espèce nucléophile générée est diminué, permettant ainsi la formation d'un seul et unique produit.<sup>17</sup>



Schéma II-130 : Produits obtenus suite à léchange brome-lithium dans le THF lors de la synthèse de Cossy

### II.4.3 Conclusion

Le squelette du mycothiazole-4,19-diol (I-10) n'est donc pas obtenu *via* la déconnection C4-C5. L'étude sur cette approche n'est nénamoins pas terminée et des essais supplémentaires doivent être réalisés. La diminution de temps déchange halogène-métal et la nature du solvant sont deux paramètres qui peuvent éviter la formation de l'espèce nucléophile (II-191). Malgré ce résultat décevant, de nombreuses perspectives sont envisagées afin de valider cette étape de couplage et d'avoir ainsi accès au squelette du mycothiazole-4,19-diol.

## II.5 Conclusions et perspectives

Le chapitre de ce manuscrit expose les travaux effectués pour la synthèse du mycothiazole-4,19-diol. La structure originale de cette molécule a été à l'origine de recherches intenses et nous a conduit à étudier au total quatre déconnections.

La stratégie initialement envisagée, basée sur la formation de la double liaison par réaction de métathèse croisée n'a pas permis d'aboutir au produit escompté. L'encombrement stérique du dioxolane vinylique ainsi que le réarrangement de l'époxyde vinylique utilisés lors des deux premières approches ont rendu impossible le couplage par métathèse croisée. Le recours à une cétone vinylique a permis de réaliser le couplage, mais la construction du diol à partir de l'énone formée s'est conclue par un échec. Les difficultés rencontrées lors de ces trois premières approches nous ont conduits à étudier la formation de la double liaison par une réaction d'oléfination. Malheureusement, cette stratégie s'est également conclue par un échec. La réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons n'a pu être réalisée suite aux problèmes rencontrés lors de préparation de synthons halogénés. La réaction de Julia-Kocienski a pu quant à elle être étudiée, mais la proximité du motif dioxalane et du site de formation semble être à l'origine d'un encombrement stérique trop important, rendant le couplage impossible. Ces premiers résultats nous ont donc amenés à travailler sur d'autres déconnections, la stratégie étant de réaliser le couplage en présence du motif dioxolane, mais avec une déconnection suffisamment éloignée pour minimiser les contraintes stériques.

La seconde déconnection basée sur un couplage de Barbier s'est avérée peu fructueuse avec un manque de réactivité surprenant et des réarrangements qui auraient probablement pu être évités par l'utilisation d'un groupement protecteur non cyclique.

Les tentatives d'ouverture d'époxyde par une espèce nucléophile vinylique ou acétylénique étudiées au cours de la troisième déconnection n'ont pas permis de réaliser la réaction de couplage. Ces résultats aussi surprenants que décevants nous ont conduits à utiliser des groupements nucléophuges situés en position  $\gamma$  du thiazole. Le recours à des dérivés halogénés ou à des sulfonates s'est malheureusement avéré peu efficace. Les problèmes de réarrangement et de régiosélectivité peu prévisibles rencontrés au cours de cette stratégie nous ont contraints à étudier une nouvelle déconnection.

La quatrième et dernière déconnection, basée sur la formation du motif diol *via* la réaction de couplage est à ce jour peu concluante. Le manque de réactivité de l' $\alpha$ -hydroxy-cétone observé lors des premiers essais nous a conduits à utiliser un  $\alpha$ -cétoester afin d'exacerber la

réactivité de la fonction carbonyle. L'effet inductif attracteur réalisé par la fonction ester facilite toute addition nucléophile et permet d'éviter l'utilisation d'acide de Lewis. Les conditions douces appliquées à la réaction de couplage ont abouti à la formation d'un produit de couplage non désiré due au caractère basique de l'espèce nucléophile générée. Une étude approfondie sur les conditions de réaction doit être réalisée afin d'éviter cette réaction secondaire et d'obtenir ainsi le bon produit de couplage.

En parallèle aux travaux menés sur la synthèse racémique du mycothiazole-4,19-diol, des études sur le contrôle des deux centres stéréogènes de la molécule ont été réalisées. Bien que le dioxolane vinylique utilisé lors des trois premières déconnections n'intervienne pas dans la quatrième déconnection toujours en étude, il est néanmoins décevant d'obtenir un excès énantiomérique si faible lors de la dihydroxylation asymétrique de Sharpless et ce malgré la présence d'un groupement benzodioxépine. Cependant, un seul essai a été réalisé et une étude plus approfondie sur ce sujet permettrait probablement d'apporter une amélioration notable sur l'excès énantiomérique de cette réaction. L'étude sur le second centre stéréogène du mycothiazole-4,19-diol a montré les difficultés à envisager et à anticiper lors d'une synthèse chirale. La présence du *gem*-diméthyle en position  $\alpha$  du centre rend la réaction de transfert d'allyle par la camphre impossible et nous oriente à utiliser soit des allylations énantiosélectives onéreuses (Duthaler, Brown) ou moins performantes (allylation énantiosélectives dans les conditions de Barbier).

Les difficultés rencontrées au cours des différentes approches étudiées ont été la plupart du temps surprenantes. Les stratégies développées lors de chaque analyse rétrosynthétique ont toutes été envisagées grâce à de nombreux exemples de synthèse totale puisés dans la littérature. Les résultats obtenus au cours de ces travaux de thèse mettent ainsi en évidence la difficulté que peut rencontrer le chimiste organicien à réaliser des transformations relativement simples sur des substrats particuliers. Dans notre cas, le thiazole, motif si particulier utilisé par l'équipe de Dondoni comme aldéhyde masqué, est sans aucun doute à l'origine des nombreuses difficultés rencontrées. La présence du *gem*-diméthyle a posé également de sérieux problèmes, notamment de régiosélectivité (bromation de l'oléfine), d'encombrement (transfert d'allyle impossible), de cinétique (allylation lente), de réarrangement (formation de sulfinate).

Malgré toutes ces difficultés, le travail réalisé sur la quatrième déconnection et les premiers résultats obtenus laissent entrevoir de belles perspectives. Parmi elles, la réalisation de la réaction de couplage dans un solvant moins coordinant comme l'Et<sub>2</sub>O devrait permettre d'éviter la réaction acido-basique observée et donc la formation de ce produit de couplage

non désiré. Une diminution du temps d'échange halogène-métal pourrait également permettre de surmonter ce problème.

Si les problèmes d'acido-basicité s'avéraient persistants, il serait envisageable de réaliser la réaction de couplage avec un alcyne et non un iodure vinylique. L'alcynure généré possède en effet un caractère basique plus faible que le lithium vinylique utilisé. La réaction acido-basique avec le proton du thiazole devrait ainsi être évitée. En cas de succès lors du couplage, une réduction de l'alcyne en oléfine de configuration (*E*) permettrait d'obtenir le squelette du mycothiazole-4,19-diol.

Le contrôle du centre stéréogène créé au cours du couplage serait également une étude intéressante. Pour ce faire, l'utilisation d'un groupement chiral à la place du groupement *tert*butyle porté par l'ester pourrait apporter une induction asymétrique lors de l'addition nucléophile en favorisant ainsi une approche sur l'une des deux faces énantiotopes de l'acétoester. L'utilisation d'un organozincique et d'un réactif chiral est également une alternative envisageable dans le cas de l'addition d'un alcyne. Si ces approches diastéréosélectives s'avéraient peu efficaces, il serait tout à fait envisageable de séparer les diastéréoisomères créés au cours de cette étape, soit à ce stade, soit à un stade ultérieur au cours de la synthèse. Enfin, en cas de succès dans l'obtention du mycothiazole-4,19-diol, il serait intéressant de travailler sur l'architecture de la molécule et d'élaborer ainsi des analogues dotés d'une activité biologique potentielle.

La séquence réactionnelle suivante illustre les perspectives à étudier par la suite afin valider le couplage, de terminer cette synthèse et de valider ainsi la structure du mycothiazole-4,19diol proposée par l'équipe de Crews.



## CHAPITRE III

# OXYDATION AEROBIQUE DES ALCOOLS ALLYLIQUES ET REACTION DE HECK EN SEQUENTIEL

## III. OXYDATION AEROBIQUE DES ALCOOLS ALLYLIQUES ET REACTION DE HECK EN SEQUENTIEL

Parallèlement aux travaux concernant les approches synthétiques vers le mycothiazole-4,19diol (**I-10**), un travail de méthodologie sur l'utilisation du palladium en synthèse organique a été effectué. Parmi les nombreux systèmes catalytiques dans lesquels ce métal intervient, nous nous sommes intéressés à une réaction qui a connu un fort intérêt au cours de ces dix dernières années : l'oxydation aérobique des alcools en leurs dérivés carbonylés. La première partie de ce chapitre sera consacrée à cette réaction avec la présentation d'un système catalytique permettant l'oxydation sélective des alcools allyliques. La seconde partie portera quant à elle sur l'utilisation du palladium dans un processus séquentiel mettant en jeu deux réactions de nature différente : l'oxydation aérobique d'alcools allyliques et la formation de liaison C-C par un couplage de Heck.

#### III.1 Oxydation aérobique des alcools allyliques

### III.1.1 Introduction

L'oxydation d'un alcool en son dérivé carbonylé est l'une des réactions les plus utilisées en synthèse organique. Le chimiste organicien possède un large panel de réactifs et de méthodes pour réaliser une telle transformation incluant soit des petites molécules organiques (oxydations de Dess Martin, Swern, Moffat, Parikh-Doering, Corey-Kim) soit des systèmes métalliques (réactifs de Jones, de Collins, le chlorochromate de pyridinium, le dichromate de pyridinium, le permanganate de baryum, le dioxyde de manganèse, le tétroxyde de ruthénium), soit une combinaison des deux (TPAP-NMO). Les exemples d'oxydation cités forment une liste non exhaustive de méthodes performantes et largement utilisées en synthèse organique. Malheureusement, la plupart d'entre elles nécessitent l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de réactifs toxiques et / ou relativement onéreux. A cela, s'ajoute une économie d'atomes discutable ainsi que la formation de nombreux sousproduits rendant certaines méthodes peu respectueuses de l'environnement. Afin de pallier à de tels inconvénients, l'utilisation d'un catalyseur combiné à une quantité stœchiométrique d'oxydant peu ou pas toxique s'avère être une alternative intéressante. A une époque où la recherche en chimie organique se veut propre, l'utilisation d'oxygène comme oxydant est une solution attrayante. La facilité d'accès et le faible coût de cet oxydant combiné aux sousproduits engendrés (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et / ou H<sub>2</sub>O) font de l'oxydation aérobique un axe de recherche privilégié depuis plusieurs années.

#### III.1.2 Les systèmes d'oxydation aérobique

## III.1.2.1 <u>Généralités</u>

Depuis une trentaine d'années, de nombreuses équipes de recherche travaillent sur la réaction d'oxydation aérobique des alcools afin de développer des systèmes catalytiques performants, faciles à mettre en place et générant peu ou pas de déchets. Une température de réaction peu élevée, une faible pression d'oxygène (notamment dans les solvants organiques inflammables), une faible quantité de catalyseur et d'additifs toxiques et / ou chers sont les principaux critères et défis à relever dans l'élaboration d'un nouveau système d'oxydation aérobique. A cela s'ajoutent la tolérance vis-à-vis de différents groupements fonctionnels et la possibilité d'oxyder chimiosélectivement un alcool en présence d'autres groupements susceptibles d'être oxydés. Pour toutes ces raisons, le nombre de systèmes catalytiques d'oxydation aérobique développés au cours de ces dernières années est extrêmement élevé et leurs présentations ont fait l'objet de nombreuses revues.<sup>220</sup>

Outre le palladium qui est de loin le métal le plus utilisé pour ce type de transformation, nous pouvons citer le cuivre, largement étudié par le groupe de Markó avec le développement de plusieurs générations de catalyseurs performants et l'élaboration de conditions douces oxydant une vaste gamme d'alcools.<sup>221</sup> Le cobalt a également fait l'objet de nombreuses recherches mais la plupart des systèmes élaborés ne sont efficaces que sur les alcools secondaires, les alcools primaires conduisant le plus abouti, mais l'acide carboxylique correspondant. A ce jour, le système d'Ishii est le plus abouti, mais l'absence d'études mécanistiques ne permet pas le développement de catalyseurs plus performants.<sup>222</sup> De façon similaire, le fer,<sup>223</sup> l'osmium,<sup>224</sup> l'or<sup>225</sup> et le vanadium sont des métaux qui n'ont été étudiés que très récemment. Les trois premiers ont donné des résultats encourageants et laissent entrevoir la possibilité d'élaborer des systèmes d'oxydation performants. Les travaux effectués sur le vanadium ont quant à eux aboutis à d'excellents résultats. L'équipe d'Uemura a démontré que le vanadium est le métal le plus efficace dans l'oxydation aérobique des alcools propargyliques,<sup>226</sup> tandis que l'équipe de Toste est parvenue à réaliser

 <sup>&</sup>lt;sup>220</sup> (a) Muzart, J. *Tetrahedron* 2003, *59*, 5789; (b) Schultz, M. J.; Sigman, M. S. *Tetrahedron* 2006, *62*, 8227; (c) Stahl, S. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2004, *43*, 3400.
<sup>221</sup> Markó, I. E.; Giles, P. R.; Tsukazaki, M.; Brown, S. M.; Urch, C. J. *Science* 1996, *274*, 2044. (b) Markó, I. E.; Gautier, A.;

<sup>&</sup>lt;sup>221</sup> Markó, I. E.; Giles, P. R.; Tsukazaki, M.; Brown, S. M.; Urch, C. J. *Science* **1996**, *274*, 2044. (b) Markó, I. E.; Gautier, A.; Dumeunier, R.; Doda, K.; Philippart, F.; Brown, S. M.; Urch, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1588.

<sup>&</sup>lt;sup>222</sup> Iwahama, T.; Yoshino, Y.; Keitoku, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6502.

<sup>&</sup>lt;sup>223</sup> (a) Martin, S. E.; Suárez, D. F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4475; (b) Wang, N.; Liu, R.; Chen, J.; Liang, X. *Chem. Commun.* **2005**, 5322.

Döbler, C.; Mehltretter, G. M.; Sundermeier, U.; Eckert, M.; Militzer, H.-C.; Beller, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8447.

<sup>&</sup>lt;sup>225</sup> Guan, B.; Xing, D.; Cai, G.; Wan, X.; Yu, N.; Fang, Z.; Yang, L.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18004.

<sup>&</sup>lt;sup>226</sup> Maeda, Y.; Kakiuchi, N.; Matsumura, S.; Nishimura, T.; Kawamura, T.; Uemura, S. J. Org. Chem. **2002**, 67, 6718.

une résolution cinétique oxydante d'a-hydroxyesters en utilisant des complexes chiraux de vanadium.<sup>227</sup> Le ruthénium a également été au centre de nombreuses études. En 1997, l'équipe de Markó et l'équipe de Ley publient simultanément leurs résultats sur l'oxydation aérobique catalysée au TPAP.<sup>228</sup> Depuis, de nombreux systèmes ont été élaborés mais la plupart nécessitent une quantité de catalyseur élevée et / ou des conditions forcées. D'excellents résultats sur l'oxydation sélective d'alcools primaires en présence d'alcools secondaires<sup>229</sup> ainsi que sur la résolution cinétique oxydante d'alcools secondaires<sup>230</sup> ont été obtenus à partir de catalyseurs de ruthénium de type salen.

Cette brève présentation les métaux utilisés lors de l'oxydation aérobique d'alcools met en évidence la richesse de cette réaction. Au cours de ces dix dernières années, de nombreux systèmes plus ou moins performants ont été élaborés et de belles perspectives sont à envisager dans l'élaboration d'oxydations chimiosélectives et de leurs applications en synthèse totale.<sup>231</sup> Pour ce faire, des études mécanistiques seront sans aucun doute indispensables. A ce jour, seuls les systèmes d'oxydation aérobique catalyséé au palladium ont été suffisamment étudiés pour proposer des mécanismes cohérents. Quelques exemples de ces systèmes d'oxydation sont présentés dans la partie suivante.

## III.1.2.2 Systèmes d'oxydation aérobique catalysée au palladium

Comme il a été dit, le palladium est sans aucun doute le métal qui a été le plus étudié dans le cadre de l'oxydation aérobique d'alcools. Le premier système catalytique fiable a été développé en 1977 par le groupe de Schwartz. Une quantité catalytique de PdCl<sub>2</sub> et d'acétate de sodium dans du carbonate d'éthylène sous une atmosphère d'oxygène permet d'oxyder une variété d'alcools primaires et secondaires aliphatiques (Schéma III-1).<sup>232</sup>



Schéma III-1 : Système catalytique de Schwartz

<sup>&</sup>lt;sup>227</sup> Radosevich, A. T.; Musich, C.; Toste, F. D. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 1090.

<sup>&</sup>lt;sup>228</sup> (a) Markó, I. E.; Giles, P. R.; Tsukazaki, M.; Chellé-Regnaut, I.; Urch, C. J.; Brown, S. M. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 12661; (b) Lenz, R.; Ley, S. V. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1997, 3291.

<sup>&</sup>lt;sup>229</sup> Egami, H.; Shimizu, H.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 783.

<sup>&</sup>lt;sup>230</sup> Masutani, K.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5119.

<sup>&</sup>lt;sup>231</sup> Exemple de synthèse totale : Krishnan, S.; Bagdanoff, J. T.; Ebner, D. C.; Ramtohul, Y. K.; Tambar, U. K.; Stoltz, B. M. J. *Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13745. <sup>232</sup> Blackburn, T. F.; Schwartz, J. *Chem. Commun.* **1977**, 157.

Il faudra alors attendre une vingtaine d'années pour voir le développement de cette réaction avec la présentation de plusieurs systèmes catalytiques. Parmi les plus performants, nous pouvons citer les systèmes de Larock<sup>233</sup> et d'Uemera<sup>234</sup> mettant en jeu une quantité catalytique de Pd(OAc)<sub>2</sub> et différentes conditions opératoires décrites dans le Schéma III-2.



Schéma III-2 : Systèmes de Larock et d'Uemura

Plus récemment, l'équipe de Sigman a élaboré et comparé trois systèmes catalytiques.<sup>235</sup> Même si les deux systèmes utilisant le ligand carbénique *N*-hétérocylcique (**liPr**) sont plus performants en terme de charge à introduire ainsi qu'en concentration en oxygène, il ressort de cette étude que le système Pd(OAc)<sub>2</sub>-Et<sub>3</sub>N-O<sub>2</sub> est plus facile à utiliser et efficace sur une grande variété d'alcools (Schéma III-3).



Schéma III-3 : Les trois systèmes de Sigman

<sup>&</sup>lt;sup>233</sup> Peterson, K. P.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3185.

<sup>&</sup>lt;sup>234</sup> Nishimura, T.; Onoue, T.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6750.

<sup>&</sup>lt;sup>235</sup> Schultz, M. J.; Hamilton, S. S.; Jensen, D. R.; Sigman, M. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3343.

## III.1.2.3 Mécanisme de l'oxydation aérobique catalysée au palladium

Grâce aux diverses études effectuées,<sup>220a,c, 236</sup> il est possible de présenter un mécanisme détaillé expliquant l'oxydation aérobique d'alcools catalysée au palladium. Le schéma III-4 illustre deux types de mécanisme possibles dans le cas du système Pd(OAc)<sub>2</sub>-Et<sub>3</sub>N-O<sub>2</sub> développé par Sigman. Le premier mécanisme proposé (<u>voie 1</u>) passe par un Pd(0), tandis que le second (**voie 2**) utilise un Pd(II) tout au long du cycle catalytique.



Schéma III-4 : Mécanisme d'oxydation aérobique pour le système Pd(OAc)<sub>2</sub>-Et<sub>3</sub>N-O<sub>2</sub>

Le cycle catalytique débute de la même façon pour les deux voies. Une chélation de l'alcool sur le Pd(II) **A** suivi d'un échange de ligand permet de former l'intermédiaire tétra-coordinné **B**. Une perte d'un ligand Et<sub>3</sub>N aboutit à la formation de l'espèce tri-coordinée **C** qui subit alors une  $\beta$ -H-élimination pour libérer le composé carbonylé et l'hydrure de palladium **D**. Selon les groupes de recherche, l'intermédiaire **D** peut conduire au Pd(II) **A** selon deux voies différentes. La première (<u>voie 1</u>) implique une élimination réductrice pour libérer une molécule d'AcOH et le Pd(0) **E**. Ce dernier est alors oxydé par de l'oxygène moléculaire pour donner le péroxypalladacycle **F**. Un échange avec deux molécules d'AcOH régénère le Pd(II) **A** initial avec la formation simultanée de peroxyde d'hydrogène. La seconde (<u>voie 2</u>) fait

<sup>&</sup>lt;sup>236</sup> Privalov, T.; Linde, C.; Zetterberg, K.; Moberg, C. Organomettalics **2005**, *24*, 885.

intervenir l'hydropéroxypalladium *G* formé à partir d'oxygène moléculaire et de l'hydrure de palladium *D*. Un échange avec une molécule d'AcOH régénère le Pd(II) *A* initial.

## III.1.2.4 Les dernières découvertes et les perspectives envisageables

Récemment, le groupe de Stahl a étudié l'influence du tamis moléculaire sur deux systèmes catalytiques présentés au préalable : le système de Uemera ( $Pd(OAc)_2$ -pyridine- $O_2$ ) et celui de Larock ( $Pd(OAc)_2$ -DMSO- $O_2$ ).<sup>237</sup> La formation d'une quantité stœchiométrique d'eau par la réaction de dismutation de  $H_2O_2$  formée au cours du cycle catalytique a poussé de nombreux auteurs à utiliser du tamis moléculaire afin de déplacer l'équilibre vers la formation du produit carbonylé. Cependant, les travaux réalisés par le groupe de Stahl ont abouti à des résultats pour le moins surprenants. Premièrement, l'eau n'a pas d'effet sur la cinétique de la réaction. Ce résultat remet ainsi en cause l'utilisation du tamis moléculaire dans de nombreux systèmes d'oxydation. En approfondissant leurs recherches, le groupe de Stahl a néanmoins démontré que le tamis moléculaire a d'autres fonctions. En jouant le rôle de base de Brønsted, le tamis permettrait d'accélérer la cinétique de la réaction et d'éviter par la même occasion l'agrégation du palladium en lui offrant une surface hétérogène. Il semblerait également que le tamis moléculaire ralentisse la réaction de dismutation de  $H_2O_2$ .

Malgré la grande efficacité des systèmes d'oxydation aérobique catalysée au palladium, il existe une classe d'alcool qui s'est toujours avérée problématique : les alcools allyliques. En 1977, le groupe de Schwartz signalait la difficulté d'oxyder ce type d'alcool et expliquait ce résultat par une forte complexation du catalyseur par l'oléfine.<sup>232</sup> Vingt ans plus tard, le groupe d'Uemura se confronte au même problème et parvient à le surmonter par l'ajout d'un large excès de pyridine dans le milieu.<sup>234</sup> Le système catalytique développé par Larock (Schéma III-2) permet d'oxyder de façon efficace les alcools benzyliques tandis que les alcools allyliques sont plus difficilement convertis en leurs dérivés carbonylés avec des rendements isolés ne dépassant guère les 60%.<sup>233</sup> Enfin, les trois systèmes développés par Sigman montrent également leurs limites dans ce cas précis. L'oxydation des alcools allyliques via le système Pd(OAc)<sub>2</sub>-Et<sub>3</sub>N-O<sub>2</sub> est dans la plupart des cas difficile et nécessite des conditions poussées. Les systèmes utilisant le ligand carbénique *N*-hétérocylcique (**liPr**) se montrent quant à eux plus efficaces, à condition d'apporter quelques modifications à leur protocole (ajout de Bu<sub>4</sub>NOAc). En accord avec les explications de Schwartz, Sigman émet l'hypothèse d'une forte chélation du Pd(0) par l'oléfine, mettant ainsi un terme au cycle catalytique.

<sup>&</sup>lt;sup>237</sup> Steinhoff, B. A.; King, A. E.; Stahl, S. S. J. Org. Chem. **2006**, *71*, 1861.

Au vu de ces résultats, l'élaboration d'un système catalytique permettant l'oxydation d'une large variété d'alcools allyliques s'avère donc être un sujet de recherche intéressant et nécessaire. Parmi les nombreux systèmes d'oxydation, celui de Sigman mettant en œuvre une quantité catalytique de Pd(OAc)<sub>2</sub> et de triéthylamine est sans aucun doute le plus simple à mettre en place. En étudiant chaque paramètre en détail, nous avons démontré que l'augmentation de la température à 45°C et l'absenc e de tamis moléculaire permettaient de changer l'activité et la sélectivité du système d'origine.<sup>79</sup>

## III.1.3 Oxydation aérobique sélective des alcools allyliques

Le système catalytique que nous avons mis au point est décrit dans le schéma III-5.



Schéma III-5 : nouveau système d'oxydation aérobique d'alcools allyliques

Dans un premier temps, nous avons appliqué notre système à des alcools aliphatiques et à des alcools allyliques comparables. Les résultats obtenus sont décrits dans le tableau III-1.

Entrée	Substrats	Produits	Conversion <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup>
1	ОН	~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~	56
2	ОН	0 III-2	70
3	OH		100 (95)
4	ОН	∕∕∕∕~O Ⅲ-4	80

Tableau III-1 : Oxydation d'alcools aliphatiques et allyliques par le système Pd(OAc)<sub>2</sub>-Et<sub>3</sub>N-O<sub>2</sub>

<sup>a</sup> Estimé par RMN<sup>1</sup>H après 20 heures de réaction ; <sup>b</sup> Rendement isolé

Avec ce nouveau système, les alcools allyliques sont convertis plus rapidement en leurs homologues carbonylés que les alcools aliphatiques. En tenant compte du fait qu'un composé carbonylé- $\alpha$ , $\beta$ -insaturé est plus stable qu'un composé carbonylé aliphatique, le résultat obtenu semble logique. Néanmoins, le succès de l'oxydation du 1-octène-3-ol et du 2-octène-3-ol (entrée **3**, **4**) montre que l'absence de tamis moléculaire a une influence sur l'activité du système, permettant ainsi l'oxydation de ces deux alcools en position allylique.

Le nouveau système semble également performant puisque la conversion totale obtenue pour le 1-octène-3-ol est bien supérieure à celle obtenue par le groupe de Larock (système  $Pd(OAc)_2$ -DMSO-O<sub>2</sub>, c = 53% sur le même composé).

Afin d'exemplifier les premiers résultats obtenus, d'autres essais d'oxydation d'alcools allyliques ont été effectués (Tableau III-2).



Tableau III-2 : Oxydation d'alcools allyliques et benzyliques par le système Pd(OAc)<sub>2</sub>-Et<sub>3</sub>N-O<sub>2</sub>

<sup>a</sup> Estimé par RMN<sup>1</sup>H après 20 heures de réaction ; <sup>b</sup> Rendement isolé ; <sup>c</sup> Pd(OAc)<sub>2</sub> (2 x 3 mol%) et Et<sub>3</sub>N (2 x 6 mol%).

L'oxydation de l'alcool cinnamique en cinnamaldéhyde (entrée **1**) confirme les premiers résultats obtenus. Alors que le système de Sigman ne permet pas de dépasser 39% de conversion malgré des conditions forcées (5 mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub>, 300 mol% de Et<sub>3</sub>N au lieu de respectivement 3 et 6%), nous parvenons à isoler le cinnamaldéhyde (**III-5**) avec un rendement de 77% pour une conversion de 86%. Le système de Larock se montre également moins performant dans ce cas précis, avec une conversion de 69%. L'oxydation de l'alcool allylique (**III-6**) aboutit à la cétone (**III-7**) avec une conversion totale et un bon rendement (entrée **2**). Cependant, dans le cas du géraniol, les résultats obtenus (c = 25%) sont similaires à ceux obtenus par Sigman (c = 33%) (entrée **3**). Ces faibles conversions

peuvent être expliquées par une chélation trop forte du palladium due à la présence d'une seconde insaturation. La même explication peut être proposée pour justifier la faible conversion dans le cas des  $\beta$ -hydroxyesters (c < 10%), avec une probable chélation du catalyseur par la fonction carbonyle (entrée **4**). Le système élaboré est également compatible avec des groupements protecteurs comme les éthers de benzyle (entrée **5**). Nous verrons par la suite que d'autres groupements protecteurs tolèrent ces conditions d'oxydation. Enfin, les alcools benzyliques sont également oxydés (entrée **6**, **7**), en particulier l'*ortho*-méthoxyphénol, non réactif dans les conditions de Sigman.

D'un point de vue expérimental, il est intéressant de noter qu'une coloration noire de la solution est observée dès l'ajout d'un alcool allylique ou benzylique. Au contraire, lors de l'ajout d'un alcool aliphatique, la solution reste de couleur orangée. Avec le système de Sigman, la solution est orangée, quelle que soit la nature de l'alcool oxydé. Cette observation pourrait indiquer qu'en fonction de la nature de l'alcool (allylique, benzylique ou aliphatique) les mécanismes d'oxydation diffèrent. Les travaux effectués par le groupe de Stahl sur le rôle inattendu du tamis moléculaire sont en cohérence avec les résultats obtenus et pourraient apporter des éléments de réponse pour expliquer les disparités observées entre les différentes catégories d'alcool.<sup>237</sup>

Afin d'évaluer la sélectivité de notre système, des essais d'oxydation en inter puis en intramoléculaire d'alcools de différente nature ont été effectués. Les résultats pour les essais en intermoléculaire sont résumés dans le tableau III-3.

Entrée	Substrats	Produits	Rendement isolé
1	+ ОН ОН	+ 0 III-2	11%
		<b>III-3</b>	100%
2	OH + OH	• • • •	100%
			55%

Tableau III-3 : Etude de la chimiosélectivité intermoléculaire du système Pd(OAc)<sub>2</sub>-Et<sub>3</sub>N-O<sub>2</sub>

En présence d'un alcool allylique, le 2-octanol est difficilement oxydé (c = 11%) (entrée 1), alors que dans les mêmes conditions, une conversion de 70% avait été obtenue pour cet alcool lors des premiers essais d'oxydation (Tableau III-1, entrée 2). Par un processus similaire, un alcool allylique en présence d'un alcool benzylique est préférentiellement oxydé, mais la sélectivité intermoléculaire observée est cette fois-ci moins prononcée que dans le premier cas (entrée 2).

Nous avons également testé la sélectivité intramoléculaire de notre système en appliquant les conditions d'oxydation développées sur des diols portant une fonction hydroxyle allylique et une fonction hydroxyle aliphatique (Tableau III-4).



Tableau III-4 : Etude de la chimiosélectivité intramoléculaire du système Pd(OAc)<sub>2</sub>-Et<sub>3</sub>N-O<sub>2</sub>

<sup>a</sup> Estimé par RMN<sup>1</sup>H après 20 heures de réaction ; <sup>b</sup> Rendement isolé ; <sup>c</sup> TA, 8h ; <sup>d</sup> Pd(OAc)<sub>2</sub> (2 x 3 mol%) et Et<sub>3</sub>N (2 x 6 mol%) ; <sup>e</sup> TA, 40 h.

Pour chacun des diols, les conditions d'oxydation de notre système conduisent aux composés mono-oxydés (II-8), (III-21), (III-22) et (III-23) avec de très bons rendements et une excellente sélectivité. En effet, seule la fonction hydroxyle en position allylique est oxydée, l'alcool aliphatique ne subissant aucune oxydation. Aucune trace de composés dicarbonylés n'est observée, malgré des temps de réaction relativement longs dans certains cas (entrée 4).

Cette haute sélectivité intramoléculaire est un avantage considérable, notamment en synthèse totale, puisqu'elle permet d'éviter l'utilisation de groupements protecteurs et donc de diminuer le nombre d'étapes. A titre d'exemple, cette sélectivité a été mise à profit lors des approches synthétiques vers le mycothiazole-4,19-diol (**I-10**) avec la synthèse de l'aldéhyde (**II-8**) de la β-hydroxycétone (**II-102**).

A l'heure actuelle, le chimiste organicien dispose de peu de méthodes pour oxyder de façon sélective les alcools allyliques en présence d'autres fonctions hydroxyles. La méthode la plus connue et la plus utilisée consiste à utiliser le MnO<sub>2</sub>. Des sels de chrome (VI) associés à des ligands aminés permettent également d'oxyder sélectivement les alcools en position allylique.<sup>238</sup> Malgré la grande efficacité de ces méthodes, il n'en demeure pas moins que l'utilisation d'un large excès de réactif (minimum 10 eq.) est nécessaire pour réaliser la transformation souhaitée. Le système aérobique développé au cours de cette étude permet également d'oxyder sélectivement les alcools allyliques en présence d'autres fonctions hydroxyles, mais a pour avantage d'être catalytique, facile à mettre en œuvre et ne libérant que de l'eau en sous-produit.

Il est important de noter que le système Pd(OAc)<sub>2</sub>-Et<sub>3</sub>N-O<sub>2</sub> n'est pas le seul système catalytique sélectif des alcools allyliques. D'autres systèmes aérobiques permettent également de réaliser cette transformation et d'obtenir ainsi des dérivés carbonylés α,β-insaturés. Cependant, pour une grande majorité de ces systèmes, aucun essai d'oxydation sélective sur des diols portant une fonction hydroxyle allylique et une autre aliphatique n'a été effectué. A ce jour, seuls deux exemples de sélectivité intramoléculaire sont publiés. Le premier cas, publié en 1993, permet d'oxyder avec une sélectivité plus ou moins bonne des alcools allyliques portés par des stéroïdes grâce un système PdCl<sub>2</sub>-NaOAc-DMF-H<sub>2</sub>O.<sup>239</sup> Le second exemple, plus récent, utilise une oxydation aérobique photocatalysée en présence d'iode pour oxyder sélectivement des alcools en position benzylique en présence d'autres fonctions hydroxyles.<sup>240</sup>

## III.1.4 Conclusion

Le rôle du tamis moléculaire dans les systèmes d'oxydation aérobique constitue à lui tout seul un sujet de recherche qui nécessite des études plus approfondies pour expliquer les résultats observés. Les travaux de Stahl ont montré que le tamis possède un rôle bien plus important que simple piégeur d'eau. Quant à nos résultats, nous avons montré que la simple absence de tamis permet de changer de façon radicale la sélectivité du système de Sigman à partir duquel nous avons travaillé. Alors que les alcools allyliques ont toujours été des substrats difficiles à oxyder, nous sommes parvenus à élaborer une nouvelle méthode catalytique qui permet non seulement d'oxyder ce type d'alcools, mais avec une excellente chimiosélectivité dans le cas de diols portant un alcool allylique et un alcool aliphatique

<sup>&</sup>lt;sup>238</sup> Guziec, F. S. Jr.; Luzzio, F. A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1787.

<sup>&</sup>lt;sup>239</sup> Bellosta, V.; Benhaddou, R.; Czernecki, S. *Synlett* **1993**, 861.

<sup>&</sup>lt;sup>240</sup> Saeid Farhadi, S.; Zabardasti, A.; Babazadeh, Z. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8953.

## III.2 Utilisation du palladium en réactions séquentielles

## III.2.1 Introduction

Au cours de ces dernières années, les réactions tandem et séquentielles appelées communément « réactions one pot », et plus récemment la catalyse séquentielle ont connu un intérêt croissant. Elles présentent en effet l'avantage de ne nécessiter qu'une seule étape de purification en fin de processus, ce qui permet un gain de temps considérable ainsi qu'une diminution des coûts et des déchets générés. De plus, ce type de réactions permet de construire de manière élégante des structures relativement complexes à partir de substrats simples, répondant ainsi aux concepts d'efficacité et d'économie d'atomes.

L'utilisation d'un seul complexe métallique pour réaliser au minimum deux transformations est un défi intéressant mais difficile à relever, tout particulièrement lorsque les deux réactions impliquent des mécanismes différents.<sup>241</sup> A ce jour, les processus mettant en jeu deux réactions séquentielles différentes catalysées par un seul et unique métal sont décrits pour le cobalt, le cuivre, le rhodium et le ruthénium.<sup>242</sup> Ce dernier est sans aucun le métal le plus utilisé dans des processus séquentiels. La synthèse de la (R)-(-)-muscone réalisée par le groupe de Grubbs, implique une séquence de trois étapes (RCM, oxydation et hydrogénation) catalysée au ruthénium et montre la très grande efficacité des processus séquentiels.<sup>243</sup> Le palladium est quant à lui un métal peu utilisé et étudié dans les processus séquentiels et les exemples d'application sont rares.

## III.2.2 Les processus séquentiels catalysés au palladium

L'utilisation du palladium en processus séquentiel ne sera illustrée dans cette partie que par des exemples où le métal intervient dans deux ou plusieurs réactions de nature différente. Les exemples où le palladium joue le rôle de spectateur dans l'une des étapes<sup>244</sup> ainsi que ceux impliquant un ajout intermédiaire de catalyseur ne seront pas présentés.<sup>245</sup>

Les processus séquentiels catalysés au palladium et mettant en jeu des réactions de nature différente sont étudiés depuis peu d'années. Malgré un intérêt croissant, les exemples sont

<sup>&</sup>lt;sup>241</sup> Ajamian, A.; Gleason, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3754.

<sup>&</sup>lt;sup>242</sup> (a) P. E. Evans, J. E. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, *123*, 4609; (b) S. U. Son, K. H. Park, Y. K. Chung, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, *124*, 6838; (c) T. O. Vieira, H. Alper, *Org. Lett.* 2008, *10*, 485; (d) Y. Ohta, H. Chiba, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Org. Lett.* 2008, *10*, 3535; (e) J. Kim, S. Y. Lee, J. Lee, Y. Do, S. Chang, *J. Org. Chem.* 2008, *73*, 9454.

<sup>&</sup>lt;sup>243</sup> Louie, J.; Bielawski, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11312.

<sup>&</sup>lt;sup>244</sup> (a) Kersten, L.; Taylor, R. H.; Felpin, F.-X. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 506; (b) Solé, D.; Serrano, O. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3382.

<sup>&</sup>lt;sup>245</sup> Awuah, E.; Capretta, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3210.

peu nombreux. En 2004, le groupe de Gabriele parvient à synthétiser de manière élégante des benzofuranes fonctionnalisés en réalisant une séquence déproctection-hétérocyclisation sur des 1-(2-allyloxyphényl)-2-yn-1-ols.<sup>246</sup> L'originalité de ce système est que le métal intervient dans les deux réactions mais à des degrés d'oxydation différents (Schéma III-6).



Schéma III-6 : Processus séquentiel de déprotection-hétérocyclisation catalysée au palladium

Au cours de la même année, le groupe de Djakovitch réalise plusieurs processus séquentiels catalysés par du Pd/C.<sup>247</sup> Parmi eux, une réaction de Sonogashira suivie d'une hétéroannulation intramoléculaire permet d'accéder rapidement à des motifs indoliques à partir d'*ortho*-iodoanilines (Schéma III-7).



Schéma III-7 : Processus séquentiel de réaction de Sonogashira / hétéroannulation catalysée au palladium

Plus récemment, le groupe de Baudoin est parvenu à synthétiser des benzocarbocylces à quatre ou cinq chaînons en réalisant une séquence palladocatalaysée combinant une activation  $C(sp^3)$ -H et une cyclisation de Heck.<sup>248</sup> Dans le cas des cycles à cinq chaînons, l'introduction d'un bromure d'aryle dans le milieu permet de réaliser une troisième réaction catalysée avec le même palladium, conduisant à des motifs originaux en peu d'étapes.



**Schéma III- 8** : Processus séquentiel C(*sp*<sup>3</sup>)-H / cyclisation de Heck / arylation deHeck

Cette année, le groupe de Felpin est parvenu à synthétiser une série d'oxindoles en appliquant un processus séquentiel de trois étapes (Heck, réduction, cyclisation) catalysée

<sup>&</sup>lt;sup>246</sup> B. Gabriele, R.Mancuso, G. Salerno and L. Veltri, *Chem. Commun.* **2005**, 271.

<sup>&</sup>lt;sup>247</sup> M. Gruber, S. Chouzier, K. Koehler and L. Djakovitch, *Appl. Catal., A*, **2004**, *265*, 161.

<sup>&</sup>lt;sup>248</sup> Hitce, J.; Baudoin, O. Adv. Synth. Catal. **2007**, 349, 2054.

avec du palladium généré in situ à partir de Pd(OAc)<sub>2</sub> et de charbon (Schéma III-9). La même méthodologie a été appliquée à la synthèse de quinolones.<sup>249</sup>



Schéma III-9 : Processus séquentiel catalysé au palladium développé par Felpin

Enfin, un processus séquentiel en trois étapes (cyanation, N-addition, N-arylation) a permis au groupe de Li de réaliser la synthèse de la luotonine A, molécule présentant des activités anticancéreuses intéressantes (Schéma III-10).250



Schéma III-10 : Synthèse la luotonine A via un processus séquentiel catalysé au palladium

Cette liste non exhaustive des processus séquentiels catalysés au palladium<sup>251</sup> peut être complétée par deux systèmes impliquant chacun une étape d'oxydation aérobique. Le premier, développé en 2005 par le groupe de Taylor, permet de préparer une variété de quinoxalines à partir d'α-hydroxycétones via une séquence d'oxydation aérobique-formation quinoxaline.<sup>252</sup> Parmi les différents systèmes catalytiques étudiés, le système de Sigman<sup>235</sup> s'avère être le plus performant : trois heures de reflux sous air ambiant permettent de synthétiser un grand nombre de quinoxalines (Schéma III-11).



Schéma III-11 : Processus séquentiel élaboré par le groupe de Taylor

<sup>249</sup> (a) Felpin, F.-X.; Ibarguren, O.; Nassar-Hardy, L.; Fouquet, E. J. Org. Chem. 2009, 74, 1349; (b) Felpin, F.-X.; Coste, J.; Zakri, C.; Fouquet, E. Chem. Eur. J. 2009, 15, 7238.

<sup>&</sup>lt;sup>250</sup> Ju, Y.; Liu, F.; Li, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3582.

<sup>&</sup>lt;sup>251</sup> Autres exemples : (a) Leclerc, J.-P.; André, M.; Fagnou, K. J. Org. Chem. 2006, 71, 1711; (b) Neumann, H.; Brennführer, A.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* 2008, *350*, 2437.
<sup>252</sup> Robinson, R. S.; Taylor, R. J. K. *Synlett* 2005, 1003.

Le second, développé en 2004 par le groupe de Lebel, est un processus bimétallique impliquant une oxydation aérobique catalysée au palladium suivie d'une réaction d'oléfination catalysée au rhodium.<sup>253</sup> Le système d'oxydation de Sigman<sup>235</sup> est choisi par les auteurs pour réaliser la première étape de ce processus séquentiel. Le palladium introduit joue alors le rôle de spectateur lors la seconde étape (Schéma III-12).



Schéma III-12 : Premier processus séquentiel élaboré par Lebel

Le même groupe a publié tout récemment un autre processus séquentiel impliquant une oxydation aérobique.<sup>254</sup> Le métal choisi lors de cette étude est le cuivre et permet de synthétiser une grande gamme d'oléfines à partir d'alcools. Contrairement à leurs premiers travaux, le métal intervient ici dans les deux réactions. L'oxydation aérobique réalisée par l'un des systèmes élaborés par Markó<sup>221</sup> suivie d'une oléfination constitue le premier processus séquentiel et monocatalytique de type oxydation-oléfination (Schéma III-13).

Les quelques exemples présentés dans cette partie mettent en évidence l'efficacité des réactions séquentielles et laissent entrevoir de nombreuses perspectives. L'élaboration d'un processus séquentiel catalysé où le métal intervient dans deux réactions (ou plus) de nature différente est un moyen élégant et original de synthétiser des molécules relativement complexes à partir de substrats simples. C'est dans ce contexte que s'installe le dernier sujet de recherche de ces travaux de thèse. A partir des résultats obtenus lors de l'oxydation aérobique sélective des alcools allyliques, nous nous sommes demandés s'il était possible de réaliser une seconde réaction en séquentiel, en utilisant le même système catalytique, mais sans ajout supplémentaire de catalyseur. Le couplage de Heck semble être une réaction idéale (Schéma III-14).

<sup>&</sup>lt;sup>253</sup> Lebel, H.; Paquet, V. J. Am. Chem. Soc. **2004**, *126*, 11152.

<sup>&</sup>lt;sup>254</sup> Davi, M.; Lebel, H. Org. Lett. **2009**, *11*, 41.



Schéma III-14 : Processus séquentiel envisagé

## III.2.3 Oxydation aérobique et couplage de Heck en séquentiel

#### III.2.3.1 La réaction de Heck

La réaction de Heck est sans aucun doute l'une des méthodes catalytiques les plus utilisées en synthèse organique pour construire des liaisons C-C. Découverte simultanément par les groupes de Mizoroki et de Heck au début des années 1970,<sup>255</sup> cette réaction met en jeu un dérivé halogéné vinylique ou aromatique, une oléfine de préférence pauvre en électrons et une quantité catalytique de Pd(0) pour conduire au produit de vinylation.



Il aura fallu attendre une vingtaine d'années et l'élaboration de systèmes catalytiques performants pour que cette réaction soit étudiée, développée et utilisée en synthèse organique. A ce jour, les conditions douces de réaction, la compatibilité avec de nombreux groupements fonctionnels et l'utilisation d'oléfines non appauvries en électrons font de cette réaction un outil de synthèse extrêmement puissant. De nombreux travaux de recherche ont été menés sur l'aspect mécanistique, les conditions de réaction et les applications en synthèse (réactions inter et intramoléculaires, tandem, asymétriques).<sup>256</sup> Cette partie n'a pas pour but de présenter tous les travaux accomplis dans ce domaine. Néanmoins, quelques résultats obtenus au cours de ces dernières années expliquent notre choix pour cette réaction. Premièrement, la présence d'eau n'altère pas la réaction de Heck. Ainsi, la formation d'un équivalent d'eau au cours de l'oxydation aérobique ne présente pas de gêne apparente. L'utilisation de dérivés halogénés réactifs (X = I voire Br) facilite l'étape d'addition oxydante et permet d'éviter l'utilisation de ligands.<sup>257</sup> De ce fait, le système d'oxydation aérobique peut potentiellement être utilisé à l'identique pour réaliser le couplage de Heck.

<sup>&</sup>lt;sup>255</sup> (a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581; (b) Heck, R. F.; Nolley, J. P., Jr. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.

<sup>&</sup>lt;sup>256</sup> Campagne, J. M.; Prim, D. *Les complexes du palladium en synthèse organique*, CNRS Editions, Paris, **2001**, pp. 39–87.

<sup>&</sup>lt;sup>257</sup> Yao, Q.; Kinney, E. P.; Yang, Z. J. Org. Chem. **2003**, 68, 7528.

Enfin, le dérivé carbonylé  $\alpha$ , $\beta$ -insaturé obtenu après l'étape d'oxydation aérobique est un substrat déficitaire en électrons ce qui devrait faciliter la réaction de Heck. Pour ces raisons, l'élaboration d'un processus séquentiel oxydation aérobique-couplage de Heck semble tout à fait plausible, permettant ainsi la synthèse de dérivés carbonylés  $\alpha$ , $\beta$ -insaturés à partir d'alcools allyliques.

### III.2.3.2 Optimisation des conditions de réaction

La réalisation de deux ou plusieurs réactions en séquentiel nécessite des conditions de réaction compatibles pour chacune des étapes. La réaction de Heck se faisant majoritairement dans des solvants polaires, le DMA a été utilisé à la place du mélange THF/toluène. Dans le but de réaliser la réaction de Heck dans des délais convenables et de garder une température constante au cours du processus, il a été décidé de travailler à une température de 70°C. Avec ce nouveau système, la réaction d'oxydation aérobique est en général terminée en moins de quatre heures. La seconde étape du processus est alors réalisée en ajoutant le dérivé halogéné et la triéthylamine. Quatre heures sont de nouveau nécessaires pour atteindre une conversion totale. Il est important de noter que la réaction de Heck est effectuée ici sous air ambiant (Schéma III-16).



Schéma III-16 : Conditions de réaction appliquées au processus séquentiel

Différentes sources de Pd(II) ont été étudiées. Pour ce faire, le 1-octèn-3-ol et l'iodobenzène ont été choisis en tant que substrats de départ et les résultats obtenus sont résumés dans le tableau III-5.



Schéma III-17 : Etudes sur la nature du Pd(II)

Entrée	Source de Pd(II)	Oxydation aérobique	Réaction de Heck
1	PdCl <sub>2</sub>	Conversion totale en 20 h	Conversion totale en 6 h
2	PdCl <sub>4</sub> Na <sub>2</sub>	Conversion totale en 20 h	Conversion totale en 6 h
3	$PdCl_2(PPh_3)_2$	Pas d'oxydation	-
4	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Conversion totale en 2 h	Conversion totale en 6 h

Tableau III-5 : Etude sur la réactivité de différents Pd(II)

L'oxydation aérobique catalysée par PdCl<sub>2</sub> et PdCl<sub>4</sub>Na<sub>2</sub> conduit à l'intermédiaire oxydé avec une cinétique lente, puisque vingt heures sont nécessaires pour atteindre une conversion totale. La réaction de Heck est quant à elle plus rapide avec ces deux systèmes (entrée **1**, **2**). Aucune réaction d'oxydation n'a lieu avec PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (entrée **3**). Les meilleurs résultats sont obtenus avec Pd(OAc)<sub>2</sub> (entrée **4**). Ce type de palladium permet de réaliser les deux étapes du processus séquentiel dans des délais convenables, aboutissant à l'énone (**III-24**) avec un rendement de 61%. Suite à ce bon résultat, il a été décidé de continuer l'étude avec ce catalyseur.

## III.2.3.3 Résultats

Le nouveau système élaboré et optimisé a été appliqué sur différents alcools allyliques et dérivés halogénés. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau III-6.<sup>258</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>258</sup> Batt, F.; Gozzi, C.; Fache, F. *Chem. Comm.* **2008**, 5830.

Entrée	Alcool allylique	Dérivé halogéné	Produit	Rdt
1	OH		O III-24	61
2	OH	MeO	MeO O III-25	55
3	OH OH	O <sub>2</sub> N	O <sub>2</sub> N O III-26	59
4	OH OH			60
5	OH OH	Br	-	
6	OH OH	Br	Br O III-28	64
7	OH OH	III-29	O III-30	60
8	OH	NHTs	O III-32	41
9	OH	O <sub>2</sub> N	O <sub>2</sub> N O III-33	57
10	OH TBDMSO III-34	O <sub>2</sub> N		53
11	BnO III-11		BnO III-36	50

Tableau III-6 : Résultats obtenus lors du p	processus séquentiel ox	xydation aérobique-coupla	age de Heck
---	-------------------------	---------------------------	-------------

Dans un premier temps, le 1-octèn-3-ol a été choisi comme alcool allylique et différents dérivés halogénés ont été étudiés. Les iodures vinyliques testés sont réactifs et conduisent tous aux produits souhaités. L'iodobenzène étudié lors de l'optimisation des conditions de réaction aboutit à l'énone (III-24) avec un rendement de 61%. Les iodures vinyliques substitués aboutissent également aux produits escomptés, et ce quelle que soit la nature du groupement (électrodonneur, entrée 2 ou électroattracteur, entré 3). Dans le cas des composés aromatiques diiodés (entrée 4), la diénone symétrique (III-27) est obtenue avec un bon rendement de 60%. L'obtention d'un tel produit montre la haute réactivité du palladium, capable dans ce cas de réaliser trois réactions successives.

Les composés bromés sont quant à eux moins réactifs (entrée **5**). Le bromobenzène ne permet pas d'obtenir le composé (**III-24**), et ce malgré l'ajout de triphénylphosphine. Les conditions de Jeffery (ajout de 25% de Bu<sub>4</sub>NI) apportent une légère amélioration, mais la conversion reste encore bien faible (c<10%). Le manque de réactivité des dérivés bromés dans ces conditions peut alors être mis à profit pour réaliser des transformations chimiosélectives. Ainsi, dans le cas du *para*-bromo-iodobenzène, seul le carbone portant l'atome d'iode réagit, ce qui laisse la possibilité de réaliser tout autre type de transformations sur le carbone portant l'atome de brome (entrée **6**). Les iodures vinyliques (entrée **7**) ainsi que les dérivés d'aniline (entrée **8**) sont également réactifs et conduisent respectivement aux énones (**III-30**) et (**III-32**), ce dernier étant un précurseur potentiel d'indole.<sup>259</sup> Enfin, le système développé est compatible avec des groupements protecteurs comme les éthers de benzyle ou de silyle conduisant ainsi à des énones polyfonctionnnalisées (entrée **10**, **11**).

## III.2.3.4 Conclusion et perspectives

Le système catalytique développé au cours de cette étude permet de synthétiser de façon efficace des composés carbonylés  $\alpha$ , $\beta$ -insaturés à partir d'alcools allyliques. L'originalité de la méthodologie développée est que le catalyseur intervient dans deux réactions totalement différentes que sont l'oxydation d'un alcool et la formation de liaison C-C. La faible quantité catalytique de palladium, la grande chimiocompatibilité ainsi que la facilité du protocole permettent un accès rapide à une grande variété d'énones. Des librairies de molécules possédant un tel motif peuvent alors être créées efficacement ce qui peut être mis à profit dans la recherche de composés biologiquement actifs.

<sup>&</sup>lt;sup>259</sup> Harrington, P. J.; Hegedus, L. S.; McDaniel, K. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4335.

L'efficacité des réactions séquentielles laisse entrevoir de nombreuses perspectives. En adoptant la même démarche, il est envisageable d'élaborer des processus séquentiels en combinant une réaction d'oxydation aérobique avec une autre réaction palladocatalysée. Une réaction de type Tsuji-Trost pourrait être une option plausible. Ainsi, en réalisant un processus séquentiel oxydation aérobique allylique – réaction de Tsuji-Trost, il serait possible de synthétiser des molécules diéniques de type (**III-36**). Une réaction de métathèse cyclisante permettrait alors d'avoir accès à des macrocycles de type (**III-37**), tandis qu'une réaction de Heck donnerait des molécules linéaires fonctionnalisées de type (**III-38**) (Schéma III-18).



Schéma III-18 : Perspectives dans les réactions séquentielles

Compte tenu de la multitude de réactions catalysées au palladium, plusieurs processus séquentiels peuvent être envisagés laissant entrevoir de nombreuses perspectives et un bel avenir à ce domaine de recherche.

# CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

## **CONCLUSION ET PERSPECTIVES**

L'objectif principal de ces travaux de thèse était d'effectuer la synthèse totale du mycothiazole-4,19-diol, avec comme principal enjeu la construction du motif diol-1,2 allylique. Au total, quatre déconnections ont été étudiées et pour chacune d'entre elles, plusieurs approches ont été effectuées.

La première déconnection étudiée, basée sur la formation de la double liaison, n'a pas permis d'obtenir le produit escompté et ce malgré les nombreuses approches envisagées. L'encombrement stérique du dioxolane vinylique est à l'origine des difficultés rencontrées lors des tentatives de couplage, que ce soit par réaction de métathèse croisée ou par réaction de Julia Kocienski. Le recours à l'utilisation d'un époxyde s'est malheureusement montré peu concluant. Le réarrangement non prévisible de ce dernier observé lors des réactions de métathèse ainsi que l'impossibilité de transformer ce cycle tendu en diol ou en dioxolane nous ont contraints à abandonner cette déconnection.

La stratégie envisagée pour les deux déconnections suivantes était de réaliser la réaction de couplage en présence du motif dioxolane, mais avec une déconnection suffisamment éloignée pour minimiser les contraintes stériques. Les tentatives de couplage par une réaction de Barbier ont montré un manque de réactivité surprenant. Le réarrangement observé lors d'un des essais peut être probablement expliqué par la présence du dioxolane et laisse entrevoir une étude intéressante sur l'utilisation d'un groupement protecteur non cyclique dans le but d'éviter cette réaction secondaire. Les tentatives d'ouverture d'époxyde par une espèce nucléophile vinylique ou acétylénique étudiées au cours de la troisième déconnection n'ont également pas permis de réaliser la réaction de couplage. Le recours à des dérivés halogénés ou à des sulfonates dans le but de générer une espèce nucléophuge en position  $\gamma$  du thiazole s'est malheureusement avéré peu efficace. Les problèmes de réarrangement et de régiosélectivité rencontrés au cours de ces deux déconnections nous ont contraints à changer de stratégie.

La quatrième et dernière déconnection, basée sur la formation du motif diol *via* la réaction de couplage est à ce jour peu concluante. Le manque de réactivité de l' $\alpha$ -hydroxy-cétone observé lors des premiers essais nous a conduits à utiliser un  $\alpha$ -cétoester. Un échange halogène-métal permet de réaliser la réaction de couplage, mais le produit obtenu n'est pas celui escompté. Le caractère basique du nucléophile généré est à l'origine de la mauvaise connexion observée. Une étude sur les conditions de réaction doit être réalisée afin de

213

réaliser le couplage selon la déconnexion envisagée. En cas de difficulté, un recours à la réactivité des alcynes serait une alternative envisageable. Les travaux à réaliser sur cette dernière déconnection ne sont donc pas finis et des études approfondies sont nécessaires dans le but de valider le couplage et d'obtenir le squelette du mycothiazole-4,19-diol.

La première synthèse totale du mycothiazole-4,19-diol reste donc à ce jour un sujet d'actualité. Les travaux réalisés dans le cadre de cette thèse ont abouti à plusieurs approches qui se sont malheureusement avérées peu fructueuses. Les résultats obtenus au cours de ces trois années pourront nénamoins être exploités afin de terminer cette synthèse et de valider ainsi la structure proposée par l'équipe de Crews.

Parallèlement aux travaux concernant les approches synthétiques vers le mycothiazole-4,19diol, un travail de méthodologie sur l'utilisation du palladium en synthèse organique a été effectué. La réaction d'oxydation aérobique des alcools en leurs dérivés carbonylés a dans un premier temps été étudiée. Parmi les nombreux systèmes existants, nous nous sommes inspirés du système de Sigman et nous avons montré que la simple absence de tamis moléculaire permet de changer de façon radicale la sélectivité du système initial. Alors que les alcools allyliques ont toujours été des substrats difficiles à oxyder par voie aérobique, nous sommes parvenus à élaborer une nouvelle méthode catalytique qui permet non seulement d'oxyder ce type d'alcools, mais avec une excellente chimiosélectivité dans le cas de diols portant un alcool allylique et un alcool aliphatique.

A partir des résultats obtenus lors de l'oxydation aérobique sélective des alcools allyliques, nous avons étudié la possibilité de réaliser une seconde réaction en séquentiel, en utilisant le même système catalytique, mais sans ajout supplémentaire de catalyseur. Nous sommes alors parvenus à développer un processus séquentiel permettant de synthétiser des composés carbonylés  $\alpha$ , $\beta$ -insaturés à partir d'alcools allyliques en réalisant une séquence oxydation aérobique – couplage de Heck. L'originalité de la méthodologie développée est que le catalyseur intervient dans deux réactions totalement différentes que sont l'oxydation aérobique avec une autre réaction palladocatalysée est un moyen de synthèse rapide et élégant et laisse entrevoir de nombreuses perspectives dans l'élaboration de nouveaux processus séquentiels.

214

PARTIE EXPERIMENTALE
# PARTIE EXPERIMENTALE

# **INDICATIONS GENERALES**

# SOLVANTS USUELS :

Les expériences sensibles à l'air et / ou à l'humidité ont été réalisées sous atmosphère inerte d'argon avec des solvants anhydres et fraîchement distillés.

- Tétrahydrofurane : distillé sous atmosphère d'argon en présence de sodium et de benzophénone
- Ether diéthylique : distillé sous atmosphère d'argon en présence de sodium et de benzophénone
- Dichlorométhane : distillé sous atmosphère d'argon en présence d'hydrure de calcium
- Acétonitrile : distillé sous atmosphère d'argon en présence d'hydrure de calcium
- Pyridine : distillée sous atmosphère d'argon en présence d'hydrure de calcium

# CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE (CCM) :

Les plaques CCM sont de marque SDS avec un gel de silice 60/15 µm sur un support en aluminium. Plusieurs révélateurs par immersion (suivie d'un chauffage au pistolet chauffant) sont employés : une solution d'acide phosphomolybdique ou une solution de *p*-anisaldéhyde. Au préalable, les révélations sont effectuées à l'aide d'un rayonnement ultra-violet (UV) à 254 nm.

# CHROMATOGRAPHIE SUR GEL DE SILICE :

Les purifications sur gel de silice sont effectuées sous pression d'air comprimé avec une silice SDS Å 60 40-63 µm.

# SPECTROMETRIE DE MASSE (MS) ET HAUTE RESOLUTION (HRMS) :

Les données relatives à la spectrométrie de masse sont recueillies sur un appareil FINIgan-MAT instrument 95 XL. Les résultats sont obtenus soit par ionisation chimique (CI) soit par ionisation par électro-spray (ESI).

# SPECTROMETRIE INFRA ROUGE (IR) :

Les spectres infrarouges sont obtenus sur le spectromètre Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR. Les mesures sont effectuées après un dépôt du produit entre deux pastilles de chlorure de sodium. Le nombre d'ondes des bandes est exprimé en cm<sup>-1</sup>.

# MESURE DU POINT DE FUSION

Les points de fusion des solides obtenus sont mesurés sur un appareil Buchi Melting Point B-540.

# SPECTROMETRIE DE RESONNANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE :

Les spectres de RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C ont été mesurés sur des spectromètres à ondes pulsées Bruker AC 300, AM 300, AM 400. Toutes les analyses de RMN <sup>13</sup>C sont effectuées découplées du proton. Toutes les données sont exprimées en ppm, avec comme référence interne le pic résiduel du chloroforme deutéré (CDCl<sub>3</sub>) : 7,26 ppm en RMN <sup>1</sup>H et 77,16 en RMN <sup>13</sup>C.

Les spectres ont tous été réalisés à 300 MHz ou 400 MHz pour les <sup>1</sup>H et 75 MHz ou 100 MHz pour les <sup>13</sup>C.

Le déplacement chimique est suivi entre parenthèses de la multiplicité du spin, des constantes de couplage (exprimées en Hz), de l'intégration et si possible de l'attribution à un atome numéroté.

Les abré*via*tions employées correspondent à : s (singulet), bs (singulet élargi), d (doublet), dd (doublet de doublet), dt (doublet de triplet), dq (doublet de quadruplet), ddd (doublet de doublet dédoublé), ddt (doublet de doublet de triplet), t (triplet), td (triplet dédoublé), q (quadruplet), quint (quintuplet), sex (sextuplet), m (multiplet), M (massif).

# DOSAGE DU N-BUTYLLITHIUM :

Le N-benzylamide (virage bleu) est employé pour doser le *n*-butyllithium dans le tétrahydrofurane anhydre, sous atmosphère d'argon, à  $0^{\circ}$ C.

# PRESENTATION :

Les molécules décrites sont classées selon leurs numéros d'attribution.

# PARTIE EXPERIMENTALE CHAPITRE II

# CHAPITRE II

## Composé II-3



C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> MM 301,35 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 50% Rf : 0,35 (EP/AcOEt : 85/15)

A une solution de bromure de méthyle de triphénylphosphonium (889 mg ; 2,48 mmol ; 1,5 eq.) dans 11 mL de THF est ajouté à 0°C et sous un courant d'Argon le *n*-Buli (1 M dans l'hexane ; 2,49 mL ; 2,49 mmol ; 1,5 eq.). La solution est agitée 10 minutes à 0°C puis 45 minutes à TA. Le milieu est de nouveau refroidi à 0°C puis une solution du composé (**II-40**) (520 mg ; 1,66 mmol ; 1 eq.) dans 5 mL de THF est ajoutée goutte à goutte. Le milieu est agité à TA pendant 2 heures puis est hydrolysé par 10 mL d'une solution de NH<sub>4</sub>Cl saturée. La phase aqueuse est extraite par de l'AcOEt (3 x 10 mL), les phases organiques sont rassemblées, lavées par 10 mL d'eau puis par 10 mL de saumure. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, le milieu est filtré puis concentré. Une purification par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 85/15) permet de recueillir la molécule souhaitée avec un rendement de 50% (232 mg ; 0,77 mmol).

**RMN**<sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,36 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 1,46 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 1,99 (ddd, *J* = 23,9, 10,3 et 5,4 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 3,62-3,89 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 3,85 (d, 2H, *J* = 5,5 Hz , H<sub>5</sub>), 5,19 (dd, 1H, *J* = 10,9 et 1,3 Hz , H<sub>12 cis</sub>), 5,40 (dd, 1H, *J* = 17,3 et 1,3 Hz, H<sub>12 trans</sub>), 5,88 (dd, 1H, *J* = 17,3 et 10,9 Hz, H<sub>1</sub>), 7,67-7,86 (m, 4H, H<sub>10,11</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 26,3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 27,3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 33,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 74,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 82,3 (C, C<sub>2</sub>), 110,4 (C, C<sub>6</sub>), 115,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 123,3 (2 CH, C<sub>10</sub>), 132,4 (2 C, C<sub>9</sub>), 134,0 (2 CH, C<sub>11</sub>), 139,4 (CH, C<sub>1</sub>), 168,4 (2 C, C<sub>8</sub>).

#### Composé II-4



C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>BrNOS MM 290,22 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 67% Rf : 0,20 (EP/AcOEt : 90/10)

A une solution du composé (**II-48**) (59 mg ; 0,23 mmol ; 1 eq.) dans 4 mL de THF anhydre, est ajoutée goutte à goutte une solution de bromure d'allyle magnésium (1 M dans l'Et<sub>2</sub>O ; 0,23 mL ; 0,23 mmol ; 1 eq.) à -78°C sous atmosphère de N<sub>2</sub>. La solution est agitée pendant 35 minutes à -78°C puis hydrolysée par une solution de NH<sub>4</sub>CI saturée (5mL). La phase aqueuse est extraite par 3 x 10 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchés sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est purifié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 95/5) pour donner l'alcool homoallylique (**II-4**) avec un rendement de 67% et une conversion de 87%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,42 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 1,45 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 1,94-2,08 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 2,12-2,35 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3,76 (dd, J = 10,0 et 2,7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 4,53 (s, 2H, H<sub>10</sub>), 5,04-5,10 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 5,87 (ddt, J = 16,9, 10,1 et 6,7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7,18 (s, 1H, H<sub>9</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 24,6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 27,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 27,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 36,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 45,3 (C, C<sub>2</sub>), 77,9 (CH, C<sub>3</sub>), 116,8 (CH, C<sub>9</sub>), 117,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 136,3 (CH, C<sub>5</sub>), 151,7 (C, C<sub>8</sub>), 180,1 (C, C<sub>1</sub>). **IR** : 3412, 2969, 2925, 1640, 1463, 1421, 1360, 1199, 1051, 910, 732.

## Composé II-5



C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>S MM 312,38 g/mol Aspect : huile jaune pâle Rdt : 86% Rf : 0,25 (EP/AcOEt : 80/20)

Une solution du composé (**II-10**) (1,2 g ; 4,7 mmol ; 1 eq.), de 1,3-propane-diol (718 mg ; 9,5 mmol ; 2 eq.) et d'APTS (44 mg ; 0,23 mmol ; 0,05 eq.) dans 5 mL de benzène est portée à reflux avec un appareillage Dean Stark pendant 3 heures. Une analyse infra-rouge du milieu réactionnel est réalisée pour constater la disparition du pic correspondant à la fonction carbonylée du produit de départ. Le milieu réactionnel est alors refroidi puis neutralisé par l'ajout de 2 mL d'une solution de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> à 10%. Après séparation des phases, la phase organique est lavée avec 2 mL d'une solution de NaCl saturée, puis séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée pour conduire au composé (**II-5**) (1,26 g ; 4,0 mmol) sans purification nécessaire, avec un rendement de 86%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,17-1,27 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 1,64-1,76 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 2,35 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 2,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 3,61-3,72 (M, 2H, H<sub>11,13</sub>), 3,94-4,01 (M, 2H, H<sub>11,13</sub>), 4,08 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 4,71 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 4,89 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 5,16 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7,23 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 7,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H<sub>7</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta = 21,8$  (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 25,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 31,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 67,1 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>11,13</sub>), 69,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 102,4 (CH, C<sub>1</sub>), 116,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 128,1 (2 CH, C<sub>7</sub>), 130,0 (2 CH, C<sub>8</sub>), 133,4 (C, C<sub>6</sub>), 141,2 (0, C<sub>9</sub>), 144,8 (C, C<sub>2</sub>).

**IR**: 2956, 2946, 1761, 1593, 1352, 1171.

## Composé II-6



C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>S MM 298,35 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 44% sur 4 étapes Rf : 0,35 (EP/AcOEt : 70/30) <u>Méthode par entraînement azéotropique</u>: Une solution du composé (II-34) (1,72 g ; 9,66 mmol ; 1 eq.), de diméthanol benzène (II-35) (2,0 g ; 14,5 mmol ; 1,5 eq.) et d'APTS (183 mg; 0,96 mmol ; 0,1 eq.) dans 75 mL de benzène est portée à reflux pendant 1 heure avec un appareillage Dean Stark. Le milieu réactionnel est alors hydrolysé par ajout de 10 mL d'une solution de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturée puis lavé avec 10 mL d'une solution de NaCl saturée. Après séparation des phases, la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée. Le brut est alors purifié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 70/30) pour donner le composé (II-6) avec un rendement global de 44% à partir du diméthylitaconate.

<u>Méthode par la benzodioxépine (II-36)</u>: Une solution du composé (II-34) (107 mg; 603 µmol; 1 eq.), de benzodioxépine (II-36) (270 mg; 1,50 mmol; 2,5 eq.) et d'APTS (5,7 mg; 30 µmol; 0,05 eq.) dans 1 mL de 1,2-diméthoxyéthane est agitée à TA pendant 2h30. La solution est alors diluée avec 10 mL d' $Et_2O$  puis lavée avec 5 mL d'une solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée. Le brut est alors purifié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 70/30) pour donner le composé (II-6) avec un rendement global de 24% à partir du diméthylitaconate.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 2,61 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 2,98 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 4,37 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 4,89 (s, 4H, H<sub>7</sub>), 5,17 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 5,29 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 5,45 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 7,12-7,28 (M, 4H, H<sub>9,10</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 32,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 37,8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 68,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 71,3 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 106,8 (CH, C<sub>1</sub>), 116,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 127,6 (2 CH, C<sub>9</sub> ou C<sub>10</sub>), 127,8 (2 CH, C<sub>9</sub> ou C<sub>10</sub>), 139,1 (C, C<sub>8</sub>), 140,9 (C, C<sub>2</sub>) **IR** : 2873, 1451, 1357, 1196, 1081, 1042, 754.

## Composé II-7



C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> MM 102,07 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 98% Rf : 0,35 (EP/AcOEt : 0/100)

A une solution de diméthylitaconate (3,19 mL ; 22,7 mmol ; 1 eq.) dans 150 mL de THF anhydre est ajoutée une solution de DIBAL (1 M dans l'heptane ; 100 mL ; 100 mmol ; 4,4 eq.), à 0°C, sous un courant d'argon. Après 5 heures d'agitation à température ambiante, le milieu est hydrolysé par une solution de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5 M jusqu'à pH=1. Le précipité formé est éliminé par filtration et le solvant organique est évaporé sous vide. La phase aqueuse est extraite par 5 x 20 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide afin de donner le diol (**II-7**) (2,27 g ; 22,3 mmol) avec un rendement de 98%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 2,37 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 2,60 (bs, 1H, OH), 3,75 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 4,10 (s, 2H, H<sub>1</sub>), 4,97 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 5,13 (s, 1H, H<sub>5</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 37,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 61,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 66,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 113,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 146,2 (C, C<sub>2</sub>). **IR** : 3340, 2931, 1652, 1435, 1044, 909.



C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> MM 100,05 g/mol Aspect : huile jaune pâle Rdt : quantitatif Rf : 0,50 (EP/AcOEt : 0/100)

<u>Méthode au MnO<sub>2</sub></u> : Une solution du composé (II-7) (500 mg ; 4,90 mmol ; 1 eq.) et de MnO<sub>2</sub> (4,26 g ; 49,0 mmol ; 10 eq.) dans 50 mL de  $CH_2CI_2$  est chauffée à reflux pendant 20 heures. Après conversion totale, la solution est refoidie puis filtrée sur célite. Le résidu est lavé avec 2 x 10 mL de  $CH_2CI_2$  et le filtrat obtenu est évaporé sous vide, pour donner le composé (II-8) avec un rendement de 60%.

<u>Méthode au Pd(OAc)<sub>2</sub>/Et<sub>3</sub>N</u> : A une solution de Pd(OAc)<sub>2</sub> (27 mg ; 0,12 mmol ; 0,03 eq.), d'Et<sub>3</sub>N (33  $\mu$ L ; 0,24 mmol ; 0,06 eq.) dans 13 mL de solvant (15% de THF dans le toluène) est ajouté le composé (**II-7**) (400 mg ; 3,92 mmol ; 1 eq.). La solution est agitée à température ambiante sous 1 atm de O<sub>2</sub> pendant 8 heures. Les solvants organiques sont évaporés sous vide et le résidu est dilué dans l'Et<sub>2</sub>O puis filtré sur célite pour éliminer le catalyseur. Le filtrat est alors évaporé sous vide pour donner le composé (**II-8**) avec un rendement quantitatif.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 2,54 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 3,74 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 6,12 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 6,40 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 9,57 (s, 1H, H<sub>1</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 31,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 60,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 136,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 147,1 (C, C<sub>2</sub>), 195,3 (CH, C<sub>1</sub>). **IR** : 3394, 3061, 2932, 2879, 1686, 1267, 1043.

#### Composé II-10



C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>S MM 254,06 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 40% Rf : 0,25 (EP/AcOEt : 80/20)

A une solution du composé (**II-8**) (1,55 mg ; 15,5 mmol ; 1 eq.) dans 150 mL de DCM sont ajoutés la triéthylamine (3,26 mL ; 23,3 mmol ; 1,5 eq.) puis le chlorure de tosyle (4,43 g ; 23,3 mmol ; 1,5 eq.) à 0°C. La solution est laissée sous agitation à tempé rature ambiante pendant 10 heures. Après conversion totale, le milieu est hydrolysé par 50 mL d'une solution de NH<sub>4</sub>CI saturée. La phase aqueuse est extraite par 3 x 20 mL de DCM. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide pour donner le composé (**II-10**) (223 mg ; 0,88 mmol) avec un rendement de 40%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 2,42$  (s, 3H, H<sub>10</sub>), 2,57 (t, J = 6,2 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 4,10 (t, J = 6,2 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 6,05 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 6,36 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 9,41 (s, 1H, H<sub>1</sub>). **RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta = 21,8$  (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 28,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 68,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 128,1 (2 CH, C<sub>7</sub>), 130,1 (2 CH, C<sub>8</sub>), 133,1 (C, C<sub>6</sub>), 137,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 144,8 (C, C<sub>9</sub>), 145,2 (C, C<sub>2</sub>), 194,0 (CH, C<sub>1</sub>). **IR** : 2967, 1761, 1684, 1593, 1355.



C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> MM 287,31 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 35% Rf : 0,25 (EP/AcOEt : 80/20)

A une solution du composé (**II-10**) (50 mg; 0,16 mmol; 1 eq.) dans 2 mL de DMF est ajouté le phtalimidure de potassium (35,5 mg; 0,19 mmol; 1,2 eq.). La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 48 heures. Le milieu est alors hydrolysé avec 5 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite par de l'AcOEt (3 x 10 mL) et les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Après purification sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 80/20), le composé (**II-11**) est obtenu avec un rendement de 35%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,20-1,38 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 2,01-2,20 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 2,55 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 3,78-3,84 (M, 2H, H<sub>10,12</sub>), 3,86 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 4,05-4,15 (M, 2H, H<sub>10,12</sub>), 4,96 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 5,07 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 5,27 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7,66-7,73 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 7,78-7,87 (m, 2H, H<sub>8</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 25,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 37,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 31,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 67,3 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>10,12</sub>), 102,0 (CH, C<sub>1</sub>), 116,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 123,2 (2 CH, C<sub>8</sub>), 132,0 (2 C, C<sub>7</sub>), 134,1 (2 CH, C<sub>9</sub>), 144,7 (C, C<sub>2</sub>), 168,0 (2 C, C<sub>6</sub>).

# Composé II-12



C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> MM 192,20 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 90% Rf : 0,10 (EP/AcOEt : 50/50)

A une solution de (**II-11**) (50 mg ; 0,16 mmol ; 1 eq.) dans 2 mL d'un mélange eau : acétone (1:1), sont ajoutés  $OsO_4$  (4% dans eau ; 97 µL ; 0,016 µmol ; 0,1 eq.) et la NMO (87 mg ; 0,64 mmol ; 4 eq.). Le milieu est laissé sous agitation pendant 4 heures à température ambiante jusqu'à conversion totale. La solution est alors extraite avec 3 x 5 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 50/50) pour donner le triol (**II-12**) (27 mg ; 0,14 mmol) avec un rendement de 90%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,33-1,42 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 1,61-1,70 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 2,01-2,19 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 3,64 (d,  $J_{AB}$  = 9,7 Hz, ½ AB, H<sub>5</sub>), 3,76-4,01 (M, 4H, H<sub>6,8</sub>), 3,89 (d,  $J_{AB}$  = 9,7 Hz, ½ AB, H<sub>5</sub>), 4,11-4,21 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 4,55 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 4,83 (bs, 1H, OH).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 25,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 36,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 67,1 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>6,8</sub>), 67,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> ou C<sub>5</sub>), 75,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> ou C<sub>5</sub>), 82,3 (C, C<sub>2</sub>) 102,7 (CH, C<sub>1</sub>).

#### Procédure générale de tosylation d'alcools

A une solution d'alcool (1 eq.) dans du DCM anhydre (0,1 M) sont ajoutés à 0°C le chlorure de tosyle (1,5 eq.) et la triéthylamine (1,5 eq.). La solution est laissée sous agitation à température ambiante jusqu'à conversion totale. Le milieu est hydrolysé par une solution saturée en NH<sub>4</sub>Cl puis le solvant organique est évaporé sous vide. La phase aqueuse est extraite par de l'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner le produit escompté.

#### Composé II-13



C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>S MM 296,42 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 81%

Procédure générale de tosylation d'alcools

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 0.87$  (t, J = 6.8 Hz, 3H, H<sub>1</sub>), 1,17-1,34 (M, 6H, H<sub>2,3,4</sub>), 1,95 (q, J = 6.8 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 2,38 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 2,44 (s, 3H, H<sub>14</sub>), 3,99 (t, J = 7.1 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 5,23 (dt, J = 10.7 et 6,8 Hz, 1H, H<sub>6</sub> ou H<sub>7</sub>), 5,46 (dt, J = 10.7 et 7,1 Hz, 1H, H<sub>6</sub> ou H<sub>7</sub>), 7,33 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H<sub>12</sub>), 7,78 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H<sub>11</sub>).

## Composé II-14





Procédure générale de tosylation d'alcools

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,25 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, H<sub>5</sub>), 2,31 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 2,44 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 4,63 (sex, *J* = 6,3 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5,02 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 5,04 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 5,58 (ddt, *J* = 15,8, 10,5 et 6,9 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7,32 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 7,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H<sub>7</sub>).

Composé II-15



C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>S MM 240,31 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 76%

Procédure générale de tosylation d'alcools

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,51-1,81 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 2,06 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 2,44 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 4,02 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 4,90-5,05 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 5,59-5,81 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, H<sub>8</sub>), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, H<sub>7</sub>).



C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>S MM 254,34 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 82%

Procédure générale de tosylation d'alcools

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,33-1,51 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 1,58-1,74 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 2,01 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 2,44 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 4,02 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 4,93 (dd, *J* = 10,2 et 1,7 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4,96 (dd, *J* = 17,3 et 1,7 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 5,71 (ddt, *J* = 17,3, 10,2 et 7,5 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7,33 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 7,78 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, H<sub>8</sub>).

# Composé II-17





Procédure générale de tosylation d'alcools

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 0,81 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, H<sub>7</sub>), 1,02-1,15 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1,18-1,32 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 1,36-1,49 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 1,57 (s, 3H, H<sub>1</sub> ou H<sub>1</sub>), 1,67 (s, 3H, H<sub>1</sub> ou H<sub>1</sub>), 1,81-1,99 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 2,45 (s, 3H, H<sub>14</sub>), 4,08 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 5,02 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7,33 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, H<sub>12</sub>), 7,79 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, H<sub>11</sub>).

Composé II-18





Procédure générale de tosylation d'alcools

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 0,86 (t, *J* = 6,5 Hz, 3H, H<sub>1</sub>), 1,14-1,35 (M, 10H, H<sub>2-6</sub>), 1,62 (quint, *J* = 6,6 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 2,44 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 4,00 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 7,33 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 7,78 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, H<sub>10</sub>).



C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>S MM 274,33 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 75%

Procédure générale de tosylation d'alcools

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 2,46 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 5,15 (dd, *J* = 10,9 et 0,9 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 5,61 (dd, *J* = 17,7 et 0,9 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 6,70 (dd, *J* = 17,7 et 10,9 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7,11 (dd, *J* = 6,6 et 2,4 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7,19-7,27 (M, 2H, H<sub>5,6</sub>), 7,31 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 7,48-7,59 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 7,72 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H<sub>10</sub>).

## Composé II-20





Procédure générale de tosylation d'alcools

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 2,46 (s, 3H, H<sub>14</sub>), 3,23 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 4,96-5,09 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 5,76 (ddt, J = 17,0, 10,2 et 6,6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7,03 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7,11-7,25 (M, 3H, H<sub>5,6,7</sub>), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, H<sub>12</sub>), 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, H<sub>11</sub>).

# Composé II-21



C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> MM 192,25 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 58% Rf : 0,05 (EP/AcOEt : 80/20)

Le 2-allylphénol (670 mg ; 5,0 mmol ; 1 eq.) et le 3-butèn-1-ol (2,0 g ; 15,0 mmol ; 3 eq.) sont mis en solution dans du DCM anhydre (50 mL), puis la solution est dégazée par bullage d'azote pendant 10 minutes. Le catalyseur de Grubbs de seconde génération  $G_{II}$  (106 mg ; 125 µmol ; 2,5 mol%) est alors ajouté et la solution est de nouveau dégazée pendant 5 minutes. Le mélange réactionnel est agité et chauffé à reflux pendant 2 heures. Une quantité supplémentaire de catalyseur  $G_{II}$  est introduite (106 mg ; 125 µmol ; 2,5 mol%) et la solution est de nouveau chauffée à reflux pendant 6 heures. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 80/20 puis 50/50) pour donner le composé (II-21) (560 mg ; 2,91 mmol) sous un mélange *E/Z* en proportions 80/20 et un rendement de 58%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,50-1,75 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 2,07-2,42 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 3,35 (d, *J* = 5,4 Hz, 1,6H, H<sub>6</sub>(*E*)), 3,42 (d, *J* = 6,4 Hz, 0,4H, H<sub>6</sub>(*Z*)), 3,58 (t, *J* = 5,8 Hz, 0,4H, H<sub>1</sub>(*Z*)), 3,66 (t, *J* = 6,2 Hz, 1,6H, H<sub>1</sub>(*E*)), 5,51-5,72 (M, 2H, H<sub>4,5</sub>), 6,74-7,19 (M, 4H, H<sub>8-11</sub>).

Composé II-22



C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> MM 500,62 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 37% Rf : 0,20 (EP/AcOEt : 70/30)

Procédure générale de tosylation d'alcools appliquée au composé (II-21)

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,54-1,77 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 1,96-2,09 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 2,44 (s, 3H, H<sub>1</sub> ou H<sub>22</sub>), 2,46 (s, 3H, H<sub>1</sub> ou H<sub>22</sub>), 3,09-3,18 (m, 2H, H<sub>11</sub>), 3,94-4,07 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 5,14-5,51 (M, 2H, H<sub>9,10</sub>), 6,94-7,23 (M, 4H, H<sub>13-16</sub>), 7,28-7,42 (M, 4H, H<sub>3,20</sub>), 7,68-7,87 (M, 4H, H<sub>4,19</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 21,9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub> ou C<sub>22</sub>), 22,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub> ou C<sub>22</sub>), 28,4 (CH<sub>2</sub>), 28,7 (CH<sub>2</sub>), 33,0 (CH<sub>2</sub>), 70,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 122,5 (CH), 127,4 (CH), 127,6 (CH), 128,2 (2 CH), 128,6 (CH), 128,7 (2 CH), 128,9 (CH), 130,1 (2 CH), 130,8 (CH), 133,4 (C), 133,5 (C), 134,3 (C), 145,0 (C), 145,7 (C), 148,1 (C).

# Composé II-23





Procédure générale de tosylation d'alcools en utilisant le chlorure de mésyle au lieu du chlorure de tosyle.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 0,88 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H, H<sub>1</sub>), 1,22-1,42 (M, 6H, H<sub>2,3,4</sub>), 2,03 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 2,49 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 2,99 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 4,19 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 5,28-5,39 (m, 1H, H<sub>6</sub> ou H<sub>7</sub>), 5,51-5,62 (m, 1H, H<sub>6</sub> ou H<sub>7</sub>).

# Composé II-24



Procédure générale de tosylation d'alcools

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>S MM 211,28 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 68% Rf : 0,20 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : 95/5) **RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 2,43$  (s, 3H, H<sub>9</sub>), 3,59 (t, J = 6,0 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 4,39 (bs, 1H, NH), 5,09 (dd, J = 10,4 et 1,1 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 5,16 (d, J = 17,2 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 5,72 (ddt, J = 17,2, 10,4 et 6,0 Hz), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 21,8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>), 46,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 117,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 127,4 (2 CH, C<sub>6</sub>), 130,0 (2 CH, C<sub>7</sub>), 133,2 (CH, C<sub>2</sub>), 137,4 (C, C<sub>5</sub>), 143,7 (C, C<sub>8</sub>).

#### Procédure générale de dihydroxylation au OsO<sub>4</sub>/NMO

Tous les essais sont réalisés sur 0,2 mmol de substrat de départ.

A une solution de substrat portant une double liaison et un groupement tosyle (1 eq.) dans 2 mL d'un mélange eau : acétone (1:1), sont ajoutés OsO<sub>4</sub> (4% dans l'eau ; 0,1 eq.) et la NMO (1 eq.). Le milieu est laissé sous agitation pendant 20 heures. La solution est alors extraite avec 3 x 5 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est analysé par RMN <sup>1</sup>H pour contrôler la présence ou non du groupement tosyle. Dans le cas de certains produits ((**II-12**), (**II-25**), (**II-27**), (**II-32**)) une purification par chromatographie sur gel de silice est effectuée pour isoler la molécule souhaitée.

## Composé II-25

		ΛHÓ	ÓН (	
	$\checkmark$	4	7	, ОН
Ľ	3	5	8	511

C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> MM 176,25 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 83% Rf : 0,30 (EP/AcOEt : 50/50)

Procédure générale de dihydroxylation appliquée au composé (II-13) ou (II-23)

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 0.87$  (t, J = 6.7 Hz, 3H, H<sub>1</sub>), 1,22-1,36 (M, 6H, H<sub>2,3,4</sub>), 1,38-1,49 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1,77-1,87 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 2,03-2,16 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 3,61-3,68 (m, 1H, H<sub>6</sub> ou H<sub>7</sub>), 3,89 (dd, J = 8.8 et 2,8 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 3,91 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 4,04 (td, J = 6.4 et 2,9 Hz, 1H, H<sub>6</sub> ou H<sub>7</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 14,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 25,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 32,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 33,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 35,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 66,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 76,3 (CH, C<sub>6</sub> ou C<sub>7</sub>), 86,5 (CH, C<sub>6</sub> ou C<sub>7</sub>).

#### Composé II-26





Procédure générale de dihydroxylation appliquée au composé (II-14)

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,22 (d, *J* = 5,9 Hz, H<sub>5</sub>), 1,38-1,49 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 1,57 (ddd, *J* = 15,3, 9,7 et 5,6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3,60-4,05 (M, 2H, H<sub>2.4</sub>), 4,40-4,52 (m, 2H, H<sub>1</sub>).



C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> MM 120,14 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 70% Rf : 0,35 (EP/AcOEt : 50/50)

Procédure générale de dihydroxylation appliquée au composé (II-15)

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,55-1,72 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 1,83-1,98 (M, 3H, H<sub>3,4</sub>), 2,16 (bs, 3H, OH), 3,48 (dd, *J* = 11,6 et 6,3 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3,66 (dd, *J* = 11,6 et 3,3 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3,73-3,91 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 3,96-4,05 (m, 1H, H<sub>2</sub>). **RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 26,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> ou C<sub>4</sub>), 27,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> ou C<sub>4</sub>), 65,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 68,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 79,5 (CH, C<sub>2</sub>).

# Composé II-28



Procédure générale de dihydroxylation appliquée au composé (II-16)

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,26-1,72 (M, 6H, H<sub>3,4,5</sub>), 2,42 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 3,36 (dd, *J* = 10,9 et 7,3 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3,56 (dd, *J* = 10,9 et 2,7 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3,66-3,74 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 4,00 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, H<sub>8</sub>).

# Composé II-29





Procédure générale de dihydroxylation appliquée au composé (II-17)

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 0.75$  (d, J = 6.4 Hz, 1.5H, H<sub>7</sub>), 0.77 (d, J = 6.4 Hz, 1.5H, H<sub>7</sub>), 1.06 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 1.11 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 1.02-1.15 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.29-1.42 (M, 4H, H<sub>4.8</sub>), 1.54-1.69 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 2.43 (s, 3H, H<sub>14</sub>), 3.65 (t, J = 3.7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 4.06 (t, J = 7.1 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H<sub>12</sub>), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H<sub>11</sub>).



C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>S MM 308,34 g/mol conversion : 100%

Procédure générale de dihydroxylation appliquée au composé (II-19)

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 2,46 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 3,49-3,76 (M, 4H, H<sub>1</sub> et OH), 5,05 (dd, *J* = 7,9 et 3,2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 6,94 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7,17-7,32 (M, 2H, H<sub>5,6</sub>), 7,35 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 7,57 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H<sub>10</sub>).

# Composé II-31



C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>8</sub>S MM 322,37 g/mol conversion : 100%

Procédure générale de dihydroxylation appliquée au composé (II-20)

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 2,46 (s, 3H, H<sub>14</sub>), 2,58-2,76 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 3,01 (bs, 2H, OH), 3,42 (dd, *J* = 11,2 et 6,7 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3,58 (dd, *J* = 11,2 et 3,1 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3,66-3,74 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 6,98 (dd, *J* = 7,4 et 1,8 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7,12-7,34 (M, 3H, H<sub>5,6,7</sub>), 7,35 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H<sub>12</sub>), 7,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H<sub>11</sub>).

# Composé II-32a



C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>S MM 380,45 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 43% Rf : 0,20 (EP/AcOEt : 50/50)

Procédure générale de dihydroxylation appliquée au composé (II-22)

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,54-1,72 (m, 1H, H<sub>15</sub> ou H<sub>16</sub>)), 1,77-1,98 (M, 3H, H<sub>15,16</sub>), 2,47 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 2,57 (dd, *J* = 14,2 et 8,7 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 2,74 (dd, *J* = 14,2 et 3,7 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 3,59-3,90 (M, 4H, H<sub>13,14,17</sub>), 6,98 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7,11-7,24 (M, 2H, H<sub>8,9</sub>), 7,30-7,41 (M, 3H, H<sub>3,10</sub>), 7,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H<sub>4</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 21,8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 27,9 (CH<sub>2</sub>), 34,6 (CH<sub>2</sub>), 68,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>17</sub>), 73,3 (CH, C<sub>14</sub>), 81,7 (CH, C<sub>13</sub>), 122,1 (CH), 127,0 (CH), 127,7 (CH), 128,4 (2 CH, C<sub>4</sub>), 129,9 (2 CH, C<sub>3</sub>), 132,1 (C), 132,2 (CH), 133,2 (C), 145,5 (C), 148,4 (C).

**MS** : (ESI) m/z = 385,0 ((M-H<sub>2</sub>O)+Na<sup>+</sup>, 100), 746,8 (2(M-H<sub>2</sub>O)+Na<sup>+</sup>, 19)

## Composé II-32b



C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> MM 534,64 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 27% Rf : 0,40 (EP/AcOEt : 50/50)

Procédure générale de dihydroxylation appliquée au composé (II-22)

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,77-1,99 (M, 4H, H<sub>15,16</sub>), 2,46 (s, 6H, H<sub>1,22</sub>), 2,63 (dd, *J* = 8,2 et 7,9 Hz, 2H, H<sub>12</sub>), 3,48-3,99 (M, 3H, H<sub>13,14,17</sub>), 6,96 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7,09-7,22 (M, 2H, H<sub>8,9</sub>), 7,23-7,30 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 7,33 (d, *J* = 7,9 Hz, 4H, H<sub>3,20</sub>), 7,78 (d, *J* = 7,9 Hz, 4H, H<sub>4,19</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 21,7 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>1,22</sub>), 26,7 (CH<sub>2</sub>), 28,9 (CH<sub>2</sub>), 35,5 (CH<sub>2</sub>), 65,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>17</sub>), 72,1 (CH, C<sub>14</sub>), 82,3 (CH, C<sub>13</sub>), 122,1 (CH), 127,2 (2 CH), 128,4 (4 CH), 128,8 (4 CH), 130,8 (CH), 132,3 (C), 133,0 (2C), 145,4 (C), 145,5 (C), 148,2 (C).

**MS** : (ESI) m/z = 557,0 (M+Na<sup>+</sup>, 53).

# Composé II-33





Procédure générale de dihydroxylation appliquée au composé (II-24)

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 2,38$  (s, 3H, H<sub>9</sub>), 2,89 (dd,  $J_{AB} = 13,2$  Hz, J = 7,0 Hz,  $\frac{1}{2}$  AB, H<sub>3</sub>), 2,99 (dd,  $J_{AB} = 13,2$  Hz, J = 3,9 Hz,  $\frac{1}{2}$  AB, H<sub>3</sub>), 3,50 (dd, J = 11,6 et 6,3 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3,61 (dd, J = 11,6 et 3,8 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3,68-3,76 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3,81 (bs, 2H, OH), 6,13 (bs, 1H, NH), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 2H, H<sub>6</sub>).



C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>S MM 178,21 g/mol Aspect : huile jaune pâle Rdt : quantitatf Rf : 0,40 (EP/AcOEt : 50/50)

A une solution du composé (**II-8**) (220 mg ; 2,2 mmol ; 1 eq.) dans 20 mL de  $CH_2Cl_2$  sont ajoutés  $Et_3N$  (462 µL ; 3,3 mmol ; 1,5 eq.) puis le chlorure de mésyle (378 mg ; 3,3 mmol ; 1,5 eq.) à 0°C. La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 1 heure. Après conversion totale, le milieu est hydrolysé par 20 mL d'une solution de  $NH_4CI$  saturée puis le solvant organique est évaporé sous vide. La phase aqueuse est extraite par 3 x 20 mL d' $Et_2O$ . Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut est obtenu avec un rendement quantitatif.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 2,68 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 2,95 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 4,29 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 6,16 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 6,42 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 9,52 (s, 1H, H<sub>1</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 28,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 37,7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 67,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 137,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 144,8 (C, C<sub>2</sub>), 194,2 (CH, C<sub>1</sub>).

**IR**: 2947, 2847, 1770, 1712, 1449, 1402, 1371, 1330, 1191, 1103, 1044, 724.

## Composé II-35



 $C_8H_{10}O_2$ MM 138,16 g/mol Aspect : solide blanc Rdt : quantitatf Rf : 0,20 (EP/AcOEt : 50/50)

A une solution de LiAlH<sub>4</sub> (1,54 g ; 40,5 mmol ; 3 eq.) dans du 100 mL de THF anhydre, est ajoutée une solution d'anhydride phtalique (2g ; 13,5 mmol ; 1 eq.) dans 30 mL de THF. Après 3 heures d'agitation, 1,54 mL d'eau, 1,54 mL d'une solution de soude 2 M puis 3,18 mL d'eau sont ajoutés à 0°C. Après 1 heure d'agitation, les sels d'alumine sont filtrés sur célite et le filtrat est évaporé sous vide pour donner le composé (**II-35**) (1,86 g ; 13,5 mmol), engagé dans l'étape suivante sans purification supplémentaire

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 3,73 (bs, 2H, OH), 4,61 (s, 4H, H<sub>1</sub>), 7,27-7,30 (M, 4H, H<sub>3,4</sub>).

#### Composé II-36



C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> MM 180,20 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 98% Rf : Dégradation sur silice

Une solution du diol (**II-35**) (5,25 g ; 38,0 mmol ; 1 eq.), d'orthoformate de triméthyle (4,57 mL ; 41,8 mmol ; 1,1 eq.) et d'APTS (361 mg; 1,9 mmol ; 0,05 eq.) dans 13 mL de 1,2-diméthoxyéthane est

agitée à TA pendant 30 min. La solution est alors diluée avec 100 mL d'Et<sub>2</sub>O puis lavée avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée pour donner la benzodioxépine (**II-36**) (6,71 g ; 37,2 mmol), engagée dans l'étape suivante sans purification supplémentaire. **RMN** <sup>1</sup>H :  $\delta$  = 3,47 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 4,71 (d, *J*<sub>AB</sub> = 14,1 Hz, ½ AB, H<sub>3</sub>), 5,08 (d, *J*<sub>AB</sub> = 14,1 Hz, ½ AB, H<sub>3</sub>), 5,48 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7,06-7,21 (M, 4H, H<sub>5,6</sub>).

# Composé II-37



C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> MM 349,13 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 57% Rf : 0,40 (EP/AcOEt : 80/20)

A une solution du composé (**II-6**) (1,26 g ; 4,23 mmol ; 1 eq.) dans 40 mL de DMF est ajouté le phtalimidure de potassium (2,34 g ; 12,68 mmol ; 3 eq.). La solution est agitée à 80°C pendant deux heures. Le milieu est alors refroidi puis hydrolysé avec 20 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite par de l'AcOEt (3 x 40 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgsO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est alors purifié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 85/15) pour donner le composé (**II-37**) (841 mg ; 2,41 mmol) avec un rendement de 57 %.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 2,54 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 3,85 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 4,82 (bs, 4H, H<sub>7</sub>), 5,08 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 5,35 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 5,36 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 7,02-7,19 (M, 4H, H<sub>9,10</sub>), 7,58-7,80 (M, 4H, H<sub>12,13</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 31,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 37,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 70,1 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 104,8 (CH, C<sub>1</sub>), 115,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 123,2 (2 CH, C<sub>12</sub>), 127,0 (2 CH, C<sub>9</sub> ou C<sub>10</sub>), 127,2 (2 CH, C<sub>9</sub> ou C<sub>10</sub>), 132,2 (2C, C<sub>11</sub>), 133,9 (2 CH, C<sub>13</sub>), 138,9 (2 C, C<sub>8</sub>), 142,4 (C, C<sub>2</sub>), 168,3 (2C, C<sub>6</sub>).

**IR**: 3063, 2924, 2853, 1771, 1713, 1457, 1444, 1396, 1357, 1266, 1189, 1125, 1027, 926, 869, 719.

#### Composé II-38



C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub> MM 383,39 g/mol Aspect : solide blanc Rdt : 96% Rf : 0,10 (EP/AcOEt : 50/50)

A une solution du composé (**II-37**) (811 mg; 2,32 mmol; 1 eq.) dans 20 mL d'un mélange eau : acétone (1:1), sont ajoutés  $OsO_4$  (4% dans eau; 284  $\mu$ L; 46,4  $\mu$ mol; 0,02 eq.) et la NMO (627 mg; 4,64 mmol; 2 eq.). Le milieu est laissé sous agitation pendant 48 heures à température ambiante

jusqu'à conversion totale. La solution est alors extraite avec 3 x 40 mL de  $CH_2Cl_2$ . Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide pour donner le composé (**II-38**) (854 mg ; 2,22 mmol) avec un rendement de 96%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,85-2,11 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 3,01 (bs, 2H, OH), 3,57 (d,  $J_{AB}$  = 11,5 Hz, ½ AB, H<sub>5</sub>), 3,78 (d,  $J_{AB}$  = 11,5 Hz, ½ AB, H<sub>5</sub>), 3,84-3,95 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 4,81-4,99 (m, 4H, H<sub>7</sub>) 5,01 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7,11-7,30 (M, 4H, H<sub>9,10</sub>), 7,63-7,85 (M, 4H, H<sub>12,13</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 31,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 33,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 65,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 74,4 (C, C<sub>2</sub>), 74,9 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 112,3 (CH, C<sub>1</sub>), 123,4 (2 CH, C<sub>12</sub>), 128,4 (4 CH, C<sub>9</sub> et C<sub>10</sub>), 132,5 (2C, C<sub>11</sub>), 134,1 (2 CH, C<sub>13</sub>), 139,4 (2C, C<sub>8</sub>), 168,3 (2C, C<sub>6</sub>).

**Pf :** 156,1℃.

#### Composé II-39



C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub> MM 423,46 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 83% Rf : 0,20 (EP/AcOEt : 80/20)

A une solution de (**II-38**) (925 mg ; 2,41 mmol ; 1 eq.) dans 25 mL de  $CH_2CI_2$  sont ajoutés le 2,2diméthoxypropane (593 µL ; 4,83 mmol ; 2 eq.) et l'APTS (23 mg ; 0,12 mmol ; 0,05 eq.). Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le milieu est hydrolysé avec 5 mL d'une solution saturée en NaHCO<sub>3</sub>. Les phases sont alors séparées et la phase aqueuse est extraite avec du  $CH_2CI_2$  (3 x 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est purifié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 80/20 puis 50/50) pour donner le composé (**II-39**) (847 mg ; 2,00 mmol) avec un rendement de 83%.

**RMN**<sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,46 (s, 3H, H<sub>15</sub>), 1,50 (s, 3H, H<sub>15</sub>), 2,10 (ddd, *J* = 6,4, 3,9 et 2,6 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 3,88 (ddd, *J* = 6,4, 3,9, et 2,1 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 3,93 (d, *J<sub>AB</sub>* = 9,0 Hz, ½ AB, H<sub>5</sub>), 4,18 (d, *J<sub>AB</sub>* = 9,0 Hz, ½ AB, H<sub>5</sub>), 4,86-5,02 (M, 5H, H<sub>1,7</sub>), 7,12-7,28 (M, 4H, H<sub>9,10</sub>), 7,62-7,88 (M, 4H, H<sub>12,13</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 26,7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>), 27,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>), 32,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 33,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 70,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 74,4 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 83,1 (C, C<sub>2</sub>), 110,8 (C, C<sub>14</sub>), 110,9 (CH, C<sub>1</sub>), 123,3 (2 CH, C<sub>12</sub>), 128,2 (4 CH, C<sub>9</sub> et C<sub>10</sub>), 132,5 (2 C, C<sub>11</sub>), 134,0 (2 CH, C<sub>13</sub>), 139,5 (2 C, C<sub>8</sub>), 168,4 (2 C, C<sub>6</sub>).

**IR**: 3412, 3052, 2987, 2847, 1771, 1722, 1449, 1372, 1265, 1198, 1105, 1060, 736.



C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub> MM 303,31 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 98% Rf : 0,25 (EP/AcOEt : 80/20)

Une solution de (**II-40**) (500 mg ; 1,18 mmol ; 1 eq.) et de PdO (1,4 mg ; 11,8  $\mu$ mol ; 0,01 eq.) dans 1,2 mL de THF est chauffée à 100°C sous une atmosphère de 20 bars d'hydrogène dans un autoclave jusqu'à conversion totale (environ 20 heures). Le milieu est alors refroidi puis filtré sur coton. Le résidu est lavé avec de l'Et<sub>2</sub>O. Le filtrat est évaporé sous pression réduite pour donner l'aldéhyde (**II-40**) (350 mg ; 1,15 mmol) avec un rendement de 98%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,37 (s, 6H, H<sub>7</sub>), 2,11 (ddd, *J* = 14,0,7,9 et 2,3 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 3,77 (ddd, *J* = 14,0, 7,9 et 1,3 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 3,85 (d, *J<sub>AB</sub>* = 9,1 Hz, ½ AB, H<sub>5</sub>), 4,13 (d, *J<sub>AB</sub>* = 9,0 Hz, ½ AB, H<sub>5</sub>), 7,68-7,39 (M, 4H, H<sub>10,11</sub>), 9,67 (s, 1H, H<sub>1</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 26,6 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 32,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 33,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 70,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 86,4 (C, C<sub>2</sub>), 112,2 (C, C<sub>6</sub>), 123,5 (2 CH, C<sub>10</sub>), 132,5 (2C, C<sub>9</sub>), 134,3 (2 CH, C<sub>11</sub>), 168,4 (2 C, C<sub>8</sub>), 203,0 (CH, C<sub>1</sub>).

# Composé II-41



C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Si MM 342,55 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 93% Rf : 0,35 (EP/AcOEt : 90/10)

Le 2,2-diméthyl-1,3-propanediol (4,16 g ; 40,00 mmol ; 1 eq.) est mis en solution dans le THF fraîchement distillé, puis le mélange est refroidi à 0°C. L'hydrure de sodium (60% dans l'huile ; 1,60 g ; 40,00 mmol ; 1 eq.) est alors ajouté. Le mélange réactionnel est ensuite agité à 0°C pendant 45 minutes. Le TBDPSCI (11,0 g ; 40 mmol ; 1 eq.) est alors ajouté à 0°C, sous courant d'azote et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 10 heures. La réaction et arrêtée par ajout d'eau (50 mL), puis de l'Et<sub>2</sub>O (50 mL) est ajouté. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'Et<sub>2</sub>O (3 x 50 mL). Les phases organiques sont réunies et lavées avec 20 mL d'eau puis par 20 mL d'eau saturée en NaCl, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le résidu est purifié sur purifié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 95/5) pour donner le composé (**II-41**) (12,74 g ; 37,2 mmol) avec un rendement de 93%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 0,90 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 1,07 (s, 9H, H<sub>6</sub>), 3,48 (s, 2H, H<sub>1</sub>), 3,51 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 7,40-7,45 (m, 6H, H<sub>aro.</sub>), 7,65-7,68 (m, 4H, H<sub>aro.</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 19,3 (C, C<sub>5</sub>), 21,6 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 27,0 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 37,2 (C, C<sub>2</sub>), 71,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 72,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 127,9 (4 CH, C<sub>aro.</sub>), 129,9 (2 CH, C<sub>aro.</sub>), 133,2 (2 C, C<sub>aro.</sub>), 135,8 (4 CH, C<sub>aro.</sub>). **IR** : 3435, 3071, 3043, 2967, 2857, 1472, 1427, 1265, 1197, 1112.



C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Si MM 340,53 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 97% Rf : 0,90 (EP/AcOEt : 90/10)

A une solution de PCC (11,99 g ; 55,6 mmol ; 1,5 eq.), de célite (12 g), de MgSO<sub>4</sub> (12 g) dans 190 mL de DCM, est additionnée une solution du composé (**II-41**) (12,7 g ; 37,1 mmol ; 1 eq.) dans 20 mL de DCM. La solution noircit au bout de quelques secondes. La réaction, est laissée sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. 200 mL d'Et<sub>2</sub>O sont ajoutés et le liquide est décanté de la gomme noire. Le résidu insoluble est lavé avec 3 x 200 mL d'Et<sub>2</sub>O et les phases organiques réunies sont filtrées sur célite. Après évaporation sous pression réduite, une huile légèrement brune est obtenue avec un rendement de 97%. Le composé est engagé dans l'étape suivante sans purification supplémentaire.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,04 (s, 9H, H<sub>6</sub>), 1,07 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 3,64 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 7,36-7,44 (M, 6H, H<sub>aro.</sub>), 7,62-7,64 (M, 4H, H<sub>aro.</sub>), 9,60 (s, 1H, H<sub>1</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 18,7 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 19,4 (C, C<sub>5</sub>), 26,9 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 48,5 (C, C<sub>2</sub>), 69,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 127,9 (4 CH, C<sub>aro.</sub>), 129,9 (2 CH, C<sub>aro.</sub>), 133,2 (2 C, C<sub>aro.</sub>), 135,7 (4 CH, C<sub>aro.</sub>), 205,8 (CH, C<sub>1</sub>). **IR** : 3071, 2961, 2931, 2858, 1732, 1472, 1428, 1112.

#### Composé II-43



C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>3</sub>SSi MM 457,70 g/mol Aspect : huile jaune Rdt : 98% Rf : 0,35 (EP/AcOEt : 90/10)

A une solution de L-cystéine (1,57 g ; 9,8 mmol ; 1,2 eq.) dans 20 mL de MeOH est ajouté goutte à goutte SOCI<sub>2</sub> (1,06 mL ; 14,7 mmol ; 1,8 eq.) à 0°C. Le milieu r éactionnel est laissé remonté à température ambiante puis porté à reflux pendant 3 heures. Le solvant est alors évaporé et le résidu est dissous dans 12 mL d'un mélange eau : éthanol (1:1). NaHCO<sub>3</sub> (2,05g ; 24,5 mmol ; 3 eq.) est ajouté et le milieu est agité pendant 10 minutes à température ambiante. L'aldéhyde (**II-42**) (2,78 g ; 8,2 mmol ; 1 eq.) est alors ajouté et la réaction est laissée sous agitation à température ambiante pendant 6 heures. 100 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sont alors ajoutés, et après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite par 2 x 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques sont réunies, lavées par de l'eau (50 mL) puis par une solution d'eau saturée en NaCl (50 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous pression réduite pour donner le composé (**II-43**) (3,67 g ; 8,0 mmol) qui est engagé dans l'étape suivante sans purification supplémentaire.

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 7:3

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 0.92$ -1,14 (M, 12H, H<sub>4,6</sub>), 1,19 (s, 3H, H<sub>4</sub>), 2,67-2,79 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 3,06 (dd,  $J_{AB} = 10.5$  Hz, J = 6.5 Hz,  $\frac{1}{2}$  AB, 0.5H, H<sub>8</sub>), 3,15 (dd,  $J_{AB} = 10.5$  Hz, J = 4.6 Hz,  $\frac{1}{2}$  AB, 0.5H, H<sub>8</sub>), 3,29-3,42 (m, 2H, 1.5)

H<sub>3</sub>), 3,71-3,79 (m, 3H, H<sub>10</sub>), 3,79-3,86 (m, 0,7H, H<sub>7</sub>), 3,89-3,96 (m, 0,3H, H<sub>7</sub>), 4,73 (s, 0,7H, H<sub>1</sub>), 4,92 (s, 0,3H, H<sub>1</sub>), 7,35-7,47 (M, 6H, H<sub>aro.</sub>), 7,66-7,76 (M, 4H, H<sub>aro.</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 19,4 (C, C<sub>5</sub>), 22,7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 23,4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 27,0 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 37,0, 37,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 38,9, 40,2 (C, C<sub>2</sub>), 52,4, 52,5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 65,3, 65,8 (CH, C<sub>7</sub>), 70,8, 70,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 77,6, 79,8 (CH, C<sub>1</sub>), 127,7, 127,8 (4 CH, C<sub>aro.</sub>), 129,7, 129,8 (2 CH, Caro.), 133,2, 133,4 (2 C, C<sub>aro.</sub>), 135,7, 135,8 (4 CH, C<sub>aro.</sub>)

**IR**: 3314, 1747, 1482, 1359, 1196, 1175, 1152, 1113, 826.

#### Préparation de MnO<sub>2</sub> hautement actif

A une solution de KMnO<sub>4</sub> (64 g) dans 800 mL d'eau à 70°C est ajoutée avec p récautions une solution de MnCl<sub>2</sub> (80g) dans 800 mL d'eau préalablement chauffée à 70°C. La solution est agitée à cette température pendant 2 heures puis à température ambiante pendant 10 heures. Le mélange est alors filtré sur fritté et le résidu est rincé avec plusieurs volumes d'une solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> puis avec plusieurs volumes d'eau jusqu'à atteindre un pH neutre. La gomme obtenue est alors séchée à l'étuve à 110°C pendant 48 heures. Un concassage du solide obtenu permet alors d'obtenir 80 g de poudre de MnO<sub>2</sub> hautement actif.

#### Composé II-44



C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>SSi MM 453,57 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 52% Rf : 0,35 (EP/AcOEt : 90/10)

Une solution de MnO<sub>2</sub> (14,9 g ; 171 mmol ; 20 eq.) dans 200 mL de benzène est portée à reflux avec un appareillage Dean Stark pendant 12 heures. Une solution de thiazolidine (**II-43**) (3,92 g ; 8,56 mmol ; 1 eq.) dans de la pyridine distillée (1,74 mL ; 21,5 mmol ; 2,5 eq.) est ajoutée. Après 12 heures de reflux le milieu réactionnel est laissé remonter à température ambiante puis filtré sur célite et concentré sous vide. Le résidu est alors purifié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 95/15) pour donner le thiazole (**II-44**) (2,0 g ; 4,4 mmol) avec un rendement de 52%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,01 (s, 9H, H<sub>6</sub>), 1,49 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 3,76 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 3,95 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 7,30-7,45 (M, 6H, H<sub>aro.</sub>), 7,52-7,61 (M, 4H, H<sub>aro.</sub>), 8,05 (s, 1H, H<sub>8</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta = 19,4$  (C, C<sub>5</sub>), 25,5 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 26,9 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 43,5 (C, C<sub>2</sub>), 52,5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 72,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 127,4 (CH, C<sub>8</sub>), 127,8 (4 CH, C<sub>aro.</sub>), 129,8 (2 CH, C<sub>aro.</sub>), 133,3 (2 C, C<sub>aro.</sub>), 135,7 (4 CH, C<sub>aro.</sub>), 146,2 (C, C<sub>9</sub>), 162,4 (C, C<sub>7</sub>), 178,9 (C, C<sub>1</sub>).

**IR**: 1735, 1484, 1430, 1244, 1220, 1118, 1105, 910.



C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>SSi MM 425,66 g/mol Aspect : solide blanc Rdt : 95% Rf : 0,30 (EP/AcOEt : 80/20)

A une solution de LiAlH<sub>4</sub> (328 mg ; 8,66 mmol ; 2 eq.) dans 30 mL d'Et<sub>2</sub>O anhydre, est ajoutée sous courant d'azote et à 0°C une solution de (**II-44**) (1,96 g ; 4,33 mmol ; 1 eq.) dans 20 mL d'Et<sub>2</sub>O anhydre. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, 328  $\mu$ L d'eau, 328  $\mu$ L d'une solution de soude 2 M puis 656  $\mu$ L d'eau sont ajoutés à 0°C. Apr ès une heure d'agitation à température ambiante, les sels d'alumine sont filtrés et le filtrat récupéré est évaporé sous vide pour donner le thiazole (**II-45**) (1,75 g ; 4,11 mmol) avec un rendement de 95%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,01 (s, 9H, H<sub>6</sub>), 1,45 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 2,77 (bs, 1H, OH), 3,73 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 4,72 (s, 2H, H<sub>9</sub>), 7,04 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 7,30-7,45 (M, 6H, H<sub>aro.</sub>), 7,52-7,60 (M, 4H, H<sub>aro.</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 19,5 (C, C<sub>5</sub>), 25,5 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 26,9 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 43,3 (C, C<sub>2</sub>), 61,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 72,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 113,7 (CH, C<sub>8</sub>), 127,8 (4 CH, C<sub>aro.</sub>), 129,8 (2 CH, C<sub>aro.</sub>), 133,5 (2 C, C<sub>aro.</sub>), 135,7 (4 CH, C<sub>aro.</sub>), 155,5 (C, C<sub>7</sub>), 178,8 (C, C<sub>1</sub>).

**IR** : 3385, 2929, 2853, 1468, 1428, 1194, 1112, 1055, 909, 823, 702. **Pf** : 106℃.

# Composé II-46



C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>BrNOSSi MM 488,56 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 90% Rf : 0,45 (EP/AcOEt : 95/5)

A une solution de l'alcool (**II-46**) (2 g ; 4,70 mmol ; 1 eq.), de 2,6-lutidine (218  $\mu$ L, 1,88 mmol ; 0,4 eq.) et de PPh<sub>3</sub> (2,09 g ; 8,00 mmol ; 1,7 eq.) dans 50 mL de MeCN, est ajouté CBr<sub>4</sub> (2,65 g ; 8,00 mmol ; 1,7 eq.) à 0°C. Après 30 minutes d'agitation à temp érature ambiante, la solution est hydrolysée par 10 mL d'une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée. La phase aqueuse est extraite par de l'Et<sub>2</sub>O (3 x 10mL). Les phases organiques sont réunies et lavées par 5 mL d'eau puis par 5 mL d'une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est alors purifié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 97/3), pour donner le composé (**II-46**) (2,06 g ; 4,23 mmol) avec un rendement de 90%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 0,99 (s, 9H, H<sub>6</sub>), 1,44 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 3,73 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 4,56 (s, 2H, H<sub>9</sub>), 7,17 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 7,31-7,43 (M, 6H, H<sub>aro.</sub>), 7,52-7,61 (M, 4H, H<sub>aro.</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 19,5 (C, C<sub>5</sub>), 25,5 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 26,9 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 27,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 43,3 (C, C<sub>2</sub>), 72,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 117,0 (CH, C<sub>8</sub>), 127,8 (4 CH, C<sub>aro.</sub>), 129,8 (2 CH, C<sub>aro.</sub>), 133,5 (2 C, C<sub>aro.</sub>), 135,7 (4 C, C<sub>aro.</sub>), 151,5 (C, C<sub>7</sub>), 178,8 (C, C<sub>1</sub>).

**IR**: 3070, 2930, 2857, 1471, 1427, 1214, 1112, 1058, 824, 740, 702.

## Composé II-47



C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>BrNOS MM 250,16 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 71% Rf : 0,15 (EP/AcOEt : 80/20)

A une solution du comosé (**II-46**) (54 mg ; 0,11 mmol ; 1 eq.) dans 1 mL de  $CH_3CN$  est ajoutée à 0°C une solution de HF.Pyridine (8 µL ; 0,44 mmol ; 4 eq.). Le milieu est agité à température ambiante pendant 20 heures. Le solvant est évaporé sous vide et le brut obtenu est purifié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 70/30) pour isoler le composé (**II-47**) (19 mg ; 78 µmol) avec un rendement de 71%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,41 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 3,72 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 4,54 (s, 2H, H<sub>7</sub>), 7,19 (s, 1H, H<sub>6</sub>). **RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 26,1 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 27,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 40,9 (C, C<sub>2</sub>), 71,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 116,6 (CH, C<sub>6</sub>), 151,3 (C, C<sub>5</sub>), 180,0 (C, C<sub>1</sub>). **IR** : 3401, 2919, 1198, 1055.

# Composé II-48



C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>BrNOS MM 248,14 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 67% Rf : 0,60 (EP/AcOEt : 80/20)

A une solution de l'alcool (**II-47**) (50 mg; 0,20 mmol; 1 eq.) dans 2 mL de  $CH_2CI_2$  est ajouté le periodinane de Dess Martin (15% en masse, 514 µL; 0,24 mmol; 1,2 eq.) à 0°C. Le milieu est agité à température ambiante pendant 3 heures. 1 mL d'une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée et 1 mL d'une solution de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite par 3 x 5 mL de  $CH_2CI_2$ . Les phases organiques sont séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est purifié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 95/ 5) pour donner l'aldéhyde (**II-48**) (33 mg; 0,13 mmol) avec un rendement de 67%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,59 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 4,58 (s, 2H, H<sub>7</sub>), 7,29 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 9,69 (s, 1H, H<sub>3</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 26,3 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 27,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 52,3 (C, C<sub>2</sub>), 118,2 (CH, C<sub>6</sub>), 152,9 (C, C<sub>5</sub>), 172,9 (C, C<sub>1</sub>), 200,0 (CH, C<sub>3</sub>).

**IR :** 2934, 2927, 2710, 1736, 1199.



C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O MM 194,31 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 51% Rf : 0,55 (EP/AcOEt : 97/3)

Le magnésium (9,13 g ; 400 mmol ; 8 eq.) et une paille d'iode sont placés dans un ballon sous atmosphère d'azote. Une solution de bromure d'allyle (17,4 mL ; 200 mmol ; 4 eq.) dans 185 mL d'Et<sub>2</sub>O fraîchement distillé est ajoutée afin de recouvrir le magnésium. Le milieu est porté à ébullition par chauffage jusqu'à décoloration complète de la solution, sans agitation. Le reflux est entretenu par ajout au goutte à goutte de la solution de bromure d'allyle. A la fin de l'ajout, la solution est portée à reflux avec agitation pendant 20 minutes. A une solution de *D*-(+)-camphre (7,63 g ; 50 mmol ; 1 eq.) dans 315 mL d'Et<sub>2</sub>O, est ajoutée au goutte à goutte la solution de l'organomagnésien préalablement préparé, en prélevant à la seringue le surnageant. La solution est agitée à température ambiante pendant 12 heures. Le milieu réactionnel est hydrolysé avec 200 mL d'une solution de NH<sub>4</sub>CI saturée. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec 3 x 50 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 100 mL d'une solution de NaCI saturée, puis séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et enfin évaporées sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 95/5). Le bon diastéréoisomère est isolé (5g ; 25.7 mmol) avec un rendement de 51%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 0.78$  (s, 6H, H<sub>8</sub>), 1,02 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 0,98-1,12 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 1,38-1,45 (M, 3H, H<sub>5,6</sub>), 1,62-1,78 (M, 3H, H<sub>3</sub> et OH), 1,96 (dt, J = 13,2 et 3,8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 2,28 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 5,14 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 5,93 (ddt, J = 17,1,10,4 et 7,4 Hz, 1H, H<sub>11</sub>).

## Composé II-50



C<sub>11</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>Si MM 218,41 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 85% Rf : 0,50 (EP/AcOEt : 90/10)

Le 2,2-diméthyl-1,3-propanediol (2,5 g ; 24,0 mmol ; 1 eq.) est mis en solution dans le THF fraîchement distillé (200 mL), puis le mélange est refroidi à 0°C. L'hydrure de sodium (60% dans l'huile ; 961 mg ; 24,0 mmol ; 1 eq.) est ajouté. Le mélange réactionnel est ensuite agité à 0°C pendant 45 minutes. Le TBSCI (3,96 g ; 26,4 mmol ; 1,1eq.) est alors ajouté à 0°C, et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 10 heures. La réaction est arrêtée par ajout de 50 mL d'eau, puis 50 mL d'Et<sub>2</sub>O sont ajoutés. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec 2 x 50 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques sont réunies et lavées avec de l'eau (50 mL) puis par de l'eau saturée en NaCl (50 mL). Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, le milieu est filtré puis

concentré. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 95/5) afin d'obtenir la molécule souhaitée avec un rendement de 85%.

**RMN<sup>1</sup>H** :  $\delta$  = 0,06 (s, 6H, H<sub>5</sub>), 0,88 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 0,90 (s, 9H, H<sub>7</sub>), 3,46 (4H, s, H<sub>1</sub> et H<sub>3</sub>). **RMN** <sup>13</sup>C :  $\delta$  = -5,6 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 18,2 (C, C<sub>2</sub>), 21,5 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 26,0 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 36,5 (C, C<sub>2</sub>), 71,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 72,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>).

**IR**: 3391, 2956, 2928, 2859, 1472, 1257, 1097, 836.

## Composé II-51



C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>Si MM 216,39 g/mol Aspect : huile jaune Rdt : 96% Rf : 0,80 (EP/AcOEt : 90/10)

A une solution de PCC (6,55 g ; 30,4 mmol ; 1,5 eq.), de célite (6 g), de MgSO<sub>4</sub> (6 g) dans 200 mL de DCM, est additionnée en une fois une solution du composé (**II-50**) (4,43 g ; 20,3 mmol ; 1 eq.) dans 20 mL de DCM. La solution noircit au bout de quelques secondes. La réaction est laissée sous agitation à température ambiante pendant 5 heures. 300 mL d'Et<sub>2</sub>O sont ajoutés et le liquide est décanté de la gomme noire. Le résidu insoluble est lavé avec 3 x 100 mL d'Et<sub>2</sub>O et les phases organiques réunies sont filtrées sur célite. Après évaporation sous pression réduite, une huile légèrement brune est obtenue avec un rendement de 96%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 0,02 (s, 6H, H<sub>5</sub>), 0,86 (s, 9H, H<sub>7</sub>), 1,03 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 3,59 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 9,55 (s, 1H, H<sub>1</sub>). **RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -3,5 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 18,3 (C, C<sub>6</sub>), 18,6 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 25,8 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 48,2 (C, C<sub>2</sub>), 68,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 206,3 (CH, C<sub>1</sub>).

**IR**: 2957, 2931, 2858, 1733, 1473, 1258, 1104, 838.

#### Composé II-52



C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Si MM 258,47 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 88% Rf : 0,40 (EP/AcOEt : 95/5)

A une solution de l'aldéhyde (**II-52**) (1,04 g ; 4,80 mmol ; 1 eq.) dans 24 mL d'un mélange THF : NH<sub>4</sub>Cl sat. (1:1) sont ajoutés le zinc (468 mg ; 7,21 mmol ; 1,5 eq.) puis le bromure d'allyle (626 mg ; 7,21 mol ; 1,5 eq.) à 0°C. La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 10 heures, puis filtrée sur fritté. Le THF est évaporé sous pression réduite et la phase aqueuse est extraite par 3 x 20 mL d'AcOEt. Les phases organiques ont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le brut obtenu est purifié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 95/5) pour donner le composé (**II-52**) (1,09 g ; 4,22 mmol) avec un rendement de 88%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 0,06 (s, 6H, H<sub>8</sub>), 0,83 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 0,89 (s, 9H, H<sub>10</sub>), 0,90 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 2,04-2,14 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 2,23-2,31 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 3,47 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 3,53 (dd, *J* = 12,4 et 2,6 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 5,06-5,14 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 5,93 (dddd, *J* = 17,1, 10,2, 7,4 et 6,4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -5,6 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 18,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 18,9 (C, C<sub>9</sub>), 22,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 25,9 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 38,4 (C, C<sub>5</sub>), 73,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 78,2 (CH, C<sub>4</sub>), 116,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 136,9 (CH, C<sub>2</sub>). **IR** : 3497, 3072, 2957, 2931, 2859, 1473, 1256, 1093, 837.

## Composé II-53



C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> MM 144,21 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 95% Rf : 0,50 (EP/AcOEt : 50/50)

A une solution du composé (**II-52**) (1,10 g ; 4,27 mmol ; 1 eq.) dans 50 mL de THF, est ajouté le fluorure de tétrabutylammonium (1 M dans le THF ; 5,13 mL ; 5,13 mmol ; 1,2 eq.). La réaction est laissée sous agitation à température ambiante pendant 4 heures. Le THF est alors évaporé sous pression réduite puis le résidu obtenu est purifié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 90/10 puis 50/50) pour donner le diol (**II-53**) (585 mg ; 4,05 mmol) avec un rendement de 95%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 0.91$  (s, 3H, H<sub>7</sub>), 0.92 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 2.02-2.13 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 2.34-2.41 (m, 3H, H<sub>3</sub> et 2 OH), 3.48 (d, J = 10.7 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 3.53 (dd, J = 10.6 et 2.1 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.55 (d, J = 10.7 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 5.15-5.20 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 5.44 (ddt, J = 17.3, 9.2 et 7.1 Hz, H<sub>2</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 18,8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 22,9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 36,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 38,3 (C, C<sub>5</sub>), 72,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 78,0 (CH, C<sub>4</sub>), 118,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>); 136,0 (CH, C<sub>2</sub>).

**IR**: 3367, 3077, 2962, 2874, 1641, 1473, 1429, 1065, 1040, 912.

# Composé II-54



C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> MM 262,34 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 80% Rf : 0,60 (EP/AcOEt : 80/20)

A une solution du diol (**II-53**) (1,25 g ; 8,73 mmol ; 1 eq.) dans 80 mL de THF, est ajouté le *para*anisaldéhyde (1,27 mL ; 10,48 mmol ; 1,2 eq.) et l'APTS (83 mg ; 0,43 mmol ; 0,05 eq.). La solution est portée à reflux pendant 15 heures puis hydrolysée avec 10 mL d'une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée. La phase organique est évaporée sous vide et la phase aqueuse est extraite par 3 x 30 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont alors réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 95/5) pour donner le composé (**II-54**) (1,83 g ; 6,98 mmol) avec un rendement de 80%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 0.72$  (s, 3H, H<sub>7</sub>), 1,06 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 2,17 (t, J = 6.5 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 3,44-3,64 (m, 3H, H<sub>4.6</sub>), 3,72 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 4,94-5,06 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 5,35 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 5,85 (ddt, J = 17.1, 10,1 et 6,8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 6,81 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 7,36 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H<sub>10</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 18,6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 21,9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 33,1 (C, C<sub>5</sub>), 34,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 55,6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>), 79,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 85,5 (CH, C<sub>4</sub>), 101,9 (CH, C<sub>8</sub>), 113,9 (2 CH, C<sub>11</sub>), 116,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 127,7 (2 CH, C<sub>10</sub>), 131,7 (C, C<sub>9</sub>), 136,3 (CH, C<sub>2</sub>), 160,1 (C, C<sub>12</sub>).

## Composé II-55



C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> MM 264,36 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 82% Rf : 0,40 (EP/AcOEt : 80/20)

A une solution du composé (**II-54**) (1,78 g ; 6,80 mmol ; 1 eq.) dans 50 mL de  $CH_2Cl_2$  anhydre, est ajouté à 0°C le DIBAL (1 M dans heptane ; 7,48 mL ; 7,48 mmol ; 1,1 eq.). La solution est agitée pendant 2 heures à température ambiante, puis est hydrolysée avec 20 mL d'eau à 0°C. Après filtration sur fritté, les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par 3 x 20 mL de  $CH_2Cl_2$ . Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 85/15) pour donner le composé (**II-55**) (1,47 g ; 5,57 mmol) avec un rendement de 82%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 0.88$  (s, 3H, H<sub>7</sub>), 0.98 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 2,28-2,50 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 3,31 (d,  $J_{AB} = 10.9$  Hz, ½ AB, H<sub>6</sub>), 3,36 (dd, J = 7.5 et 3,8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3,57 (d,  $J_{AB} = 10.9$  Hz, ½ AB, H<sub>6</sub>), 3,79 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 4,41 (d,  $J_{AB} = 10.5$  Hz , ½ AB, H<sub>8</sub>), 4,61 (d,  $J_{AB} = 10.5$  Hz , ½ AB, H<sub>8</sub>), 5,05-5,18 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 5,95 (ddt, J = 17.0, 9,8 et 7,4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 6,86 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 7,25 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H<sub>10</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 20,7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 23,4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 35,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 39,9 (C, C<sub>5</sub>), 55,6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>16</sub>), 71,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 73,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 86,6 (CH, C<sub>4</sub>), 114,1 (2 CH, C<sub>11</sub>), 116,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 129,7 (2 CH, C<sub>10</sub>), 130,6 (C, C<sub>9</sub>), 137,0 (CH, C<sub>2</sub>), 159,5 (C, C<sub>12</sub>).



C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> MM 262,34 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 88% Rf : 0,15 (EP/AcOEt : 95/5)

A une solution de PCC (815 mg ; 3,79 mmol ; 2 eq.), de célite (800 mg), de MgSO<sub>4</sub> (800 mg) dans 10 mL de DCM, est additionnée en une fois une solution du composé (**II-55**) (500 mg ; 1,89 mmol ; 1 eq.) dans 10 mL de DCM. La solution noircit au bout de quelques secondes. La réaction est laissée sous agitation à température ambiante pendant 5 heures. 100 mL d'Et<sub>2</sub>O sont ajoutés et le liquide est décanté de la gomme noire. Le résidu insoluble est lavé avec 3 x 100 mL d'Et<sub>2</sub>O et les phases organiques réunies sont filtrées sur célite. Les solvants sont évaporés sous pression réduite, et le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 95/5) pour donner l'aldéhyde (**II-56**) (436 mg ; 1,66 mmol) avec un rendement de 88%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,05 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 1,12 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 2,31-2,36 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 3,59 (dd, *J* = 6,2 et 4,9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3,79 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 4,39 (d, *J<sub>AB</sub>* = 10,9 Hz, ½ AB, H<sub>8</sub>), 4,60 (d, *J<sub>AB</sub>* = 10,9 Hz, ½ AB, H<sub>8</sub>), 5,06-5,17 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 5,86 (ddt, *J* = 17,0, 9,9 et 7,2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 6,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 7,21 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 9,55 (s, 1H, H<sub>6</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 17,9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 19,6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 35,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 51,2 (C, C<sub>5</sub>), 55,4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>), 73,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 82,5 (CH, C<sub>4</sub>), 113,9 (2 CH, C<sub>11</sub>), 117,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 129,5 (2 CH, C<sub>10</sub>), 130,6 (C, C<sub>9</sub>), 135,8 (CH, C<sub>2</sub>), 159,4 (C, C<sub>12</sub>), 206,0 (CH, C<sub>6</sub>).



Composé II-57

C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>S MM 379,51 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 51% Rf : 0,45 (EP/AcOEt : 80/20)

A une solution de L-cystéine (54 mg; 0,34 mmol; 1,2 eq.) dans MeOH (1 mL) est ajouté goutte à goutte SOCI₂ (37 µL; 0,52 mmol; 1,8 eq.) à 0°C. Le milieu réactionn el est laissé remonté à température ambiante puis porté à reflux pendant 3 heures. Le solvant est alors évaporé et le résidu est dissous dans 0,5 mL d'un mélange eau : éthanol (1:1). NaHCO<sub>3</sub> (72 mg; 0,86 mmol; 3 eq.) est ajouté et le milieu est agité pendant 10 minutes à température ambiante. L'aldéhyde (**II-56**) (75 mg;

0,29 mmol ; 1 eq.) est alors ajouté et la réaction est laissée sous agitation à température ambiante pendant 6 heures. 10 mL de  $CH_2Cl_2$  sont alors ajoutés, et après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite par 2 x 10 mL de  $CH_2Cl_2$ . Les phases organiques sont réunies, lavées par de l'eau (10 mL) puis par une solution d'eau saturée en NaCl (10 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 90/10) pour donner la thiazolidine (**II-57**) (56 mg ; 0,14 mmol) avec un rendement de 51%.

#### Mélange de quatre diastéréoisomères

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 0,89-1,21 (m, 6H, H<sub>11</sub>), 2,24-2,51 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 2,58-2,80 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 2,95-3,16 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 3,21-3,45 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3,68-3,82 (M, 6H, H<sub>10,17</sub>), 4,02-4,20 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 4,42-4,54 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 4,57-4,67 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 4,72-4,95 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 4,96 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 5,05 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 5,90-6,11 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 6,82-6,91 (m, 2H, H<sub>15</sub>), 7,23-7,34 (m, 2H, H<sub>14</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 19,5, 19,6, 20,3, 20,4, 20,9, 21,1, 21,1 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>11</sub>), 35,5 (CH<sub>2</sub>), 35,7 (CH<sub>2</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 37,0 (CH<sub>2</sub>), 41,4, 41,9, 42,7, 43,7 (C, C<sub>5</sub>), 52,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 55,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>17</sub>), 64,7, 64,9, 65,0 (CH, C<sub>8</sub>), 72,7, 72,9, 73,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 77,9, 78,8 (CH, C<sub>6</sub>), 83,1, 83,4, 85,3 (CH, C<sub>4</sub>), 113,4, 113,5 (2 CH, C<sub>15</sub>), 116,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 128,9, 129,0 (2 CH, C<sub>14</sub>), 130,7, 130,8 (C, C<sub>13</sub>), 136,5, 136,6, 136,7 (CH, C<sub>2</sub>), 158,8, 158,9 (C, C<sub>16</sub>), 171,3, 171,7, 172,0 (C, C<sub>9</sub>).

#### Composé II-58



C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>S MM 375,48 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 12% Rf : 0,35 (EP/AcOEt : 80/20)

Une solution de MnO<sub>2</sub> (2,61 g ; 30 mmol ; 30 eq.) dans 8 mL de benzène est portée à reflux avec un appareillage Dean Stark pendant 12 heures. Une solution de thiazolidine (**II-57**) (379 mg ; 1 mmol ; 1 eq.) dans la pyridine distillée (0,2 mL ; 2,5 mmol ; 2,5 eq.) est ensuite ajoutée. Après 12 heures de reflux le milieu réactionnel est laissé remonter à température ambiante puis filtré sur célite. Le filtrat obtenu est concentré sous vide. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 90/10). Le thiazole (**II-58**) (45 mg ; 0,12 mmol) est isolé avec un rendement de 12%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,46 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 1,52 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 2,16-2,31 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 3,78 (s, 3H, H<sub>17</sub>), 3,76-3,85 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3,93 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 4,20 (d,  $J_{AB}$  = 10,7 Hz, ½ AB, H<sub>12</sub>), 4,49 (d,  $J_{AB}$  = 10,7 Hz, ½ AB, H<sub>12</sub>), 4,97-5,08 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 5,84 (ddt, J = 17,1, 10,0 et 7,2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H, H<sub>15</sub>), 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 2H, H<sub>14</sub>), 8,07 (s, 1H, H<sub>7</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 24,8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>11</sub>), 25,7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>11</sub>), 36,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 46,5 (C, C<sub>5</sub>), 52,6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 55,5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>17</sub>), 74,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 85,8 (CH, C<sub>4</sub>), 113,9 (2 CH, C<sub>15</sub>), 117,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 127,6 (CH, C<sub>7</sub>), 129,5 (2 CH, C<sub>14</sub>), 130,9 (C, C<sub>13</sub>), 136,2 (CH, C<sub>2</sub>), 146,3 (C, C<sub>8</sub>), 159,3 (C, C<sub>16</sub>), 162,5 (C, C<sub>9</sub>), 179,8 (C, C<sub>6</sub>).

## Composé II-59



C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>S MM 347,47 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 70% Rf : 0,30 (EP/AcOEt : 60/40)

A une solution du composé (**II-59**) (52 mg ; 0,14 mmol ; 1eq.) dans 2 mL d'Et<sub>2</sub>O anhydre, est ajouté à 0°C LiAlH<sub>4</sub> (10,5 mg ; 0,27 mmol ; 2 eq.). La solution est agitée pendant 4 heures à température ambiante jusqu'à conversion totale. 10  $\mu$ L d'eau, 10  $\mu$ L de NaOH 2 M puis 20  $\mu$ L d'eau sont alors ajoutés au milieu. La solution est agitée pendant 45 minutes. Le précipité est filtré sous vide et le filtrat est évaporé *in vacuo*. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 40/60) pour donner le composé (**II-59**) (34 mg ; 0,10 mmol) avec un rendement de 70%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,42 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 1,48 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 2,18-2,28 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 3,04 (bs, 1H, OH), 3,71-3,79 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3,79 (s, 3H, H<sub>16</sub>) 4,23 (d, *J<sub>AB</sub>* = 10,5 Hz, ½ AB, H<sub>11</sub>), 4,49 (d, *J<sub>AB</sub>* = 10,5 Hz, ½ AB, H<sub>11</sub>), 4,73 (s, 2H, H<sub>9</sub>), 4,98-5,11 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 5,83 (ddt, *J* = 17,1, 10,2 et 7,2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 6,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H<sub>14</sub>), 7,06 (s, 1H, H<sub>7</sub>), 7,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H<sub>13</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 24,8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 25,4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 36,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 46,2 (C, C<sub>5</sub>), 55,6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>16</sub>), 61,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 74,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 86,3 (CH, C<sub>4</sub>), 113,9 (2 CH, C<sub>14</sub>), 114,1 (CH, C<sub>7</sub>), 116,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 129,6 (2 CH, C<sub>13</sub>), 131,1 (C, C<sub>12</sub>), 136,5 (CH, C<sub>2</sub>), 155,8 (C, C<sub>8</sub>), 159,3 (C, C<sub>15</sub>), 179,8 (C, C<sub>6</sub>).

# Composé II-60



C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>2</sub>S MM 410,37 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 80% Rf : 0,55 (EP/AcOEt : 60/40)

A une solution de l'alcool (**II-59**) (34 mg ; 0,10 mmol ; 1 eq.), de 2,6-lutidine (5  $\mu$ L, 39  $\mu$ mol ; 0,4 eq.) et de PPh<sub>3</sub> (43 mg ; 0,17 mmol ; 1,7 eq.) dans 1 mL de MeCN, est ajouté CBr<sub>4</sub> (55 mg ; 0,17 mmol ; 1,7

eq.) à 0°C. Après une heure d'agitation à températu re ambiante, la solution est hydrolysée par 5 mL d'une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée. La phase aqueuse est extraite par 3 x 5 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques sont réunies et lavées par 5 mL d'eau puis par 5 mL d'une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est alors purifié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 90/10), pour donner le composé (**II-160**) (32 mg ; 0,08 mmol) avec un rendement de 80%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,42 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 1,45 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 2,15-2,30 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 3,72-3,81 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3,80 (s, 3H, H<sub>16</sub>), 4,23 (d,  $J_{AB}$  = 10,2 Hz, ½ AB, H<sub>11</sub>), 4,51 (d,  $J_{AB}$  = 10,2 Hz, ½ AB, H<sub>11</sub>), 4,53 (s, 2H, H<sub>9</sub>), 4,95-5,11 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 5,83 (ddt, J = 16,9, 10,1 et 7,1 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H<sub>14</sub>), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H<sub>13</sub>), 7,18 (s, 1H, H<sub>7</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 24,6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 25,6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 27,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>) 36,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 45,3 (C, C<sub>5</sub>), 55,5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>16</sub>), 74,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 86,1 (CH, C<sub>4</sub>), 114,0 (2 CH, C<sub>14</sub>), 116,5 (CH, C<sub>7</sub>), 116,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 129,2 (2 CH, C<sub>13</sub>), 131,0 (C, C<sub>12</sub>), 136,3 (CH, C<sub>2</sub>), 151,8 (C, C<sub>8</sub>), 159,5 (C, C<sub>15</sub>), 179,9 (C, C<sub>6</sub>).

#### Composé II-61



C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> MM 261,27 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 98% Rf : 0,20 (EP/AcOEt : 50/50)

Une solution du composé (**II-3**) (15 mg ; 43,1 µmol ; 1eq.) dans 1 mL d'un mélange THF : HCl 1 M (1:1) est portée à reflux pendant 10 heures. Le milieu est alors refroidi puis extrait avec 3 x 5 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtréés puis évaporées sous vide pour donner le composé (**II-61**) (11 mg ; 42 µmol) avec un rendement de 98%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,88-2,05 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 2,87 (bs, 2H, OH), 3,47 (s, 2H, H<sub>5</sub>), 3,81 (t, *J* = 7,0 Hz, H<sub>4</sub>), 5,15 (dd, 1H, *J* = 10,9 et 0,7 Hz, H<sub>10</sub>), 5,35 (dd, 1H, *J* = 17,3 et 0,7 Hz, H<sub>10</sub>), 5,75 (dd, 1H, *J* = 17,3 et 10,9 Hz, H<sub>1</sub>), 7,68-7,85 (M, 4H, H<sub>8,9</sub>).

#### Composé II-65



C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>Si MM 228,40 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 50% Rf : 0,50 (EP/AcOEt : 95/5)

A une solution de bromure de méthyle de triphénylphosphonium (959 mg ; 2,68 mmol ; 1,5 eq.) dans 20 mL de THF est ajouté à 0°C et sous un courant d'Argon le *n*-Buli (1,3 M dans l'hexane; 1,79 mL ; 2,32 mmol ; 1,3 eq.). La solution est agitée 10 minutes à 0°C puis 45 minutes à température ambiante. Le milieu est de nouveau refroidi à 0°C puis une so lution de l'aldéhyde (**II-67**) (412 mg ; 1,79 mmol ; 1

eq.) dans 20 mL de THF est ajoutée goutte à goutte. Le milieu est agité à température ambiante pendant trente minutes puis est hydrolysé par ajout de 20 mL d'une solution de NH<sub>4</sub>Cl saturée. La phase aqueuse est extraite par 3 x 20 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 20 mL d'eau puis par 20 mL de saumure. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, le milieu est filtré puis concentré. Une purification par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 98/2) permet de recueillir la molécule souhaitée (204 mg ; 0,89 mmol) avec un rendement de 50%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = -0,01 (s, 6H, H<sub>6</sub>), 0,83 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 1,72-1,99 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 2,60 (d,  $J_{AB}$  = 5,5 Hz, ½ AB, H<sub>5</sub>), 2,83 (d,  $J_{AB}$  = 5,5 Hz, ½ AB, H<sub>5</sub>), 3,67 (td, J = 6,7 et 1,7 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 5,13 (dd, J = 10,7 Hz et 1,1 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 5,27 (dd, J = 17,1 et 1,1 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 5,73 (dd, J = 17,1 et 10,1 Hz, 1H, H<sub>1</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -5,3 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 18,3 (C, C<sub>7</sub>), 26,0 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 55,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 56,8 (C, C<sub>2</sub>), 59,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 116,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 137,7 (CH, C<sub>1</sub>).

## Composé II-66





A une solution du  $\gamma$ -hydroxyaldéhyde (**II-8**) (4,20 g ; 42,0 mmol ; 1 eq.) dans 150 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, sont ajoutés l'imidazole (3,43 g ; 50,4 mmol ; 1,2 eq.), la DMAP (154 mg ; 1,3 mmol ; 0,03 eq.) et le TBSCl (7,59 g ; 50,4 mmol ; 1,2 eq.). La solution est agitée trente minutes à température ambiante puis 100 mL d'eau sont ajoutés. La phase aqueuse est alors extraite avec 3 x 100 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organique sont réunies, lavées par 50 mL de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 95/5) pour donner l'aldéhyde (**II-66**) (4,85 g ; 22,7 mmol) avec un rendement de 54%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 0,02$  (s, 6H, H<sub>6</sub>), 0,87 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 2,47 (t, J = 6,4 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 3,69 (t, J = 6,4 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 6,06 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 6,37 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 9,53 (s, 1H, H<sub>1</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -5,4 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 18,2 (C, C<sub>7</sub>), 25,9 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 31,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 61,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 135,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 147,1 (C, C<sub>2</sub>), 194,4 (CH, C<sub>1</sub>).

IR: 2956, 2930, 2858, 1693, 1472, 1462, 1256, 1101, 1055, 925, 835, 776.

#### Composé II-67



C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>Si MM 230,38 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 50% Rf : 0,25 (EP/AcOEt : 95/5)

A une solution de l'aldéhyde (**II-66**) (759 mg ; 3,54 mmol ; 1 eq.) dans 35 mL de MeOH est ajouté le complexe  $H_2O_2$ -urée (35% massique ; 2,95 g ; 10,64 mmol ; 3 eq.). Après dissolution totale du

complexe, une solution de NaOH 1 M (1 mL ; 1 mmol ; 0,3 eq.) est ajoutée à 0°C. Après trois heures d'agitation à température ambiante, 10 mL de saumure sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite par 3 x 50 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Une purification par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 95/5) permet d'isoler l'aldéhyde (**II-67**) (407 mg ; 1,77 mmol) avec un rendement de 50%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 0,02 (s, 6H, H<sub>6</sub>), 0,84 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 1,98-2,12 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 3,01 (d,  $J_{AB}$  = 4,9 Hz, ½ AB, H<sub>5</sub>), 3,13 (d,  $J_{AB}$  = 9,7 Hz, ½ AB, H<sub>4</sub>), 3,69-3,81 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 8,93 (s, 1H, H<sub>1</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -5,4 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 18,3 (C, C<sub>7</sub>), 25,9 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 31,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 50,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 58,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 59,4 (C, C<sub>2</sub>), 198,9 (CH, C<sub>1</sub>).

## Composé II-68



C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>Si MM 216,39 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 79% Rf : 0,15 (EP/AcOEt : 95/5)

A une solution de l'aldéhyde (**II-66**) (1,03 g ; 4,80 mmol ; 1 eq.) et de CeCl<sub>3</sub>.7H<sub>2</sub>O (1,97 g ; 5,28 mmol ; 1,1 eq.) dans 12 mL de MeOH est ajouté par portions et à 0°C NaBH<sub>4</sub> (199 mg ; 5,28 mmol ; 1,1 eq.). Après 30 minutes d'agitation à 0°C, 30 mL d'eau son t ajoutés avec précautions. La phase aqueuse est alors extraite par 3 x 50 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques sont réunies, lavées par 20 mL de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées pour donner l'alcool (**II-68**) (820 mg ; 3,79 mmol) avec un rendement de 79%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 0.07$  (s, 6H, H<sub>6</sub>), 0.89 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 2.34 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 2.78 (bs, 1H, OH), 3.75 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 4.07 (s, 2H, H<sub>1</sub>), 4.90 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 5.05 (s, 1H, H<sub>5</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -5,4 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 18,3 (C, C<sub>7</sub>), 25,7 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 37,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 63,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 66,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 112,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 146,9 (C, C<sub>2</sub>).

**IR**: 3366, 2929, 2858, 1472, 1255, 1099, 900, 835, 776.

#### Composé II-69



C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>Si MM 228,40 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 95% Rf : 0,40 (EP/AcOEt : 95/5)

Une solution d'époxyde vinylique (46 mg ; 0,20 mmol ; 1 eq.) et de catalyseur de Grubbs de première génération ( $G_I$ ) (4,2 mg ; 5,1 µmol ; 2,5 mol%) dans 2 mL de DCM est portée à reflux pendant six heures. La solution est alors refroidie puis concentrée. Le brut obtenu est purifié par une chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 98/2) pour donner l'aldéhyde (**II-69**) (43 mg ; 0,19 mmol) avec un rendement de 95%.
**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 0,00$  (s, 6H, H<sub>6</sub>), 0,86 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 2,01 (d, J = 7,0 Hz, 3H, H<sub>9</sub>), 2,50 (t, J = 6,6 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 3,61 (t, J = 6,6 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 6,67 (q, J = 7,0 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 9,37 (s, 1H, H<sub>5</sub>). **RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta = -5,2$  (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 15,4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>), 18,4 (C, C<sub>7</sub>), 26,0 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 27,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 61,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 141,7 (C, C<sub>2</sub>), 152,0 (CH, C<sub>1</sub>), 195,1 (CH, C<sub>5</sub>). **IR** : 2946, 2929, 2857, 1685, 1472, 1256, 1131, 836.

**HRMS :** (CI) 229,1619 (M+H<sup>+</sup>, C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>Si, théorique 229,1624).

### Composé II-75



C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S MM 269,36 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 98% Rf : 0,20 (EP/AcOEt : 90/10)

**Par allylation de Barbier** : A une solution de l'aldéhyde (**II-85**) (3,53 g ; 15,5 mmol ; 1 eq.) dans 50 mL d'un mélange THF : NH<sub>4</sub>CI sat. (1:1) sont ajoutés le zinc (4,04 g ; 62,2 mmol ; 4 eq.) puis le bromure d'allyle (5,40 mL ; 62,2 mmol ; 4 eq.) à 0°C. La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 48 heures, puis filtrée sur fritté. Le THF est évaporé sous pression réduite et la phase aqueuse est extraite par 3 x 50 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le brut obtenu est purifié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 80/20) pour donner le composé (**II-75**) (4,09 g ; 15,2 mmol) avec un rendement de 98%.

**Par réduction énantiosélective de Corey-Bakshi-Shibata** : Une solution de (*S*)-2-méthyl-CBSoxazaborolidine (1 M dans le toluène ; 48 µL ; 48 µmol ; 0,1 eq.) et de BH<sub>3</sub>.Me<sub>2</sub>S (1 M dans le DCM ; 480 µL ; 480 µmol ; 1 eq.) dans le DCM (5 mL) est agitée à 0°C pendant 30 minutes. Une solution de la cétone (**II-91**) (128 mg ; 0,48 mmol ; 1 eq.) dans 5 mL de DCM est alors ajoutée goutte à goutte au pousse seringue sur une période de 2 heures. Le milieu est agité à 0°C pendant 4 heures puis 5 mL de MeOH sont ajoutés goutte à goutte. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 90/10) pour donner l'alcool (**II-75**) (31 mg ; 0,12 mmol) avec un rendement de 24% et un excès énantiomérique de 4% (mesuré par HPLC chirale).

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,41 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 1,45 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 1,93-2,03 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 2,24-2,36 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3,68-3,76 (M, 4H, H<sub>3,12</sub>), 3,81 (s, 2H, H<sub>10</sub>), 5,02-5,12 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 5,90 (ddt, J = 17,0, 10,3 et 7,1 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7,07 (s, 1H, H<sub>9</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 24,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 26,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 36,4 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>4,10</sub>), 44,5 (C, C<sub>2</sub>), 51,8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 77,6 (CH, C<sub>3</sub>), 114,7 (CH, C<sub>9</sub>), 116,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 135,9 (CH, C<sub>5</sub>), 147,7 (C, C<sub>8</sub>), 170,4 (C, C<sub>11</sub>), 178,5 (C, C<sub>1</sub>). **IR** : 3422, 2966, 1740, 1640, 1523, 1436, 1161, 1052, 914.



C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>SSi MM 463,24 g/mol Aspect : huile brune Rdt : 91% Rf : 0,50 (EP/AcOEt : 90/10)

A une solution de PCC (1,01 g ; 4,70 mmol ; 2 eq.), de célite (1 g), de MgSO<sub>4</sub> (1 g) dans 25 mL de DCM, est additionnée une solution du composé (**II-41**) (1,00 g ; 2,35 mmol ; 1 eq.) dans 5 mL de DCM. La réaction est laissée sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. 100 mL d'Et<sub>2</sub>O sont ajoutés et le liquide est décanté de la gomme noire. Le résidu insoluble est lavé avec 3 x 200 mL d'Et<sub>2</sub>O et les phases organiques réunies sont filtrées sur célite. Après évaporation sous pression réduite, l'aldéhyde (**II-76**) (990 mg ; 2,13 mmol) est obtenu avec un rendement de 91%. Le composé est engagé dans l'étape suivante sans purification supplémentaire.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,03 (s, 9H, H<sub>6</sub>), 1,49 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 3,76 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 7,30-7,46 (M, 6H, H<sub>aro.</sub>), 7,52-7,61 (M, 4H, H<sub>aro.</sub>), 8,09 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 10,01 (s, 1H, H<sub>9</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 19,3 (C, C<sub>5</sub>), 25,3 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 26,7 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 43,5 (C, C<sub>2</sub>), 72,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 127,1 (CH, C<sub>8</sub>), 127,7 (4 CH, C<sub>aro.</sub>), 129,7 (2 CH, C<sub>aro.</sub>), 133,0 (2 C, C<sub>aro.</sub>), 135,6 (4 CH, C<sub>aro.</sub>), 154,3 (C, C<sub>7</sub>), 179,4 (C, C<sub>1</sub>), 185,0 (C, C<sub>9</sub>).

## Composé II-77



C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>SSi MM 451,70 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 35% (E + Z) Rf : 0,65 (E) ; 0,50 (Z) (EP/AcOEt : 90/10)

A une suspension de (méthoxy-méthyl)-triphényl-phosphonium (2,19 g ; 6,38 mmol ; 4,5 eq.) dans 10 mL de THF anhydre est ajouté à 0°C le *n*-BuLi (1,4 M dans l'hexane ; 4,05 mL ; 5,67 mmol ; 4 eq.). Après une heure d'agitation à température ambiante, la solution est de nouveau refroidie à 0°C puis une solution de l'aldéhyde (**II-76**) (656 mg ; 1,41 mmol ; 1 eq.) dans 5 mL de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte. La solution est agitée à température ambiante pendant 3 heures puis est hydrolysée par ajout de 10 mL d'une solution saturée en NH<sub>4</sub>Cl. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 10 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 10 mL de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est purifié par une chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 97/3) pour donner les éthers d'enol (*(E)*-II-77) (80 mg ; 0,17 mmol) et (*(Z)*-II-77) (137 mg ; 0,31 mmol) avec des rendements respectifs de 13% et 22%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** ((*E*)-II-77) :  $\delta$  = 1,01 (s, 9H, H<sub>6</sub>), 1,46 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 3,70 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 3,76 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 5,86 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 6,69 (s, 1H, H<sub>10</sub>), 7,32-7,46 (M, 6H, H<sub>aro.</sub>), 7,48 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 7,56-7,64 (M, 4H, H<sub>aro.</sub>).

**RMN** <sup>1</sup>**H** ((*Z*)-II-77) :  $\delta$  = 1,01 (s, 9H, H<sub>6</sub>), 1,45 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 3,73 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 3,82 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 5,68 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 6,25 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 7,32-7,45 (M, 6H, H<sub>aro.</sub>), 7,48 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 7,54-7,62 (M, 4H, H<sub>aro.</sub>).

## Composé II-78



C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>SSi MM 437,67 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 9% Rf : 0,15 (EP/AcOEt : 90/10)

A une solution de (**II-77**) (25 mg ; 55,4 µmol ; 1 eq.) et de Nal (8,3 mg ; 55,4 µmol ; 1 eq.) dans 1 mL de MeCN distillé est ajouté à température ambiante et sous courant d'argon le TMSCI (7 µL ; 55,5 µmol ; 1 eq.). Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le milieu est hydrolysé par ajout de 2 mL d'une solution saturée en Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 5 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Après purification sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 90/10), l'aldéhyde (**II-78**) (2,1 mg ; 4,9 µmol) est obtenu avec un rendement de 9%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 0,99 (s, 9H, H<sub>6</sub>), 1,45 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 3,74 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 3,83 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 7,02 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 7,31-7,45 (M, 6H, H<sub>aro.</sub>), 7,53-7,62 (M, 4H, H<sub>aro.</sub>), 9,81 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H, H<sub>10</sub>).

## Composé II-79



C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NOSSi MM 421,67 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 62% Rf : 0,40 (EP/AcOEt : 90/10)

A une solution de bromure de méthyle de triphénylphosphonium (2,20 g ; 6,17 mmol ; 1,5 eq.) dans 30 mL de THF est ajouté à 0°C et sous un courant d'Arg on le *n*-Buli (1,3 M dans l'hexane; 4,74 mL ; 6,17 mmol ; 1,5 eq.). La solution est agitée 10 minutes à 0°C puis 45 minutes à TA. Le milieu est de nouveau refroidi à 0°C puis une solution de l'aldéh yde (**II-76**) (1,74 g ; 4,11 mmol ; 1 eq.) dans 10 mL de THF est ajoutée goutte à goutte. Le milieu est agité à TA pendant une heure puis est hydrolysé par ajout de 20 mL d'une solution de NH<sub>4</sub>Cl saturée. La phase aqueuse est extraite par 3 x 20 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 10 mL d'eau puis par 10 mL de saumure. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, le milieu est filtré puis concentré. Une purification par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 97/3) permet de recueillir l'oléfine (**II-79**) (1,07 g ; 2,53 mmol) avec un rendement de 62%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,02 (s, 9H, H<sub>6</sub>), 1,49 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 3,78 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 5,36 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 6,08 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 6,75 (dd, *J* = 15,6 et 10,7 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 7,01 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 7,32-7,44 (M, 6H, H<sub>aro.</sub>), 7,56-7,66 (M, 4H, H<sub>aro.</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 19,4 (C, C<sub>5</sub>), 25,4 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 26,8 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 43,3 (C, C<sub>2</sub>), 72,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 114,4 (CH, C<sub>8</sub>), 116,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 127,7 (4 CH, C<sub>aro.</sub>), 129,6 (2 CH, C<sub>aro.</sub>), 130,2 (CH, C<sub>9</sub>), 133,5 (2 C, C<sub>aro.</sub>), 135,7 (4 CH, C<sub>aro.</sub>), 153,6 (C, C<sub>7</sub>), 177,8 (C, C<sub>1</sub>).

### Composé II-82



C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Si MM 503,75 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : quantitatif Rf : 0,50 (EP/AcOEt : 75/25)

A une solution de l'alcool (**II-45**) (136 mg ; 0,32 mmol ; 1 eq.) dans 5 mL de  $CH_2Cl_2$ , sont ajoutés à 0°C le chlorure de mésyle (32 µL ; 0,42 mmol ; 1,3 eq.) puis  $Et_3N$  (59 µL ; 0,42 mmol ; 1,3 eq.). Après une heure d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé sous vide et le résidu est dissous dans 10 mL d' $Et_2O$  et 5 mL d'une solution de NH<sub>4</sub>Cl saturée. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec 3 x 10 mL d' $Et_2O$ . Les phases organiques sont réunies, lavées par 10 mL de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide pour donner le composé (**II-82**) (160 mg ; 0,32 mmol) avec un rendement quantitatif. Le brut obtenu est engagé dans l'étape suivante sans purification supplémentaire.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\bar{\delta}$  = 1,00 (s, 9H, H<sub>6</sub>), 1,45 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 2,96 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 3,73 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 5,32 (s, 2H, H<sub>9</sub>), 7,32 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 7,33-7,43 (M, 6H, H<sub>aro.</sub>), 7,52-7,73 (M, 4H, H<sub>aro.</sub>).

### Composé II-83



C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>OSSi MM 434,67 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 66% Rf : 0,20 (EP/AcOEt : 90/10)

A une solution de (**II-82**) (153 mg; 0,30 mmol; 1 eq.) dans 3 mL de DMSO est ajouté à 0°C le cyanure de potassium (59 mg; 0,91 mmol; 3 eq.). Après une heure d'agitation à température ambiante, 5 mL d'eau et 5 mL d'AcOEt sont ajoutés. Après la séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec 3 x 10 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, lavées par de 2 x 5 mL de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées. Le brut obtenu est purifié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 95/5) pour donner le composé (**II-83**) (86 mg; 0,19 mmol) avec un rendement de 66% sur les deux étapes.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,01 (s, 9H, H<sub>6</sub>), 1,44 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 3,73 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 3,84 (s, 2H, H<sub>9</sub>), 7,18 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 7,35-7,46 (M, 6H, H<sub>aro.</sub>), 7,52-7,62 (M, 4H, H<sub>aro.</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 19,4 (C, C<sub>5</sub>), 20,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 25,4 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 26,8 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 43,3 (C, C<sub>2</sub>), 72,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 115,5 (CH, C<sub>8</sub>), 127,7 (4 CH, C<sub>aro.</sub>), 129,7 (2 CH, C<sub>aro.</sub>), 133,4 (2 C, C<sub>aro.</sub>), 135,7 (4 CH, C<sub>aro.</sub>), 143,9 (C, C<sub>7</sub>), 179,5 (C, C<sub>1</sub>).

### Composé II-84



C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S MM 229,30 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 85% Rf : 0,20 (EP/AcOEt : 70/30)

Une solution de (**II-83**) (150 mg ; 0,34 mmol ; 1 eq.) et de TMSCI (175  $\mu$ L ; 1,38 mmol ; 4 eq.) dans 3 mL de MeOH est chauffée à 50°C pendant 15 heures. La solution est alors refroidie, puis 5 mL d'une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée est ajoutée goutte à goutte. La phase aqueuse est extraite par 3 x 20 mL de DCM. Les phases organiques sont réunies, lavées par 10 mL de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées pour donner l'alcool (**II-84**) (66 mg ; 0,28 mmol) avec un rendement de 85%. <u>Note</u> : le même produit est obtenu de façon identique à partir de (**II-90**), avec un rendement de 96%. **RMN** <sup>1</sup>H :  $\delta$  = 1,38 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 3,68 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 3,72 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 3,79 (s, 2H, H<sub>7</sub>), 7,06 (s, 1H, H<sub>6</sub>). **RMN** <sup>13</sup>C :  $\delta$  = 26,1 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 42,1 (C, C<sub>2</sub>), 52,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>), 71,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 114,8 (CH, C<sub>6</sub>), 147,6 (C, C<sub>5</sub>), 170,7 (C, C<sub>8</sub>), 178,8 (C, C<sub>1</sub>). **IR** : 3412, 2956, 2252, 1738, 1437, 1253, 1051, 910, 733.

### Composé II-85



C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S MM 227,28 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 94% Rf : 0,10 (EP/AcOEt : 90/10)

**Protocole au periodinane de Dess Martin** : L'alcool (**II-84**) (1,47 g ; 6,42 mmol ; 1 eq.) est mis en solution dans le  $CH_2Cl_2$  anhydre (30 mL) à 0°C sous atmosphère d'argon. Le périodinane de Dess Martin (15% en masse, 16 mL ; 7,70 mmol ; 1,2 eq.) est ajouté et la solution est agitée pendant une heure à température ambiante. La réaction est alors arrêtée par l'ajout d'un mélange 1:1 d'une solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> et en Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec 3 x 20 mL de DCM. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (20 mL) puis une solution saturée en NaCl (20 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous vide. L'aldéhyde (**II-85**) (1,34 g ; 5,90 mmol) est isolé avec un rendement de 94% après purification sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 90/10).

**Protocole à l'IBX** : A une solution de (**II-84**) (4,37 g ; 19,1 mmol ; 1 eq.) dans 60 mL de THF distillé est ajouté une solution d'IBX (8,00 g ; 28,7 mmol ; 1,5 eq.) dans du DMSO (20 mL). Après 6 heures d'agitation, 50 mL d'eau sont ajoutés au milieu. La solution est alors filtrée sur célite et le résidu insoluble est lavé avec du DCM (3 x 20 mL). La phase aqueuse est extraite par du DCM (3 x 20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (3 x 50 mL). Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, le milieu est filtré puis concentré. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 90/10) afin d'obtenir la molécule souhaitée (3,98 g ; 17,6 mmol) avec un rendement de 92%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,53 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 3,69 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 3,81 (s, 2H, H<sub>7</sub>), 7,15 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 9,64 (s, 1H, H<sub>3</sub>). **RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 22,5 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 36,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 51,4 (C, C<sub>2</sub>), 51,7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>), 116,1 (CH, C<sub>6</sub>), 148,9 (C, C<sub>5</sub>), 170,3 (C, C<sub>8</sub>), 171,3 (C, C<sub>1</sub>), 199,3 (C, C<sub>3</sub>).

# Composé II-86



C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>SSi MM 333,56 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 98% Rf : 0,40 (EP/AcOEt : 90/10)

Procédure de formation de thiazolidine appliquée à la cystéine et à l'aldéhyde (**II-51**) (8,81 g ; 40,7 mmol)

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 3:1

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = -0,02-0,07 (m, 6H, H<sub>5</sub>), 0,82-0,91 (M, 12H, H<sub>4,7</sub>), 1,12 (s, 3H, H<sub>4</sub>), 2,57-2,67 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 2,99 (dd,  $J_{AB}$  = 10,5 Hz, J = 6,5 Hz, ½ AB, 0,5H, H<sub>9</sub>), 3,11 (dd,  $J_{AB}$  = 10,5 Hz, J = 4,1 Hz, ½ AB, 0,5H, H<sub>9</sub>), 3,17-3,27 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 3,68-3,73 (m, 3H, H<sub>11</sub>), 3,83-3,89 (m, 0,75H, H<sub>8</sub>), 4,17 (dd, J = 6,5 et 4,1 Hz, 0,25H, H<sub>8</sub>), 4,55 (s, 0,75H, H<sub>1</sub>), 4,72 (s, 0,25H, H<sub>1</sub>)

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -5,7, -5,6, -3,6 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 18,2, 18,3 (C, C<sub>6</sub>), 22,9, 23,8 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 25,8, 25,9 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 36,8, 37,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 38,2, 39,4 (C, C<sub>2</sub>), 52,2, 52,3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>11</sub>), 65,2, 65,8 (CH, C<sub>8</sub>), 69,9, 70,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 80,4 (CH, C<sub>1</sub>), 171,4, 172,3 (C, C<sub>10</sub>).

**IR**: 2955, 2851, 1747, 1471, 1362, 1255, 1095, 838, 776.

### Composé II-87



C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>SSi MM 329,53 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 51% Rf : 0,40 (EP/AcOEt : 90/10)

Procédure de déshydrogénation au MnO<sub>2</sub> appliquée à la thiazolidine (II-86) (5 g ; 15 mmol)

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\bar{\delta}$  = -0,02 (s, 6H, H<sub>5</sub>), 0,85 (s, 9H, H<sub>7</sub>), 1,44 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 3,67 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 3,92 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 8,07 (s, 1H, H<sub>9</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -5,6 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 18,1 (C, C<sub>6</sub>), 25,3 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 25,8 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 43,2 (C, C<sub>2</sub>), 52,3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>11</sub>), 71,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 127,3 (CH, C<sub>9</sub>), 145,9 (C, C<sub>10</sub>), 162,2 (C, C<sub>8</sub>), 178,7 (C, C<sub>1</sub>). **IR** : 2956, 2857, 1739, 1724, 1471, 1249, 1102, 1055, 838.

## Composé II-88



C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>SSi MM 301,52 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 98% Rf : 0,10 (EP/AcOEt : 90/10)

Procédure de réduction au LiAlH<sub>4</sub> appliquée à l'ester (**II-87**) (8,63 g ; 26,2 mmol)

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\bar{\delta}$  = -0,04 (s, 6H, H<sub>5</sub>), 0,84 (s, 9H, H<sub>7</sub>), 1,38 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 3,34 (bs, 1H, OH) 3,64 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 4,72 (s, 2H, H<sub>10</sub>), 7,02 (s, 1H, H<sub>9</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -5,5 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 18,3 (C, C<sub>6</sub>), 25,3 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 25,9 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 43,0 (C, C<sub>2</sub>), 60,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 71,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 113,9 (CH, C<sub>9</sub>), 155,5 (C, C<sub>8</sub>), 178,9 (C, C<sub>1</sub>). **IR** : 3366, 2929, 1530, 1471, 1361, 1256, 1107, 838.

### Composé II-89



C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Si MM 379,61 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 99% Rf : 0,10 (EP/AcOEt : 90/10)

A une solution de l'alcool (**II-88**) (7,36 g ; 24,4 mmol ; 1 eq.) dans 120 mL de  $CH_2CI_2$ , sont ajoutés à 0°C le chlorure de mésyle (2,46 mL ; 31,8 mmol ; 1,3 eq.) puis  $Et_3N$  (4,45 mL ; 31,8 mmol ; 1,3 eq.). Après une heure d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé sous vide et le résidu est dissous dans 100 mL d' $Et_2O$  et 50 mL d'une solution de  $NH_4CI$  saturée. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec 3 x 50 mL d' $Et_2O$ . Les phases organiques sont réunies, lavées par 50 mL de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide pour donner le composé (**II-89**) (9,26 g ; 24,4 mmol), engagé sans purification supplémentaire dans l'étape suivante.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\bar{\delta}$  = -0,02 (s, 6H, H<sub>5</sub>), 0,84 (s, 9H, H<sub>7</sub>), 1,39 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 3,02 (s, 3H, H<sub>11</sub>) 3,65 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 5,32 (s, 2H, H<sub>10</sub>), 7,29 (s, 1H, H<sub>9</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -5,6 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 18,2 (C, C<sub>6</sub>), 25,3 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 25,8 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 38,4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>11</sub>), 43,1 (C, C<sub>2</sub>), 67,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 71,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 119,1 (CH, C<sub>9</sub>), 147,8 (C, C<sub>8</sub>), 179,2 (C, C<sub>1</sub>). **IR** : 2957, 2929, 2857, 1372, 1361, 1176, 1105, 836.



C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>OSSi MM 310,53 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 87% Rf : 0,30 (EP/AcOEt : 90/10)

A une solution de (**II-89**) (9,26 g ; 24,4 mmol ; 1 eq.) dans 120 mL de DMSO est ajouté à 0°C le cyanure de potassium (4,76 g ; 73,2 mmol ; 3 eq.). Après une heure d'agitation à température ambiante, 50 mL d'eau et 50 mL d'AcOEt sont ajoutés. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec 3 x 100 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, lavées par 2 x 50 mL de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées. Le brut obtenu est purifié sur gel de silice (éluant EP / AcOEt : 95 / 5) pour donner le composé (**II-90**) (6,59 g ; 21,2 mmol).

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\bar{\delta}$  = -0,03 (s, 6H, H<sub>5</sub>), 0,84 (s, 9H, H<sub>7</sub>), 1,37 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 3,64 (s, 3H, H<sub>3</sub>) 3,86 (s, 2H, H<sub>10</sub>), 7,15 (s, 1H, H<sub>9</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -5,5 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 18,3 (C, C<sub>6</sub>), 20,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 25,3 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 25,8 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 43,1 (C, C<sub>2</sub>), 71,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 115,4 (CH, C<sub>9</sub>), 117,1 (C, C<sub>11</sub>), 143,8 (C, C<sub>8</sub>), 179,5 (C, C<sub>1</sub>). **IR** : 2957, 2928, 2857, 1524, 1475, 1259, 1108, 836.

# Composé II-91



C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>S MM 267,34 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 60% Rf : 0,30 (EP/AcOEt : 90/10)

L'alcool (**II-75**) (217 mg ; 0,81 mmol ; 1 eq.) est mis en solution dans le  $CH_2CI_2$  anhydre (8 mL) à 0°C sous atmosphère d'argon. Le périodinane de Dess Martin (15% en masse ; 2 mL ; 0,97 mmol ; 1,2 eq.) est ajouté et la solution est agitée pendant 2 heures à température ambiante. La réaction est alors arrêtée par l'ajout d'un mélange 1:1 d'une solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> et en Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du  $CH_2CI_2$  (3 x 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (10 mL) puis une solution saturée en NaCl (10 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous vide. La cétone (**II-91**) (129 mg ; 0,48 mmol) est isolée avec un rendement de 60% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10).

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,58 (s, 6H, H<sub>7</sub>), 3,16 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 3,68 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 3,81 (s, 2H, H<sub>10</sub>), 4,93 (dd, *J* = 17,1 et 1,5 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 5,03 (dd, *J* = 10,2 et 1,5 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 5,77 (ddt, *J* = 17,1, 10,2 et 6,8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7,13 (s, 1H, H<sub>9</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 25,3 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 42,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 52,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 53,6 (C, C<sub>2</sub>), 116,4 (CH, C<sub>9</sub>), 118,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 131,1 (CH, C<sub>5</sub>), 148,9 (C, C<sub>8</sub>), 170,8 (C, C<sub>11</sub>), 173,6 (C, C<sub>1</sub>), 207,6 (C, C<sub>3</sub>). **IR** : 3412, 2980, 1742, 1715, 1642, 1523, 1436, 1166, 1052, 922, 746.



C<sub>9</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>Si MM 190,36 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 85% Rf : 0,20 (EP/AcOEt : 95/5)

A une solution de 1,3-propanediol (1,80 mL ; 25,0 mmol ; 1eq.) dans 250 mL de THF anhydre, est ajouté NaH (60% dans l'huile ; 1 g ; 25 mmol ; 1 eq.) à 0°C. La solution est agitée à température ambiante pendant 45 minutes et un épais précipité blanc se forme. Le TBSCI (4,14 g ; 27,5 mmol, 1,1 eq.) est alors ajouté et la solution est laissée sous agitation pendant 12 heures à température ambiante. Le milieu est hydrolysé par ajout de 50 mL d'une solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub> saturée. Le THF est évaporé sous vide et la phase aqueuse est extraite par 3 x 100 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 50 mL d'eau puis par 50 mL de saumure. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, le milieu est filtré puis concentré. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 95/5) afin d'obtenir le composé (**II-92**) (4,03 g ; 21,3 mmol) avec un rendement de 85%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 0,04 (s, 6H, H<sub>3</sub>), 0,86 (s, 9H, H<sub>1</sub>), 1,74 (quint, 2H, *J* = 5,6 Hz, H<sub>5</sub>), 3,75 (t, 2H, *J* = 5,6 Hz, H<sub>6</sub>), 3,79 (t, 2H, *J* = 5,6 Hz, H<sub>4</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -5,2 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>), 18,5 (C, C<sub>2</sub>), 26,2 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 34,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 62,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 63,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>).

## Composé II-93



C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>Si MM 188,34 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 85% Rf : 0,60 (EP/AcOEt : 90/10)

A une solution du composé (**II-92**) (4,0 g ; 21,1 mmol ; 1 eq.), de célite (9 g) et de MgSO<sub>4</sub> (9g) dans 150 mL de  $CH_2Cl_2$  est ajouté le PCC (9,0 g ; 42,2 mmol ; 2 eq.). La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 15 heures. 150 mL d'Et<sub>2</sub>O sont ajoutés et le liquide est décanté de la gomme noire. La solution est alors filtrée sur célite et le résidu insoluble est lavé avec de l'Et<sub>2</sub>O (3 x 150 mL). Le filtrat est évaporé sous vide pour donner le composé (**II-93**) (3,36 g ; 17,8 mmol) avec un rendement de 85%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 0,06 (s, 6H, H<sub>3</sub>), 0,87 (s, 9H, H<sub>1</sub>), 2,59 (t, 2H, *J* = 5,8 Hz, H<sub>5</sub>), 3,98 (t, 2H, *J* = 5,8 Hz, H<sub>4</sub>), 9,79 (s, 1H, H<sub>6</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -5,0 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>), 18,4 (C, C<sub>2</sub>), 26,2 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 43,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 68,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 202,2 (CH, C<sub>9</sub>).



C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>Si MM 216,39 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 45% Rf : 0,15 (EP/AcOEt : 95/5)

A une solution du composé (**II-93**) (2,10 g ; 11,1 mmol ; 1 eq.) dans 50 mL de THF distillé est ajoutée à 0°C et sous Ar, une solution de magnésien du brom ure de vinyle (0,7 M dans THF ; 24 mL ; 16,7 mmol ; 1,5 eq.). Après 2 heures d'agitation à 0°C, le milieu est hydrolysé par ajout de 30 mL d'une solution aqueuse de NH<sub>4</sub>Cl saturée. Le THF est évaporé sous vide et la phase aqueuse est extraite par 3 x 30 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 20 mL d'eau puis par 20 mL de saumure. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, le milieu est filtré puis concentré. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 95/5) afin d'obtenir la molécule souhaitée (1,08 g ; 4,99 mmol) avec un rendement de 45%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 0,05 (s, 6H, H<sub>3</sub>), 0,87 (s, 9H, H<sub>1</sub>), 1,64-1,82 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 3,51 (bs,1H, OH), 3,72-3,89 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 4,28-4,40 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 5,07 (dd, 1H, *J* = 10,5 et 1,5 Hz, H<sub>8</sub>), 5,25 (dd, 1H, *J* = 15,6 et 1,5 Hz, H<sub>8</sub>), 5,85 (ddd, 1H, *J* = 15,6, 10,5 et 5,5 Hz, H<sub>7</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -5,25 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>), 18,4 (C, C<sub>2</sub>), 26,1 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 38,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 62,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 72,6 (CH, C<sub>6</sub>), 114,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 140,8 (CH, C<sub>7</sub>).

## Composé II-95



C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>Si MM 214,38 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 31% Rf : 0,50 (EP/AcOEt : 90/10)

A une solution de (**II-94**) (824 mg ; 3,81 mmol ; 1 eq.) dans 40 mL de  $CH_2Cl_2$  est ajouté le PCC (1,23 g ; 5,72 mmol ; 1,5 eq.). La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 5 heures. 50 mL d'Et<sub>2</sub>O sont ajoutés et le liquide est décanté de la gomme noire. La solution est alors filtrée sur célite et le résidu insoluble est lavé avec de l'Et<sub>2</sub>O (3 x 100 mL). Le filtrat est évaporé sous vide. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 95/5) afin d'obtenir la molécule souhaitée (253 mg ; 1,18 mmol) avec un rendement de 31%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 0,02$  (s, 6H, H<sub>3</sub>), 0,84 (s, 9H, H<sub>1</sub>), 2,77 (t, 2H, J = 6,4 Hz, H<sub>5</sub>), 3,91 (t, 2H, J = 6,4 Hz, H<sub>4</sub>), 5,82 (dd, 1H, J = 10,1 et 1,2 Hz, H<sub>8</sub>), 6,20 (dd, 1H, J = 17,7 et 1,2 Hz, H<sub>8</sub>), 6,33 (dd, 1H, J = 17,7 et 10,1 Hz, H<sub>7</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -5,15 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>), 18,5 (C, C<sub>2</sub>), 26,2 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 42,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 59,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 128,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 137,4 (CH, C<sub>7</sub>), 200,0 (C, C<sub>6</sub>).



C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> MM 196,24 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 59% Rf : 0,25 (EP/AcOEt : 70/30)

A une solution de 1,3-propanediol (7,36 mL; 101 mmol; 1,1 eq.) dans 100 mL d'un mélange cyclohexane : DCM (2:1) sont ajoutés le CSA (1,16 g; 5,0 mmol; 0,05 eq.) puis le trichloroacétamidate de *para*-méthoxybenzyle (29,06 g; 100 mmol; 1 eq.). Après 10 heures d'agitation, le milieu est hydrolysé par 50 mL d'une solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub> saturée. La phase aqueuse est extraite par du DCM (3 x 50 mL). Les phases organiques sont rassemblées puis lavées par de la saumure (30 mL). Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, le milieu est filtré puis concentré. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 80/20) afin d'obtenir la molécule souhaitée (11,36 g; 58 mmol).

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 2,55 (quint, 2H, *J* = 6,0 Hz, H<sub>8</sub>), 2,87 (bs, 1H, OH), 3,59 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz, H<sub>9</sub>), 3,72 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz, H<sub>7</sub>), 3,76 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 4,42 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 6,85 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H<sub>3</sub>), 7,23 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H<sub>4</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 32,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 55,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 62,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 68,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 72,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 113,8 (2 CH, C<sub>3</sub>), 129,3 (2 CH, C<sub>4</sub>), 130,2 (C, C<sub>5</sub>), 159,2 (C, C<sub>2</sub>).

## Composé II-97



C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> MM 194,23 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 85% Rf : 0,30 (EP/AcOEt : 80/20)

A une solution de (**II-96**) (5,88 g ; 30 mmol ; 1 eq.) dans 150 mL de THF distillé est ajouté une solution d'IBX (10,04 g ; 36 mmol ; 1,2 eq.) dans du DMSO (20 mL). Après 4 heures d'agitation, 50 mL d'eau sont ajoutés au milieu. La solution est alors filtrée sur célite et le résidu insoluble est lavé avec 3 x 50 mL de DCM. La phase aqueuse est extraite par du DCM (3 x 50 mL). Les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec de l'eau (3 x 50 mL). Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, le milieu est filtré puis concentré. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 85/15) afin d'obtenir la molécule souhaitée (4,94 g ; 25,5 mmol) avec un rendement de 85%.

**RMN**<sup>1</sup>**H**:  $\delta = 2,55$  (dt, 2H, J = 6,0 et 1,9 Hz, H<sub>8</sub>), 3,65 (t, 2H, J = 6,0 Hz, H<sub>7</sub>), 3,67 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 4,34 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 6,77 (d, 2H, J = 8,7 Hz, H<sub>3</sub>), 7,14 (d, 2H, J = 8,7 Hz, H<sub>4</sub>), 9,65 (t, 1H, J = 1,9 Hz, H<sub>9</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 43,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 55,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 63,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 72,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 113,8 (2 CH, C<sub>3</sub>), 129,3 (2 CH, C<sub>4</sub>), 129,9 (C, C<sub>5</sub>), 159,2 (C, C<sub>2</sub>), 201,2 (CH, C<sub>9</sub>).

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> MM 222,28 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 80% Rf : 0,25 (EP/AcOEt : 80/20)

<u>A partir de (II-97)</u>: A une solution du composé (II-97) (4,90 g ; 25,2 mmol ; 1 eq.) dans 100 mL de THF distillé est ajoutée à 0°C et sous Ar une solution de magnésien du bromure de vinyle (0,7 M dans THF ; 43 mL ; 30,3 mmol ; 1,2 eq.). Après 1 heure d'agitation à 0°C, le milieu est hydrolysé par ajout de 50 mL d'une solution aqueuse de NH<sub>4</sub>Cl saturée. Le THF est évaporé sous vide et la phase aqueuse est extraite par 3 x 50 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 20 mL d'eau puis par 20 mL de saumure. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, le milieu est filtré puis concentré. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 80/20) afin d'obtenir la molécule souhaitée (4,56 g ; 20,5 mmol) avec un rendement de 81%.

<u>A partir de (II-101)</u> : A une solution du diol (II-101) (7,36 mL ; 101 mmol ; 1,1 eq.) dans 100 mL d'un mélange cyclohexane : DCM (2:1) sont ajoutés le CSA (1,16 g ; 5,0 mmol ; 0,05 eq.) puis le trichloroacétamidate de *para*-méthoxybenzyle (29,06 g ; 100 mmol ; 1 eq.). Après 10 heures d'agitation, le milieu est hydrolysé par ajout de 50 mL d'une solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub> saturée. La phase aqueuse est extraite par 3 x 100 mL de DCM. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 50 mL de saumure. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, le milieu est filtré puis concentré. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 80/20) afin d'obtenir la molécule souhaitée (11,36 g ; 58 mmol).

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,78-1,91 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 3,15 (bs, 1H, OH), 3,53-3,68 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 3,79 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 4,33 (dt, 1H, *J* = 6,0 et 5,7 Hz, H<sub>9</sub>), 4,45 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 5,09 (dd, 1H, *J* = 10,4 et 1,5 Hz, H<sub>11</sub>), 5,25 (dd, 1H, *J* = 17,1 et 1,5 Hz, H<sub>11</sub>), 5,87 (ddd, 1H, *J* = 17,1, 10,4 et 6,0 Hz, H<sub>10</sub>), 6,88 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H<sub>3</sub>), 7,25 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H<sub>4</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 36,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 55,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 67,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 71,5 (CH, C<sub>9</sub>), 72,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 113,7 (2 CH, C<sub>3</sub>), 114,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 129,3 (2 CH, C<sub>4</sub>), 130,0 (C, C<sub>5</sub>), 140,6 (CH, C<sub>10</sub>), 159,2 (C, C<sub>2</sub>). **IR** : 3349, 2944, 2873, 1423, 1129, 1054, 991, 924.

## Composé II-99



C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> MM 220,26 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 80% Rf : 0,40 (EP/AcOEt : 80/20)

A une solution du composé (**II-98**) (4,53 g ; 20,4 mmol ; 1 eq.) dans 100 mL de THF distillé est ajoutée une solution d'IBX (7,97 g ; 28,6 mmol ; 1,4 eq.) dans du DMSO (15 mL). Après 6 heures d'agitation, 50 mL d'eau sont ajoutés au milieu. La solution est alors filtrée sur célite et le résidu insoluble est lavé

avec du DCM. La phase aqueuse est extraite par 3 x 50 mL de DCM. Les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec 3 x 20 mL d'eau. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, le milieu est filtré puis concentré. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 90/10) afin d'obtenir la molécule souhaitée (3,53 g ; 25,5 mmol) avec un rendement de 80%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 2,89$  (t, 2H, J = 6,4 Hz, H<sub>8</sub>), 3,77 (t, 2H, J = 6,4 Hz, H<sub>7</sub>), 3,80 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 4,45 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 5,86 (dd, 1H, J = 10,1 et 1,3 Hz, H<sub>11</sub>), 6,22 (dd, 1H, J = 17,7 et 1,3 Hz, H<sub>11</sub>), 6,33 (dd, 1H, J = 17,7 et 1,0,1 Hz, H<sub>10</sub>), 6,87 (d, 2H, J = 8,7 Hz, H<sub>3</sub>), 7,24 (d, 2H, J = 8,7 Hz, H<sub>4</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 39,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 54,7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 64,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 72,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 113,4 (2 CH, C<sub>3</sub>), 128,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 128,9 (2 CH, C<sub>4</sub>), 129,9 (C, C<sub>5</sub>), 136,3 (CH, C<sub>10</sub>), 158,8 (C, C<sub>2</sub>), 198,3 (C, C<sub>9</sub>). **IR** : 2928, 2906, 2868, 1731, 1680, 1613, 1513, 1247, 1098, 1034.

### Composé II-100



C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> MM 172,22 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 87% Rf : 0,45 (EP/AcOEt : 90/10)

La di*iso*propylamine fraîchement distillée (15,55 mL ; 110,0 mmol ; 1,1 eq.) est diluée dans du THF distillé (500 mL). Le milieu est amené à -78°C et l e *n*-BuLi (68,75 mL ; 110,0 mmol ; 1,1 eq.) est ajouté goutte-à-goutte. Après agitation à -78°C pendant 1h 30, le *tert*-butylacétate (13,51 mL ; 100,0 mmol ; 1 eq.) est additionné goutte-à-goutte à la solution de LDA. Le milieu est agité à -78°C durant 1h30, pui s l'acroléine (8,91 mL ; 120,0 mmol ; 1,2 eq.) est introduite goutte-à-goutte. Le milieu est agité à -78°C pendant dix minutes puis est hydrolysé à -78°C par ajout de 50 mL d'une solution de HCl 1 M. Après retour à température ambiante, le milieu est concentré. La phase aqueuse est extraite par 3 x 100 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 50 mL d'eau puis par 50 mL de saumure. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, le milieu est filtré puis concentré. Une purification par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 80/20) permet de recueillir le composé (**II-100**) (14,98 g, 87,0 mmol) avec un rendement de 90%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,46 (s, 9H, H<sub>1</sub>), 2,42 (dd, 1H,  $J_{AB}$  = 16,2 Hz, J = 8,0 Hz, ½ AB, H<sub>4</sub>), 2,51 (dd, 1H,  $J_{AB}$  = 16,2 Hz, J = 4,3 Hz, ½ AB, H<sub>4</sub>), 4,45-4,51 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 5,14 (dd, 1H, J = 10,5 et 1,3 Hz, H<sub>7</sub>), 5,30 (dd, 1H, J = 15,6 et 1,3 Hz, H<sub>7</sub>), 5,87 (ddd, 1H, J = 16,0, 10,5 et 5,4 Hz, H<sub>6</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 28,0 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 42,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 69,0 (CH, C<sub>5</sub>), 81,3 (C, C<sub>2</sub>), 115,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 139,0 (CH, C<sub>6</sub>), 171,6 (C, C<sub>3</sub>).

IR: 3442, 3014, 2980, 2933, 1732, 1646, 1457, 1394, 1369, 1257, 1157, 1040, 993, 924, 880.



C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> MM 102,13 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 97% Rf : 0,20 (EP/AcOEt : 60/40)

LiAlH<sub>4</sub> (440 mg ; 11,6 mmol ; 2 eq.) est dilué dans 20 mL d'Et<sub>2</sub>O fraîchement distillé. Le milieu est refroidi à 0°C et une solution du composé (**II-100**) (1 g ; 5,8 mmol ; 1 eq.) dans 10 mL d'Et<sub>2</sub>O est ajoutée goutte à goutte. Le milieu est agité à 0°C pendant 1 heure puis hydrolysé par 440  $\mu$ L d'eau, puis 440  $\mu$ L d'une solution de NaOH 2 M puis 880  $\mu$ L d'eau. Le milieu est agité pendant 30 minutes à température ambiante. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, le milieu est filtré puis concentré sous vide pour donner le diol (**II-101**) avec un rendement quantitatif (602 mg ; 5,8 mmol).

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,62-1,88 (M, 2H, H<sub>2</sub>), 2,16 (bs, 2H, OH), 3,79-3,91 (M, 2H, H<sub>1</sub>), 4,40 (dddd, *J* = 12,0, 6,2, 5,9 et 1,0 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5,14 (d, 1H, *J* = 10,6 Hz, H<sub>7</sub>), 5,28 (d, 1H, *J* = 17,3 Hz, H<sub>7</sub>), 5,87 (ddd, 1H, *J* = 17,3, 10,6 et 5,9 Hz, H<sub>6</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 38,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 60,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 72,2 (CH, C<sub>3</sub>), 114,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 140,6 (CH, C<sub>4</sub>). **IR** : 885, 924, 990, 1055, 1428, 2945, 3390.

## Composé II-102



C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> MM 100,12 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 36% Rf : 0,30 (EP/AcOEt : 60/40)

A une solution du diol (**II-101**) (5 g ; 49,0 mmol ; 1 eq.) dans 150 mL de solvant (15% de THF dans le toluène) sont ajoutés le Pd(OAc)<sub>2</sub> (330 mg ; 1,47 mmol ; 0,03 eq.) et Et<sub>3</sub>N (411  $\mu$ L ; 2,94 mmol ; 0,06 eq.). La solution est laissée sous agitation à température ambiante sous 1 atm de O<sub>2</sub> pendant 15 heures. Les solvants sont évaporés puis le brut obtenu est purifié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 70/30) pour donner l'énone (**II-102**) (1,76 g ; 17,6 mmol) avec un rendement de 36%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 2,89 (t, 2H, *J* = 6,2 Hz, H<sub>2</sub>), 3,52 (t, 2H, *J* = 6,2 Hz, H<sub>1</sub>), 5,82 (dd, 1H, *J* = 10,1 et 1,1 Hz, H<sub>5</sub>), 6,20 (dd, 1H, *J* = 17,7 et 1,1 Hz, H<sub>5</sub>), 6,30 (dd, 1H, *J* = 17,7 et 10,1 Hz, H<sub>4</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 39,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 62,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 128,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 137,4 (CH, C<sub>4</sub>), 199,2 (C, C<sub>3</sub>). **IR** : 3411, 2892, 1678, 1615, 1403, 1248, 1048, 733.



C<sub>22</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>5</sub>SSi MM 455,68 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 53% Rf : 0,10 (EP/AcOEt : 90/10)

L'énone (**II-95**) (307 mg ; 1,43 mmol ; 1,2 eq.) et le thiazole (**II-75**) (305 mg ; 1,19 mmol ; 1 eq.) sont mis en solution dans du DCM anhydre (12 mL), puis la solution est dégazée par bullage d'azote pendant 10 minutes. Le catalyseur de Grubbs de seconde génération **G**<sub>II</sub> (25 mg ; 30 µmol ; 2,5 mol%) est alors ajouté et la solution est de nouveau dégazée pendant 5 minutes. Le mélange réactionnel est agité et chauffé à reflux pendant 10 heures. Une nouvelle quantité de catalyseur de Grubbs de seconde génération **G**<sub>II</sub> (25 mg ; 30 µmol ; 2,5 mol%) est ajoutée et la solution est agitée et chauffée à reflux pendant 10 heures. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10) pour donner le composé (**II-103**) (287 mg ; 0,63 mmol) avec un rendement de 53%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 0,03$  (s, 6H, H<sub>3</sub>), 0,85 (s, 9H, H<sub>1</sub>), 1,47 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 1,49 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 2,11-2,49 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 2,76 (t, J = 6,6 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 3,69 (s, 3H, H<sub>18</sub>), 3,81 (s, 2H, H<sub>16</sub>), 3,85-4,05 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 3,90 (t, J = 6,6 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 6,12 (d, J = 16,0 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 6,92 (dt, J = 16,0 et 7,1 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7,13 (s, 1H, H<sub>14</sub>). **RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta = -5,3$  (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>), 18,4 (C, C<sub>2</sub>), 24,4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 26,0 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 26,9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 35,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 36,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>16</sub>), 42,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 45,4 (C, C<sub>11</sub>), 52,5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>18</sub>), 59,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 77,1 (CH, C<sub>10</sub>), 115,6 (CH, C<sub>14</sub>), 132,8 (CH, C<sub>7</sub>), 145,0 (CH, C<sub>8</sub>), 147,8 (C, C<sub>15</sub>), 170,4 (C, C<sub>17</sub>), 177,5 (C, C<sub>13</sub>), 199,2 (C, C<sub>6</sub>).

# Composé II-105





L'alcool (**II-75**) (1,62 g; 6,02 mmol ; 1 eq.) est mis en solution dans du  $CH_2CI_2$  anhydre (30 mL), puis la solution est refroidie à -78°C et placée sous atmos phère d'argon. La 2,6-lutidine (841 µL ; 7,22 mmol ; 1,2 eq.) puis le TBSOTf (1,66 mL ; 7,22 mmol ; 1,2 eq.) sont alors ajoutés. La solution est agitée à -78°C pendant 1 heure. La réaction est arrêtée par a jout d'une solution saturée en NH<sub>4</sub>Cl (10 mL). Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec du  $CH_2CI_2$  (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées avec de l'eau (20 mL) puis de la saumure (20 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis concentrées sous vide. Le thiazole (**II-105**) (2,07 g ; 5,42 mmol) est isolé avec un rendement de 90% après une purification par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 95/5).

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = -0,01 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 0,14 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 0,98 (s, 9H, H<sub>15</sub>), 1,46 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 1,52 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 2,11-2,42 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 3,81 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 3,92 (s, 2H, H<sub>10</sub>), 4,13 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 4,92-5,04 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 5,79 (ddt, *J* = 16,8, 10,5 et 7,5 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7,13 (s, 1H, H<sub>8</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -4,6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>), -3,4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>), 18,3 (C, C<sub>14</sub>), 24,7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 25,9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 26,1 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>), 37,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 38,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 46,3 (C, C<sub>5</sub>), 52,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 79,0 (CH, C<sub>4</sub>), 115,1 (CH, C<sub>8</sub>), 116,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 136,4 (CH, C<sub>2</sub>), 147,8 (C, C<sub>9</sub>), 171,1 (C, C<sub>11</sub>), 178,4 (C, C<sub>7</sub>).

**IR**: 2954, 2928, 2857, 1746, 1472, 1255, 1093, 836, 775.

### Composé II-106



C<sub>30</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>6</sub>SSi MM 575,83 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 50%, c : 60% Rf : 0,20 (EP/AcOEt : 80/20)

L'énone (**II-99**) (1,34 g ; 6,11 mmol ; 1,5 eq.) et le thiazole (**II-105**) (1,56 g ; 4,07 mmol ; 1 eq.) sont mis en solution dans du DCM anhydre (20 mL), puis la solution est dégazée par bullage d'azote pendant 10 minutes. Le catalyseur de Grubbs de seconde génération **G**<sub>II</sub> (17 mg ; 20 µmol ; 0,5 mol%) est alors ajouté et la solution est de nouveau dégazée pendant 5 minutes. Le mélange réactionnel est agité et chauffé aux micro-ondes à 50°C pendant 15 minutes. Une quantité supplémentaire de catalyseur **G**<sub>II</sub> est introduite (17 mg ; 20 µmol ; 0,5 mol%) et la solution est de nouveau chauffée aux micro-ondes à 50°C pendant 15 minutes. Au total, l'opération est répétée cinq fois (5 x 0,5 mol% de **G**<sub>II</sub>) pour atteindre une conversion de 60%. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 90/10) pour donner le composé (**II-106**) (1,17 g ; 2,03 mmol) avec un rendement de 50%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = -0,05 (s, 3H, H<sub>22</sub>), 0,02 (s, 3H, H<sub>22</sub>), 0,89 (s, 9H, H<sub>24</sub>), 1,36 (s, 3H, H<sub>15</sub>), 1,40 (s, 3H, H<sub>15</sub>), 2,20-2,45 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 2,72 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 3,70 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 3,70 (s, 3H, H<sub>21</sub>), 3,78 (s, 2H, H<sub>19</sub>), 3,79 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 4,01 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 4,43 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 5,90 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 6,64 (dt, *J* = 16,0 et 7,6 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 6,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7,01 (s, 1H, H<sub>17</sub>), 7,23 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H<sub>4</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -4,7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>22</sub>), -3,8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>22</sub>), 18,2 (C, C<sub>23</sub>), 24,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>), 25,9 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>24</sub>), 26,3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>), 36,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>19</sub>), 37,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 39,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 46,0 (C, C<sub>14</sub>), 51,9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>21</sub>), 55,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 65,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 72,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 78,1 (CH, C<sub>13</sub>), 113,7 (2 CH, C<sub>3</sub>), 115,4 (CH, C<sub>17</sub>), 129,3 (2 CH, C<sub>4</sub>), 130,3 (C, C<sub>5</sub>), 131,5 (CH, C<sub>10</sub>), 144,7 (CH, C<sub>11</sub>), 147,9 (C, C<sub>18</sub>), 159,2 (C, C<sub>2</sub>), 170,8 (C, C<sub>20</sub>), 177,2 (C, C<sub>16</sub>), 198,0 (C, C<sub>9</sub>).

IR: 2954, 2934, 2856, 1740, 1670, 1613, 1513, 1362, 1249, 1095, 1038, 836, 776.



C<sub>31</sub>H<sub>48</sub>CINO<sub>6</sub>SSi MM 625,26 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 57%, Rf : 0,25 (EP/AcOEt : 80/20)

A une solution de l'énone (**II-106**) (796 mg ; 1,38 mmol ; 1 eq.) et de chloroiodométhane (151  $\mu$ L ; 2,07 mmol ; 1,5 eq.) dans 5 mL de THF anhydre est ajouté au goutte à goutte et à -78°C le *n*-BuLi (0,6 M dans l'hexane ; 2,59 mL ; 1,51 mmol ; 1,1 eq.). La solution est agitée à cette température pendant 2 heures puis est hydrolysée par ajout de 5 mL d'une solution saturée en NH<sub>4</sub>Cl. Après une remontée à température ambiante, la phase aqueuse est extraite avec 3 x 10 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 90/10) pour donner la chlorohydrine (**II-107**) (495 mg ; 0,79 mmol) avec un rendement de 57%.

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = -0,10-0,02 (m, 3H, H<sub>22</sub>), 0,02-0,19 (m, 3H, H<sub>22</sub>), 0,89 (s, 4,5H, H<sub>24</sub>), 0,90 (s, 4,5H, H<sub>24</sub>), 1,37 (s, 3H, H<sub>15</sub>), 1,42 (s, 3H, H<sub>15</sub>), 1,68-1,88 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 2,01-2,21 (M, 2H, H<sub>8,12</sub>), 2,25-2,44 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 3,34-3,49 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 3,54-3,66 (m, 2H, H<sub>25</sub>), 3,70 (s, 3H, H<sub>21</sub>), 3,76-3,82 (M, 5H, H<sub>1,19</sub>), 4,00 (t, J = 5,1 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 4,42 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 5,37 (dm, J = 15,6 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 5,74 (dt, J = 15,6 et 8,2 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7,02 (s, 1H, H<sub>17</sub>), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, H<sub>4</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -4,3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>22</sub>), -3,3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>22</sub>), 18,6 (C, C<sub>23</sub>), 25,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>), 26,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>), 26,2, 26,4 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>24</sub>), 36,8, 36,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>19</sub>), 37,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 37,7, 37,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 46,7 (C, C<sub>14</sub>), 52,4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>21</sub>), 52,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>25</sub>), 55,6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 67,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 73,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 74,7, 74,8 (C, C<sub>9</sub>), 79,4 (CH, C<sub>13</sub>), 114,2 (2 CH, C<sub>3</sub>), 115,6 (CH, C<sub>17</sub>), 129,4 (CH, C<sub>10</sub>), 129,7 (2 CH, C<sub>4</sub>), 130,1 (C, C<sub>5</sub>), 133,3, 133,5 (CH, C<sub>11</sub>), 148,0, 148,1 (C, C<sub>18</sub>), 159,7 (C, C<sub>2</sub>), 171,4 (C, C<sub>20</sub>), 178,5, 178,6 (C, C<sub>16</sub>).

IR: 3478, 2954, 2923, 2856, 1742, 1613, 1514, 1463, 1250, 1093, 836.

**MS**: (ESI) 648,2 (M+Na<sup>+</sup>, 95).

### Composé II-108



C<sub>31</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>6</sub>SSi MM 589,85 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : quantitatif Rf : 0,25 (EP/AcOEt : 80/20)

A une solution de chlorohydrine (**II-107**) (141 mg ; 0,23 mmol ; 1 eq.) dans 1 mL de THF sont ajoutés à 0℃ Nal (7 mg ; 45 µmol ; 0,2 eq.) et NaH (60% ma ssique dans l'huile ; 11 mg ; 0,27 mmol ; 1,2 eq.). La solution est agitée à 0℃ pendant 2 heures puis 30 minutes à température ambiante. La réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée en NH<sub>4</sub>Cl (1 mL). La phase aqueuse est extraite avec 3 x 5 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide pour donner quantitativement l'époxyde vinylique (**II-108**) (135 mg ; 0,23 mmol), engagé dans l'étape suivante sans purification supplémentaire.

Mélange de diastéréoisomères en proportions 1:1

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = -0,11 (s, 3H, H<sub>22</sub>), 0,03 (s, 3H, H<sub>22</sub>), 0,87 (s, 9H, H<sub>24</sub>), 1,34 (s, 3H, H<sub>15</sub>), 1,39 (s, 3H, H<sub>15</sub>), 1,98-2,15 (M, 3H, H<sub>8,12</sub>), 2,19-2,35 (m, H, H<sub>12</sub>), 2,60 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H, H<sub>25</sub>), 2,82 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H, H<sub>25</sub>), 3,49 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 3,71 (s, 3H, H<sub>21</sub>), 3,72-3,82 (M, 5H, H<sub>1,19</sub>), 3,99 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 4,40 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 5,24 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 5,74 (dt, *J* = 15,6 et 7,2 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 6,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7,02 (s, 1H, H<sub>17</sub>), 7,23 (d, *J* = 8,5 Hz, H<sub>4</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -4,6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>22</sub>), -3,6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>22</sub>), 18,2 (C, C<sub>23</sub>), 21,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>), 24,8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>), 25,9, 26,1 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>24</sub>), 33,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>19</sub>), 36,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 37,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 46,3 (C, C<sub>14</sub>), 52,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>21</sub>), 54,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>25</sub>), 55,3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 56,4 (C, C<sub>9</sub>), 66,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 72,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 78,8 (CH, C<sub>13</sub>), 113,8 (2 CH, C<sub>3</sub>), 115,1 (CH, C<sub>17</sub>), 129,2 (2 CH, C<sub>4</sub>), 130,4 (CH, C<sub>10</sub>), 130,4 (C, C<sub>5</sub>), 130,9 (CH, C<sub>11</sub>), 147,7 (C, C<sub>18</sub>), 159,2 (C, C<sub>2</sub>), 170,9 (C, C<sub>20</sub>), 178,1 (C, C<sub>16</sub>).

**IR**: 2950, 2929, 2856, 1743, 1613, 1514, 1463, 1249, 1095, 1038, 836. **HRMS**: (ESI) 590,2972 (M+H<sup>+</sup>, C<sub>31</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>6</sub>SSi, théorique 590,2972).

### Composé II-109



C<sub>37</sub>H<sub>62</sub>CINO<sub>6</sub>SSi<sub>2</sub> MM 740,58 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 50%, Rf : 0,15 (EP/AcOEt : 90/10)

Le thiazole (**II-107**) (100 mg; 0,16 mmol ; 1 eq.) est mis en solution dans 2 mL de  $CH_2CI_2$  anhydre, puis la solution est refroidie à -78°C et placée so us atmosphère d'argon. La 2,6-lutidine (22 µL ; 0,19 mmol ; 1,2 eq.) puis le TBSOTf (44 µL ; 0,19 mmol ; 1,2 eq.) sont alors ajoutés. La solution est agitée à -78°C pendant 1 heure puis à température ambiante pendant 2 heures. La réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée en NH<sub>4</sub>Cl (5 mL). Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec du  $CH_2CI_2$  (3 x 5 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées avec de l'eau (5 mL) puis de la saumure (5 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis concentrées sous vide. Le thiazole (**II-109**) (59,2 mg ; 0,08 mmol) est isolé avec un rendement de 50% après purification sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 95/5).

Mélange de diastéréoisomères en proportions 1:1

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = -0,11 (s, 3H, H<sub>22</sub> ou H<sub>26</sub>), 0,04 (s, 9H, H<sub>22,26</sub>), 0,84 (s, 9H, H<sub>24</sub> ou H<sub>28</sub>), 0,85 (s, 9H, H<sub>24</sub> ou H<sub>28</sub>), 1,34 (s, 3H, H<sub>15</sub>), 1,40 (s, 3H, H<sub>15</sub>), 1,88-2,02 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 2,05-2,39 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 3,41-3,48 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 3,48-3,59 (m, 2H, H<sub>25</sub>), 3,71 (s, 3H, H<sub>21</sub>), 3,75-3,85 (M, 5H, H<sub>1,19</sub>), 3,92-4,09 (m, 1H, H<sub>13</sub>), 4,40

(s, 2H, H<sub>6</sub>), 5,40 (d, J = 15,7 Hz, 0,5H, H<sub>10</sub>), 5,42 (d, J = 15,7 Hz, 0,5H, H<sub>10</sub>), 5,67 (dt, J = 15,7 et 7,1 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 6,86 (d, J = 6,1 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7,03 (s, 1H, H<sub>17</sub>), 7,23 (d, J = 6,1 Hz, H<sub>4</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta = -4,8$  (CH<sub>3</sub>, C<sub>22</sub> ou C<sub>26</sub>), -3,6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>22</sub> ou C<sub>26</sub>), -2,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>22</sub> ou C<sub>26</sub>), -1,9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>22</sub> ou C<sub>26</sub>), 18,3, 18,6 (C, C<sub>23</sub>), 25,3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>), 25,6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>), 26,0, 26,1 (6 CH<sub>3</sub>, C<sub>24,28</sub>), 37,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>19</sub>), 37,7, 37,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 38,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 46,5 (C, C<sub>14</sub>), 51,7, 51,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>25</sub>), 52,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>21</sub>), 55,4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 66,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 72,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 76,1, 76,3 (C, C<sub>9</sub>), 78,9, 79,0 (CH, C<sub>13</sub>), 113,9 (2 CH, C<sub>3</sub>), 115,2 (CH, C<sub>17</sub>), 128,5, 128,7 (CH, C<sub>10</sub>), 129,4 (2 CH, C<sub>4</sub>), 130,6 (C, C<sub>5</sub>), 134,1, 134,2 (CH, C<sub>11</sub>), 147,8 (C, C<sub>18</sub>), 159,3 (C, C<sub>2</sub>), 171,1 (C, C<sub>20</sub>), 178,4 (C, C<sub>16</sub>).

**IR**: 2856, 2929, 2856, 1746, 1614, 1514, 1471, 1361, 1250, 1093, 836, 775.

#### Composé II-112



C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>Si MM 288,45 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 93% Rf : 0,25 (EP/AcOEt : 95/5)

Le composé (**II-118**) (1,03 g ; 2,5 mmol ; 1 eq.) est mis en solution dans 2,5 mL de THF. La solution est dégazée sous vide puis placée sous atmosphère d'argon. Le PdO (6 mg ; 50,4 µL ; 0,02 eq.) est ajouté et le mélange réactionnel est de nouveau dégazé sous vide puis placé sous une atmosphère d'hydrogène. Le milieu est agité à tempéraure ambiante pendant 30 minutes puis filtré sur un gâteau de célite. Le résidu est rincé au DCM. Les solvants organiques sont évaporés sous vide pour donner l'aldéhyde (**III-112**) (671 mg ; 2,33 mmol) avec un rendement de 96%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 0,02$  (s, 6H, H<sub>6</sub>), 0,86 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 1,42 (s, 6H, H<sub>10</sub>), 1,79-2,18 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 3,62-3,80 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 3,83 (d, J = 8,9 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 4,22 (d, J = 8,9 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 9,65 (s, 1H, H<sub>1</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -5,5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), -5,4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 18,3 (C, C<sub>7</sub>), 26,0 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 26,6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 26,7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 38,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 58,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 70,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 86,4 (C, C<sub>2</sub>), 110,9 (C, C<sub>9</sub>), 203,1 (CH, C<sub>1</sub>). **IR** : 2950, 2931, 2858, 1732, 1472, 1372, 1256, 1217, 1091, 836, 777.

### Composé II-114





A une solution du thioéther (**II-120**) (330 mg ; 0,615 mmol ; 1 eq.) dans 6 mL de MeOH sont ajoutés à 0°C Na  $_2O_4W.2H_2O$  (101 mg ; 0,31 mmol ; 0,5 eq.) puis  $H_2O_2$  (35% dans l'eau ; 210 µL ; 2,46 mmol ; 4 eq.) goutte à goutte. La solution est agitée à température ambiante pendant 14 heures jusqu'à conversion totale. La réaction est alors arrêtée par ajout d'une solution saturée en Na $_2S_2O_3$  (10 mL).

La phase aqueuse est extraite au DCM (3 x 10 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est purifié par une chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 85/15) pour donner la sulfone (**II-114**) (384 mg ; 0,55 mmol) avec un rendement de 90%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = -0,07 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 0,00 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 0,86 (s, 9H, H<sub>14</sub>), 1,34 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 1,40 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 1,90-2,10 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 3,24 (td, *J* = 11,6 et 5,0 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 3,38 (td, *J* = 11,7 et 5,0 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 3,68 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 3,73 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 4,07 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 7,01 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 7,55-7,69 (M, 2H, H<sub>19,20</sub>), 8,02 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, H<sub>18</sub>), 8,20 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, H<sub>21</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -4,8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), -4,18 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 18,0 (C, C<sub>7</sub>), 24,7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 25,8 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>14</sub>), 26,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 45,7 (C, C<sub>7</sub>), 51,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 51,9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 76,8 (CH, C<sub>9</sub>), 115,6 (CH, C<sub>5</sub>), 122,2 (CH, C<sub>18</sub>), 125,2 (CH, C<sub>21</sub>), 127,5 (CH, C<sub>19</sub> ou C<sub>20</sub>), 127,9 (CH, C<sub>19</sub> ou C<sub>20</sub>), 136,6 (C, C<sub>17</sub>), 147,9 (C, C<sub>4</sub>), 152,5 (C, C<sub>16</sub>), 165,4 (C, C<sub>15</sub>), 170,5 (C, C<sub>2</sub>), 176,6 (C, C<sub>6</sub>). **Pf** : 78°C

### Composé II-115



C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>SSi MM 387,61 g/mol Aspect : solide blanc Rdt : 80% Rf : 0,25 (EP/AcOEt : 80/20)

A une solution d'aldéhyde (**II-119**) (2,65 g ; 6,85 mmol ; 1 eq.) dans 35 mL de MeOH est ajouté par portions et à 0°C NaBH<sub>4</sub> (339 mg ; 8,96 mmol ; 1,3 eq.). Après une heure d'agitation à 0°C, 30 mL d'eau sont ajoutés avec précautions. La phase aqueuse est alors extraite par 3 x 50 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, lavées par de la saumure (20 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 70/30) pour donner l'alcool (**II-115**) (2,12 g ; 5,48 mmol) avec un rendement de 80%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 0,00$  (s, 3H, H<sub>12</sub>), 0,11 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 0,90 (s, 9H, H<sub>14</sub>), 1,38 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 1,41 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 1,55-1,70 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 2,16 (bs, 1H, OH), 3,35-3,58 (m, 2H, H<sub>11</sub>), 3,72 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 3,80 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 4,17 (dd, J = 6,0 et 4,2 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 7,03 (s, 1H, H<sub>5</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -4,5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), -4,00 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 18,2 (C, C<sub>13</sub>), 24,1 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 26,0 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>14</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 37,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 45,9 (C, C<sub>7</sub>), 52,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 59,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 75,8 (CH, C<sub>9</sub>), 115,2 (CH, C<sub>5</sub>), 147,7 (C, C<sub>4</sub>), 171,1 (C, C<sub>2</sub>), 178,7 (C, C<sub>6</sub>).

**IR**: 3411, 2955, 2930, 2886, 2856, 1742, 1472, 1256, 1098, 1051837, 775.



C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>Si MM 334,52 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 50% Rf : 0,40 (EP/AcOEt : 95/5)

A une solution de (**II-66**) (3,63 g ; 16,9 mmol ; 1 eq.) dans 80 mL de DME, sont ajoutés l'APTS (160 mg ; 0,84 mmol ; 0,05 eq.) et (**II-36**) (6,10 g ; 33,8 mmol, 2 eq.). La solution est agitée pendant 12 heures, jusqu'à conversion totale, puis est hydrolysée par ajout de 20 mL d'une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée. La phase aqueuse est extraite par 3 x 20 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques sont réunies et lavées par 20 mL d'eau saturée en NaCl, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 99/1) afin d'obtenir le composé (**II-116**) (2,83 g ; 8,45 mmol) avec un rendement de 50%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 0,07$  (s, 6H, H<sub>6</sub>), 0,91 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 2,40 (t, J = 7,1 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 3,78 (t, J = 7,1 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 4,70-4,98 (m, 4H, H<sub>9</sub>), 5,10 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 5,29 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 5,40 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 7,10-7,27 (M, 4H, H<sub>11,12</sub>). **RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta = -5,2$  (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 18,4 (C, C<sub>7</sub>), 26,0 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 35,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 62,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 70,0 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 105,5 (CH, C<sub>1</sub>), 114,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 127,0 (2 CH, C<sub>11</sub> ou C<sub>12</sub>), 127,2 (2 CH, C<sub>11</sub> ou C<sub>12</sub>), 139,0 (2 C, C<sub>10</sub>), 142,8 (C, C<sub>2</sub>).

## Composé II-117





A une solution de l'oléfine (**II-116**) (1,17 g ; 3,50 mmol ; 1 eq.) dans 12 mL d'un mélange eau : acétone (1:1), sont ajoutés  $OsO_4$  (4% dans l'eau ; 213 µL ; 35,0 µmol ; 0,01 eq.) et la NMO (945 mg ; 7,00 mmol ; 2 eq.). Le milieu est laissé sous agitation pendant 12 heures à température ambiante jusqu'à conversion totale. La solution est alors extraite avec 3 x 20 mL de  $CH_2Cl_2$ . Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 80/20) pour donner le diol (**II-117**) (1,05 g ; 2,87 mmol) avec un rendement de 82%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 0,08 (s, 6H, H<sub>6</sub>), 0,89 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 1,78-1,99 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 3,61 (d,  $J_{AB}$  = 11,5 Hz, ½ AB, H<sub>5</sub>), 3,66 (d,  $J_{AB}$  = 11,5 Hz, ½ AB, H<sub>5</sub>), 3,82-4,99 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 4,88-5,03 (M, 5H, H<sub>1,9</sub>), 7,16-7,31 (M, 4H, H<sub>11,12</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -5,9 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 18,1 (C, C<sub>7</sub>), 25,8 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 34,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 59,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 65,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 74,2 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 74,9 (C, C<sub>2</sub>), 112,1 (CH, C<sub>1</sub>), 127,8 (4 CH, C<sub>11,12</sub>), 139,2 (2 C, C<sub>10</sub>).

## Composé II-118



C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>Si MM 408,60 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 87% Rf : 0,30 (EP/AcOEt : 95/5)

A une solution de (**II-117**) (1,07 g ; 2,90 mmol ; 1 eq.) dans 30 mL de  $CH_2Cl_2$  sont ajoutés le 2,2diméthoxypropane (713 µL ; 5,81 mmol ; 2 eq.) et l'APTS (6 mg ; 29 µmol ; 0,01 eq.). Après 1 heure d'agitation à température ambiante, le milieu est hydrolysé avec 5 mL d'une solution saturée en NaHCO<sub>3</sub>. Les phases sont alors séparées et la phase aqueuse est extraite avec du  $CH_2Cl_2$  (3 x 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est purifié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 95/5) pour donner le composé (**II-118**) (1,03 g ; 2,52 mmol) avec un rendement de 87%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 0,00$  (s, 6H, H<sub>6</sub>), 0,86 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 1,42 (s, 3H, H<sub>14</sub>), 1,46 (s, 3H, H<sub>14</sub>), 1,89 (dt, J = 14,0 et 6,8 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 2,04 (dt, J = 14,0 et 7,1 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3,79 (t, J = 7,0 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 3,97 (d, J = 8,9 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 4,11 (d, J = 8,9 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 4,83-4,98 (M, 5H, H<sub>1,9</sub>), 7,15-7,27 (M, 4H, H<sub>11,12</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -5,2 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 18,4 (C, C<sub>7</sub>), 26,1 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 26,8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>14</sub>), 27,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>14</sub>), 36,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 59,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 70,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 74,2 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 83,3 (C, C<sub>2</sub>), 110,0 (C, C<sub>13</sub>), 111,0 (CH, C<sub>1</sub>), 128,0 (4 CH, C<sub>11,12</sub>), 139,5 (2 C, C<sub>10</sub>).

IR: 2955, 2928, 2856, 1471, 1462, 1370, 1255, 1216, 1107, 1056, 836, 775.

Composé II-119





A une solution de l'oléfine (**II-105**) (2,74 g ; 7,15 mmol ; 1 eq.) dans 40 mL d'un mélange dioxane : eau (3:1), sont ajoutés à température ambiante la 2,6-lutidine (1,66 mL ; 14,3 mmol ; 2 eq.), NalO<sub>4</sub> (6,12 g ; 28,6 mmol ; 4 eq.) et OsO<sub>4</sub> (4% dans l'eau, 437  $\mu$ L ; 71,5  $\mu$ mol ; 0,01 eq.). Après une heure d'agitation la conversion est totale. 100 mL de DCM et 50 mL d'eau sont ajoutés au milieu. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec 3 x 50 mL de DCM. Les phases

organiques sont rassemblées, lavées par de la saumure (50 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 90/10) pour donner l'aldéhyde (**II-119**) (2,73 g ; 7,07 mmol) avec un rendement de 99%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = -0,01 (s, 6H, H<sub>12</sub>), 0,86 (s, 9H, H<sub>14</sub>), 1,37 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 1,41 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 2,44 (ddd,  $J_{AB}$  = 17,1 Hz, J = 5,0 et 2,3 Hz, ½ AB, H<sub>10</sub>), 2,61 (dd,  $J_{AB}$  = 17,1 Hz, J = 5,0 Hz, ½ AB, H<sub>10</sub>), 3,70 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 3,79 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 4,51 (t, J = 5,0 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 7,05 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 9,54 (s, 1H, H<sub>11</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -4,8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), -4,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 18,2 (C, C<sub>13</sub>), 24,4 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 25,9 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>14</sub>), 37,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 45,9 (C, C<sub>7</sub>), 48,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 52,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 73,9 (CH, C<sub>9</sub>), 115,7 (CH, C<sub>5</sub>), 148,1 (C, C<sub>4</sub>), 170,9 (C, C<sub>2</sub>), 176,8 (C, C<sub>6</sub>), 200,9 (CH, C<sub>11</sub>).

IR: 2955, 2931, 2857, 1743, 1725, 1523, 1472, 1362, 1256, 1159, 1098, 1006, 838, 777.

## Composé II-120



```
C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>Si
MM 536,84 g/mol
Aspect : huile incolore
Rdt : 90%
Rf : 0,55 (EP/AcOEt : 80/20)
```

A une solution de l'alcool (**II-115**) (500 mg ; 1,29 mmol ; 1 eq.), de 2-mercaptobenzothiazole (281 mg ; 1,68 mmol ; 1,3 eq.) et de triphénylphosphine (440 mg ; 1,68 mmol ; 1,3 eq.) dans 15 mL de THF anhydre, est ajouté à 0°C le DEAD (264  $\mu$ L ; 1,68 mm ol ; 1,3 eq.). La solution est agitée à température ambiante pendant une heure puis 10 mL d'une solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 10 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées par 10 mL de saumure, séchées sur MgsO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 95/5) pour donner le thioéther (**II-120**) (623 mg ; 1,16 mmol) avec un rendement de 90%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = -0,04 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 0,13 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 0,92 (s, 9H, H<sub>14</sub>), 1,38 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 1,44 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 1,88-2,11 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 3,00-3,18 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 3,21-3,39 (m, H, H<sub>11</sub>), 3,71 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 3,80 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 4,13 (dd, *J* = 6,3 et 4,0 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 7,04 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 7,28 (td, *J* = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H<sub>19</sub>), 7,74 (td, *J* = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H<sub>20</sub>), 7,75 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, H<sub>18</sub>), 7,85 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, H<sub>21</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -4,4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), -3,7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 18,3 (C, C<sub>7</sub>), 24,5 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 26,1 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>14</sub>), 30,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 33,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 36,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 46,0 (C, C<sub>7</sub>), 52,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 78,2 (CH, C<sub>9</sub>), 115,3 (CH, C<sub>5</sub>), 120,9 (CH, C<sub>18</sub>), 121,5 (CH, C<sub>21</sub>), 124,1 (CH, C<sub>19</sub>), 125,9 (CH, C<sub>20</sub>), 135,2 (C, C<sub>17</sub>), 147,8 (C, C<sub>4</sub>), 153,3 (C, C<sub>16</sub>), 166,6 (C, C<sub>15</sub>), 170,8 (C, C<sub>2</sub>), 177,7 (C, C<sub>6</sub>).

**IR**: 2953, 2928, 2856, 1743, 1462, 1428, 1256, 1094, 1048, 997, 837, 775, 756, 727.



C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>Si MM 290,47 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 97% Rf : 0,60 (EP/AcOEt : 80/20)

A une solution d'aldéhyde (**II-112**) (383 mg ; 1,32 mmol ; 1 eq.) dans 7 mL de MeOH est ajouté par portions et à 0°C NaBH<sub>4</sub> (65 mg ; 1,72 mmol ; 1,3 eq.). Après 30 minutes d'agitation à 0°C, 10 mL d'eau sont ajoutés avec précautions. La phase aqueuse est alors extraite par 3 x 10 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, lavées par de la saumure (10 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées. L'alcool (**II-120**) (373 mg ; 1,28 mmol) est engagé dans l'étape suivante sans purification supplémentaire.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 0.07$  (s, 6H, H<sub>6</sub>), 0.89 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 1.37 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 1.41 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 1.81-1.98 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 3.10 (bs, 1H, OH), 3.47-3.63 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 3.67-3.87 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 3.78 (d,  $J_{AB} = 9.0$  Hz,  $\frac{1}{2}$  AB, H<sub>5</sub>), 3.95 (d,  $J_{AB} = 9.0$  Hz,  $\frac{1}{2}$  AB, H<sub>5</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -5,6 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 18,1 (C, C<sub>7</sub>), 25,8 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 26,7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 27,3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 38,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 59,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>) 65,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 71,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 82,8 (C, C<sub>2</sub>), 109,2 (C, C<sub>9</sub>). **IR** : 3485, 2956, 2930, 2858, 1472, 1370, 1256, 1214, 1091, 1058, 837.

## Composé II-122



C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>Si MM 439,70 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 34% Rf : 0,70 (EP/AcOEt : 90/10)

A une solution de l'alcool (**II-121**) (100 mg ; 0,34 mmol ; 1 eq.), de 2-mercaptobenzothiazole (75 mg ; 0,45 mmol ; 1,3 eq.) et de triphénylphosphine (117 mg ; 0,45 mmol ; 1,3 eq.) dans 4 mL de THF anhydre, est ajouté à 0°C le DEAD (71  $\mu$ L ; 0,45 mmol ; 1,3 eq.). La solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures puis 5 mL d'une solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 10 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées par 5 mL de saumure, séchées sur MgsO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 99/1) pour donner le thioéther (**II-122**) (51 mg ; 0,11 mmol) avec un rendement de 34%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 0,07$  (s, 6H, H<sub>6</sub>), 0,90 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 1,39 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 1,49 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 1,96-2,12 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 3,62-3,89 (M, 4H, H<sub>4,5</sub>), 4,02 (s, 2H, H<sub>1</sub>), 7,28 (t, J = 7,9 Hz, 1H, H<sub>15</sub>), 7,39 (t, J = 7,9 Hz, 1H, H<sub>16</sub>), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H<sub>14</sub>), 7,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H<sub>17</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -5,3 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 18,3 (C, C<sub>7</sub>), 26,1 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 26,8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 27,4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 39,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 40,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 59,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 73,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 82,2 (C, C<sub>2</sub>), 109,6 (C, C<sub>9</sub>), 121,1 (CH, C<sub>14</sub>), 121,5 (CH, C<sub>17</sub>), 124,3 (CH, C<sub>15</sub>), 126,1 (CH, C<sub>16</sub>), 135,5 (C, C<sub>13</sub>), 153,5 (C, C<sub>12</sub>), 167,2 (C, C<sub>11</sub>). **IR** : 2978, 2929, 2856, 1780, 1462, 1428, 1380, 1370, 1253, 1212, 1095, 955, 836, 777, 755.

## Composé II-123



C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub>Si MM 471,70 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 64% Rf : 0,45 (EP/AcOEt : 90/10)

A une solution du thioéther (**II-122**) (51 mg ; 0,116 mmol ; 1 eq.) dans 1 mL de MeOH sont ajoutés à 0°C Na  $_2O_4W.2H_2O$  (19 mg ; 0, 058 mmol ; 0,5 eq.) puis  $H_2O_2$  (35% dans l'eau ; 40 µL ; 0,464 mmol ; 4 eq.) goutte à goutte. La solution est agitée à température ambiante pendant 60 heures jusqu'à conversion totale. La réaction est alors arrêtée par ajout d'une solution saturée en Na $_2S_2O_3$  (2 mL). La phase aqueuse est extraite au DCM (3 x 5 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est purifié par une chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 95/5) pour donner la sulfone (**II-123**) (35 mg ; 0,074 mmol) avec un rendement de 64%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 0,05 (s, 6H, H<sub>6</sub>), 0,86 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 1,09 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 1,25 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 1,99-2,12 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 2,50 (dt, *J* = 14,3 et 4,5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3,78-4,12 (M, 6H, H<sub>1,4,5</sub>), 7,52-7,68 (M, 2H, H<sub>15,16</sub>), 8,00 (dd, *J* = 8,0 et 1,5 Hz, 1H, H<sub>14</sub>), 8,19 (dd, *J* = 7,6 et 1,6 Hz, 1H, H<sub>17</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -5,4 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 18,3 (C, C<sub>7</sub>), 26,0 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 26,3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 26,6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 39,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 59,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 60,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>) 74,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 80,5 (C, C<sub>2</sub>), 110,0 (C, C9), 122,4 (CH, C<sub>14</sub>), 125,5 (CH, C<sub>17</sub>), 127,7 (CH, C<sub>15</sub> ou C<sub>16</sub>), 128,0 (CH, C<sub>15</sub> ou C<sub>16</sub>), 137,0 (C, C<sub>13</sub>), 152,8 (C, C<sub>12</sub>), 167,6 (C, C<sub>11</sub>).

**IR**: 2983, 2950, 2929, 2851, 1472, 1372, 1333, 1256, 1155, 1091, 1058, 836.

### Composé II-129



C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub> MM 373,39 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 46% Rf : 0,25 (EP/AcOEt : 80/20)

A une solution de triéthylphosphonoacétate (374 mg; 1,67 mmol; 1,2 eq.) dans 10 mL de THF anhydre, est ajouté à 0°C le NaH (60% dans l'huile ; 67 mg; 1,67 mmol). La solution est agitée à

température ambiante pendant 1 heure. Le milieu est de nouveau refroidi à 0°C et une solution de l'aldéhyde (**II-40**) (422 mg ; 1,39 mmol ; 1 eq.) dans 5 mL de THF anhydre est ajouté goutte à goutte. Après 12 heures d'agitation à température ambiante, le milieu est hydrolysé par ajout de 10 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 20 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 10 mL de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 70/30) pour donner l'ester (**II-129**) (242 mg ; 0,64 mmol) avec un rendement de 46%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, H<sub>15</sub>), 1,38 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 1,47 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 1,99-2,15 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 3,61-3,89 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 3,86 (d, *J<sub>AB</sub>* = 8,7 Hz, ½ AB, H<sub>5</sub>), 3,93 (d, *J<sub>AB</sub>* = 8,7 Hz, ½ AB, H<sub>5</sub>), 4,06-4,22 (m, 2H, H<sub>14</sub>), 6,16 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 6,90 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7,69 (dd, *J* = 5,4 et 3,1 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 7,80 (dd, *J* = 5,4 et 3,1 Hz, 2H, H<sub>10</sub>).

## Composé II-130





A une solution de l'ester (**II-129**) (242 mg ; 0,64 mmol ; 1 eq.) dans 6 mL de THF anhydre est ajoutée une solution de DIBAL (1 M dans l'heptane ; 1,40 mL ; 1,40 mmol ; 2,2 eq.), à 0°C, sous un courant d'argon. Après 1h30 d'agitation à température ambiante, le milieu est hydrolysé par ajout de 5 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite par 3 x 10 mL de DCM. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous vide. L'alcool (**II-130**) (107 mg ; 0,32 mmol) est obtenu après une purification sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 50/50) avec un rendement de 50%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,36 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 1,46 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 1,89-2,01 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 2,07-2,19 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 3,66-3,82 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 3,81 (d,  $J_{AB}$  = 8,5 Hz, ½ AB, H<sub>5</sub>), 3,86 (d,  $J_{AB}$  = 8,5 Hz, ½ AB, H<sub>5</sub>), 4,17 (dd, J = 5,3 et 1,5 Hz, 2H, H<sub>13</sub>), 5,75 (dt, J = 15,6 et 1,5 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 6,03 (dt, J = 15,6 et 5,3 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 7,70 (dd, J = 5,5 et 3,1 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 7,83 (dd, J = 5,5 et 3,1 Hz, 2H, H<sub>10</sub>).

### Composé II-131



C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>4</sub> MM 394,25 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 50% Rf : 0,15 (EP/AcOEt : 90/10)

A une solution de l'alcool (**II-130**) (80 g ; 0,24 mmol ; 1 eq.), de 2,6-lutidine (11,2  $\mu$ L, 0,09 mmol ; 0,4 eq.) et de PPh<sub>3</sub> (107 mg ; 0,41 mmol ; 1,7 eq.) dans 2,5 mL de MeCN, est ajouté CBr<sub>4</sub> (136 mg ; 0,41

mmol ; 1,7 eq.) à 0°C. Après 16 heures d'agitation à température ambiante, la solution est hydrolysée par 5 mL d'une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée. La phase aqueuse est extraite par de l'Et<sub>2</sub>O (3 x 10mL). Les phases organiques sont réunies et lavées par H<sub>2</sub>O (5 mL) puis par une solution saturée en NaCl (5 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est alors purifié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 90/10), pour donner le composé (**II-131**) (45 mg ; 0,12 mmol) avec un rendement de 50%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,37 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 1,46 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 1,91-2,11 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 3,65-3,79 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 3,81 (d,  $J_{AB}$  = 8,6 Hz, ½ AB, H<sub>5</sub>), 3,86 (d,  $J_{AB}$  = 8,6 Hz, ½ AB, H<sub>5</sub>), 4,17 (d, J = 7,2 Hz, 2H, H<sub>13</sub>), 5,81 (d, J = 15,2 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 6,09 (dt, J = 15,2 et 7,2 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 7,70 (dd, J = 5,4 et 3,1 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 7,82 (dd, J = 5,4 et 3,0 Hz, 2H, H<sub>10</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta = 26,3$  (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 27,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 31,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 33,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 36,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>13</sub>), 73,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 81,4 (C, C<sub>2</sub>), 110,6 (C, C<sub>6</sub>), 123,3 (2 CH, C<sub>10</sub>), 127,2 (CH, C<sub>12</sub>), 132,3 (2 C, C<sub>9</sub>), 134,0 (2 CH, C<sub>11</sub>), 136,2 (CH, C<sub>1</sub>), 168,3 (2 C, C<sub>8</sub>).

## Composé II-132



C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> MM 257,28 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : non déterminé Rf : 0,10 (EP/AcOEt : 80/20)

A une solution de l'aldéhyde (**II-85**) (18 mg; 0,08 mmol; 1 eq.) dans 0,5 mL d'un mélange THF-NH<sub>4</sub>Clsat. (1:1) sont ajoutés le zinc (6 mg; 0,09 mmol; 1,2 eq.) puis le composé (**II-131**) (36 mg; 0,09 mmol; 1,2 eq.) à 0°C. Après une heure d'agitation à température ambiante, le dérivé bromé (**II-131**) est entièrement consommé. 5 mL d'eau et 10 mL d'AcOEt sont alors ajoutés. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite par 3 x 10 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le brut obtenu est purifié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 50/50) pour donner une mélange de molécules non séparables dont le diène (**II-132**).

Mélange des deux isomères cis/trans en proportions : 3/7

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 2,52$  (t, J = 6,7 Hz, 0,6H, H<sub>5</sub>), 2,64 (t, J = 6,7 Hz, 1,4H, H<sub>5</sub>), 3,92 (t, J = 6,7 Hz, 1,4H, H<sub>6</sub>), 3,93 (t, J = 6,7 Hz, 0,6H, H<sub>6</sub>), 4,20 (s, 1,4H, H<sub>11</sub>), 4,35 (s, 0,6H, H<sub>11</sub>), 4,83 (d, J = 10,2 Hz, 1H, H<sub>1 cis</sub>), 4,95 (d, J = 16,6 Hz, 1H, H<sub>1 trans</sub>), 5,81 (d, J = 6,4 Hz, 0,3H, H<sub>3</sub>), 6,06 (d, J = 11,0 Hz, 0,7H, H<sub>3</sub>), 6,36 (ddd, J = 16,6, 11,0 et 10,2 Hz, 0,7H, H<sub>2</sub>), 6,57 (ddd, J = 16,6, 11,0 et 10,2 Hz, 0,3H, H<sub>2</sub>), 7,65-7,72 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 7,78-7,86 (m, 2H, H<sub>9</sub>).



C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>IO<sub>3</sub>Si MM 412,37 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 44%, C : 70% Rf : 0,45 (EP/AcOEt : 95/5)

A une solution de CrCl<sub>2</sub> (409 mg ; 3,33 mmol ; 12 eq.) dans 1,5 mL de THF anhydre est ajoutée à 0°C et sous courant d'argon une solution d'aldéhyde (**II-112**) (80 mg ; 0,27 mmol ; 1 eq.) et de CHI<sub>3</sub> (437 mg ; 1,11 mmol ; 4 eq.) dans 1,5 mL de THF anhydre. La solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures puis est hydrolysée par ajout de 5 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 10 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par une solution saturée en Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5 mL) puis par de la saumure (5 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 99/1) pour donner le composé (**II-135**) (51 mg ; 0,12 mmol) avec un rendement de 44%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 0,05$  (s, 6H, H<sub>6</sub>), 0,89 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 1,39 (s, 6H, H<sub>10</sub>), 1,86 (t, J = 6,2 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 3,57-3,76 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 3,87 (d,  $J_{AB} = 8,9$  Hz, ½ AB, H<sub>5</sub>), 3,91 (d,  $J_{AB} = 8,9$  Hz, ½ AB, H<sub>5</sub>), 6,40 (d, J = 14,4 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 6,61 (d, J = 14,4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -5,2 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 18,4 (C, C<sub>7</sub>), 26,1 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 26,7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 26,9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 41,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 59,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 73,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 76,7 (CH, C<sub>11</sub>), 84,9 (C, C<sub>2</sub>), 109,8 (C, C<sub>9</sub>), 148,0 (CH, C<sub>1</sub>). **IR** : 2945, 2929, 2857, 1604, 1471, 1370, 1256, 1154, 1256, 1154, 1094, 1062, 836, 776.

### Composé II-136



C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S MM 241,30 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 40% Rf : 0,25 (EP/AcOEt : 80/20)

Une solution de NaH (60% dans l'huile ; 264 mg ; 6,6 mmol ; 1,5 eq.) dans 6 mL de DMSO anhydre est chauffée sous atmosphère d'argon à 70°C pendant 20 minutes. La solution est refroidie à température ambiante puis à 0°C. 10 mL de THF anhyd re et l'iodure de triméthylsulfonium (1,34 g ; 6,6 mmol ; 1,5 eq.) sont alors ajoutés. Après 10 min d'agitation à 0°C, une solution de l'aldéhyde (**II-85**) (1 g ; 4,4 mmol ; 1 eq.) dans 2 mL de THF est ajoutée goutte à goutte. La solution est agitée à 0°C pendant 15 min et 10 mL d'eau sont alors ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 20 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par de l'eau (10 mL) puis par de la saumure (10 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 95/5) pour donner l'époxyde (**II-136**) (417 mg ; 1,73 mmol) avec un rendement de 40%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,38 (s, 3H, H<sub>5</sub>), 1,45 (s, 3H, H<sub>5</sub>), 2,65 (dd, *J* = 4,2 et 2,7 Hz, 1H, H<sub>3</sub> ou H<sub>4</sub>), 2,72 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3,18 (dd, *J* = 4,2 et 2,7 Hz, 1H, H<sub>3</sub> ou H<sub>4</sub>), 3,73 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 3,83 (s, 2H, H<sub>8</sub>), 7,10 (s, 1H, H<sub>6</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 24,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 24,6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 40,5 (C, C<sub>2</sub>), 44,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 51,9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 58,6 (CH, C<sub>3</sub>), 115,5 (CH, C<sub>6</sub>), 148,0 (C, C<sub>7</sub>), 170,8 (C, C<sub>9</sub>), 175,5 (C, C<sub>1</sub>). **IR** : 2961, 2926, 2851, 1740, 1522, 1436, 1259, 1201, 1160, 1057, 1017, 877.

## Composé II-137



C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S MM 199,27 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 20% Rf : 0,50 (EP/AcOEt : 80/20)

Protocole identique à celui réalisé dans l'obtention du composé (II-136).

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,40 (s, 3H, H<sub>3</sub>), 1,43 (s, 3H, H<sub>3</sub>), 3,42 (quint., *J* = 6,8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3,76 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 3,85 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 7,07 (s, 1H, H<sub>4</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 23,2 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>), 33,2 (CH, C<sub>2</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 52,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 114,6 (CH, C<sub>4</sub>), 147,8 (C, C<sub>5</sub>), 170,8 (C, C<sub>7</sub>), 177,8 (C, C<sub>1</sub>).

**MS** : (CI) m/z = 200,1 (M+H<sup>+</sup>, 95)

## Composé II-141



C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>Si MM 284,46 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 90% Rf : 0,55 (EP/AcOEt : 95/5)

<u>Réaction de Corey-Fuchs à partir du composé (II-142)</u> : Une solution du composé (II-142) (23 mg ; 51,8 µmol ; 1 eq.) dans 0,5 mL de THF anhydre est placée sous atmosphère d'argon, à -78°C. Le *n*-BuLi (1,4 M dans l'heptane ; 85 µL ; 119,1 µmol ; 2,3 eq.) est ajouté goutte à goutte à la solution. Après 30 min d'agitation à -78°C, la solution est h ydrolysée avec 2 mL d'une solution saturée en NH<sub>4</sub>Cl. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 5 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, lavées par 5 mL de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées pour donner l'alcyne (II-141) (13 mg ; 46,6 µmol) avec un rendement de 90%.

**<u>Réaction d'Ohira-Bestmann à partir du composé (II-112)</u>:** Une solution du diéthyl-2-oxopropylphosphonate (97 mg; 0,50 mmol; 1,2 eq.) dans 2 mL de MeCN anhydre est ajoutée à une solution de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (174 mg; 1,26 mmol; 3 eq.) et de l'azide (**II-143**) (99 mg; 0,50 mmol; 1,2 eq.) dans 2 mL de MeCN. Le milieu est agité pendant 1h30 à température ambiante puis une solution de l'aldéhyde (**II-112**) (120 mg; 0,42 mmol; 1 eq.) dans 1 mL de MeOH anhydre est ajoutée. Après 5 heures d'agitation à température ambiante, les solvants sont évaporés sous vide. Le résidu est dissous dans 10 mL d'Et<sub>2</sub>O et 10 mL d'eau. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec 3 x 10 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 10 mL d'eau, 10 mL de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le solide blanc obtenu est alors dissous dans 5 mL de *n*-pentane, puis filtré sur un gâteau de célite. Le résidu est alors lavé avec 5 x 5 mL de *n*-pentane. Le filtrat est évaporé sous vide pour donner l'alcyne (**II-141**) (112 mg ; 0,39 mmol) avec un rendement de 94%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 0,06 (s, 6H, H<sub>6</sub>), 0,89 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 1,38 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 1,53 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 1,92-2,05 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 2,49 (s, 1H, H<sub>11</sub>), 3,72-3,93 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 3,94 (d,  $J_{AB}$  = 8,6 Hz, ½ AB, H<sub>5</sub>), 4,16 (d,  $J_{AB}$  = 8,6 Hz, ½ AB, H<sub>5</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -5,3 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 18,3 (C, C<sub>7</sub>), 26,0 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 26,4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 26,9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 42,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 59,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 73,1 (CH, C<sub>11</sub>), 75,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 76,1 (C, C<sub>2</sub>), 84,9 (C, C<sub>1</sub>), 110,1 (C, C<sub>9</sub>). **IR** : 3311, 2929, 2851, 1732, 1463, 1371, 1256, 1098, 1065, 836, 776.

## Composé II-142





A une solution de CBr<sub>4</sub> (184 mg ; 0,55 mmol ; 2 eq.) dans 2 mL de DCM est ajouté à 0°C le PPh<sub>3</sub> (291 mg; 1,11 mmol; 4 eq.). La solution est agitée à cette température pendant 10 minutes, puis une solution de l'aldéhyde (II-112) (80 mg; 0,27 mmol; 1 eq.) dans 1 mL de DCM est ajoutée goutte à goutte. Après 30 minutes d'agitation à 0°C, le mili eu est hydrolysé par ajout de 5 mL d'eau. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec 3 x 5 mL de DCM. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 10 mL de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est alors directement dilué dans 3 mL de DCM. A cette solution sont alors ajoutées le TBSCI (50 mg; 0,33 mmol; 1,2 eq.) et l'imidazole (23 mg; 0,33 mmol; 1,2 eq.). Après 20 min d'agitation à température ambiante, le milieu est hydrolysé par ajout de 5 mL d'eau. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec 3 x 5 mL de DCM. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 10 mL de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt: 99/1) pour donner le composé (II-142) (83 mg; 0,18 mmol) avec un rendement de 67% sur les deux étapes. **RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 0,06 (s, 6H, H<sub>6</sub>), 0,90 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 1,37 (s, 6H, H<sub>10</sub>), 1,98-2,13 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 3,67-3,82 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 4,07 (d, J<sub>AB</sub> = 8,7 Hz, ½ AB, H<sub>5</sub>), 4,13 (d, J<sub>AB</sub> = 8,7 Hz, ½ AB, H<sub>5</sub>), 6,85 (s, 1H, H<sub>1</sub>). **RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -5,3 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 18,4 (C, C<sub>7</sub>), 26,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 26,1 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 27,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 40,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 59,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 73,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 83,5 (C, C<sub>2</sub>), 87,5 (C, C<sub>11</sub>), 109,4 (C, C<sub>9</sub>), 143,7 (CH, C<sub>1</sub>).

IR: 2954, 2929, 2856, 2250, 1470, 1381, 1371, 1256, 1095, 909, 777.



C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S MM 197,21 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 98% Rf : 0,55 (EP/AcOEt : 70/30)

Une solution de chlorure de tosyle (1 g ; 5,24 mmol ; 1 eq.) et d'azidure de sodium (341 mg ; 5,24 mmol ; 1 eq.) dans 26 mL d'un mélange eau : acétone (1:1) est agitée à température ambiante pendant 14 heures. L'acétone est alors évaporée sous vide et la phase aqueuse est extraite avec 3 x 20 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide pour donner le composé (**II-143**) (1,02 g ; 5,17 mmol) avec un rendement de 98%. **RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 2,48 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, H<sub>4</sub>).

### Composé II-145





A une solution de 2,2-diméthyl-1,3-propanediol (2,02 g ; 19,4 mmol ; 1 eq.) dans 20 mL d'un mélange cyclohexane : DCM (2:1) sont ajoutés le CSA (225 mg ; 0,97 mmol ; 0,05 eq.) puis le trichloroacétamidate de *para*-méthoxybenzyle (5,60 g ; 21,0 mmol ; 1,1 eq.). Après 3 heures d'agitation, le milieu est hydrolysé par une solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub> saturée (10 mL). La phase aqueuse est extraite par du DCM (3 x 20 mL). Les phases organiques sont rassemblées et lavées par 20 ml de saumure. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, le milieu est filtré puis concentré. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 90 /10) afin d'obtenir la molécule souhaitée (3,92 g ; 17,4 mmol) avec un rendement de 90%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 0,91 (s, 6H, H<sub>3</sub>), 3,29 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 3,44 (s, 2H, H<sub>1</sub>), 3,81 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 4,44 (s, 2H, H<sub>5</sub>), 6,87 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 7,23 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H<sub>7</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 21,7 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>), 36,1 (C, C<sub>2</sub>), 54,9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 70,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 72,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 78,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 113,6 (2 CH, C<sub>8</sub>), 128,9 (2 CH, C<sub>7</sub>), 130,2 (C, C<sub>6</sub>), 158,9 (C, C<sub>9</sub>).

### Composé II-146



C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> MM 222,28 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 57% Rf : 0,50 (EP/AcOEt : 80/20)

A une solution de l'alcool (**II-145**) (440 mg ; 1,96 mmol ; 1 eq.) dans 10 mL de THF distillé est ajouté une solution d'IBX (822 mg ; 2,94 mmol ; 1,5 eq.) dans du DMSO (10 mL). Après 10 heures d'agitation, 20 mL d'eau sont ajoutés au milieu. La solution est alors filtrée sur célite et le résidu

insoluble est lavé avec 3 x 50 mL de DCM. La phase aqueuse est extraite par du DCM (3 x 20 mL). Les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec 3 x 50 mL d'eau. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, le milieu est filtré puis concentré. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 95/5) afin d'obtenir le composé (**II-146**) (248 mg ; 1,12 mmol) avec un rendement de 57%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,07 (s, 6H, H<sub>3</sub>), 3,41 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 3,81 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 4,43 (s, 2H, H<sub>5</sub>), 6,87 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 7,21 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 9,54 (s, 1H, H<sub>1</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 18,9 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>), 47,0 (C, C<sub>2</sub>), 55,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 72,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 74,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 113,7 (2 CH, C<sub>8</sub>), 129,0 (2 CH, C<sub>7</sub>), 130,1 (C, C<sub>6</sub>), 159,1 (C, C<sub>9</sub>), 205,1 (CH, C<sub>1</sub>).

**IR**: 2934, 1730, 1612, 1513, 1465, 1363, 1302, 1248, 1173, 1095, 1034, 819.

### Composé II-147



C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> MM 236,30 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 80% Rf : 0,50 (EP/AcOEt : 80/20)

Une solution de NaH (27 mg ; 0,67 mmol ; 1,5 eq.) et d'iodure de triméthylsulfoxonium (128 mg ; 0,58 mmol ; 1,3 eq.) dans 5 mL de THF anhydre est portée à reflux pendant 2 heures. Le mélange est ensuite refroidi à température ambiante puis à 0°C. Une solution d'aldéhyde (**II-146**) (100 mg ; 0,45 mmol ; 1 eq.) dans 1 mL de THF est alors ajoutée et le milieu est laissé remonté à température ambiante. Après 4 heures d'agitation, le milieu est hydrolysé par ajout de 5 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 10 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, lavées par 10 mL de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le brut obtenu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 95/5) pour donner le produit escompté (85 mg ; 0,36 mmol) avec un rendement de 80%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 0,89 (s, 3H, H<sub>3</sub>), 0,90 (s, 3H, H<sub>3</sub>), 2,65 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 2,91 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3,20 (d, *J*<sub>AB</sub> = 8,9 Hz, ½ AB, H<sub>4</sub>), 3,26 (d, *J*<sub>AB</sub> = 8,9 Hz, ½ AB, H<sub>4</sub>), 3,81 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 4,45 (s, 2H, H<sub>5</sub>), 6,87 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 7,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H<sub>7</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta = 20,7$  (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>), 35,4 (C, C<sub>2</sub>), 44,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 55,5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 57,6 (CH, C<sub>1</sub>), 73,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 77,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 114,0 (2 CH, C<sub>8</sub>), 129,2 (2 CH, C<sub>7</sub>), 131,0 (C, C<sub>6</sub>), 159,3 (C, C<sub>9</sub>). **IR** : 2961, 2862, 1621, 1513, 1465, 1302, 1248, 1172, 1095, 1034, 914.

### Composé II-151



C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S MM 225,30 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 70% Rf : 0,40 (EP/AcOEt : 80/20) A une solution de bromure de méthyle de triphénylphosphonium (3,14 g ; 8,81 mmol ; 2 eq.) dans 40 mL de THF est ajouté à 0°C le *t*-BuOK (988 mg ; 8,81 mmol ; 2 eq.). La solution est agitée 10 minutes à 0°C puis 45 minutes à TA. Le milieu est de nouvea u refroidi à 0°C puis une solution de (**II-85**) (1 g ; 4,40 mmol ; 1 eq.) dans 10 mL de THF est ajoutée goutte à goutte. Le milieu est agité à TA pendant 30 minutes puis est hydrolysé par une solution de NH<sub>4</sub>Cl saturée (20 mL). La phase aqueuse est extraite par de l'AcOEt (3 x 20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées par de l'eau (20 mL) puis par de la saumure (20 mL). Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, le milieu est filtré puis concentré. Une purification par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 95/5) permet de recueillir la molécule souhaitée (693 mg ; 3,08 mmol) avec un rendement de 70%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,51 (s, 6H, H<sub>5</sub>), 3,71 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 3,82 (s, 2H, H<sub>8</sub>), 5,07 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5,09 (dd, *J* = 17,3 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 6,13 (dd, *J* = 17,3 et 10,6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 28,2 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 37,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 43,2 (C, C<sub>2</sub>), 52,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 112,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 115,2 (CH, C<sub>6</sub>), 145,5 (CH, C<sub>3</sub>), 148,3 (C, C<sub>7</sub>), 171,1 (C, C<sub>9</sub>), 178,4 (C, C<sub>1</sub>). **IR** : 2970, 2928, 1743, 1522, 1436, 1160, 1069.

Composé II-152



C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>S MM 259,32 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 98% Rf : 0,35 (EP/AcOEt : 75/25)

A une solution de (**II-151**) (213 mg ; 0,95 mmol ; 1 eq.) dans 10 mL d'un mélange eau : acétone (1:1), sont ajoutés le OsO<sub>4</sub> (4% dans l'eau ; 58  $\mu$ L ; 9,4  $\mu$ mol ; 0,01 eq.) et la NMO (256 mg ; 1,89 mmol ; 2 eq.). Le milieu est laissé sous agitation pendant 12 heures à température ambiante jusqu'à conversion totale. La solution est alors extraite avec 3 x 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 25/75) pour donner le diol (**II-152**) (241 mg ; 0,93 mmol) avec un rendement de 98%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,37 (s, 3H, H<sub>5</sub>), 1,44 (s, 3H, H<sub>5</sub>), 3,47 (dd, *J* = 11,2 et 7,6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3,63 (dd, *J* = 11,2 et 3,3 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3,69 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 3,71 (dd, *J* = 7,6 et 3,3 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3,76 (s, 2H, H<sub>8</sub>), 7,03 (s, 1H, H<sub>6</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 25,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 27,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 43,5 (C, C<sub>2</sub>), 52,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 62,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 78,5 (CH, C<sub>3</sub>), 115,2 (CH, C<sub>6</sub>), 147,8 (C, C<sub>7</sub>), 170,8 (C, C<sub>9</sub>), 178,6 (C, C<sub>1</sub>).

**IR**: 3400, 2960, 2928, 2873, 1739, 1524, 1437, 1344, 1267, 1206, 1163, 1057.



C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>3</sub>S MM 322,21 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 48% (méthode A), 57% (méthode B) Rf : 0,30 (EP/AcOEt : 70/30)

<u>Méthode A</u> : A une solution du composé (**II-151**) (52 mg ; 0,23 mmol ; 1 eq.) dans 2 mL de DMSO sont ajoutés l'eau (8  $\mu$ L ; 0,46 mmol ; 2 eq.) puis le NBS (45 mg ; 0,25 mmol ; 1,1 eq.). La solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures, jusqu'à conversion totale. 5 mL d'une solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> et 5 mL d'Et<sub>2</sub>O sont ajoutés. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec 3 x 5 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques sont rassemblées puis séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Après une purification par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 70/30), le composé (**II-153**) (35 mg ; 0,11 mmol) est obtenu avec un rendement de 48%.

<u>Méthode B</u>: A une solution du composé (**II-151**) (25 mg ; 0,11 mmol ; 1 eq.) et de NH<sub>4</sub>OAc (1 mg ; 0,01 mmol ; 0,1 eq.) dans 1,2 mL d'un mélange acétone : eau (5:1) est ajouté le NBS (22 mg ; 0,12 mmol ; 1,1 eq.) à température ambiante. La solution est agitée à température ambiante pendant 60 heures. 5 mL d'eau et 5 mL d'AcOEt sont alors ajoutés. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec 3 x 5 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées puis séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner le composé (**II-153**) (20 mg ; 0,06 mmol) avec un rendement de 57%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,60 (s, 6H, H<sub>5</sub>), 3,04 (bs, 1H, OH), 3,72 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 3,75-3,95 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 3,81 (s, 2H, H<sub>8</sub>), 4,51 (dd, *J* = 6,4 et 4,6 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 7,09 (s, 1H, H<sub>6</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 26,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 29,5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 37,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 43,1 (C, C<sub>2</sub>), 52,6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 65,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 68,3 (CH, C<sub>3</sub>), 115,6 (CH, C<sub>6</sub>), 148,1 (C, C<sub>7</sub>), 171,6 (C, C<sub>9</sub>), 178,8 (C, C<sub>1</sub>). **IR** : 3418, 3115, 2926, 2851, 1738, 1524, 1435, 1262, 1161, 1059, 736.

## Composé II-154



C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>3</sub>S MM 320,20 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : non déterminé Rf : 0,40 (EP/AcOEt : 70/30)

L'alcool (**II-153**) (30 mg ; 0,09 mmol ; 1 eq.) est mis en solution dans le DCM anhydre (1 mL) à 0°C sous atmosphère d'argon. Le périodinane de Dess Martin (15% en masse, 232  $\mu$ L ; 0,11 mmol ; 1,2 eq.) est ajouté et la solution est agitée pendant une heure à température ambiante. La réaction est alors arrêtée par l'ajout d'un mélange 1:1 de solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> et Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 5 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (5 mL) puis une solution saturée en NaCl (5 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous vide.

**RMN**<sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,62 (s, 3H, H<sub>5</sub>), 1,64 (s, 3H, H<sub>5</sub>), 3,72 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 3,79 (s, 2H, H<sub>8</sub>), 4,54 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7,11 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 9,51 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H, H<sub>4</sub>).

### Composé II-155



C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub> MM 397,50 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 14% Rf : 0,40 (EP/AcOEt : 60/40)

A une solution de diol (**II-152**) (46 mg ; 0,17 mmol ; 1 eq.) dans 2 mL de DCM sont ajoutés sous argon et à 0°C le chlorure de tosyle (34 mg ; 0,17 mmol ; 1 eq.) et Et<sub>3</sub>N (25  $\mu$ L ; 0,17 mmol ; 1 eq.). La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. Malgré une conversion non totale, le milieu est hydrolysé par ajout de 5 mL d'une solution saturée en NH<sub>4</sub>Cl. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 5 mL de DCM. Les phases organiques sont rassemblées lavées par une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) puis de la saumure (5 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 80/20) permet d'isoler les produits (**II-155**) (10 mg ; 0,024 mmol) et (**II-156**) (4 mg ; 0,010 mmol) avec des rendements respectifs de 14% et 6%.

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

**RMN** <sup>1</sup>**H** ( $C_6D_6$ , 400 MHz) :  $\delta = 1,25$  (s, 1,5H, H<sub>5</sub>), 1,28 (s, 1,5H, H<sub>5</sub>), 1,29 (s, 1,5H, H<sub>5</sub>), 1,33 (s, 1,5H, H<sub>5</sub>), 1,91 (s, 3H, H<sub>15</sub>), 3,28 (s, 1,5H, H<sub>10</sub>), 3,29 (s, 1,5H, H<sub>10</sub>), 3,45 (s, 2H, H<sub>8</sub>), 3,73 (dd, J = 11,0 et 7,0 Hz, 0,5H, H<sub>4</sub>), 3,82-3,92 (M, 1H, H<sub>3</sub> et H<sub>4</sub>), 3,97 (dd, J = 7,0 et 2,4 Hz, 0,5H, H<sub>3</sub>), 4,03 (dd, J = 12,2 et 8,4 Hz, 0,5H, H<sub>4</sub>), 4,26 (dd, J = 11,0 et 2,4 Hz, 0,5H, H<sub>4</sub>), 6,56 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 6,81 (d, J = 7,8 Hz, 2H, H<sub>13</sub>), 7,51-7,57 (m, 2H, H<sub>12</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** ( $C_6D_6$ , 100 MHz):  $\delta = 21,2$  (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>), 25,5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 25,9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 43,9, 44,0 (C, C<sub>2</sub>), 51,5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 67,9, 68,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 77,0, 77,1 (CH, C<sub>3</sub>), 115,2, 115,3 (CH, C<sub>6</sub>), 125,7, 125,8 (2 CH, C<sub>13</sub>), 128,7 (C, C<sub>11</sub>), 129,7, 129,8 (2 CH, C<sub>12</sub>), 142,5, 142,7 (C, C<sub>14</sub>), 148,5 (C, C<sub>7</sub>), 170,2 (C, C<sub>9</sub>), 177,5, 177,6 (C, C<sub>1</sub>).

**MS**: (ESI) m/z = 420,0 (M+Na<sup>+</sup>, 99)





C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>S<sub>2</sub> MM 413,50 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 6% Rf : 0,20 (EP/AcOEt : 60/40)

Protocole identique à celui réalisé dans l'obtention du composé (II-155)

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,43 (s, 3H, H<sub>5</sub>), 1,45 (s, 3H, H<sub>5</sub>), 2,44 (s, 3H, H<sub>15</sub>), 3,62-3,81 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 3,72 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 3,77 (s, 2H, H<sub>8</sub>), 4,89 (dd, *J* = 5,5 et 3,7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7,06 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 7,32 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H<sub>13</sub>), 7,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H<sub>12</sub>).

**MS :** (ESI) m/z = 435,9 (M+Na<sup>+</sup>, 100)

## Composé II-157



C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>S MM 379,47 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 47% Rf : 0,50 (EP/AcOEt : 60/40)

A une solution du diol (**II-152**) (40 mg; 0,15 mmol; 1 eq.) dans 3 mL d'un mélange cyclohexane : DCM (2:1) sont ajoutés le CSA (2 mg; 7,7 µmol; 0,05 eq.) puis le trichloroacétamidate de *para*-méthoxybenzyle (48 mg; 0,16 mmol; 1,1 eq.). Après 4 heures d'agitation, le milieu est hydrolysé par 5 mL d'une solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub> saturée. La phase aqueuse est extraite par du DCM (3 x 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées puis lavées par de la saumure (5 mL). Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, le milieu est filtré puis concentré. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 90/10 à 60/40) afin d'obtenir les composés (**II-157**) (27 mg; 0,07 mmol) et (**II-158**) (9 mg; 0,02 mmol) avec des rendements respectifs de 47% et de 15%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,43 (s, 3H, H<sub>5</sub>), 1,47 (s, 3H, H<sub>5</sub>), 3,37 (dd, *J* = 10,0 et 7,1 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3,53 (dd, *J* = 10,0 et 2,8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3,71 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 3,79 (s, 5H, H<sub>8,16</sub>), 3,93 (dd, *J* = 7,1 et 2,8 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 4,42 (s, 2H, H<sub>11</sub>), 6,85 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H<sub>14</sub>), 7,05 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 7,20 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H<sub>13</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 25,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 26,4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 36,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 43,7 (C, C<sub>2</sub>), 52,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 55,4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>16</sub>), 71,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 73,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 77,1 (CH, C<sub>3</sub>), 113,9 (2 CH, C<sub>14</sub>), 115,1 (CH, C<sub>6</sub>), 129,4 (2 CH, C<sub>13</sub>), 130,3 (C, C<sub>12</sub>), 147,9 (C, C<sub>7</sub>), 159,3 (C, C<sub>15</sub>), 170,9 (C, C<sub>9</sub>), 178,2 (C, C<sub>1</sub>).

**IR :** 3459, 2950, 2927, 2862, 1740, 1613, 1514, 1483, 1248, 1172, 1035.

## Composé II-158



C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>S MM 379,47 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 15% Rf : 0,30 (EP/AcOEt : 60/40)

Protocole identique à celui réalisé dans l'obtention du composé (II-157)
**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,44 (s, 3H, H<sub>5</sub>), 1,48 (s, 3H, H<sub>5</sub>), 3,59-3,84 (M, 3H, H<sub>3,4</sub>), 3,69 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 3,79 (s, 5H, H<sub>8,16</sub>), 4,41 (d,  $J_{AB}$  = 11,3 Hz, ½ AB, H<sub>11</sub>), 4,51 (d,  $J_{AB}$  = 11,3 Hz, ½ AB, H<sub>11</sub>), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H, H<sub>14</sub>), 7,06 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 2H, H<sub>13</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 25,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 26,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 36,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 44,7 (C, C<sub>2</sub>), 52,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 55,4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>16</sub>), 61,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 73,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 86,0 (CH, C<sub>3</sub>), 113,9 (2 CH, C<sub>14</sub>), 115,5 (CH, C<sub>6</sub>), 129,5 (2 CH, C<sub>13</sub>), 130,6 (C, C<sub>12</sub>), 148,0 (C, C<sub>7</sub>), 159,3 (C, C<sub>15</sub>), 171,0 (C, C<sub>9</sub>), 178,6 (C, C<sub>1</sub>).

**IR :** 3417, 2923, 1739, 1610, 1514, 1459, 1432, 1247, 1033.

**MS**: (ESI) m/z = 402,1 (M+Na<sup>+</sup>, 100).

#### Composé II-159



C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>5</sub>SSi MM 493,73 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 95% Rf : 0,80 (EP/AcOEt : 70/30)

L'alcool (**II-157**) (171 mg ; 0,45 mmol ; 1 eq.) est mis en solution dans du  $CH_2CI_2$  anhydre (5 mL), puis la solution est refroidie à -78°C et placée sous at mosphère d'argon. La 2,6-lutidine (63 µL ; 0,54 mmol ; 1,2 eq.) puis le TBSOTf (124 µL ; 0,54 mmol ; 1,2 eq.) sont alors ajoutés. La solution est agitée à -78°C pendant 1 heure. La réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée en NH<sub>4</sub>Cl (5 mL). Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec du  $CH_2CI_2$  (3 x 10 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées avec de l'eau (10 mL) puis de la saumure (10 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis concentrées sous vide. Le composé (**II-159**) (211 mg ; 0,42 mmol) est isolé avec un rendement de 95% après une purification par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 90/10).

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = -0,05 (s, 3H, H<sub>17</sub>), -0,04 (s, 3H, H<sub>17</sub>), 0,84 (s, 9H, H<sub>19</sub>), 1,37 (s, 3H, H<sub>5</sub>), 1,44 (s, 3H, H<sub>5</sub>), 3,22 (dd, *J* = 10,1 et 6,4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3,47 (dd, *J* = 10,1 et 2,9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3,71 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 3,79 (s, 5H, H<sub>8,16</sub>), 4,08 (dd, *J* = 6,4 et 2,9 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 4,31 (s, 2H, H<sub>11</sub>), 6,84 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H<sub>14</sub>), 7,04 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 7,18 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H<sub>13</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -5,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>17</sub>), -3,9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>17</sub>), 18,3 (C, C<sub>18</sub>), 25,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 25,6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 26,0 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>19</sub>), 36,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 44,9 (C, C<sub>2</sub>), 52,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 55,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>16</sub>), 72,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 72,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 78,6 (CH, C<sub>3</sub>), 113,6 (2 CH, C<sub>14</sub>), 115,1 (CH, C<sub>6</sub>), 129,1 (2 CH, C<sub>13</sub>), 130,4 (C, C<sub>12</sub>), 147,6 (C, C<sub>7</sub>), 159,0 (C, C<sub>15</sub>), 170,9 (C, C<sub>9</sub>), 177,6 (C, C<sub>1</sub>).

**IR**: 2927, 2857, 1745, 1514, 1463, 1249, 1121.



C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>SSi MM 373,58 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 85% Rf : 0,35 (EP/AcOEt : 70/30)

A une solution du composé (**II-159**) (211 mg ; 0,43 mmol ; 1 eq.) dans 4 mL d'un mélange DCM : eau (9:1) est ajoutée à température ambiante la DDQ (117 mg ; 0,51 mmol ; 1,2 eq.). Après 2 heures d'agitation, une solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) est ajoutée au milieu. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec 3 x 10 mL de DCM. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 10 mL de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le brut obtenu est purifié par une chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 95/5) pour donner le composé (**II-160**) (136 mg ; 0,36 mmol) avec un rendement de 85%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = -0,04 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 0,06 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 0,85 (s, 9H, H<sub>13</sub>), 1,39 (s, 3H, H<sub>5</sub>), 1,43 (s, 3H, H<sub>5</sub>), 3,45-3,65 (M, 2H, H<sub>3</sub> ou H<sub>4</sub>), 3,68 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 3,77 (s, 2H, H<sub>8</sub>), 3,90-3,96 (m, 1H, H<sub>3</sub> ou H<sub>4</sub>), 7,01 (s, 1H, H<sub>6</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -5,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>11</sub>), -4,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>11</sub>), 18,2 (C, C<sub>12</sub>), 25,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 26,0 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>), 26,5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 36,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 45,2 (C, C<sub>2</sub>), 52,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 64,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 79,2 (CH, C<sub>3</sub>), 115,3 (CH, C<sub>6</sub>), 147,8 (C, C<sub>7</sub>), 170,9 (C, C<sub>9</sub>), 178,6 (C, C<sub>1</sub>).

**IR**: 3400, 2950, 2928, 2851, 1742, 1463, 1254, 1109, 837.

## Composé II-161



C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub>S<sub>2</sub> MM 517,65 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 20% Rf : 0,75 (EP/AcOEt : 50/50)

A une solution du composé (**II-158**) (30 mg ; 0,08 mmol ; 1 eq.) dans 1 mL de DCM sont ajoutés sous argon et à 0°C le chlorure de tosyle (60 mg ; 0,32 mmol ; 4 eq.), Et<sub>3</sub>N (45  $\mu$ L ; 0,32 mmol ; 4 eq.) et la DMAP (1 mg ; 7,9  $\mu$ mol ; 0,1 eq). La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. Le milieu est alors hydrolysé par ajout de 5 mL d'une solution saturée en NH<sub>4</sub>Cl. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 5 mL de DCM. Les phases organiques sont rassemblées lavées par une solution saturée en NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) puis de la saumure (5 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 90/10) permet d'isoler le produit (**II-161**) (8 mg ; 0,015 mmol) avec un rendement de 20%. Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,35 (s, 1,5H, H<sub>5</sub>), 1,36 (s, 1,5H, H<sub>5</sub>), 1,41 (s, 1,5H, H<sub>5</sub>), 1,42 (s, 1,5H, H<sub>5</sub>), 2,41 (s, 1,5H, H<sub>21</sub>), 2,42 (s, 1,5H, H<sub>21</sub>), 3,63 (dd, *J* = 10,9 et 6,7 Hz, 0,5H, H<sub>4</sub>), 3,69 (s, 1,5H, H<sub>10</sub>), 3,70 (s, 1,5H, H<sub>10</sub>), 3,76-3,82 (M, 5H, H<sub>8,16</sub>), 3,84-3,91 (M, 1H, H<sub>3,4</sub>), 3,96 (dd, *J* = 6,7 et 2,9 Hz, 0,5H, H<sub>3</sub>), 4,05 (dd, *J* = 11,6 et 8,2 Hz, 0,5H, H<sub>4</sub>), 4,21 (dd, *J* = 10,9 et 2,9 Hz, 0,5H, H<sub>4</sub>), 4,31 (dd, *J<sub>AB</sub>* = 10,9 Hz, *J* = 4,5 Hz, ½ AB, H<sub>11</sub>), 4,58 (dd, *J<sub>AB</sub>* = 10,9 Hz, *J* = 8,2 Hz, ½ AB, H<sub>11</sub>), 6,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H<sub>14</sub>), 7,03 (s, 0,5H, H<sub>6</sub>), 7,05 (s, 0,5H, H<sub>6</sub>), 7,11 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H<sub>13</sub>), 7,29 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, H<sub>19</sub>), 7,54 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, H<sub>18</sub>).

**MS**: (ESI) m/z = 540,0 (M+Na<sup>+</sup>, 100)

#### Composé II-162



C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub>Si MM 511,76 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 25% Rf : 0,60 (EP/AcOEt : 70/30)

A une solution du composé (**II-158**) (20 mg ; 53,6 µmol ; 1 eq.) dans 1 mL de DCM sont ajoutés sous argon et à 0°C le chlorure de tosyle (40 mg ; 0,21 mmol ; 4 eq.), Et<sub>3</sub>N (30 µL ; 0,21 mmol ; 4 eq.) et la DMAP (0,6 mg ; 5,36 µmol ; 0,1 eq). La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. Le milieu est alors hydrolysé par ajout de 5 mL d'une solution saturée en NH<sub>4</sub>Cl. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 5 mL de DCM. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par une solution saturée en NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) puis de la saumure (5 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 95/5) permet d'isoler le produit (**II-162**) (7 mg ; 13,6 µmol) avec un rendement de 25%. Mélange de deux diastéréoisomères en proportions : 1/1

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = -0,14 (s, 1,5H, H<sub>11</sub>), -0,09 (s, 1,5H, H<sub>11</sub>), -0,03 (s, 1,5H, H<sub>11</sub>), 0,01 (s, 1,5H, H<sub>11</sub>), 0,80 (s, 4,5H, H<sub>13</sub>), 0,82 (s, 4,5H, H<sub>13</sub>), 1,28 (s, 1,5H, H<sub>5</sub>), 1,34 (s, 1,5H, H<sub>5</sub>), 1,35 (s, 1,5H, H<sub>5</sub>), 1,40 (s, 1,5H, H<sub>5</sub>), 2,42 (s, 3H, H<sub>18</sub>), 3,32-3,41 (m, 0,5H, H<sub>3</sub> ou H<sub>4</sub>), 3,62 (dd, *J* = 10,4 et 2,9 Hz, 0,5H, H<sub>3</sub>), 3,71 (s, 1,5H, H<sub>10</sub>), 3,73 (s, 1,5H, H<sub>10</sub>), 3,76 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 3,79 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 4,03 (dd, *J* = 6,6 et 2,9 Hz, 0,5H, H<sub>4</sub>), 4,06-4,15 (m, 1H, H<sub>3</sub> ou H<sub>4</sub>), 4,26-4,34 (m, 0,5H, H<sub>3</sub> ou H<sub>4</sub>), 7,00 (s, 0,5H, H<sub>6</sub>), 7,03 (s, 0,5H, H<sub>6</sub>), 7,29 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H<sub>16</sub>), 7,31 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H<sub>16</sub>), 7,48-7,58 (m, 2H, H<sub>15</sub>).

**MS**: (ESI) m/z = 534,1 (M+Na<sup>+</sup>, 100).

Composé II-166



C<sub>24</sub>H<sub>46</sub>INO<sub>2</sub>SSi MM 595,76 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 74% Rf : 0,50 (EP/AcOEt : 95/5)

290

L'alcool (**II-168**) (45 mg; 93,5 µmol ; 1 eq.) est mis en solution dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (1 mL), puis la solution est refroidie à -78°C et placée sous atmos phère d'argon. La 2,6-lutidine (13 µL ; 112,2 mmol ; 1,2 eq.) puis le TBSOTf (26 µL ; 112,2 µmol ; 1,2 eq.) sont alors ajoutés. La solution est agitée à -78°C pendant 1 heure. La réaction est arrêtée par a jout d'une solution saturée en NH<sub>4</sub>Cl (2 mL). Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées avec de l'eau (5 mL) puis de la saumure (5 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis concentrées sous vide. Le thiazole (**II-166**) (41 mg ; 69µmol) est isolé avec un rendement de 74% après une purification par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 99/1).

**RMN** <sup>1</sup>**H** (400 MHz) :  $\delta = -0,11-0,09$  (M, 12H, H<sub>12,15</sub>), 0,86 (s, 9H, H<sub>17</sub>), 0,90 (s, 9H, H<sub>14</sub>), 1,34 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 1,39 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 2,02-2,13 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 2,16-2,23 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 2,96 (t, J = 6,6 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 3,87-3,94 (m, 2H, H<sub>11</sub>), 4,03 (dd, J = 6,5 et 4,3 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5,85 (dd, J = 14,7 et 1,2 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 6,28 (ddd, J = 14,7, 8,3 et 6,8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 6,83 (s, 1H, H<sub>8</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** (100 MHz) :  $\delta = -5,2$  (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub> ou C<sub>15</sub>), -4,3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub> ou C<sub>15</sub>), -3,5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub> ou C<sub>15</sub>), 18,4 (2 C, C<sub>13,16</sub>), 24,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 26,1 (6 CH<sub>3</sub>, C<sub>14,17</sub>), 26,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 35,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 40,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 46,2 (C, C<sub>5</sub>), 62,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 76,2 (CH, C<sub>1</sub>), 78,2 (CH, C<sub>4</sub>), 113,7 (CH, C<sub>8</sub>), 144,2 (CH, C<sub>2</sub>), 153,8 (C, C<sub>9</sub>), 177,2 (C, C<sub>7</sub>).

**IR**: 2950, 2928, 2856, 1471, 1254, 1098, 836, 775.

**HRMS :** (ESI) 596,1912 (M+H<sup>+</sup>, C<sub>24</sub>H<sub>47</sub>INO<sub>2</sub>SSi, théorique 596,1911).

## Composé II-168



C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>INO<sub>2</sub>SSi MM 481,50 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 99% Rf : 0,15 (EP/AcOEt : 80/20)

<u>Par réduction du composé (II-177)</u>: A une solution de LiAlH<sub>4</sub> (192 mg ; 5,06 mmol ; 2 eq.) dans 15 mL d'Et<sub>2</sub>O anhydre, est ajoutée sous courant d'argon et à 0°C une solution de (II-177) (1,29 g ; 2,53 mmol ; 1 eq.) dans 10 mL d'Et<sub>2</sub>O anhydre. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, 192  $\mu$ L d'eau, 192  $\mu$ L d'une solution de soude 2 M puis 384  $\mu$ L d'eau sont ajoutés à 0°C. Après une heure d'agitation à température ambiante, les sels d'alumine sont filtrés et le filtrat récupéré est évaporé sous vide pour donner le thiazole (II-168) (1,20 g ; 2,50 mmol) engagé sans purification supplémentaire dans l'étape suivante.

**Par une séquence hydrozirconation-iodolyse du composé (II-169)** : A une solution de Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub> (67 mg ; 0,228 mmol ; 1,1 eq.) dans 1 mL de THF anhydre est ajouté à 0°C et sous courant d'argon le DIBAL (1 M dans l'heptane ; 684  $\mu$ L ; 0,684 mmol ; 3,3 eq.). Après 30 minutes d'agitation à 0°C, une solution du composé (**II-169**) (79 mg ; 0,207 mmol ; 1 eq.) dont 20% d'allène (**II-180**) dans 0,8 mL de THF est ajoutée. Le milieu est alors agité à température ambiante pendant 40 minutes puis est refroidi à -78°C. Une solution de I<sub>2</sub> (69 mg ; 0,269 mmol ; 1,3 eq.) dans 0,8 mL de THF est alors ajoutée. Le mélange est agité à cette température puis est hydrolysé par ajout de 5 mL d'une solution saturée en NH<sub>4</sub>Cl. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 5 mL d' $Et_2O$ . Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 5 mL d'une solution saturée en Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> puis par 5 mL de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est purifié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 90/10) pour donner le composé (**II-168**) (25 mg ; 0,051 mmol) avec un rendement de 9% à partir de l'aldéhyde (**II-85**).

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = -0,06 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 0,06 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 0,90 (s, 9H, H<sub>14</sub>), 1,29 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 1,34 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 2,05-2,14 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 2,17-2,34 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 2,96 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 3,87-3,98 (M, 3H, H<sub>4,11</sub>), 5,85 (dd, *J* = 14,6 et 1,3 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 6,28 (ddd, *J* = 14,6, 8,2 et 6,9 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 6,84 (s, 1H, H<sub>8</sub>). **RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -4,5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), -3,5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 18,3 (C, C<sub>13</sub>), 24,7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 26,1 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>14</sub>), 26,3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 33,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 40,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 46,1 (C, C<sub>5</sub>), 62,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 76,3 (CH, C<sub>1</sub>), 78,2 (CH, C<sub>4</sub>), 113,6 (CH, C<sub>8</sub>), 143,6 (CH, C<sub>2</sub>), 154,1 (C, C<sub>9</sub>), 178,2 (C, C<sub>7</sub>). **IR** : 3394, 2929, 1522, 1473, 1256, 1094, 957, 837, 775, 739.

#### Composé II-169



C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>SSi MM 381,60 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : non déterminé Rf : 0,85 (EP/AcOEt : 80/20)

L'alool (**II-178**) (62 mg ; 0,23 mmol ; 1 eq.) dont 20% d'allène (**II-179**) est mis en solution dans du  $CH_2CI_2$  anhydre (3 mL), puis la solution est refroidie à -78°C et placée sous atmosphère d'argon. La 2,6-lutidine (33 µL ; 0,28 mmol ; 1,2 eq.) puis le TBSOTf (65 µL ; 0,28 mmol ; 1,2 eq.) sont alors ajoutés. La solution est agitée à -78°C pendant 1 h eure. La réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée en NH<sub>4</sub>Cl (5 mL). Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec du  $CH_2CI_2$  (3 x 50 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées avec de l'eau (5 mL) puis de la saumure (5 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis concentrées sous vide. Le brut obtenu est purifié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 95/5) pour donner le composé (**II-169**) (79 mg ; 0,21 mmol), dont 20% de l'allène (**II-180**).

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = -0,05 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 0,13 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 0,87 (s, 9H, H<sub>15</sub>), 1,37 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 1,44 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 1,90 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 2,07-2,21 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 2,36-2,52 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 3,70 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 3,80 (s, 2H, H<sub>10</sub>), 4,05-4,16 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 7,04 (s, 1H, H<sub>8</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -4,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>), -3,7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>), 18,5 (C, C<sub>14</sub>), 24,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 26,5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 36,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 44,4 (C, C<sub>5</sub>), 52,3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 70,6 (CH, C<sub>1</sub>), 78,9 (CH, C<sub>4</sub>), 81,7 (C, C<sub>2</sub>), 115,2 (CH, C<sub>8</sub>), 148,0 (C, C<sub>9</sub>), 170,6 (C, C<sub>11</sub>), 178,0 (C, C<sub>7</sub>).

**IR**: 3311, 2954, 2930, 2857, 1745, 1472, 1255, 1099, 837, 777.



C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Si MM 336,54 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 60% Rf : 0,30 (EP/AcOEt : 95/5)

A une solution du composé (**II-68**) (777 mg; 3,59 mmol; 1 eq.) dans 4 mL d'un mélange Cyclohexane : DCM (2:1) sont ajoutés le CSA (42 mg; 0,18 mmol; 0,05 eq.) puis le trichloroacétamidate de *para*-méthoxybenzyle (1,12 g; 3,95 mmol; 1,1 eq.). Après 8 heures d'agitation, le milieu est hydrolysé par 10 mL d'une solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub> saturée. La phase aqueuse est extraite par du DCM (3 x 20 mL). Les phases organiques sont rassemblées puis lavées par de la saumure (10 mL). Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, le milieu est filtré puis concentré. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 98/2) pour donner le composé (**II-171**) (704 mg ; 2,09 mmol).

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 0,04$  (s, 6H, H<sub>3</sub>), 0,88 (s, 9H, H<sub>1</sub>), 2,31 (t, J = 6,8 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 3,73 (t, J = 6,8 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 3,81 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 3,94 (s, 2H, H<sub>7</sub>), 4,42 (s, 2H, H<sub>8</sub>), 4,96 (s, 1H, H<sub>14</sub>), 5,09 (s, 1H, H<sub>14</sub>), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 2H, H<sub>10</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -5,3 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>), 18,3 (C, C<sub>2</sub>), 26,0 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 36,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 55,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>), 62,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 71,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 73,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 113,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>14</sub>), 113,8 (2 CH, C<sub>11</sub>), 129,3 (2 CH, C<sub>10</sub>), 130,5 (C, C<sub>9</sub>), 143,5 (C, C<sub>6</sub>), 159,2 (C, C<sub>12</sub>).

**IR**: 2929, 2856, 1613, 1513, 1463, 1301, 1249, 1098, 1038, 904, 835, 776.

#### Composé II-172



C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>Si MM 338,52 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 75% Rf : 0,35 (EP/AcOEt : 90/10)

A une solution de l'oléfine (**II-171**) (704 mg ; 2,09 mmol ; 1 eq.) dans 10 mL d'un mélange dioxane : eau (3:1), sont ajoutés à température ambiante la 2,6-lutidine (487 µL ; 4,18 mmol ; 2 eq.), NalO<sub>4</sub> (1,79 g ; 8,38 mmol ; 4 eq.) et OsO<sub>4</sub> (4% dans l'eau, 128 µL ; 20,9 µmol ; 0,01 eq.). Après 4 heures d'agitation à température ambiante, 50 mL de DCM et 20 mL d'eau sont ajoutés au milieu. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec 3 x 20 mL de DCM. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par de la saumure (20 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 95/5) pour donner la cétone (**II-172**) (527 mg ; 1,55 mmol) avec un rendement de 75%. **RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 0,03 (s, 6H, H<sub>3</sub>), 0,86 (s, 9H, H<sub>1</sub>), 2,60 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 3,81 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 3,89 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 4,08 (s, 2H, H<sub>7</sub>), 4,52 (s, 2H, H<sub>8</sub>), 6,87 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 7,27 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H<sub>10</sub>). **RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -5,6 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>), 18,1 (C, C<sub>2</sub>), 25,8 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 42,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 55,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>), 58,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 72,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 75,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 113,8 (2 CH, C<sub>11</sub>), 129,3 (C, C<sub>9</sub>), 129,6 (2 CH, C<sub>10</sub>), 159,4 (C, C<sub>12</sub>), 207,3 (C, C<sub>6</sub>).

**IR**: 2929, 2887, 1746, 1613, 1514, 1463, 1250, 1098, 1036, 835, 777.

#### Composé II-173



C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> MM 220,26 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 45% Rf : 0,55 (EP/AcOEt : 80/20)

A une solution de l'aldéhyde (**II-8**) (1,02 g; 10,2 mmol; 1 eq.) dans 10 mL d'un mélange Cyclohexane : DCM (2:1) sont ajoutés le CSA (118 mg; 0,51 mmol; 0,05 eq.) puis le trichloroacétamidate de *para*-méthoxybenzyle (3,16 g; 11,2 mmol; 1,1 eq.). Après 24 heures d'agitation, le milieu est hydrolysé par 20 mL d'une solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub> saturée. La phase aqueuse est extraite par du DCM (3 x 50 mL). Les phases organiques sont rassemblées puis lavées par de la saumure (20 mL). Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, le milieu est filtré puis concentré. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 95/5) pour donner le composé (**II-173**) (1,01 g; 4,59 mmol).

**RMN**<sup>1</sup>**H** :  $\delta = 2,54$  (t, J = 6,4 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 3,55 (t, J = 6,4 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 3,79 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 4,42 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 6,06 (s, 1H, H<sub>11</sub>), 6,36 (s, 1H, H<sub>11</sub>), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7,22 (d, J = 8,7 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 9,52 (s, 1H, H<sub>10</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 28,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 55,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 67,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 72,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 113,7 (2 CH, C<sub>3</sub>), 129,2 (2 CH, C<sub>4</sub>), 130,2 (C, C<sub>5</sub>), 135,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 146,9 (C, C<sub>9</sub>), 159,1 (C, C<sub>2</sub>), 194,5 (CH, C<sub>10</sub>). **IR** : 2934, 2857, 2829, 1686, 1612, 1513, 1248, 1175, 1098, 1034, 822.

#### Composé II-174



C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> MM 222,28 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 85% Rf : 0,10 (EP/AcOEt : 80/20)

A une solution d'aldéhyde (**II-173**) (663 mg ; 3,01 mmol ; 1 eq.) et de CeCl<sub>3</sub>.7H<sub>2</sub>O (1,23 g ; 3,31 mmol ; 1,1 eq.) dans 8 mL de MeOH est ajouté par portions et à 0°C NaBH<sub>4</sub> (125 mg ; 3,31 mmol ; 1,1 eq.). Après 30 minutes d'agitation à 0°C, 10 mL d'eau son t ajoutés avec précautions. La phase aqueuse est alors extraite par 3 x 20 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques sont réunies, lavées par de la saumure (20 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le brut obtenu est purifié par une chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 80/20) pour donner l'alcool (**II-174**) (568 mg ; 2,55 mmol) avec un rendement de 85%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 2,34 (bs, 1H, OH), 2,40 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 3,58 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 3,80 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 4,06 (s, 2H, H<sub>10</sub>), 4,46 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 4,92 (s, 1H, H<sub>11</sub>), 5,05 (s, 1H, H<sub>11</sub>), 6,87 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7,24 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H<sub>4</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 33,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 55,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 65,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 69,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 72,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 111,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 113,7 (2 CH, C<sub>3</sub>), 129,3 (2 CH, C<sub>4</sub>), 129,9 (C, C<sub>5</sub>), 146,5 (C, C<sub>9</sub>), 159,2 (C, C<sub>2</sub>). **IR** : 3400, 2923, 2851, 1712, 1612, 1513, 1248, 1033, 819.

Composé II-175



C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Si MM 336,54 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 77% Rf : 0,35 (EP/AcOEt : 95/5)

A une solution du composé (**II-174**) (240 mg ; 1,08 mmol ; 1 eq.) dans 10 mL de  $CH_2Cl_2$ , sont ajoutés l'imidazole (88 mg ; 1,29 mmol ; 1,2 eq.), la DMAP (4 mg ; 32 µmol ; 0,03 eq.) et le TBSCI (196 mg ; 1,29 mmol ; 1,2 eq.). La solution est agitée 4 heures à température ambiante puis 10 mL d'eau sont ajoutés. La phase aqueuse est alors extraite avec 3 x 20 mL de  $CH_2Cl_2$ . Les phases organiques sont réunies, lavées par 20 mL de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 99/1) pour donner le produit désiré (**II-175**) (277 mg ; 0,82 mmol) avec un rendement de 77%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 0,05 (s, 6H, H<sub>12</sub>), 0,90 (s, 9H, H<sub>14</sub>), 2,33 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 3,56 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 3,80 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 4,07 (s, 2H, H<sub>10</sub>), 4,44 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 4,86 (s, 1H, H<sub>11</sub>), 5,08 (s, 1H, H<sub>11</sub>), 6,87 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H<sub>4</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -5,3 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 18,4 (C, C<sub>13</sub>), 26,0 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>14</sub>), 33,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 55,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 66,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 68,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 72,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 110,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 113,8 (2 CH, C<sub>3</sub>), 129,3 (2 CH, C<sub>4</sub>), 130,6 (C, C<sub>5</sub>), 145,9 (C, C<sub>9</sub>), 159,2 (C, C<sub>2</sub>).

**IR**: 2950, 2929, 2856, 1613, 1514, 1463, 1361, 1249, 1172, 1098, 836.

Composé II-176





A une solution de l'oléfine (**II-175**) (275 mg ; 0,82 mmol ; 1 eq.) dans 10 mL d'un mélange dioxane : eau (3:1), sont ajoutés à température ambiante la 2,6-lutidine (191  $\mu$ L ; 1,63 mmol ; 2 eq.), NalO<sub>4</sub> (700 mg ; 3,27 mmol ; 4 eq.) et OsO<sub>4</sub> (4% dans l'eau, 50  $\mu$ L ; 8,2  $\mu$ mol ; 0,01 eq.). Après 12 heures d'agitation à température ambiante, 10 mL de DCM et 10 mL d'eau sont ajoutés au milieu. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec 3 x 10 mL de DCM. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par de la saumure (10 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 95/5) pour donner la cétone (**II-172**) (202 mg ; 0,60 mmol) avec un rendement de 73%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 0.07$  (s, 6H, H<sub>12</sub>), 0.91 (s, 9H, H<sub>14</sub>), 2.76 (t, J = 6.2 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 3.72 (t, J = 6.2 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 3.80 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 4.19 (s, 2H, H<sub>10</sub>), 4.43 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H<sub>4</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -5,5 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 18,3 (C, C<sub>13</sub>), 25,8 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>14</sub>), 38,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 55,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 64,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 69,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 72,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 113,8 (2 CH, C<sub>3</sub>), 129,3 (2 CH, C<sub>4</sub>), 130,2 (C, C<sub>5</sub>), 159,3 (C, C<sub>2</sub>), 208,9 (C, C<sub>9</sub>).

**IR**: 2956, 2930, 2857, 1722, 1613, 1514, 1463, 1362, 1249, 1172, 1100, 838.

## Composé II-177



C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>INO<sub>3</sub>SSi MM 509,51 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 70% Rf : 0,60 (EP/AcOEt : 80/20)

A une solution de  $CrCl_2$  (2,66 g ; 21,66 mmol ; 6 eq.) dans 20 mL de THF anhydre est ajoutée à 0°C et sous courant d'argon une solution d'aldéhyde (**II-119**) (1,39 g ; 3,61 mmol ; 1 eq.) et de CHI<sub>3</sub> (2,84 g ; 7,22 mmol ; 2 eq.) dans 15 mL de THF anhydre. La solution est agitée à température ambiante pendant 18 heures puis est hydrolysée par ajout de 20 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 20 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par une solution saturée en Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 mL) puis par de la saumure (10 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 90/10) pour donner le composé (**II-177**) (1,29 g ; 2,53 mmol) avec un rendement de 70%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = -0,07 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 0,06 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 0,89 (s, 9H, H<sub>15</sub>), 1,35 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 1,40 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 2,01-2,10 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 2,12-2,33 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 3,72 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 3,82 (s, 2H, H<sub>10</sub>), 4,02 (dd, *J* = 6,4 et 4,4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5,85 (dt, *J* = 14,3 et 1,4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 6,25 (ddd, *J* = 14,3, 8,2 et 6,9 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7,04 (s, 1H, H<sub>8</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -4,4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>), -3,5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>), 18,3 (C, C<sub>5</sub>), 24,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 26,1 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>), 26,5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 37,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 40,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 46,1 (C, C<sub>5</sub>), 52,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 76,4 (CH, C<sub>1</sub>), 78,1 (CH, C<sub>4</sub>), 115,5 (CH, C<sub>8</sub>), 144,0 (CH, C<sub>2</sub>), 148,0 (C, C<sub>9</sub>), 171,1 (C, C<sub>11</sub>), 177,8 (C, C<sub>7</sub>).

**IR**: 2953, 2929, 2856, 1744, 1522, 1471, 1435, 1361, 1255, 1093, 1046, 837, 775.



C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>S MM 267,34 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : non déterminé Rf : 0,35 (EP/AcOEt : 70/30)

A une solution de (**II-85**) (133 mg; 0,58 mmol; 1 eq.) dans 1 mL d'un mélange THF : NH<sub>4</sub>Cl sat. (1:1) sont ajoutés le zinc (191 mg; 2,93 mmol; 5 eq.) puis le bromure de propargyle (80% dans le toluène ; 126  $\mu$ L ; 1,17 mmol ; 2 eq.) à 0°C. La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 96 heures, puis filtrée sur fritté. La phase aqueuse est extraite par 3 x 5 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, lavées par 5 mL d'une solution saturée en NH<sub>4</sub>Cl, puis 5 mL de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le brut obtenu est purifié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 80/20) pour donner le composé (**II-178**) (62 mg; 0,23 mmol), dont 20% de l'allène (**II-179**).

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,43 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 1,47 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 1,98 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 2,18-2,24 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 2,37-2,49 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 3,73 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 3,87 (s, 2H, H<sub>10</sub>), 3,85-3,94 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 7,09 (s, 1H, H<sub>8</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 24,7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 26,9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 36,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 44,5 (C, C<sub>5</sub>), 52,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 70,0 (CH, C<sub>1</sub>), 81,4 (CH, C<sub>4</sub>), 81,9 (C, C<sub>2</sub>), 115,1 (CH, C<sub>8</sub>), 148,1 (C, C<sub>9</sub>), 170,7 (C, C<sub>11</sub>), 177,9 (C, C<sub>7</sub>). **IR** : 3412, 3295, 2966, 1739, 1523, 1436, 1204, 1162, 1055.

## Composé II-179



C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>S MM 267,34 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : non déterminé Rf : 0,35 (EP/AcOEt : 70/30)

Produit secondaire obtenu lors de la synthèse du composé (II-178)

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,43 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 1,47 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 3,73 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 3,87 (s, 2H, H<sub>10</sub>), 4,20 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 4,74 (dd, *J* = 6,6 et 1,4 Hz, 2H, H<sub>1</sub>), 4,99-5,09 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 7,09 (s, 1H, H<sub>8</sub>).

## Composé II-180

Produit secondaire obtenu lors de la synthèse du composé (II-169)



C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>SSi MM 381,60 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : non déterminé Rf : 0,85 (EP/AcOEt : 80/20) **RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = -0,05 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 0,13 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 0,87 (s, 9H, H<sub>15</sub>), 1,37 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 1,44 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 3,70 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 3,80 (s, 2H, H<sub>10</sub>), 4,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 4,60-4,76 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 4,93-5,06 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 7,04 (s, 1H, H<sub>8</sub>).

## Composé II-184



C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> MM 294,34 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 37% Rf : 0,30 (EP/AcOEt : 90/10)

A une solution de l'oléfine (**II-186**) (246 mg ; 0,84 mmol ; 1 eq.) dans 8 mL d'un mélange dioxane : eau (3:1), sont ajoutés à température ambiante la 2,6-lutidine (196  $\mu$ L ; 1,68 mmol ; 2 eq.), NalO<sub>4</sub> (721 mg ; 3,37 mmol ; 4 eq.) et OsO<sub>4</sub> (4% dans l'eau, 51  $\mu$ L ; 8,42  $\mu$ mol ; 0,01 eq.). Après 6 heures d'agitation à température ambiante 20 mL de DCM et 10 mL d'eau sont ajoutés au milieu. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec 3 x 10 mL de DCM. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par de la saumure (10 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 95/5) pour donner la cétone (**II-184**) (93 mg ; 0,31 mmol) avec un rendement de 37%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,50 (s, 9H, H<sub>12</sub>), 3,03 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 3,73 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 3,77 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 4,42 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 6,83 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7,22 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H<sub>4</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 27,8 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 39,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 55,3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 64,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 72,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 83,9 (C, C<sub>11</sub>), 113,8 (2 CH, C<sub>3</sub>), 129,3 (2 CH, C<sub>4</sub>), 130,0 (C, C<sub>5</sub>), 159,3 (C, C<sub>2</sub>), 160,2 (C, C<sub>10</sub>), 193,6 (C, C<sub>9</sub>). **IR** : 2978, 2933, 2862, 1742, 1723, 1614, 1515, 1463, 1370, 1248, 1173, 1098, 1033.

#### Composé II-185



C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> MM 236,26 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 71% Rf : 0,15 (EP/AcOEt : 80/20)

A une solution d'aldéhyde (**II-173**) (865 mg ; 3,93 mmol ; 1 eq.) dans 90 mL d'un mélange THF :  $H_2O$  : *t*-BuOH (4:4:1) sont ajoutés à 0°C le 2-méthyl-2-butè ne (10 mL ; 94,11 mmol ; 25 eq.), NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (3,77 g ; 31,4 mmol ; 8 eq.) puis NaClO<sub>2</sub> (1,77 g ; 15,7 mmol ; 4 eq.). La solution est agitée à température ambiante pendant 4 heures, jusqu'à conversion totale. Une solution saturée en NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) est alors ajoutée au milieu. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 50 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies et lavées par 3 x 50 mL d'une solution saturée en NaHCO<sub>3</sub>. Les phases aqueuses basiques sont alors réunies, lavées avec 3 x 20 mL d'AcOEt puis acidifiées avec 50 mL d'une solution HCl 1 M. La phase aqueuse acide obtenue est extraite avec 3 x 50 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous pression réduite pour donner l'acide (**II-185**) (656 mg ; 2,77 mmol) avec un rendement de 71%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 2,61$  (t, J = 6,5 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 3,61 (t, J = 6,5 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 3,79 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 4,46 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 5,75 (s, 1H, H<sub>11</sub>), 6,35 (s, 1H, H<sub>11</sub>), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 2H, H<sub>4</sub>). **RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta = 31,7$  (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 55,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 68,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 72,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 113,7 (2 CH, C<sub>3</sub>), 128,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 129,3 (2 CH, C<sub>4</sub>), 130,1 (C, C<sub>5</sub>), 136,9 (C, C<sub>9</sub>), 159,1 (C, C<sub>2</sub>), 171,9 (C, C<sub>10</sub>).

**IR**: 3050, 2936, 1698, 1613, 1514, 1442, 1249, 1173, 1095, 1035.

### Composé II-186



C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> MM 292,37 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 46% Rf : 0,30 (EP/AcOEt : 95/5)

A une solution d'acide (**II-185**) (522 mg ; 2,21 mmol ; 1 eq.) dans 10 mL de *t*-BuOH sont ajoutés à 0°C le Boc<sub>2</sub>O (1,01 g ; 4,64 mmol ; 2,1 eq.) puis la DMAP (81 mg ; 0,66 mmol ; 0,03 eq.). La solution est agitée à température ambiante pendant 8 heures. Le solvant est alors évaporé et le résidu est dilué dans 10 mL d'Et<sub>2</sub>O et 10 mL de saumure. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec 3 x 10 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 10 mL de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées. Le brut obtenu est purifié sur gel de silice pour donner le composé (**II-186**) (300 mg ; 1,02 mmol) avec un rendement de 46%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,51 (s, 9H, H<sub>13</sub>), 2,62 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 3,61 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 3,81 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 4,47 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 5,57 (s, 1H, H<sub>11</sub>), 6,15 (s, 1H, H<sub>11</sub>), 6,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7,27 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H<sub>4</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta = 28,0$  (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>), 32,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 55,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 68,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 72,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 80,4 (C, C<sub>12</sub>), 113,7 (2 CH, C<sub>3</sub>), 125,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 129,1 (2 CH, C<sub>4</sub>), 130,5 (C, C<sub>5</sub>), 139,0 (C, C<sub>9</sub>), 159,1 (C, C<sub>2</sub>), 166,1 (C, C<sub>10</sub>).

IR: 2978, 2934, 2857, 1713, 1613, 1514, 1367, 1249, 1151, 1098.



C<sub>40</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>7</sub>SSi<sub>2</sub> MM 764,21 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 61% Rf : 0,25 (EP/AcOEt : 95/5)

A une solution de l'iodure vinylique (**II-166**) (33 mg ; 55 µmol ; 1 eq.) dans 0,5 mL de THF anhydre, est ajoutée à -78°C le *n*BuLi (1,2 M dans l'heptane ; 61 µmol ; 1,1 eq.). Le mélange est agité à -78°C pendant 1 heure puis une solution de l' $\alpha$ -cétoester (**II-184**) (32 mg ; 110 µmol ; 2 eq.) est ajoutée goutte à goutte. Après 1h30 d'agitation à -78°C, la solution est hydrolysée par ajout de 2 mL d'une solution saturée en NH<sub>4</sub>CI. Le milieu est laissé remonter à température ambiante et la phase aqueuse est extraite avec 3 x 5 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 5 mL d'une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner le composé (**II-189**) (26 mg ; 34 µmol) avec un rendement de 61%.

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = -0,13-0,06 (M, 12H, H<sub>12,15</sub>), 0,82-0,83 (m, 9H, H<sub>14</sub> ou H<sub>17</sub>), 0,87-0,89 (m, 9H, H<sub>14</sub> ou H<sub>17</sub>), 1,38 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 1,39 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 1,43 (s, 9H, H<sub>29</sub>), 1,99-2,13 (m, 1H, H<sub>19</sub>), 2,20-2,39 (M, 2H, H<sub>3,19</sub>), 2,49-2,64 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 2,99-3,16 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 3,62 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H, H<sub>20</sub>), 3,80 (s, 3H, H<sub>26</sub>), 3,89 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 3,96-4,04 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 4,41 (s, 2H, H<sub>21</sub>), 4,81-4,97 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 5,62-5,79 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 6,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H<sub>24</sub>), 7,24 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H<sub>23</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = -5,3, -5,2, -4,3, -3,4 (4 CH3, C<sub>12,15</sub>), 18,4, 18,6 (2 C, C<sub>13,16</sub>), 21,3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 23,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>19</sub>), 24,4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 25,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>19</sub>), 26,1, 26,2, 27,9, 28,1 (6 CH<sub>3</sub>, C<sub>14,17</sub>), 30,5 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>29</sub>), 38,8, 38,9, 39,7, 41,0 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>3,10</sub>), 46,2, 46,3 (C, C<sub>5</sub>), 55,4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>26</sub>), 63,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 65,7, 65,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>20</sub>), 72,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>21</sub>), 74,6, 74,7 (C, C<sub>28</sub>), 76,0, 77,3 (C, C<sub>18</sub>), 78,9 (CH, C<sub>4</sub>), 113,9 (2 CH, C<sub>24</sub>), 116,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 128,4 (C, C<sub>8</sub>), 129,6 (2 CH, C<sub>23</sub>), 130,4 (C, C<sub>22</sub>), 135,9 (CH, C<sub>2</sub>), 151,6 (C, C<sub>9</sub>), 159,3 (C, C<sub>25</sub>), 172,4 (C, C<sub>27</sub>), 177,8 (C, C<sub>7</sub>).

**MS**: (ESI) m/z = 764,2 (M+H<sup>+</sup>, 100), 786,2 (M+Na<sup>+</sup>, 49), 1549,7 (2M+Na<sup>+</sup>, 6) **HRMS**: (ESI) 786,4235 (M+Na<sup>+</sup>, C<sub>40</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>7</sub>SSi<sub>2</sub>Na, théorique 786,4235).

# PARTIE EXPERIMENTALE CHAPITRE III

## CHAPITRE III

#### Procédure générale de l'oxydation aérobique

Tous les essais sont réalisés sur 0,5 mmol d'alcool allylique.

A une solution de  $Pd(OAc)_2$  (3 mol%) et d'Et<sub>3</sub>N (6 mol%) dans 1,7 mL d'un mélange THF-toluène (15% de THF) est ajouté l'alcool allylique (1 eq.). La solution est agitée à 45 °C sous 1 atm de O<sub>2</sub> pendant 20 heures. Les solvants organiques sont évaporés sous vide et le résidu est dilué dans l'Et<sub>2</sub>O puis filtré sur célite pour éliminer le catalyseur. Dans le cas d'une conversion totale, le produit est obtenu sous sa forme pure. Dans le cas contraire, une purification sur gel de silice est nécessaire.

## Composé III-3



C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O MM 126,19 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 95%

Procédure générale de l'oxydation aérobique appliquée au 1-octèn-3-ol.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 0,86$  (t, J = 6,8 Hz, 3H, H<sub>8</sub>), 1,21-1,35 (M, 4H, H<sub>6,7</sub>), 1,59 (quint ap., J = 7,5 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 5,76 (dd, J = 10,4 et 1,4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 6,17 (dd, J = 17,6 et 1,4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 6,32 (dd, J = 17,6 et 10,4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>).

## Composé III-5



C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O MM 132,15 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 77%

Procédure générale de l'oxydation aérobique appliquée à l'alcool cinnamique **RMN**  ${}^{1}$ **H** :  $\delta$  = 6,72 (dd, *J* = 16,0 et 7,7 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7,21 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7,44-7,61 (M, 5H, H<sub>5-7</sub>), 9,71 (dd, J = 7,7 et 2,4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>).

## Composé III-7





Procédure générale de l'oxydation aérobique

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 0,83 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 0,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, H<sub>9</sub>), 1,10 (dd, *J* = 14,0 et 6,4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 1,17 (dd, 14,0 et 4,0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 1,98-2,13 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 2,35 (dd, *J* = 15,5 et 7,9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 2,47 (dd, *J* = 15,5 et 5,8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5,73 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 6,12 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 6,28 (dd, *J* = 17,5 et 10,3 Hz, 1H, H<sub>2</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 22,9 (CH ou CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> ou C<sub>9</sub>), 26,2 (CH ou CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> ou C<sub>9</sub>), 30,1 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 31,2 (C, C7), 49,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 51,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 127,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 137,1 (CH, C<sub>2</sub>), 200,8 (C, C<sub>3</sub>).

#### Composé III-9



C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> MM 186,24 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 87% Rf : 0,40 (EP / AcOEt : 90/10)

La di-*iso*-propylamine fraîchement distillée (4,64 mL ; 33,0 mmol ; 1,1 eq.) est mise en solution dans du THF (150 mL) fraîchement distillé, et la solution est refroidie à -78°C et est placée sous atmosphère d'argon. Le *n*-BuLi (1,5 M dans l'hexane ; 22,0 mL ; 33,0 mmol ; 1,1 eq.) est alors ajouté, puis le mélange réactionnel est agité à -78°C penda nt 1 heure. Le propionate de *tert*-butyle (4,51 mL ; 30,0 mmol ; 1 eq.) est ensuite ajouté lentement à -78°C. Le mélange réactionnel est alors agité 1 heure et 30 minutes à cette température, puis l'acroléine (3,00 mL ; 45,0 mmol, 1,5 eq.) est additionnée rapidement à -78°C. Le mélange réaction nel est alors agité 10 minutes à -78°C, puis la réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée en NH<sub>4</sub>Cl (50 mL), puis de l'Et<sub>2</sub>O (50 mL) est ajouté. Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite avec de l'Et<sub>2</sub>O (3 x 50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (50 mL) puis avec une solution saturée en NaCl (50 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous vide. Le produit (**III-9**) (4,86 g ; 26,1 mmol) est isolé avec un rendement de 87% après purification sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10).

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,13 (d, *J* = 7,2 Hz, 1,5H, H<sub>6</sub>), 1,16 (d, *J* = 7,3 Hz, 1,5H, H<sub>6</sub>), 1,45 (s, 4,5H, H<sub>8</sub>), 1,46 (s, 4,5H, H<sub>8</sub>), 2,46 (quint ap., *J* = 7,3 Hz, 0,5H, H<sub>2</sub>), 2,52 (dq, *J* = 7,2 et 4,0 Hz, 0,5H, H<sub>2</sub>), 2,83 (bs, 1H, OH), 4,14 (m, 0,5H, H<sub>3</sub>), 4,35 (m, 0,5H, H<sub>3</sub>), 5,19 (dd, *J* = 10,5 et 1,3 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 5,20 (dd, *J* = 10,5 et 1,7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 5,30 (dt, *J* = 17,1 et 1,5 Hz, 0,5H, H<sub>5</sub>), 5,32 (dt, *J* = 17,1 et 1,5 Hz, 0,5H, H<sub>5</sub>), 5,83 (ddt, *J* = 17,1, 10,5 et 6,2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 11,5 et 13,9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 28,1 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 45,4 et 45,9 (CH, C<sub>2</sub>), 73,2 et 74,7 (CH, C<sub>3</sub>), 81,0 (C, C<sub>7</sub>), 115,9 et 116,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 137,7 et 138,3 (CH, C<sub>4</sub>), 174,7 et 174,9 (C, C<sub>1</sub>). **IR** : 3452, 3043, 2980, 2936, 1724, 1470, 1369, 1158.

## Composé III-12



Procédure générale de l'oxydation aérobique

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> MM 204,26 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 95% **RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,13 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H, H<sub>11</sub>), 3,19 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3,48 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 3,70 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 4,49 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 5,80 (dd, *J* = 10,3 et 1,1 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 6,28 (dd, *J* = 17,5 et 1,1 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 6,46 (dd, *J* = 17,5 et 10,3 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7,19-7-42 (m, 5H, H<sub>8,9,10</sub>).

## Composé III-13



C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O MM 120,14 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 95%

Procédure générale de l'oxydation aérobique appliquée au 1-phényléthanol.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 2,58 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 7,32-7,68 (M, 3H, H<sub>5,6</sub>), 7,89-8,05 (m, 2H, H<sub>4</sub>). **RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 26,5 (CH<sub>3</sub>, C1), 128,3 (2CH, C<sub>4</sub>), 128,6 (2CH, C<sub>5</sub>), 133,0 (CH, C<sub>6</sub>), 137,2 (C, C<sub>3</sub>), 197,9 (C, C<sub>2</sub>).

## Composé III-14



C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> MM 150,17 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 45%

Procédure générale de l'oxydation aérobique appliquée au (2'-méthoxy)-1-phényléthanol. **RMN** <sup>1</sup>H : δ = 2,58 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 3,85 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 6,87-7,01 (M, 2H, H<sub>5,7</sub>), 7,35-7,51 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 7,65-

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 31,8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 55,5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>), 111,7 (CH, C<sub>5</sub>), 120,5 (CH, C<sub>7</sub>), 128,3 (C, C<sub>3</sub>), 130,3 (CH, C<sub>8</sub>), 133,7 (CH, C<sub>6</sub>), 158,9 (C, C<sub>4</sub>), 199,5 (C, C<sub>2</sub>).

#### Composé III-15

7,76 (m, 1H, H<sub>8</sub>).



C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> MM 116,15 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 51% Rf : 0,35 (AcOEt pur)

A une solution de l'aldéhyde (**II-8**) (100 mg ; 1 mmol ; 1 eq.) dans 10 mL de THF anhydre est ajouté, sous courant d'argon et à -78°C, CH <sub>3</sub>Li (1,6 M dans l'Et<sub>2</sub>O ; 1,9 mL ; 3 mmol ; 3 eq.). La solution est agitée pendant 1 heure à -78°C. La solution est alors hydrolysée avec 5 mL de NH<sub>4</sub>Cl et le solvant organique est évaporé sous vide. La phase aqueuse est extraite par 3 x 20 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est purifié sur gel de silice (éluant AcOEt pur) pour donner l'alcool (**III-15**) avec un rendement de 51%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,31 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, H<sub>1</sub>), 2,24-2,51 (m, 3H, H<sub>4</sub> et OH), 3,77 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 4,32 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4,91 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 5,11 (s, 1H, H<sub>6</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 22,3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 35,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 62,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 71,1 (CH, C<sub>2</sub>), 112,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 150,5 (C, C<sub>3</sub>).

## Composé III-16



C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> MM 116,15 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 35% Rf : 0,25 (EP/AcOEt : 50/50)

A une solution de LiAlH<sub>4</sub> (204 mg ; 5,4 mmol ; 2 eq.) dans 10 mL d'Et<sub>2</sub>O anhydre, est ajoutée une solution de (**III-9**) (500 mg ; 2,68 mmol ; 1 eq.) dans 20 mL d'Et<sub>2</sub>O, sous un courant d'argon, à 0°C. La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 15 heures puis 5 mL d'eau sont ajoutés. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par 3 x 15 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub> filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est purifié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 50/50) pour donner le diol (**III-16**) avec un rendement de 35%.

Mélange de deux diastéréoisomères en proportions 1:1

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 0,79$  (d, J = 7,1 Hz, 3H, H<sub>6</sub>), 1,66-1,74 (m, 0,5H, H<sub>2</sub>), 1,80-1,94 (m, 0,5H, H<sub>2</sub>), 3,48-3,69 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 3,79-3,99 (M, 2H, H<sub>3</sub> et OH), 5,05-5,27 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 5,61-5,91 (m, 1H, H<sub>4</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 11,5 et 13,8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 39,9 et 40,2 (CH, C<sub>2</sub>), 66,0 et 67,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 75,6 et 78,8 (CH, C<sub>3</sub>), 115,8 et 116,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 138,8 et 139,9 (CH, C<sub>4</sub>).

#### Composé III-17



C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>Si MM 384,62 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 35% Rf : 0,25 (EP/AcOEt : 80/20)

A une solution de NaH (60% dans huile ; 821 mg ; 20,52 mmol ; 1 eq.) dans 20 mL de THF anhydre, est ajoutée sous courant d'argon et à 0°C une solution de 1,8-octanediol (3 g ; 20,52 mmol ; 1 eq.) dans 20 mL de THF anhydre. La solution est agitée à température ambiante pendant 45 minutes et un épais précipité blanc se forme. TBDPSiCl (5,64 g ; 20,52 mmol ; 1 eq.) est alors ajouté et la solution est laissée sous agitation pendant 20 heures à température ambiante. Malgré une conversion non totale, 250 mL d'Et<sub>2</sub>O sont ajoutés et la phase organique est lavée par 60 mL d'une solution aqueuse de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> à 10%, puis par 60 mL d'une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous vide. Le brut obtenu est purifié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 80/20) pour donner l'alcool (**III-17**) avec un rendement de 35%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,06 (s, 9H, H<sub>1</sub>), 1,25-1,45 (M, 8H, H<sub>5,6,7,8</sub>), 1,51-1,62 (M, 4H, H<sub>4,9</sub>), 3,59-3,70 (M, 4H, H<sub>3,10</sub>), 7,32-7,49 (M, 6H, H<sub>aro.</sub>), 7,61-7,72 (M, 4H, H<sub>aro.</sub>).

#### Composé III-18



C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>Si MM 382,62 g/mol Aspect : huile brune Rdt : 68% Rf : 0,75 (EP/AcOEt : 80/20)

A une solution de (**III-18**) (2 g ; 5,21 mmol ; 1 eq.) dans 20 mL de  $CH_2CI_2$  est ajouté le PCC (2,25 g ; 10,41 mmol ; 2 eq.). La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 15 heures. 50 mL d'Et<sub>2</sub>O sont ajoutés et le liquide est décanté de la gomme noire. La solution est alors filtrée sur célite et le résidu insoluble est lavé avec de l'Et<sub>2</sub>O. Le filtrat est évaporé sous vide pour donner l'aldéhyde (**III-18**) (1,34 g ; 3,50 mmol) avec un rendement 68%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 1,05$  (s, 9H, H<sub>1</sub>), 1,12-1,42 (M, 6H, H<sub>5,6,7</sub>), 1,50-1,70 (M, 4H, H<sub>4,8</sub>), 2,41 (t, J = 7,0 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 3,66 (t, J = 6,4 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7,30-7,49 (M, 6H, H<sub>aro.</sub>), 7,55-7,70 (M, 4H, H<sub>aro.</sub>), 9,73 (s, 1H, H<sub>10</sub>).

#### Composé III-19



C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>2</sub>Si MM 410,66 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 98% Rf : 0,45 (EP/AcOEt : 90/10)

A une solution de l'aldéhyde (**III-18**) (1g ; 2,61 mmol; 1 eq.) dans 25 mL de THF anhydre, est ajouté sous courant d'argon et à 0°C une solution de magné sium de bromure de vinyle (1 M dans THF ; 3,92 mL ; 3,92 mmol; 1,5 eq.). La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 8 heures. La solution est hydrolysée avec 10 mL d'une solution saturée en NH<sub>4</sub>Cl. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec 3 x 20 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide pour donner l'alcool (**III-19**) avec un rendement de 98%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,07 (s, 9H, H<sub>1</sub>), 1,21-1,65 (M, 12H, H<sub>[4,9]</sub>), 3,65 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 4,09 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 5,10 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 5,21 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 5,87 (ddd, *J* = 17,0, 10,4 et 6,2 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 7,31-7,46 (M, 6H, H<sub>aro.</sub>), 7,62-7,71 (M, 4H, H<sub>aro.</sub>).

#### Composé III-20



C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> MM 172,26 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 65% Rf : 0,25 (EP/AcOEt : 50/50) A une solution de (**III-19**) (200 mg ; 0,48 mmol ; 1 eq.) dans 1 mL de  $CH_2CI_2$  est ajoutée une solution de TBAF (1 M dans THF ; 0,97 mL ; 0,97 mmol ; 1 eq.) à 0°C. La solution est laissée sous agitation pendant 24 heures à tempéraure ambiante. Après conversion totale, le milieu est évaporé sous vide et le brut obtenu est purifié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 50/50) pour donner le diol (**III-20**) (53 mg ; 0,31 mmol) avec un rendement de 65%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,21-1,44 (M, 8H, H<sub>[3,6]</sub>), 1,46-1,60 (M, 4H, H<sub>2,7</sub>), 1,74 (bs, 2H, OH), 3,61 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, H<sub>1</sub>), 4,07 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 5,07 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 5,20 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 5,87 (ddd, *J* = 16,9, 10,4 et 6,2 Hz, 1H, H<sub>9</sub>).

## Composé III-21



 $C_6H_{10}O_2$ MM 114,14 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 95% Rf : 0,60 (AcOEt pur)

Procédure générale de l'oxydation aérobique appliquée au diol (**III-15**). Utilisation de 2x3% de Pd(OAc)<sub>2</sub> et de 2x6% d'Et<sub>3</sub>N.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 2,33$  (s, 3H, H<sub>1</sub>), 2,51 (t, J = 6,2 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 3,65 (t, J = 6,2 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 5,89 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 6,08 (s, 1H, H<sub>6</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 26,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 34,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 62,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 128,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 146,4 (C, C<sub>3</sub>), 200,9 (C, C<sub>2</sub>).

IR: 3397, 2932, 1675, 1627, 1369, 1184, 1050.

#### Composé III-22



C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> MM 114,14 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 94% Rf : 0,50 (EP / AcOEt : 50/50)

Procédure générale de l'oxydation aérobique appliquée au diol (III-16).

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,08 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H, H<sub>6</sub>), 2,92-3,10 (M, 2H, H<sub>2</sub> et OH), 3,62 (dd, *J* = 11,1 et 4,5 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3,72 (dd, *J* = 11,1 et 7,2 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 5,77 (dd, *J* = 10,2 et 1,4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 6,23 (dd, *J* = 17,5 et 1,4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 6,38 (dd, *J* = 17,5 et 10,2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 13,8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 45,6 (CH, C<sub>2</sub>), 64,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 129,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 135,4 (CH, C<sub>4</sub>), 204,3 (C, C<sub>3</sub>).

**IR**: 3401, 2973, 2936, 2880, 1677, 1611, 1405, 1238, 1025, 977.



C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> MM 170,24 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 77% Rf : 0,30 (EP / AcOEt : 50/50)

Procédure générale de l'oxydation aérobique appliquée au diol (**III-20**). Réaction à TA, pendant 40 h. **RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,21-1,42 (M, 6H, H<sub>3,4,5</sub>), 1,48-1,70 (M, 4H, H<sub>2,6</sub>), 1,83 (bs, 1H, OH), 2,55 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 3,60 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, H<sub>1</sub>), 5,79 (dd, *J* = 10,2, 1,3 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 6,18 (dd, *J* = 17,5, 1,3 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 6,33 (dd, *J* = 17,5, 10,2 Hz, 1H, H<sub>9</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 24,2 (CH<sub>2</sub>), 25,8 (CH<sub>2</sub>), 29,5 (2CH<sub>2</sub>), 33,0 (CH<sub>2</sub>), 39,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 63,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 128,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 136,9 (CH, C<sub>9</sub>), 201,5 (C, C<sub>8</sub>).

**IR**: 3391, 2930, 2857, 1681, 1615, 1463, 1403, 1268, 1075, 736.

#### Procédure générale du processus séquentiel oxydation aérobique – couplage de Heck

Tous les essais sont réalisés sur 0,5 mmol d'alcool allylique.

3% de  $Pd(OAC)_2$  et 6% de  $Et_3N$  sont ajoutés à une solution d'alcool allylique (1 eq.) dans du DMA (concentration 1 M). La solution est agitée à 70°C, sous une atmosphère d'oxygène. Après disparition totale du produit de départ (en général 4 h, suivi de la réaction par CCM), le ballon d'oxygène est enlevé et l'iodoaryle (1,1 eq.) et la triéthylamine (1,1 eq.) sont ajoutés au milieu. La solution est alors agitée à 70°C sous air ambiant, sans précaution par ticulière. Après conversion totale, (suivi par CCM), le milieu est refroidi. L'éther diéthylique et l'eau sont ajoutés. Après extraction de la phase aqueuse par  $Et_2O$ , la phase organique est séchée sur MgsO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous vide. Le brut obtenu est purifié sur gel de silice pour donner le produit escompté avec en général un bon rendement isolé.

#### Composé III-24



C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O MM 202,29 g/mol Aspect : solide blanc Rdt : 61%

Procédure générale du processus séquentiel oxydation aérobique – couplage de Heck appliquée au 1-octèn-3-ol et à l'iodobenzène.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 0,90 (t, J = 6,8 Hz, 3H, H<sub>1</sub>), 1,25-1,41 (m, 4H, H<sub>2,3</sub>), 1,63-1,74 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 2,65 (t, J = 7,2 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 6,74 (d, J = 16,4 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7,32-7,47 (m, 3H, H<sub>11,12</sub>), 7,47-7,61 (m, 3H, H<sub>8,10</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 14,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 22,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 24,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 31,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 41,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 126,6 (CH, C<sub>7</sub>), 128,5 (2 CH, C<sub>10</sub>), 129,2 (2 CH, C<sub>11</sub>), 130,6 (CH, C<sub>12</sub>), 134,9 (C, C<sub>9</sub>), 142,5 (CH, C<sub>8</sub>), 200,9 (C, C<sub>6</sub>).

**IR**: 3060, 2951, 2929, 2862, 1690, 1663, 1622, 1178, 983, 739, 689.



C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> MM 232,32 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 55%

Procédure générale du processus séquentiel oxydation aérobique – couplage de Heck appliquée au 1-octèn-3-ol et au *para*-méthoxy-iodobenzène.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 0,89 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H, H<sub>1</sub>), 1,27-1,38 (m, 4H, H<sub>2,3</sub>), 1,62-1,71 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 2,62 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 3,83 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 6,62 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 6,90 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 7,39-7,54 (m, 3H, H<sub>8,10</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 14,3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 22,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 24,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 31,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 41,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 55,7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>), 114,7 (2 CH, C<sub>11</sub>), 124,5 (CH, C<sub>7</sub>), 127,6 (C, C<sub>9</sub>), 130,3 (2 CH, C<sub>10</sub>), 142,4 (CH, C<sub>8</sub>), 161,8 (CH, C<sub>12</sub>), 201,1 (C, C<sub>6</sub>).

**IR**: 3039, 3005, 2931, 2860, 1651, 1600, 1512, 1251, 1033, 734.

## Composé III-26





Procédure générale du processus séquentiel oxydation aérobique – couplage de Heck appliquée au 1-octèn-3-ol et au *para*-nitro-iodobenzène.

Mélange des deux isomères E/Z en proportions 9:1

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 0,72-0,77$  (m, 3H, H<sub>1</sub>, *cis*), 0,86-0,94 (m, 3H, H<sub>1</sub>, *trans*), 1,27-1,34 (m, 4H, H<sub>2,3</sub>, *cis* + *trans*), 1,59-1,66 (m, 2H, H<sub>4</sub>, *cis* + *trans*), 2,43 (t, J = 7,5 Hz, 2H, H<sub>5</sub>, *cis*), 2,62 (t, J = 7,4 Hz, 2H, H<sub>5</sub>, *trans*), 6,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H, H<sub>7</sub>, *cis*), 6,83 (d, J = 16,2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>, *trans*), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H, H<sub>8</sub>, *cis*), 7,50 (d, J = 16,2 Hz, 1H, H<sub>8</sub>, *trans*), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 2H, H<sub>10</sub>, *trans*), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H, H<sub>11</sub>, *trans*), 8,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H, H<sub>11</sub>, *cis*).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 14,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>, *cis*), 14,3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>, *trans*), 22,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>, *cis*), 22,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>, *trans*), 24,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>, *cis* + *trans*), 31,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, *cis*), 31,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, *trans*), 40,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>, *trans*), 43,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>, *cis*), 124,5 (2 CH, C<sub>11</sub>), 129,1 (CH, C<sub>7</sub>), 129,9 (2 CH, C<sub>10</sub>), 139,3 (CH, C<sub>8</sub>), 141,1 (C, C<sub>9</sub>), 146,4 (C, C<sub>12</sub>, *trans*), 148,7 (C, C<sub>12</sub>, *cis*), 200,1 (C, C<sub>6</sub>, *trans*), 208,0 (C, C6, *cis*).

**IR**: 2956, 2931, 2857, 1706, 1596, 1514, 1343, 855.



C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> MM 326,47 g/mol Aspect : solide blanc Rdt : 60%

Procédure générale du processus séquentiel oxydation aérobique – couplage de Heck appliquée au 1-octèn-3-ol et au *di*-iodobenzène.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 0,89$  (t, J = 6,8 Hz, 6H, H<sub>1</sub>), 1,28-1,40 (m, 8H, H<sub>2,3</sub>), 1,63-1,72 (m, 4H, H<sub>4</sub>), 2,65 (t, J = 7,5 Hz, 4H, H<sub>5</sub>), 6,76 (d, J = 16,0 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 7,52 (d, J = 16,0 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 7,56 (s, 4H, H<sub>10,11</sub>). **RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta = 14,2$  (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 22,8 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 24,3 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 31,7 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 41,4 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 127,3 (2 CH, C<sub>7</sub>), 129,0 (4 CH, C<sub>10,11</sub>), 136,7 (2 C, C<sub>9</sub>), 141,3 (2 CH, C<sub>8</sub>), 200,7 (C, C<sub>6</sub>). **IR** : 2927, 2862, 1688, 1615, 1071.

**HRMS** : (ESI) 327,2321 (M+H<sup>+</sup>, C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>, théorique 327,2324).

#### Composé III-28





Procédure générale du processus séquentiel oxydation aérobique – couplage de Heck appliquée au 1-octèn-3-ol et au *para*-bromo-iodobenzène.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\bar{\delta} = 0.88$  (t, J = 7.0 Hz, 3H, H<sub>1</sub>), 1,26-1,34 (m, 4H, H<sub>2,3</sub>), 1,57-1,69 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 2,61 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 6,69 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7,29-7,51 (m, 5H, H<sub>8.10.11</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 14,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 24,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 31,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 41,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 124,8 (C, C<sub>12</sub>), 126,8 (CH, C<sub>7</sub>), 129,8 (2 CH, C<sub>10</sub>), 132,3 (2 CH, C<sub>11</sub>), 133,7 (C, C<sub>9</sub>), 141,0 (CH, C<sub>8</sub>), 200,5 (C, C<sub>6</sub>).

**IR**: 3060, 2952, 2929, 2862, 1938, 1691, 1664, 1616, 984, 739, 689.

HRMS : (ESI) 280,0462 (M<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>BrO, théorique 280,0463).

## Composé III-29



C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>I MM 230,05 g/mol Aspect : huile jaune pâle Rdt : 85% Rf : 0,40 (EP pur)

A une solution de CrCl<sub>2</sub> (740 mg; 6,0 mmol; 6 eq.) dans 10 mL de THF anhydre est ajoutée une solution de benzaldéhyde (106 mg; 1 mmol; 1 eq.) et d'iodoforme (790 mg; 2 mmol; 2 eq.) *via* l'utilisation d'une canule. Après quatre heures d'agitation à température ambiante, le milieu est

hydrolysé avec 25 mL dune solution d'acide chlorhydrique 1M. La phase aqueuse est extraite avec de l'Et<sub>2</sub>O (3x20 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées par de la saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut obtenu est purifié sur gel de silice (éluant : EP pur) pour donner le  $\beta$ -iodostyrène (**III-29**) avec un rendement de 85%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 6,84$  (d, J = 15,0 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7,32 (M, 5H, H<sub>4,5,6</sub>), 7,45 (d, J = 15,0 Hz, 1H, H<sub>2</sub>).

## Composé III-30



C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O MM 228,33 g/mol Aspect : solide blanc Rdt : 60%

Procédure générale du processus séquentiel oxydation aérobique – couplage de Heck appliquée au 1-octèn-3-ol et au composé (**III-29**)

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 0,82$  (t, J = 6,6 Hz, 3H, H<sub>1</sub>), 1,18-1,31 (m, 4H, H<sub>2,3</sub>), 1,49-1,64 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 2,50 (t, J = 7,3 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 6,19 (d, J = 15,4 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 6,75-6,92 (m, 3H, H<sub>8,9,10</sub>), 7,18-7,46 (m, 5H, H<sub>12,13,14</sub>). **RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta = 14,2$  (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 22,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 24,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 31,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 41,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 127,0 (CH, C<sub>9</sub>), 127,4 (2 CH, C<sub>12</sub>), 129,1 (2 CH, C<sub>13</sub>), 129,4 (CH, C<sub>10</sub> ou C<sub>14</sub>), 129,9 (CH, C<sub>10</sub> ou C<sub>14</sub>), 136,3 (C, C<sub>11</sub>), 141,3 (CH, C<sub>7</sub>), 142,6 (CH, C<sub>8</sub>), 200,1 (C, C<sub>6</sub>).

**IR :** 2958, 2854, 1680, 1588, 1073, 1005.

#### Composé III-31





A une solution d'*ortho*-iodoaniline (500 mg ; 2,28 mmol ; 1 eq.) dans 5 mL de pyridine est ajouté le chlorure de tosyle (457 mg ; 2,39 mmol ; 1,05 eq.). Après trois heures d'agitation à température ambiante, le milieu est hydrolysé avec 5 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite par de l'AcOEt (3x10 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées par une solution saturée de sulfate de cuivre (2x10 mL), séchées sur MgsO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées. Le brut obtenu est purifié sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10) pour donner le composé (**III-31**) (637 mg ; 1,71 mmol)) avec un rendement de 75%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 2,37 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 6,83 (ddd, *J* = 7,5, 7,5 et 1,5 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 7,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7,32 (ddd, *J* = 8,1, 7,5 et 1,5 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 7,63-7,70 (M, 2H H<sub>7,10</sub>).



C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>S MM 371,49 g/mol Aspect : solide blanc Rdt : 41%

Procédure générale du processus séquentiel oxydation aérobique – couplage de Heck appliquée au 1-octèn-3-ol et au composé (**III-31**).

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 0.93$  (t, J = 6.6 Hz, 3H, H<sub>19</sub>), 1,18-1,41 (m, 4H, H<sub>17,18</sub>), 1,52-1,71 (m, 2H, H<sub>16</sub>), 2,07 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 2,57 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H<sub>15</sub>), 6,50 (d, J = 16.6 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 7,19-7,63 (m, 9H, H<sub>3,4,7,8,9,10,12</sub>). **RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta = 14.2$  (CH<sub>3</sub>, C<sub>18</sub>), 21,8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 22,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>17</sub>), 24,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>15</sub>), 31,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>16</sub>), 40,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>14</sub>), 127,4 (CH), 127,5 (CH), 127,6 (2 CH), 127,8 (CH), 128,9 (2 CH), 130,0 (CH), 131,2 (CH), 131,3 (C), 135,3 (C), 136,3 (C), 137,1 (CH, C<sub>11</sub>), 144,3 (C, C<sub>6</sub>), 201,0 (C, C<sub>13</sub>). **IR** : 3183, 2955, 2925, 2851, 1679, 1601, 1337, 1163.

HRMS : (ESI) 372,1628 (M+H<sup>+</sup>, C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>S, théorique 372,1633).

#### Composé III-33



C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> MM 205,21 g/mol Aspect : solide blanc Rdt : 57%

Procédure générale du processus séquentiel oxydation aérobique – couplage de Heck appliquée au 1-pentèn-3-ol et au *para*-nitro-iodobenzène.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,10 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, H<sub>1</sub>), 2,65 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, H<sub>2</sub>), 6,78 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7,50 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7,62 (dd, *J* = 7,0 et 1,7 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 8,17 (dd, *J* = 7,0 et 1,2 Hz, 2H, H<sub>8</sub>). **RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 8,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 35,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 124,5 (2 CH, C<sub>8</sub>), 129,1 (2 CH, C<sub>7</sub>), 129,7 (CH, C<sub>4</sub>), 139,3 (CH, C<sub>5</sub>), 141,2 (C, C<sub>6</sub>), 148,9 (C, C<sub>9</sub>), 200,5 (C, C<sub>3</sub>).

**IR**: 3110, 2981, 1693, 1667, 1616, 1591, 1510, 1338, 113, 839, 743.

#### Composé III-34



C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Si MM 244,44 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 43% Rf : 0,40 (EP/AcOEt : 90/10)

A une solution de l'aldéhyde (**II-51**) (448 mg ; 2,07 mmol ; 1 eq.) dans 20 mL de THF anhydre, est ajoutée à 0℃ et sous courant d'argon une solution de magnésien de bromure de vinyle (0,7 M dans THF ; 5,92 mL ; 4,14 mmol ; 2 eq.). Après une heure d'agitation à 0℃, le milieu est hydrolysé par

l'ajout de 10 mL de NH<sub>4</sub>CI sat. La phase aqueuse est extraite avec 3x20 mL de DCM. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées. Le brut obtenu est purifié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 95/5) pour donner l'alcool (**III-34**) (219 mg ; 0,89 mmol) avec un rendement de 43%.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 0,07$  (s, 6H, H<sub>3</sub>), 0,86 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 0,89 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 0,90 (s, 9H, H<sub>1</sub>), 3,43 (d,  $J_{AB} = 9,7$  Hz,  $\frac{1}{2}$  AB, H<sub>4</sub>), 3,53 (d,  $J_{AB} = 9,7$  Hz,  $\frac{1}{2}$  AB, H<sub>4</sub>), 3,95 (d, J = 6,4 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5,18 (ddd, J = 10,4, 2,1 et 1,1 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 5,27 (ddd, J = 17,1, 2,1 et 1,5 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 5,90 (ddd, J = 17,1, 10,4 et 6,4 Hz, 1H, H<sub>8</sub>).

### Composé III-35



C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>Si MM 363,52 g/mol Aspect : huile incolore Rdt : 53%

Procédure générale du processus séquentiel oxydation aérobique – couplage de Heck appliquée au au composé (**III-34**) et au *para*-nitro-iodobenzène.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta = 0,02$  (s, 6H, H<sub>3</sub>), 0,84 (s, 9H, H<sub>1</sub>), 1,19 (s, 6H, H<sub>6</sub>), 3,67 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 7,26 (d, J = 18,6 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7,62 (d, J = 18,6 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 7,89 (d, J = 8,7 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 8,24 (d, J = 8,7 Hz, 2H, H<sub>12</sub>). **RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta = -5,3$  (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>), 18,4 (C, C<sub>2</sub>), 21,5 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 26,0 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 49,1 (C, C<sub>5</sub>), 70,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 124,4 (2 CH, C<sub>12</sub>), 126,1 (CH, C<sub>8</sub>), 129,0 (2 CH, C<sub>11</sub>), 139,2 (CH, C<sub>9</sub>), 141,6 (C, C<sub>10</sub>), 148,6 (C, C<sub>13</sub>), 203,2 (C, C<sub>7</sub>).

**IR** : 3113, 2955, 2931, 2857, 1682, 1613, 1518, 1345, 1110, 1042, 866, 838, 774. **HRMS** : (ESI) 364,1942 (M+H<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub>Si, théorique 364,1944).

Composé III-36





Procédure générale du processus séquentiel oxydation aérobique – couplage de Heck appliquée au au composé (**III-11**) et au *para*-nitro-iodobenzène.

**RMN** <sup>1</sup>**H** :  $\delta$  = 1,11 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H, H<sub>8</sub>), 3,09-3,22 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 3,47 (dd, *J* = 9,2 et 5,9 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 3,68 (dd, *J* = 9,2 et 7,3 Hz, 1H, H6), 4,45 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H, H5), 6,77 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 7,13-7,25 (m, 5H), 7,31-7,39 (m, 3H), 7,42-7,51 (m, 2H), 7,56 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H<sub>11</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>**C** :  $\delta$  = 14,4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 45,4 (CH, C<sub>7</sub>), 72,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 73,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 125,7 (CH), 128,0 (3 CH), 128,8 (3 CH), 128,9 (3 CH), 130,8 (CH), 135,0 (C, C<sub>12</sub>), 138,6 (C, C<sub>4</sub>), 143,2 (CH, C<sub>11</sub>), 202,4 (C, C<sub>9</sub>). **IR** : 3060, 3029, 2970, 1686, 1658, 1610, 1099, 1054, 739, 698.

## REFERENCES

### REFERENCES

- (1) Crews, P.; Kakou, Y.; Quiñoà, E. J. Am. Chem. Soc. **1988**, *110*, 4365.
- (2) Cutignano, A.; Bruno, I.; Bifulco, G.; Casapullo, A.; Debitus, C.; Gomez-Paloma, L.; Riccio, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 775.
- (3) Les resultats du NCI sur le mycothiazole peuvent être consultés sur Internet à <u>http://dtp.nci.nih.gov</u>, nombre NCS : 647640.
- (4) Information sur la numérotation des atomes du motif thiazole (C2,C4,C5).
- (5) Northcote, P. T.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6411.
- (6) Todorova, A. K.; Jüttner, F.; Linden, A.; Plüss, T.; von Philipsborn, W. J. Org. Chem.
   1995, 60, 7891.
- (7) Shimanaka, K.; Takahashi, Y.; Iinuma, H.; Naganawa, H.; Takeuchi, T. *J. Antibiotics* **1994**, *47*, 1145.
- (8) Taori, K.; Paul, V. J.; Luesch, H. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130,1806.
- (9) (a) Sugiyama, H.; Yokokawa, F.; Shioiri, T. Org. Lett. 2000, 2, 2149; (b) Sugiyama, H.; Yokokawa, F.; Shioiri, T. Tetrahedron 2003, 59, 6579.
- (10) Sonnenschein, R. N.; Johnson, T. A.; Tenney, K.; Valeriote, F. A.; Crews, P. J. Nat. *Prod.* **2006**, *69*, 145.
- (11) Amagata, T.; Johnson, T. A.; Cichewicz, R. H.; Tenney, K.; Mooberry, S. L.; Media, J.; Edelstein, M.; Valeriote, F. A.; Crews, P. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7234.
- Johnson, T. A.; Tenney, K.; Cichewicz, R. H.; Morinaka, B. I.; White, K. N.; Amagata, T.; Subramanian, B.; Media, J.; Mooberry, S. L.; Valeriote, F. A.; Crews, P. J. Med. Chem. 2007, 50, 3795.
- (13) Information sur la numérotation des atomes du motif thiazole
- (14) Paterson, I.; Britton, R.; Delgado, O.; Meyer, A.; Poullennec, K. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4629.
- (15) Tokuyama, T.; Yamamoto, J.; Daly, J. W.; Highet, R. J. Tetrahedron 1983, 39, 49.
- (16) a)Gunasekera, S. P.; Gunasekera, M.; Longley, R. E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4912;
  (b) Gunasekera, S. P.; Gunasekera, M.; Longley, R. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1346.
- (17) Le Flohic, A.; Meyer, C.; Cossy, J. Tetrahedron 2006, 62, 9017.
- (18) (a) Katz, T. J.; Sivavec, T. M. J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 737; (b) Rodriguez-Conesa, S.; Candal, P.; Jiménez, C.; Rodríguez, J. Tetrahedron Lett. 2001, 42, 6699.
- (19) Sashidhara, K. V.; White, K. N.; Crews, P. J. Nat. Prod. 2009, 72, 588.

- (20) (a) Hamada, Y.; Shibata, M.; Sugiura, T.; Kato, S.; Shioiri, T. *J.Org. Chem.* **1987**, *52*, 1252; (b) Aoyama, T.; Sonoda, N.; Yamauchi, M.; Toriyama, K.; Anzai, A.; Ando, A.; Shioiri, T. *Synlett* **1998**, 35.
- (21) (a) Jung, M. E.; Light, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3851; (b) Oddon, G.; Uguen, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1153.
- (22) (a) Nagao, Y.; Yamada, S.; Kumagai, T.; Ochiai, M.; Fujita, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1418; (b) Nagao, Y.; Hagiwara, Y.; Kumagai, T.; Ochiai, M.; Inoue, T.; Hashimoto, K.; Fujita, E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2391.
- (23) (a) King, B. W.; Tabet, E. A.; Crimmins, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883;
  (b) Chaudhary, K.; Crimmins, M. T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 775.
- (24) Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092.
- (25) Stork, G.; Zhao, K. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 2173.
- (26) Kamiyama, N.; Chikami, Y.; Ishii, Y. Synlett **1990**, 675.
- (27) Yoshida, Y.; Sakakura, Y.; Aso, N.; Okada, S.; Tanabe, Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2183.
- (28) Azizian, H.; Eaborn, C.; Pidcock, A. J. Organomet. Chem. 1981, 215, 49.
- (29) Han, X.; Stoltz, B. M.; Corey, E. J. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 7600.
- (30) Le Flohic, A.; Meyer, C.; Cossy, J. Org. Lett. 2005, 7, 339.
- (31) Florio, S.; Epifani, E.; Ingrosso, G. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4527.
- (32) Bal, B. S.; Childers, W. E., Jr.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091.
- (33) Jadhav, P. K.; Bhat, K. S.; Perumal, T.; Brown, H. C. J. Org. Chem. 1986, 51, 432.
- (34) (a) Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothe-Streit, P.; Schwarzenbach,
   F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321; (b) Cossy, J.; BouzBouz, S.; Pradaux, F.;
   Willis, C.; Bellosta, V. Synlett **2002**, 1595.
- (35) Matsukawa, Y.; Asao, N.; Kitahara, H.; Yamamoto, Y. Tetrahedron 1999, 55, 3779.
- (36) Stragies, R.; Schuster, M.; Blechert, S. Angew. Chem. Int. Ed. 1997, 36, 2518.
- (37) (a) Kotha,S.; Singh, K. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 5909; (b) ) Smulik, J. A.; Diver, S. T. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 171; (c) Diver, S. T.; Giessert A. J. *Chem. Rev.* 2004, 104, 1317.
- (38) Ko, H. M.; Lee, C. W.; Kwon, H. K.; Chung, H. S.; Choi, S. Y.; Chung, Y. K.; Lee, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2364.
- (39) Rega, M.; Candal, P.; Jiménez, C.; Rodríguez, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 934.
- (40) Pedersen, B. S.; Lawesson, S. O. Tetrahedron 1979, 35, 2433.

- (41) Schwarz, G. Organic Syntheses **1955**, *3*, 332.
- (42) (a) Pérez, I.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, *123*, 4155;
  b) Rodríguez, D.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *J. Org. Chem.* 2004, *69*, 8136.
- (43) Serra, G.; Mahler, G.; Manta, E. *Heterocycles* **1998**, *48*, 2035.
- (44) (a) Wipf, P.; Venkatraman, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4659; (b) Wipf, P.; Xu, W.;
   *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6556.
- (45) (a) Galéotti, N.; Montagne, C.; Poncet, J.; Jouin, P. *Tetrahedron Lett.*1992, 33, 2807;
  (b) Wipf, P.; Miller, C. P. *Tetrahedron Lett.*1992, 33, 6267.
- (46) Wipf, P.; Venkatraman, S. J. Org. Chem. **1995**, 60, 7224.
- (47) Wipf, P.; Venkatraman, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5397.
- (48) Mahler, G.; Serra, G.; Manta, E. Synth. Commun. 2005, 35, 1481.
- (49) McKillop, A.; Taylor, R.; Watson, R.; Lewis, N. Synthesis **1994**, 31.
- (50) Boden, R. M. Synthesis 1975, 784; (b) Pandolfi, E. M.; López, G. V.; Días, E.;
   Seoane, G. A. Synth. Commun. 2003, 33 (13), 2187.
- (51) Matikainen, J.; Kaltia, S.; Hase, T. Synlett **1994**, 817.
- (52) Schlosser, M.; Müller, G.; Christmann, K. Angew. Chem. Int. Ed. Eng 1966, 5, 667;
  (b) Schlosser, M.; Christmann, F. K. Synthesis 1969, 38; (c) Schlosser, M.; Christmann, F. K.; Piskala, A.; Coffinet, D. Synthesis 1971, 79.
- (53) Bourgain, M.; Normant, H. J. Bull. Soc. Chim. Fr. 1969, 2477.
- (54) Leukart, O.; Caviezel, M.; Eberle, A.; Escher, E.; Tun-Kyi, A.; Schwyzer, R. *Helvet. Chim. Acta* **1976**, *59*, 2181.
- (55) Mahler, G.; Serra, G.; Dematteis, S.; Saldaña, J.; Domínguez L.; Manta, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1309.
- (56) Phillips, A.; Wipf, P.; Uto, Y.; Williams, D. Org. Lett. 2000, 2, 1165.
- (57) (a) Fuchser, J.; Tiericke, R.; Zeeck, A. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1995, 1663; (b) Kito, K.; Ookura, R.; Yoshida, S.; Namikoshi, M.; Ooi, T.; Kusumi, T. J. Nat. Prod. 2007, 70, 2022.
- (58) Kim, T. H.; Ito, H.; Hatano, T.; Hasegawa, T.; Akiba, A.; Machiguchi, T.; Yoshida, T. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1805.
- (59) Su, J.-H.; Lin, F.-Y.; Huang, H.-C.; Dai, C.-F.; Wu, Y.-C.; Hu, W.-P.; Hsu, C.-H.; Sheu, J.-H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 703.
- (60) Finch, S. C.; Wilkins, A. L.; Hawkes, A. D.; Jensen, D. J.; MacKenzie, A. L.; Beuzenberg, V.; Quilliam, M. A.; Olseng, C. D.; Samdal, I. A.; Aasen, J.; Selwood, A. I.; Cooney, J. M.; Sandvik, M.; Miles, C. O. *Toxicon* 2005, *46*,160.

- (61) Carreira, E. M.; Du Bois, J. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117,8106.
- (62) Rodeschini, V.; Van de Weghe, P.; Tarnus, C.; Eustache, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6691.
- (63) Kowaski, S.; Ogamino, T.; Kamei, J.; Ishikawa, Y.; Nishiyama, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4393.
- (64) Indications sur la dihydroxylation aymétrique de Sharpless et renvoi au chapitre II.1.4.3.
- (65) Kim, H. C.; Youn, J.-H.; Kang, S. H. Synlett **2008**, 2526.
- (66) Jung, B.; Hong, M. S.; Kang, S. H. Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 2616.
- (67) Kim, H. C.; Kang, S. H. Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 1827.
- (68) (a) Sasaki, T.; Inoue, M.; Hirama, M. *Tetrahedron Lett.* 2001, *42*, 5299; (b) Sato, I.;
   Toyama, K.; Kikuchi, T.; Hirama, M. *Synlett* 1998, 1308.
- (69) Calo, F.; Bondke, A.; Richardson, J.; White, A. J. P.; Barrett, A. G. M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3388.
- (70) Vargas-Díaz, M. E.; Chacón-García, L.; Velázquez, P.; Tamariz, J.; Joseph-Nathan, P.; Zepeda, L. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3225.
- (71) Colombo, L.; Di Giacomo, M.; Brusotti, G.; Milano, E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2863.
- (72) Hong, Y.-T.; Cho, C.-W.; Skucas, E.; Krische, M. J. Org. Lett. 2007, 9, 3745.
- (73) Duan, H.-F.; Xie, J.-H.; Qiao, X.-C.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4351.
- (74) Trost, B. M.; McEachern, E. J.; Toste, F. D. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 12702.
- (75) Nomura, K.; Matsubara, S. Chem. Comm. 2009, 2212.
- (76) Patrkja Ferraboschi, P.; Grisenti, P.; Manzocchi, A.; Santanieffo, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 691.
- (77) Byun H-S.; Reddy, C. K.; Bittman, R. Tetrahedron Lett. 1994, 35, 1371.
- (78) Ball, S.; Goodwin, T. W.; Morton, R. A.; *Biochem. J.* **1948**, *42*, 516.
- (79) Batt, F.; Bourcet, E.; Kassab, Y.; Fache, F. Synlett 2007, 1869.
- (80) Van Rheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. Tetrahedron Lett. 1976, 17, 1973.
- (81) Plietker, B.; Niggemann, M. J. Org. Chem. 2005, 70, 2402.
- (82) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd ed.; Wiley: New York, 1999.
- (83) Ranganathan, R.; Larwood, D. Tetrahedron Lett. 1978, 19, 4341.

- (84) Nayak, S. K. Synthesis 2000, 1575.
- (85) Sridhar, M.; Kumar, B. A.; Narender, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2847.
- (86) Sabitha, G.; Abraham, S.; Subba Reddy, B. V.; Yadav, J. S. Synlett 1999, 1745.
- (87) Nishida, A.; Hamada, T.; Yonemitsu, O. J. Org. Chem. 1988, 53, 3387.
- (88) Batt, F.; Piva, O.; Fache, F. Tetrahedron Lett. 2008, 49, 566.
- (89) Burke, S. D.; Deaton, D. N. Tetrahedron Lett. 1991, 32, 4651.
- (90) Machinaga, N.; Kibayashi, C. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 4165.
- (91) Oi, R.; Sharpless, K. B. Tetrahedron Lett. **1992**, 33, 2095.
- (92) Stork, G.; Zhao, K. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 287.
- (93) Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. Org. Lett. 2003, 5, 575.
- (94) Rico, J. G.; Oh, Y.-I.; Condon, B. D.; McDougal, P. G. J. Org. Chem. 1986, 51, 3388.
- (95) Evans, D. L.; Minster, D. K.; Jordis, U.; Hecht, S. M.; Mazzu Jr., A. L.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 497.
- (96) Williams, D. R.; Lowder, P. D.; Gu, Y. D.; Brooks, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 331.
- (97) Meyers, A. I.; Tavares, F. X. J. Org. Chem. 1996, 61, 8207.
- (98) North, M.; Pattenden, G. Tetrahedron 1990, 46, 8267.
- (99) Fernandez, X.; Fellous, R.; Lizzani-Cuvelier, L.; Loiseau, M.; Duñach, E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1519.
- (100) Groarke, M.; McKervey, M. A.; Moncrieff, H.; Nieuwenhuyzen, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1279.
- (101) (a) Badr, M. Z. A; Aly, M. M.; Fahmy, A. M.; Mansour M. E. Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1844; (b) Gududuru, V.; Hurh, E.; Dalton, J. T.; Mille, D. D. J. *Med. Chem.* **2005**, *48*, 2584.
- (102) Fatiadi, A. J. Synthesis **1976**, 65 et 133.
- (103) Oppolzer, W. Tetrahedron 1987, 43, 1969.
- (104) Dimitrov, V.; Simova, S.; Kostova, K. Tetrahedron 1996, 52, 1699.
- (105) Lee, C. H. A.; Loh, T. P. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 5819.
- (106) Bourcet, E.; Virolleaud, M.-A.; Fache, F.; Piva, O. Tetrahedron Lett. 2008, 49, 6818.
- (107) Keck, G. E.; Geraci, L. S. Tetrahedron Lett. 1993, 34, 7827.

- (108) Zhan, W.; Jiang, Y.; Brodie, J.; Kingston, D. G. I.; Liotta, D. C.; Snyder, J. P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1565.
- (109) C. Pétrier, J.-L. Luche, J. Org. Chem. 1985, 50, 910.
- (110) Takano, S.; Akiyama, M.; Sato, S.; Ogasawara, K. Chem. Lett. 1983, 1593.
- (111) Hérisson, J.-L.; Chauvin, Y. Makromol. Chem. 1971, 141, 161.
- (112) Belderrain, T. R.; Grubbs, R. H. Organometallics 1997, 16, 4001.
- (113) Scholl, S.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. Org. Lett. 1999, 1, 953.
- (114) Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168.
- (115) Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; Dimare, M.; O'Regan, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875.
- (116) Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360.
- (117) Blackwell, H. E.; O'Leary, D. J.; Chatterjee, A. K.; Washenfelder, R. A.; Bussmann, D. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 58.
- (118) Coquerel, Y.; Rodriguez, J. Eur. J. Org. Chem. 2008, 1125.
- (119) Stewart, I. C.; Douglas, C. J.; Grubbs, R. H. Org. Lett. 2008, 10, 441.
- (120) (a) Gaich, T.; Mulzer, J. Org. Lett. 2005, 7, 1311; (b) Harrison, B. A.; Verdine, G. L. Org. Lett. 2001, 3, 2157; (c) Boiteau, J. G.; Van de Weghe, P.; Eustache, J. Tetrahedron Lett. 2001, 42, 239.
- (121) Indications sur l'ouverture d'époxyde et renvoi au chapitre II.1.3.7.
- (122) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 5974.
- (123) Gemal, A. L.; Luche, J.-L; J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 5454.
- (124) (a) Xiong, Z.; Corey, E. J. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4831; (b) McDonald, F. E.;
  Wei, X. Org. Lett. 2002, 4, 593; (c) Yadav, J. S.; Somaiah, R.; Ravindar, K.;
  Chandraiah, L. Tetrahedron Lett. 2008, 49, 2848.
- (125) Garbaccio, R. M.; Stachel, S. J.; Baeschlin, D. K.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10903.
- (126) Silva, L. F., Jr. Tetrahedron 2002, 58, 9137.
- (127) Jung, M. E.; D'Amico, D. C. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 7379. (b) Jung, M. E.; Anderson, K. L. Tetrahedron Lett. 1997, 38, 2605. (c) Jung, M. E.; Marquez R. Tetrahedron Lett. 1999, 40, 3129.
- (128) (a) Gilloir, F.; Malacria, M. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 3859; (b) Bideau, F. L.; Aubert, C.; Malacria, M. *Tetrahedron: Asymmetry* 1995, *6*, 697; (c) Bideau, F. L.; Gilloir, F.;

Nilson, Y.; Aubert, C.; Malacria, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7487; (d) Courillon, C.; Fol, R. L.; Vandendris, E.; Malacria, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5493.

- (129) Deng, X.-M.; Sun, X.-L.; Tang, Y. J. Org. Chem. 2005, 70, 6537.
- (130) Cadot, C.; Dalko, P. I.; Cossy, J. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 1839.
- (131) Donohoe, T. J.; O'Riordan, T. J. C.; Rosa, C. P. Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 1014.
- (132) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. J. Am. Chem. Soc. 1965, 87, 1353.
- (133) (a) Kowalski, C. J.; Haque, M. S.; Fields, K. W. J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 1429,
  (b) Kowalski, C. J.; Reddy, R. E. J. Org. Chem. 1992, 57, 7194.
- (134) Arndt, F.; Eistert, B. Ber. 1935, 68, 200.
- (135) Kosarych, Z.; Cohen, T. Tetrahedron Lett. 1980, 21, 3959.
- (136) (a) Soltani Rad, M. N.; Khalafi-Nezhad, A.; Behrouz, S.; Faghih, M. A. *Tetrahedron Lett.* 2007, *48*, 6779; (b) Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Akhlaghinia, B.; Nowrouzi, N. *J. Org. Chem.* 2004, *69*, 2562.
- (137) Luo, F,-T; Jeevanandam, A. Tetrahedron Lett. 1998, 38, 9455.
- (138) Corey, E. J.; Helal, C. J. Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 1986.
- (139) (a) Hirayama, L. C.; Gamsey, S.; Knueppel, D.; Steiner, D.; DeLaTorre, K.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* 2005, *46*, 2315; (b) Haddad, T. D.; Hirayama, L. C.; Taynton, P.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* 2008, *49*, 508.
- (140) Hong, B.-C; Jang-Hsing Hong, J.-H.; Tsai, Y. C. Angew. Chem. Int. Ed. **1998**, 37, 468.
- (141) Loh, T.-P.; Zhou, J.-R.; Yin, Z. Org. Lett. 1999, 1, 1855.
- (142) Wessel, H.-P., Iversen, T.; Bundle, D. R. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1985, 2247.
- (143) Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R.; Yonemitsu, O. Tetrahedron Lett. 1988, 29, 4139.
- (144) Vatèle, J.-M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5689.
- (145) Varray, S.; Gauzy, C.; Lamaty, F. Lazaro, R.; Martinez, J. J. Org. Chem. 2000, 65, 6787.
- (146) Li, A.-H.; Dai, L. X. Chem. Rev. 1997, 97, 2341.
- (147) Sone, T.; Yamaguchi, A.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10078.
- (148) Greene, T.W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis; 3rd ed.; JohnWiley & Sons: New York, 1999; p. 86.
- (149) Onoda, T.; Shirai, R.; Iwasaki, S. Tetrahedron Lett. 1997, 38, 1443.
- (150) Peng, Y.; Li, W.-D.Z. Org. Lett. 2005, 7, 3069.
- (151) Oumzil, K.; Ibrahim-Ouali, M.; Santelli, M. Steroids 2006, 71, 886.
- (152) Concellón, J. M.; Suárez, J. R.; del Solar, V.; Llavona, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10348.
- (153) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Harikishan, K.; Madan, Ch.; Narsaiah, A. V. *Synthesis* **2005**, *17*, 2897.
- (154) Li, G.; Wang, B.; Wang, J.; Ding, Y.; Yan, L.; Suo, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *236*, 72.
- (155) Concellón, J. M.; Suárez, J. R.; García-Granda, S.; Díaz, M. R. Org. Lett. 2005, 7, 247.
- (156) Krasik, P.; Bohemier-Bernard, M.; Yu, Q. Synlett 2005, 854.
- (157) Commerçon, A.; Bourzat, J.-D.; Bézard, D.; Vuilhorgne, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*,10289.
- (158) Chênevert, R.; Simard, M.; Bergeron, J.; Dasser, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1889.
- (159) Usami, Y.; Ikura, T.; Amagata, T.; Numata, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3711.
- (160) Schlosser, M.; Christmann, K. F. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1966, 5, 126.
- (161) Shibahara, S.; Fujino, M.; Tashiro, Y.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2139.
- (162) Bhattacharya, A. K.; Thyagarajan, G. Chem. Rev. 1981, 81, 415.
- (163) Hansen, M. M.; Bertsch, C. F.; Harkness, A. R.; Huff, B. E.; Hutchison, D. R.; Khau, V. V.; LeTourneau, M. E.; Martinelli, M. J.; Misner, J. W.; Peterson, B. C.; Rieck, J. A.; Sullivan, K. A.; Wright, I. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 775.
- (164) Finkelstein, H. Ber. 1910, 43, 1528.
- (165) Zheng, S.; Barlow, S.; Parker, T. C.; Marder, S. R. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 7989.
- (166) Mitsunobu, O. Synthesis, **1981**,1.
- (167) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. Chem. Rev. 1994, 94, 2483.
- (168) Hale, K. J.; Manaviazar, S.; Peak, S. A.; Tetrahedron Lett. 1994, 35, 425.
- (169) Julia, M.; Paris, J.-M. Tetrahedron Lett. 1973, 14, 4833.
- (170) Kende, A. S.; Mendoza, J. S. Tetrahedron Lett. 1990, 31, 7105.
- (171) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. Tetrahedron Lett. 1991, 32, 1175.
- (172) Warren, L. A.; Smiles, S. J. Chem. Soc. 1930, 1327.

- (173) (a) Blakemore, P. R. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2002, 2563; (b) Aïssa, C. Eur. J. Org. Chem. 2009, 1831.
- (174) Suzuki, T.; Ohmori, K.; Suzuki, K. Org. Lett., 2001, 3, 1741.
- (175) Bourdon, B.; Gueyrard, D.; Goekjan, P. résultats non publiés.
- (176) Drew, M. G. B.; Harwood, L. M.; Jahans, A.; Robertson, J.; Swallow, S. *Synlett*, **1999**, 185.
- (177) Gogoi, S.; Barua, N. C. Kalita, B. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 5577.
- (178) Backhaus, D. Tetrahedron Lett. 2000, 41, 2087.
- (179) Trost, B. M.; Corte, J. R.; Gudiksen, M.S. Angew. Chem. Int. Ed. 1999, 38, 3662.
- (180) Yu, P.; Wang, T.; Li, J.; Cook, J. M. J. Org. Chem. 2000, 65, 3173.
- (181) Kumar, P.; Naidu, S. V. J. Org. Chem. 2005, 70, 4207.
- (182) Tu, Y.; Wang, Z.-X.; Shi, Y. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 9806.
- (183) Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801.
- (184) Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 7408.
- (185) Tsuda, T.; Yoshida, T.; Kawamoto, T.; Saegusa, T. J. Org. Chem. 1987, 52, 1624.
- (186) (a) Smith, A. B.; Levenberg, P. A.; Suits, J. Z. *Synthesis* **1986**, 184; (b) Hanson, J. R. *Synthesis* **1974**, 1.
- (187) Brandsma, L.; Nieuwenhuizen, W. F.; Zwikker, J. W.; Mäeorg, U. *Eur.J. Org. Chem.* **1999**, 775.
- (188) Trost, B. M.; Ball, Z. T.; Jöge, T. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 7922.
- (189) Corey, E. J.; Fuchs, P. L. Tetrahedron Lett. 1972, 13, 3769.
- (190) (a) Ohira, S. Synth. Commun. 1989, 19, 561; (b) Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. Synlett 1996, 521.
- (191) Donkervoort, J. G.; Gordon, A. R.; Johnstone, C.; Kerr, W. J.; Lange, U. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7391.
- (192) Roth, G. J.; Liepold, B.; Müller, S. G.; Bestmann, H. J. Synthesis 2004, 59.
- (193) Hayashi, Y.; Yamaguchi, H.; Toyoshima, M.; Okado, K.; Toyo, T.; Shoji, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1405.
- (194) Yamaguchi, M.; Hirao, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 391.
- (195) Lavallée, P.; Ruel, R.; Grenier, L.; Bissonnette, M. Tetrahedron Lett. 1986, 27, 679.
- (196) Piva, O. Tetrahedron Lett. 1992, 33, 2459.

- (197) D.J. Faulkner, Nat. Prod. Rep. 1986, 1.
- (198) Sharghi, H.; Eskandari, M. M. Tetrahedron 2003, 59, 8509.
- (199) Stewart, C. A.; Vander Werf, C. A. J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 1259.
- (200) Pinto, R. M. A.; Salvador, J. A. R.; Roux, C. L. Tetrahedron 2007, 63, 9221.
- (201) Righi, G.; Rumboldt, G. Tetrahedron 1995, 51, 13401.
- (202) Wang, T.; Ji, W.-H.; Xu, Z.-Y.; Zeng, B.-B. Syntlett 2009, 1511.
- (203) Dalton, D. R.; Dutta, V. P.; Jones, D. C. J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 5498.
- (204) Das, B.; Venkateswarlu, K.; Damodar, K.; Suneel, K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *269*, 17.
- (205) Dondoni, A; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Medici, A.; Pedrini, P. Synthesis **1988**, 685.
- (206) (a) Galynker, I.; Still, W. C. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4461; (b) Meshram, G. A.;
   Patil, V. D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1117.
- (207) Oikawa, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. Tetrahedron Lett. 1982, 23, 889.
- (208) Huang, Z.; Negishi, E. Org. Lett. 2006, 8, 3675.
- (209) Hirayama, L. C.; Dunham, K. K.; Singaram, B. Tetrahedron Lett. 2006, 47, 5173.
- (210) Toda, N.; Ori, M.; Takami, K.; Tago, K.; Kogen, H. Org. Lett. 2003, 5, 269.
- (211) Wang, Y.-G.; Takeyama, R.; Kobayashi, Y. Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 3320.
- (212) Rottländer, M.; Boymond, L.; Cahiez, G.; Knochel, P. J. Org. Chem. 1999, 64, 1080.
- (213) (a) Jin, H.; Uenishi, J.; Christ, W. J.; Kishi, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644; (b) Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048.
- (214) Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kneisel, F. F.; Kopp, F.; Korn, T.; Sapountzis, I.; Vu, V. A. Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 4302.
- (215) Ren, H.; Krasovskiy, A.; Knochel, P. Org. Lett. 2004, 6, 4215.
- (216) Wang, Y.-G.; Kobayashi, Y. Org. Lett. 2002, 4, 4615.
- (217) (a) Hirai, K.; Ooi, H.; Esumi, T.; Iwabuchi, Y.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* 2003, *5*, 857;
  (b) Morokuma, K.; Taira, Y.; Uehara, Y.; Shibahara, S.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Tetrahedron Lett.* 2008, *49*, 6043.
- (218) Santini, C.; Ball, R. G.; Berger, G. D. J. Org. Chem. 1994, 59, 2261.
- (219) Amer, M. F. A.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Heterocycles* **2007**, *7*2, 181.

- (220) (a) Muzart, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, *5789*; (b) Schultz, M. J.; Sigman, M. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8227; (c) Stahl, S. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3400.
- (221) Markó, I. E.; Giles, P. R.; Tsukazaki, M.; Brown, S. M.; Urch, C. J. *Science* 1996, *274*, 2044. (b) Markó, I. E.; Gautier, A.; Dumeunier, R.; Doda, K.; Philippart, F.; Brown, S. M.; Urch, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2004, *43*, 1588.
- (222) Iwahama, T.; Yoshino, Y.; Keitoku, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6502.
- (223) (a) Martin, S. E.; Suárez, D. F. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 4475; (b) Wang, N.; Liu, R.; Chen, J.; Liang, X. *Chem. Commun.* 2005, 5322.
- (224) Döbler, C.; Mehltretter, G. M.; Sundermeier, U.; Eckert, M.; Militzer, H.-C.; Beller, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8447.
- (225) Guan, B.; Xing, D.; Cai, G.; Wan, X.; Yu, N.; Fang, Z.; Yang, L.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18004.
- (226) Maeda, Y.; Kakiuchi, N.; Matsumura, S.; Nishimura, T.; Kawamura, T.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6718.
- (227) Radosevich, A. T.; Musich, C.; Toste, F. D. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 1090.
- (228) (a) Markó, I. E.; Giles, P. R.; Tsukazaki, M.; Chellé-Regnaut, I.; Urch, C. J.; Brown, S. M. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 12661; (b) Lenz, R.; Ley, S. V. J. Chem. Soc., *Perkin Trans.* 1 1997, 3291.
- (229) Egami, H.; Shimizu, H.; Katsuki, T. Tetrahedron Lett. 2005, 46, 783.
- (230) Masutani, K.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. Tetrahedron Lett. 2000, 41, 5119.
- (231) Krishnan, S.; Bagdanoff, J. T.; Ebner, D. C.; Ramtohul, Y. K.; Tambar, U. K.; Stoltz, B.
   M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13745.
- (232) Blackburn, T. F.; Schwartz, J. Chem. Commun. 1977, 157.
- (233) Peterson, K. P.; Larock, R. C. J. Org. Chem. 1998, 63, 3185.
- (234) Nishimura, T.; Onoue, T.; Ohe, K.; Uemura, S. J. Org. Chem. 1999, 64, 6750.
- (235) Schultz, M. J.; Hamilton, S. S.; Jensen, D. R.; Sigman, M. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3343.
- (236) Privalov, T.; Linde, C.; Zetterberg, K.; Moberg, C. Organomettalics 2005, 24, 885.
- (237) Steinhoff, B. A.; King, A. E.; Stahl, S. S. J. Org. Chem. 2006, 71, 1861.
- (238) Guziec, F. S. Jr.; Luzzio, F. A. J. Org. Chem. 1982, 47, 1787.
- (239) Bellosta, V.; Benhaddou, R.; Czernecki, S. Synlett 1993, 861.
- (240) Saeid Farhadi, S.; Zabardasti, A.; Babazadeh, Z. Tetrahedron Lett. 2006, 47, 8953.

- (241) Ajamian, A.; Gleason, J. L. Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 3754.
- (242) (a) P. E. Evans, J. E. Robinson, J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 4609; (b) S. U. Son, K. H. Park, Y. K. Chung, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 6838; (c) T. O. Vieira, H. Alper, Org. Lett. 2008, 10, 485; (d) Y. Ohta, H. Chiba, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, Org. Lett. 2008, 10, 3535; (e) J. Kim, S. Y. Lee, J. Lee, Y. Do, S. Chang, J. Org. Chem. 2008, 73, 9454.
- (243) Louie, J.; Bielawski, C. W.; Grubbs, R. H. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 11312.
- (244) (a) Kersten, L.; Taylor, R. H.; Felpin, F.-X. *Tetrahedron Lett.* 2009, *50*, 506; (b) Solé, D.; Serrano, O. *Org. Biomol. Chem.* 2009, *7*, 3382.
- (245) Awuah, E.; Capretta, A. Org. Lett. 2009, 11, 3210.
- (246) B. Gabriele, R.Mancuso, G. Salerno and L. Veltri, Chem. Commun. 2005, 271.
- (247) M. Gruber, S. Chouzier, K. Koehler and L. Djakovitch, Appl. Catal., A, 2004, 265, 161.
- (248) Hitce, J.; Baudoin, O. Adv. Synth. Catal. 2007, 349, 2054.
- (249) (a) Felpin, F.-X.; Ibarguren, O.; Nassar-Hardy, L.; Fouquet, E. J. Org. Chem. 2009, 74, 1349; (b) Felpin, F.-X.; Coste, J.; Zakri, C.; Fouquet, E. Chem. Eur. J. 2009, 15, 7238.
- (250) Ju, Y.; Liu, F.; Li, C. Org. Lett. 2009, 11, 3582.
- (251) (a) Leclerc, J.-P.; André, M.; Fagnou, K. J. Org. Chem. 2006, 71, 1711; (b) Neumann,
  H.; Brennführer, A.; Beller, M. Adv. Synth. Catal. 2008, 350, 2437.
- (252) Robinson, R. S.; Taylor, R. J. K. Synlett 2005, 1003.
- (253) Lebel, H.; Paquet, V. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 11152.
- (254) Davi, M.; Lebel, H. Org. Lett. 2009, 11, 41.
- (255) (a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1971, 44, 581; (b) Heck, R.
  F.; Nolley, J. P., Jr. J. Org. Chem. 1972, 37, 2320.
- (256) Campagne, J. M.; Prim, D. *Les complexes du palladium en synthèse organique*, CNRS Editions, Paris, **2001**, pp. 39–87.
- (257) Yao, Q.; Kinney, E. P.; Yang, Z. J. Org. Chem. 2003, 68, 7528.
- (258) Batt, F.; Gozzi, C.; Fache, F. Chem. Comm. 2008, 5830.
- (259) Harrington, P. J.; Hegedus, L. S.; McDaniel, K. F. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 4335.

## APPROCHES SYNTHETIQUES VERS LE MYCOTHIAZOLE-4,19-DIOL - UTILISATION DU PALLADIUM EN SYNTHESE ORGANIQUE

**Résumé**: Le mycothiazole-4,19-diol, découvert en 2006, est une molécule naturelle isolée de l'éponge marine *cacospongia mycofijiensis*, dont il n'existe à ce jour aucune synthèse. La structure originale, combinée à la faible abondance naturelle et à une activité biologique potentielle du mycothiazole-4,19-diol font de cette molécule une cible synthétique attractive pour le chimiste organicien et constitue l'objectif de ces travaux de thèse. Le principal enjeu de cette synthèse est la construction du motif diol-1,2 allylique. Au total, quatre déconnections ont été étudiées. Pour chacune d'entre elles, plusieurs approches ont été effectuées afin de construire de manière efficace et élégante le mycothiazole-4,19-diol.

Une étude sur l'utilisation du palladium en synthèse organique a également été effectuée au cours cette thèse. Parmi les nombreux systèmes catalytiques dans lesquels ce métal intervient, nous nous sommes intéressés à l'oxydation aérobique des alcools en leurs dérivés carbonylés. Nous avons élaboré un nouveau système permettant l'oxydation sélective des alcools allyliques. Les résultats obtenus sur la haute chimiosélectivité intramoléculaire font de cette méthode un outil puissant et efficace et a été mis à profit dans le cadre des approches du mycothiazole-4,19-diol. Une étude supplémentaire réalisée sur l'utilisation du palladium en réactions séquentielles a également été menée avec l'élaboration d'un processus oxydation aérobique-formation de liaison C-C par couplage de Heck. L'originalité de la méthodologie développée est que le catalyseur intervient dans deux réactions totalement différentes permettant ainsi la synthèse rapide de molécules relativement complexes à partir de substrats simples.

## SYNTHETIC APPROACHES TOWARDS THE MYCOTHIAZOLE-4,19-DIOL – USE OF PALLADIUM IN ORGANIC SYNTHESIS

**Summary**: Mycothiazole-4,19-diol is a natural compound isolated in 2006 from a marine sponge *cacospongia mycofijiensis* which has never been synthesized. Its unique structure, its weak abundance and its potential biological activity make mycothiazole-4,19-diol an attractive target in organic chemistry. The challenge is the building of allylic diol-1,2 moiety. In order to make a concise and elegant synthesis of this molecule, four disconnections and many approaches have been studied.

A study about the use of palladium in organic synthesis has also been done. Among all the catalytic systems in which this metal is involved, we were first interested in the aerobic oxidation of alcohols into their corresponding carbonyl compounds. We have elaborated a new catalytic system which enables the selective oxidation of allylic alcohols. This methodology has been applied in the different synthetic approaches towards the mycothiazole-4,19-diol. A second study has been done about the use of palladium in sequential processes. We have elaborated a new catalyzed process with two sequential different steps: allylic alcohol oxidation-Heck reaction. The originality of this system is that the catalyst is involved in both reactions which makes an easy access to functionalized  $\alpha$ , $\beta$ -unsaturated ketones from allylic alcohols.

Discipline : CHIMIE ORGANIQUE

*Mots clés :* mycothiazole-4,19-diol, métathèse croisée, réaction de Julia-Kocienski, allylation de Barbier, diol allylique, palladium, oxydation aérobique d'alcools, réaction de Heck, réactions séquentielles.