



HAL
open science

Synthèse de motifs "2-méthyl-1,3-aminoalcools" par réaction de type Reformatsky asymétrique : vers la synthèse totale du (+)-triènomycinol

Marie Barbarotto

► **To cite this version:**

Marie Barbarotto. Synthèse de motifs "2-méthyl-1,3-aminoalcools" par réaction de type Reformatsky asymétrique : vers la synthèse totale du (+)-triènomycinol. Autre. Université de Strasbourg, 2012. Français. NNT : 2012STRAF003 . tel-00767420

HAL Id: tel-00767420

<https://theses.hal.science/tel-00767420>

Submitted on 19 Dec 2012

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.

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

[UMR7509]

THÈSE

présentée par

[Marie Barbarotto]

soutenue le : **01 Juin 2012**

pour obtenir le grade de

Docteur de l'université de Strasbourg

Discipline / Spécialité : Chimie

**Synthèse de motifs « 2-méthyl-1,3-aminoalcools »
par réaction de type Reformatsky asymétrique.
Vers la synthèse totale du (+)-triénomycinol**

THÈSE dirigée par :

[Mme COLOBERT Françoise] Professeur, université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

[Mr QUIDEAU Stéphane] Professeur, université de Bordeaux 1

[Mme ARDISSON Janick] Professeur, université Paris-Descartes

MEMBRES DU JURY :

[Mr QUIDEAU Stéphane] Professeur, université de Bordeaux 1

[Mme ARDISSON Janick] Professeur, université Paris-Descartes

[Mr SUFFERT Jean] DR 2, université de Strasbourg

[Mme COLOBERT Françoise] Professeur, université de Strasbourg

[Mme CHOPPIN Sabine] maître de conférences, université de Strasbourg

THESE

Présentée en vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE STRASBOURG

Par

Marie Barbarotto

Synthèse de motifs « 2-méthyl-1,3-aminoalcools » par réaction de
type Reformatsky asymétrique.

Vers la synthèse totale du (+)-triénomycinol.

Soutenue le 01 juin 2012 devant la commission d'examen :

Pr. Janick Ardisson
Pr. Stéphane Quideau
Dr Jean Suffert
Pr. Françoise Colobert
Dr Sabine Choppin

Rapporteur externe
Rapporteur externe
Président du jury
Directeur de thèse
Co-encadrant

Remerciements

Ce travail a été effectué au laboratoire de stéréochimie (Ecole Européenne de Chimie, Polymères et Matériaux de Strasbourg (ECPM), UMR/CNRS 7509) sous la direction du Pr. Françoise Colobert et du Dr. Sabine Choppin.

En premier lieu, je tiens à exprimer ma gratitude au Pr. Françoise Colobert pour m'avoir accueillie dans son laboratoire, pour ses conseils et son soutien. Je la remercie également de m'avoir proposé ce sujet de thèse qui a notablement amélioré ma patience et ma tenacité.

Je voudrais particulièrement remercier le docteur Sabine Choppin qui m'a encadrée dans ce travail, du MASTER à la soutenance. Je ne saurais trouver les mots justes pour lui adresser toute ma reconnaissance, mais disons simplement que pour moi, elle a été le pilier qui m'a permis de surmonter les moments difficiles rencontrés au cours de cette thèse. Elle a toujours été là pour m'aider ou me rassurer et sa patience est d'après moi, sans limites.

Je tiens également à adresser ma gratitude au Professeur Stéphane Quideau, au Professeur Janick Ardisson et au docteur Jean Suffert pour me faire l'honneur d'avoir accepté d'être membres de mon Jury de thèse afin de juger le travail effectué au cours de ce doctorat.

Je remercie évidemment le ministère de la recherche pour avoir financé ce travail.

Je souhaiterais également exprimer ma reconnaissance à toutes les personnes dont la contribution a permis l'avancement de ces travaux. Je pense tout d'abord à Mme Arlette Klein qui m'a grandement aidée pour la synthèse des produits de départ en grandes quantités. Sa gentillesse et son écoute m'ont également beaucoup soutenue, sans oublier les précieux conseils pratiques qu'elle a su me prodiguer. Je remercie également Michel Schmitt qui a réalisé les nombreux spectres RMN qui m'ont permis d'identifier avec précision les composés synthétisés. Je remercie Didier Boettger pour son assistance technique et en particulier pour avoir soigné « ma » pompe à palettes. J'adresse également ma gratitude à Mme Agnès Schmidt qui, en plus d'être quelqu'un de très sympathique, a toujours été très efficace et disponible en ce qui concerne les commandes de produits chimiques ou autres.

Je ne saurais continuer cette section de remerciements sans mentionner l'aide que m'a apportée Mr Guillaume Jacquemot que j'ai encadré au cours de son stage de MASTER. Il s'est montré très efficace à la paillasse et j'ai beaucoup apprécié de travailler en sa présence.

Enfin, si le laboratoire est avant tout un lieu de travail c'est également un endroit qui permet de forger de solides relations amicales.

Dans ce domaine, je mentionnerai en premier lieu Mlle Florence Giornal qui m'a énormément soutenue pendant les moments difficiles. Elle est pour moi devenue une amie très chère et très proche. Je la remercie en particulier pour sa joie de vivre, pour m'avoir beaucoup fait rire et aussi beaucoup écoutée. Flo, je n'oublierai jamais la SECO 48 en ta compagnie, TU TE GAVES !!!!!

Je tiens également à exprimer à Mlle (future Mme Brehier) Anais Berthelot qui est quelqu'un que j'apprécie énormément, une pensée émue, en particulier pour nos séances de BODYPUMP et de CARDIOWORKOUT, sports qui m'ont permis d'évacuer le stress inhérent à la

rédaction de ce mémoire. Merci beaucoup Anais et on se revoit le 30 juin pour ton mariage !!!!

Je n'oublie pas Nicolas Rival avec qui j'ai pratiqué assez longtemps la « guerre psychologique » et l'écoute de France-Inter au labo 1. Je lui exprime également ma gratitude pour avoir relu entièrement et plusieurs fois le chapitre 3.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance à mes anciens collègues du laboratoire pour avoir partagé avec moi leur expérience, leur savoir-faire et bien plus encore. Je pense en particulier à Irene, Merco (la SECO 47 inoubliable !!!), Baptiste, Rafa, Laurence, Christophe, Vincent.

Je tiens également à exprimer ma gratitude au Dr. Stéphanie Toulot et au Dr. Karène Urgin qui m'ont beaucoup rassurée en partageant avec moi leur conseils et leur expérience de la soutenance de thèse. Je les remercie également pour avoir relu une partie de ce mémoire. Merci Stefi et Kaka !!!

Enfin, je pense aux copines de l'UMR, en particulier Camille et toutes les personnes que j'ai pu côtoyer au cours de ces années de doctorat, Carolina, Luis, Maida, Thomas, Mathieu, Pierre-Antoine, Thibault, Violeta, Elena, Leticia, Don-Antoine, Boubacar, Bruno, Maggie, Kristina, Thomas, Alex, Juan, Armen.....J'espère que je n'oublie personne.

Je tiens également à exprimer ma gratitude à mes amis extérieurs au laboratoire qui m'ont supportée pendant toutes ces années et en particulier Marie-Rose, Sarah et Julien.

Enfin, c'est à mes parents que je dois tout et je les remercie de m'avoir toujours soutenue dans mes choix et dans ma vie. Merci de m'avoir toujours aimée de manière inconditionnelle et d'avoir toujours été là pour moi, je leur dédie ce mémoire.

Je remercie aussi les autres chercheurs du laboratoire pour leurs lumières et leurs conseils avisés, je pense en particulier au Dr. Gilles Hanquet, au Dr. Frédéric Leroux et au Pr. Daniel Uguen.

Liste des abréviations

Å	Angstrœm
[α] _D	pouvoir rotatoire spécifique
Ac	acétyle
acac	acétyle acétone
Ac ₂ O	anhydride acétique
AcOEt	acétate d'éthyle
ACS	acide camphorsulfonique
AIBN	α,α' -azo- <i>iso</i> -butyronitrile
Ala	alanine
Alloc	allyloxycarbonyle
BARF	tripentafluorophényle borane
BINOL	1,1'-bi-2-naphtol
BIPHEP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-biphényle
Bn	benzyle
BOC	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
BOP	benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)phosphonium
Bu	butyle
BuLi	butyllithium
Bz	benzoyle
CALB	<i>candidae antarctica</i> lipase B
CAN	cérium ammonium nitrate
CMI	concentration minimale inhibitrice
CMO	cyclohexanone mono-oxygénase
CDI	1,1'-carbonyldiimidazole
Cp	cyclopentadiène
<i>cf.</i>	confère
Cy.	cyclohexane
Δ v	non équivalence
D	Debye
DABCO	1,4-diazobicyclo[2,2,2]octane
DAG	di-acétone- <i>D</i> -glucose
DAIB	diméthylaminoisobornéol
DBNE	<i>N,N</i> -diéthylnoréphédrine
DBU	1,8-diazobicyclo[5,4,0]-undec-7-ène
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DCE	dichloroéthane
DDQ	2,3-dichloro-5,5-dicyano- <i>para</i> -benzoquinone
DEAD	azodicarboxylate d'éthyle
DET	diéthyltartrate
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DIAD	diisopropylazodicarboxylate
DIPEA	diisopropyléthylamine
DMM	diméthoxyméthane
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMPU	1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2-(1 <i>H</i>)-pyrimidone
DMS	diméthylsulfure
DMSO	diméthylsulfoxyde

dppe	1,1'-bis(diphénylphosphino)éthane
dppf	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
dppp	1,1'-bis(diphénylphosphino)propane
e.d.	excès diastéréoisomérique
EDCI	1-éthyl-3(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
e.e.	excès énantiomérique
éq.	équivalent
Et	éthyle
Et ₃ N	triéthylamine
EtOH	éthanol
Et ₂ O	éther diéthylique
Fmoc	9-fluorénylméthoxy-carbonyl
g	gramme
GC	chromatographie gazeuse
h	heure
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HRMS	spectroscopie de masse haute résolution
Hz	Hertz
<i>i</i> -Bu	isobutyle
<i>i</i> -Pr	isopropyle
IR	infra-rouge
<i>J</i>	constante de couplage
LDA	diisopropylamidure de lithium
LiHMDS	hexaméthylidisilazane de lithium
Litt.	littérature
m	masse
M	masse molaire en g/mol
<i>m</i>	méta
<i>m</i> -CPBA	acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque
Me	méthyle
mg	milligramme
MEM	(2-méthoxyéthoxy)méthyle
Ment	menthyle
MeOH	méthanol
MHz	mégahertz
ml	millilitre
mm	millimètre
mmHg	millimètres de mercure
mmol	millimole
min	minute
MOM	méthoxyméthyle
MoOPH	oxodipéroxymolybdénum(pyridine)(hexaméthylphosphoramide)
MS	spectrométrie de masse
MsCl	chlorure de méthanesulfonyl
MTPA	acide α -méthoxy- α -trifluorométhylphénylacétique
NaHMDS	hexaméthylidisilazane de sodium
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NMI	<i>N</i> -méthylimidazole
NMO	<i>N</i> -méthylmorpholine- <i>N</i> -oxyde

NOESY	spectroscopie d'effet Overhauser nucléaire
<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
P ou P'	groupement protecteur
PCPA	<i>para</i> -chorophénylacétate
ph	phényle
pin	pinacole
Piv	pivaloyle
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
PMP	<i>para</i> -méthoxyphényle
ppm	partie par million
PPTS	<i>para</i> -toluènesulfinate de pyridinium
<i>p</i> -Tol	<i>para</i> -tolyle
<i>p</i> -TsOH	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
Pr	propyle
Pyr.	pyridine
r.d.	ratio diastéréoisomérique
Rdt.	rendement
R _f	rapport frontal
RMN	résonance magnétique nucléaire
salen	<i>N,N'</i> -bis(salicylidèneamino)éthane
SEM	2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle
SMP	(<i>S</i>)-2-méthoxypyrrolidine
<i>t</i>	tertio
t.a.	température ambiante
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBAI	iodure de tétrabutylammonium
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
TBDMS ou TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBHP	hydroperoxyde de <i>tert</i> -butyle
TES	triéthylsilyle
Tf	trifluorométhanesulfonyle
TFA	acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylsilyle
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
TMS	triméthylsilyle
TMSOTf	trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle
TPAP	tétrapropylammonium perruthanate
Tr	triphényle (trityle)
Ts	tosyle
µg	microgramme
UV	ultra-violet

Sommaire

Introduction générale

Chapitre I : Etude bibliographique de la réaction de Reformatsky asymétrique

I.1 Généralités sur la réaction de Reformatsky	1
I.2 Réaction de Reformatsky énantiosélective : utilisation de ligands chiraux	2
<i>I.2.1 Réaction de Reformatsky énantiosélective non catalytique</i>	2
<i>I.2.2 Réaction de Reformatsky énantiosélective et catalytique</i>	8
<i>I.2.2.a Les travaux de P. G. Cozzi</i>	8
<i>I.2.2.b Les travaux de B. L. Feringa</i>	11
<i>I.2.2.c Les travaux de G. Lu</i>	12
<i>I.2.2.d Les travaux de C. Wolf</i>	12
I.3 Réaction de Reformatsky diastéréosélective : utilisation d'un auxiliaire chiral	13
<i>I.3.1 Synthèse de motifs β-hydroxy- ou β-amino-acides à l'aide de réactions de type Reformatsky diastéréosélectives</i>	13
<i>I.3.1.a Réactions initiées par le zinc</i>	13
<i>I.3.1.b Réaction initiée par le germanium</i>	16
<i>I.3.1.c Réactions initiées par le samarium</i>	16
<i>I.3.2 Synthèse de composés cycliques énantio-purs à l'aide de réactions de Reformatsky diastéréosélectives en présence de zinc</i>	17
<i>I.3.3 Synthèse de motifs 2-méthyl-1,3-diols syn et anti à l'aide d'une réaction de Reformatsky diastéréosélective initiée par l'iodure de samarium</i>	19
<i>I.3.4 Quelques exemples d'application de réactions de Reformatsky diastéréosélectives à la synthèse de fragments de produits naturels</i>	21
I.4 Conclusion	24
I.5 Objectifs de la thèse	25
Références bibliographiques chapitre I	27

Chapitre II : Synthèse de motifs « 2-méthyl-1,3-aminoalcools » syn et anti à l'aide d'une réaction de type Reformatsky diastéréosélective promue par l'iodure de samarium

II.1 Introduction	32
II.2 Méthodes de synthèse de motifs 1,3-aminoalcools	32
<i>II.2.1 Synthèse d'1,3-aminoalcools via une réaction de Mannich stéréosélective</i>	33
<i>II.2.2 Synthèse de motifs 1,3-aminoalcools à l'aide de sulfinylimines chirales</i>	43
II.3 Généralités sur les sulfoxydes chiraux	47
II.4 Méthodes de synthèse de sulfoxydes chiraux énantiopurs	48
<i>II.4.1 Synthèse de sulfoxydes par voie diastéréosélective</i>	49
<i>II.4.1.a Synthèse de sulfoxydes par double substitution de sulfites cycliques chiraux</i>	49
<i>II.4.1.b Synthèse de sulfoxydes par substitution directe de sulfonates ou analogues</i>	50
<i>II.4.2 Synthèse de sulfoxydes par voie énantiosélective</i>	53
<i>II.4.2.a Oxydation asymétrique de sulfures prochiraux</i>	53
<i>II.4.2.b Oxydation asymétrique de sulfures prochiraux suivie de la substitution nucléophile de thiosulfonates ou analogues énantiomériquement purs</i>	56
II.5 Résultats obtenus lors de la réaction de type Reformatsky entre les précurseurs chiraux 46a et 46b et différentes imines	59
<i>II.5.1 Synthèse des précurseurs chiraux : les γ-bromo-β-cétosulfoxydes 46a et 46b</i>	59
<i>II.5.2 Synthèse des différentes imines</i>	60
<i>II.5.2.a Synthèse des imines aromatiques et aliphatiques non activées</i>	60
<i>II.5.2.b Synthèse des sulfonylimines</i>	60
<i>II.5.2.c Synthèse d'une phosphinoylimine</i>	61
<i>II.5.3 Mise au point des conditions réactionnelles</i>	61

II.5.4 Réaction de type Reformatsky avec des aldimines (hétéro)aromatiques et aliphatiques	63
<i>II.5.4.a Résultats obtenus avec les imines « non activées »</i>	63
<i>II.5.4.b Résultats obtenus avec les imines « activées »</i>	65
II.6 Vers la synthèse du motif 2-méthyl-1,3-aminoalcool	67
II.6.1 La réduction diastéréosélective des β-cétoalcools	67
<i>II.6.1.a Réduction par le DIBAL-H seul</i>	67
<i>II.6.1.b Réduction par le DIBAL-H assisté d'un agent chélatant</i>	68
II.6.2 Synthèse des motifs 2-méthyl-1,3-aminoalcools syn et anti	69
II.7 Protection du groupement hydroxyle et séparation des diastéréomères	71
II.8 Transformation du sulfoxyde : réarrangement de Pummerer	71
<i>II.8.1 Le réarrangement de Pummerer</i>	71
<i>II.8.2 Application du réarrangement de Pummerer à notre substrat</i>	72
II.9 Aspect mécanistique de la réaction de type Reformatsky	73
<i>II.9.1 Géométrie de l'énolate de samarium</i>	73
<i>II.9.2 Modèle d'approche de l'état de transition</i>	74
II.7 Conclusion	76
Références bibliographiques chapitre II	77
Chapitre III : Vers la synthèse totale du (+)-triénomycinol	
III.1 Les ansamycines à motif triénique : structure et propriétés	82
<i>III.1.1 Les ansamycines à motif triénique</i>	82
<i>III.1.2 Détermination de la stéréochimie relative et absolue des triénomycines</i>	84
<i>III.1.3 Propriétés biologiques des triénomycines</i>	87

III.1.4 Relation structure activité des triénomycines	89
III.2 Approches synthétiques vers les ansamycines à motif triénique	90
III.2.1 Les travaux de A. B. Smith III	91
III.2.1.a Synthèse totale des triénomycines A et F (1995)	91
III.2.1.b Synthèse totale de la (+)-thiazintriénomycine A (1999)	95
III.2.2 Les travaux de J. S. Panek	99
III.2.1.a Synthèse totale du mycotriénol et de la mycotriénine A (1997)	99
III.2.1.b Synthèse totale du macrocycle des cytotriénines (2004)	100
III.2.3 Synthèse totale de l'ansatriénol par A. Kirschning (2007)	103
III.2.4 Synthèse totale de la (+)-cytotriénine A par Y. Hayashi (2008)	106
III.2.5 Synthèse totale de la cytotriénine A protégée par M. J. Krische (2011)	110
III.3 Conclusion	113
III.4 Stratégie rétrosynthétique	114
III.5 Synthèse du fragment C9-C16 (73) du (+)-triénomycinol	116
III.5.1 Stratégie rétrosynthétique	116
III.5.2 Synthèse de l'aldéhyde 75	117
III.5.3 Réaction de Reformatsky diastéréosélective	117
III.5.4 Réduction diastéréosélective du stéréoadduit 341	119
III.5.5 Protection du diol 1,3 et séparation des diastéréomères	119
III.5.6 Réactions de Pummerer et de Wittig, étape d'homologation	120
III.5.7 Réaction d'hydroboration	121
III.5.8 Déprotection sélective du dioxolane	122
III.5.9 Synthèse de l'alcyne 337	122

III.5.10 Synthèse de l'alcène (Z)-trisubstitué : mise au point des conditions réactionnelles	123
III.5.10.a Synthèse d'un composé modèle	123
III.5.10.b Mise au point des conditions réactionnelles pour l'addition du cuprate	123
III.5.10.c Synthèse de l'alcène (Z)-trisubstitué 336	126
III.5.11 Synthèse du fragment « ouest » : l'iodure allylique 73	128
III.5.11.a Réduction au DIBAL-H	128
III.5.11.b Synthèse du dérivé allylique iodé 358	128
III.5.11.c Synthèse du fragment « ouest », l'iodure allylique 73	129
III.5.12 Bilan	130
III.6 Synthèse du fragment « est » 76	131
III.6.1 Stratégie rétrosynthétique	131
III.6.2 Synthèse de la partie aromatique 77 des triénomycines	131
III.6.2.a Analyse rétrosynthétique	131
III.6.2.b Synthèse de la sulfone 77	132
III.6.3 Synthèse de l'acide carboxylique 78	134
III.6.3.a Synthèse du β -cétosulfoxyde 370	134
III.6.3.b Réduction diastéréosélective	135
III.6.3.c Synthèse du β -méthoxysulfoxyde 372	136
III.6.3.d Synthèse de l'acide carboxylique 78	137
III.6.4 Couplage peptidique entre l'aniline 77 et l'acide carboxylique 78	138
III.7 Couplage entre les fragments « est » 76 et « ouest » 73 : accès au fragment « nord » du (+)-triénomycinol	139
III.7.1 Mise au point des conditions réactionnelles sur le composé mime 358	139
III.7.2 Elimination de la sulfone sur le composé mime 373	143
III.7.3 Essais de protection de la fonction amide	144
III.7.4 couplage des fragments « ouest » 73 et « est » 76	146

<i>III.7.5 Elimination de la sulfone</i>	146
III.8 Essais préliminaires vers l'accès au triène (E, E, E)	147
<i>III.8.1 L'élimination réductrice, une méthode d'accès à des triènes (E, E, E)</i>	147
<i>III.8.2 Essais préliminaires sur un aldéhyde modèle en vue d'une future application à la synthèse du triène (E, E, E) du (+)-triènomycinol</i>	149
<i>III.8.2.a Synthèse du diyne 387</i>	149
<i>III.8.2.b Réduction à l'aide de zinc activé</i>	150
III.9 Conclusion	150
III.10 Schéma récapitulatif chapitre III	152
Références bibliographiques chapitre III	153
Conclusion générale	159
Chapitre IV : Experimental part	
IV.1 Materials and work methodology	161
Chapter II: Synthesis of 1,3-aminoalcohol moieties via an asymmetric Reformatsky type reaction promoted by SmI₂	
IV.2 Synthesis of chiral precursors 46a and 46b	163
IV.3 Synthesis of N protected aldimines	174
IV.4 Asymmetric Reformatsky type reaction between chiral precursor 46b and the previously synthesized aldimines	188
IV.5 Diastereoselective reduction with DIBAL-H	202
IV.6 Diastereoselective reduction with DIBAL-H/Yb(OTf)₃	205
IV.7 Protection of the hydroxyle group	206
IV.8 Reductive Pummerer rearrangement	208

Chapter III: Towards the total synthesis of (+)-trienomycinol

IV.9 Synthesis of the α-functionalized aldehyde 75	210
IV.10 Reformatsky type asymmetric reaction between aldehyde 75 and chiral precursor 46b	214
IV.11 Synthesis of protected diol 74	215
IV.12 Synthesis of methyl ketone 338	217
IV.13 Synthesis of (<i>Z</i>)-trisubstituted alkene 336	222
IV.14 Synthesis of model compound 356	225
IV.15 Synthesis of “west” part : allylic iodide 73	231
IV.16 Nucleophilic substitution between model compound 358 and sulfone 76	234
IV.17 Nucleophilic substitution between “west” part 73 and sulfone 76	238
IV.18 model study towards the synthesis of (<i>E, E, E</i>) triene	242
Résumé de these	245
Publications et communications	254

Introduction générale

L'histoire de la chiralité remonte à la découverte de la polarisation de la lumière par E. L. Malus en 1808. Un peu plus tard, en 1815, J. B. Biot découvre que la déviation de la lumière se produit soit vers la droite, soit vers la gauche. De plus, il met en évidence que des cristaux, mais aussi des liquides d'origine naturelle ou des solutions de sucre ou d'acide tartrique dans l'eau peuvent dévier le plan de polarisation de la lumière. Pour la première fois, le terme « d'activité optique » va être employé.

En 1820, Kestner, propriétaire d'une fabrique d'acide tartrique à Tahn, en Alsace observe l'apparition dans ses préparations d'un autre acide qu'il appelle provisoirement « acide thannique ». Le physicien L. J. Gay Lussac s'est intéressé alors à cet acide qu'il rebaptise « racémique ». Il met en évidence que les analyses élémentaires des acides tartriques et thanniques sont identiques. En 1838, J. B. Biot démontre que l'acide tartrique dévie le plan de polarisation de la lumière alors que l'acide racémique est inactif.

C'est finalement L. Pasteur qui, ayant consacré son doctorat à l'étude des acides tartriques et racémiques, va découvrir que les cristaux d'acide tartrique actifs sont asymétriques alors que les cristaux d'acide racémique sont symétriques. En synthétisant de gros cristaux d'acide racémique, il observe deux types de cristaux présents en quantités identiques dans son échantillon. Ces cristaux sont asymétriques et images l'un de l'autre dans un miroir. Il en conclut qu'une partie des cristaux dévie la lumière vers la droite alors que l'autre partie la dévie vers la gauche, une annulation du phénomène de déviation du plan de polarisation de la lumière en résultant.

Dans la poursuite de ses travaux, L. Pasteur démontre également que l'acide racémique peut être obtenu en chauffant l'acide tartrique énantiopur.

Quelques années plus tard, A. S. Couper, F. Kékulé et A. Boutlerov rationalisent les composés organiques comme étant un enchaînement d'atomes de carbones à quatre capacités de liaisons pouvant être satisfaites par des atomes tels que l'hydrogène ou le chlore. Enfin, c'est en 1874 que la théorie du carbone asymétrique est formulée indépendamment et simultanément par le français A. Le Bel et le hollandais H. Van't Hoff. C'est à ce moment là que la chimie des molécules chirales est née.

La chimie asymétrique a particulièrement démontré son importance au sein de l'industrie pharmaceutique. En effet, il s'est avéré que dans un composé racémique, la plupart du temps, un seul des deux énantiomères est actif. Dans le meilleur des cas, l'autre énantiomère est simplement éliminé par le corps, par contre, il arrive parfois qu'il agisse comme un poison ou un produit nocif. Le désastre observé avec le thalidomide dans les années 60 en est une preuve irréfutable. En effet, le composé sédatif sous sa forme racémique prescrit à des femmes enceintes a eu pour conséquence la naissance de bébés dont les membres étaient atrophiés voire inexistants. En 1979, la séparation par résolution des deux énantiomères présents dans le thalidomide a permis de mettre en évidence que c'était l'énantiomère non actif pour les propriétés sédatives de ce médicament qui était toxique pour l'embryon. Il est donc apparu indispensable de développer des méthodes de synthèse asymétrique permettant uniquement l'accès à l'énantiomère actif.

C'est dans ce contexte que la synthèse asymétrique a démontré toute son importance. En effet, en 1992, on estimait qu'il fallait 3 ou 4 ans et 3 millions de dollars pour passer de la synthèse racémique à la synthèse asymétrique du seul énantiomère actif, comparé à 10-12 ans et 340 millions de dollars pour commercialiser une nouvelle entité chimique. On comprend l'intérêt grandissant des industriels et des chimistes pour la synthèse asymétrique de composés énantiopurs.

Ainsi, au cours des 30 dernières années, les chimistes ont dévoué toute leur créativité à la mise au point de systèmes efficaces permettant de contrôler la chiralité.

Il est ainsi possible de travailler de façon énantiosélective en faisant intervenir des ligands chiraux, qui, associés à une espèce réactive, le plus souvent une espèce métallique vont permettre de contrôler l'orientation des différents acteurs lors de la formation de la nouvelle liaison. De nombreux systèmes catalytiques ont été développés dans cette voie permettant ainsi l'utilisation d'une quantité infime de ligand chiral. Plus récemment, les chimistes ont découvert l'organocatalyse qui permet de travailler en absence de métal. Cette méthodologie marque une avancée déterminante dans la chimie énantiosélective car la simple utilisation d'acides aminés chiraux peu onéreux comme la (*S*)-proline en quantité catalytique permet d'induire un excellent contrôle asymétrique.

Il est également possible de procéder par voie diastéréosélective, en faisant intervenir un auxiliaire de chiralité qui va induire une stéréo différenciation à un stade du procédé de synthèse et permettre le contrôle de la disposition des atomes dans l'espace. L'avantage lié à l'utilisation d'auxiliaires chiraux est que la source d'information chirale est présente en quantité stoechiométrique ce qui augmente les chances de stéréosélection. De plus, il est en général possible d'utiliser des auxiliaires chiraux peu onéreux et facilement transformables, éliminables voire même recyclables.

Ces processus asymétriques mis au point par les chimistes, ont ensuite été largement utilisés lors de synthèses totales de composés chiraux biologiquement actifs que ce soit dans le domaine de la recherche publique ou dans le cadre de développement de produits commerciaux pour l'industrie.

Le travail présenté dans ce mémoire est intégralement consacré à la synthèse asymétrique et en particulier diastéréosélective dans le cadre d'une réaction à fort potentiel, la réaction de Reformatsky.

Dans un premier chapitre, nous présenterons un exposé bibliographique portant sur la réaction de Reformatsky énantiosélective puis diastéréosélective.

Nous exposerons dans un second chapitre les résultats obtenus lors du développement d'une réaction de type Reformatsky diastéréosélective faisant intervenir un sulfoxyde énantiopur comme auxiliaire de chiralité et permettant l'accès à des motifs 2-méthyl-1,3-aminoalcools *syn*, *syn* et *syn*, *anti*.

Enfin, nous nous consacrerons dans un dernier chapitre à l'application de cette réaction de type Reformatsky diastéréosélective pour la synthèse totale du (+)-triènomycinol, une molécule présentant une forte activité cytotoxique.

Chapitre I

Etude bibliographique de la réaction de type Reformatsky asymétrique

I.1 Généralités sur la réaction de Reformatsky

La réaction de Reformatsky a été mise au point par le chimiste du même nom en 1887.¹ Il a développé cette réaction pour la synthèse de β -hydroxy esters à partir d'un α -haloacétate d'éthyle et d'un aldéhyde en présence de zinc métallique (Schéma I.1).

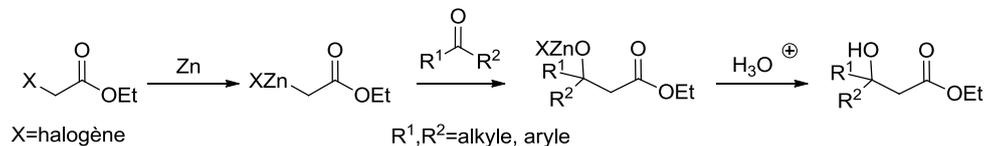


Schéma I.1 : Réaction de Reformatsky classique

Le principe de cette réaction repose sur l'insertion d'un métal, à l'origine, le zinc dans une liaison carbone-halogène activée par un groupement carbonyle en position vicinale, suivie de l'addition de l'énolate de zinc formé sur un électrophile approprié.² La position de l'halogène détermine le site d'insertion du métal et en fait un processus parfaitement régiosélectif.

Cette réaction a ensuite été étendue à d'autres métaux que le zinc (Cr, Co, Sn, Ge, Sm...). La réaction de Reformatsky peut être considérée comme un processus rédox faisant intervenir des métaux dans de faibles degrés d'oxydation tels que le Cr(II), Sm(II), Fe(II), Ti(II), Pd(II), Rh(I) ou encore Co(I).³

Au cours des quarante dernières années, la réaction de Reformatsky a été très étudiée par les chimistes. En effet, plusieurs revues se sont penchées sur la structure du réactif organozincique, sur le remplacement du zinc par d'autres métaux, sur l'activation du zinc qui se passive en cours de réaction, sur l'utilisation de différents électrophiles, sur les facteurs pouvant influencer la chimio-, régio- et stéréosélectivité et enfin sur les applications de cette réaction à la synthèse de molécules complexes.^{4,2d}

La réaction de Reformatsky fait partie des méthodes les plus efficaces de formation de liaisons C-C et représente une alternative avantageuse aux réactions d'aldolisation. En effet, comme nous l'avons déjà mentionné, la réaction de Reformatsky présente l'avantage d'être parfaitement régiosélective et permet de travailler en conditions neutres ce qui n'est pas le cas des réactions d'aldolisation classiques qui nécessitent l'utilisation de bases ou d'acides. De plus, seul le produit de C-alkylation est obtenu même avec des réactifs ayant une forte affinité pour l'oxygène tel que le TMSCl.

¹ Reformatsky, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 1210.

² Revues portant sur la réaction de Reformatsky : a) Gaudemar, M. *Organomet. Chem. Rev., Sect. A* **1972**, 8, 183. b) Fürstner, A. *Synthesis* **1989**, 571. c) Ender, E. *Tetrahedron* **1992**, 48, 9577. d) Fürstner, A. *Organozinc Reagents* **1999**, 287. e) Orsini, F.; Sello, G. *Curr. Org. Synth.* **2004**, 1, 111. f) Ocampo, R.; Dolbier Jr, W. R. *Tetrahedron* **2004**, 60, 9325. g) Ribeiro, C. M. R.; Cordeiro de Farias, F. M. *Mini Reviews in Organic Chemistry* **2006**, 3, 1. h) Cozzi, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2568. i) Cozzi, P. G. *Pure and Appl. Chem.* **2008**, 80, 891.

³ a) Wessjohann, L.; Gabriel, T. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3772. b) Durandetti, M.; Pericjon, J. *Synthesis* **2006**, 1542. c) Orsini, F.; Lucci, E.M. *Tetrahedron* **2005**, 46, 1909. d) Adrian, J. C. Jr.; Snapper, M. L. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2143. e) Estevez, R. E.; Paradas, M.; Millán, A.; Jiminéz, R.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1616. f) Hama, T.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1549. g) Hama, T.; Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4976. h) Lombardo, M.; Gualandi, A.; Pasi, F.; Trombini, C. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 465.

⁴ Revues portant sur le réactif organozincique : a) Rathke, M. W.; Weipert, P. *Comprehensive Organic Synthesis*. Trost, B. M.; Fleming, I. Eds.; Pergamon Press : Oxford **1991** ; Vol. 2, 277. b) Fürstner, A. *Encyclopedia for Organic Synthesis*. Paquette, L. A., Ed.; Wiley : New York **1995**, 2402. c) Fürstner, A. In *Organozinc reagents*. Knochel, P.; Jones, P., Eds; University Press: Oxford **1999**, 287.

Enfin, cette réaction présente l'avantage de pouvoir être étendue à de grosses quantités. En effet, des procédures à grande échelle ont été développées pour la synthèse de β -aminoacides ou β -aminoesters.⁵

Le principal désavantage de la réaction de Reformatsky est que les rendements sont souvent plus faibles que ceux des réactions d'aldolisation classiques. Ces faibles rendements sont dus au fait que, quel que soit le métal utilisé, le milieu est hétérogène. En effet, en cours de réaction, le zinc par exemple, se recouvre d'une couche d'oxyde qui le passive et le rend moins réactif vis-à-vis du dérivé halogéné. De nombreux systèmes ont été développés pour activer le zinc et éliminer cette couche d'oxyde tels que par exemple le Rieke-Zn⁶ ou encore un alliage cuivre-zinc.⁷ De même, le simple fait de chauffer du zinc métallique en présence de TMSCl à 55°C permet de résoudre ce problème de passivation.⁸ Il est également possible de travailler avec le diméthylzinc ou le diéthylzinc pour former le réactif de Reformatsky de manière homogène.⁹

Malgré ces problèmes d'homogénéité du milieu, la réaction de Reformatsky a tout de même suscité un grand intérêt chez les chimistes car elle permet de travailler en conditions douces, avec des métaux peu onéreux et peu toxiques. Développer ce processus en version asymétrique semblait donc intéressant. Il existe d'ailleurs aujourd'hui dans la littérature de nombreux exemples de réactions de Reformatsky hautement énantio- et diastéréosélectives.

Nous allons dans la suite de cet exposé bibliographique présenter des exemples de réactions de Reformatsky certaines, énantiosélectives faisant intervenir des ligands chiraux et d'autres diastéréosélectives, mettant en jeu l'utilisation d'un auxiliaire chiral. Cette étude se limitera aux exemples récents les plus significatifs de la littérature.

I.2 Réaction de Reformatsky énantiosélective : utilisation de ligands chiraux

Nous nous limiterons dans cette partie aux avancées déterminantes décrites dans la littérature et de manière non exhaustive.

I.2.1 Réaction de Reformatsky énantiosélective non catalytique

Le premier exemple de réaction de Reformatsky énantiosélective a été développé par le groupe de M. Guetté en 1971.¹⁰ Il utilise la (-)-spartéine comme ligand dans une réaction faisant intervenir des dérivés carbonyles aromatiques et des α -bromoesters en présence de zinc métallique. Parmi les différents électrophiles testés, le benzaldéhyde conduit aux meilleurs résultats avec un excès énantiomérique de 98%, en revanche les cétones conduisent à de faibles excès énantiomériques, 39% dans le meilleur des cas. Les β -hydroxyesters sont

⁵ a) Sorger, K.; Petersen, H.; Stohrer, J. EP 1394140, **2004**. b) Awashi, A. K.; Boys, M. L.; Cain-Janicki, K. J.; Colson, P. J.; Doubleday, W. W.; Duran, J. E.; Farid, P. N.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5387. c) De Lange, B.; Elsenberg, H. L. M.; Broxterman, Q. B.; Van der Sluis, M.; Uiterweerd, P. G. H. WO 2006069798, **2006**.

⁶ Rieke, R. D.; Uhm, S. J. *Synthesis* **1975**, 452.

⁷ Santaniello, E.; Manzocchi, A. *Synthesis* **1977**, 698.

⁸ a) Gawroski, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2605. b) Picotin, G.; Maginiac, P. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4796. c) Stephen, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6193.

⁹ a) Malfait, S.; Péliniski, L.; Brocard, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2595. b) Ukaji, Y.; Yoshida, Y.; Inomata, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 733.

¹⁰ a) Guetté, M.; Guetté, J. P.; Capillon, J. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *11*, 2863. b) Guetté, M.; Capillon, J.; Guetté, J. P. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3659.

obtenus avec des rendements de modestes à corrects allant de 13 à 65%. Cette réaction nécessite l'utilisation d'un léger excès de ligand (1.1 éq.). Il est à noter que les excès énantiomériques chutent lorsque la taille du groupement alkyle porté par l'ester augmente (Schéma I.2).

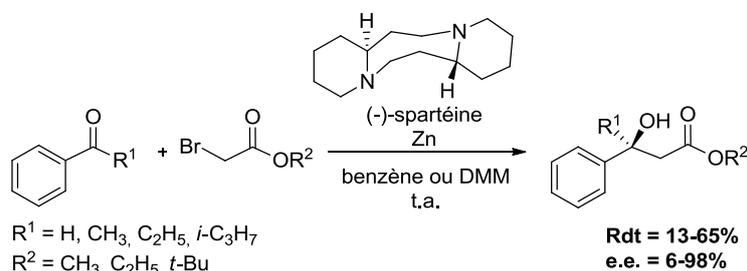


Schéma I.2 : Première réaction de Reformatsky énantiosélective développée par M. Guetté

Forts des résultats prometteurs obtenus par M. Guetté, d'autres groupes ont développé des ligands chiraux de type diols pour cette même réaction de Reformatsky. Ainsi, l'utilisation de diols du type de ceux développés par M. Braun¹¹ ou encore C. M. R. Ribeiro¹² a donné des résultats décevants en réaction de Reformatsky asymétrique entre le benzaldéhyde et l' α -bromoacétate de *tert*-butyle avec des rendements modestes et des excès énantiomériques modérés (Figure I.1).

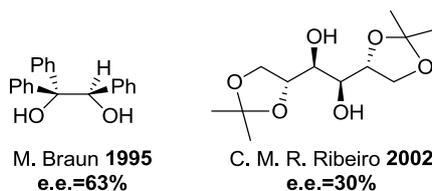


Figure I.1 : Ligands de type 1,2-diols

En revanche, l'utilisation de ligands de type aminoalcools a conduit à des résultats intéressants avec une augmentation significative de l'énantiosélectivité.

En 1991, le groupe de K. Soai utilise des ligands dérivés de la dialkynoréphédrine en réaction de Reformatsky énantiosélective. Il utilise les aminoalcools (*S*)-(+)-[diphényl(1-méthylpyrolidin-2-yl)] ((*S*)-(+)-DMPM) **1** et (1*R*,2*S*)-(+)-(*N,N*-dibutylnoréphédrine) ((1*R*,2*S*)-(+)-DBNE) **2a** et son dérivé protégé en méthoxy **2b** pour une réaction de Reformatsky entre des aldéhydes aliphatiques et aromatiques et le bromoacétate de *tert*-butyle en présence de zinc (Figure I.2).¹³ Pour le ligand **1**, le meilleur résultat a été obtenu avec le benzaldéhyde qui a permis d'obtenir un rendement de 75% et un excès énantiomérique de 75%. L'utilisation du ligand **2a** conduit à de moins bons résultats avec un rendement de 89% et un excès énantiomérique de seulement 37%. Lorsque le ligand protégé par un groupement méthoxy **2b** est utilisé, l'énantiosélectivité chute drastiquement avec un excès énantiomérique de 1%.

Dans une autre étude, K. Soai utilise le ligand **2c** du même genre, avec un groupement hydroxyle libre et des groupements allyles sur l'azote en réaction de Reformatsky asymétrique mais cette fois en présence de cétones.¹⁴ Les meilleurs résultats ont été obtenus

¹¹ Braun, M.; Vonderhagen, A.; Waldmüller, D. *Liebigs Ann.* **1995**, 1447.

¹² Ribeiro, C. M. R.; Santos, E. de S.; Jardim, A. H. de O.; Maia, M. P.; Silva, F. C. da; Moreira, A. P. D.; Ferreira, V. F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1703.

¹³ Soai, K.; Kawase, Y. *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, *2*, 781.

¹⁴ Soai, K.; Oshio, A.; Saito, T. *Chem. Commun.* **1993**, 811.

avec la phénylméthyl cétone qui a conduit à un excès énantiomérique de 74% et un rendement de 65% (Figure I.2).

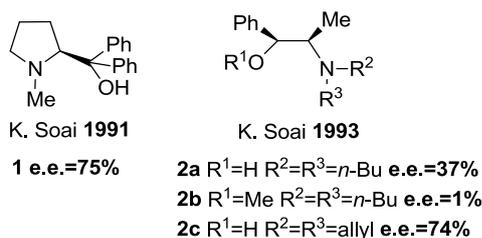


Figure I.2 : Ligands développés par le groupe de K. Soai

En 1994, l'équipe de P. Salvadori utilise également un ligand de type aminoalcool **3** avec des aldéhydes. Les meilleurs résultats ont été obtenus dans le cas du benzaldéhyde avec un excès énantiomérique de 65% et un rendement de 100% (Figure I.3).¹⁵

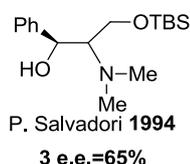


Figure I.3 : Ligand développé par l'équipe de P. Salvadori

En 1995, le groupe de A. Mi développe d'autres ligands de type aminoalcool portant des groupements méthyles ou benzyles sur l'azote **4a** et **4b** pour une réaction de Reformatsky entre le benzaldéhyde et le bromoacétate de *tert*-butyle. Ainsi, le ligand **4a** conduit à un excès énantiomérique de 64% et à un rendement de 57%. Pour le ligand **4b**, l'excès énantiomérique est de 67% pour un rendement de 62%. (Figure I.4).¹⁶

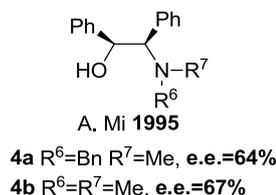


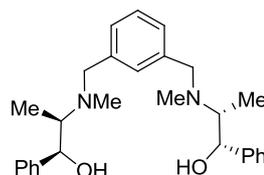
Figure I.4 : Ligand de type aminoalcool développé par le groupe de A. Mi

Enfin, le groupe de R. Pedrosa a utilisé des ligands aminoalcools dérivés de l'éphédrine **4** ainsi que le diaminoalcool **5** (Figure I.5) pour une réaction de Reformatsky entre le bromoacétate de *tert*-butyle ou l' α -bromo-*N*-méthoxy-*N*-méthylacétamide et le benzaldéhyde ou l'acétophénone.¹⁷ En termes d'excès énantiomériques, l'utilisation du ligand **4** ou du ligand **5** conduit à des résultats similaires, en revanche, le rendement est nettement amélioré avec le ligand **5** (90%). Les essais réalisés avec le dérivé bromé portant l'amide de Weinreb conduisent à de moins bons excès énantiomériques (30-40%) qu'avec le bromoacétate de *tert*-butyle (50-75%).

¹⁵ a) Pini, D.; Mastantuono, A.; Salvadori, P. *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, 5, 1875. b) Pini, D.; Ucello-Baretta, G.; Mastantuono, A.; Salvadori, P. *Tetrahedron* **1997**, 53, 6065.

¹⁶ a) Mi, A.; Wang, Z.; Chen, Z.; Jiang, Y.; Chan, A. S. C.; Yang, T. K. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, 6, 2641. b) Mi, A.; Wang, Z.; Zhang, J.; Jiang, Y.; Chan, A. S. C.; Yang, T. K. *Synth. Commun.* **1997**, 27, 1469. c) Mi, A.; Wang, C.; Zhang, X.; Fu, F.; Jiang, Y. *Acta Chim. Sinica* **1998**, 56, 719.

¹⁷ a) Andrés, J. M.; Martínez, M. A.; Pedrosa, R.; Perez-Encabo, A. *Synthesis* **1996**, 1070. b) Andrés, J. M.; Martín, Y.; Pedrosa, R.; Perez-Encabo, A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 3787. c) Andrés, J. M.; Pedrosa, R.; Perez-Encabo, A. *Tetrahedron* **2000**, 56, 1217.



5 R. Pedrosa 1997

Figure I.5 : Ligand de type diaminoalcool développé par R. Pedrosa

Un peu plus tard, en 2002, le groupe de T. Yamano développe une réaction de Reformatsky avec des cétones en utilisant des ligands dérivés des alcaloïdes cinchona.¹⁸ Il obtient pour la première fois de bons résultats en réaction de Reformatsky énantiosélective avec des cétones en jouant sur la différence stérique entre les deux groupements portés par la cétone. En effet, l'utilisation du ligand **7** avec des cétones portant un groupement hétérocyclique azoté **6** conduit à un excès énantiomérique prometteur de 68% avec un rendement de 99%. Après optimisation des conditions en utilisant 1.5 éq. de ligand en présence d'un excès de pyridine (4 éq.) comme additif, les excès énantiomériques deviennent excellents, jusqu'à 97% (Schéma I.3).

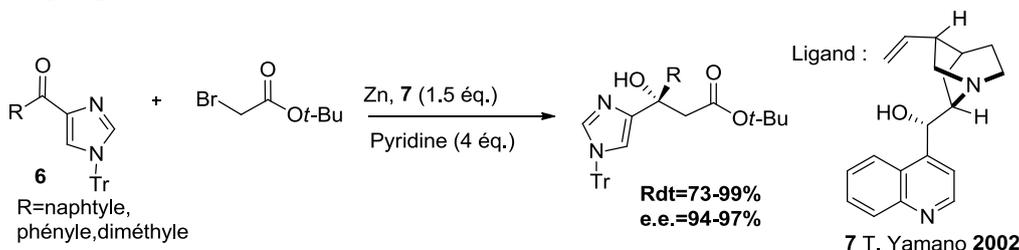


Schéma I.3 : Réaction de Reformatsky avec des cétones développée par T. Yamano

En 2006, le groupe de P. Knochel utilise un nouveau ligand aminoalcool, le (-)-*N,N*-diméthylaminoisobornéol ((-)-DAIB) **8** dans une réaction de Reformatsky énantiosélective entre l' α -bromoacétate de méthyle ou l' α -bromodifluoroacétate de méthyle et divers aldéhydes en présence de zinc activé à l'aide de TMSCl.⁸ Il s'agit du premier exemple de réaction de Reformatsky énantiosélective mettant en jeu un halogénoester fluoré. L'ajout de diéthylzinc permet de déprotoner le ligand aminoalcool et ainsi d'éviter d'avoir à utiliser un excès de réactif de Reformatsky. Le ligand est utilisé à hauteur de 1.2 éq et donne de très bons résultats avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 93% pour les aldéhydes aromatiques et jusqu'à 92% pour les aldéhydes aliphatiques stériquement encombrés dans le cas de l' α -bromoacétate de méthyle.

Les résultats sont également excellents lorsque l' α -bromodifluoroacétate de méthyle est utilisé avec des excès énantiomériques et des rendements allant jusqu'à 90%. Il a été remarqué que l'utilisation d'aldéhydes hétérocycliques dérivés du thiophène conduisait aux meilleurs excès énantiomériques. Le groupe de P. Knochel a donc ajouté du thiophène comme additif au milieu réactionnel ce qui a permis d'augmenter l'énantiosélectivité. En revanche, l'utilisation de 10 mol% de ligand en présence de thiophène (1.2 éq.) fait chuter l'énantiosélectivité avec un excès énantiomérique de seulement 19% (Schéma I.4).¹⁹

¹⁸ Ojida, A.; Yamano, T.; Taya, N.; Tasaka, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3051.

¹⁹ Kloetzing, R. J.; Thaler, T.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1125.

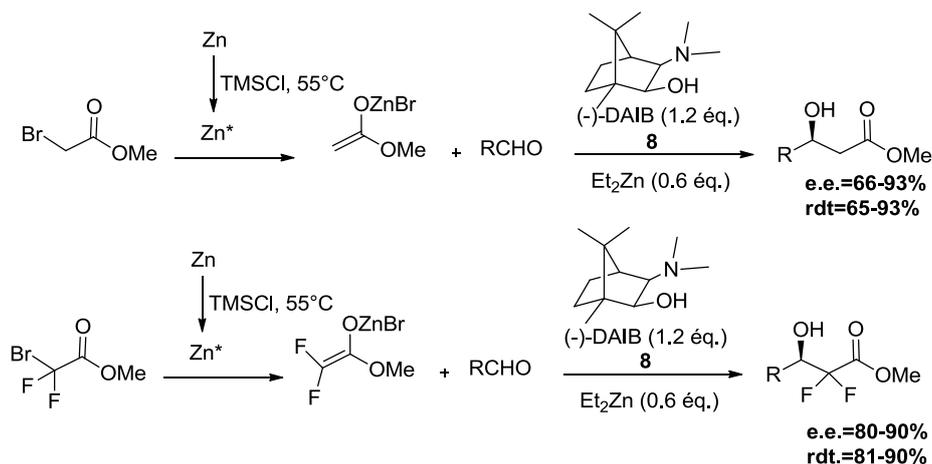


Schéma I.4 : Réaction de Reformatsky énantiosélective développée par P. Knochel

En 2012, le groupe de A. M. Stuart s'est également intéressé à la réaction de Reformatsky énantiosélective à partir d'un halogénoester difluoré mais cette fois avec des cétones.²⁰ Dans cette étude, deux modes d'approche ont été développés : une procédure « one pot » (méthode A) dans laquelle le réactif de Reformatsky est formé en milieu homogène à l'aide de diéthylzinc en présence de la cétone et une procédure en deux étapes (méthode B) dans laquelle le réactif de Reformatsky est préformé à l'aide de poussière de zinc avant l'ajout de la cétone (Schéma I.5). Le ligand aminoalcool utilisé dans ces réactions est le (1*R*,2*S*)-1-phényl-(1-pyrrolidiny)propan-1-ol **9** à hauteur de 1 éq. Lorsque la méthode A est utilisée, les résultats obtenus sont excellents avec des rendements allant jusqu'à 100% et des excès énantiomériques allant jusqu'à 96%. L'utilisation de la méthode B conduit également à de très bons résultats avec des excès énantiomériques atteignant 84% et de rendements allant jusqu'à 100%. Les excès énantiomériques sont en général légèrement plus faibles lorsque la méthode B est utilisée.

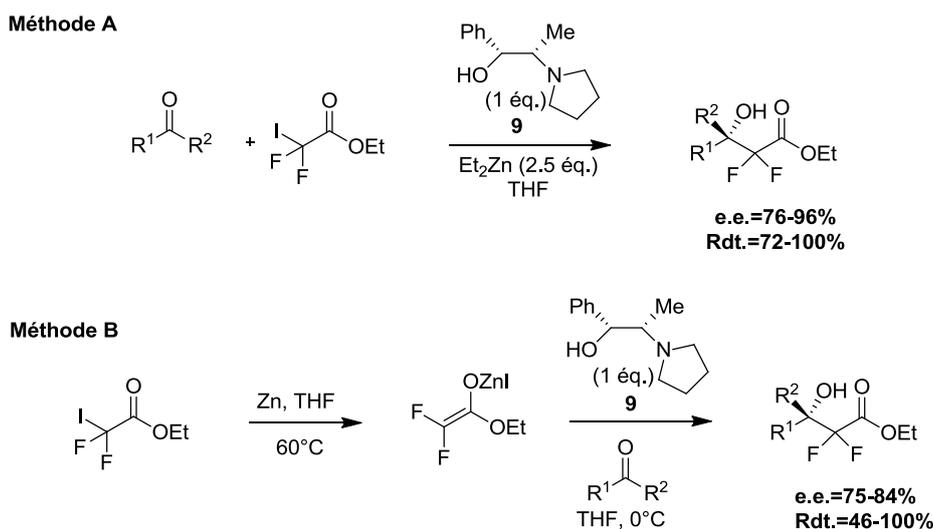


Schéma I.5 : Méthodologie développée par le groupe de A. M. Stuart

Le ligand **9** a également été utilisé par le même groupe dans une réaction de Reformatsky asymétrique entre un α -iodofluoroacétate d'éthyle et des cétones en présence de

²⁰ Fornalczyc, M.; Spingh, K.; Stuart, A. M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3332.

Et_2Zn (3.5 éq.). Cette réaction permet ainsi de construire deux centres stéréogènes contigus avec une bonne diastéréosélectivité, une bonne énantiosélectivité et de bons rendements.²¹

En 2002, le groupe de K. Uneyama a étudié pour la première fois l'utilisation de ligands aminoalcools trifluorométhylés lors de la réaction d'addition de diéthylzinc au benzaldéhyde.²² Il en ressort que la présence du groupement fluoré permet d'augmenter l'énantiosélectivité de cette réaction. En effet, le fluor très électronégatif augmente le phénomène d'agrégation des espèces Et_2Zn ce qui conduit à une amélioration de l'énantiosélectivité.

Fort de ces premiers résultats, dans une autre étude, ce même groupe s'est intéressé à l'utilisation de ces ligands aminoalcools trifluorométhylés en réaction de Reformatsky énantiosélective entre l' α -bromoacétate d'éthyle et le benzaldéhyde en présence de zinc. Le meilleur résultat pour ce qui est de l'énantiosélectivité a été obtenu avec le ligand **10** avec un excès énantiomérique de 90% mais le rendement reste modeste avec seulement 68% (*Figure I.6*).²³

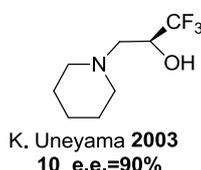


Figure I.6 : Ligand trifluorométhylé développé par le groupe de K. Uneyama

Dans ce contexte, en 2008, le groupe de F. L. Qing développe un nouveau ligand trifluorométhylé **11** pour une réaction de Reformatsky énantiosélective entre l' α -bromoacétate d'éthyle et le benzaldéhyde. Il obtient un excès énantiomérique de 86% avec un rendement amélioré de 89% (*Figure I.7*).²⁴ La différence majeure entre les ligands **10** et **11** est la présence d'un centre stéréogène en position 2.

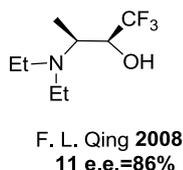


Figure I.7 : Ligand trifluorométhylé substitué en position 2 développé par F. L. Qing

Toutes les réactions que nous avons décrites précédemment sont efficaces en termes d'énantiosélectivité mais souffrent de la nécessité d'utiliser une quantité stoechiométrique de ligand chiral. Les chimistes se sont donc intéressés au développement de cette réaction en version catalytique.

²¹ Fornalczyck, M.; Spingh, K.; Stuart, A. M. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3500.

²² Katagiri, T.; Fujiwara, Y.; Takahashi, S.; Ozaki, N.; Uneyama, K. *Chem. Commun.* **2002**, 986.

²³ Fujiwara, Y.; Katagiri, T.; Uneyama, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6161.

²⁴ Xu, X. H.; Qiu, X. L.; Qing, F. L. *Tetrahedron* **2008**, 64, 7353.

I.2.2 Réaction de Reformatsky énantiosélective et catalytique

I.2.2.a Les travaux de P. G. Cozzi

Fort des résultats encourageants obtenus par le groupe de Jr. J. C. Adrian²⁵ qui développe une réaction d'imino-Reformatsky à trois composants non asymétrique en présence d'une quantité catalytique d'un complexe de nickel, le groupe de P. G. Cozzi s'est intéressé à ce type de réaction en version asymétrique.²⁶ Ainsi, il développe une réaction d'imino-Reformatsky « one pot » à trois composants entre la 2-méthoxyaniline, divers aldéhydes et l' α -bromoacétate d'éthyle ou de méthyle en présence de (1*S*,2*R*)-*N*-méthyléphédrine (1.6 éq.), d'une quantité catalytique de $[\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ (8 mol%) et de Me_2Zn (4 éq.). Il est à noter que le Me_2Zn joue plusieurs rôles dans cette réaction. En effet, il agit comme agent déshydratant et permet ainsi la formation de l'amine *in situ*, il réduit le complexe Ni(II) en Ni(0) et permet ainsi l'addition oxydante du Ni(0) dans la liaison carbone-halogène de l'halogénoester, il assure la réaction de transméallation avec l'énolate de nickel pour former le réactif de Reformatsky et enfin, il se coordine à l'aminoalcool utilisé comme ligand chiral. Pour toutes ces raisons, il faut utiliser 4 éq. de Me_2Zn . Les β -aminoesters préparés à l'aide de ce système catalytique sont obtenus avec d'excellents rendements et énantiosélectivités (Schéma I.6).

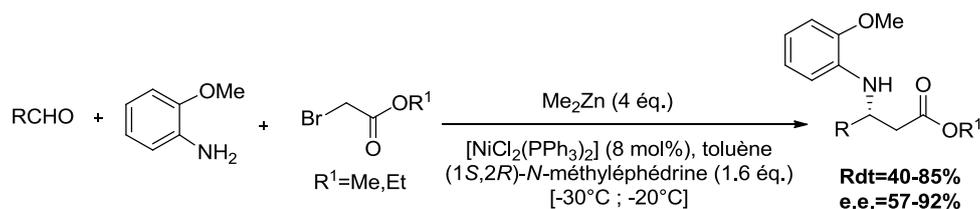


Schéma I.6 : Réaction d'imino-Reformatsky catalytique développée par P. G. Cozzi

Les défauts principaux de la réaction décrite précédemment est qu'elle nécessite l'utilisation d'un léger excès de ligand chiral (1.6 éq.) et qu'elle se fait en présence d'un complexe de nickel toxique $[\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$.

Pour y remédier, le groupe de P. G. Cozzi développe, dans une autre étude, une réaction d'imino-Reformatsky à trois composants en présence d'air ce qui lui permet de travailler sans complexe de nickel.²⁷ Il remplace le bromoacétate d'éthyle par l'iodoacétate d'éthyle plus réactif et parvient ainsi à former l'énolate zincique simplement par l'utilisation de Me_2Zn . Dans ces conditions, seuls 20-30 mol% de ligand chiral sont nécessaires pour obtenir les β -aminoesters souhaités avec de bons excès énantiomériques et de bons rendements (Schéma I.7).

²⁵ Jr. Adrian, J. C.; Snapper, M. L. *J. Org. Chem.* **2002**, 68, 2143.

²⁶ a) Cozzi, P. G.; Rivalta, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3600. b) Cozzi, P. G. *Pure Appl. Chem.* **2006**, 78, 287.

²⁷ Cozzi, P. G. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2075.

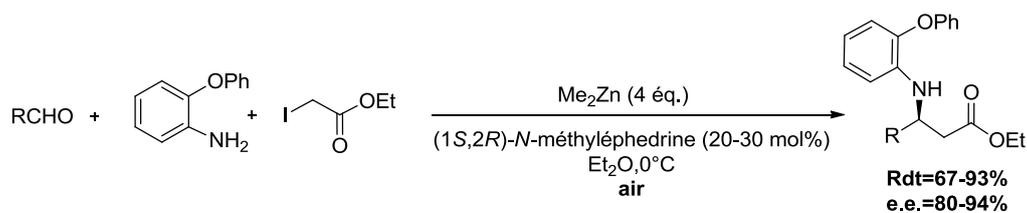


Schéma I.7 : Réaction d'imino-Reformatsky catalytique en présence d'air

Le groupe P. G. Cozzi postule un mécanisme radicalaire pour expliquer l'influence de l'air dans cette réaction. En effet, en présence d'oxygène, le Me_2Zn forme des peroxydes (ZnOOR) qui peuvent jouer le rôle d'initiateurs d'une réaction radicalaire. Ainsi, dans cette réaction le Me_2Zn est non seulement une source de radicaux méthylés, mais aussi de zinc pour former le réactif de Reformatsky. L'énolate de zinc est donc généré de manière radicalaire selon le cycle catalytique décrit ci-dessous (Schéma I.8).

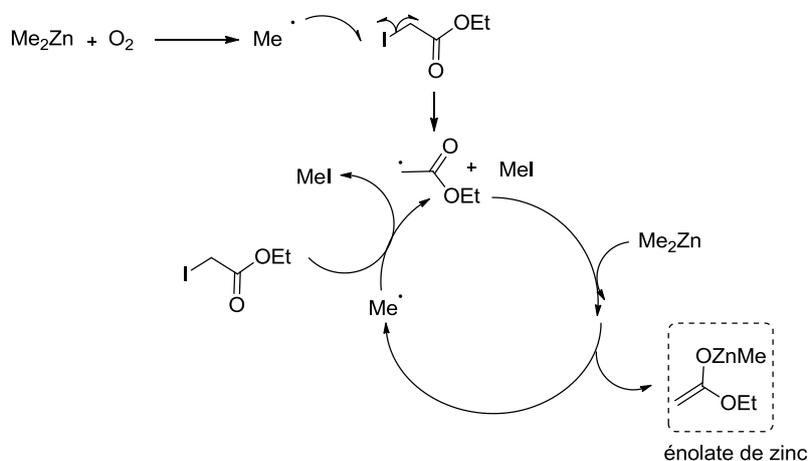


Schéma I.8 : Cycle catalytique proposé par P. G. Cozzi

La réaction d'imino-Reformatsky en présence d'air développée par P. G. Cozzi marque une avancée déterminante puisqu'elle permet l'utilisation d'une quantité catalytique de ligand chiral. Cependant, cette méthodologie souffre de problèmes de reproductibilité et d'une impossibilité d'élargissement à grande échelle inhérents à l'utilisation d'air.

Pour résoudre ces problèmes, le groupe de P. G. Cozzi a testé d'autres oxydants que l'air mais cette fois dans une réaction de Reformatsky entre l'iodoacétate d'éthyle et des aldéhydes et des cétones en version racémique. Parmi les différents oxydants testés, c'est malgré tout l'air qui a donné les meilleurs résultats. Il a également découvert que l'ajout d'une quantité catalytique de $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ ou $\text{Ph}_3\text{P}=\text{S}$ (10-30 mol%) permettait d'accélérer considérablement la réaction.²⁸

Dans une autre étude, il utilise l'hydroperoxyde de *tert*-butyle comme oxydant dans une réaction de Reformatsky asymétrique entre l'iodoacétate de *tert*-butyle et des aldéhydes. La réaction a lieu en présence d'une quantité catalytique de $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ (10-20 mol%), de Me_2Zn (2 équ.) et de (1*R*,2*S*)-1-phényl-2-(1-pyrrolidinyl)propan-1-ol **9** (25 mol%) comme ligand chiral. Il obtient ainsi de bons excès énantiomériques (40-84%) mais les rendements sont

²⁸ Cozzi, P. G.; Mignogna, A.; Vicennati, P. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 975.

souvent modérés en raison de la formation de produits secondaires.²⁹ Il faut impérativement travailler en présence d'oxygène pour éviter la formation de ces sous-produits.

En 2010, le groupe de P. G. Cozzi parvient finalement à trouver un moyen efficace et reproductible de générer des radicaux pour sa réaction de Reformatsky catalytique sans utiliser d'oxygène. Ainsi, la réaction a lieu entre l'iodoacétate d'éthyle et différentes cétones en présence de Me_2Zn (2 éq.), d'une quantité catalytique du complexe CuCN-dppp (15 mol%) et de la (1*S*,2*S*)-*N*-pyrrolidinyléphédrine **10** (25 mol%) comme ligand chiral (Schéma I.9).³⁰ Il parvient ainsi à mettre au point des conditions reproductibles et obtient par cette méthode les β -hydroxyesters souhaités avec des rendements bons à excellents et des excès énantiomériques corrects.

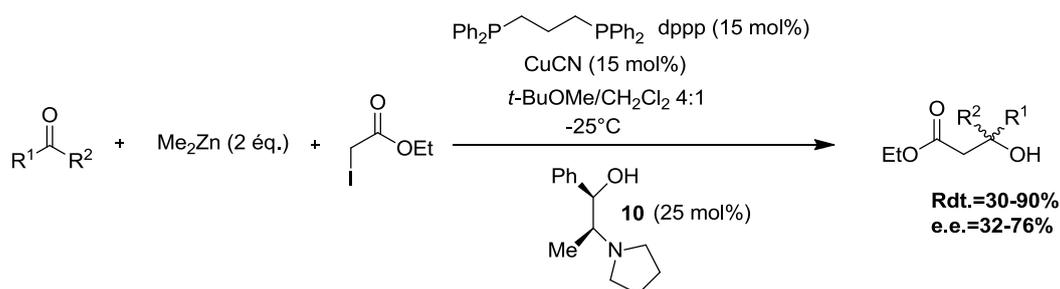


Schéma I.9 : Réaction de Reformatsky énantiosélective en présence d'un sel de cuivre

Enfin, dans une autre étude, le groupe de P. G. Cozzi utilise un tout autre système en réaction de Reformatsky énantiosélective et catalytique entre l'iodoacétate d'éthyle et des cétones en présence de Me_2Zn (2 éq.).³¹ Cette réaction est catalysée par un complexe de manganèse, le (*R,R*)-[ClMn(salen)] **11**³² à hauteur de 20 mol%. L'ajout de 4-phénylpyridine-*N*-oxyde permet d'augmenter considérablement les excès énantiomériques. Ainsi, les β -hydroxyesters sont obtenus avec des excès énantiomériques bons à excellents 21-96% et de bons rendements 30-78%. Il est à noter que cette réaction fait partie des premiers exemples de réaction de Reformatsky énantiosélective et catalytique avec des cétones décrits dans la littérature (Schéma I.10).

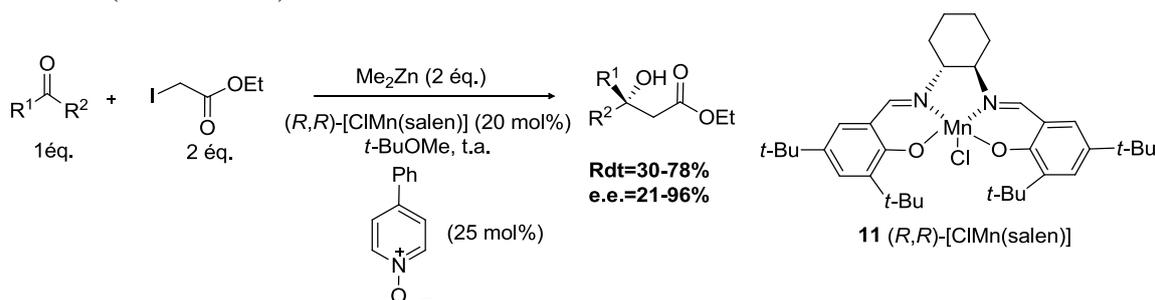


Schéma I.10 : Réaction de Reformatsky énantiosélective et catalytique avec des cétones

²⁹ Cozzi, P. G.; Benfatti, F.; Guiteras Vapdevila, M.; Mignogna, A.M *Chem. Commun.* **2008**, 3317.

³⁰ Benfatti, F.; Cozzi, P. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 1503.

³¹ a) Cozzi, P. G.; Rivalta, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2951. b) Cozzi, P. G.; Mignogna, A.; Zoli, L. *Synthesis* **2007**, 2746.

³² Cozzi, P. G. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 410.

I.2.2.b Les travaux de B. L. Feringa

En 2008, le groupe B. L. Feringa s'est également intéressé à une réaction de Reformatsky énantiosélective et catalytique en présence de Me_2Zn et d'air.³³ Il utilise un autre ligand que P. G. Cozzi, le 3,3'-triméthylsilylBINOL **12** à hauteur de 20 mol%. La réaction a lieu entre l'iodoacétate d'éthyle et différents aldéhydes (*Schéma I.11*). Par cette méthode, les β -hydroxyesters sont obtenus avec de bons rendements allant jusqu'à 87% et de bons excès énantiomériques, jusqu'à 84%.

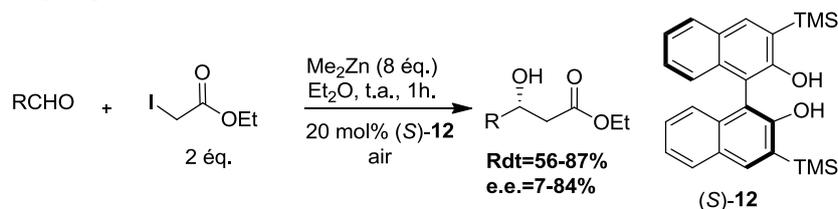


Schéma I.11 : Réaction de Reformatsky énantiosélective et catalytique développée par B. L. Feringa

Pour expliquer ces résultats, le groupe de B. L. Feringa s'appuie sur le cycle catalytique proposé par P. G. Cozzi²³ pour sa réaction d'imino-Reformatsky en présence d'air en passant par des intermédiaires zinciques identiques à ceux proposés par Noyori³⁴ (*Schéma I.12*).

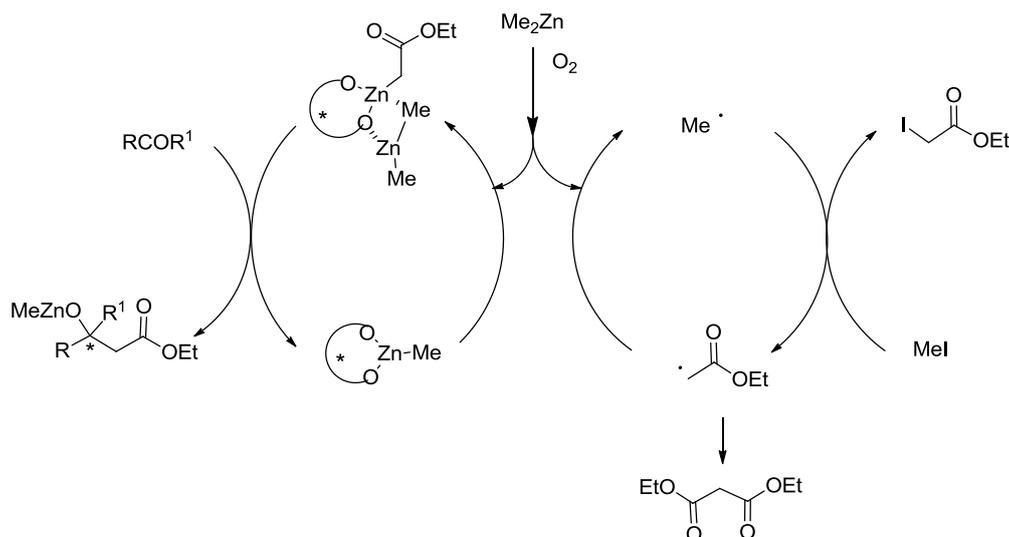


Schéma I.12 : Cycle catalytique proposé par B. L. Feringa

Ce même groupe a par la suite appliqué cette réaction à des cétones et plus particulièrement à des diaryles cétones. Il obtient de bons excès énantiomériques, jusqu'à 91% et de bons rendements, jusqu'à 89%.³⁵

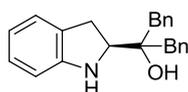
³³ Fernández-Ibañez, M. A.; Maciá, B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1317.

³⁴ Kitamura, M.; Suga, S.; Niwa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4832.

³⁵ a) Fernández-Ibañez, M. A.; Maciá, B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4041. b) Fernández-Ibañez, M. A.; Maciá, B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2008**, 2571.

I.2.2.c Les travaux de G. Lu

En 2010, le groupe de G. Lu développe un nouveau ligand de type aminoalcool **13** pour une réaction de Reformatsky énantiosélective entre l' α -bromoacétate d'éthyle et des cétones en présence de zinc métallique et d'une quantité catalytique de NiBr₂ (25 mol%).³⁶ Le ligand **13** est utilisé à hauteur de 25 mol% et conduit à des rendements corrects, jusqu'à 75% et à de bons excès énantiomériques allant jusqu'à 87% (Figure I.8).

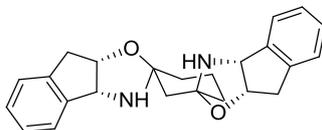


G. Lu, 2010
13 Rdt=50-75%
 e.e.=28-87%

Figure I.8 : Ligand développé par G. Lu

I.2.2.d Les travaux de C. Wolf

Plus récemment, en 2011, le groupe de C. Wolf utilise un nouveau ligand de type bisoxazolidinone **14** dans une réaction de Reformatsky énantiosélective entre l' α -iodoacétate d'éthyle et différents aldéhydes aromatiques ou aliphatiques. La réaction se fait en présence de diméthylzinc (4 éq.), de triméthoxyborane (1 éq.) et d'air, seulement 10 mol% de ligand **14** sont nécessaires pour obtenir de bons rendements et des excès énantiomériques allant jusqu'à 80% (Figure I.9).³⁷



C. Wolf, 2011
14 Rdt=72-94%
 e.e.=26-80%

Figure I.9 : Ligand utilisé en réaction de Reformatsky énantiosélective développée par C. Wolf

Nous venons de passer en revue des exemples de réactions de Reformatsky énantiosélectives décrits dans la littérature, nous allons maintenant nous intéresser à la version diastéréosélective.

³⁶ Lin, N.; Chen, M. M.; Luo, R. S.; Den, Y. Q.; Lu, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 2816.

³⁷ Wolf, C.; Moskowitz, M. J. *Org. Chem.* **2011**, 76, 6372.

I.3 Réaction de Reformatsky diastéréosélective : utilisation d'un auxiliaire chiral

Dans cette partie, nous allons nous intéresser à la réaction de Reformatsky diastéréosélective. Nous nous limiterons aux cas où l'auxiliaire chiral est porté par le nucléophile, c'est-à-dire le dérivé halogéné. Nous nous intéresserons tout d'abord aux exemples permettant l'accès à des motifs de type β -hydroxy acides, puis à ceux permettant la synthèse de dérivés cycliques énantiopurs enfin, nous citerons quelques exemples d'application de réactions de Reformatsky diastéréosélectives en synthèse totale.

I.3.1 Synthèse de motifs β -hydroxy- ou β -amino-acides à l'aide de réactions de Reformatsky diastéréosélectives

I.3.1.a Réactions initiées par le zinc

Les premiers exemples de réactions de Reformatsky diastéréosélectives permettant la synthèse de β -hydroxyesters à l'aide de zinc ont été publiés par M. H. Palmer et J. A. Reid en 1960. Ils étudient l'addition du bromoacétate de (-)-menthyle **15** sur le benzaldéhyde ou l'acétophénone **16** en présence de zinc pour obtenir les β -hydroxyesters **17** qui sont ensuite saponifiés pour conduire aux acides correspondants **18** de faible pureté énantiomérique, e.e.=25-30% (Schéma I.13).³⁸

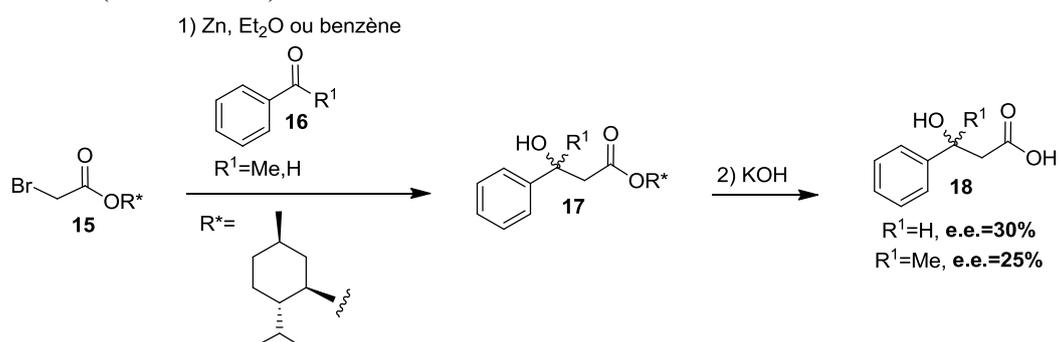


Schéma I.13 : Réaction de Reformatsky diastéréosélective développée par M. H. Palmer et J. A. Reid

En 1991, le groupe de S. Terashima s'est intéressé à la synthèse stéréosélective des (3*S*,4*S*)-3-[(*R*)-1-(*t*-butyldiméthylsilyloxy)éthyl]-4-[(*R*)-1-carboxyéthyl]-2-azétidinones **22b** et **22a** utilisées comme intermédiaires clés dans la synthèse de 1- β -méthylcarbapénèmes³⁹ qui sont des antibiotiques puissants. Il propose ainsi une réaction de Reformatsky diastéréosélective entre le lactame énantiopur **19** et les oxazolidinones **20** en présence de poussière de zinc.⁴⁰ Il obtient de bons rapports diastéréomériques avec les oxazolidinones **20a** et **20b** portant des groupements R¹ encombrés. En revanche, la diastéréosélectivité chute de manière drastique avec l'oxazolidinone **20c** substituée en position R². Finalement, le meilleur rapport diastéréoisomérique, 95:5 est obtenu avec l'oxazolidinone achirale **20d**. Ensuite, la simple coupure de l'auxiliaire chiral permet d'accéder aux intermédiaires **22a** et **22b** (Schéma I.14).

³⁸ a) Palmer, M. H.; Reid, J. A. *J. Chem. Soc.* **1960**, 931. b) Palmer, M. H.; Reid, J. A. *J. Chem. Soc.* **1962**, 762.

³⁹ Shih, D. H.; Baker, F.; Cama, L.; Christensen, B. G. *Heterocycles* **1984**, 21, 29.

⁴⁰ a) Ito, Y.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6625. b) Ito, Y.; Sasaki, A.; Tamoto, K.; Sunagawa, M.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1991**, 47, 2801. c) Ito, Y.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1991**, 47, 2821.

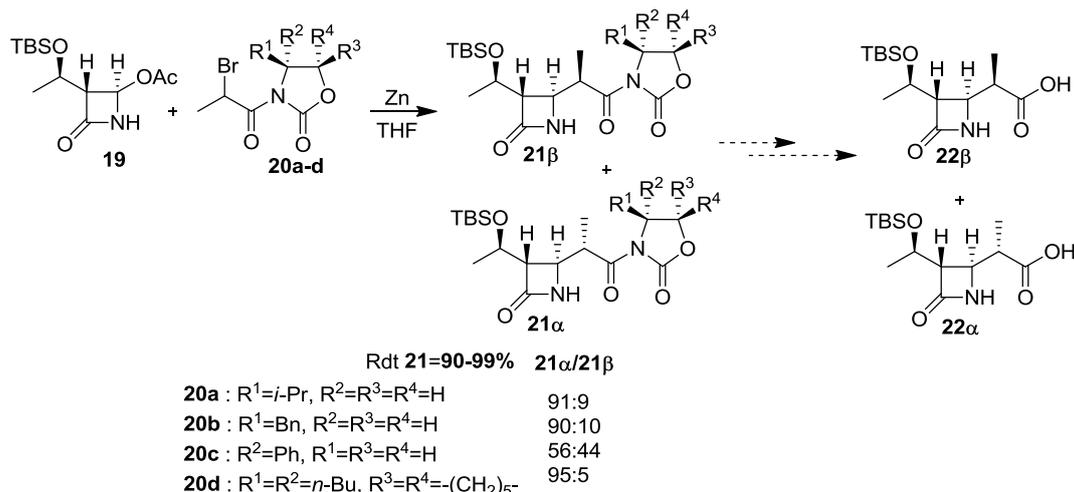
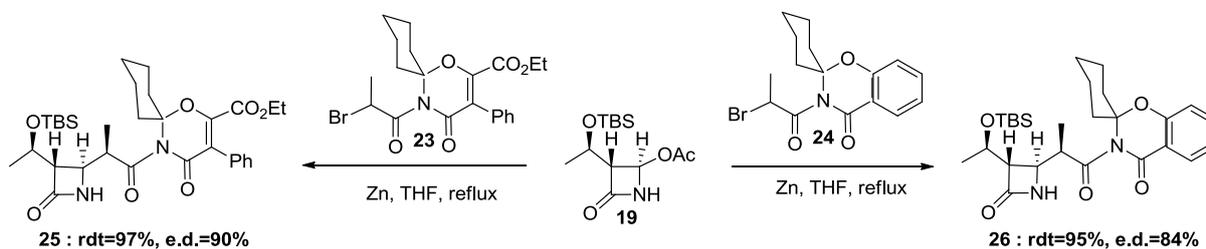


Schéma I.14 : Etude de S. Terashima

En 1995, le groupe de K. Kondo s'est également intéressé à la synthèse des précurseurs des antibiotiques 1-β-méthylcarbapénèmes **22** à l'aide d'une réaction de Reformatsky diastéréosélective faisant intervenir la lactame **19**, de la poussière de zinc et des oxazolidinones achirales.⁴¹ Il utilise cette fois les oxazolidinones 3-(2-bromopropionyl)-dihydrooxazinone **23** et 3-(2-bromopropionyl)-1,3-benzoxazinone **24** et obtient ainsi les stéréoadduits de Reformatsky **25** et **26** avec d'excellents rendements et de bons excès diastéroisomériques, 90% et 84% respectivement (Schéma I.15).

Schéma I.15 : Synthèse des lactames énantiopurs **25** et **26**

En 2006, le groupe de T. Ishihara a développé une réaction de Reformatsky diastéréosélective en présence de zinc à partir d'un halogénoester portant un groupement trifluorométhylé.⁴² En effet, il est connu que la réaction de Reformatsky asymétrique peut être hautement stéréosélective lorsque les substrats de départ sont porteurs de groupements fluorés, que ce soit en version énantiosélective sur le ligand chiral ou en version diastéréosélective sur l'auxiliaire de chiralité.⁴³ Ici, le groupement trifluorométhylé est porté par l'halogénoester **27**, et la réaction a lieu en présence de zinc métallique et de Et₃Al sur des aldéhydes^{41a} ou des imines^{41b} diverses. Les β-hydroxyamides **28** de configuration *anti* Evans sont obtenus avec de bons rendements et sélectivités dans le cas des aldéhydes aromatiques,

⁴¹ a) Kondo, K.; Seki, M.; Kuroda, T.; Yamanaka, T.; Iwasaki, T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1096. b) Seki, M.; Kondo, K.; Iwasaki, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1996**, 2851. c) Kondo, K.; Seki, M.; Kuroda, T.; Yamanaka, T.; Iwasaki, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2877. d) Pyun, D. K.; Jeong, W. J.; Jung, H. J.; Kim, J. H.; Lee, J. S.; Lee, C. H.; Kim B. J. *Synlett* **2001**, 1950.

⁴² a) Shimada, T.; Yoshioka, M.; Konno, T.; Ishihara, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1129. b) Shimada, T.; Yoshioka, M.; Konno, T.; Ishihara, T. *Chem. Commun.* **2006**, 3628.

⁴³ Davis, C. R.; Burton, D. J. In *Organozinc Reagents*; Knochel, P.; Jones P. Eds.; University Press: Oxford **1999**, 57.

en revanche, les sélectivités sont plus modestes pour les aldéhydes aliphatiques. Seules les imines aromatiques ont été testées, les meilleurs résultats ont été obtenus avec des imines protégées par un groupement Boc qui ont donné les β -aminoamides **29** avec des rendements allant jusqu'à 98% et une sélectivité totale en faveur du stéréoadduit de configuration *anti* (Schéma I.16).

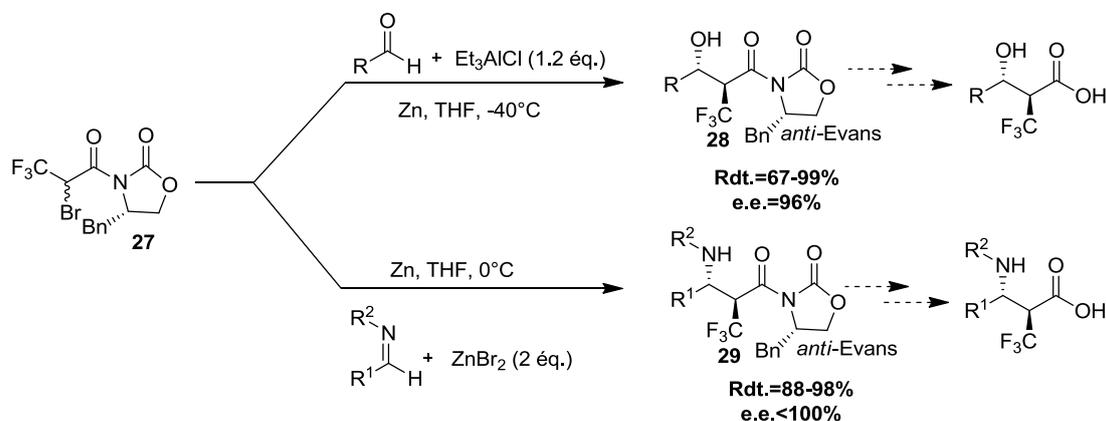


Schéma I.16 : Réaction de Reformatsky diastéréosélective sur un halogénoester portant un groupement trifluorométhyle

Pour expliquer la sélectivité *anti*-Evans observée lors de cette réaction, le groupe de T. Ishihara propose un modèle d'approche. Tout d'abord, lors de la formation du réactif de Reformatsky les intermédiaires **I** et **II** sont obtenus en quantités égales. Ensuite, l'aldéhyde activé par Et_3Al s'approche du côté au groupement benzyle de l'oxazolidinone et au groupement CF_3 en développant, à partir de l'intermédiaire **I** plus favorable, un état de transition de type chaise ouverte dans lequel le groupement R occupe une position *anti*-périplanaire par rapport au groupement CF_3 encombrant (Schéma I.17). Le même type de modèle d'approche est invoqué pour expliquer la sélectivité observée avec les imines.

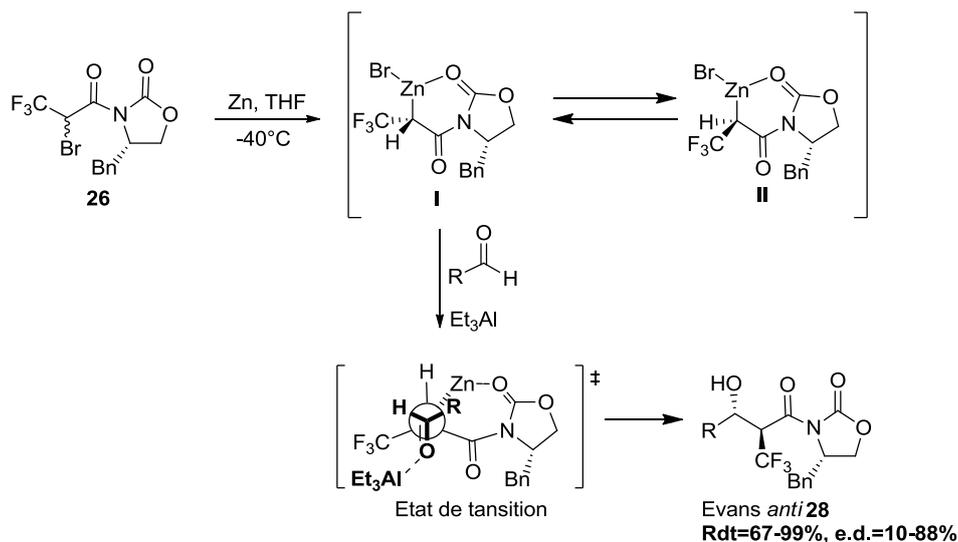


Schéma I.17 : Etat de transition proposé par T. Ishihara

1.3.1.b Réaction initiée par le Germanium

En 1998, le groupe de K. Saigo développe une réaction de Reformatsky diastéréosélective à l'aide de germanium activé Ge*.⁴⁴ Le germanium activé est obtenu par réduction de diiodure de germanium à l'aide de potassium. La réaction a lieu entre l'oxazolidinone chirale **30** et divers aldéhydes aromatiques ou aliphatiques. Les stéréoadduits de configuration *syn* **31a** et **31b** sont obtenus majoritairement. Les rendements sont excellents (79-94%) tout comme la diastéréosélectivité *syn/anti* avec des rapports diastéréomériques allant de 95:5 à 99:1. Le groupe de K. Saigo propose un modèle d'approche pour expliquer la sélectivité *syn* observée lors de cette réaction. Tout d'abord il postule un énolate de géométrie *Z*, l'énolate *E* étant défavorisé par une gêne stérique entre le groupement méthyle et l'oxazolidinone. L'intermédiaire **IV** est donc stériquement favorisé. Ensuite, partant de l'hypothèse d'un énolate de géométrie *Z*, il propose un modèle de Zimmermann-Traxler⁴⁵ dans lequel le germanium est coordonné aux atomes d'oxygène de l'énolate et de l'aldéhyde. L'approche de l'aldéhyde se fait par la face la moins encombrée de l'énolate ce qui corrobore la sélectivité *syn* observée lors de cette réaction (Schéma I.18).

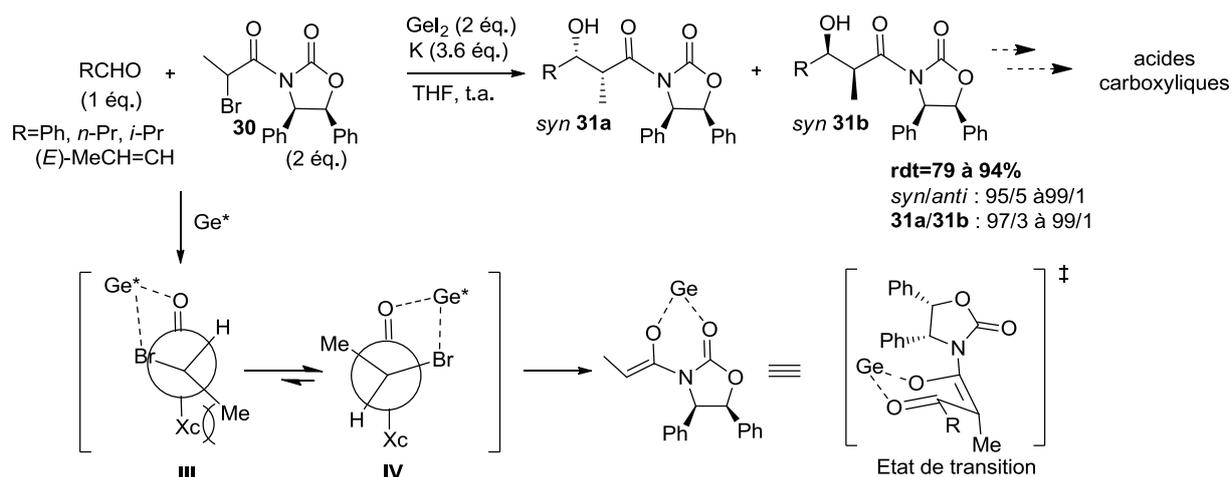


Schéma I.18 : Réaction de Reformatsky diastéréosélective en présence de germanium activé

1.3.1.c Réactions initiées par le Samarium

L'iodure de samarium (II) mis au point par H. B. Kagan en 1977,⁴⁶ fait partie des réactifs très utilisés en réactions de Reformatsky asymétriques depuis le premier exemple lors d'une réaction de Reformatsky intramoléculaire développée par G. A. Molander en 1987.⁴⁷

Le groupe de S. I. Fukuzawa⁴⁸ a utilisé ce réactif dans une réaction de Reformatsky diastéréosélective entre les oxazolidinones **32** et divers aldéhydes. Il obtient les adduits de Reformatsky **33** avec des rendements modestes à excellents et des excès diastéréomériques

⁴⁴ Kagoshima, H.; Hashimoto, Y.; Oguro, D.; Saigo, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 691.

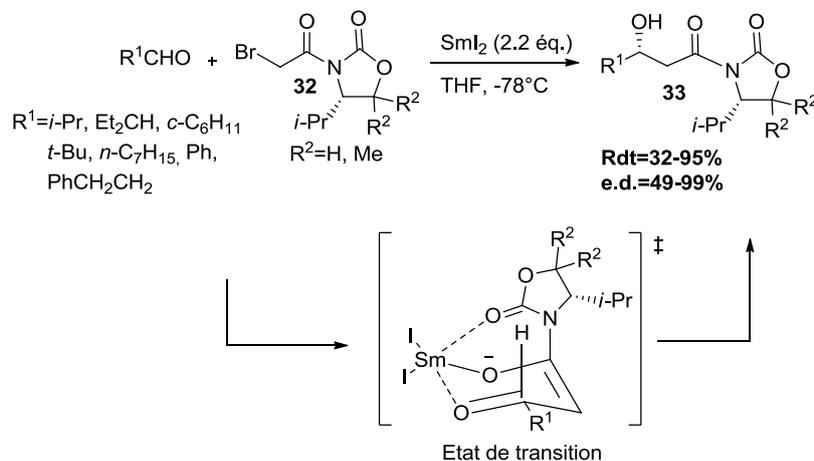
⁴⁵ Zimmermann, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.

⁴⁶ a) Namy, J. L.; Girard, P.; Kagan, H. B. *New J. Chem.* **1977**, *1*, 5. b) Revue portant sur le SmI₂ : Gopalaiah, K.; Kagan, H. B. *New J. Chem.* **2008**, *32*, 607. Et références citées à l'intérieur.

⁴⁷ a) Molander, G. A.; Etter, J. B.; Zinke, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 453. b) Molander, G. A.; Etter, J. B.; Harring, L. S.; Thorel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3889.

⁴⁸ a) Fukuzawa, S. I.; Tatsuzawa, M.; Hirano, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6899. b) Fukuzawa, S. I.; Matsuzawa, H.; Yoshimitsu, S. I. *J. Org. Chem.* **2006**, *65*, 1702.

allant de 49 à 99% (Schéma I.19). Le modèle d'approche est une chaise de Nerz-Stormes-Thornton⁴⁹ dans lequel le samarium est tricoordiné aux oxygènes de l'énolate, de l'aldéhyde et de l'oxazolidinone ce qui implique un degré d'oxydation (III) pour le samarium. L'approche de l'aldéhyde se fait par la face *Re* de l'énolate qui est la moins encombrée.

Schéma I.19 : Réaction de Reformatsky diastérosélective initiée par SmI_2

En 2005, le groupe de F. Orsini développe le même type de réaction mais avec les oxazolidinones bicycliques **34**.⁵⁰ Il obtient les adduits de Reformatsky **35** avec d'excellents rapports diastéromériques (>99:1) et de bons rendements, allant jusqu'à 81%. Un modèle d'approche identique à celui proposé par S. I. Fukuzawa⁴⁴ est postulé pour expliquer la sélectivité observée lors de cette réaction (Schéma I.20).

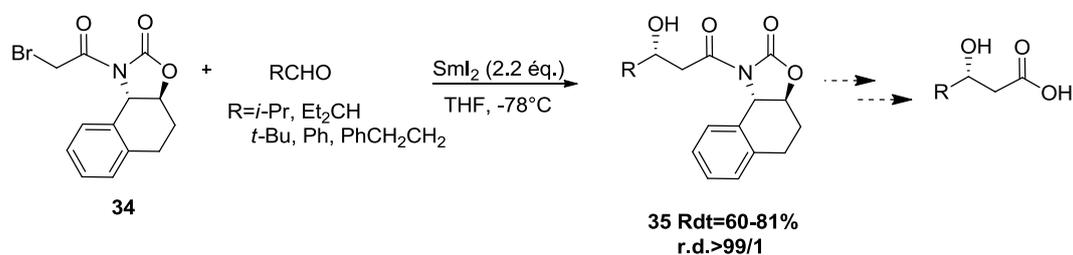


Schéma I.20 : Réaction de Reformatsky diastérosélective développée par F. Orsini

I.3.2 Synthèse de composés cycliques énantiopurs à l'aide de réactions de Reformatsky diastérosélectives en présence de zinc

En 1996, le groupe de B. B. Shankar décrit la synthèse de β -lactames énantiopurs à l'aide d'une réaction de Reformatsky diastérosélective.⁵¹ La réaction a lieu entre l' α -bromoester chiral dérivé du (-)-*trans*-2-phénylcyclohexanol **36** et l'imine **37** en présence de zinc activé à l'aide d'iode et d'ultrasons. L'adduit de Reformatsky **38** est obtenu avec un rendement modeste de 45%, l'excès énantiomérique n'a pas été déterminé à ce stade de la

⁴⁹ Nerz-Stormes, M.; Thornton, E. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2489.

⁵⁰ Orsini, F.; Sello, G.; Manzo, A. M.; Lucci, E. M. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 1913.

⁵¹ Shankar, B. B.; Kirkup, M. P.; McCombie, S.W. ; Clader, J. W.; Ganguly, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4095.

synthèse. Ensuite, la cyclisation du composé **38** en β -lactame **39** se fait à l'aide de EtMgBr. A ce stade, l'excès énantiomérique a été mesuré et est excellent, 98% ce qui implique une parfaite diastéréosélectivité de la réaction de Reformatsky (*Schéma I.21*). Il est à noter que dans cette méthodologie l'étape de cyclisation ne se fait pas lors de la réaction d'imino-Reformatsky mais nécessite une étape supplémentaire. En effet, l'utilisation du bromure d'éthyle magnésien est nécessaire pour accéder, à partir du composé **38**, au lactame **39** énantio pur (e.e.=98%).

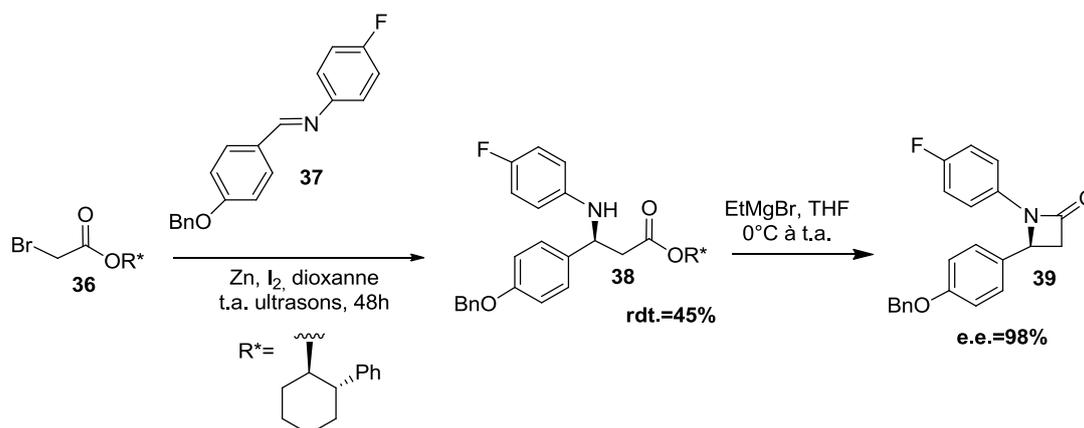


Schéma I.21 : Synthèse de β -lactames énantio-pures à l'aide d'une réaction de Reformatsky diastéréosélective

En 2006, le groupe de Y. G. Wang parvient à synthétiser les β -lactames énantio-purs **42** en « one-pot » à l'aide d'une réaction d'imino-Reformatsky diastéréosélective mettant en jeu les oxazin-4-ones chirales **40** et des imines aromatiques en présence de zinc métallique.⁵² La cyclisation est suivie par élimination spontanée de l'auxiliaire de chiralité. Il obtient ainsi les β -lactames trisubstitués **42** avec de bons rendements, allant jusqu'à 81% et des excès énantiomériques corrects, allant jusqu'à 86% (*Schéma I.22*).

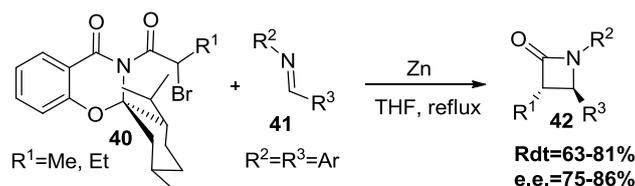


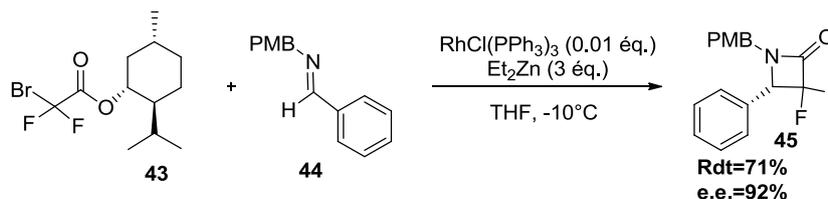
Schéma I.22 : Synthèse de β -lactames énantio-purs à l'aide d'une réaction d'imino-Reformatsky diastéréosélective

En 2008, le groupe de A. Ando utilise le système diéthylzinc/catalyseur de Wilkinson développé par T. Honda⁵³ dans une réaction d'imino-Reformatsky diastéréosélective permettant l'accès à un β -lactame difluoré énantio pur.⁵⁴ La réaction a lieu entre l' α -bromo-difluoroester **43** et l'aldimine **44** en présence d'une quantité catalytique du catalyseur de Wilkinson (0.01 éq.) et de Et₂Zn. Le β -lactame difluoré **45** est ainsi obtenu avec un excellent excès énantiomérique de 92% et un rendement correct de 71% (*Schéma I.23*).

⁵² Yuan, G.; Jian, S. Z.; Wang, Y. G. *Synlett* **2006**, 7, 1113.

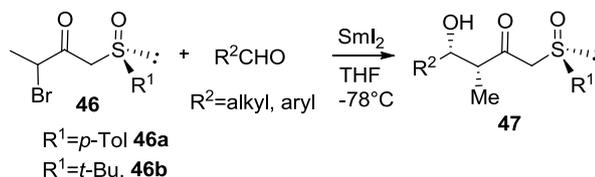
⁵³ a) Kanai, K.; Wakabayashi, H.; Honda, T. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2549. b) Kanai, K.; Wakabayashi, H. Honda, T. *Heterocycles* **2002**, 58, 47. c) Honda, T.; Wakabayashi, H.; Kanai, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 307.

⁵⁴ Tarui, A.; Ozaki, D.; Nakajima, N.; Yokota, Y.; Sokeirik, Y. S.; Sato, K.; Omote, M.; Kumadaki, I.; Ando, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 3839.



I.3.3 Synthèse de motifs 2-méthyl-1,3-diol syn et anti à l'aide d'une réaction de Reformatsky diastéréosélective initiée par l'iodure de samarium

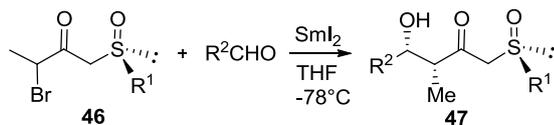
Notre groupe de recherche a récemment mis au point une réaction de Reformatsky hautement diastéréosélective en utilisant l'iodure de samarium comme métal. Elle fait intervenir les α -bromo- α' -sulfonyl cétones **46** porteuses d'un groupement sulfoxyde énantiopur et divers aldéhydes aromatiques ou aliphatiques (*Schéma I.24*).⁵⁵



Une première étude a tout d'abord été réalisée sur le choix du métal intervenant dans cette réaction de Reformatsky asymétrique. Ainsi, parmi les différents systèmes métalliques testés : GeI_2/K , $\text{ZnEt}_2/\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, CrCl_2/LiI , CrCl_2 , SmI_2 , il s'est avéré que l'utilisation de l'iodure de samarium à basse température (-78°C) conduisait aux meilleurs en termes de rendements et diastéréosélectivité. L'étude a donc été poursuivie en utilisant ces conditions. La réaction a lieu entre les précurseurs chiraux **46a** et **46b** et divers aldéhydes en présence de 2 équivalents de SmI_2 (*Tableau I.1*).

⁵⁵ a) Obringer, M.; Neugnot, B.; Colobert, F.; Solladié, G. *Org. Lett.* **2003**, 5, 629. b) Obringer, M.; Colobert, F.; Solladié, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1455.

Tableau I.1 : Résultats obtenus pour la réaction de type Reformatsky asymétrique avec les aldéhydes



Entrée	R'	R	Syn/anti ^a	Syn1/syn2 ^a	Rdt % ^b
1	<i>t</i> -Bu	C ₆ H ₅	75:25	90:10	45
2	<i>t</i> -Bu	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	80:20	80:20	86
3	<i>t</i> -Bu	C ₂ H ₅	98:2	95:5	79
4	<i>t</i> -Bu	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	98:2	95:5	65
5	<i>t</i> -Bu	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	98:2	92:8	65
6	<i>p</i> -Tol	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	85:15	85:15	65

a) Déterminé par RMN ¹H du produit brut. b) Rendement pour l'ensemble des diastéréomères

Les résultats compilés dans le *tableau I.1* montrent que la réaction de type Reformatsky asymétrique conduit aux meilleures sélectivités *syn/anti* et aux meilleurs rendements avec les aldéhydes aliphatiques linéaires (*entrées 3-5, tableau I.1*). L'utilisation du *p*-tolyle comme substituant du sulfoxyde diminue la sélectivité *syn/anti* et conduit à un rendement du même ordre de grandeur (*entrée 6, tableau I.1*). Enfin, l'utilisation d'aldéhydes aromatiques entraîne de moins bons rendements et sélectivités (*entrées 1-2, tableau I.1*).

Ainsi, les meilleurs résultats sont obtenus avec des aldéhydes aliphatiques linéaires et en utilisant le groupement *tert*-butyle comme substituant du sulfoxyde. Il a été montré par la suite que d'excellents rendements et sélectivités étaient également obtenus dans le cas des aldéhydes α -fonctionnalisés comme par exemple des aldéhydes α -hydroxylés protégés.

Par ailleurs, d'après les nombreux travaux réalisés au laboratoire,^{56,57,58,59,60} la présence du sulfoxyde sur le stéréoadduit de Reformatsky est essentielle pour réduire sélectivement le groupement carbonyle (*Schéma I.25*). En effet, l'utilisation du DIBAL-H seul conduira au diol 1,3 *syn* **48**, en revanche, l'utilisation du DIBAL-H assisté d'un acide de Lewis, le triflate d'ytterbium permettra d'obtenir le diol 1,3 *anti* **49** avec d'excellents rendements et sélectivités dans les deux cas. On a donc la possibilité d'accéder aux stéréotriades *syn, syn et syn, anti* avec la seule utilisation du sulfoxyde chiral permettant de générer trois centres asymétriques avec de bonnes sélectivités et de bons rendements.

⁵⁶ a) Solladié, G.; Demailly, G.; Greck, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 435. b) Solladié, G.; Demailly, G.; Greck, C. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1552. c) Solladié, G.; Fréchou, C.; Demailly, G.; Greck, C. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1912. d) Solladié, G.; Greck, C.; Demailly, G. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5047.

⁵⁷ a) Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Martín, A. M.; Pedregal, C.; Rodríguez, J. H.; Rubio, A.; Sanchez, J.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2120. b) Solladié-Cavallo, A.; Suffert, J.; Adib, A.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6649.

⁵⁸ Solladié, G.; Huser, N. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1995**, 114, 153.

⁵⁹ a) Solladié, G.; Adamy, M.; Colobert, F. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4369. b) Solladié, G.; Gressot, L.; Colobert, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 357. c) Colobert, F.; Des Mazery, R.; Solladié, G.; Carreño, M. C. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1723. d) Carreño, M. C.; Des Mazery, R.; Urbano, A.; Colobert, F.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7779.

⁶⁰ Solladié, G.; Huser, N.; García Ruano, J. L.; Adrio, J.; Carreño, M. C.; Tito, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5297.

Ces mêmes conditions réactionnelles ont été utilisées par A. Kirschning pour la synthèse totale de la tonanzilolone mais le motif a été obtenu avec un rendement plus faible (40%) et une sélectivité *syn/anti* plus modeste (3.5:1) (Figure I.10).⁶²

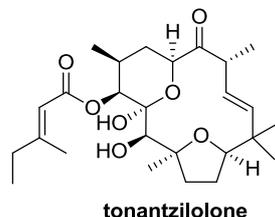


Figure I.10 : Structure de la tonanzilolone

L'étain a également été utilisé comme source métallique dans une réaction de Reformatsky diastéréosélective mettant en jeu l' α -bromoamide **55** et l'aldéhyde α,β -insaturé **54**. Cette réaction a été développée dans le cadre de la synthèse totale de la néoxazolomycine, un produit naturel possédant des activités antibiotiques et antitumorales.⁶³ La réaction se fait en présence de dichlorure d'étain et l'auxiliaire de chiralité utilisé est une oxazolidinone d'Evans chirale **55**. Ainsi, après réduction à l'aide de LiAlH_4 , 1,3-oxazine-2,4-dione **56** est obtenue avec un excellent excès diastéréoisomérique supérieur à 99% et un très bon rendement de 95% (Schéma I.27).

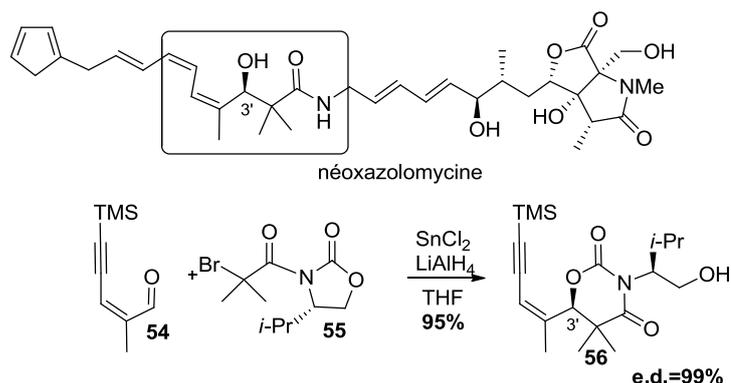


Schéma I.27 : Réaction de Reformatsky pour la synthèse du néoxazolomycine

Récemment, cette méthodologie a été utilisée par J. Mulzer pour la synthèse totale de pasteurines A et B (Figure I.11).⁶⁴

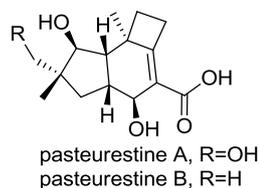


Figure I.11 : pasteurines

⁶² Wittenberg, R.; Beier, C.; Dräger, G.; Jas, G.; Jasper, C.; Monenschein, H.; Kirschning, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4457.

⁶³ Kende, A. S.; Kawamura, K.; DeVita, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4070.

⁶⁴ Kölg, M.; Brecker, L.; Warass, R.; Mulzer, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2714.

En 2001, dans le cadre de ses travaux sur la synthèse d'un fragment de la dolastatine **10**, le groupe de G. R. Pettit développe une réaction de Reformatsky diastéréosélective promue par un complexe de cobalt et de triphénylphosphine.⁶⁵ La stéréosélectivité de cette réaction est à nouveau contrôlée à l'aide d'une oxazolidinone chirale pour conduire à l' α -bromoamide **59**, l'utilisation du complexe de cobalt permet de travailler dans des conditions plus douces que celles employées lors de réactions de Reformatsky classiques en présence de zinc métallique nécessitant un chauffage. Le stéréoadduit de Reformatsky *syn* **59** est obtenu avec un rendement correct de 70% (Schéma I.28).

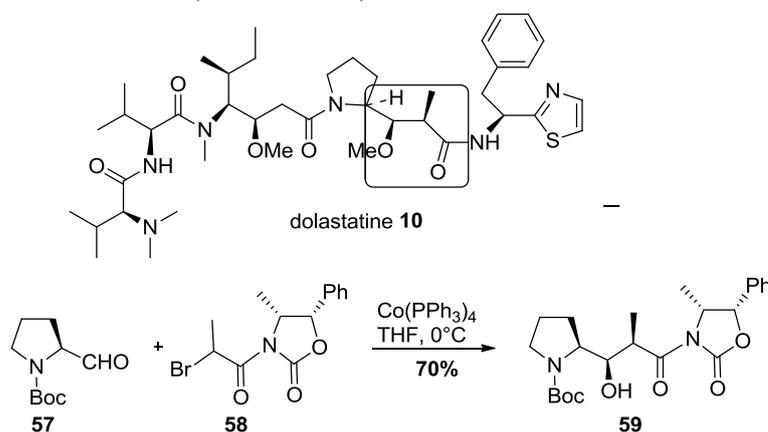
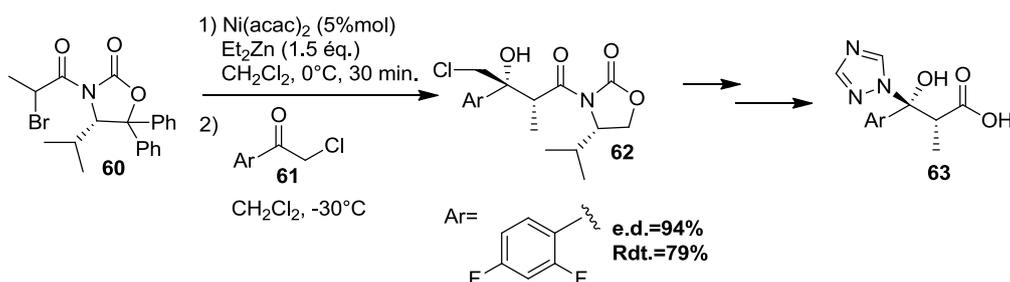


Schéma I.28 : Réaction de Reformatsky en présence de Co

En 2007, le groupe de T. K. Yang s'intéresse à la synthèse du fragment **63** commun à toute une série de triazoles optiquement actifs présentant une activité antifongique tels que le voriconazole, le ravuconazole, le TAK-187 ou encore le RO0094815.⁶⁶ Il utilise pour cela une réaction de Reformatsky diastéréosélective entre l' α -bromopropionyl-2-oxazolidinone **60** et des dérivés de l' α -chloroacétophénone **61** en présence d'une quantité catalytique de Ni(acac)₂ et de Et₂Zn. Il obtient ainsi les adduits de Reformatsky **62** avec de bons rendements et une excellente diastéréosélectivité (Schéma I.29).

Schéma I.29 : Synthèse du fragment **61** par T. K. Yang

Un autre exemple d'application d'une réaction de Reformatsky diastéréosélective à la synthèse du fragment C15-C26 de la (-)-dictyostatine est celui proposé par notre groupe.⁶⁷ Une réaction de Reformatsky diastéréosélective entre l' α -bromo- α' -sulfinyl cétone **46b** et l'aldéhyde **64** en présence de SmI₂ permet d'obtenir le stéréoadduit de Reformatsky **65** avec

⁶⁵ Pettit, G. R.; Grealish, M. P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8640.

⁶⁶ Yu, L. T.; Ho, M. T.; Chang, C. Y.; Yang, T. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 949.

⁶⁷ Ferreiro-Mederos, L.; Vila-Gisbert, S.; Urbano, A.; Carreño, M. C.; Colobert, F. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 758.

un excellent rendement et une bonne sélectivité (e. d.=76%). La réduction du β -cétosulfoxyde **65** par le DIBAL-H permet de former le quatrième centre asymétrique de la stéréotétrade de manière parfaitement diastéréosélective et avec un excellent rendement (Schéma I.30).

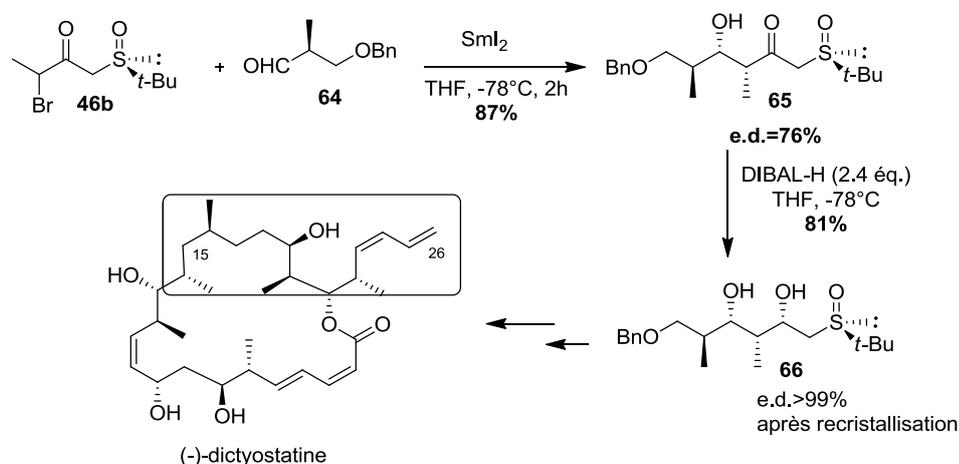


Schéma I.30 : Accès au fragment C15-C26 de la (-)-dictyostatine à l'aide d'une réaction de Reformatsky diastéréosélective

Un autre exemple d'utilisation de réaction de Reformatsky diastéréosélective en présence d'iodure de samarium est celui utilisé par le groupe de R. Burke, Jr. pour la synthèse de deux β -hydroxy- γ -amino acides chiraux : l'isostatine et la dolaisoleucine.⁶⁸ La réaction a lieu entre les α -chloroacétoxyoxazolidinones **68** et **71** et les aldéhydes **67** et **70** dérivés de la *N*-boc-D-alloisoleucine commerciale. Les adduits de Reformatsky **69** et **72** sont obtenus avec de bons rendements et un unique diastéréomère est formé préférentiellement (Schéma I.31)

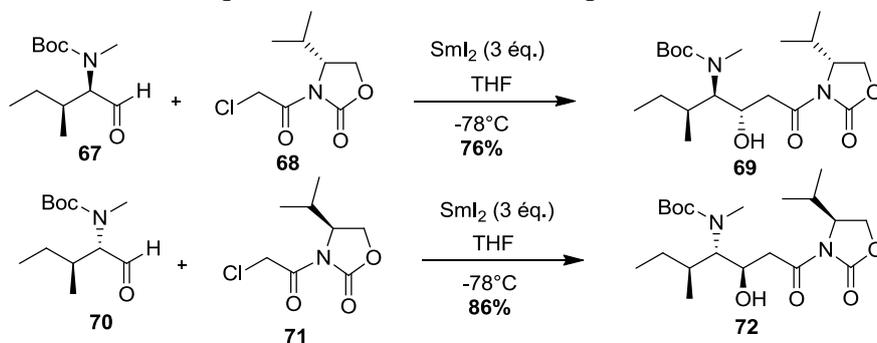


Schéma I.31 : Synthèse de précurseurs des β -hydroxy- γ -aminoacides isostatine et dolaisoleucine à l'aide d'une réaction de Reformatsky diastéréosélective

I.4 Conclusion

Au travers des exemples cités dans cette partie, nous avons démontré l'importance de la réaction de Reformatsky en synthèse asymétrique. Les très bons résultats obtenus en version diastéréosélective ou même énantiosélective et catalytique en font un atout incontournable de la synthèse organique, en particulier comme alternative aux réactions d'aldolisation classiques. Cette réaction a d'ailleurs été souvent utilisée en tant qu'étape clé de la synthèse totale de molécules naturelles.

⁶⁸ Nelson, C. G.; Burke, R. T., Jr. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 733.

I.5 Objectifs de la thèse

Forts des excellents résultats obtenus en matière de sélectivité lors de l'utilisation de la réaction de type Reformatsky asymétrique, couplée à une réduction diastéréosélective des stéréoadduits pour la préparation de motifs « 2-méthyl-1,3-diols » *syn, syn* et *syn, anti* (cf. *paragraphe I.3.3, p.19*), nous avons décidé de poursuivre nos investigations dans l'étude de cette réaction.

Dans un premier chapitre, nous nous sommes proposés d'étendre l'étude de cette réaction de type Reformatsky asymétrique à un autre type d'électrophiles à savoir les *N*-aldimines protégées en vue de la formation de motifs 2-méthyl-1,3-aminoalcools *syn, syn* et *syn, anti* (Schéma I.32).

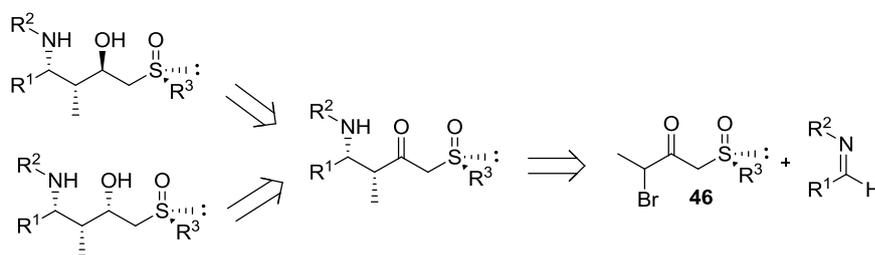


Schéma I.32 : Stratégie rétrosynthétique vers la synthèse des motifs 2-méthyl-1,3-aminoalcools *syn, syn* et *syn, anti*

Ainsi, les motifs 2-méthyl-1,3-aminoalcools *syn, anti* et *syn, syn* seraient obtenus par réduction diastéréosélective du β-cétosulfoxyde résultant de la réaction de type Reformatsky asymétrique entre les α-bromo-α'-sulfonylcétones **46** et différentes aldimines protégées. Nous pensons faire varier le groupement protecteur de l'aldimine pour en modifier la réactivité, ainsi, nous allons tester des imines non activées, protégées par des groupements phényle ou *para*-méthoxyphényle et des imines plus réactives telles que les sulfonylimines ou encore les phosphinoylimines.

Dans un second chapitre, nous envisageons de préparer une molécule à forte activité biologique, à savoir, le (+)-triènomycinol (Figure I.12).

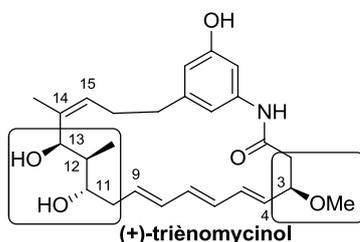


Figure I.12 : Structure du (+)-triènomycinol

Nous avons choisi de préparer les trois centres asymétriques de la stéréotriade C11-C13 grâce à la réaction de type Reformatsky asymétrique réalisée en présence d'iodure de samarium, couplée à une réduction diastéréosélective du stéréoadduit formé. Nous avons ainsi besoin d'une seule source de chiralité pour construire tous les centres de la stéréotriade. Le

centre en C3 serait lui aussi obtenu par réduction diastéréosélective d'un β -céto-sulfoxyde (Schéma I.33).

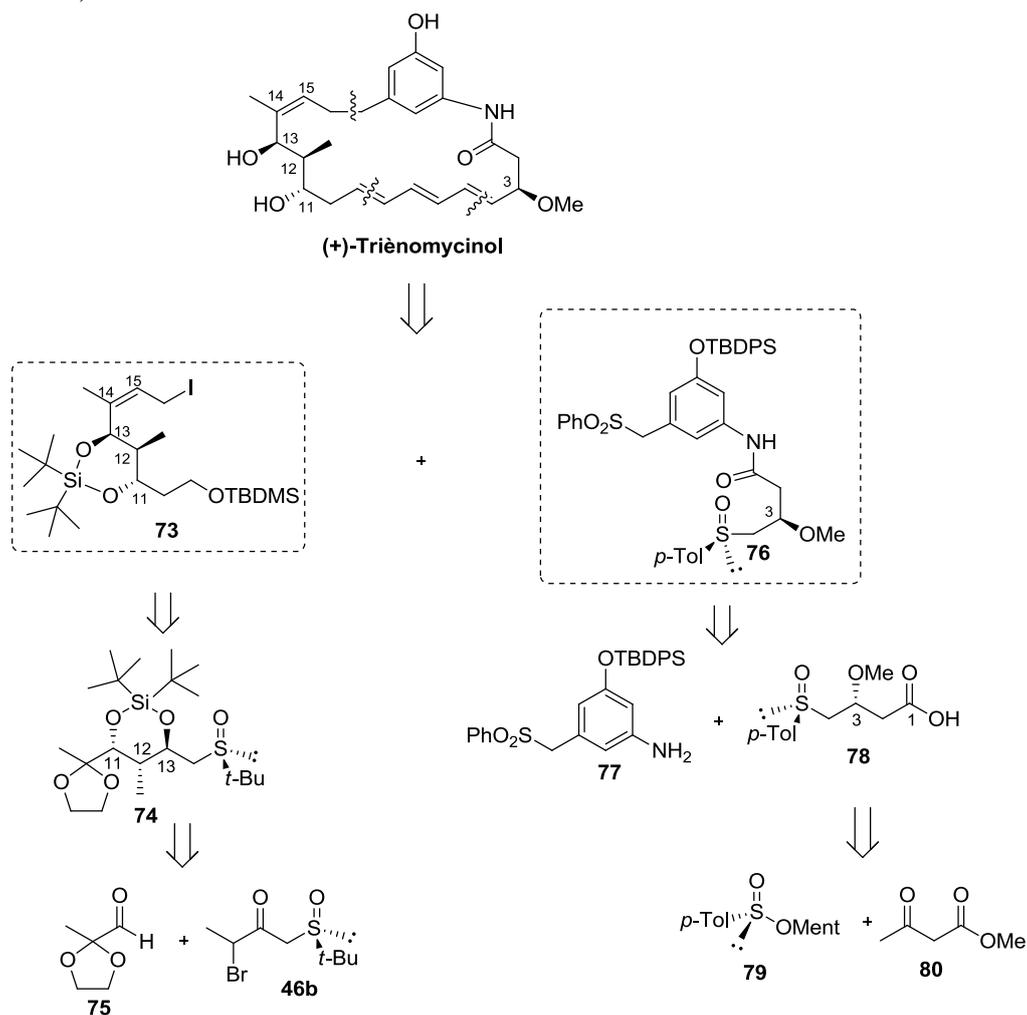


Schéma I.33 : Stratégie rétrosynthétique vers la synthèse totale du (+)-triènomycinol

Ainsi, les centres C11-C13 seraient obtenus par réaction de Reformatsky asymétrique entre l'aldéhyde **75** et l' α -bromo- α' -sulfinylcétone **46b** suivi de la réduction diastéréosélective du stéréoadduit résultant par le DIBAL-H en présence de triflate d'ytterbium. Le centre asymétrique en C3 proviendrait de la réduction diastéréosélective par le DIBAL-H du β -céto-sulfoxyde résultant de la condensation entre l'acétoacétate de méthyle **80** et le (+)-(*R*)-*p*-tolylsulfinate de menthyle énantio-pur **79**. Tous les centres asymétriques présents dans le (+)-triènomycinol seraient donc construits en utilisant la même source de chiralité.

Les deux projets décrits précédemment seront développés dans les chapitres suivants.

Références bibliographiques chapitre I

1. Reformatsky, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 1210.
2. a) Gaudemar, M. *Organomet. Chem. Rev., Sect. A* **1972**, 8, 183. b) Fürstner, A. *Synthesis* **1989**, 571. c) Ender, E. *Tetrahedron* **1992**, 48, 9577. d) Fürstner, A. *Organozinc Reagents* **1999**, 287. e) Orsini, F.; Sello, G. *Curr. Org. Synth.* **2004**, 1, 111. f) Ocampo, R.; Dolbier Jr, W. R. *Tetrahedron* **2004**, 60, 9325. g) Ribeiro, C. M. R.; Cordeiro de Farias, F. M. *Mini Reviews in Organic Chemistry* **2006**, 3, 1. h) Cozzi, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2568. i) Cozzi, P. G. *Pure and Appl. Chem.* **2008**, 80, 891.
3. a) Wessjohann, L.; Gabriel, T. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3772. b) Durandetti, M.; Pericjon, J. *Synthesis* **2006**, 1542. c) Orsini, F.; Lucci, E.M. *Tetrahedron* **2005**, 46, 1909. d) Adrian, J. C. Jr.; Snapper, M. L. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2143. e) Estevéz, R. E.; Paradas, M.; Millán, A.; Jiminéz, R.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1616. f) Hama, T.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1549. g) Hama, T.; Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4976. h) Lombardo, M.; Gualandi, A.; Pasi, F.; Trombini, C. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 465.
4. a) Rathke, M. W.; Weipert, P. *Comprehensive Organic Synthesis*. Trost, B. M.; Fleming, I. Eds. ; Pergamon Press : Oxford **1991** ; Vol. 2, 277. b) Fürstner, A. *Encyclopedia for Organic Synthesis*. Paquette, L. A., Ed.; Wiley : New York **1995**, 2402. c) Fürstner, A. In *Organozinc reagents*. Knochel, P.; Jones, P., Eds ; University Press : Oxford **1999**, 287.
5. a) Sorger, K.; Petersen, H.; Stohrer, J. EP 1394140, **2004**. b) Awashi, A. K.; Boys, M. L.; Cain-Janicki, K. J.; Colson, P. J.; Doubleday, W. W.; Duran, J. E.; Farid, P. N. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5387. c) De Lange, B.; Elsenberg, H. L. M.; Broxterman, Q. B.; Van der Sluis, M.; Uiterweerd, P. G. H. WO 2006069798, **2006**.
6. Rieke, R. D.; Uhm, S. J. *Synthesis* **1975**, 452.
7. Santaniello, E.; Manzocchi, A. *Synthesis* **1977**, 698.
8. a) Gawroski, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2605. b) Picotin, G.; Maginiac, P. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4796. c) Stephen, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6193.
9. a) Malfait, S.; Péliniski, L.; Brocard, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2595. b) Ukaji, Y.; Yoshida, Y.; Inomata, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 733.
10. a) Guetté, M.; Guetté, J. P.; Capillon, J. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 11, 2863. b) Guetté, M.; Capillon, J.; Guetté, J. P. *Tetrahedron* **1973**, 29, 3659.
11. Braun, M.; Vonderhagen, A.; Waldmuller, D. *Liebigs Ann.* **1995**, 1447.
12. Ribeiro, C. M. R.; Santos, E. de S.; Jardim, A. H. de O.; Maia, M. P.; Silva, F. C. da; Moreira, A. P. D.; Ferreira, V. F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1703.
13. Soai, K.; Kawase, Y. *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, 2, 781.

14. Soai, K.; Oshio, A.; Saito, T. *Chem. Commun.* **1993**, 811.
15. a) Pini, D.; Mastantuono, A.; Salvadori, P. *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, *5*, 1875. b) Pini, D.; Ucello-Baretta, G.; Mastantuono, A.; Salvadori, P. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6065.
16. a) Mi, A.; Wang, Z.; Chen, Z.; Jiang, Y.; Chan, A. S. C.; Yang, T. K. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 2641. b) Mi, A.; Wang, Z.; Zhang, J.; Jiang, Y.; Chan, A. S. C.; Yang, T. K. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1469. c) Mi, A.; Wang, C.; Zhang, X.; Fu, F.; Jiang, Y. *Acta Chim. Sinica* **1998**, *56*, 719.
17. a) Andrés, J. M.; Martínez, M. A.; Pedrosa, R.; Perez-Encabo, A. *Synthesis* **1996**, 1070. b) Andrés, J. M.; Martín, Y.; Pedrosa, R.; Perez-Encabo, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3787. c) Andrés, J. M.; Pedrosa, R.; Perez-Encabo, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1217.
18. Ojida, A.; Yamano, T.; Taya, N.; Tasaka, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3051.
19. Kloetzing, R. J.; Thaler, T.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1125.
20. Fornalczyck, M.; Spingh, K.; Stuart, A. M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3332.
21. Fornalczyck, M.; Spingh, K.; Stuart, A. M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3500.
22. Katagiri, T.; Fujiwara, Y.; Takahashi, S.; Ozaki, N.; Uneyama, K. *Chem. Commun.* **2002**, 986.
23. Fujiwara, Y.; Katagiri, T.; Uneyama, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6161.
24. Xu, X. H.; Qiu, X. L.; Qing, F. L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7353.
25. Jr. Adrian, J. C.; Snapper, M. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *68*, 2143.
26. a) Cozzi, P. G.; Rivalta, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3600. b) Cozzi, P. G. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 287.
27. Cozzi, P. G. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2075.
28. Cozzi, P. G.; Mignogna, A.; Vicennati, P. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 975.
29. Cozzi, P. G.; Benfatti, F.; Guiteras Vapdevila, M.; Mignogna, A.M. *Chem. Commun.* **2008**, 3317.
30. Benfatti, F.; Cozzi, P. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1503.
31. a) Cozzi, P. G.; Rivalta, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2951. b) Cozzi, P. G.; Mignogna, A.; Zoli, L. *Synthesis* **2007**, 2746.
32. Cozzi, P. G. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 410.
33. Fernández-Ibañez, M. A.; Maciá, B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1317.

34. Kitamura, M.; Suga, S.; Niwa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4832.
35. a) Fernández-Ibañez, M. A.; Maciá, B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4041.
b) Fernández-Ibañez, M. A.; Maciá, B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2008**, 2571.
36. Lin, N.; Chen, M. M.; Luo, R. S.; Den, Y. Q.; Lu, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2816.
37. Wolf, C.; Moskowicz, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6372.
38. a) Palmer, M. H.; Reid, J. A. *J. Chem. Soc.* **1960**, 931. b) Palmer, M. H.; Reid, J. A. *J. Chem. Soc.* **1962**, 762.
39. Shih, D. H.; Baker, F.; Cama, L.; Christensen, B. G. *Heterocycles* **1984**, *21*, 29.
40. a) Ito, Y.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6625. b) Ito, Y.; Sasaki, A.; Tamoto, K.; Sunagawa, M.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2801. c) Ito, Y.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2821.
41. a) Kondo, K.; Seki, M.; Kuroda, T.; Yamanaka, T.; Iwasaki, T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1096. b) Seki, M.; Kondo, K.; Iwasaki, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1996**, 2851. c) Kondo, K.; Seki, M.; Kuroda, T.; Yamanaka, T.; Iwasaki, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2877. d) Pyun, D. K.; Jeong, W. J.; Jung, H. J.; Kim, J. H.; Lee, J. S.; Lee, C. H.; Kim B. J. *Synlett* **2001**, 1950.
42. a) Shimada, T.; Yoshioka, M.; Konno, T.; Ishihara, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1129. b) Shimada, T.; Yoshioka, M.; Konno, T.; Ishihara, T. *Chem. Commun.* **2006**, 3628.
43. Davis, C. R.; Burton, D. J. In *Organozinc Reagents*; Knochel, P.; Jones P. Eds.; University Press : Oxford **1999**, 57.
44. Kagoshima, H.; Hashimoto, Y.; Oguro, D.; Saigo, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 691.
45. Zimmermann, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.
46. a) Namy, J. L.; Girard, P. Kagan, H. B. *New J. Chem.* **1977**, *1*, 5. b) Revues portant sur le SmI₂ : Gopalaiah, K.; Kagan, H. B. *New J. Chem.* **2008**, *32*, 607. Et références citées à l'intérieur.
47. a) Molander, G. A.; Etter, J. B.; Zinke, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 453. b) Molander, G. A.; Etter, J. B.; Haring, L. S.; Thorel, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3889.
48. a) Fukuzawa, S. I.; Tatsuzawa, M.; Hirano, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6899. b) Fukuzawa, S. I.; Matsuzawa, H.; Yoshimitsu, S. I. *J. Org. Chem.* **2006**, *65*, 1702.
49. Nerz-Stormes, M.; Thornton, E. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2489.
50. Orsini, F.; Sello, G.; Manzo, A. M.; Lucci, E. M. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 1913.
51. Shankar, B. B.; Kirkup, M. P.; McCombie, S.W.; Clader, J. W.; Ganguly, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4095.

52. Yuan, G.; Jian, S. Z.; Wang, Y. G. *Synlett* **2006**, 7, 1113.
53. a) Kanai, K.; Wakabayashi, H.; Honda, T. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2549. b) Kanai, K.; Wakabayashi, H.; Honda, T. *Heterocycles* **2002**, 58, 47. c) Honda, T.; Wakabayashi, H.; Kanai, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 307.
54. Tarui, A.; Ozaki, D.; Nakajima, N.; Yokota, Y.; Sokeirik, Y. S.; Sato, K.; Omote, M.; Kumadaki, I.; Ando, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 3839.
55. a) Obringer, M.; Neugnot, B.; Colobert, F.; Solladié, G. *Org. Lett.* **2003**, 5, 629. b) Obringer, M.; Colobert, F.; Solladié, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1455.
56. a) Solladié, G.; Demailly, G.; Greck, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 435. b) Solladié, G.; Demailly, G.; Greck, C. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1552. c) Solladié, G.; Fréchou, C.; Demailly, G.; Greck, C. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1912. d) Solladié, G.; Greck, C.; Demailly, G. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5047.
57. a) Carreño, M. C.; Garcia Ruano, J. L.; Martin, A. M.; Pedregal, C.; Rodriguez, J. H.; Rubio, A.; Sanchez, J.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2120. b) Solladié-Cavallo, A.; Suffert, J.; Adib, A.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6649.
58. Solladié, G.; Huser, N. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1995**, 114, 153.
59. a) Solladié, G.; Adamy, M.; Colobert, F. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4369. b) Solladié, G.; Gressot, L.; Colobert, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 357. c) Colobert, F.; Des Mazery, R.; Solladié, G.; Carreño, M. C. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1723. d) Carreño, M. C.; Des Mazery, R.; Urbano, A.; Colobert, F.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7779.
60. Solladié, G.; Huser, N.; Garcia Ruano, J. L.; Adrio, J.; Carreño, M. C.; Tito, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5297.
61. a) Gabriel, T.; Wessjohann, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1363. b) Gabriel, T.; Wessjohann, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4387. c) Wessjohann, L.; Scheid, G. *Synthesis* **1999**, 1.
62. Wittenberg, R.; Beier, C.; Dräger, G.; Jas, G.; Jasper, C.; Monenschein, H.; Kirschning, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4457.
63. Kende, A. S.; Kawamura, K.; DeVita, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4070.
64. Kölg, M.; Brecker, L.; Warass, R.; Mulzer, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2714.
65. Pettit, G. R.; Grealish, M. P. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8640.
66. Yu, L. T.; Ho, M. T.; Chang, C. Y.; Yang, T. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 949.
67. Ferreiro-Mederos, L.; Vila-Gisbert, S.; Urbano, A.; Carreño, M. C.; Colobert, F. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 758.

- 68.** Nelson, C. G.; Burke, R. T., Jr. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 733.

Chapitre II

Synthèse du motif 2-méthyl-1,3-aminoalcool par une réaction de type Reformatsky asymétrique en présence de diiodure de samarium

II.1 Introduction

Le motif « 2-méthyl-1,3-aminoalcool » est présent dans de nombreuses molécules naturelles biologiquement actives comme les nikkomycines B et Bx isolées de la culture de *streptomyces tendae*.⁶⁹ La synthèse totale de ces deux molécules a été décrite par les groupes de W. A. König⁷⁰ et A. G. M. Barrett.⁷¹

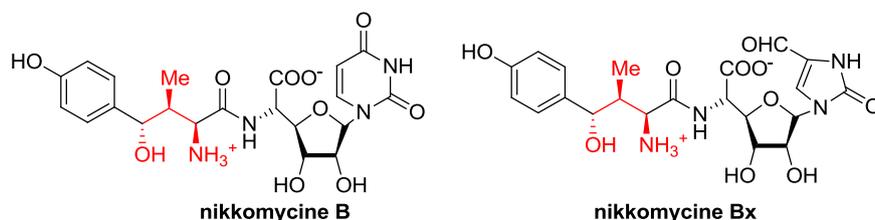


Figure II.1 : les nikkomycines B et Bx

On retrouve également ce motif dans certains ligands utilisés en catalyse asymétrique (Figure II.2)^{72,73}, il nous a donc semblé intéressant de développer une méthode d'accès efficace pour synthétiser ce fragment « 2-méthyl-1,3-aminoalcool ».

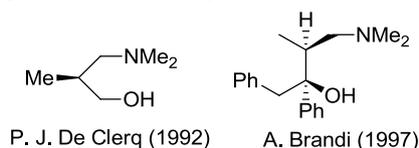


Figure II.2 : Exemples de ligands de type 2-méthyl-1,3-aminoalcools utilisés en catalyse asymétrique

Ces ligands ont été utilisés dans le cadre de l'addition de diéthylzinc sur le benzaldéhyde et ont donné de bons résultats en termes de rendements et de sélectivités.

Compte tenu de la présence du motif 1,3-aminoalcool dans de nombreuses molécules naturelles, nous avons tout d'abord fait un état de l'art des méthodes d'obtention de ce motif décrites dans la littérature. Nous nous limiterons aux exemples basés sur l'addition d'un énolate ou analogue sur un électrophile approprié.

Nous présenterons ensuite les résultats obtenus lors de la réaction de type Reformatsky asymétrique entre une α -bromocétone porteuse d'un auxiliaire chiral et différentes imines.

II.2. Méthodes de synthèse de motifs 1,3-aminoalcools

Parmi les méthodes d'accès au motif 1,3-aminoalcool avec contrôle de la chiralité décrites dans la littérature, la réaction de Mannich asymétrique apparaît comme une voie d'accès efficace et très répandue. En effet, elle conduit dans un premier temps à des β -aminocarbonyles qui après réduction stéréosélective du groupement carbonyle permettent l'accès aux aminoalcools correspondants. Nous allons donc dans une première partie passer

⁶⁹ a) Dahn, U.; Hagenmaier, H.; Hohne, M.; König, W. A. *Arch. Microbiol.* **1976**, *107*, 143. b) Hagenmaier, H.; Keckeisen, A.; Zahner, H.; König, W. A. *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 1494. c) König, W. A.; Hass, W.; Dehler, W.; Fiedler, H. P.; Zahner, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 622. d) Hagenmaier, H.; Keckeisen, A.; Dehler, W.; Fiedler, H. P.; Zahner, H.; König, W. A. *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 1018.

⁷⁰ Hahn, H.; Heitsch, H.; Rathmann, R.; Zimmermann, G.; Bormann, C.; Zahner, H.; König, W. A. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 803.

⁷¹ a) Barrett, A. G. M.; Lebold, S. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5818. b) Barrett, A. G. M.; Lebold, S. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4875.

⁷² Brandi, A. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 293.

⁷³ Steels, I.; De clerq, P. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 599.

en revue quelques exemples de réactions de Mannich asymétriques permettant l'accès au motif 1,3-aminoalcool. Nous citerons ensuite d'autres méthodes d'accès efficaces à ce motif. Cet exposé bibliographique ne reprend que les exemples les plus significatifs de la littérature et n'est pas exhaustif.

II.2.1 Synthèse d'1,3-aminoalcools via une réaction de Mannich stéréosélective

La réaction de Mannich, mise au point en 1912 par K. Mannich, est une méthode efficace de formation de liaisons C-C.⁷⁴ Il s'agit d'une réaction multi-composants de condensation entre un aldéhyde non énolisable, une amine et un composé carbonyle énolisable. L'amine peut être primaire ou secondaire et la réaction peut avoir lieu avec une imine préformée (Schéma II.1).

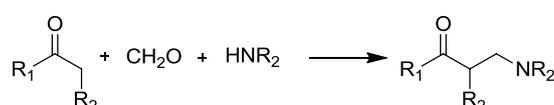


Schéma II.1 : Réaction de Mannich

Cette réaction a par la suite été fortement étudiée par différents groupes et a ainsi été développée en version catalytique et énantiosélective.⁷⁵ Nous étudierons tout d'abord les exemples de réactions de Mannich catalysées par un métal, puis, nous nous intéresserons à la version organocatalysée et diastéréosélective.

Le groupe de S. Kobayashi fut le premier à s'intéresser à la réaction de Mannich énantiosélective qu'il a appliquée à la synthèse d'1,3-aminoesters.⁷⁶ Il développe un catalyseur à base de Zr(IV) et de (*R*)-binol pour catalyser une réaction de Mannich entre un énol silylé et une imine (Schéma II.2).

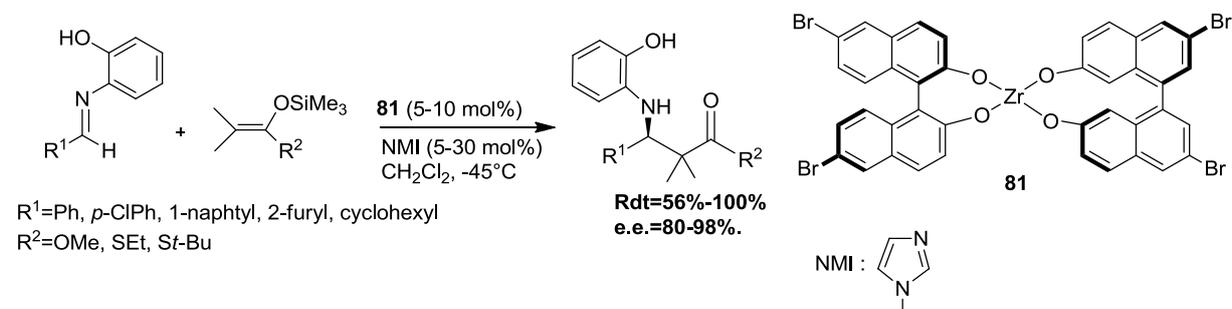


Schéma II.2 : Réaction de Mannich énantiosélective développée par S. Kobayashi

Pour expliquer l'énantiosélectivité observée lors de cette réaction, le groupe de S. Kobayashi propose un modèle d'approche dans lequel la face *Re* de l'imine est encombrée par un des groupements naphtyles du catalyseur d'où l'attaque de l'énol silylé par la face *Si* dégagée (Figure II.3).

⁷⁴ Mannich, K.; Krosche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647.

⁷⁵ Revue portant sur la réaction de Mannich : Ting, A.; Schaus, Scott. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797 et références citées à l'intérieur.

⁷⁶ a) Ishitani, H.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7153. b) Ishitani, H.; Ueno, S.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122; 8180.

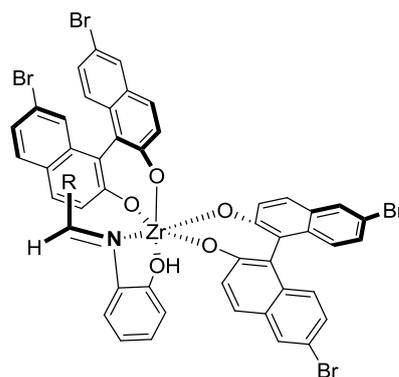


Figure II.3 : Modèle d'approche proposé par S. Kobayashi

L'ajout de *N*-méthyl imidazole (NMI) permet, probablement en se coordonnant au zirconium, d'éviter la polymérisation du catalyseur et ainsi d'augmenter la sélectivité de la réaction. Il est à noter que la réaction conduit à de bons rendements avec une excellente énantiosélectivité et ceci quel que soit le type d'imine employé, aromatique, aliphatique, cyclique ou hétérocyclique.

Ce même groupe a par la suite mis en évidence le premier exemple de cette réaction en présence d'eau.⁷⁷ Pour cela, il a fallu développer un autre catalyseur, une combinaison de ZnF₂ (50 mol%) et d'une diamine chirale **82** compatible avec un milieu aqueux (10 mol%) (Schéma II.3). L'ajout d'une quantité catalytique de TfOH permet d'augmenter le rendement et l'énantiosélectivité de la réaction de manière significative.

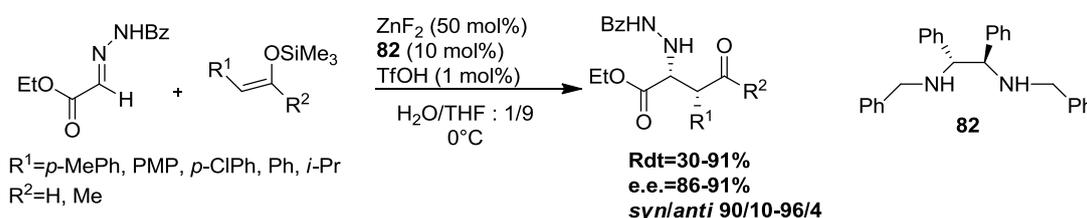


Schéma II.3 : Réaction de Mannich énantiosélective en milieu aqueux

Dans cette même étude, S. Kobayashi applique ensuite cette réaction à la synthèse d'un précurseur de HPA-12, un inhibiteur de la circulation cellulaire des sphingolipides responsables de la sphingomyéline (Schéma II.4)

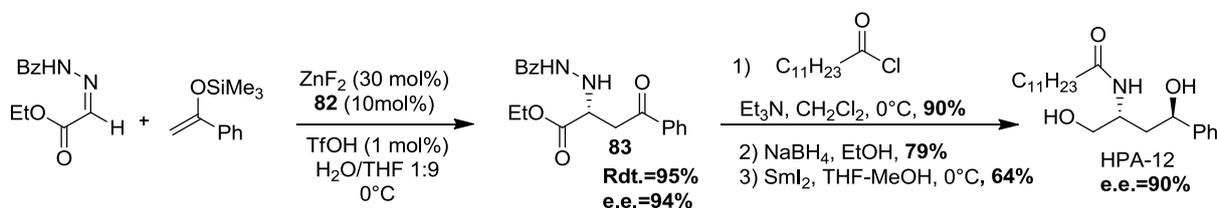


Schéma II.4 : Application à la synthèse d'un précurseur de HPA-12

L'étape de réduction par NaBH₄ s'effectue de manière efficace avec un complet transfert de la chiralité en *anti* de l'amine (Schéma II.4).

⁷⁷ Kobayashi, S.; Hamada, T.; Manabe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5640.

Forts des résultats obtenus en réaction de Mannich énantiosélective catalysée par un métal, les chimistes se sont intéressés à cette réaction en version organocatalysée.

En s'inspirant des travaux sur les réactions d'aldolisation asymétriques intermoléculaires catalysées par la (*S*)-proline⁷⁸, B. List s'est concentré sur l'utilisation de la proline comme catalyseur pour des réactions de Mannich énantiosélectives. Il développe ainsi une réaction de Mannich « one pot » à trois composants catalysée par la (*S*)-proline.⁷⁹ Il applique ensuite cette réaction à des cétones substituées en position α formant ainsi deux centres asymétriques contigus avec de bons rendements jusqu'à 96% et une excellente énantiosélectivité jusqu'à 99% (Schéma II.5).

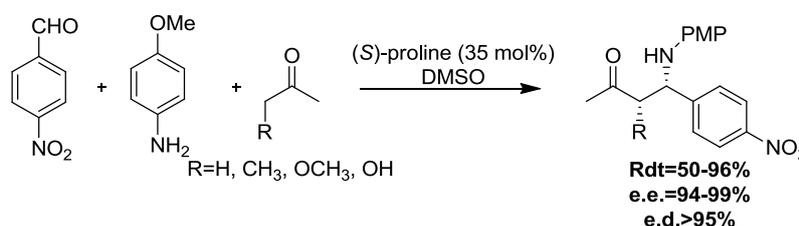


Schéma II.5 : Réaction de Mannich à trois composants organocatalysée

Il est à noter que, sauf dans le cas où la cétone est substituée par un groupement méthyle, la régiosélectivité de la réaction est parfaite et un seul produit est obtenu.

Peu après, C. F. Barbas III développe le même type de réaction ; dans un premier temps, il développe une réaction de Mannich à deux composants entre une imine et un aldéhyde en présence de (*S*)-2-méthoxyméthylpyrrolidine (SMP) (20 mol%) dans le DMSO. Il obtient ainsi les adduits de Mannich de configuration *anti* avec d'excellents excès énantiomériques, jusqu'à 92% et des rendements corrects, jusqu'à 67% (Schéma II.6).⁸⁰

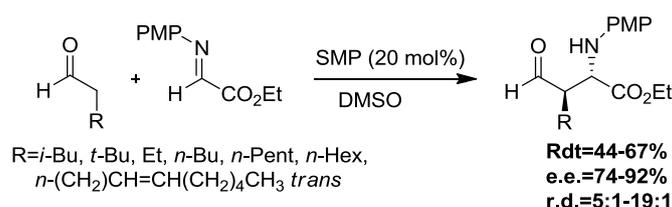


Schéma II.6 : Réaction de Mannich organocatalysée développée par C. F. Barbas, III.

Dans une autre étude, il démontre qu'en milieu aqueux, cette réaction conduit à des excès énantiomériques supérieurs avec cependant des limitations au niveau des rendements.⁸¹

Enfin, dans une dernière étude, C. F. Barbas III développe cette réaction avec une imine non préformée, c'est-à-dire à trois composants. Il réalise ainsi la réaction entre la *para*-méthoxyaniline, divers aldéhydes aromatiques non énolesables et différents aldéhydes

⁷⁸ a) Hoffman, T.; Zhong, G.; List, B.; Shabat, D.; Anderson, J.; Gramatokova, S.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2768 et références citées à l'intérieur. b) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395. c) Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386.

⁷⁹ List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336.

⁸⁰ Cordova, A.; Barbas III, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7749.

⁸¹ Notz, W.; Sakthivel, K.; Bui, T.; Zhong, G.; Barbas III, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *42*, 199.

Ce même groupe propose un modèle de Felkin-Anh pour expliquer la sélectivité observée lors de l'addition du cyanure de diéthylaluminium sur les adduits de Mannich (Figure II.5).

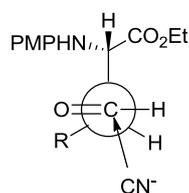


Figure II.5 : Modèle de Felkin-Anh proposé par C. F. Barbas III

Tout comme C. F. Barbas III, Y. Hayashi⁸⁴ et A. Cordova⁸⁵ se sont intéressés à la réaction de Mannich à trois composants énantiosélective organocatalysée par la (*S*)-proline mettant en jeu deux aldéhydes différents. Comme C. F. Barbas III l'a déjà démontré dans une précédente étude,⁷⁵ le contrôle du rôle de l'aldéhyde se fait par addition lente de l'aldéhyde énolesable au mélange amine, aldéhyde aromatique, (*S*)-proline.

Dans ce contexte, Y. Hayashi met au point une méthode d'accès efficace aux motifs 2-méthyl-1,3-aminoalcools *syn, syn* et *syn, anti* (Schéma II.9).⁸⁶

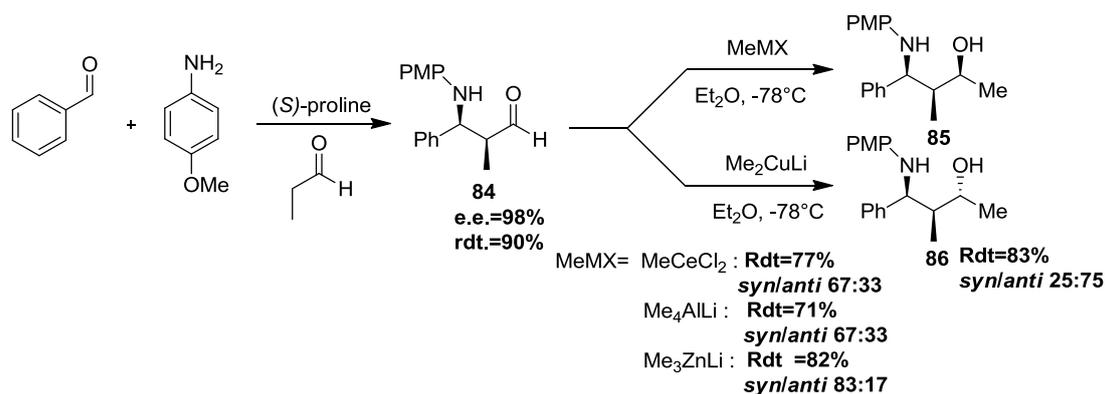


Schéma II.9 : Méthode d'accès aux motifs 2-méthyl-1,3-aminoalcools *syn, syn* et *syn, anti*

Ainsi, l'adduit de Mannich *syn* **84** obtenu lors de la réaction entre le benzaldéhyde, la *p*-anisidine et l'éthanal organocatalysée par la (*S*)-proline (10 mol%) est obtenu avec un excellent excès énantiomérique de 98%. L'ajout d'un nucléophile méthylé tel que MeCeCl₂, Me₃AlLi ou encore Me₃ZnLi conduit à l'aminoalcool *syn, syn* **85** avec de bons rendements et un ratio diastéréoisomérique pouvant aller jusqu'à 83:17 pour Me₃ZnLi. En revanche, l'utilisation d'un méthyle cuprate Me₂CuLi conduit à l'aminoalcool *syn, anti* **86** avec un rapport diastéréomérique de 25:75 et un bon rendement.

Contrairement aux nucléophiles méthylés, les nucléophiles de type aryles n'ont pas donné de bons excès diastéréomériques lors de l'addition sur l'adduit de Mannich **84**.

⁸⁴ Hayashi, Y.; Tsuboi, W.; Ashimine, I.; Urushima, T.; Shoji, N.; Sakai, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3677.

⁸⁵ a) Cordova, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1987. b) Cordova, A.; Notz, W.; Barbas III, C. F. *Chem. Commun.* **2002**, *67*, 3034.

⁸⁶ Hayashi, Y.; Urushima, T.; Shin, M.; Shoji, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11393.

Cependant, Y. Hayashi a trouvé un moyen détourné pour accéder aux motifs 2-méthyl-1,3 aminoalcools *syn* et *anti* avec introduction d'un nucléophile de type aryle sur l'adduit de Mannich **84** (Schéma II.10).

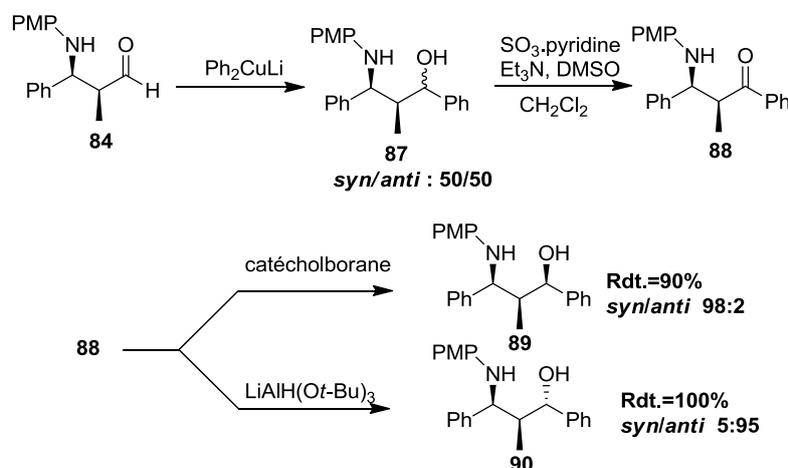


Schéma II.10 : Solution proposée par T. Hayashi

Ainsi, l'aryle nucléophile Ph_2CuLi est additionné sur l'adduit de Mannich **84** pour conduire au β -aminoalcool **87** dans un mélange 50:50 des deux diastéréomères. Le composé **87** est ensuite oxydé par le système SO_3 .pyridine pour conduire à la cétone **88** qui va être réduite par un réactif approprié. Après avoir testé un panel de réducteurs, il s'est avéré que l'utilisation du catécholborane conduisait à l'amino alcool *syn*, *syn* **89** dans un rapport de 98:2 alors que la réduction à l'aide de $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{-Bu})_3$ permettait d'obtenir l'aminoalcool *syn, anti* **90** dans un rapport diastéréomérique de 5:95. Dans ce même article, cette méthodologie a ensuite été appliquée à la synthèse formelle des nikkomycines B et Bx (cf. Chapitre II, Figure II.1, paragraphe II.1, p 32).

En 2010, le groupe de J. E. Bäckvall s'est intéressé à l'obtention du motif 1,3-aminoalcool à l'aide d'une réaction de Mannich énantiosélective organocatalysée par la (*R*)-proline. Dans cette étude, les efforts ont été particulièrement concentrés sur l'étape de réduction diastéréosélective du β -céto-aminoalcool issu de la réaction de Mannich. Ainsi, la réaction de Mannich entre différentes aldimines aromatiques protégées par un groupement Boc et l'acétone en présence d'une quantité catalytique de (*S*)-proline conduit aux adduits de Mannich **91** avec des rendements bons à excellents et des excès énantiomériques supérieurs à 98%. Puis, la réduction de ces adduits de Mannich **91** par hydrogénation en présence du catalyseur **92** ou par NaBH_4 conduisent aux 1,3-aminoalcools *anti* mais avec de pauvres diastéréosélectivités (r.d.=2.8:1 et 2:1 respectivement). La réduction des adduits de Mannich **91** à l'aide de *L*-Sélectride permet d'accéder aux 1,3-diols *syn* mais toujours avec une faible diastéréosélectivité (r.d.=3:1) (Schéma II.11).⁸⁷

⁸⁷ Millet, R.; Träff, A. M.; Petrus, M. L.; Bäckvall, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15182.

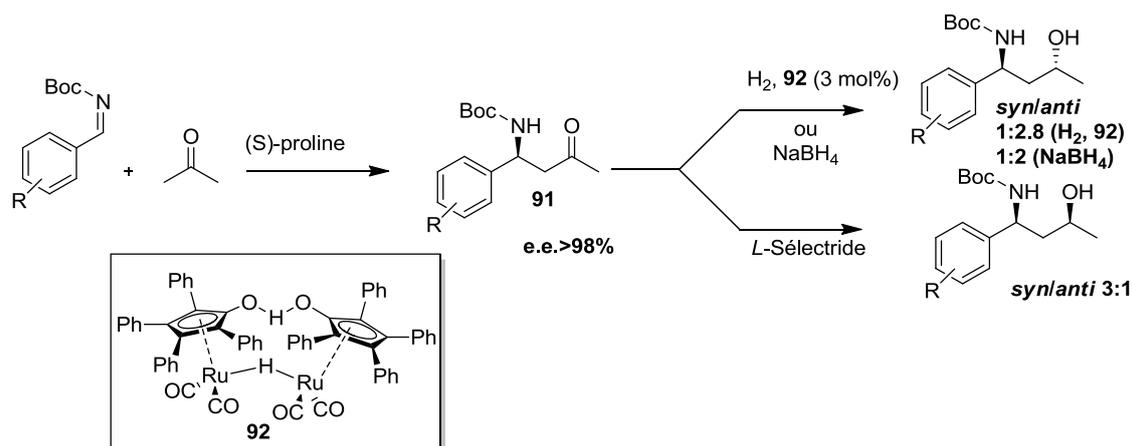


Schéma II.11 : Synthèse des motifs aminoalcools 1,3 syn et anti avec une faible diastéréosélectivité

L'équipe de J. E. Bäckvall a donc imaginé pouvoir augmenter cet excès diastéréomérique par épimérisation enzymatique de l'alcool formé en utilisant le fort caractère énantiosélectif montré par les lipases lors de réactions de transestérification d'alcools secondaires. De plus, le complexe **92** permet à la fois de catalyser l'étape d'hydrogénation de la cétone mais il interviendra aussi dans l'étape de résolution enzymatique. Ainsi, les adduits de Mannich **91** sont placés en présence du catalyseur **92** (3 mol%), de la lipase *Candida Antartica* Lipase B (CALB) 80 mg/mmol) avec le *p*-chlorophénylacétate (PCPA) comme agent acylant en présence d'hydrogène puis d'argon dans le toluène à 90°C. Les 1,3-aminoalcools *anti* sont obtenus avec des rendements excellents allant jusqu'à 93%, des excès énantiomériques de 99% et enfin de très bons rapports diastéréoisomériques allant jusqu'à 98:2 (Schéma II.12).

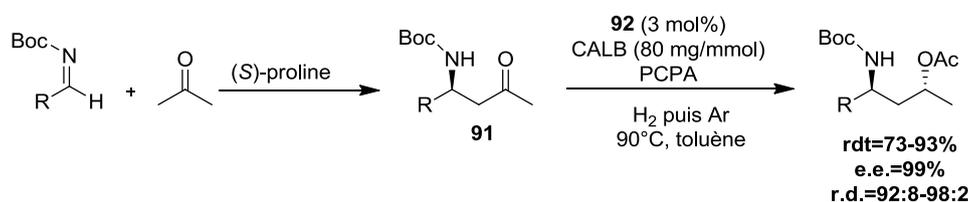


Schéma II.12 : Epimérisation par résolution enzymatique

Enfin, dans cette même étude les motifs aminoalcools libres ont été obtenus par déprotection basique du groupement acétate, suivie de la déprotection du groupement Boc à l'aide d'un mélange acide trifluoroacétique (TFA)/dichlorométhane 1:1 suivi d'un traitement basique par la soude (Schéma II.13).

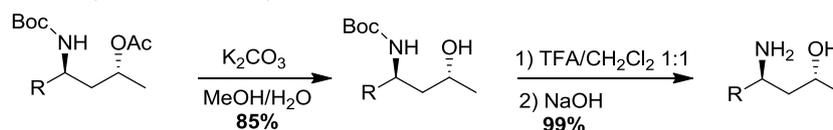


Schéma II.13 : Obtention du motif 1,3-aminoalcool anti libre

En 2002, le groupe de E. Keck propose une méthode de synthèse d'1,3-aminoalcools *syn* et *anti* par réduction stéréosélective de β -aminocétone à l'aide de l'iodure de

samarium.⁸⁸ La sélectivité de cette réduction est très dépendante de la nature du groupement protecteur de l'amine. En effet les amines protégées par des groupements acyles vont être réduites en 1,3-aminoalcools *syn* alors que les amines protégées par des groupements aryles vont donner les 1,3-aminoalcools *anti*.

Les amines protégées par des groupements acyles n'ont pas été synthétisées à l'aide d'une réaction de Mannich mais par allylation du cyclohexylcarboxaldéhyde en présence du tributylstannane **93** et de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. L'alcool homoallylique résultant est ensuite mésylé, puis, substitué par l'azidure de sodium pour donner l'azide **94** qui est réduit à l'aide de LiAlH_4 avant d'être protégé en trifluoroacétamide **95**. Différents groupements acyles ont été testés et c'est le trifluoroacétamide qui a donné les meilleurs rendements et sélectivités. Pour finir, la double liaison est oxygénée à l'aide d'une réaction d'ozonolyse pour conduire à la β -aminocétone protégée souhaitée (Schéma II.14).

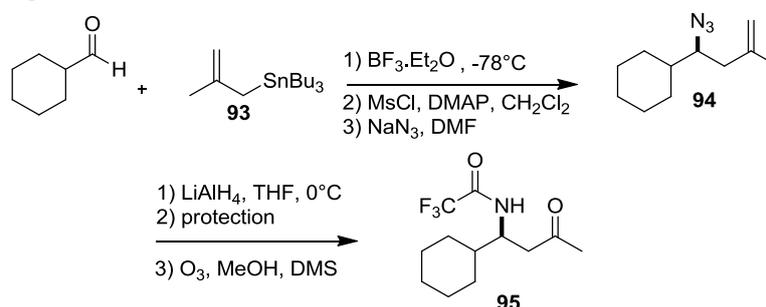


Schéma II.14 : Synthèse des β -aminocétones protégées par un groupement acyle

Les β -aminocétones protégées par un groupement aryle ont été synthétisées à l'aide d'une réaction de Mannich à trois composants développée par S. Kobayashi (Schéma II.15).⁸⁹

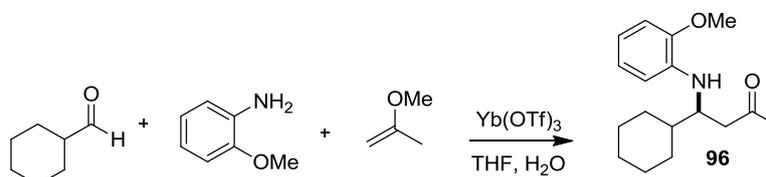


Schéma II.15 : Synthèse des β -aminocétones protégées par un groupement aryle

La réduction à l'aide d'iodure de samarium des β -aminocétones préalablement synthétisées a ensuite été étudiée. Ainsi, les β -aminocétones **95** et **96** ont été mises en présence de SmI_2 dans un mélange MeOH/THF à -20°C . Dans ces conditions, l'amine **95** protégée par un groupement acyle conduit au 1,3-aminoalcool *syn* avec un bon rendement de 86% et une sélectivité *syn/anti* de 90:10. En revanche, l'amine **96** protégée par un groupement aryle conduit au 1,3-aminoalcool *anti* avec un rendement quantitatif et une excellente sélectivité *syn/anti* de 97:3 (Schéma II.16).

⁸⁸ Keck, G. E.; Truong, A. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3131.

⁸⁹ Kobayashi, S.; Ueno, M.; Suzuki, R.; Ishitani, H.; Kim, H. S.; Wataya, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6833.

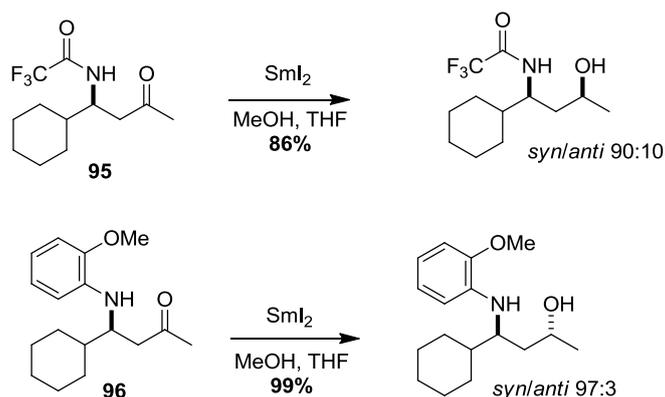


Schéma II.16 : Réduction diastéréosélective des β -aminocétones **94** et **95** à l'aide de SmI_2

Pour expliquer la sélectivité observée lors de cette réaction de réduction de β -aminocétones, protégées par un groupement acyle, à l'aide de SmI_2 , le groupe de E. Keck propose un mécanisme passant par les intermédiaires **III** et **IV** dans lesquels le samarium très oxophile est coordonné à la fois à l'oxygène de la cétone et à l'oxygène du groupement protecteur de l'amine. Le samarium étant un donneur monoélectronique, il faut deux équivalents de SmI_2 pour former le carbanion **IV** qui va ensuite être reprotoné pour donner l'1,3-aminoalcool *syn* **V** (Schéma II.17).

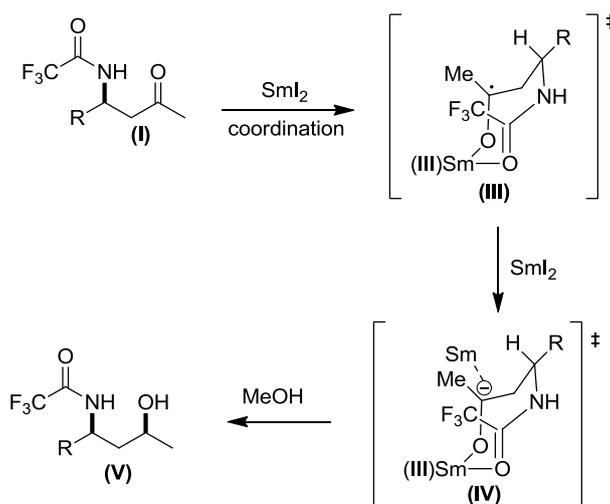


Schéma II.17 : Mécanisme proposé par E. Keck

Nous avons dans cette première partie donné des exemples de réactions de Mannich énantiosélectives, nous allons maintenant citer un exemple de cette réaction en version diastéréosélective.

En 2006, l'équipe de T. Brigaud développe une méthode d'accès au motif β -trifluorométhyl- β -aminoalcool à l'aide d'une réaction de type Mannich entre une 2-trifluorométhyl-1,3-oxazolidine **97** et un énol silylé en présence d'un acide de Lewis.

Les β -aminocétones **99** sont ainsi obtenues avec des rendements corrects et de bons rapports diastéréomériques allant jusqu'à 96:4 (Schéma II.18).⁹⁰

⁹⁰ Huguenot, F.; Brigaud, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2159.

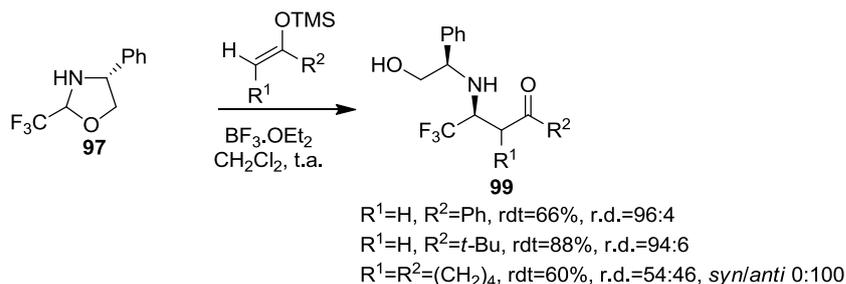


Schéma II.18 : Obtention des β -aminocétones **99**

La réduction des cétones **99** est ensuite réalisée à l'aide de LiAlH_4 avec d'excellents rendements mais de faibles diastéréosélectivités, cependant, les différents diastéréomères obtenus peuvent être séparés facilement par chromatographie sur gel de silice (Schéma II.19). Enfin, le groupement amine est déprotégé et dérivé en chlorhydrate **101** avec de bons rendements.

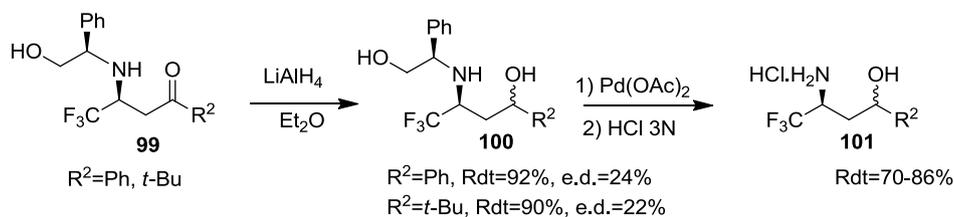


Schéma II.19 : Obtention des trifluorométhyl- β -aminoalcools **101**

Nous avons donné, dans cette première partie quelques exemples significatifs de synthèses du motif 1,3-aminoalcool avec contrôle de la chiralité à l'aide de réactions de Mannich asymétriques. Nous allons dans la suite de cet exposé citer des exemples d'obtention de ce motif par d'autres méthodes.

II.2.2 Synthèse de motif 1,3-aminoalcools à l'aide de sulfonylimines chirales

J. A. Ellman s'est également concentré sur la synthèse de ce motif 1,3-aminoalcool en utilisant des sulfonylimines chirales comme inducteur de chiralité.⁹¹ Il procède par addition de l'aza-énolate de la sulfonylimine sur des aldéhydes (Schéma II.20).

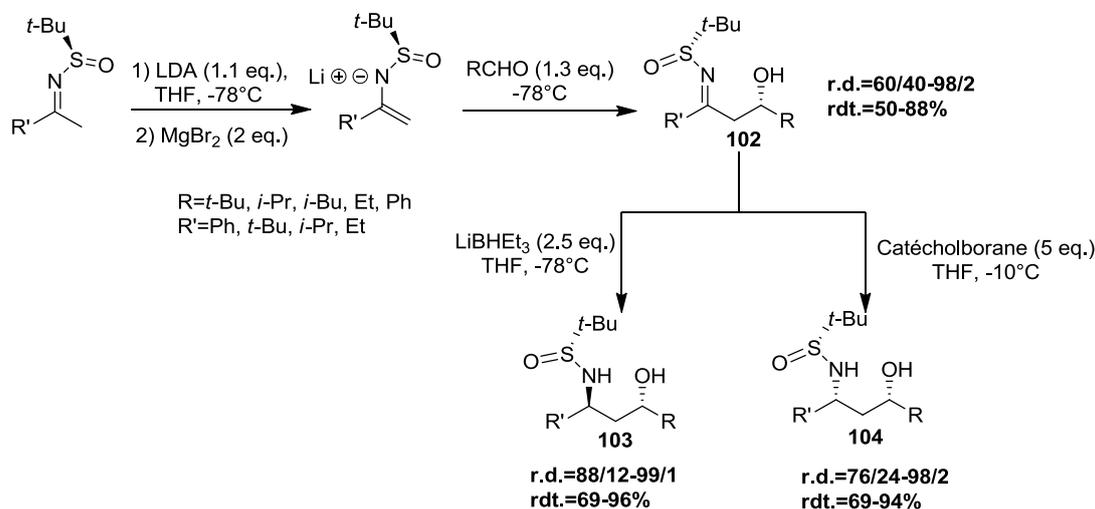


Schéma II.20 : utilisation de sulfonylimines chirales par J. A. Ellman

Le composé d'addition **102** est obtenu avec de bons excès diastéréomériques et de bons rendements. L'ajout de 2 équivalents de MgBr₂ lors de la formation de l'aza-énolate de la sulfonylimine, avant addition de l'aldéhyde permet d'augmenter la diastéréosélectivité de la réaction. Il est à noter que les meilleurs rapports diastéréoisomériques sont obtenus avec les aldéhydes aliphatiques. Cette réaction a également été testée avec des imines portant un groupement R' aliphatique afin d'étudier la régiosélectivité de la réaction. Il a ainsi été observé que lorsque la sulfonylimine présentait deux sites possibles de déprotonation, l'énolate se formait exclusivement du côté le moins encombré, la régiosélectivité de la réaction étant donc totale. La réduction diastéréosélective des composés **102** a ensuite été étudiée. Lorsque les β-hydroxysulfonylimines **102** sont réduites par le catécholborane, les 1,3-aminoalcools *syn* **104** sont obtenus avec d'excellents excès diastéréoisomériques et de très bons rendements. En revanche, la réduction des composés **102** par LiBHET₃ conduit à l'obtention des 1,3-aminoalcools *anti* **103** majoritairement toujours avec d'excellents rapports diastéréoisomériques et de bons rendements.

Le groupe de J. A. Ellman propose un modèle d'approche pour expliquer la sélectivité observée lors de l'étape d'aldolisation. Ainsi, l'aldéhyde approcherait l'énolate *via* le mode **A**, le mode d'approche **B** étant défavorisé par l'encombrement du groupement *tert*-butyle. Partant de cette hypothèse un état de transition de type Zimmermann-Traxler est proposé. Ainsi, l'état de transition **C** est favorisé par rapport à **D** qui présente des interactions 1,3-diaxiales déstabilisantes (Schéma II.21).

⁹¹ a) Kochi, T.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6518. b) Kochi, T.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11276.

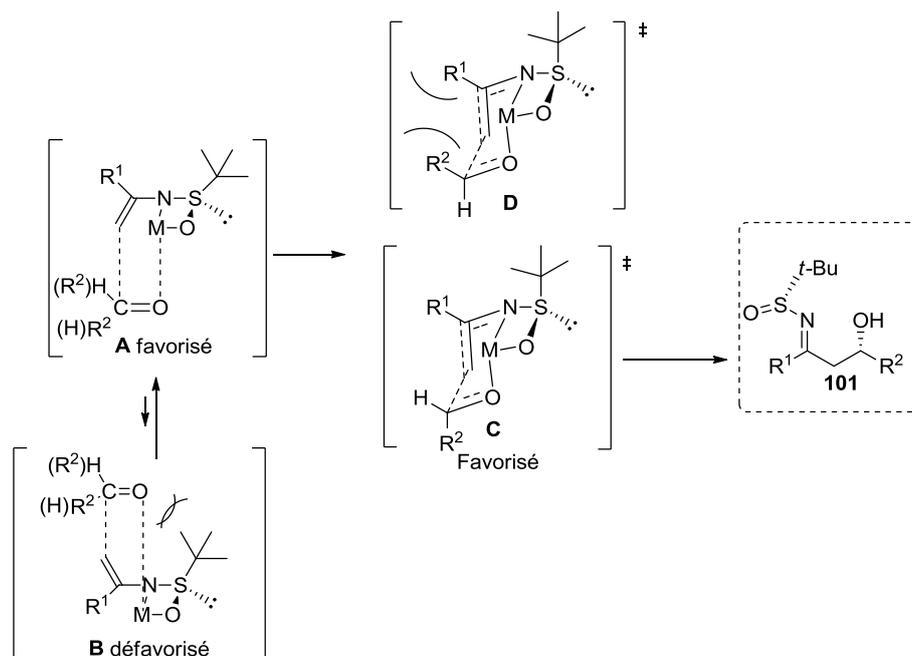


Schéma II.21 : Etat de transition envisagé par J. A. Ellman

En 2008, l'équipe de F. A. Davis exploite également la chimie des sulfonylimines pour synthétiser des 1,3-aminoalcools. Ils envisagent une stratégie différente de celle de J. A. Ellman qui condensait l'aza-énolate de la sulfonylimine sur des aldéhydes avant de réduire sélectivement les β -hydroxysulfonylimines résultantes. Ici, F. A. Davis envisage d'utiliser la sulfonylimine chirale comme électrophile pour ensuite réduire sélectivement les β -aminoamides de Weinreb obtenues (Schéma II.22).⁹²

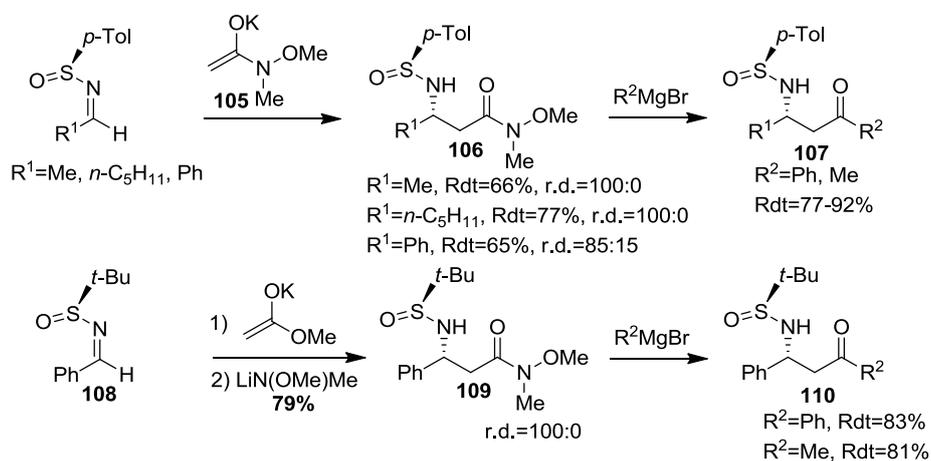


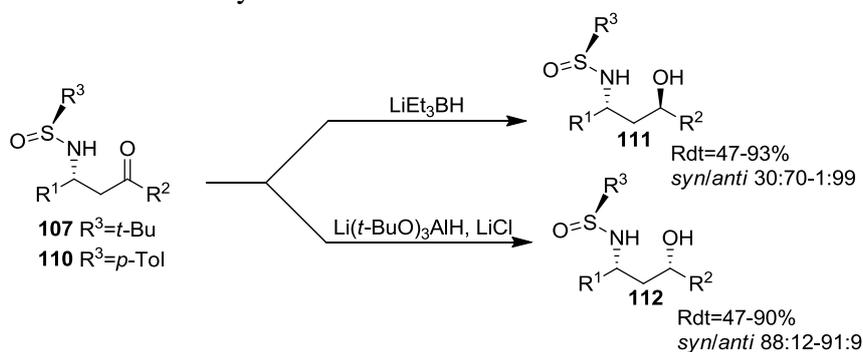
Schéma II.22 : Synthèse de β -aminocétone chirales

Ainsi, les β -aminoamides de Weinreb **106** sont synthétisés par condensation de l'énolate de l'amide de Weinreb **105** avec d'excellents rapports diastéréomériques et des rendements corrects. Puis, l'addition d'un organomagnésien sur les composés **106** permet d'accéder aux β -aminocétone chirales **107**. Il est à noter que dans le cas où la sulfonylimine est substituée par un groupement *tert*-butyle, l'addition de l'énolate de l'amide de Weinreb

⁹² Davis, F. A.; Gaspari, P. M.; Nolt, B. M.; Xu, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9619.

conduit à un mauvais rapport diastéréomérique de 52:48.⁹³ Il faut dans ce cas, préalablement additionner l'énolate de l'acétate de méthyle sur la sulfinylimine puis convertir l'ester obtenu avec un excellent rapport diastéréomérique de 100:0 en amide de Weinreb **109**, enfin, l'addition d'un organomagnésien permet d'obtenir les β -aminocétone **110** avec de bons rendements.

Il reste maintenant à développer un système efficace pour réduire diastéréosélectivement les β -aminocétone chirales obtenues. Ainsi, la réduction des β -aminocétone **107** et **110** par le LiEt_3BH permet d'obtenir les 1,3-aminoalcools *anti* **111** avec d'excellents rendements et sélectivités, alors que l'utilisation de $\text{Li}(t\text{-BuO})_3\text{AlH}$ conduit aux 1,3-aminoalcools *syn* **112** toujours avec de bons rendements et sélectivités (Schéma II.23). Il est à noter que les meilleures sélectivités sont observées lorsque l'amine est substituée par un groupement *N-tert*-butanesulfinyl.



Pour expliquer la sélectivité *anti* observée lors de la réduction avec le super hydrure LiEt_3BH , le groupe de F. A. Davis propose un état de transition de type chaise ouverte. L'atome de bore est coordonné à l'azote de l'imine ce qui implique une attaque externe de l'hydrure (Figure II.6). La sélectivité *syn* observée lors de la réduction avec $\text{Li}(t\text{-BuO})_3\text{AlH}$ s'explique par un état de transition cyclique contrôlé par chélation dans lequel l'aluminium est tricoordiné à l'azote de l'imine, l'oxygène de la sulfinylimine et l'oxygène du groupement carbonyle (Figure II.6).

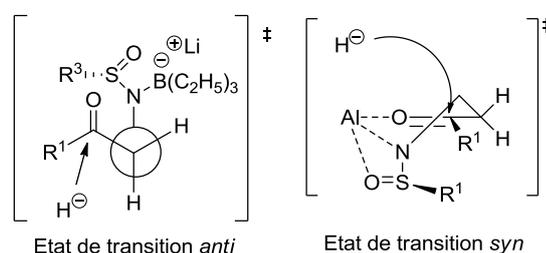


Figure II.6 : Modèles d'approche proposés par F. A. Davis

⁹³ Davis, F. A.; Nolt, M. B.; Wu, Y.; Prasad, K. R.; Li, D.; Yang, B.; Bowen, K.; Lee, S. H.; Eardley, J. H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2184.

Pour finir, on trouve dans la littérature d'autres méthodes de synthèse de motifs 1,3-aminoalcools comme par exemple, l'aminohydroxylation d'oléfines⁹⁴, la réduction d'isoxazolines chirales⁹⁵, la réduction diastéréosélective de β -hydroxyoximes⁹⁶, par amination réductrice de β -hydroxycétones⁹⁷, ou encore par l'intermédiaire de 2-éthynylaziridines.⁹⁸

Nous venons de décrire les méthodes d'obtention de motifs 1,3-aminoalcools avec contrôle de la chiralité. Nous pouvons ainsi conclure qu'il existe peu de méthodes de synthèse de ces synthons en particulier les 1,3-aminoalcools substitués en position 2 avec contrôle de la stéréochimie des trois centres. Parmi toutes les méthodes que nous avons précédemment décrites, très peu procèdent par voie diastéréosélective *via* l'utilisation d'un auxiliaire chiral en dehors des synthèses mettant en jeu les sulfinylimines chirales. Dans la plupart des autres méthodes, le premier centre stéréogène est créé soit à l'aide d'une réaction de Mannich, soit par aldolisation stéréosélective. Le deuxième centre stéréogène est ensuite formé par assistance du centre stéréogène créé lors de l'étape précédente.

Dans la prochaine section, nous allons nous concentrer sur la formation des motifs 2-méthyl-1,3-aminoalcools *syn, syn* et *syn, anti* à l'aide d'une réaction de type Reformatsky asymétrique. Un γ -bromo- β -céto sulfoxyde porteur d'un sulfoxyde jouant le rôle d'auxiliaire de chiralité, et des imines variées seront mis en présence d'iodure de samarium ce qui nous permettra d'obtenir l'adduit de Reformatsky correspondant qui sera ensuite réduit diastéréosélectivement pour conduire aux motifs « 2-méthyl-1,3-aminoalcools » *syn, syn* et *syn, anti* (Schéma II.24).

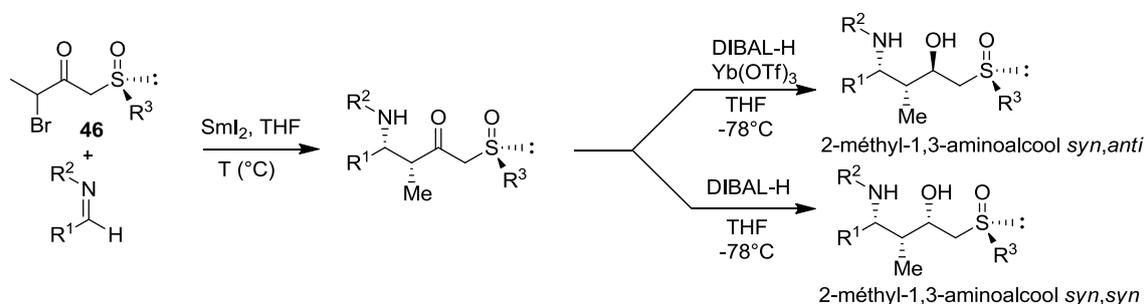


Schéma II.24 : Accès aux motifs 2-méthyl-1,3-aminoalcools *syn,syn* et *syn,anti*

Forts de notre expérience portant sur la chimie du sulfoxyde chiral, nous pensons qu'il devrait nous permettre de préparer efficacement et de manière diastéréosélective ces motifs. De plus, les possibilités d'élimination ou de dérivation du sulfoxyde nous donneront une grande flexibilité en vue d'une fonctionnalisation ultérieure des molécules obtenues.

⁹⁴ a) Han, H.; Cho, C. W.; Janda, K. D. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1565. b) Singh, O. V.; Kampf, D. J.; Han, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7239.

⁹⁵ a) Jäger, V.; Grund, H.; Bub, V.; Schwab, W.; Müller, I.; Schohe, R.; Franz, R.; Ehrler, R. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1983**, *92*, 1039. b) Jäger, V.; Schwab, W.; Buss, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, *20*, 601. c) Schwab, W.; Jäger, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, *20*, 603. d) Jäger, V.; Bub, V.; Schwab, W. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *34*, 3133.

⁹⁶ a) Narasaka, K.; Ukaji, Y.; Yamasaki, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 525.

⁹⁷ a) Haddad, M.; Dorbais, J.; Larchevêque, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5981. b) Menche, D.; Arikian, F.; Li, J.; Rudolph, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 267.

⁹⁸ a) Takemoto, Y.; Anzai, M.; Yanada, R.; Fujii, N.; Ohno, H.; Ibuka, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1725. b) Ohno, H.; Hamaguchi, H.; Tanaka, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2162. c) Ohno, H.; Hamaguchi, H.; Tanaka, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1867.

Aussi, dans un premier temps, nous allons décrire les méthodes de synthèse de sulfoxydes énantiopurs en insistant plus particulièrement sur celles permettant l'accès au (-)-(R)-méthyl-*tert*-butylsulfoxyde et au (+)-(R)-méthyl-*para*-tolylsulfoxyde dont nous aurons besoin pour notre étude. Ensuite, nous nous focaliserons sur la synthèse des différents partenaires de couplage utilisés pour la réaction de type Reformatsky. Enfin, nous décrirons la mise au point des conditions opératoires de la réaction de couplage asymétrique en présence de SmI₂ et discuterons de la réactivité des différentes imines testées.

II.3 Généralités sur les sulfoxydes chiraux

Le sulfoxyde chiral a largement démontré son efficacité en synthèse asymétrique. Il remplit toutes les conditions nécessaires pour en faire un excellent auxiliaire de chiralité, à savoir, une grande stabilité optique, un excellent transfert de l'information chirale et une grande facilité de transformation ou d'élimination. Toutes ces propriétés ont largement été rapportées au travers de nombreuses revues⁹⁹

L'efficacité du sulfoxyde chiral en tant qu'inducteur de chiralité provient des grandes différences à la fois stériques et électroniques des groupements portés par l'atome de soufre stéréogène. En effet, le sulfoxyde chiral est substitué par deux groupements carbonés différents, un atome d'oxygène et un doublet non liant. Il présente donc une face très peu encombrée *via* le doublet non liant et une face très encombrée par les groupements carbonés. Ainsi, la présence d'un sulfoxyde chiral sur un substrat permet de rendre les deux faces diastéréotopiques d'un centre réactionnel très différentes qu'il soit proche ou éloigné, il permet donc une excellente induction asymétrique.

La notation la plus appropriée pour la liaison soufre-oxygène est une double liaison. En effet, la liaison S-O possède un ordre de liaison de 1.5. En plus de la liaison σ S-O il existe une interaction entre les orbitales 2p de l'oxygène et les orbitales 3d du soufre. Ainsi, la notation S=O est la plus appropriée pour rendre compte de cet ordre de liaison.

Les sulfoxydes possèdent un moment dipolaire élevé (~3.9 D) ce qui prouve que la densité électronique est plus importante autour de l'atome d'oxygène qui présente d'ailleurs un fort caractère basique au sens de Lewis. Ce moment dipolaire élevé est aussi responsable de l'efficacité du sulfoxyde à transmettre l'information chirale. En effet, il implique des effets stéréoélectroniques importants favorisant certaines conformations de ces composés et permettant ainsi une bonne induction asymétrique.

⁹⁹ Revues portant sur les sulfoxydes : a) Mikolajczyk, M. ; Drabowicz, J. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 333. b) Walker, A. J. *Tetrahedron Asymmetry* **1992**, *3*, 961. c) Carreño, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717. d) Solladié, G. ; Carreño, M. C. *Organosulphur Chemistry. Synthetic Aspects*, P. C. B. Page Ed., Academic Press: New York, 1995, pp. 1. e) Aversa, M. C. ; Barattucci, A. ; Bonaccorsi, P. ; Gianetto, P. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 1339. f) Allin, S. M. ; Shuttleworth, S. J. P. C. B. Page, *Organosulfur Chem.* **1998**, *2*, 157. g) Baird, C. P. ; Rayner, C. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, **1998**, 1973. h) Westwell, A. D. ; Rayner, C. M. *Organosulfur Chem.* **1998**, *2*, 157. i) García Ruano, J. L. ; Cid, M. B. *Top. Curr. Chem. Organosulphur Chemistry 1*, Ed. P. C. B. page, 1999, 1. j) Aversa, M. C. ; Barattucci, A. ; Bonaccorsi, P. ; Gianetto, P. *ARKIVOC* **2002**, *11*, 79. k) Delouvie, B. ; Fensterbank, L. ; Nájera, F. ; Malacria, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3507. l) Hanquet, G. ; Colobert, F. ; Lanners, S. ; Solladié, G. *ARKIVOC* **2003**, 328. m) Fernández, I. ; Khiar, N. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651. n) Senanayake, C. H. ; Krishnamurthy, D. ; Lu, Z. H. ; Han, Z. ; Gallou, I. *Aldrichimica Acta* **2005**, *38*, 93. o) Forristal, I. *Journal of Sulfur Chemistry* **2005**, *26*, 163. p) Rodríguez Rivero, M. ; Adrio, J. ; Carretero, J. C. *Synlett* **2005**, 26. q) Durst, T. ; Khodaei, M. *Science of Synthesis* **2006**, *8a*, 661. r) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5559. s) Carreño, M. C. ; Hernández-Torres, G. ; Ribagorda, M. ; Urbano, A. *Chem. Commun.* **2009**, 6129.

Enfin, le dernier facteur expliquant l'efficacité remarquable des sulfoxydes en tant qu'inducteur de chiralité est leur grande stabilité optique avec une barrière d'inversion de 35 à 42 kcal/mol (Schéma II.25).

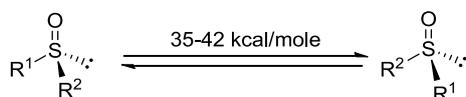


Schéma II.25 : Barrière d'inversion de la configuration d'un sulfoxyde

De plus, il est à noter que les sulfoxydes sont faciles à introduire sur un substrat donné. En effet, ils ont la particularité de stabiliser la charge négative de l'anion en position α , il suffit donc de faire réagir l'anion d'un sulfoxyde donné sur un site électrophile approprié pour les greffer sur un substrat par simple substitution nucléophile.¹⁰⁰

Un bon auxiliaire de chiralité doit non seulement être facile à introduire mais il doit également se cliver ou se transformer facilement ce qui est le cas des sulfoxydes. En effet, le groupement sulfinyle peut être transformé en un grand nombre de fonctions. Il peut être éliminé par désulfinylation réductrice à l'aide de métaux, il peut être transformé en double liaison par *syn* élimination pyrolytique, enfin, il peut être transformé en aldéhyde par le réarrangement de Pummerer ou en alcool primaire en conditions réductrices.

Enfin, les méthodes de synthèse de sulfoxydes énantiopurs décrites dans la littérature présentent l'avantage de permettre en général l'accès aux deux énantiomères d'un sulfoxyde donné.

II.4 Méthodes de synthèse de sulfoxydes chiraux énantiopurs

La première voie d'accès aux sulfoxydes énantiopurs a été publiée en 1962 par le groupe de K. K. Andersen.¹⁰¹ Il procède par substitution nucléophile du *p*-toluène sulfinate de menthyle par des espèces organométalliques.

Cette méthodologie a ensuite été optimisée par G. Solladié en augmentant le rendement de l'étape d'obtention du (-)-sulfinate de menthyle par résolution de ce dernier en milieu acide.¹⁰² Depuis cette première voie de synthèse en 1962¹⁰¹, les sulfoxydes ont suscité un intérêt grandissant de la part des chimistes et un grand nombre de méthodes de synthèse ont été développées.¹⁰³

¹⁰⁰ Solladié, G. *Synthesis* **1981**, 185.

¹⁰¹ Andersen, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 93. b) Andersen, K. K.; Gaffeld, W.; Papanikolaou, N. E.; oley, J. W.; Perkins, R. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5637.

¹⁰² Solladié, G.; Hutt, J.; Girardin, A. *Synthesis* **1987**, 173.

¹⁰³ a) Pitchen, P.; Dunach, E.; Deshmukh, M. N.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 8188. b) Madesclaire, M. *Tetrahedron* **1986**, 42, 5459. c) Davis, F. A.; Sheppard, A. C. *Tetrahedron* **1989**, 45, 5703. d) Rebière, F.; Kagan, H. B. *Synlett* **1990**, 643. e) Davis, F. A.; Reddy, R. T.; Han, W.; Caroll, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1428. f) Fernández, I.; Khair, N.; Alcudia, F. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6789. g) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Colombo, L.; Bisaha, J. J.; Clardy, J.; Cherry, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5977. h) Khair, N.; Fernández, I.; Alcudia, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5719. i) Bolm, O. C.; Bienewald, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 34, 2640. j) Rayner, M. C. *Contemp. Org. Synth.* **1996**, 3, 499. k) Oppolzer, W.; Froelich, O.; Wiaux-Zamar, C.; Berardinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2825. l) Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9913. m) Cogan, D. A.; Liu, G.; Kim, K.; Backes, B. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8011. n) Cappelletti, M.; Annunziata, M.; Cardenichio, C.; Naso, F.; Spina, G.; Torlorella, P. *J. Org. Chem.* **2001**, 60, 5933. o) García Ruano, J. L.; Alemparte, C.; Aranda, M. T.; Zaruvelo, M. M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 75. p) Han, Z.; Krishnamurthy, D.; Grover, P.; Wilkinson, H. S.; Fang, Q. K.; Su, X.; Lu, Z. H.; Magiera, D.; Senanayake, C. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2032. q) Capozzi, M. A. M.; Cardellicchio, C.; Naso, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1855. r) Turks, M.; Lawrence, A. K.; Vogel, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2783. s) Egami, H.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 8940.

Beaucoup de ces méthodes sont énantiosélectives et consistent en l'oxydation asymétrique de sulfures prochiraux en utilisant par exemple un réactif de Sharpless modifié^{103a}, les *N*-sulfonyloxaziridines^{103e} et les *N*-sulfamyloxaziridines^{103c}, par voie enzymatique^{103b} ou par catalyse asymétrique à l'aide de catalyseurs à base de vanadium^{103i,l,m} ou de fer.^{103s} D'autres méthodes sont diastéréosélectives avec par exemple la substitution nucléophile par des réactifs organométalliques de précurseurs chiraux cycliques tels que les sulfites cycliques^{103d}, les sulfamidites^{103o} ou encore les oxathiazolidineoxydes.^{103q} Enfin, d'autres méthodes diastéréosélectives se basent sur la substitution nucléophile de sulfinates ou analogues portant des auxiliaires chiraux comme les oxazolidinones^{103g} ou le diacétone-*D*-glucose.^{103f,h}

Comme nous l'avons déjà mentionné, pour la suite de notre étude, nous allons avoir besoin de synthétiser le (-)-(*R*)-méthyl-*tert*-butylsulfoxyde et le (+)-(*R*)-méthyl-*para*-tolylsulfoxyde.

D'après l'expérience du laboratoire dans la chimie des sulfoxydes, nous savons que la méthode développée par G. Solladié¹⁰² est très efficace pour la synthèse du (+)-*S*(*R*)-méthyl-*para*-tolylsulfoxyde, c'est donc la seule que nous développerons dans cette partie bibliographique. Beaucoup de méthodes permettent l'accès aux diaryles et aux alkyles aryles sulfoxydes de manière efficace. En revanche, les méthodes permettant la synthèse de dialkyles sulfoxydes comme le (-)-(*R*)-méthyl-*tert*-butylsulfoxyde avec une bonne sélectivité sont beaucoup plus rares c'est pourquoi nous nous limiterons dans la suite de cet exposé bibliographique aux exemples permettant l'accès aux dialkyles sulfoxydes avec efficacité.

II.4.1. Synthèse de sulfoxydes par voie diastéréosélective

Parmi les méthodes diastéréosélectives de synthèse de sulfoxydes chiraux, nous pouvons distinguer deux grandes familles : celles qui procèdent par double substitution de sulfites chiraux cycliques à l'aide d'un nucléophile carboné et celles qui se basent sur la substitution directe de sulfinates ou analogues.

II.4.1.a Synthèse de sulfoxydes par double substitution de sulfites cycliques chiraux

En 1991, le groupe de H. B. Kagan met au point une méthode d'accès efficace aux dialkyles sulfoxydes énantiomériquement purs par double substitution de sulfites cycliques chiraux en présence de réactifs organométalliques.¹⁰⁴

Les sulfites cycliques chiraux **114a** et **114b** sont obtenus de manière hautement diastéréosélective à partir du diol **113**, lui-même dérivé du (*S*)-lactate d'éthyle commercial et peu onéreux (*Schéma II.26*).

¹⁰⁴ a) Rebiere, F.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3659. b) Kagan, H. B.; Rebiere, F. *Synlett* **1990**, 643. c) Rebiere, F.; Samuel, O.; Ricard, L.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5991.

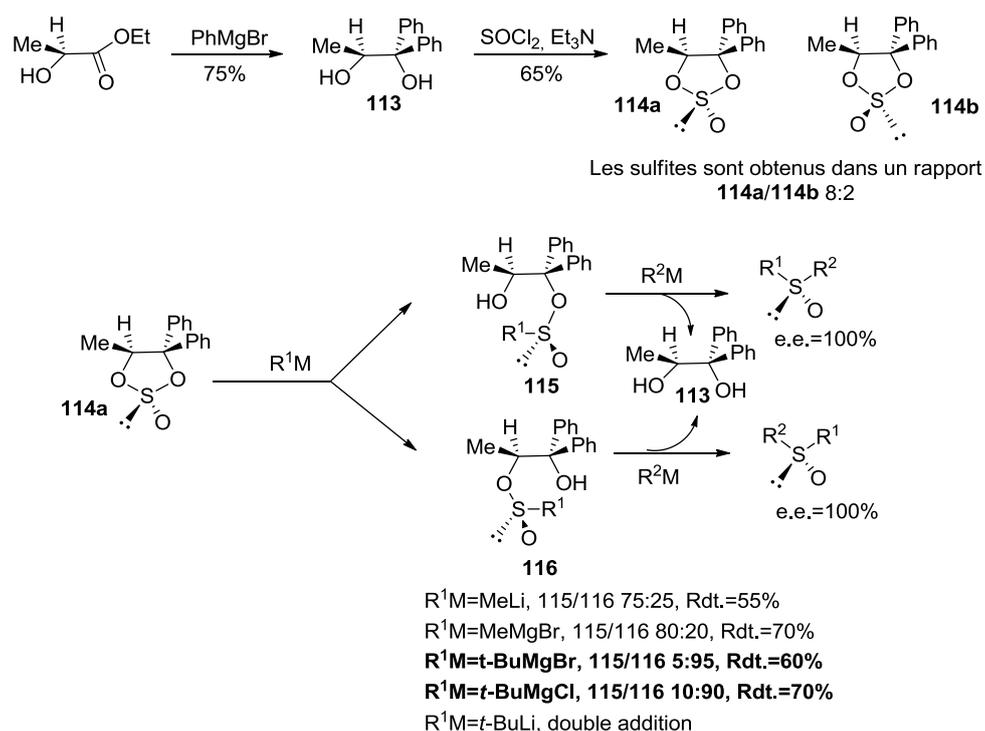


Schéma II.26 : Synthèse de sulfoxydes par double substitution des sulfites cycliques chiraux

Le sulfite majoritaire **114a** est séparé par recristallisations successives dans un mélange cyclohexane/hexane 1:1. Il est ensuite ouvert régiosélectivement par addition d'un réactif organométallique pour conduire au mélange de sulfinate **115/116** dans des rapports variables en fonction de la taille du réactif organométallique utilisé. Le sulfinate majoritaire est à nouveau séparé par recristallisation, cette fois dans le cyclohexane. Enfin, le sulfinate majoritaire recristallisé est substitué par une deuxième espèce organométallique pour conduire au sulfoxyde souhaité et à la récupération du diol chiral **113**. Cette méthode est une approche énantiodivergente qui permet l'accès aux deux énantiomères d'un sulfoxyde donné.

Nous avons utilisé cette méthode pour la préparation du (-)-(*R*)-méthyl-*tert*-butylsulfoxyde avec $R^1M = t\text{-BuMgCl}$ et $R^2M = \text{MeMgBr}$. Il faut ainsi quatre étapes et environ trois semaines pour obtenir le (-)-(*R*)-méthyl-*tert*-butylsulfoxyde énantiomériquement pur en quantité raisonnable (4g) avec un rendement global de 26%.

II.4.1.b Synthèse de sulfoxydes par substitution directe de sulfinate ou analogues

Comme nous l'avons déjà mentionné auparavant, K. K. Andersen fut le premier à mettre au point une méthode d'accès efficace à des sulfoxydes énantio-purs par substitution directe de sulfinate chiraux à l'aide de réactifs organométalliques.⁹⁵ Cette substitution nucléophile de type $\text{S}_{\text{N}}2$ s'effectue avec une complète inversion de la configuration de l'atome de soufre stéréogène (inversion de Walden) comme l'ont démontré par la suite K. Mislow¹⁰⁵, ainsi que C. Mioskowski et G. Solladié (Schéma II.27).¹⁰⁶

¹⁰⁵ a) Axelrod, M.; Bickart, P.; Jacobus, J.; Green, M. N.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4835. b) Mislow, K.; Ternay, A. L.; Melillo, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2329.

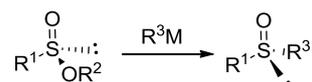


Schéma II.27 : Inversion de Walden lors de l'addition d'un réactif organométallique sur un sulfinate chiral

G. Solladié a ensuite nettement amélioré la méthodologie de K. K. Andersen en optimisant l'étape d'obtention du (-)-(S,S,R,R)-sulfinate de menthyle énantiopur.¹⁰² Nous allons donc utiliser cette voie de synthèse pour accéder au (+)-(R)-méthyl-*para*-tolylsulfoxyde dont nous aurons besoin par la suite.

Cette méthode permet d'obtenir des sulfinate de menthyle énantiomériquement purs avec d'excellents rendements et excès énantiomériques.

Le sulfinate de menthyle est facilement préparé à partir du sel sodé de l'acide *p*-toluènesulfinique. Le sel de sodium de cet acide est tout d'abord activé par du chlorure de thionyle, puis, estérifié à l'aide de (-)-menthol naturel énantiomériquement pur pour aboutir à un mélange de diastéréomères en quantités égales. Par épimérisation dans l'acétone en présence d'une quantité catalytique d'acide chlorhydrique, il est possible de faire cristalliser l'un des deux sulfinate. On obtient ainsi le sulfinate énantiopur avec un excellent rendement de 90% (Schéma II.28).

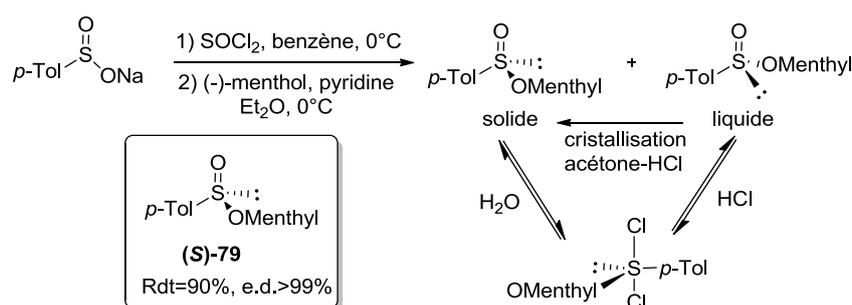


Schéma II.28 : Synthèse du (-)-(S)-sulfinate de menthyle (S)-79 énantiomériquement pur

Cette méthode est très efficace car elle permet d'obtenir 30g de sulfinate de menthyle énantiopur en seulement 3 jours.

Le (+)-(R)-méthyl-*p*-tolylsulfoxyde **117** est ensuite obtenu par substitution du groupement menthol grâce à l'iodure de méthyle magnésium avec une inversion totale de la configuration de l'atome de soufre et un excellent rendement de 90% (Schéma II.29).

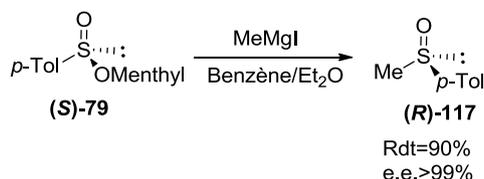


Schéma II.29 : Synthèse du (+)-(R)-méthyl-*p*-tolylsulfoxyde (R)-117 énantiopur

Dans ce contexte, D. A. Evans développe une voie d'accès à des sulfoxydes énantiomériquement purs par addition de réactifs organométalliques sur un analogue de

¹⁰⁶ a) Mioskowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 227. b) Mioskowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3341.

sulfinate chiral.¹⁰⁷ En effet, il utilise l'oxazolidinone **118** comme auxiliaire de chiralité et non un alcool chiral (Schéma II.30). Il obtient une *N*-sulfinyloxazolidinone dans l'une ou l'autre des configurations possibles en fonction du réactif utilisé. Lorsqu'il procède par sulfonylation directe de l'oxazolidinone **118**, il obtient la *N*-sulfinyloxazolidinone intermédiaire dans une configuration (voie a) et lorsqu'il procède par oxydation de la sulfenamide, il accède à l'autre configuration (voie b). Les *N*-sulfinyloxazolidinones intermédiaires sont obtenues sous la forme de deux diastéréomères dont l'un est majoritaire et une chromatographie sur gel de silice est nécessaire pour les séparer. Enfin, la *N*-sulfinyloxazolidinone majoritaire est substituée par un réactif organomagnésien pour conduire au sulfoxyde souhaité dans l'une ou l'autre des deux configurations. L'étape d'addition du réactif organomagnésien s'effectue avec une inversion complète de la configuration de l'atome de soufre. Nous n'avons pas testé cette méthode pour la synthèse du (-)-(*R*)-méthyl-*tert*-butylsulfoxyde en raison des faibles excès diastéréoisomériques et rendements obtenus lors de l'étape de synthèse de la *N*-sulfinyloxazolidinone intermédiaire.

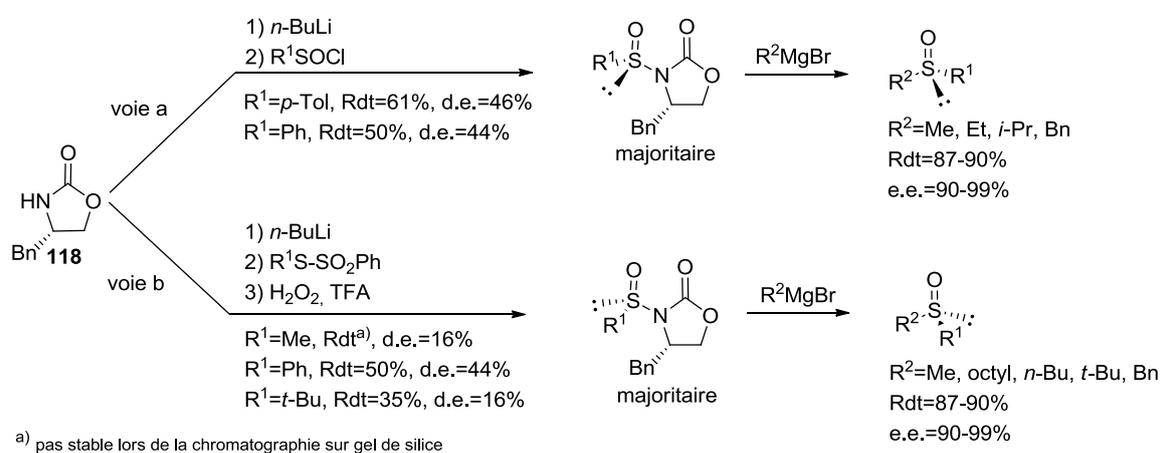


Schéma II.30 : Synthèse de sulfoxydes à partir d'une oxazolidinone chirale **117**

Simultanément, le groupe de N. Khiar développe une méthode d'accès à des sulfoxydes énantiomériquement purs par addition de réactifs de Grignard sur des sulfonates obtenus à partir de la diacétone-D-glucose (DAG). L'étape d'addition du réactif organomagnésien sur le sulfinate s'effectue avec une complète inversion de la configuration de l'atome de soufre stéréogène (Schéma II.31).^{97f,108} Le sulfinate intermédiaire peut être obtenu dans l'une ou l'autre des deux configurations en fonction de la base et du solvant utilisé.

¹⁰⁷ Evans, D. A.; Faul, M. M.; Colombo, L.; Bisaha, J. J.; Clardy, J.; Cherry, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5977.

¹⁰⁸ Llera, J. M.; Fernández, I.; Alcludia, F.; Khiar, N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7299.

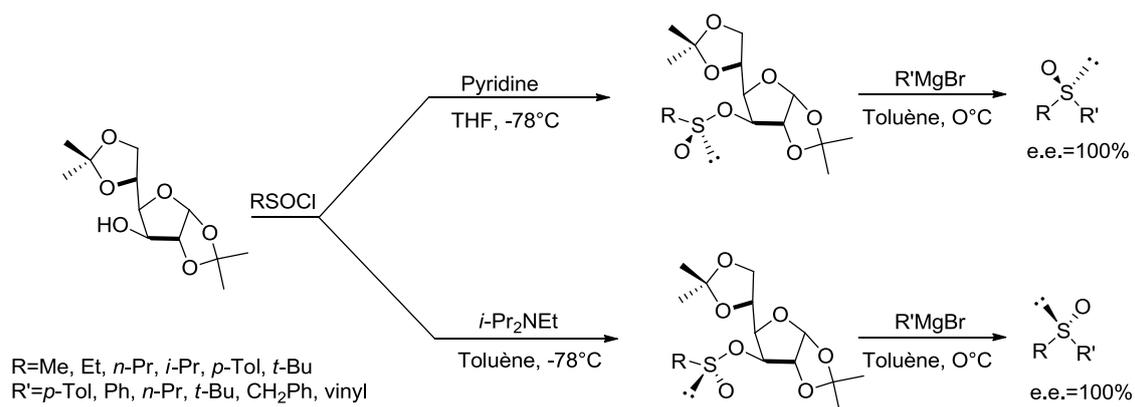


Schéma II.31 : Synthèse de sulfoxydes énantiopurs à partir du diacétone-D-glucose

Nous avons testé cette méthodologie pour synthétiser le (-)-(*R*)-méthyl-*tert*-butylsulfoxyde. Théoriquement, le sulfoxyde souhaité devrait pouvoir être obtenu par traitement du MeSOCl par la base de Hünig pour obtenir le sulfinate de configuration *S* qui après substitution nucléophile par le *t*-BuMgCl devrait fournir le sulfoxyde souhaité de configuration *R*. Cependant l'étape de formation du sulfinate conduit à une faible diastéréosélectivité. Une autre possibilité serait de traiter le *t*-BuSOCl toujours par la base de Hünig pour obtenir le sulfinate *S* qui après substitution nucléophile par le MeMgBr devrait fournir le sulfoxyde souhaité. Le problème est que l'espèce *t*-BuSOCl est instable et que l'étape de purification des sulfinate obtenus dans un mélange de diastéréomères conduit à des produits de dégradation et donc à un très mauvais rendement. C'est pourquoi nous n'avons pas poursuivi l'utilisation de cette méthode pour la synthèse du (-)-(*R*)-méthyl-*tert*-butylsulfoxyde.

Nous avons, dans cette première partie, passé en revue les méthodes diastéréosélectives de synthèse de sulfoxydes chiraux en portant plus particulièrement notre attention sur celles permettant un accès efficace au (-)-(*R*)-méthyl-*tert*-butylsulfoxyde énantiopur. Nous allons dans la partie qui va suivre nous intéresser aux méthodes d'accès à des sulfoxydes chiraux par voie énantiosélective.

II.4.2 Synthèse de sulfoxydes par voie énantiosélective

Les méthodes énantiosélectives de synthèse de sulfoxydes chiraux sont basées sur l'oxydation asymétrique de sulfures prochiraux. Certaines méthodes conduisent directement au sulfoxyde souhaité après oxydation, d'autres conduisent à des sulfinate ou analogues qui devront être substitués par un réactif organométallique pour donner le sulfoxyde souhaité.

Nous allons tout d'abord décrire les méthodes fournissant directement le sulfoxyde souhaité après l'étape d'oxydation énantiosélective.

II.4.2.a Oxydation asymétrique de sulfures prochiraux

Le succès remarquable de l'époxydation de Sharpless d'alcools allyliques a entraîné de multiples applications de l'alcoolate de titane à l'oxydation asymétrique de divers substrats.

Dans ce contexte, les premiers travaux sur l'oxydation asymétrique de sulfures prochiraux sont venus simultanément des groupes de H. B. Kagan^{103a,109} et G. Modena.¹¹⁰

La réaction a été décrite pour la première fois par H. B. Kagan en 1984. Le sulfure prochiral est oxydé par l'hydroperoxyde de *tert*-butyle (TBHP) en présence d'un réactif de Sharpless modifié à savoir, le système Ti(O*i*-Pr)₄/(+)-DET/H₂O (1:2:1) dans le dichlorométhane à -20°C (Schéma II.32).^{103a,109a}

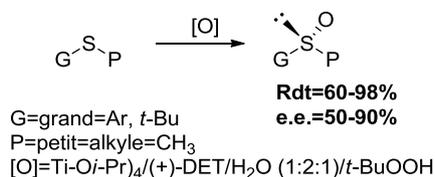


Schéma II.32 : Oxydation asymétrique de sulfures prochiraux par un réactif de Sharpless modifié

L'utilisation du réactif de Sharpless classique, Ti(O*i*-Pr)₄/(+)-DET (1:1) conduit à de faibles excès énantiomériques et à de faibles rendements dus à l'oxydation du sulfoxyde en sulfone. L'ajout d'eau permet d'obtenir de bons excès énantiomériques et de bons rendements. Cependant, cette réaction nécessite l'utilisation d'une quantité stoechiométrique de complexe de titane.

En 1987, le même groupe développe cette réaction en version catalytique en utilisant comme oxydant l'hydroperoxyde de cumène^{109b} et obtient ainsi des excès énantiomériques excellents, allant jusqu'à 96%.

Par cette méthode, la synthèse du (-)-(*R*)-méthyl-*tert*-butylsulfoxyde se fait avec un rendement correct de 72% et un excès énantiomérique modeste de 53%.

¹⁰⁹ a) Pitchen, P.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 24, 1049. b) Zhao, S. H.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *Tetrahedron* **1987**, 43, 5135.

¹¹⁰ a) Di Furia, F.; Modena, G.; Seraglia, R. *Synthesis* **1984**, 325. b) Bortolini, O.; Di Furia, F.; Licini, G.; Modena, G.; Rossi, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 6257. c) Bortolini, O.; Di Furia, F.; Licini, G.; Modena, G.; Rossi, M. *Rev. Heteroat. Chem.* **1988**, 1, 66.

En 1987, le groupe de D. A. Davis démontre le potentiel des *N*-sulfonyloxaziridines chirales pour le transfert d'oxygène sur des sulfures prochiraux.^{103e} Parmi toutes les oxaziridines testées, c'est la *N*-(phénylsulfonyl)(3,3-dichlorocamphoryl)oxaziridine **119** qui donne les meilleurs résultats avec des rendements excellents, allant jusqu'à 95% et des excès énantiomériques satisfaisants de 84 voire 95% (Schéma II.33). De plus, contrairement à la méthode développée par H. B. Kagan qui n'était pas très efficace pour l'oxydation de dialcyles sulfures, l'utilisation des oxaziridines chirales comme agent oxydant est moins dépendante du substrat et conduit à de bons résultats même dans le cas des dialcyles sulfures. D'ailleurs, par cette méthode, le (+)-(*S*)-*tert*-butylsulfoxyde est obtenu avec un bon rendement (84%) et un excellent excès énantiomérique (94%). L'inconvénient majeur de cette méthode est qu'elle nécessite l'utilisation d'un équivalent d'oxaziridine chirale.

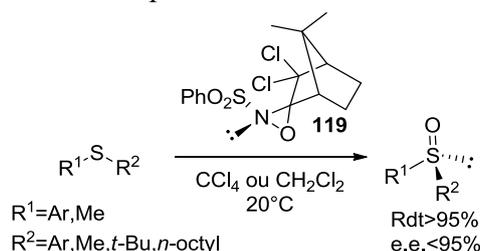


Schéma II.33 : Oxydation asymétrique de sulfures prochiraux à l'aide de la *N*-(phénylsulfonyl)(3,3-dichlorocamphoryl)oxaziridine **119**

Une autre méthodologie employant des oxaziridines chirales a récemment été développée dans notre laboratoire par G. Hanquet. Il s'agit d'un transfert d'oxygène promu par un acide protique à partir de *N*-dialkylbinaphtyloxaziridines (Figure II.7) sur des sulfures prochiraux. Cette méthode nécessite également une quantité stoechiométrique d'oxaziridine qui peut cependant être recyclée après la réaction.¹¹¹

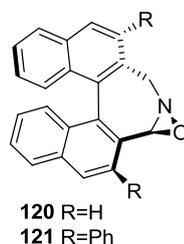


Figure II.7 : *N*-dialkylbinaphtyloxaziridines

Une dernière méthode d'oxydation asymétrique de sulfures prochiraux conduisant directement à des sulfoxydes énantio-purs est l'oxydation enzymatique ou microbiologique. En effet, certaines enzymes ont la possibilité d'effectuer des oxydations stéréospécifiques par contrôle de l'orientation du substrat. L'application de ce type de méthode à la synthèse de sulfoxyde date du début des années 80.¹¹²

En 1992, le groupe de S. Colonna utilise l'enzyme cyclohexanone mono-oxygénase (CMO) isolée d'*Acinetobacter* NCIB 9871 pour oxyder des sulfures prochiraux en utilisant une quantité stoechiométrique de TBHP ou d'eau oxygénée.¹¹³ Cette méthode basée sur

¹¹¹ Akhatou, A.; Rahimi, M.; Cheboub, K.; Ghosez, L.; Hanquet, G. *Tetrahedron* **2007**, 63, 6232.

¹¹² Light, D. R.; Waxman, D. J.; Walsh, C. T. *Biochemistry* **1982**, 21, 2490.

¹¹³ a) Carrea, G.; Redigolo, B.; Riva, S.; Colonna, S.; Gaggero, N.; Battistel, E.; Bianchi, D. *Tetrahedron Asymmetry* **1992**, 2, 1063.

l'orientation du substrat par l'enzyme face à l'oxydant est très dépendante de la structure du sulfure engagé. Pour la préparation du (-)-(R)-méthyl-*tert*-butylsulfoxyde, cette méthode s'est avérée efficace puisqu'il est obtenu avec un excès énantiomérique de 99%.^{107d}

Nous allons maintenant nous intéresser aux méthodes de synthèse de sulfoxydes chiraux par oxydation asymétrique d'un thioether prochiral suivie de l'addition d'un réactif organométallique sur le sulfinat ou analogue résultant.

II.4.2.b Oxydation asymétrique de sulfures prochiraux suivie de la substitution nucléophile de thiosulfinates ou analogues énantiomériquement purs

Ce type de méthode fait intervenir une étape énantiosélective d'oxydation d'un sulfure prochiral pour obtenir un intermédiaire de type sulfinat ou analogue suivie de l'addition d'un réactif organométallique qui s'effectue avec une complète inversion de la configuration de l'atome de soufre stéréogène.

F. Naso a mis au point une méthode de synthèse de sulfoxydes énantiomériquement purs en deux étapes.¹¹⁴ La première étape consiste en l'oxydation asymétrique de sulfures prochiraux porteurs d'un bon groupe partant, à savoir, les thiométhylphosphonates qui sont des produits commerciaux. Le groupement phosphonate se comporte comme un groupe partant lors de la deuxième étape qui consiste en l'addition d'un réactif de Grignard pour conduire au sulfoxyde souhaité. L'étape d'oxydation énantiosélective se fait dans les conditions développées par S. Uemura pour l'oxydation de thioéthers.¹¹⁵ Ainsi, les thiométhylphosphonates sont oxydés par le TBHP en présence du système catalytique Ti(Oi-Pr)₄/(+)-1,1'-bi-2-naphtol (BINOL)/H₂O (1:2:20). A l'issue de cette étape d'oxydation énantiosélective, les sulfinylméthylphosphonates sont obtenus avec d'excellents excès énantiomériques, jusqu'à 98% et de bons rendements, jusqu'à 86%. Il s'en suit la substitution nucléophile de ces sulfinylméthylphosphonates par addition de réactifs de Grignard qui se fait avec une complète inversion de la configuration de l'atome de soufre. Il n'y a pas de perte d'énantiosélectivité au cours de cette étape mais les rendements sont inférieurs à 60% ce qui reste modeste. Pour la synthèse du (-)-(R)-méthyl-*tert*-butylsulfoxyde, cette étape de substitution nucléophile se fait avec un rendement de seulement 15% c'est pourquoi nous n'avons pas utilisé cette méthode (Schéma II.34).

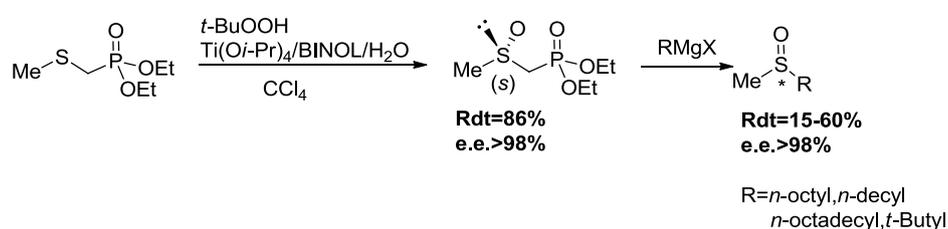


Schéma II.34 : Synthèse de sulfoxydes énantiomériquement purs à partir de sulfinylméthylphosphonates

b) Ottolina, G.; Pasta, P.; Carrea, G.; Colonna, S.; Dallavalle, S.; Holland, H. L. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, 6, 1375. c) Colonna, S.; Gaggero, N.; Manfredi, A.; Casella, L.; Gullotti, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1123. d) Colonna, S.; Gaggero, N.; Pasta, P.; Ottolina, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 2303.

¹¹⁴ a) Cardellicchio, C.; Fracchiolla, G.; Naso, F.; Tortorella, P. *Tetrahedron* **1999**, 55, 525. b) Ammunziata, M.; Capozzi, M.; Cardellicchio, C.; Fracchiolla, G.; Naso, F.; Tortorella, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4708.

¹¹⁵ a) Komatsu, N.; Nishibayashi, Y.; Sugita, T.; Uemura, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5391. b) Komatsu, N.; Hashizume, M.; Sugita, T.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4529.

Sur le même principe, J. A. Ellman développe une méthode d'oxydation énantiosélective du di-*tert*-butyldisulfure commercial et peu onéreux pour obtenir le *tert*-butyl-*tert*-butanethiosulfinate énantio enrichi. Le groupe partant sera ici le groupement *tert*-butylthiol (très odorant !) lors de l'étape de formation du sulfoxyde par addition d'un réactif organométallique. L'étape d'oxydation énantiosélective se fait par l'eau oxygénée en présence d'une quantité catalytique d'un complexe de vanadium et d'un ligand chiral développé par C. Bolm.¹¹⁶ Il utilise ensuite cet intermédiaire thiosulfinate pour la synthèse de dérivés *tert*-butylsulfiniques dont le (+)-(*S*)-méthyl-*tert*-butylsulfoxyde (Schéma II.35).¹¹⁷

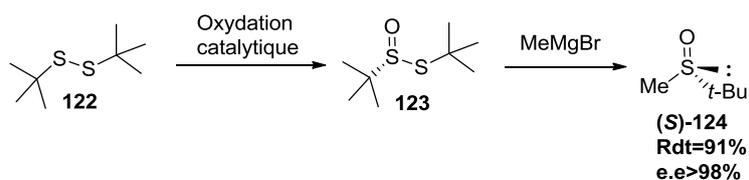


Schéma II.35 : Synthèse du (+)-(*S*)-méthyl-*tert*-butylsulfoxyde par la méthode de J. A. Ellman

L'oxydant utilisé est l'eau oxygénée en présence d'une quantité catalytique d'un complexe vanadium-base de Schiff. Les meilleurs rendements et sélectivités (98% et 91% respectivement) sont obtenus lorsque la réaction est réalisée à température ambiante en milieu biphasique eau/chloroforme avec 0.25 mol% de VO(acac)₂ et 0.26 mol% du ligand **125** (Schéma II.36). Le thiosulfinate (*R*)-**123** peut être obtenu énantiomériquement pur par recristallisation dans l'hexane.

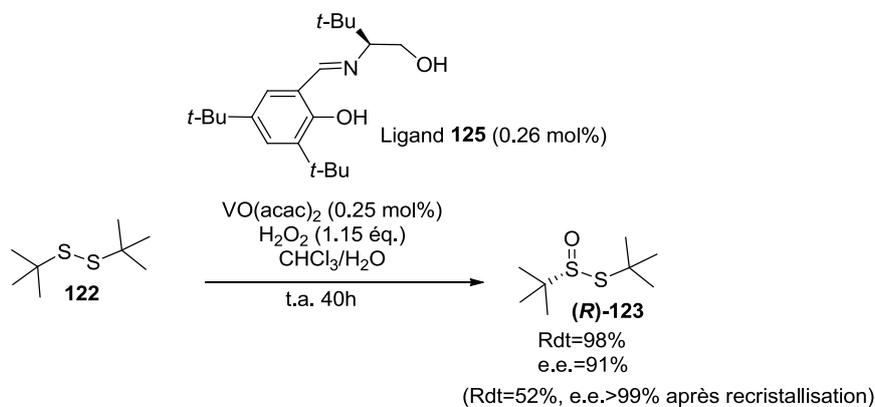


Schéma II.36 : Oxydation énantiosélective du di-*tert*-butyldisulfure

Cette méthode développée par J. A. Ellman présente le désavantage de nécessiter un milieu biphasique, ce qui a pour conséquence une difficulté de reproductibilité et d'élargissement à grande échelle. De plus, l'énantiomère du ligand **125** nécessaire pour synthétiser le (*R*)-méthyl-*tert*-butyle sulfoxyde n'est pas commercialement disponible.

Le groupe de J. A. Ellman a lui-même reconnu les problèmes de reproductibilité inhérents à cette méthodologie, c'est pourquoi il publie un peu plus tard une version modifiée plus facile à mettre en œuvre.¹¹⁸ Il propose ainsi de nouvelles conditions expérimentales,

¹¹⁶ Bolm, C.; Bienewald, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2640.

¹¹⁷ Cogan, D. A.; Liu, G.; Kim, K.; Backes, B. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011.

¹¹⁸ Weix, D. J.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1317.

l'oxydation du di-*tert*-butyldisulfure se fait cette fois dans l'acétone et en présence d'un autre ligand base de Schiff **126** décrit par E. N. Jacobsen et R. T. Ruck.¹¹⁹ Le contrôle de l'énantiosélectivité se fait par addition très lente de l'eau oxygénée au mélange di-*tert*-butyldisulfure/VO(acac)₂/ligand **126** à 0°C. Les conditions réactionnelles sont plus reproductibles mais l'énantiosélectivité est plus faible avec un excès énantiomérique de 86% (Schéma II.37). Cependant, l'excès énantiomérique peut être amené à 99% par recristallisations successives dans l'hexane.

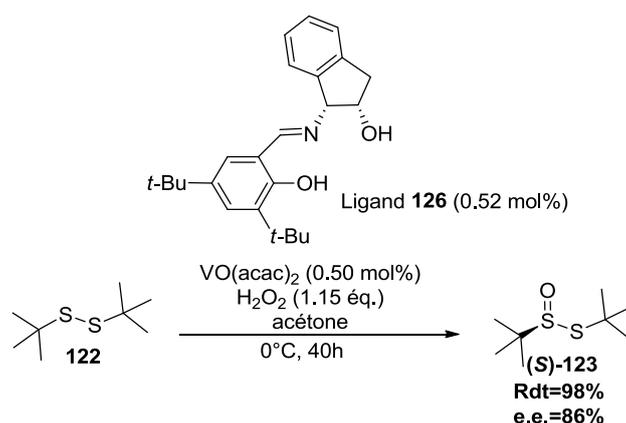


Schéma II.37 : Nouvelles conditions d'oxydation énantiosélective du di-*tert*-butyldisulfure **122** avec la base de Schiff **126**

Le ligand **126** est préparé par condensation entre le (1*R*, 2*S*)-(-)-*cis*-amino-2-indanol et le 3,5-di-*tert*-butylsalicylaldéhyde tous deux commerciaux, dans l'éthanol. Cet aminoalcool est commercial sous ses deux formes énantiomères ce qui permet d'obtenir le *tert*-butylméthylsulfoxyde dans les deux configurations *R* et *S*.

Finalement, pour accéder au (-)-(*R*)-méthyl-*tert*-butylsulfoxyde souhaité (**R**)-**124**, il suffit d'effectuer l'addition nucléophile du bromure de méthyle magnésium sur le (*S*)_s-*tert*-butanethiosulfinate (**S**)-**123** (Schéma II.38).

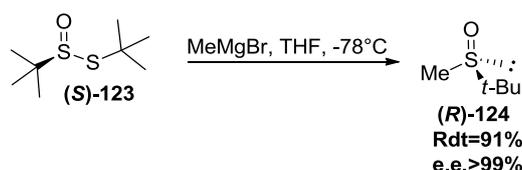


Schéma II.38 : Synthèse du (-)-(*R*)-*tert*butylsulfoxyde (**R**)-**124**

Cette méthode présente plusieurs avantages : tout d'abord, elle permet de synthétiser de grandes quantités de sulfoxyde énantiomériquement pur rapidement, en deux étapes. De plus, la simplicité opérationnelle suite à l'amélioration des conditions réactionnelles en fait une méthode de choix pour synthétiser des dérivés *tert*-butylsulfinyliques. Par exemple, J. A. Ellman publie en 2005 la préparation du (*R*)_s-(+)-2-méthyl-2-propanesulfonamide à l'échelle de la mole.¹²⁰

¹¹⁹ Ruck, R. T.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2882.

¹²⁰ Weix, D. A.; Ellman, J. A. *Organic Synthesis* **2005**, *82*, 157.

Le désavantage majeur de cette méthode est le grand nombre de recristallisations à effectuer pour obtenir le *tert*-butyl-*tert*-butanethiosulfinate (**S**)-**123** énantiomériquement pur. En effet, au lieu de recristalliser deux fois dans l'hexane comme indiqué dans le protocole expérimental,¹²⁰ il faut recristalliser six à sept fois pour obtenir le produit énantiopur avec un rendement de seulement 40%.

Cette méthodologie reste toutefois, de par ses nombreux avantages, notamment en termes de rapidité de synthèse, la méthode que nous avons choisie pour synthétiser le (-)-(*R*)-méthyl-*tert*-butylsulfoxyde.

Nous allons maintenant nous intéresser à la synthèse des différents partenaires de couplage et à la mise au point des conditions réactionnelles pour la réaction de type Reformatsky diastéréosélective initiée par l'iodure de samarium.

Nous commenterons ensuite les résultats obtenus avec les différentes aldimines testées.

II.5 Résultats obtenus lors de la réaction de type Reformatsky entre les précurseurs chiraux **46a** et **46b** et différentes imines

II.5.1 Synthèse des précurseurs chiraux : les γ -bromo- β -céto-sulfoxydes **46a** et **46b**

Les γ -bromo- β -céto-sulfoxydes **46a** et **46b** ont été synthétisés selon le protocole décrit par P. Bravo (Schéma II.39).¹²¹ Cette méthode consiste à condenser l'anion lithié des sulfoxydes énantiopurs (**R**)-**124** et (**R**)-**117** sur le 2-bromopropionate de méthyle commercial pour obtenir les γ -bromo- β -céto-sulfoxydes **46a** et **46b** avec d'excellents rendements.

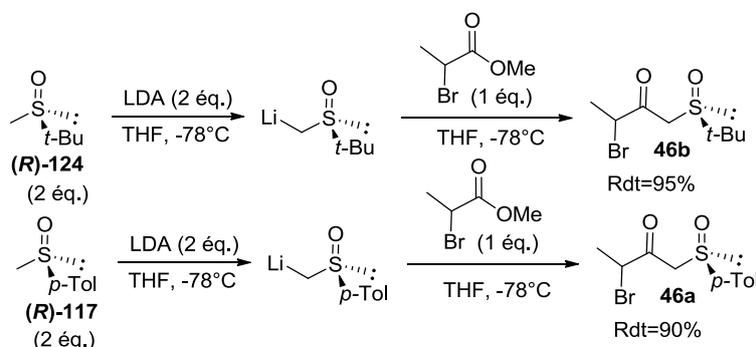


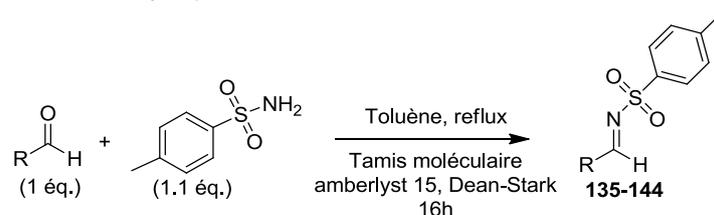
Schéma II.39 : Synthèse des précurseurs chiraux selon la méthode décrite par P. Bravo

Les anions α -sulfinyl lithiés sont obtenus par déprotonation d'un proton en α du sulfoxyde avec de la LDA. Comme il a été mentionné précédemment, les sulfoxydes ont la capacité remarquable de stabiliser une charge négative en α . Cette réaction nécessite l'utilisation de deux équivalents d'anion α -sulfinyl lithié car le β -céto-sulfoxyde formé possède des protons en α du sulfoxyde qui sont plus acides que ceux présents sur le sulfoxyde de départ.

Les γ -bromo- β -céto-sulfoxydes **46a** et **46b** ont ensuite été testés dans une réaction de type Reformatsky asymétrique avec des imines variées différemment protégées.

¹²¹ Bravo, P.; Resnati, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5601.

Tableau II.2 : Synthèse des sulfonylimines



Entrée	R	Rendement (%)
1	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	98 135
2	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	98 136
3	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	98 137
4	C ₆ H ₅	90 138
5	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	95 139
6		90 140
7	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	95 141
8	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄	90 142
9	<i>o</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	97 143
10	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	90 144

Les sulfonylimines **135-144** sont obtenues avec d'excellents rendements, supérieurs à 90% et sont ensuite purifiées par trituration dans le pentane. Elles seront utilisées pour la suite sans purification supplémentaire.

II.5.2.c Synthèse d'une phosphinoylimine

La phosphinoylimine **146** est préparée par condensation entre le benzaldéhyde et le diphenylphosphine amide dans un mélange CH₂Cl₂/Et₂O et en présence d'acide *p*-tolylsulfonique. L'intermédiaire phosphoré **145** est ainsi obtenu avec un rendement de 89% après une simple filtration. Le groupement tosylé est ensuite éliminé en milieu basique dans l'acétonitrile pour donner après filtration et rinçage à l'acétonitrile, la phosphinoylimine **146** avec un rendement de 91% (Schéma II.40).¹²⁴

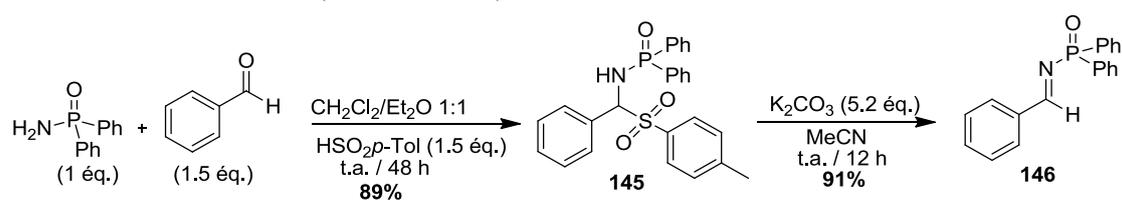


Schéma II.40 : Synthèse de la phosphinoylimine **146**

II.5.3 Mise au point des conditions réactionnelles

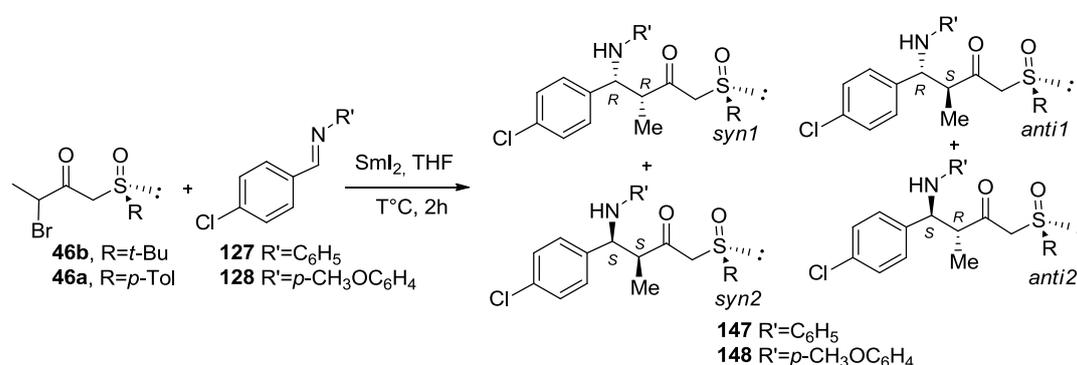
L'iodure de samarium est le métal qui avait donné les meilleurs résultats en termes de rendements et de sélectivités lors des précédents travaux du laboratoire sur la synthèse des motifs 1,3-diols *syn, syn* et *syn, anti* (cf. Chapitre I, paragraphe I.3.3, p.19). Nous avons donc décidé de l'utiliser pour mettre au point les conditions opératoires de la réaction de type Reformatsky asymétrique.

¹²⁴ Desrosiers, J. N.; Côté, A.; Boezio, A.; Charrette, A. B. *Org. Synth.* **2006**, 83, 5.

Nous avons commencé par étudier cette réaction avec les aldimines non activées **127** et **128**, protégées par des groupements classiques PMP ou phényle. Nous avons également testé deux types de γ -bromo- β -céto-sulfoxydes **46a** et **46b** avec des substituants *para*-tolyle et *tert*-butyle à différentes températures pour en étudier l'influence sur le rendement mais surtout sur la sélectivité.

Dans la suite de cette étude, nous avons considéré que la configuration relative et absolue des stéréoadduits de Reformatsky découlerait des précédents résultats du laboratoire (cf. Chapitre I, paragraphe I.3.3, p. 19). Nous discuterons en fin de chapitre de la configuration absolue et relative réellement obtenue et de l'aspect mécanistique de la réaction de type Reformatsky asymétrique.

Tableau II.3 : Etude des conditions réactionnelles pour la réaction de type Reformatsky^a



Entrée	R	R'	T (°C)	syn/anti ^b	syn1/syn2 ^b	anti1/anti2 ^b	Rdt (%) ^c
1	46b	C ₆ H ₅	-78°C	70:30	80:20	80:20	57 147
2	46b	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	-78°C	75:25	98:2	90:10	65 148
3	46b	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	-100°C	75:25	98:2	90:10	53 148
4	46a	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	-78°C	89:11	98:2	50:50	30 148
5	46b	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	-78°C	75:25	98:2	85:15	26 ^d 148
6	46b	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	-78°C	79:21	98:2	85:15	40 ^e 148

a) Les réactions ont été effectuées sur 0.80 mmol du précurseur chiral **46**. b) Rapport déterminé par analyse du spectre RMN ¹H du produit brut. c) Rendements isolés après chromatographie sur gel de silice. d) Réaction réalisée en présence de Sc(OTf)₃ (10 mol %). e) Réaction réalisée en présence de Yb(OTf)₃ (10 mol %).

L'utilisation des aldimines **127** et **128** protégées différemment avec le γ -bromo- β -céto-sulfoxyde **46b** conduisent aux stéréoadduits de Reformatsky correspondants avec des sélectivités *syn/anti* similaires respectivement de 70:30 et 75:25. Les énantiosélectivités *syn1/syn2* et *anti1/anti2* sont également du même ordre de grandeur avec 80:20, 80:20 et 98:2, 90:10 respectivement et les rendements sont corrects (*entrées 1 et 2, tableau II.3*).

Un abaissement de la température à -100°C ne conduit pas à une amélioration de la sélectivité *syn/anti* avec un rapport inchangé de 75:25, l'énantiosélectivité n'est pas améliorée non plus et le rendement est à peine plus faible avec 53% (*entrée 3, tableau II.3*).

L'utilisation du γ -bromo- β -céto-sulfoxyde **46a** substitué par le groupement *p*-tolyle à la place du *tert*-butyle sur le sulfoxyde conduit à une meilleure sélectivité *syn/anti* de 89:11. Par contre, l'énantiosélectivité *anti1/anti2* chute avec un rapport 50:50 ainsi que le rendement avec seulement 30% en produit formé (*entrée 4, tableau II.3*).

L'ajout d'acides de Lewis comme $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ et $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ n'a permis d'augmenter ni le rendement ni la diastéréosélectivité ni l'énantiosélectivité (*entrées 5 et 6, tableau II.5*).

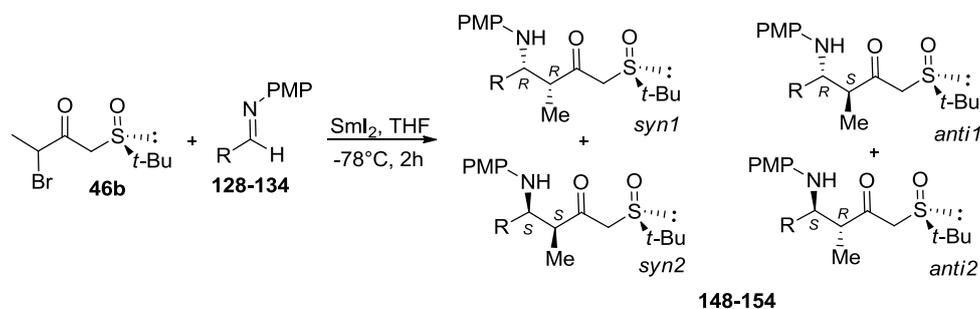
Les résultats compilés dans le *tableau II.3* nous permettent de déduire que la réaction de type Reformatsky fonctionne de manière optimale d'un point de vue diastéréosélectif et énantiosélectif à -78°C , avec le γ -bromo- β -cétosulfoxyde substitué par un groupement *tert*-butyle **46b**, en absence d'acide de Lewis et avec l'aldimine protégée par un groupement PMP. Nous allons donc utiliser ces conditions pour étudier la réaction avec différentes imines, des aldimines hétérocycliques, aliphatiques linéaires, aromatiques substituées par différents groupements (électro-donneurs, électro-attracteurs, halogènes...). Nous allons également faire varier le groupement protecteur de l'imine en utilisant des imines plus activées comme les sulfonylimines ou une phosphinoylimine.

II.5.4 Réaction de type Reformatsky avec des aldimines (hétéro)aromatiques et aliphatiques

II.5.4.a Résultats obtenus avec les imines « non activées »

Les essais ont été réalisés en utilisant l'iodure de samarium et le γ -bromo- β -cétosulfoxyde substitué par un groupement *tert*-butyle **46b**. Diverses aldimines protégées par un groupement PMP « non activant » **128-134** ont alors été testées dans cette réaction réalisée à -78°C dans le THF (*Tableau II.4*).

Tableau II.4 : Résultats obtenus lors de la réaction de Reformatsky avec des imines non activées



Entrée	R	Imine	syn/anti ^a	syn1/syn2 ^a	anti1/anti2 ^a	Rdt (%) ^b
1	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	128	75:25	98:2	90:10	65 148
2	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	129	75:25	98:2	90:10	34 149
3	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	130	75:25	90:10	90:10	52 150
4	C ₆ H ₅	131	60:40	-	90:10	10 151
5	Furane	132	60:40	98:2	95:5	28 152
6	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	133	70:30	98:2	50:50	59 153
7	(CH ₃) ₂ CH	134	60:40	98:2	98:2	38 154

a) Ratio déterminé par RMN ¹H du produit brut. b) Rendement isolé pour l'ensemble des diastéréomères après purification sur gel de silice.

L'aldimine **128** substituée par un atome de chlore en *para* conduit à une bonne diastéréosélectivité *syn/anti* de 75:25, à une excellente énantiosélectivité *syn1/syn2* de 98:2 et à un rendement correct de 65% (*Entrée 1, Tableau II.4*).

Les aldimines **129,130** substituées par un groupement électro-attracteur (NO₂) ou électro-donneur (OCH₃) conduisent à des sélectivités *syn/anti* similaires de 75:25 avec une chute de rendement dans le cas du groupement NO₂ (*entrées 2 et 3, tableau II.4*). Dans les deux cas, l'énantiosélectivité *syn* est excellente (98:2 et 90:10).

En revanche, l'utilisation d'une imine dérivée du benzaldéhyde **131** fait chuter la sélectivité avec un rapport *syn/anti* de seulement 60:40 et un rendement assez faible de 10%. Dans ce cas, la sélectivité *syn1/syn2* n'a pu être déterminée par analyse du spectre RMN ¹H du produit brut en raison d'une superposition des signaux correspondant aux différents diastéréoisomères (*entrée 4, tableau II.4*).

Quant à l'aldimine hétérocyclique **132**, elle ne conduit pas à une sélectivité exceptionnelle avec un rapport *syn/anti* de 60:40 et un rendement qui reste faible 28% (*entrée 5, tableau II.4*).

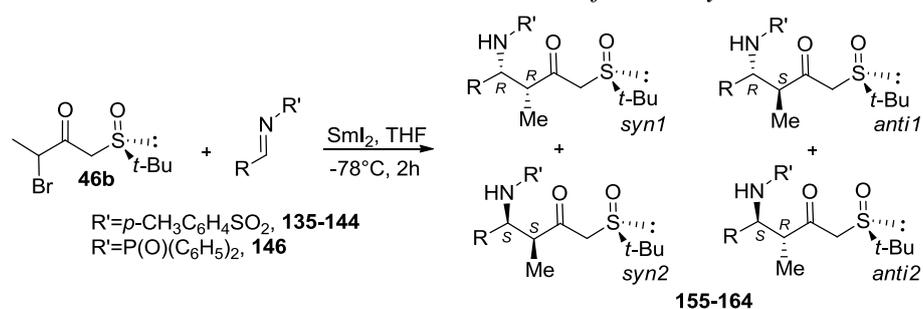
Les aldimines aliphatiques linéaires **133, 134** synthétisées *in situ* ne donnent pas de meilleurs résultats que les aldimines aromatiques en termes de sélectivité et de rendement contrairement à ce qui avait pu être observé pour cette même réaction avec des aldéhydes qui conduisaient à une sélectivité *syn/anti* excellente de 98:2 (*cf. chapitre I, paragraphe I.3.3, p 19*) (*entrées 6 et 7, tableau II.4*).

Les résultats obtenus avec les aldimines porteuses d'un groupement PMP non activant sont corrects avec des sélectivités moyennes à bonnes et des rendements acceptables. Cependant, afin d'améliorer le rendement, nous avons tout de même voulu tester des aldimines plus réactives, activées par des groupements protecteurs électro-attracteurs. C'est pourquoi nous avons étudié la réactivité des sulfonylimines et d'une phosphinoylimine dans cette réaction. Ce type d'imine présente une réactivité plus proche de celle des aldéhydes et devrait conduire à de meilleurs rendements et sélectivités.

II.5.4.b Résultats obtenus avec les imines « activées »

Nous avons donc appliqué les conditions décrites précédemment à des imines plus activées, les sulfonylimines et phosphinoylimines. En raison de l'instabilité des sulfonylimines aliphatiques linéaires, nous avons limité notre étude à des composés aromatiques (Tableau II.5).

Tableau II.5 : Résultats obtenus lors de la réaction de Reformatsky avec des imines activées



Entrée	R	R'	Imine	syn/anti ^a	syn1/syn2 ^a	anti1/anti2 ^a	Rdt (%) ^b
1	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂	135	100:0	85:15	-	72 155
2	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂	136	100:0	85:15	-	68 156
3	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂	137	100:0	89:11	-	50 157
4	C ₆ H ₅	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂	138	100:0	90:10	-	40 158
5	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂	139	79:21	72:28	70:30	53 159
6	Thiophène	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂	140	100:0	80:20	-	50 160
7	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂	143	- ^d	- ^d	- ^d	62 161
8	<i>o</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂	144	- ^d	- ^d	- ^d	55 162
9	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂	141	72:28	80:20	100:0	47 ^c 163
10	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂	142	55:45	100:0	100:0	50 ^c 164
11	C ₆ H ₅	P(O)(C ₆ H ₅) ₂	146	- ^e	- ^e	- ^e	- ^e

a) Déterminé par RMN ¹H du produit brut. b) Rendement pour l'ensemble des diastéréomères après purification sur gel de silice. c) Rendement pour le diastéréomère majoritaire isolé. d) Les rapports entre les différents diastéréoisomères n'ont pas pu être déterminés par RMN ¹H. e) Pas de réaction observée.

Les résultats obtenus avec des sulfonylimines aromatiques substituées par un groupement halogène en *para* **135-137** sont excellents avec une sélectivité totale en faveur des composés *syn* et une très bonne énantiosélectivité *syn1/syn2* (entrées 1,2,3, tableau II.5). Les rendements sont également très corrects (50-72%).

Lorsque la sulfonylimine **138** n'est pas substituée sur le groupement aromatique, la sélectivité *syn* reste totale toujours avec une excellente énantiosélectivité *syn1/syn2* de 90:10. En revanche, le rendement chute légèrement avec seulement 40% (entrée 4, tableau II.5).

L'utilisation d'une sulfonylimine **139** substituée en *para* par un groupement électrodonneur (OCH₃) fait chuter la diastéréosélectivité et l'énantiosélectivité (entrée 5, tableau II.5). En effet, quatre diastéréomères sont obtenus dans un rapport *syn/anti* 79:21, *syn1/syn2* 72:28, *anti1/anti2* 70:30.

Pour l'aldimine hétérocyclique **140**, la sélectivité est totale en faveur du composé *syn* avec une bonne énantiosélectivité *syn1/syn2* de 80:20. Le rendement est similaire à ceux obtenus avec les imines substituées par un groupement halogène en *para* (50%) (entrée 6, tableau II.5).

Les essais réalisés avec les aldimines substituées par un groupement électro-attracteur ou électro-donneur en *ortho* **143-144** conduisent à l'obtention de quatre diastéréoisomères. Les rapports diastéréoisomériques n'ont pas pu être déterminés de manière précise par l'analyse du spectre RMN ^1H du produit brut en raison d'une superposition des signaux correspondant aux différents diastéréoisomères. De plus, il n'a pas été possible de les séparer par chromatographie sur colonne de silice mais les rendements en mélange de diastéréoisomères sont pour autant corrects (*entrées 7, 8, Tableau II.5*).

Nous avons ensuite testé la réaction avec des sulfonylimines substituées par des groupements électro-attracteurs de type NO_2 et CN en *para* **141** et **142** (*entrées 9, 10, Tableau II.5*). Nous n'avons pas obtenu les β -céto-amines souhaitées mais les β -céto-alcools **163** et **164**. En effet, il semblerait que les aldimines **141** et **142** se soient hydrolysées en aldéhydes dans le milieu réactionnel et non auparavant comme en attestent les vérifications effectuées par RMN ^1H et ^{13}C , IR et mesure des points de fusion. Les β -céto-alcools **163** et **164** (*Figure II.8*) ont ainsi été obtenus sous la forme de trois diastéréoisomères avec des rapports diastéréomériques corrects dans le cas de l'aldimine **141** et moyens pour l'aldimine **142**, 72:28 et 55:45 respectivement. Le diastéréoisomère majoritaire a cependant pu être isolé facilement par chromatographie sur colonne de gel de silice.

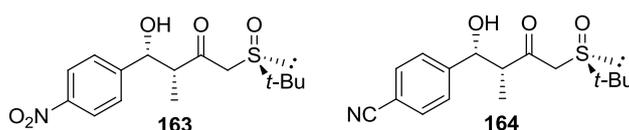


Figure II.8 : β -cétoalcools **163** et **164** obtenus lors de la réaction de Reformatsky avec les aldimines **140** et **141**

Enfin, nous avons voulu tester une imine activée mais protégée différemment, la phosphinoylimine **146**. Nous avons dans ce cas récupéré quantitativement l'imine de départ ainsi que le produit de réduction du composé **46b** (*Figure II.9*) (*entrée 11, Tableau II.5*).

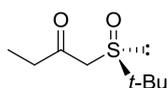


Figure II.9 : Produit de réduction du composé **46b**

A ce stade, nous avons encore un mélange des stéréoaduits de Reformatsky avec, dans les meilleurs des cas, deux diastéréoisomères en particulier dans le cas de l'utilisation des benzaldimines *para*-substituées par un halogène **135-137**. Cependant, il est à noter que les rendements et sélectivités obtenus avec les sulfonylimines aromatiques et hétéro-aromatiques sont meilleurs que pour les aldimines protégées par un groupement PMP.

Compte tenu de l'expérience du laboratoire en matière de purification de ces composés, nous avons décidé de poursuivre vers l'accès aux motifs 2-méthyl-1,3-aminoalcools *syn* et *anti* par réduction diastéréosélective de ces stéréoaduits. En effet, il est souvent plus facile de séparer les diastéréoisomères après réduction. Nous avons tout de même, dans la plupart des cas, pu isoler une petite quantité du diastéréoisomère majoritaire ce qui nous a permis la caractérisation complète de l'espèce formée.

II.6 Vers la synthèse du motif 2-méthyl-1,3-aminoalcool

II.6.1 La réduction diastéréosélective des β -cétoalcoyles

Afin d'accéder aux stéréotriades *syn* et *anti* à partir des stéréoaduits de Reformatsky **155-157**, il faut réduire sélectivement la cétone en β du sulfoxyde. Nous avons pour cela utilisé la réduction stéréocontrôlée par le DIBAL-H ou par le DIBAL-H assisté d'un acide de Lewis. Cette méthode de réduction stéréocontrôlée a largement prouvé son efficacité lors des travaux réalisés au sein de notre groupe de recherche.

La réduction des β -cétoalcoyles a été décrite pour la première fois en 1979 par M. Cinquini, il utilise alors le NaBH_4 et le LiAlH_4 comme agents réducteurs.¹²⁵ Ce procédé a ensuite été étendu à d'autres agents réducteurs par G. Solladié.⁵⁶ Ainsi, lorsque la réduction du β -cétoalcoyle est réalisée par le DIBAL-H seul, le β -hydroxysulfoxyde de configuration relative *anti* est obtenu. En revanche, lorsque la réduction est effectuée par le DIBAL-H assisté d'un agent chélatant, en l'occurrence, un halogénure de zinc, le β -hydroxysulfoxyde de configuration relative *syn* est obtenu (Schéma II.41).

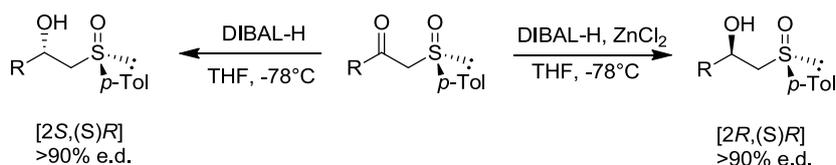


Schéma II.41 : Réduction diastéréosélective de β -hydroxysulfoxydes

La sélectivité observée lors de ces réactions de réduction peut s'expliquer en considérant les interactions déstabilisantes au niveau des états de transition.⁵⁷

II.6.1.a Réduction par le DIBAL-H seul

Le caractère oxophile de l'aluminium permet d'envisager une complexation de ce dernier avec l'oxygène du groupement sulfoxyde très riche en électrons et avec le carbonyle. Partant de cette hypothèse, deux états de transition peuvent être envisagés (I) et (II) dans lesquels l'atome d'aluminium est hybridé dsp^3 (Schéma II.42).

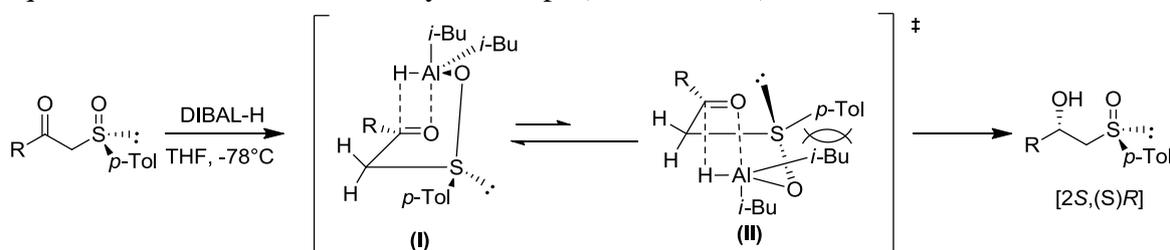


Schéma II.42 : Mécanisme de la réduction par le DIBAL-H seul

L'état de transition (I) est plus favorable car le groupement *p*-tolyle se trouve en position pseudo-équatoriale, alors que dans (II), il se trouve en position pseudo-axiale moins

¹²⁵ Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, P. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1687.

favorable du fait de l'encombrement stérique et des interactions 1,3-diaxiales avec le groupement *i*-butyl du DIBAL-H. Le transfert d'hydrure s'effectue donc plus favorablement par l'état de transition (**I**) de façon intramoléculaire et conduit au diastéréoisomère [2*S*,(*S*)*R*].

II.6.1.b Réduction par le DIBAL-H en présence d'un agent chélatant

En mettant le β -céto sulfoxyde en présence d'un agent chélatant comme le chlorure de zinc, nous pouvons envisager une coordination de l'atome de zinc entre l'oxygène du sulfoxyde et le groupement carbonyle (Schéma II.43). La conformation (**III**) qui place le groupement *p*-tolyl en position pseudo-équatoriale est plus stable que la conformation (**IV**) dans laquelle le groupement *p*-tolyl est en position pseudo-axiale. L'approche du DIBAL-H par double chélation entre l'oxygène du carbonyle et un atome de chlore porté par le zinc, place l'aluminium dans une hybridation dsp^3 au centre d'une bipyramide à base trigonale. Le chélate (**V**) présente une conformation plus favorable que le chélate (**VI**) où l'on peut envisager une interaction déstabilisante entre le groupement *p*-tolyl et un groupement *i*-butyl du DIBAL-H. Le transfert d'hydrure peut ainsi se faire de façon intramoléculaire pour mener à l'alcool de configuration [2*R*,(*S*)*R*]. Après réduction, le chlorure de zinc est déplacé par l'aluminium et peut être à nouveau utilisé comme catalyseur.^{57b}

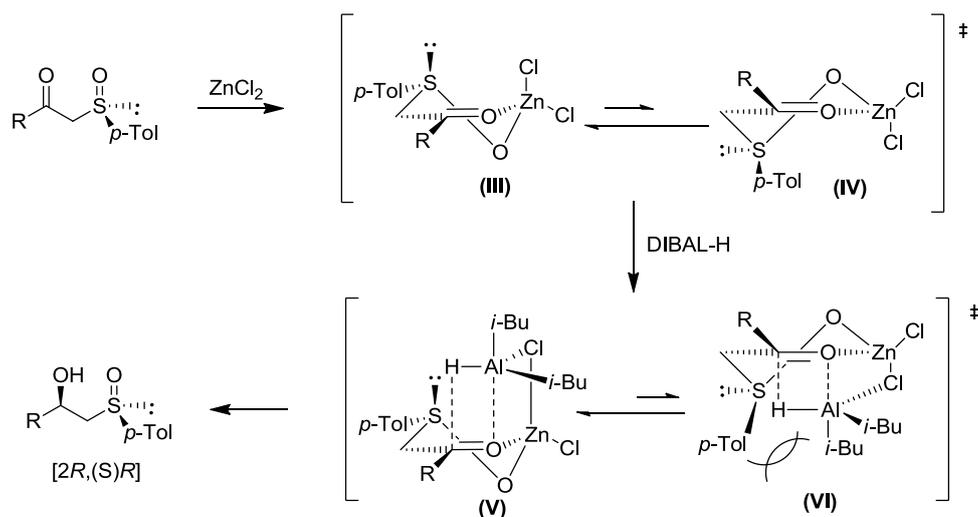


Schéma II.43 : Mécanisme de la réduction d'un β -céto sulfoxyde par le DIBAL-H en présence de $ZnCl_2$

Un autre fait significatif de la réduction diastéréosélective de ces β -céto sulfoxydes est que l'on peut différencier les deux diastéréomères possibles en RMN du proton. En effet, à partir des nombreux exemples de réduction de β -céto sulfoxydes rapportés dans la littérature^{57,126}, il est apparu que la non-équivalence observée pour les deux protons méthyléniques en α du sulfoxyde, qui sortent sous la forme d'un système AB d'ABX est significativement différente selon que l'on considère l'un ou l'autre des deux diastéréomères. Ainsi, la non-équivalence entre ces deux protons est plus faible dans le cas du diastéréomère *syn* [2*R*,(*S*)*R*] ($\Delta\nu \sim 30$ Hz) que dans le cas du diastéréomère *anti* [2*S*,(*S*)*R*] ($\Delta\nu \sim 70$ Hz).

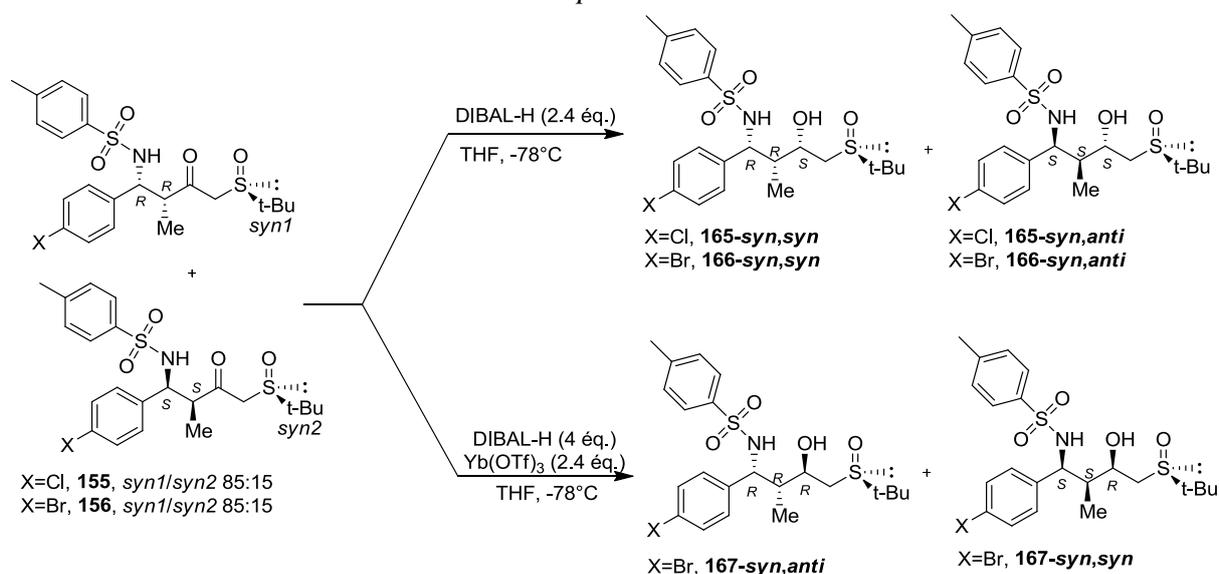
¹²⁶ a) Marino, J. P.; McClure, M. S.; Holub, D. P.; Comasseto, J. V.; Tucci, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1664. b) Raghavan, S.; Joseph, S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 101.

Il ressort de cette étude qu'à partir d'un β -cétosulfoxyde donné on peut facilement accéder selon le réactif utilisé au β -hydroxysulfoxyde possédant l'une ou l'autre configuration.

II.6.2 Synthèse des motifs 2-méthyl-1,3-aminoalcools *syn* et *anti*

Nous avons alors étudié la réduction diastéréosélective des stéréoadduits de Reformatsky et nous nous sommes limités aux stéréoadduits obtenus sous forme de 2 diastéréomères **155-156**, c'est-à-dire avec les benzaldimines *para*-substituées par un halogène. Les résultats obtenus pour cette étape de réduction diastéréosélective sont compilés dans le *Tableau II.6*.

Tableau II.6 : Résultats obtenus lors de l'étape de réduction diastéréosélective



Entrée	X	β -cétosulfoxyde	e.d.	Rendement (%) ^a
1	Cl	155	> 98%	80 165
2	Br	156	> 98%	95 166
3	Br	156	> 98%	95^c 167

a) Rendement pour l'ensemble des diastéréomères. c) La réaction a été effectuée en présence de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (2.4 éq.).

La réduction au DIBAL-H seul des β -cétosulfoxydes **155** et **156** a été effectuée sur le mélange *syn1/syn2* de 85:15 obtenu lors de la réaction de type Reformatsky asymétrique. Après réduction, on retrouve un mélange de deux diastéréomères dans un rapport inchangé de 85:15 ce qui prouve bien que la réduction au DIBAL-H est parfaitement diastéréosélective avec un excès diastéréoisomérique supérieur à 98% pour le nouveau centre hydroxylé formé (*Entrées 1 et 2, Tableau II.6*).

La réduction au DIBAL-H en présence de triflate d'ytterbium du β -cétosulfoxyde **155** (*entrée 3, Tableau II.6*) a lieu avec un excellent rendement et une diastéréosélectivité également excellente avec un excès diastéréoisomérique supérieur à 98%.

Les précédentes études réalisées au laboratoire ont montré que le triflate d'ytterbium était l'acide de Lewis conduisant aux meilleurs rendements et excès diastéréoisomériques lorsque l'on travaillait avec des β -cétosulfoxydes porteurs d'un hétéroatome en position γ , ce qui est notre cas avec la présence du groupement amine.⁵⁵ Cela est probablement dû au fait

que l'ytterbium a une valence suffisante pour pouvoir se coordiner à la fois à l'amine, au groupement carbonyle et à l'oxygène du sulfoxyde, ce qui n'est pas le cas de l'atome de zinc par exemple.

Suite à cette étude, nous avons pu isoler une petite quantité d'un aminoalcool majoritaire **166** et ainsi obtenir des monocristaux du composé **166-syn,syn** (Figure II.10).

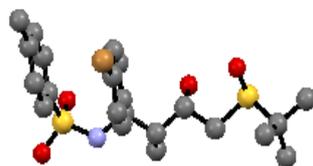


Figure II.10 : Cliché RX du composé **166-syn,syn**

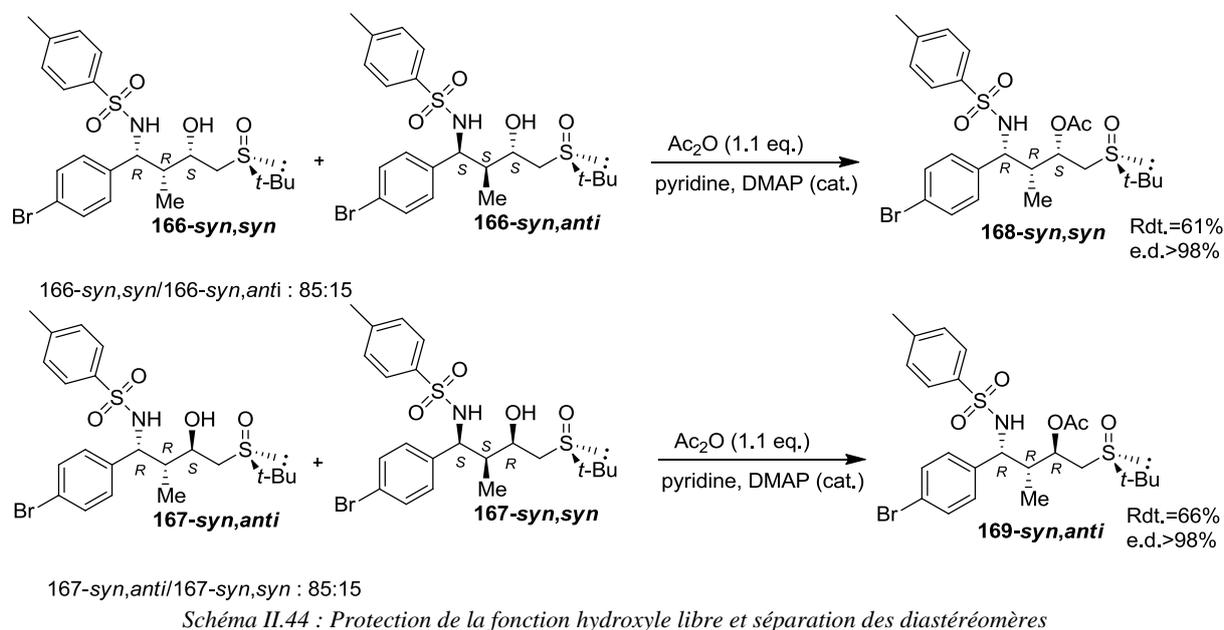
Ce cliché confirme que le méthyle, l'alcool et l'amine protégée sont en *syn* et du côté opposé au *tert*-butyle du sulfoxyde. Connaissant la configuration absolue du sulfoxyde, on peut en déduire que le composé **166-syn,syn** est de configuration absolue : [2*S*,3*R*,4*R*,(S)*R*].

Ce résultat nous permet de confirmer la diastéréosélectivité *syn* 3*R*,4*R* obtenue lors de la réaction de type Reformatsky asymétrique, ce qui est en accord avec les précédents résultats du laboratoire.⁵⁵

Nous obtenons donc bien une parfaite sélectivité lors de la réduction mais la séparation totale des diastéréoisomères est toujours délicate. Pour y remédier, et toujours compte tenu des précédents travaux du laboratoire, nous envisageons de protéger la fonction hydroxyle sous sa forme acétate. En effet, cette protection devrait nous permettre de séparer les différents diastéréomères.

II.7 Protection du groupement hydroxyle et séparation des diastéréomères

Nous avons donc protégé la fonction hydroxyle libre en β du sulfoxyde sur les 1,3-aminoalcools **166-syn, syn** et **167-syn, anti** à l'aide d'anhydride acétique, de pyridine et d'une quantité catalytique de DMAP (Schéma II.44).



Cette transformation nous a bien permis de séparer les deux diastéréomères et ainsi d'obtenir les composés protégés **168-syn, syn** et **169-syn, anti** sous la forme d'un seul diastéréomère avec des rendements de 61% et 66% respectivement après séparation des 2 diastéréomères par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Parmi les différentes possibilités de transformation de cette molécule énantiomériquement pure qui s'offrent à nous, nous avons choisi de dériver la fonction sulfoxyde en aldéhyde ou en alcool, pour cela, nous avons décidé d'utiliser le réarrangement de Pummerer.

II.8 Transformation du sulfoxyde : réarrangement de Pummerer

II.8.1 Le réarrangement de Pummerer

Le réarrangement de Pummerer classique a été publié par R. Pummerer en 1910.¹²⁷ Il décrit la réaction d'un sulfoxyde avec l'anhydride acétique conduisant à l'acétoxy sulfure correspondant (Schéma II.45).

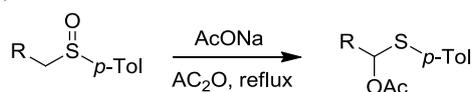


Schéma II.45 : Réarrangement de Pummerer classique

¹²⁷ Pummerer, R. *Berichte* **1910**, *43*, 1401.

Seuls les sulfoxydes possédant un proton acide en α peuvent réagir lors du réarrangement de Pummerer. L'inconvénient majeur de cette réaction de Pummerer classique est le risque de dégradation du composé de départ du fait de la température réactionnelle élevée (reflux de l'acide acétique).

Par la suite, une réaction de Pummerer modifiée permettant de travailler dans des conditions plus douces a été mise au point :¹²⁸ elle permet de travailler entre 0°C et la température ambiante. Il faut pour cela utiliser l'anhydride trifluoroacétique en présence de 2,4,6-collidine. Le mécanisme supposé est similaire à celui d'une réaction de Pummerer classique. Dans une première étape, l'oxygène du sulfoxyde s'additionne sur l'anhydride trifluoroacétique, le groupement trifluoroacétate est ensuite éliminé par assistance basique pour venir s'additionner sur le carbone en α du soufre. Enfin, l'*O*, *S*-acétal formé s'hydrolyse en milieu basique pour libérer l'aldéhyde. Cette hydrolyse peut également se faire par ajout de HgCl₂. L'aldéhyde peut aussi être réduit *in situ* par NaBH₄ pour donner l'alcool, il s'agit dans ce cas d'une réaction de Pummerer réductrice (Schéma II.46).

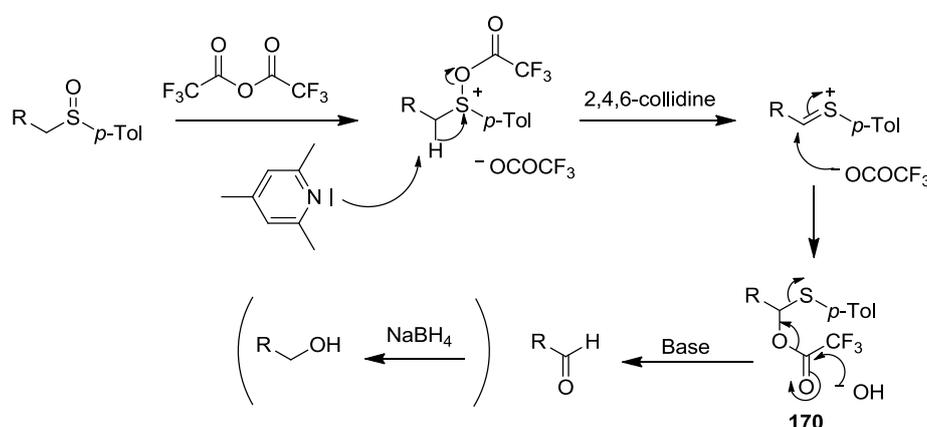


Schéma II.46 : Mécanisme de pseudo-Pummerer

II.8.2 Application du réarrangement de Pummerer à notre substrat

Nous avons utilisé la réaction de type Pummerer réductrice sur le composé **168-syn**, *syn* afin de montrer la versatilité du groupement sulfoxyde. Nous avons ainsi traité le composé **168** par de l'anhydride trifluoroacétique, de la 2,4,6-collidine dans l'acétonitrile. L'*O*, *S*-acétal de type **170** est ensuite hydrolysé par de l'eau, puis du K₂CO₃ solide est ajouté jusqu'à pH 7. Enfin, l'aldéhyde résultant est réduit *in situ* par ajout de NaBH₄. L'alcool **171** est ainsi obtenu avec un rendement correct de 60% (Schéma II.47).

¹²⁸ a) Sugihara, H. ; Tanikaga, R. ; Kaji, A. *Synthesis* **1978**, 881. b) Tanikaga, R. ; Yabuki, Y. ; Ono, N. ; Kaji, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 2257. c) Bravo, P. ; Capelli, S. ; Crucianelli, M. ; Guidetti, M. ; Markovsky, A.L. ; Meille, S. V. ; Soloshonok, V. A. ; Sorochinsky, A. E. ; Viani, F. ; Zanda, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 3025. d) Arnone, A. ; Bravo, P. ; Capelli, S. ; Fronza, G. ; Meille, S. V. ; Zanda, M. ; Cavicchio, G. ; Crucianelli, M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3375.

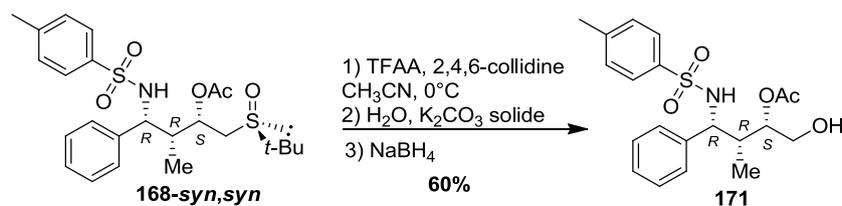


Schéma II.47 : Réaction de pseudo-Pummerer réductrice avec le composé 168

II.9 Aspect mécanistique de la réaction de type Reformatsky asymétrique

Nous avons tenté de définir un modèle d'approche pour expliquer la stéréochimie observée lors de la réaction de type Reformatsky asymétrique promue par SmI₂. En effet, nous avons pu constater expérimentalement que cette réaction entre le précurseur chiral, le γ -bromo- β -céto-sulfoxyde **46b** et les différentes aldimines testées **127-144** conduisait préférentiellement au stéréoadduit de Reformatsky de configuration *syn* et dans lequel le méthyle et l'amine protégée sont du côté opposé au *tert*-butyle du sulfoxyde (Schéma II.48).

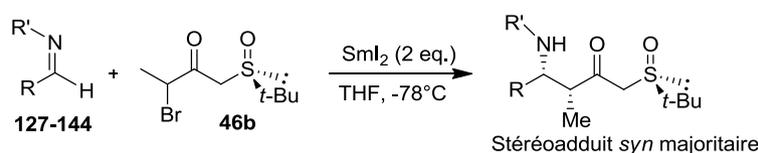


Schéma II.48 : Stéréoadduit *syn* majoritaire obtenu lors de la réaction de type Reformatsky

Tout d'abord, il faut tenir compte des deux configurations possibles de l'énolate de samarium et, ensuite, il faut envisager les différents paramètres stériques pour expliquer l'approche de l'aldimine.

II.9.1 Géométrie de l'énolate de samarium

L'iodure de samarium est un donneur monoélectronique. Un premier équivalent est donc nécessaire pour effectuer la rupture homolytique de la liaison carbone-brome sur le composé **46b**. Lors de cette étape, le samarium s'oxyde en SmI_2Br , il en résulte le radical **172**. Ensuite, un deuxième équivalent est nécessaire pour former l'énolate **173** dans lequel le samarium présente un degré d'oxydation (III). En effet, on observe expérimentalement un changement de coloration qui passe du bleu foncé caractéristique du Sm(II) au jaune-orangé qui correspond au Sm(III) après l'addition du γ -bromo- β -céto-sulfoxyde. Nous avons pu démontrer expérimentalement que l'espèce samariée réactive dans cette réaction est bien un énolate de samarium. Lorsque l'on utilise un seul équivalent de SmI_2 la réaction n'a pas lieu, ce qui prouve que l'espèce réactive est bien un énolate de samarium et non un radical énoxy. Le samarium se coordine à la fois à l'oxygène du sulfoxyde et au groupement carbonyle, ce qui favorise l'énolate de géométrie Z dans lequel les interactions stériques déstabilisantes entre le méthyle et le groupement sulfinyl sont minimisées (Schéma II.49).

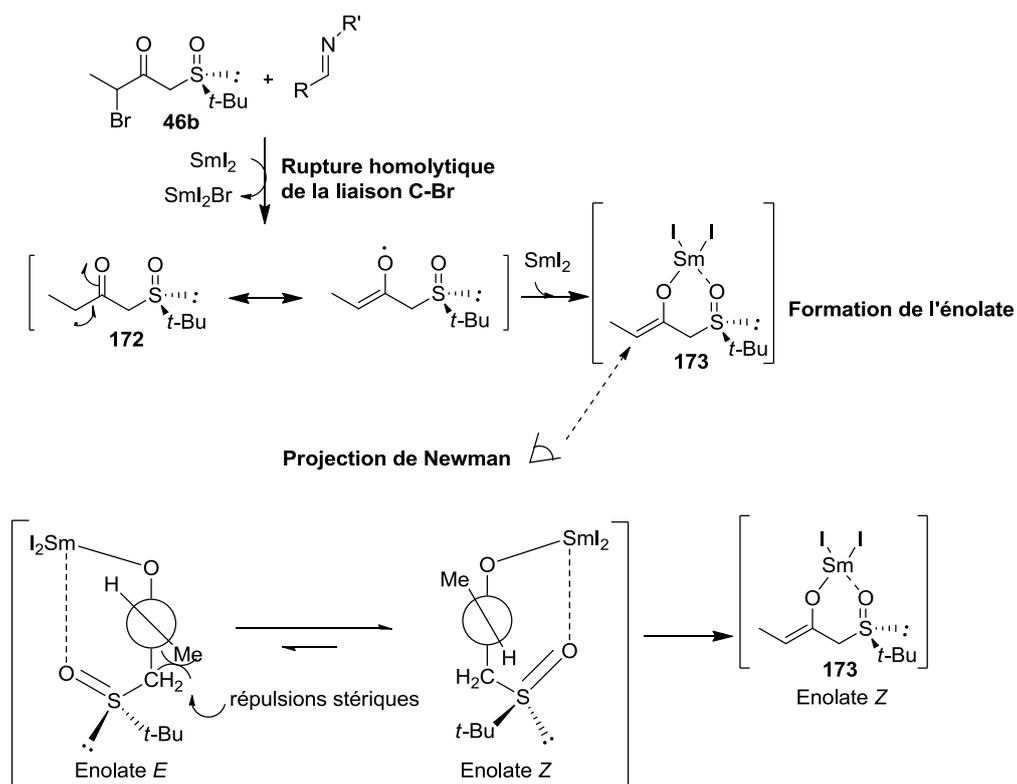


Schéma II.49 : Formation de l'énolate Z

II.9.2 Modèle d'approche de l'état de transition

Lors de l'addition de l'imine, un chélate tricoordiné à l'azote de l'imine et aux oxygènes du sulfoxyde et de l'énolate se forme, l'état de transition proposé est une chaise de Nerz-Stormes-Thornton.⁴⁹ Ce modèle propose la coordination de l'auxiliaire chiral au métal. De cette façon, l'attaque de l'imine se fait par la face *Re* qui est la plus dégagée. Ce modèle est en accord avec l'état de transition que proposait S. I. Fukuzawa lors de ses réactions de Reformatsky en présence de SmI₂ et avec une oxazolidinone chirale comme auxiliaire de chiralité.⁴³ Il suggérait une structure bicyclique correspondant à la conformation la plus stable et dans laquelle l'aldéhyde s'approchait de l'énolate par la face la moins encombrée c'est-à-dire la face avant. Il se forme alors un état de transition de type chaise dans lequel le groupement R occupe une position équatoriale (approche de l'énolate par la face *Re* de l'aldéhyde) (Figure II.11).

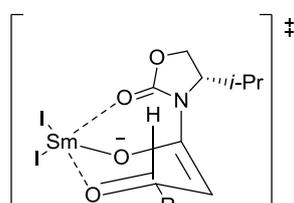


Figure II.11 : Etat de transition proposé par S. I. Fukuzawa

Dans notre cas, le cycle formé avec le sulfoxyde chélaté au Sm(III) adopte une conformation de type bateau stable, ainsi le *tert*-butyle n'a pas d'interactions déstabilisantes. Le samarium est pentacoordiné dans une bipyramide à base trigonale avec l'oxygène du sulfoxyde et un atome d'iode en position apicale. Cet intermédiaire évolue pour donner le stéréoadduit de configuration *syn* dans la nouvelle liaison formée (Figure II.12).

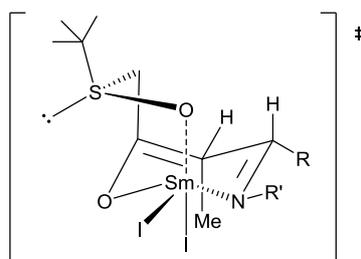


Figure II.12 : Etat de transition proposé

Ce modèle chaise-bateau permet d'expliquer la bonne diastéréosélectivité observée lors de la réaction de Reformatsky entre le γ -bromo- β -cétosulfoxyde **46a** et différentes aldimines. La diastéréosélectivité est probablement provoquée par le sulfoxyde qui force la disposition de l'état de transition à former un bicyclic de configuration chaise-bateau dans laquelle les interactions gauches et 1,3-diaxiales sont minimisées.

II.7 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons montré que les méthodes d'accès au motif 1,3-aminoalcool avec contrôle de la chiralité décrites dans la littérature étaient peu nombreuses, la réaction de Mannich étant la principale méthode d'accès à ce type de motif.

Nous avons développé une méthode d'accès efficace aux motifs 2-méthyl-1,3-aminoalcools *syn* et *anti* à l'aide d'une réaction de type Reformatsky asymétrique entre différentes aldimines et un précurseur chiral, le γ -bromo- β -cétosulfoxyde **46b** en présence de SmI₂. Nous avons ainsi obtenu avec succès les β -cétosulfoxydes issus de cette réaction avec de bons excès diastéréomériques.

Pour expliquer la diastéréosélectivité observée, nous proposons un état de transition chaise-bateau dans lequel le samarium est pentacoordiné dans une bipyramide à base trigonale.

Grâce à la présence du sulfoxyde sur ces β -cétosulfoxydes, nous avons pu réduire diastéréosélectivement le groupement carbonyle en β et ainsi obtenir les 1,3-aminoalcools *syn* et *anti* souhaités avec d'excellents excès diastéréoisomériques.

Nous avons encore une fois démontré la grande versatilité du groupement sulfoxyde que nous avons transformé en alcool **171** par une réaction de pseudo-Pummerer réductrice.

Enfin, nous avons synthétisé un « 1,3-aminoalcool » énantiopur protégé portant un groupement aromatique substitué par un atome de brome en position *para*, nous pouvons donc parfaitement envisager d'engager ce composé dans, par exemple, un couplage de Suzuki pour aller vers la synthèse de molécules plus complexes.

Nous allons dans la suite de ce manuscrit nous intéresser à la synthèse totale du (+)-triénomicynol.

Références bibliographiques chapitre II

69. a) Dahn, U.; Hagenmaier, H. Hohne, M. König, W. A. *Arch. Microbiol.* **1976**, *107*, 143. b) Hagenmaier, H.; Keckeisen, A.; Zahner, H. König, W. A. *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 1494. c) König, W. A.; Hass, W.; Dehler, W.; Fiedler, H. P.; Zahner, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 622. d) Hagenmaier, H.; Keckeisen, A.; Dehler, W.; Fiedler, H. P.; Zahner, H.; König, W. A. *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 1018.
70. Hahn, H.; Heitsch, H.; Rathmann, R.; Zimmermann, G.; Bormann, C.; Zahner, H.; König, W. A. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 803.
71. a) Barrett, A. G. M.; Lebold, S. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5818. b) Barrett, A. G. M.; Lebold, S. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4875.
72. Brandi, A. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 293.
73. Steels, I.; De clerq, P. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 599.
74. Mannich, K.; Krosche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647.
75. Ting, A.; Schaus, Scott. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797 et références citées à l'intérieur.
76. a) Ishitani, H.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7153. b) Ishitani, H.; Ueno, S.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*; 8180.
77. Kobayashi, S.; Hamada, T.; Manabe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5640.
78. a) Hoffman, T.; Zhong, G.; List, B.; Shabat, D.; Anderson, J.; Gramatokova, S.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2768 et références citées à l'intérieur. b) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395. c) Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386.
79. List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336.
80. Cordova, A.; Barbas III, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7749.
75. Cordova, A.; Notz, W.; Zhong, G.; Betancort, J. M.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1842.
81. Notz, W.; Sakthivel, K.; Bui, T.; Zhong, G.; Barbas III, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *42*, 199.
82. Notz, W.; Tanaka, F.; Watanabe, S.; Chowdarl, N. S.; Turner, J. M.; Thayumanavan, R.; Barbas III, C. F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9624.
83. Watanabe, S.; Cordova, A.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4519.
84. Hayashi, Y.; Tsuboi, W.; Ashimine, I.; Urushima, T.; Shoji, N.; Sakai, K. *Angew.*

- Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3677.
- 85.** a) Cordova, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1987. b) Cordova, A.; Notz, W.; Barbas III, C. F. *Chem. Commun.* **2002**, *67*, 3034.
- 86.** Hayashi, Y.; Urushima, T.; Shin, M.; Shoji, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11393.
- 87.** Millet, R.; Träff, A. M.; Petrus, M. L.; Bäckvall, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15182.
- 88.** Keck, G. E.; Truong, A. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3131.
- 89.** Kobayashi, S.; Ueno, M.; Suzuki, R.; Ishitani, H.; Kim, H. S.; Wataya, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6833.
- 90.** Huguenot, F.; Brigaud, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2159.
- 91.** a) Kochi, T.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6518. b) Kochi, T.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11276.
- 92.** Davis, F. A.; Gaspari, P. M.; Nolt, B. M.; Xu, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9619.
- 93.** Davis, F. A.; Nolt, M. B.; Wu, Y.; Prasad, K. R.; Li, D.; Yang, B.; Bowen, K.; Lee, S. H.; Eardley, J. H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2184.
- 94.** a) Han, H.; Cho, C. W.; Janda, K. D. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1565. b) Singh, O. V.; Kampf, D. J.; Han, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7239.
- 95.** a) Jäger, V.; Grund, H.; Bub, V.; Schwab, W.; Müller, I.; Schohe, R.; Franz, R.; Ehrler, R. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1983**, *92*, 1039. b) Jäger, V.; Schwab, W.; Buss, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, *20*, 601. c) Schwab, W.; Jäger, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, *20*, 603. d) Jäger, V.; Bub, V.; Schwab, W. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *34*, 3133.
- 96.** a) Narasaka, K.; Ukaji, Y.; Yamasaki, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 525.
- 97.** a) Haddad, M.; Dorbais, J.; Larchevêque, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5981. b) Menche, D.; Arikian, F.; Li, J.; Rudolph, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 267.
- 98.** a) Takemoto, Y.; Anzai, M.; Yanada, R.; Fuji, N.; Ohno, H.; Ibuka, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1725. b) Ohno, H.; Hamaguchi, H.; Tanaka, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2162. c) Ohno, H.; Hamaguchi, H.; Tanaka, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1867.
- 99.** a) Mikolajczyk, M.; Drabowicz, J. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 333. b) Walker, A. J. *Tetrahedron Asymmetry* **1992**, *3*, 961. c) Carreño, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717. d) Solladié, G.; Carreño, M. C. *Organosulphur Chemistry. Synthetic Aspects*, P. C. B. Page Ed., Academic Press: New York, 1995, pp. 1. e) Aversa, M. C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Gianetto, P. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 1339. f) Allin, S. M.; Shuttleworth, S. J. P. C. B. Page, *Organosulfur Chem.* **1998**, *2*, 157. g) Baird, C. P.; Rayner, C. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1998**, 1973. h) Westwell, A. D.; Rayner,

- C. M. *Organosulfur Chem.* **1998**, 2, 157. i) García Ruano, J. L. ; Cid, M. B. *Top. Curr. Chem. Organosulphur Chemistry I*, Ed. P. C. B. page, 1999, 1. j) Aversa, M. C. ; Barattucci, A. ; Bonaccorsi, P. ; Giannetto, P. *ARKIVOC* **2002**, 11, 79. k) Delouvrie, B. ; Fensterbank, L. ; Nájera, F. ; Malacria, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3507. l) Hanquet, G. ; Colobert, F. ; Lanners, S. ; Solladié, G. *ARKIVOC* **2003**, 328. m) Fernández, I. ; Khiar, N. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3651. n) Senanayake, C. H. ; Krishnamurthy, D. ; Lu, Z. H. ; Han, Z. ; Gallou, I. *Aldrichimica Acta* **2005**, 38, 93. o) Forristal, I. *Journal of Sulfur Chemistry* **2005**, 26, 163. p) Rodríguez Rivero, M. ; Adrio, J. ; Carretero, J. C. *Synlett* **2005**, 26. q) Durst, T. ; Khodaei, M. *Science of Synthesis* **2006**, 8a, 661. r) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, 62, 5559. s) Carreño, M. C. ; Hernández-Torres, G. ; Ribagorda, M. ; Urbano, A. *Chem. Commun.* **2009**, 6129.
- 100.** Solladié, G. *Synthesis* **1981**, 185.
- 101.** Andersen, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 93. b) Andersen, K. K.; Gaffeld, W.; Papanikolaou, N. E.; Oley, J. W.; Perkins, R. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5637.
- 102.** Solladié, G.; Hutt, J.; Girardin, A. *Synthesis* **1987**, 173.
- 103.** a) Pitchen, P.; Dunach, E.; Deshmukh, M. N.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 8188. b) Madesclaire, M. *Tetrahedron* **1986**, 42, 5459. c) Davis, F. A.; Sheppard, A. C. *Tetrahedron* **1989**, 45, 5703. d) Rebière, F.; Kagan, H. B. *Synlett* **1990**, 643. e) Davis, F. A.; Reddy, R. T.; Han, W.; Carroll, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1428. f) Fernández, I.; Khiar, N.; Alcudia, F. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6789. g) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Colombo, L.; Bisaha, J. J.; Clardy, J.; Cherry, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5977. h) Khiar, N.; Fernández, I.; Alcudia, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5719. i) Bolm, O. C.; Bienewald, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 34, 2640. j) Rayner, M. C. *Contemp. Org. Synth.* **1996**, 3, 499. k) Oppolzer, W.; Froelich, O.; Wiaux-Zamar, C.; Berardinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2825. l) Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9913. m) Cogan, D. A.; Liu, G.; Kim, K.; Backes, B. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8011. n) Cappozzi, M.; Annunziata, M.; Cardenicchio, C.; Naso, F.; Spina, G.; Torlorella, P. *J. Org. Chem.* **2001**, 60, 5933. o) García Ruano, J. L.; Alemparte, C.; Aranda, M. T.; Zaruelo, M. M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 75. p) Han, Z.; Krishnamurthy, D.; Grover, P.; Wilkinson, H. S.; Fang, Q. K.; Su, X.; Lu, Z. H.; Magiera, D.; Senanayake, C. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2032. q) Capozzi, M. A. M.; Cardelicchino, C.; Naso, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1855. r) Turks, M.; Lawrence, A. K.; Vogel, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2783. s) Egami, H.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 8940.
- 104.** a) Rebiere, F.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3659. b) Kagan, H. B.; Rebiere, F. *Synlett* **1990**, 643. c) Rebiere, F.; Samuel, O.; Ricard, L.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5991.
- 105.** a) Axelrod, M.; Bickart, P.; Jacobus, J.; Green, M. N.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4835. b) Mislow, K.; Ternay, A. L.; Melillo, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2329.
- 106.** a) Mioskowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron* **1980**, 36, 227. b) Mioskowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 3341.

107. Evans, D. A.; Faul, M. M.; Colombo, L.; Bisaha, J. J.; Clardy, J.; Cherry, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5977.
108. Llera, J. M.; Fernández, I.; Alcudia, F.; Khiar, N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7299.
109. a) Pitchen, P.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *24*, 1049. b) Zhao, S. H.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5135.
110. a) Di Furia, F.; Modena, G.; Seraglia, R. *Synthesis* **1984**, 325. b) Bortolini, O.; Di Furia, F.; Licini, G.; Modena, G.; Rossi, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6257. c) Bortolini, O.; Di Furia, F.; Licini, G.; Modena, G.; Rossi, M. *Rev. Heteroat. Chem.* **1988**, *1*, 66.
111. Akhatou, A.; Rahimi, M.; Cheboub, K.; Ghosez, L.; Hanquet, G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6232.
112. Light, D. R.; Waxman, D. J.; Walsh, C. T. *Biochemistry* **1982**, *21*, 2490.
113. a) Carrea, G.; Redigolo, B.; Riva, S.; Colonna, S.; Gaggero, N.; Battistel, E.; Bianchi, D. *Tetrahedron Asymmetry* **1992**, *2*, 1063. b) Ottolina, G.; Pasta, P.; Carrea, G.; Colonna, S.; Dallavalle, S.; Holland, H. L. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 1375. c) Colonna, S.; Gaggero, N.; Manfredi, A.; Casella, L.; Gullotti, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1123. d) Colonna, S.; Gaggero, N.; Pasta, P.; Ottolina, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 2303.
114. a) Cardellicchio, C.; Fracchiolla, G.; Naso, F.; Tortorella, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 525. b) Ammunziata, M.; Capozzi, M.; Cardellicchio, C.; Fracchiolla, G.; Naso, F.; Tortorella, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4708.
115. a) Komatsu, N.; Nishibayashi, Y.; Sugita, T.; Uemura, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5391. b) Komatsu, N.; Hashizume, M.; Sugita, T.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4529.
116. Bolm, C.; Bienewald, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2640.
117. Cogan, D. A.; Liu, G.; Kim, K.; Backes, B. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011.
118. Weix, D. J.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1317.
119. Ruck, R. T.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2882.
120. Weix, D. A.; Ellman, J. A. *Organic Synthesis* **2005**, *82*, 157.
121. Bravo, P.; Resnati, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5601.
122. a) Anderson, J.C.; Blake, A.J.; Howell, G.P.; Wilson, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 553. b) Day, A.C.; Whiting, M.C. *Organic Synthesis* **1970**, *50*, 3.

123. Vishwakarma, L. C.; Stringer, O. D.; Davis, F. A. *Org. Synth.* **1988**, *66*, 203.
124. Desrosiers, J. N.; Côté, A.; Boezio, A.; Charrette, A. B. *Org. Synth.* **2006**, *83*, 5.
125. Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, P. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1687.
126. a) Marino, J. P.; McClure, M. S.; Holub, D. P.; Comasseto, J. V.; Tucci, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1664. b) Raghavan, S.; Joseph, S. C. *Tetrahedron:Asymmetry* **2003**, *14*, 101.
127. Pummerer, R. *Berichte* **1910**, *43*, 1401.
128. a) Sugihara, H. ; Tanikaga, R. ; Kaji, A. *Synthesis* **1978**, 881. b) Tanikaga, R. ; Yabuki, Y. ; Ono, N. ; Kaji, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 2257. c) Bravo, P. ; Capelli, S. ; Crucianelli, M. ; Guidetti, M. ; Markovsky, A.L. ; Meille, S. V. ; Soloshonok, V. A. ; Sorochinsky, A. E. ; Viani, F. ; Zanda, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3025. d) Arnone, A. ; Bravo, P. ; Capelli, S. ; Fronza, G. ; Meille, S. V. ; Zanda, M. ; Cavicchio, G. ; Crucianelli, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3375.

Chapitre III

Vers la synthèse totale du (+)-triénomycinol

III.1 Les ansamycines à motif triènique : structure et propriétés

III.1.1 Les ansamycines à motif triènique

Les triènomycines font partie d'une grande famille de molécules naturelles : les ansamycines dont le nom provient de leur architecture "en forme de panier" (en latin : *ansa* = anse) comprenant une partie aromatique substituée en deux positions non adjacentes par une chaîne aliphatique.¹²⁹ La plupart de ces molécules présentent des propriétés antibactériennes, antifongiques ou antitumorales, on relèvera notamment la rifamycine B,^{129a} l'une des molécules les plus efficaces contre la tuberculose (Figure III.1).

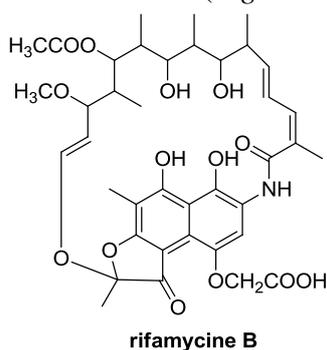
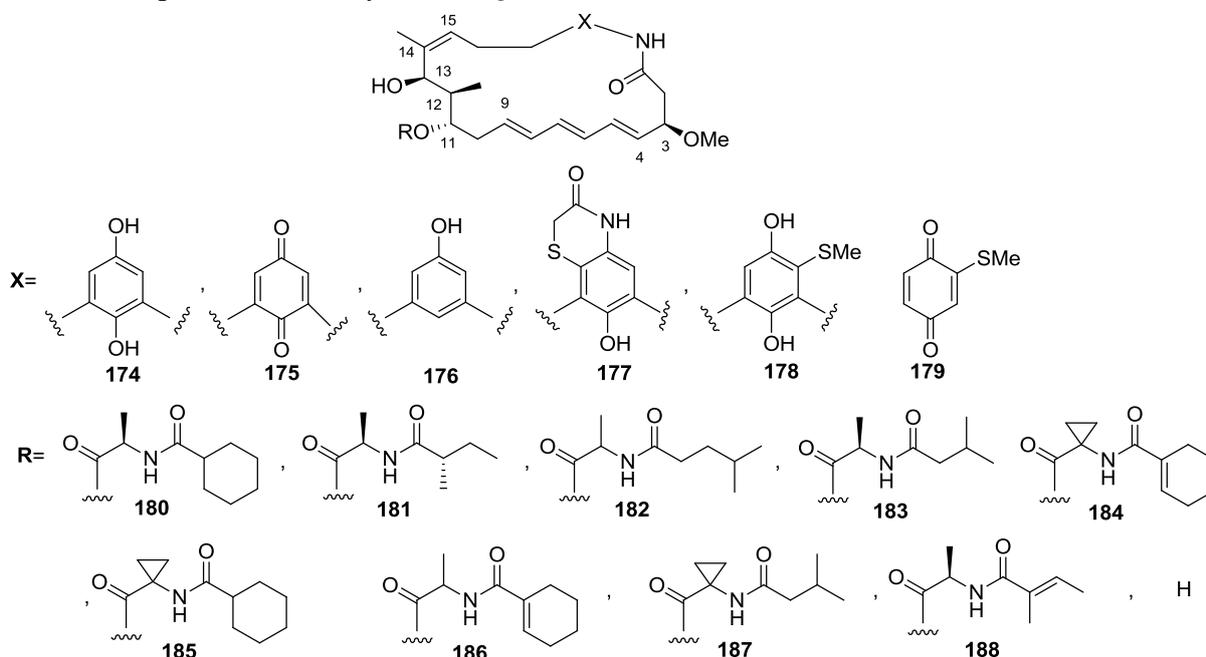


Figure III.1 : la rifamycine B

Nous allons dans cette partie, porter notre attention uniquement sur les ansamycines à motif triènique : les triènomycines (Figure III.2).



¹²⁹ Structure de Ansamycines : a) Balerna, M.; Keller-Schierlein, W.; Wolf, H.; Zähner, H. *Arch. Mikrobiol.* **1969**, 65, 303. b) Rinehart, K. L. Jr.; Maheshwari, M. L.; Antosz, F. J.; Mathur, H. H.; Sasaki, K.; Schacht, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 6273. c) Deboer, C.; Meulman, P. A.; Wnuk, R. J.; Peterson, D. H. *J. Antibiot.* **1970**, 23, 442. d) Higashide, E.; Asai, M.; Ootsu, K.; Anida, S.; Kozai, Y.; Hasegawa, T.; Kishi, T.; Sugino, Y.; Yoneda, M. *Nature* **1977**, 270, 721.

Au niveau structurel, les triénomycines présentent plusieurs motifs caractéristiques. Ce sont toutes des macrolactames à 21 chaînons comportant une liaison peptidique. On note également la présence du triène (*E, E, E*) C4-C9 qui leur donne leur nom, le centre stéréogène en C3, la stéréotriade C11-C13 et enfin l'alcène *Z*-trisubstitué C14-C15. Ces caractéristiques structurales jouent un rôle important au niveau de l'activité biologique de ces molécules.

En 1981, les premières molécules ont été isolées de la fermentation de *Streptomyces Collinus* par l'équipe de P. Zeeck¹³⁰, ils les ont alors nommées ansatriénines A (X=175, R=180) et B (X=174, R=180). Indépendamment, les groupes de Y. Natori, N. Sueda et T. Sasaki isolent des métabolites similaires de *Streptomyces rishiriensis* T-23, ils les appellent alors respectivement mycotriénines I (X=175, R=180) et II (X=174, R=180).¹³¹ Des études ont montré que ces composés présentaient une activité antifongique puissante.¹³²

En 1985, l'équipe de I. Umezawa isole la structure plane de 5 nouveaux composés de *Streptomyces sp.* No. 83-16.¹³³ Ils nomment ces composés triénomycines A (X=196, R=200), B (X=176, R=183), C (X=176, R=181), D (X=176, R=186), E (X=176, R=182).

Six ans plus tard, A. B. Smith¹³⁴ isole une nouvelle molécule, la triénomycine F (X=176, R=188).

Par la suite, la triénomycine G a été découverte, elle est structurellement très proche de la triénomycine A (X=176, R=180) mais elle diffère néanmoins au niveau de la chaîne latérale qui est portée par l'alcool en C13 et non en C11.¹³⁵

En 1995, le groupe de N. Hosakawa isole les structures planes de cinq nouvelles molécules de la famille des triénomycines : les thiazinotriénomycines A-E (X=177), une nouvelle famille d'antibiotiques produite par *Streptomyces sp.* MJ672-m3.¹³⁶ Il est à noter que la thiazinotriénomycine E (X=177, R=180), la plus active des thiazinotriénomycines, s'est avérée être un puissant inhibiteur de la croissance des tumeurs cancéreuses.

Deux ans plus tard, l'équipe de H. Osada isole quatre nouvelles molécules, les cytotriénines A (X=174, R=184), B (X=174, R=185), C (X=175, R=184), D (X=175, R=185) de la culture de *Streptomyces sp.* RK95-74.¹³⁷ Les cytotriénines A et B ont la capacité de déclencher l'apoptose des cellules humaines leucémiques HL-60.¹³⁸

Enfin, la famille des triénomycines a récemment été agrandie par la découverte de 5 nouvelles molécules, la triérixine (X=178, R=180), isolée de la culture de *Streptomyces sp.* AC 654¹³⁹, la quinotriérixine (X=179, R=180), la déméthyltriénomycine A, identique à la triénomycine A sans méthyle en C14, la déméthyltriénomycine B, identique à la triénomycine

¹³⁰ a) Weber, W.; Zähler, H.; Damberg, M.; Russ, P.; Zeeck, A. *Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. C2* **1981**, 122. b) Zeeck, A.; Damberg, M.; Russ, P. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 59.

¹³¹ a) Sugita, M.; Furihata, K.; Seto, H.; Otake, N.; Sasaki, T. *Agric. Biol. Chem.* **1982**, 46, 1111. b) Sugita, M.; Sasaki, T.; Furihata, K.; Seto, H.; Otake, N. *J. Antibiot.* **1982**, 35, 1467. c) Sugita, M.; Natori, Y.; Sueda, N.; Furihata, K.; Seto, H.; Otake, N. *J. Antibiot.* **1982**, 35, 1474. d) Sugita, M.; Hiramato, S.; Ando, C.; Sasaki, T.; Furihata, K.; Seto, H.; Otake, N. *J. Antibiot.* **1985**, 38, 799.

¹³² a) Wu, T. S.; Duncan, J.; Tsao, S. W.; Chang, C. J.; Keller, P. J.; Floss, H. G. *J. Nat. Prod.* **1987**, 50, 108. b) Casati, R.; Beale, J. M.; Floss, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 8102.

¹³³ a) Funayama, S.; Okada, K.; Komiyama, K.; Umezawa, I. *J. Antibiot.* **1985**, 38, 1107. b) Funayama, S.; Okada, K.; Iwasaki, K.; Kumiyama, K.; Umezawa, I. *J. Antibiot.* **1985**, 38, 1677. c) Nomoto, H.; Katsumata, S.; Takahashi, K.; Funayama, S.; Komiyama, K.; Umezawa, I.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1989**, 42, 479.

¹³⁴ Smith, A. B., III.; Wood, J. L.; Gould, A. E.; Omura, S.; Komiyama, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1627.

¹³⁵ Kim, W. G.; Song, N. K.; Yoo, I. D. *J. Antibiot.* **2002**, 55, 204.

¹³⁶ a) Hosakawa, N.; Naganawa, H.; Inuma, H.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; Kanbe, T.; Hori, M. *J. Antibiot.* **1995**, 48, 471. b) Howakawa, N.; Yamamoto, S.; Uehara, Y.; Hori, M.; Tsuchiya, K. S. *J. Antibiot.* **1999**, 52, 485.

¹³⁷ a) Zhang, H. P.; Kakeya, H.; Osada, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1789. b) Osada, H.; Kakeya, H.; Zhang, H. P.; Kobinata, K. *PCT int. Appl. WO 9823594*, **1998**.

¹³⁸ Kakeya, H.; Zhang, H. P.; Kobinata, K.; Onose, R.; Onozowa, C.; Kudo, T.; Osada, H. *J. Antibiot.* **1995**, 50, 370.

¹³⁹ Tashiro, E.; Hironiwa, N.; Futamura, Y.; Suzuki, S. I.; Nishio, M.; Masaya, I. *J. Antibiot.* **2007**, 60, 549.

B sans méthyle en C14 et C12 et enfin le déméthyltriènomycinol, analogue déméthylé en C12 et C14 du triènomycinol. Ces quatre dernières molécules ont été isolées par le groupe de E. Tashiro de la culture de *Streptomyces* sp. PAE37.¹⁴⁰

III.1.2 Détermination de la stéréochimie relative et absolue des triènomycines

Nous allons nous intéresser à la stéréochimie relative et absolue des centres asymétriques communs à toutes les molécules de la famille des triènomycines, à savoir la stéréotriade C11-C13 et le centre asymétrique en C3. Nous utiliserons l'exemple de la triènomycine A pour justifier de l'attribution des différents centres stéréogènes car cet exemple est le plus discuté dans la littérature.

La structure plane de la triènomycine A a été élucidée en 1985 par I. Umezawa. Il a pour cela utilisé la spectroscopie Ultra Violet (MeOH) et Infra Rouge (KBr), la RMN ¹H à 200 MHz (pyridine-d₅, TMS), la spectroscopie de masse haute résolution et a comparé les données avec les résultats qu'il avait déjà obtenus pour les mycotriènomycines.^{133b,c}

La stéréochimie relative et absolue des triènomycines A, B, C et F est publiée par l'équipe de A. B. Smith III en 1996.^{134,141} Dans cette étude, une dégradation chimique des triènomycines combinée à la synthèse partielle de certains fragments a permis d'attribuer sans ambiguïté la stéréochimie absolue de tous les centres asymétriques.

La stratégie de dégradation commence par la déacylation de la triènomycine A à l'aide de LiAlH₄ donnant ainsi accès au squelette macrocyclique des triènomycines, le triènomycinol. Le diol 1,3 résultant est ensuite protégé sous forme d'acétonide conduisant au produit **189**. Après ozonolyse réductrice de **189**, le céto-aldéhyde **190** est obtenu avec un mélange de produits plus polaires. Ce mélange est ensuite réduit par un excès de NaBH₄ avant d'être placé en milieu acide fort pour donner la γ -méthoxylactone **191** uniquement à l'état de traces. La mesure du pouvoir rotatoire de la lactone **191** et la comparaison avec les pouvoirs rotatoires des deux énantiomères de cette lactone préparés à partir de l'acide malique (+) et (-) laisseraient envisager une configuration *R* pour C3 mais sans grande certitude, la valeur du pouvoir rotatoire étant très faible (*Schéma III.1*).

¹⁴⁰ a) Kawamura, T.; Tashiro, E.; Shindo, K.; Imoto, M. *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 303. b) Kawamura, T.; Tashiro, E.; Shindo, K.; Imoto, M. *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 312.

¹⁴¹ a) Smith, A. B., III.; Wood, J. L.; Wong, W.; Gould, A. E.; Rizzo, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7425. b) Smith, A. B., III.; Wood, J. L.; Wong, W.; Gould, A. E.; Rizzo, C. J.; Barbosa, J.; Komiyama, K.; Omura, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8308.

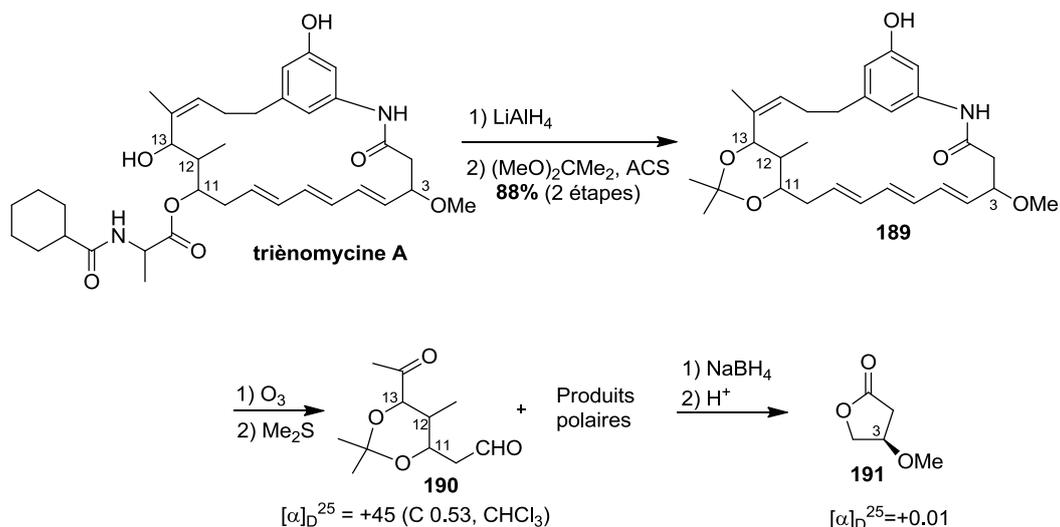
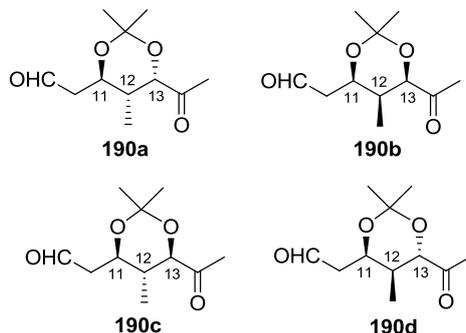


Schéma III.1 : Stratégie de dégradation de la triènomycine A

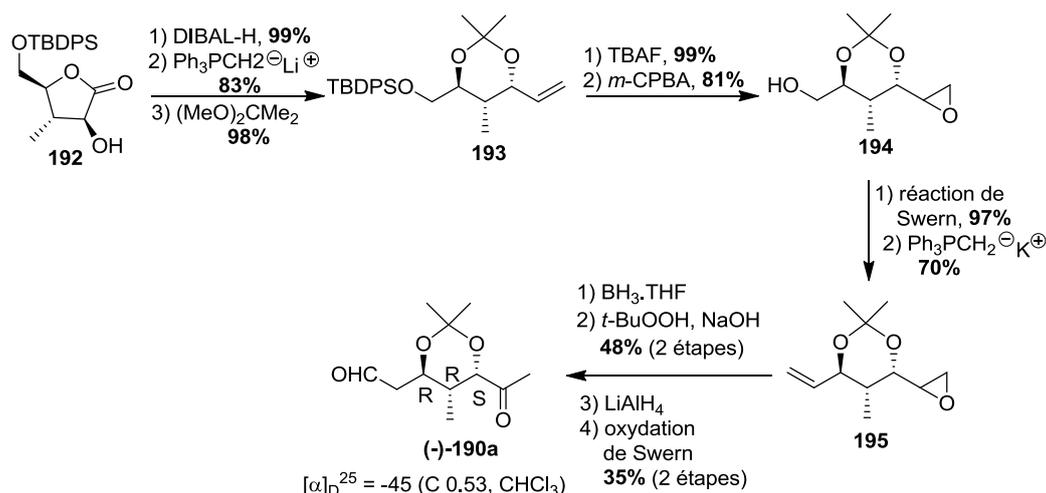
La stéréochimie relative de l'aldéhyde **190** a été évaluée en comparant les constantes de couplage $J_{\text{H11-H12}}$ et $J_{\text{H12-H13}}$ dans l'hypothèse d'une conformation chaise ou "twist-boat" avec celles des quatre diastéréomères **190a-d** envisagés dont les constantes de couplage ont été calculées grâce à un logiciel de calcul conformationnel. Il s'est avéré que la meilleure corrélation correspondait à une conformation "twist-boat" dans laquelle C11-C12 sont en *anti* et C12-C13 en *syn* (Figure III.3).

Figure III.3 : Configurations relatives possibles pour l'aldéhyde **190**

Ensuite, la synthèse asymétrique de l'aldéhyde **191a** a permis d'établir la configuration absolue des centres de la stéréotriade.

Ainsi, la lactone **192** dont la synthèse a déjà été décrite¹⁴² est réduite par le DIBAL-H, puis soumise à une réaction de Wittig, s'ensuit une protection du diol résultant sous forme d'acétonide pour conduire à l'alcène **193**. L'alcool primaire est ensuite déprotégé et la double liaison terminale est oxydée pour donner l'époxyde **194**. L'alcool primaire libre est oxydé en aldéhyde suivi par une réaction d'oléfination pour obtenir l'alcène **195**. Enfin, l'hydroboration de la double liaison terminale suivie par une séquence ouverture de l'époxyde puis oxydation de Swern permet d'obtenir l'aldéhyde (-)-**190a** (Schéma III.2).

¹⁴² a) Hanessian, S.; Murray, P. J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5055. b) Hanessian, S.; Murray, P. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *43*, 1031.

Schéma III.2 : Synthèse de l'aldéhyde **190a**

Le produit **190a** est identique en tous points à l'aldéhyde obtenu par dégradation chimique de la triénomycine A à l'exception du pouvoir rotatoire de même valeur absolue mais de signe opposé. On peut donc déduire que la stéréochimie absolue de la stéréotriade C11-C13 est opposée à celle de l'aldéhyde **190a**, c'est-à-dire (+)-[**11S,12S,13R**].

Il reste maintenant à déterminer avec certitude la configuration absolue du centre C3. Il a fallu pour cela préparer une autre cible de dégradation de la triénomycine A : le 2-méthoxy-1,4-butanediol **197** (Schéma III.3). Ce composé a pu être obtenu facilement par ozonolyse suivie d'une réduction au LiAlH_4 du composé *tris*-BOC **196**.

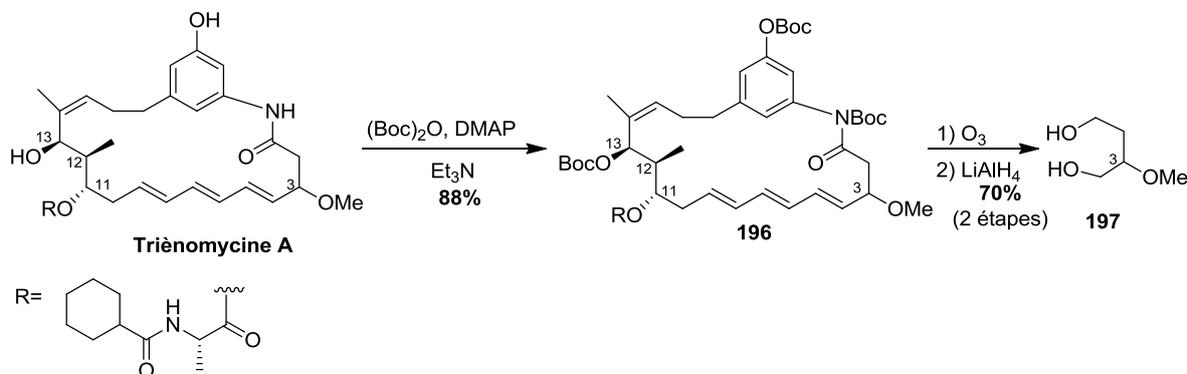


Schéma III.3 : Nouvelle stratégie de dégradation pour déterminer la configuration de C3

Le diol **197** a ensuite été dérivé en bis-ester de Mösher (+)-**198** par l'utilisation du (+)-(*R*)-acide de Mösher en présence de DCC et d'une quantité catalytique de DMAP. Parallèlement, les esters issus des acides (+)-(*R*) et (-)-(*S*)-malique ont été réduits en diols (+)-**197** et (-)-**197** avant d'être convertis eux-mêmes en bis esters de Mösher (+)-**198** et (-)-**198**. Ainsi, en comparant les données spectrales (RMN ^1H , RMN ^{13}C , GC-MS, HRMS) des différents diastéréomères (+)-**198** et (-)-**198** obtenus, il a pu être établi que le centre en C3 présentait une configuration (*R*) sans ambiguïté (Schéma III.4).

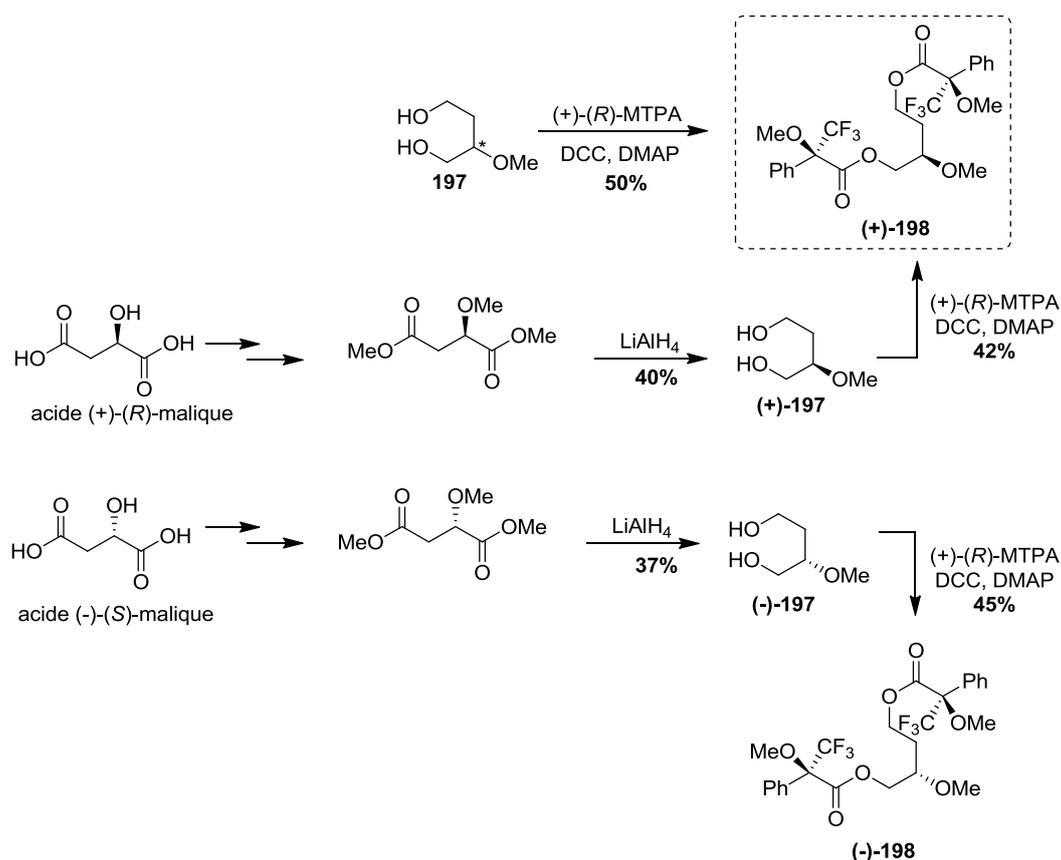


Schéma III.4 : Attribution de la configuration absolue du centre C3 de la triènomycine A

III.1.3 Propriétés biologiques des triènomycines

De nombreuses études sur les triènomycines ont permis de mettre en évidence des propriétés biologiques intéressantes.

L'activité antimicrobienne des triènomycines A-C a été déterminée par la méthode du disque à papier. Cette méthode consiste à déposer un disque de papier imprégné d'antibiotique sur une gélose ensemencée avec la bactérie à étudier. Il s'établit dans la gélose un gradient de concentration d'antibiotique autour de chaque disque. Après 18 heures d'incubation il se produit une zone d'inhibition autour de chaque disque permettant de mesurer un diamètre (Figure III.3).



Figure III.3 : Méthode du disque à papier

Ce diamètre reflète la valeur de la CMI (Concentration Minimale Inhibitrice). Les triènomycines A-C ont ainsi été testées contre un grand nombre de microorganismes tels que : *Bacillus subtilis* PCI219, *B. cereus* IFO 3001, *Micrococcus luteus* ATCC 9341, *Staphylococcus aureus* FDA 209 P, *Salmonella typhimurium* KB 20, *Shigella flexneri* E 20, *S.*

Sonnei E 33, *Escherichia coli* NIHJ, *Klebsiella pneumoniae* PCI 602, *Enterobacter aerogenes* IAM 1183, *Proteus vulgaris* IFO 3167, *Candida albicans* KF 1, *Saccharomyces sake* FK 26, *Shizosaccharomyces pombe* IAM 4863, *Phizopus javanicus* IAM 6241, *Aspergillus niger* ATCC 6275, *Alternaria kikuchiana* KF 185, *Mucor racemosus* IFO 5403 et *Piricularia oryzae* KF 180133b.¹⁴³ Les triènomycines A-C n'ont montré aucune activité antimicrobienne même à des concentrations de $1.0 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, seule une légère activité a été détectée contre *Piricularia ozae* avec des zones inhibitrices de 20, 15 et 12 mm pour les triènomycines A, B, C respectivement et à une concentration de $1.0 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. La triènomycine A s'est également avérée être inactive contre les bactéries Gram-positives, Gram-négatives, les mycoses et les levures.

L'activité cytotoxique des triènomycines A-C a également été étudiée en exposant ces antibiotiques à deux types de souches tumorales humaines *in vitro*. Après 72 heures d'exposition, la croissance des cellules HeLa S3 et des cellules hépatiques humaines PLC a été inhibée à des concentrations IC_{50} de 0.005 et $0.01 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ respectivement pour la triènomycine A, activité 20 à 40 fois supérieure à celle des triènomycines B et C. La triènomycine A qui est la plus active a également montré une activité contre la lignée des cellules L-5178Y de la leucémie murine.¹⁴⁴

Les cellules des tumeurs solides peu vascularisées subissent des conditions cytotoxiques comme l'hypoxie, une déficience en nutriment ou encore un changement de pH. Ces conditions sont sensées favoriser la destruction des cellules cancéreuses. Cependant, l'organisme a développé un mécanisme de défense, ainsi, les conditions cytotoxiques subies par les cellules cancéreuses vont entraîner l'accumulation de protéines « mal repliées » (UPR Unfolded Protein Response) qui cause un stress du reticulum endoplasmique (ER stress). Ce stress du reticulum endoplasmique consiste en l'oligomérisation, c'est-à-dire l'activation de protéines transmembranaires dont l'extrémité N-terminale est située dans le réticulum endoplasmique. L'activation de ces protéines transmembranaires va avoir pour conséquence l'élimination des protéines mal repliées. Parmi ces protéines transmembranaires activées, on note l'activité de la protéine IRE1 qui a pour substrat l'ARN messager d'une protéine XBP1 et assure sa maturation en vue de sa traduction, c'est ce que l'on appelle l'activation XBP1. Pour simplifier, l'activation XBP1 protège les tumeurs cancéreuses des conditions cytotoxiques provoquées par la présence de protéines mal repliées en favorisant leur élimination. Cette activation XBP1 favorise en quelque sorte la croissance des tumeurs cancéreuses. Il s'est avéré que la triènomycine A, la mycotriènine II ainsi que la triérixine¹⁴⁵ étaient de puissants inhibiteurs de l'activation XBP1 sur les cellules HeLa/XBP1 avec des IC_{50} respectifs de 30, 58 et $10 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$.

¹⁴³ a) Umezawa, I.; Funayama, S.; Okada, K.; Iwasaki, K.; Satoh, J.; Matsuda, K.; Komiyama, K. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 699. b) Funayama, S.; Anraku, Y.; Mita, A.; Zhang, Z. B.; Shibata, K.; Komiyama, K.; Umezawa, I.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1223.

¹⁴⁴ a) Hiramoto, S.; Sugita, M.; Ando, C.; Sasaki, T.; Furihata, K.; Seto, H.; Otake, N. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1103. b) Komiyama, K.; Hirokawa, Y.; Yamaguchi, H.; Funayama, S.; Masuda, K.; Anraku, Y.; Umezawa, I.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1768.

¹⁴⁵ a) Tashiro, E.; Hironiwa, N.; Kitagawa, M.; Suzuki, S. I.; Nishio, M.; Imoto, M. *J. Antibiot.* **2007**, *60*, 547. b) Kawamura, T.; Tashiro, E.; Yamamoto, K.; Shindo, K.; Imoto, M. *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 303. c) Kawamura, T.; Tashiro, E.; Shindo, K.; Imoto, M. *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 312.

III.1.4 Relation structure-activité des triénomycines

Afin d'identifier les motifs structuraux responsables de l'activité biologique des triénomycines, des dérivés de la triénomycine A ont été synthétisés.¹⁴⁶ Tout d'abord, le triène porté par la triénomycine A a été réduit par hydrogénation catalytique pour donner le composé **199**. Divers autres composés ont été synthétisés par acétylation et/ou méthylation. Ainsi, le traitement de la triénomycine A par Ac₂O/pyridine conduit au composé diacétylé **200**, alors que le composé monométhylé **201** est obtenu par traitement de la triénomycine A par du diazométhane. Enfin, le dérivé 22-O-méthylé et 13-O-acétylé **202** est obtenu par acétylation du composé **201** (Schéma III.5).

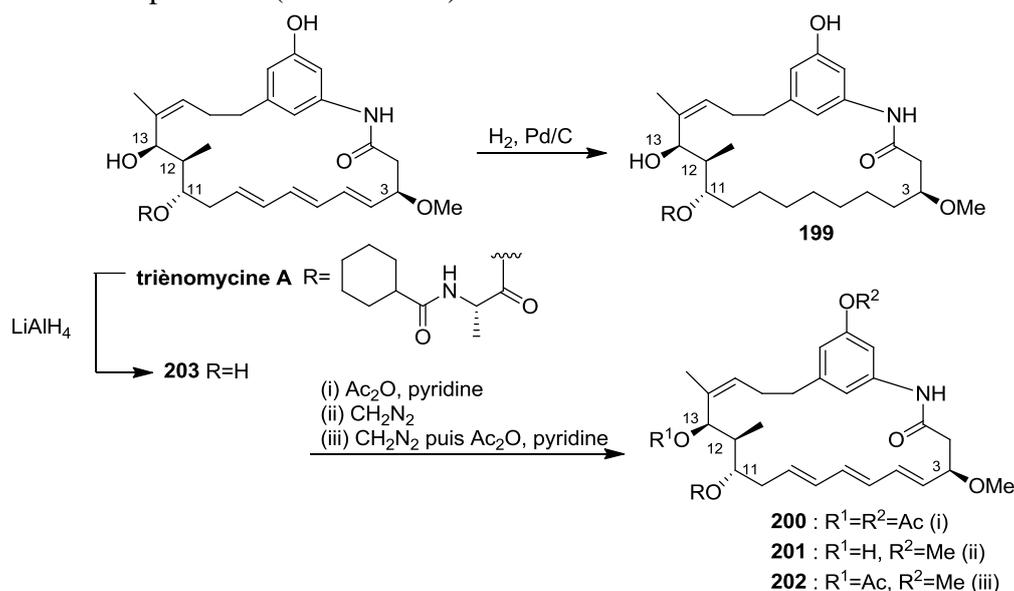


Schéma III.5 : Synthèse d'analogues de la triénomycine A

Les activités cytotoxiques des analogues **200-202** sur les cellules HeLa S3 ont été comparées à celles des triénomycines A, B, C. Ainsi, il ressort de cette étude que seul le composé **201** présente une activité similaire à celle de la triénomycine A, tous les autres analogues étant nettement moins actifs. On peut donc en déduire que la présence du triène (*E, E, E*), d'un groupement hydroxyle libre en C13 et d'un groupement acyle en C11 sont essentiels à l'activité cytotoxique des triénomycines.

Le même type d'étude a été réalisé mais cette fois pour tester les fonctions actives dans le caractère inhibiteur de l'activation XBP1. Il en a résulté que le groupement hydroxyle libre en position C13, le méthyle en C14 et le méthyle en C12 jouaient également un rôle crucial. En revanche le degré d'oxydation du noyau benzénique ne semble pas avoir d'influence.^{145b}

¹⁴⁶ a) Umezawa, I.; Funayama, S.; Okada, K.; Iwasaki, K.; Satoh, J.; Masuda, K.; Komiyama, K. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 699. b) Funayama, S.; Anraku, Y.; Mita, A.; Yang, Z. B.; Shibata, K.; Komiyama, K.; Umezawa, I.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1223.

III.2 Approches synthétiques vers les ansamycines à motif triènique

Les propriétés biologiques intéressantes ainsi que la complexité structurale des triénomycines en ont fait une cible intéressante pour les chimistes organiciens de synthèse.

Nous nous intéresserons dans cette partie uniquement aux synthèses totales en insistant particulièrement sur les étapes clés permettant la construction des motifs structuraux caractéristiques, c'est-à-dire :

- La stéréotriade *syn*, *anti* C11-C13
- Le triène tout *trans* C4-C9
- L'alcène (*Z*)-trisubstitué C14-C15
- La liaison peptidique
- Le centre stéréogène en C3

La première synthèse partielle a été proposée par le groupe de J. S. Yadav¹⁴⁷ en 1993, il s'est plus particulièrement concentré sur la synthèse de l'aldéhyde (+)-**190** obtenu par le groupe de A. B. Smith III lors de ses travaux d'élucidation structurale décrits précédemment (Schéma III.6).

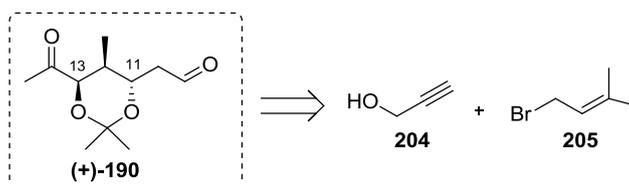


Schéma III.6 : Rétrosynthèse de l'aldéhyde (+)-**190** par J. S. Yadav

A la même époque, le groupe de A. Fürstner propose également une stratégie d'accès à un équivalent synthétique de l'aldéhyde (+)-**190**. Sa stratégie de synthèse est basée sur l'utilisation du pool chiral naturel, technique de synthèse très répandue et élégante pour l'introduction de centres asymétriques, il s'agit ici d'un carbohydrate naturel, le composé **207** (Schéma III.7).¹⁴⁸

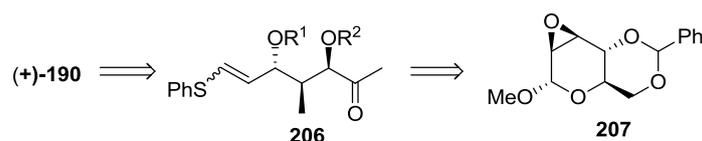


Schéma III.7 : Stratégie rétrosynthétique du composé **206** par A. Fürstner

Nous allons à présent décrire les synthèses totales de molécules de la famille des triénomycines décrites dans la littérature.

¹⁴⁷ a) Yadav, J. S.; Praveen Kumar, T. K.; Maniyan, P. P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2965. b) Yadav, J. S.; Praveen Kumar, T. K.; Maniyan, P. P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2972.

¹⁴⁸ Fürstner, A.; Baumgartner, J. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8541.

III.2.1 Les travaux de A. B. Smith III

III.2.1.a Synthèse totale des triénomycines A et F (1995)

La première synthèse totale convergente des triénomycines A et F a été décrite par le groupe de A. B. Smith III en 1995.¹⁴⁹ Il a basé sa stratégie rétrosynthétique sur les fragments qu'il avait obtenus lors de la dégradation chimique de la triénomycine A lors de sa quête d'élucidation structurale, à savoir l'aldéhyde (+)-**190** et la lactone énantiopure **191**. Il propose pour étapes clés :

- Une réaction de substitution nucléophile entre une sulfone et un dérivé allylique iodé
- Une réaction de bis Wittig pour former le triène C4-C9

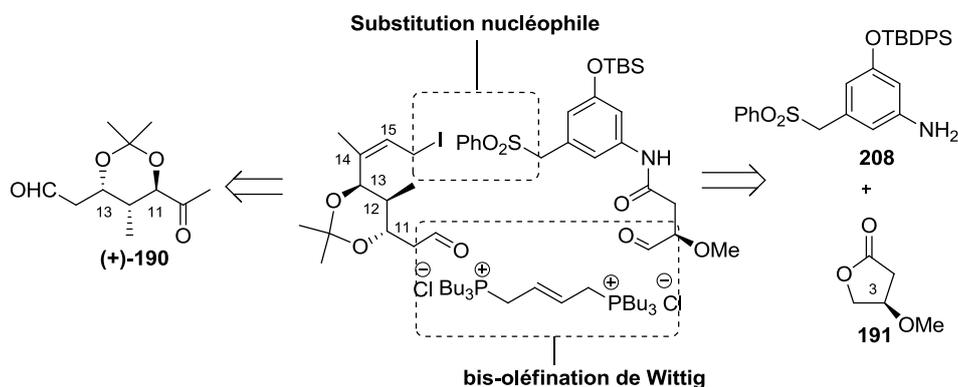


Figure III.4 : Stratégie rétrosynthétique envisagée par A. B. Smith III

La synthèse du cétoaldéhyde (+)-**190** débute par une aldolisation d'Evans¹⁵⁰ du composé **209** sur la méthacroléine pour conduire à la formation d'un seul diastéréomère. Après protection de l'alcool par un groupement silylé, une hydrolyse par LiOOH permet de recycler l'oxazolidinone chirale et conduit à l'acide carboxylique **210**. L'aldéhyde **211** est obtenu en deux étapes par transformation en amide de Weinreb de l'acide **210**, suivie d'une réduction en présence de DIBAL-H. Le troisième centre asymétrique de la stéréotriade est introduit par une réaction d'allylboration de Brown¹⁵¹ qui permet d'obtenir le composé **212** avec un bon excès diastéréomérique et un excellent rendement. Enfin, le composé **212** est déprotégé par le TBAF, le diol 1,3 *anti* résultant est protégé sous forme d'acétonide et une réaction d'ozonolyse conduit à l'aldéhyde (+)-**190** (Schéma III.8).

¹⁴⁹ a) Smith, A. B., III.; Barbosa, J.; Wong, W.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10777. b) Smith, A. B., III.; Barbosa, J.; Wong, W.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8316.

¹⁵⁰ Evans, D. A.; Bartoli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127 et références incluses.

¹⁵¹ Brown, H. C.; Bhat, K. S.; Randad, R. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 320.

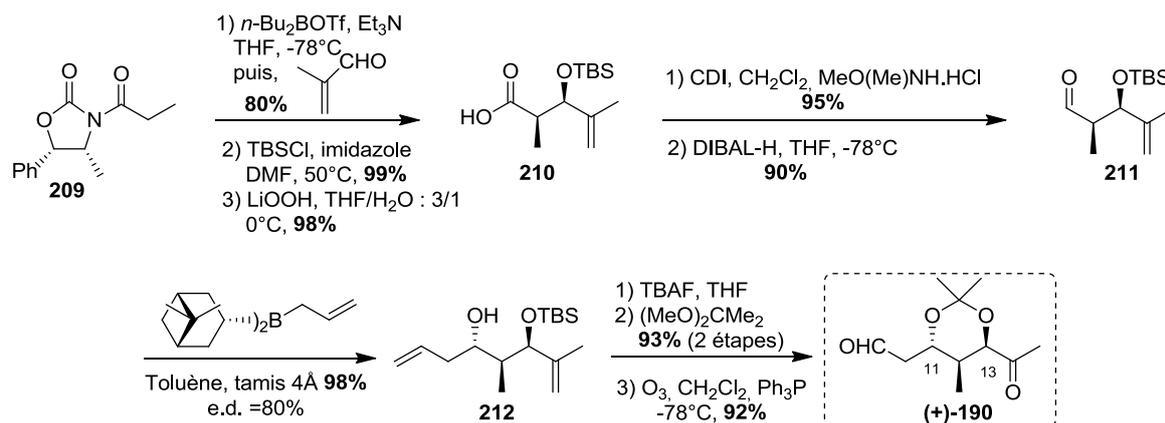


Schéma III.8 : Synthèse de l'aldéhyde (+)-190 par A. B. Smith III.

L'aldéhyde (+)-190 est réduit sélectivement par le $\text{LiAl}[\text{OC}(\text{Et})_3]_3\text{H}^{152}$ et l'alcool primaire résultant est protégé par un groupement silylé. La cétone **213** est ensuite déprotonée par le NaHMDS et l'énolate cinétique formé est piégé par le diéthyle chlorophosphate selon une procédure développée par E. Negishi.¹⁵³ Il s'ensuit une élimination par le *tert*-BuLi pour former l'alcyne vrai qui est facilement transformé en alcyne **214**. L'alcène (*Z*)-trisubstitué est ensuite mis en place par addition inverse d'un organocuprate, la stéréochimie de l'alcène a pu être confirmée par expérience NOESY. L'ester est ensuite réduit en alcool allylique **215** avant d'être transformé en chlorure allylique **216** dans le but de réagir ultérieurement dans une réaction de substitution nucléophile (Schéma III.9).

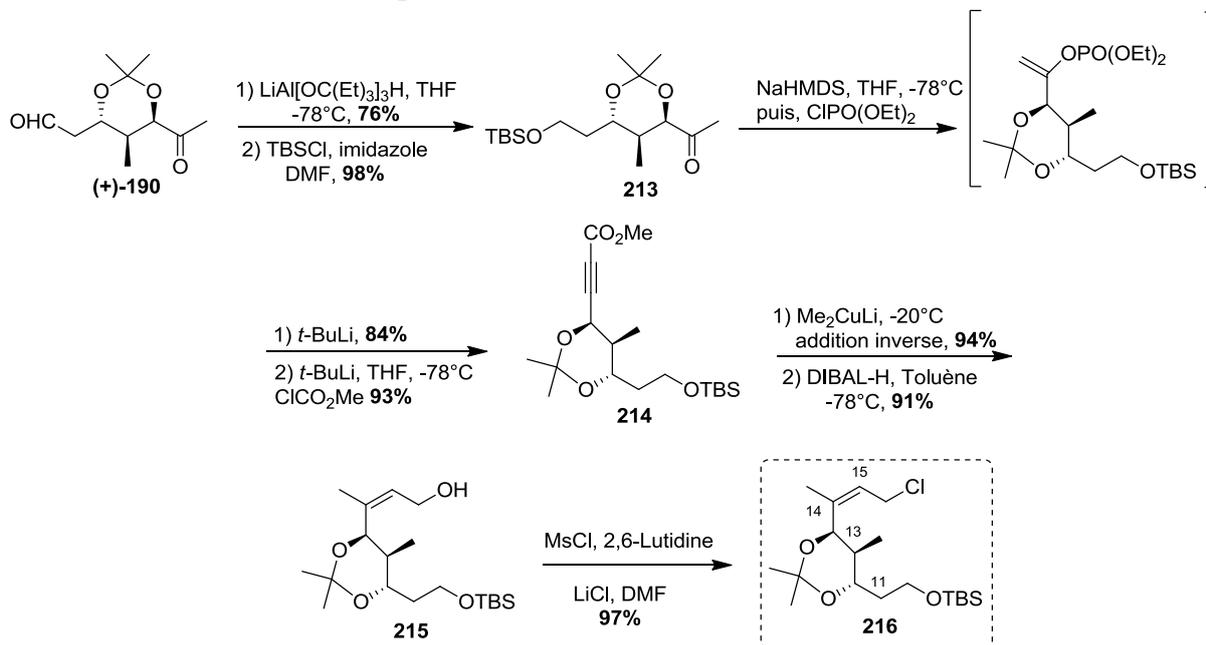
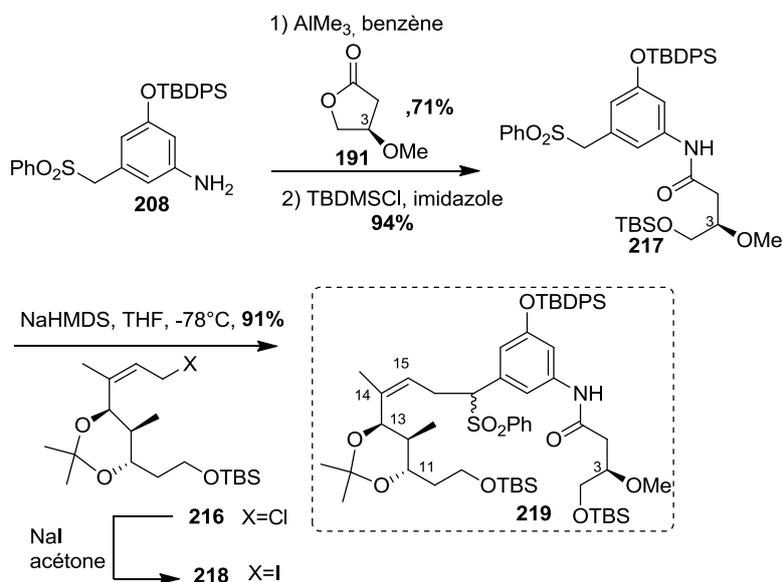


Schéma III.9 : Synthèse du chlorure 216

¹⁵² Krishnamurthy, S. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4628.¹⁵³ a) Negishi, E.; King, A. O.; Klima, W. L. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 320. b) Negishi, E.; King, A. O.; Tour, J. M. *Org. Synth.* **1986**, 64, 44.

Ensuite, ce même groupe s'est intéressé à la synthèse du fragment "est". Ainsi, la γ -lactone énantiopure **191** obtenue en 4 étapes à partir de l'acide *D*-malique¹⁵⁴ est couplée avec la sulfone **208** obtenue en 7 étapes à partir de l'acide 3,5-dinitrobenzoïque selon le protocole décrit par S. M. Weinreb.¹⁵⁵ Le fragment "est" **217** ainsi obtenu est ensuite couplé en présence de NaHMDS avec le composé allylique iodé **218** plus réactif que son analogue chloré **216** pour conduire au fragment nord **219** (Schéma III.10).

Schéma III.10 : Synthèse du fragment "nord" **219**

La sulfone est ensuite éliminée à l'aide d'un amalgame de sodium, l'amide est protégé par un groupement de choix, le chlorure de (2,2,2)-trichoroéthoxyméthyl. Les deux alcools primaires sont déprotégés par le TBAF et soumis à une oxydation de Parikh-Doering¹⁵⁶ pour donner le bis-aldéhyde **220**. La macrocyclisation est ensuite effectuée grâce à une réaction de bis-Wittig entre le bis-aldéhyde **220** et le composé **221** avec un faible rendement de 21% pour conduire au triène (*E, E, E*). Le faible rendement obtenu lors de cette étape s'explique par le fait que le triène (*E, E, E*) est obtenu en mélange avec d'autres stéréoisomères. Des tentatives d'isomérisations photochimiques et thermiques ont été réalisées sur ce mélange d'isomères mais sans succès. Enfin, le phénol est protégé par un groupement silylé et l'amide est déprotégé par traitement par un amalgame de sodium pour obtenir le composé **222**. Le macrolactame **222** est transformé en 5 étapes en triénomycine A ou F (Schéma III.11).¹⁵⁷

¹⁵⁴ a) Saigo, S.; Hasegawa, T.; Inaba, M.; Nishida, R.; Fujii, T.; Nomizu, S.; Nishida, R.; Fujii, T.; Nomizu, S.; Moriwake, T. *Chem. Lett.* **1984**, 1389. b) Tanaka, A.; Yamashita, K. *Synthesis*, **1987**, 570. c) Lardon, A.; Reichstein, T. *Helv. Chim. Acta* **1949**, 32, 2003.

¹⁵⁵ a) Basha, A.; Lipton, M. F.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 4171. b) Levin, J. L.; Turos, E.; Weinreb, S. M. *Synth. Commun.* **1982**, 12, 989. c) Lipton, M. F.; Basha, A.; Weinreb, S. M. *Org. Synth.* **1979**, 59, 49.

¹⁵⁶ Parikh, J. R.; Doering, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5505.

¹⁵⁷ Smith, A. B., III.; Wood, J. L.; Wong, W.; Gould, A. E.; Rizzo, C. J.; Barbosa, J.; Funayama, S.; Komiyama, K.; Omma, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8308.

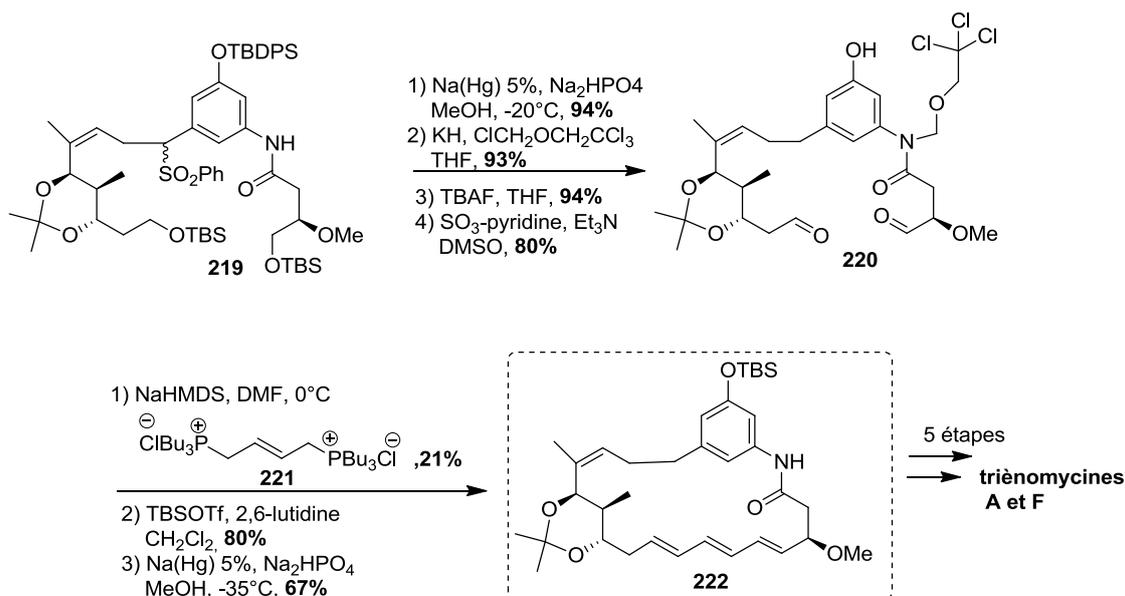


Schéma III.11 : Synthèse totale du macrolactame 222

Ainsi, l'équipe de A. B. Smith III a réalisé la première synthèse totale des triénomycines A et F selon une stratégie convergente. Elle a tout d'abord synthétisé le dérivé allylique iodé **218** (fragment « ouest ») en 17 étapes avec un rendement de 22%, puis, la sulfone **217** (fragment « est ») a été synthétisée en couplant l'aniline **208** à la lactone énantiopure **191** avec un rendement de 71%. Finalement, après couplage des synthons **217** et **218**, la macrocyclisation est effectuée simultanément à la mise en place du triène (*E, E, E*) par une réaction de bis-Wittig avec un faible rendement de 21%.

III.2.1.b Synthèse totale de la (+)-thiazinotriènomycine E (1999)

En 1999, A. B. Smith III achève sa deuxième synthèse totale convergente d'une triènomycine : la thiazinotriènomycine E.¹⁵⁸ Il propose une stratégie différente de celle développée pour la synthèse totale des triènomycines A et F. En effet, la fermeture du macrolactame se fera au niveau de la liaison peptidique et non au niveau du triène. Il envisage ainsi pour étapes clés :

- Une oléfination de Julia-Kociński¹⁵⁹ pour construire le triène C4-C9
- Une macrocyclisation de Mukaiyama¹⁶⁰ pour fermer le macrolactame

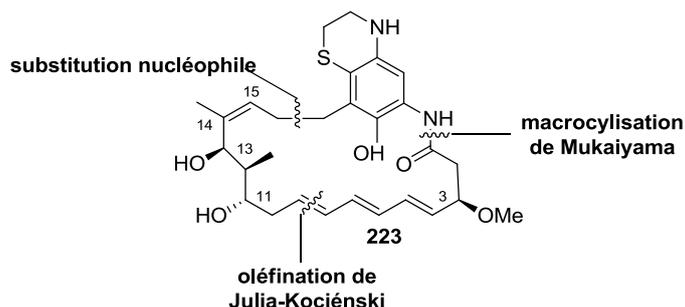


Figure III.5 : Disconnections envisagées par A. B. Smith, III.

La protection de l'alcool **224** obtenu en 3 étapes à partir du 3-butèn-1-ol¹⁶¹ suivie d'une réaction d'ozonolyse fournit l'aldéhyde **225**. L'addition de l'anion vinylique préparé lors d'un échange halogène-métal à partir du dérivé iodé **226**, obtenu en deux étapes à partir du 2-butyn-1-ol¹⁶², conduit au diol correspondant sous la forme d'un mélange de deux diastéréomères dans un rapport 2:1. Après déprotection du groupement TMS, l'alcool allylique est sélectivement oxydé par le MnO₂. Le β-hydroxycétone **227** est réduite sélectivement par le tétraméthylammonium triacétoxyborohydrure d'Evans¹⁶³ avec une excellente diastéréosélectivité (e.d. = 95%). Le diol 1,3 *anti* est ensuite protégé en acétonide avant déprotection sélective de l'alcool allylique ce qui conclut la synthèse améliorée du composé **228**. En effet, A. B. Smith III avait déjà obtenu cet intermédiaire lors de la synthèse totale des triènomycines A et F mais en plus d'étapes et avec un moins bon rendement¹⁴⁷ (cf. Schéma III.9). La protection par un groupement pivaloyle suivie d'une déprotection classique de la fonction silylée au TBAF fournit l'alcool primaire **229**. Celui-ci va être engagé dans une réaction de Mitsunobu à l'aide du 1-phényl-1-*H*-tétrazole-5-thiol, qui, après oxydation conduit à la sulfone **230** (Schéma III.12).

¹⁵⁸ a) Smith, A. B., III; Wan, Z. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1491. b) Smith, A. B., III; Wan, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *65*, 3738.

¹⁵⁹ a) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 336. b) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Lorne, R.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 856. c) Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kociński, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, *1*, 26.

¹⁶⁰ Bald, E.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1975**, 1163.

¹⁶¹ Nicolaou, K. C.; Piscopio, A. D.; Bertinato, P.; Chakraborty, T. K.; Minowa, N.; Koide, K. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 318.

¹⁶² Takemoto, T.; Sodeoka, M.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8477.

¹⁶³ Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560.

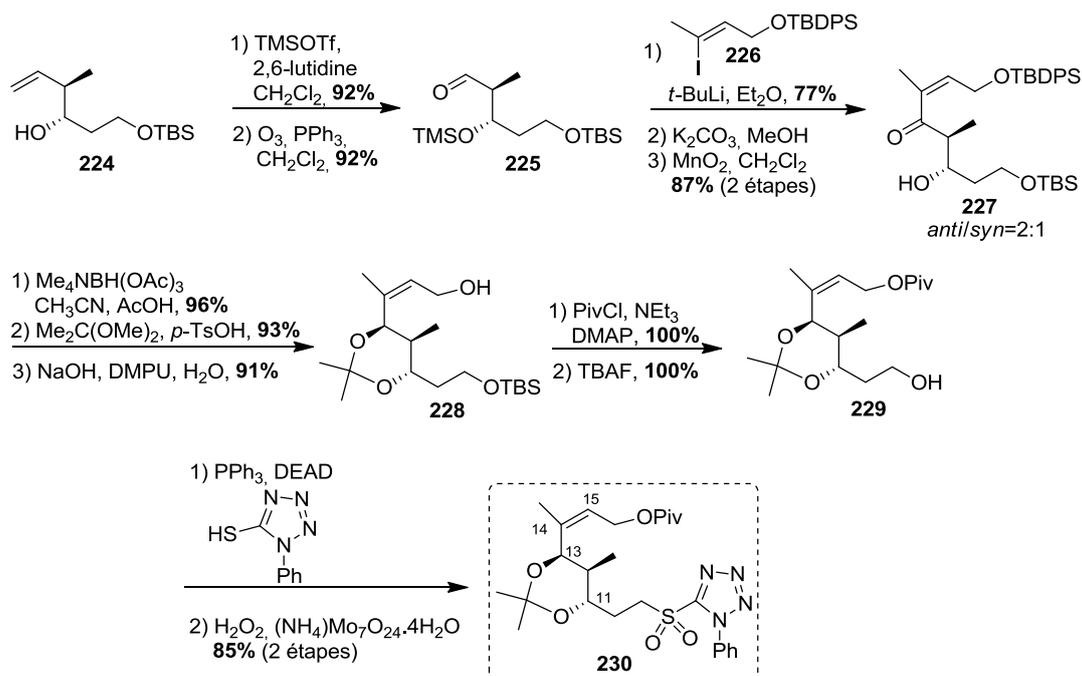


Schéma III.12 : Synthèse de la sulfone 230

La synthèse de la chaîne *ansa* débute par la méthylation de l'alcool **231**¹⁶⁴, puis, une réaction d'ozonolyse sélective suivie d'une hydrostannylation en présence d'AIBN fournit le *trans* vinylstannane **232**. L'alcool primaire est ensuite protégé par un groupement TBS, puis, est converti en iodé vinylique **233**. Celui-ci est soumis à un couplage de Stille pallado-catalysé avec le stannane **234** et une oxydation de Swern permet d'obtenir l'aldéhyde **235**. Enfin, une oléfination de Julia-Kociński¹⁵⁹ entre l'aldéhyde **235** et la sulfone **230** produit un mélange de triènes (*E, E, E*)/(*Z, E, E*) avec un ratio de 10:1 et un rendement de 85%. Une réduction du groupement pivaloate suivie d'une chloration achève la synthèse du composé **236** (Schéma III.13).

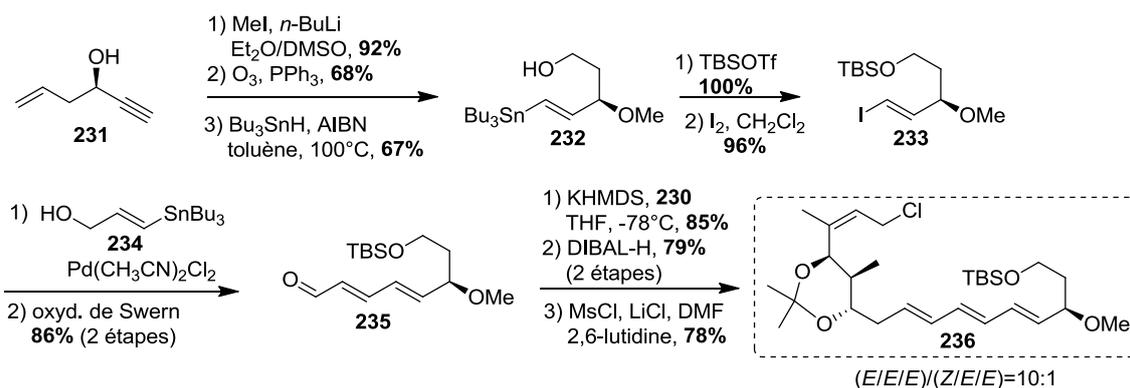


Schéma III.13 : Synthèse du chlorure allylique 236

Le dérivé chloré vinylique **236** est tout d'abord transformé en composé iodé **237** plus réactif avant d'être immédiatement couplé à la sulfone **238** en milieu basique. La sulfone est ensuite éliminée à l'aide d'un amalgame de sodium, l'aniline est ensuite sélectivement libérée

¹⁶⁴ Smith, A. B., III.; Ott, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13095.

avant d'être reprotégée en Alloc carbamate. La protection silylée du groupement hydroxyle est remplacée par un groupement MOM pour conduire au composé **239**. L'alcool primaire est déprotégé avant d'être oxydé en aldéhyde puis en acide carboxylique pour donner le produit **240**. Le groupement Alloc de l'aniline est éliminé par utilisation de Pd(0) pour conduire à l'acide précursé de la macrocyclisation. L'acide déprotégé est ensuite ajouté lentement, à l'aide d'un pousse seringue au réactif de Mukaiyama¹⁶⁰, à savoir l'iodure du 2-chloro-1-méthylpyridinium et la triéthylamine pour effectuer la macrolactamisation, enfin, la déprotection de l'acétonide conduit au diol 1,3-*anti* **241**. Il ne restait plus qu'à installer la chaîne latérale par acylation avant de déprotéger le groupement MOM pour achever la synthèse totale de la (+)-thiazinotriénomycine E qui a été synthétisée en 37 étapes avec un rendement global de 0.2% (Schéma III.14).

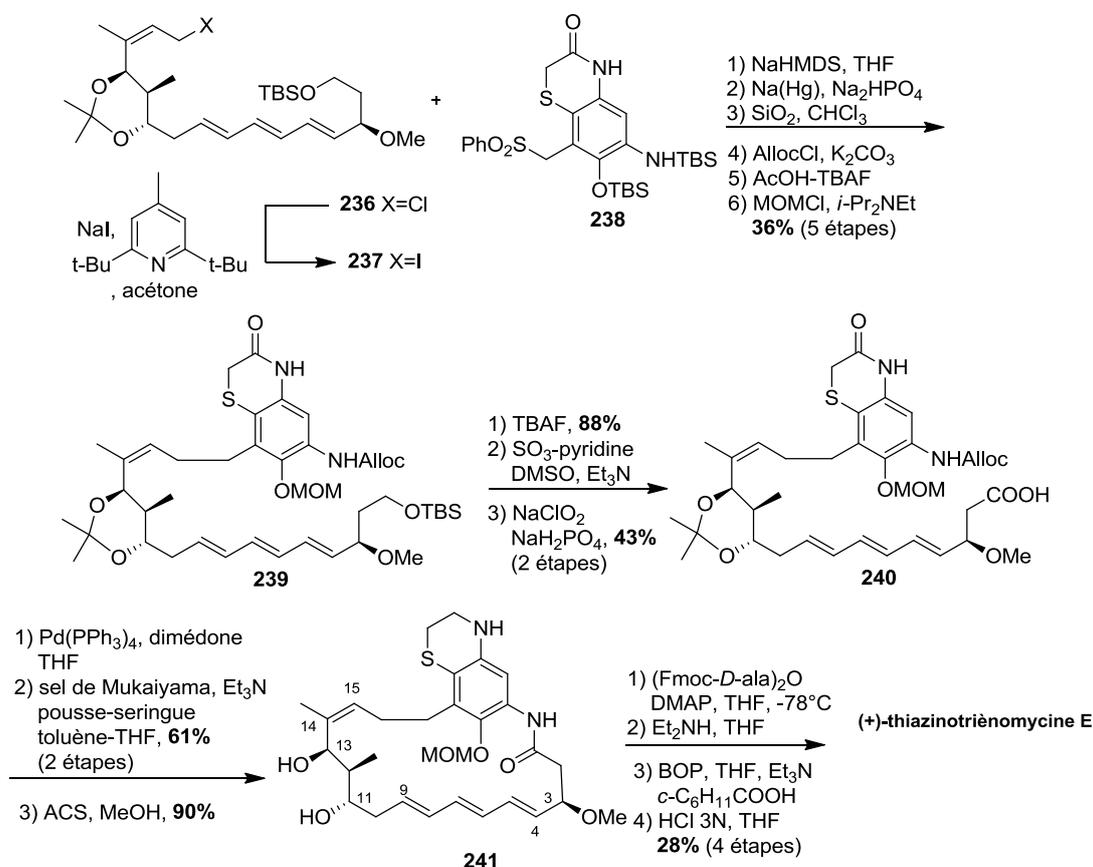


Schéma III.14 : Synthèse totale de la (+)-thiazinotriénomycine E par A. B. Smith, III

III.2.2 Les travaux de J. S. Panek

III.2.2.a Synthèse totale du mycotriénol et de la mycotriénine I (1997)

En 1997, le groupe de J. S. Panek fut le deuxième à publier la synthèse totale d'une triénomycine : la mycotriénine I.¹⁶⁵ Il envisage des disconnexions similaires à celles de A. B. Smith III avec pour étapes clés :

- une réaction de crotylation asymétrique permettant la construction des centres C12 et C13
- une macrocyclisation par une réaction de bis-Stille.

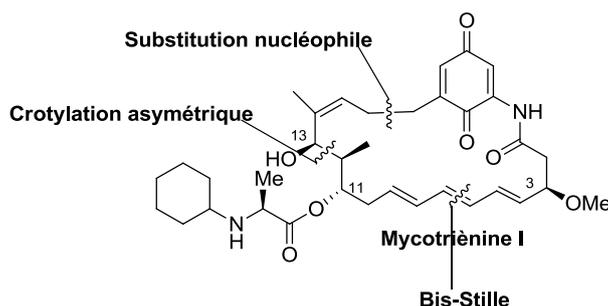


Figure III.6 : Disconnexions envisagées par J. S. Panek

La synthèse commence par une réaction de crotylation asymétrique entre l' α -cétodibenzylacétale **242** et le réactif silylé énantio pur **243** pour construire les centres asymétriques C12 et C13. La première addition de l'allylsilane sur l'aldéhyde protégé passe par un état de transition antipériplanaire d'où la stéréochimie *syn* obtenue pour le composé **244**. Une homologation de 2 carbones de la cétone **244** à l'aide d'une réaction avec l'énolate de l'acétate de benzyle permet la formation de l'alcool tertiaire en C14 immédiatement protégé en acétate. Enfin, la coupure oxydante de la double liaison (*E*) par ozonolyse conduit à l'aldéhyde **245** (Schéma III.15).

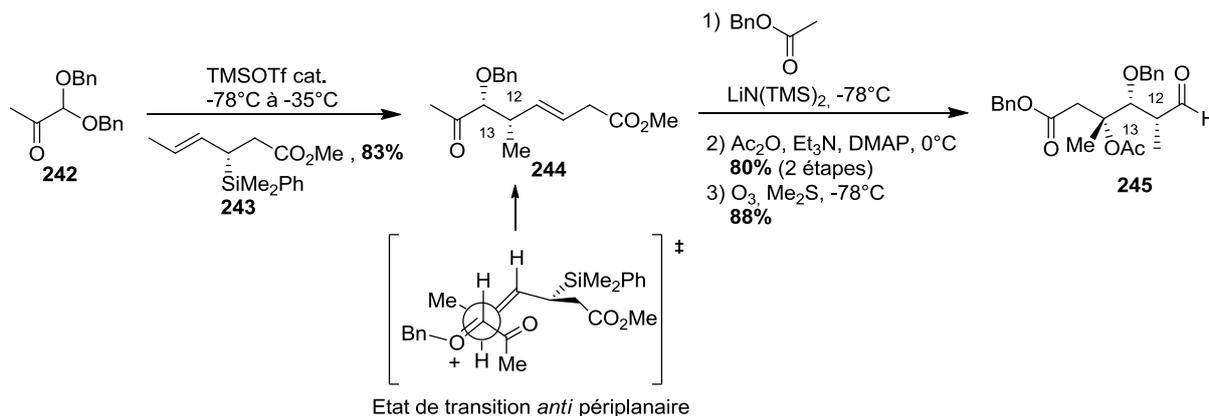


Schéma III.15 : Synthèse de l'aldéhyde **245**.

¹⁶⁵ a) Panek, J. S.; Masse, C. E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8290. b) Masse, C. E.; Yang, M.; Solomon, J.; Panek, J. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *120*, 4123.

L'addition stéréocontrôlée par chélation de l'allylsilane sur l'aldéhyde **245** permet la construction du centre asymétrique en C11 avec un bon rapport diastéréomérique de 28:1. L'alcool formé est ensuite protégé par un groupement TIPS avant l'ozonolyse de la double liaison terminale. L'aldéhyde formé est masqué sous sa forme diméthylacétale, le composé **246** est ainsi obtenu. La déprotection des groupements benzyles par hydrogénation et la cyclisation simultanée de l'hydroxyacide résultant conduisent après élimination du groupement acétal par la DBU à la lactone α,β -insaturée **247**. Celle-ci est réduite par le LiAlH_4 en présence de TMEDA, les deux groupements hydroxyles formés sont ensuite protégés par un groupement TBS. L'alcool allylique primaire est sélectivement déprotégé avant d'être converti en dérivé iodé **248** (Schéma III.16).

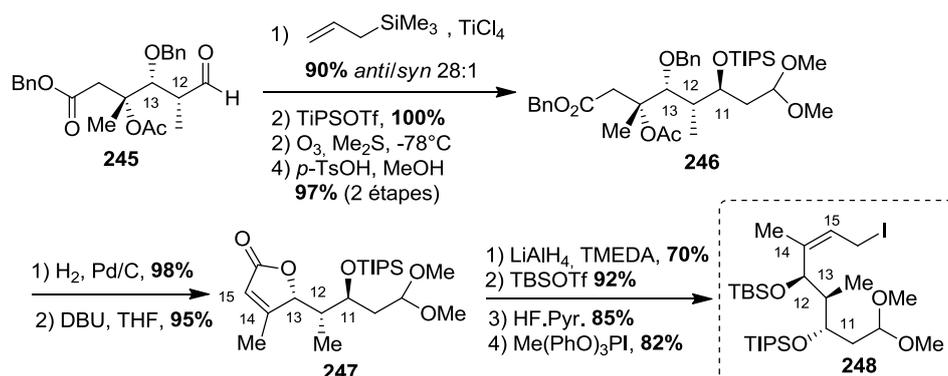
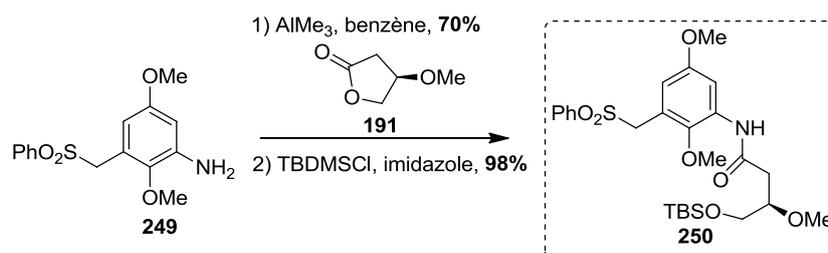


Schéma III.16 : Synthèse du fragment « ouest » C9-C16

La sulfone **250** a été synthétisée selon la méthodologie développée par A. B. Smith III lors de sa synthèse totale des triènomycines A et F¹⁴⁹, par couplage entre l'aniline **249** obtenue en 4 étapes à partir du 2,4-diméthoxy-3-nitrobenzaldéhyde et la lactone **191** (Schéma III.17).

Schéma III.17 : Synthèse du fragment « est » **250**

La sulfone **250** est couplée au dérivé allylique iodé **248** pour donner, après désulfonation l'adduit **251**. L'alcool primaire est ensuite sélectivement déprotégé puis il réagit selon une oxydation de Parikh-Doerig¹⁵⁶ pour donner un hémiaminal. Après déprotection du diméthylacétal, l'utilisation du protocole de Takai¹⁶⁶ permet une homologation d'un carbone au niveau des deux fonctions aldéhyde pour donner le bis-iodure **252** avec une bonne sélectivité en faveur du composé (*E,E*). Enfin, la fermeture du macrolactame se fait par une réaction de bis-Stille tandem, inter-intramoléculaire avec le bis-

¹⁶⁶ Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408.

stannane **253**. Pour finir, l'oxydation du noyau aromatique par le CAN et la déprotection des groupements silylés concluent la synthèse convergente du mycotriénol I qui a ainsi été synthétisé en 30 étapes avec un rendement global de 2% (Schéma III.18).

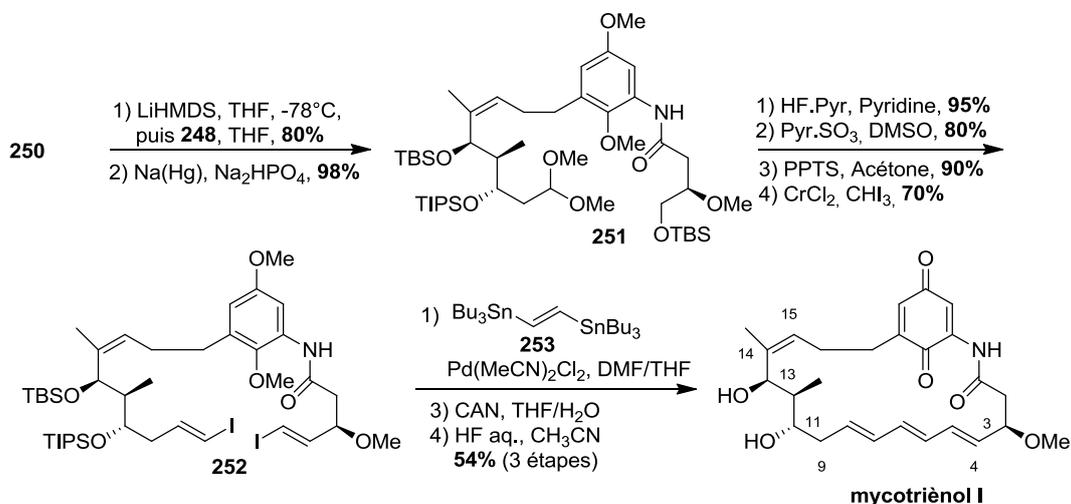


Schéma III.18 : Synthèse totale du mycotriénol I

Parallèlement, la déprotection sélective du groupement TIPS par du *p*-TsOH catalytique dans le méthanol suivie d'une réaction d'acylation avec l'ester de la cyclohexylcarbonyl- δ -alanine pour finir par la déprotection du groupement TBS permet la synthèse totale de la mycotriénine I. Ainsi, la mycotriénine I a été synthétisée pour la première fois de manière convergente et avec un rendement global de 1.5% sur 35 étapes.

III.2.2.b Synthèse totale du macrocycle des cytotriénines (2004)

Un peu plus tard, en 2004, le groupe de J. S. Panek s'est de nouveau intéressé à la synthèse totale d'une molécule de la famille des triénomycines et a publié la synthèse totale du macrocycle des cytotriénines qui diffère du mycotriénol par la nature du noyau aromatique.¹⁶⁷ Sa stratégie de synthèse est différente de celle utilisée pour la synthèse totale du mycotriénol mais repose sur des disconnections similaires avec pour étapes clés :

- Une réaction d'aldolisation diastéréosélective pour construire la stéréotriade C11-C13
- Une amidation catalysée au cuivre pour former la liaison peptidique
- Une réaction de métathèse cyclisante pour fermer le macrolactame

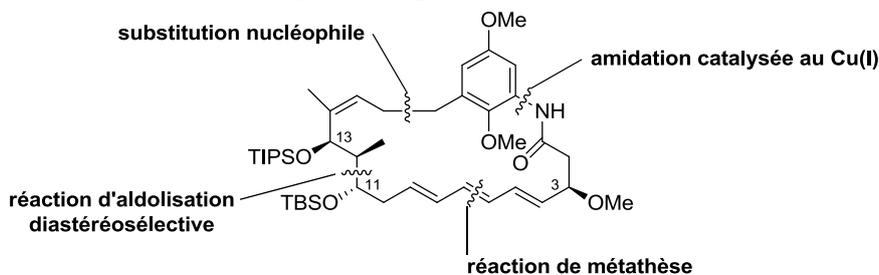


Figure III.7 : Stratégie rétrosynthétique envisagée par J. S. Panek

¹⁶⁷ Ewano, G.; Schaus, J. V.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 525.

La synthèse du fragment C9-C16 débute par une réaction d'aldolisation diastéréosélective *anti* entre l'énolate de bore du composé **254** et le *tert*-butyldiméthylsilyloxypropionaldéhyde. L'alcool résultant est ensuite protégé et l'auxiliaire de chiralité est éliminé pour conduire à l'amide de Weinreb **255**. Le vinylolithien **256** est condensé sur l'aldéhyde issu de la réduction de l'amide de Weinreb **255** pour conduire au stéréoadduit **257** avec une sélectivité raisonnable (Felkin/*anti*-Felkin 6.5:1). L'alcool secondaire est protégé par un groupement TIPS, l'alcool allylique est déprotégé avant d'être transformé en iodure pour aboutir au synthon **258** (Schéma III.19).

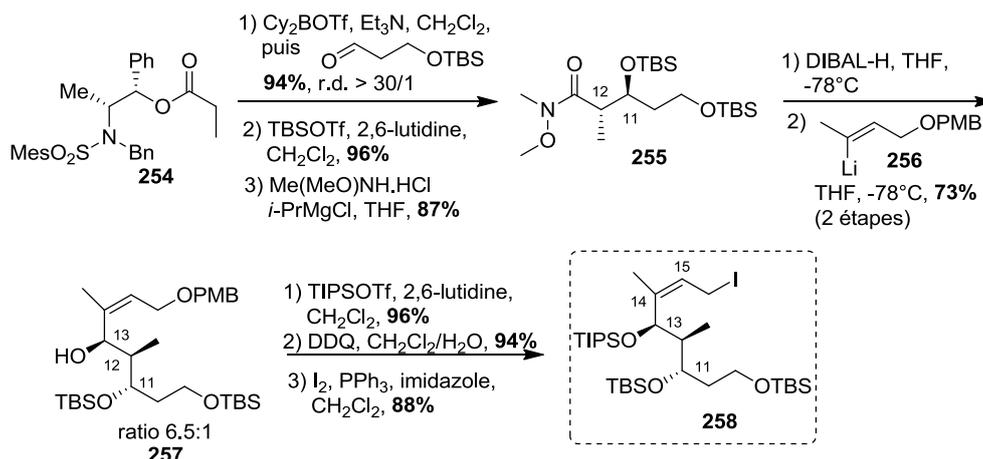


Schéma III.19 : Synthèse du composé allylique iodé par J. S. Panek

Pour introduire le centre asymétrique en C3, J. S. Panek utilise la résolution hydrolytique de Jacobsen de l'époxyde racémique **259** en utilisant le (*S,S*)-Co(salen).¹⁶⁸ Une protection sélective de l'alcool primaire par un groupement TBS suivie de la méthylation de l'alcool secondaire avec le réactif de Meerwein conduit au composé **260**. Une séquence débenzylation/amidation fournit l'amide **261**. Enfin, une amidation au cuivre entre l'amide **261** et le bromure **262** obtenu en 5 étapes à partir du 2-hydroxy-5-méthoxybenzaldéhyde permet d'obtenir la sulfone **263** (Schéma III.20).

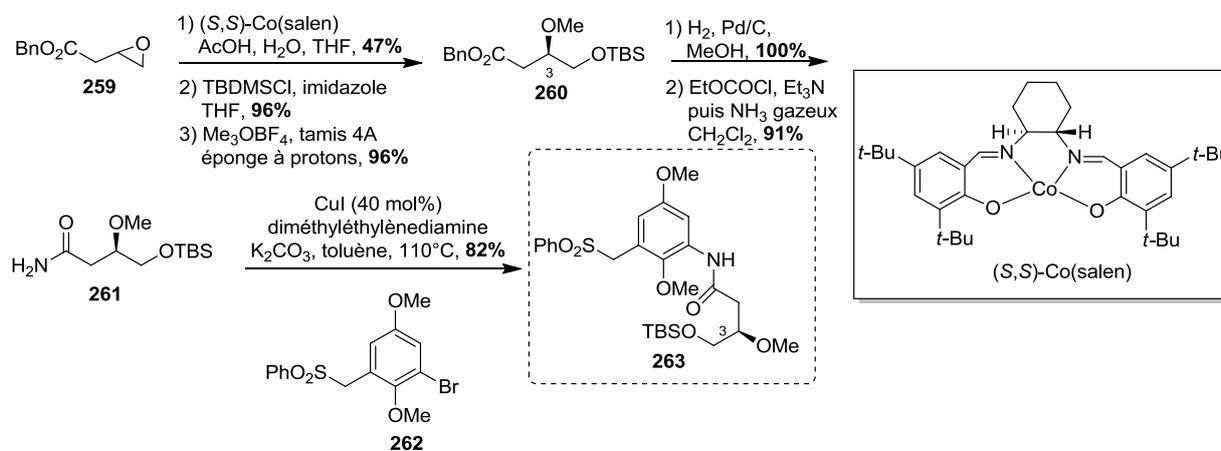


Schéma III.20 : Synthèse du fragment "est"

¹⁶⁸ Schaus, S. E.; Brandes, B. D.; Larrow, J. F.; Tokunaga, M.; Hansen, K. B.; Gould, A. E.; Furrow, M. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307.

Le composé **264** est obtenu selon la méthode développée par A. B. Smith III par couplage entre la sulfone **263** et le dérivé allylique iodé **258** suivi de la protection de la fonction amide.¹⁴⁹ Les deux alcools primaires sont déprotégés puis oxydés pour donner le bis-aldéhyde **265**. L'utilisation de l'allylstannane **266** en présence de $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ puis du *tert*-butoxyde de potassium permet de convertir le bis-aldéhyde **265** en bis-1,3-diène précurseur de la réaction de métathèse. Enfin, après déprotection de l'amide, le bis-1,3-diène **267** est engagé dans une réaction de métathèse cyclisante en présence du catalyseur de Grubbs de première génération **268** pour former stéréosélectivement le triène (*E, E, E*) **269** correspondant au macrocycle protégé des cytotrièninines (Schéma III.21).

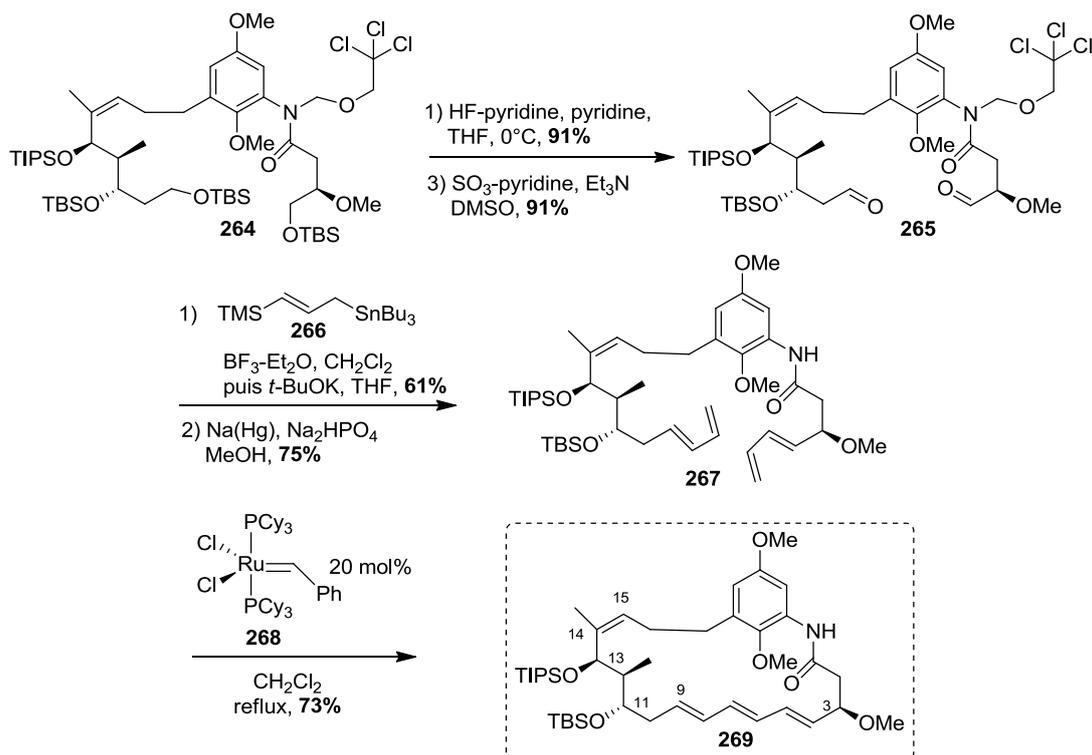


Schéma III.21 : Synthèse du macrocycle des cytotrièninines

Il est à noter que la synthèse du fragment « ouest » **258** est particulièrement efficace avec un rendement de 45% sur 8 étapes. Le fragment « est » **263** a été obtenu avec un rendement de 23% et la macrocyclisation par métathèse se fait avec une efficacité remarquable, 73% de rendement.

III.2.3 Synthèse totale de l'ansatriénol par A. Kirschning (2007)

En 2007, le groupe de A. Kirschning publie la synthèse totale du macrocycle de l'ansatriénol¹⁶⁹ avec pour étapes clés :

- Une réaction de métathèse cyclisante pour la synthèse de l'alcène (*Z*)-trisubstitué
- Une oléfination d'Horner-Wadworth-Emmons pour la construction du triène
- Une macrocyclisation de Mukaiyama¹⁶⁰ pour la fermeture du macrolactame

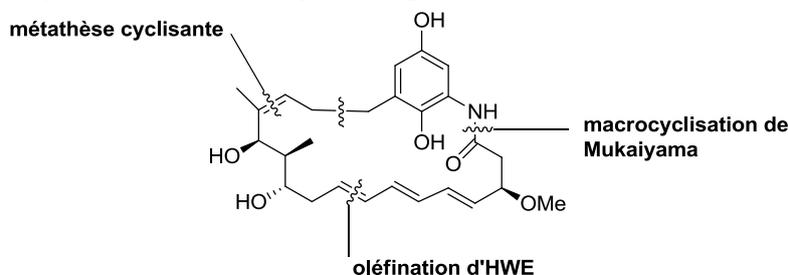


Figure III.8 : Stratégie rétrosynthétique de A. Kirschning

La synthèse du fragment C9-C16 débute par l'utilisation du composé **270** énantio pur obtenu par une réaction d'aldolisation d'Evans.¹⁷⁰ Ensuite, l'auxiliaire chiral est déprotégé à l'aide d'une réaction d'élimination réductrice conduisant à un alcool primaire qui sera protégé par un groupement pivaloyle pour donner l'alcool allylique **271**. L'ester boronique **272**, est *trans*-estérifié *in situ* avec l'alcool allylique **271**, s'ensuivent une réaction de métathèse cyclisante puis une oxydation, ce qui conduit à l'alcène (*Z*)-trisubstitué **273**.¹⁷¹ Une séquence de protections/déprotections judicieusement menée suivie d'une oxydation de Dess-Martin conduit à l'aldéhyde **274**. Ce dernier est transformé en β -céto-ester par utilisation du diazoacétate d'éthyle en présence de dichlorure d'étain. Après déprotection du groupement TES, ce β -céto-ester est diastéréosélectivement réduit pour donner le diol 1,3-*anti* souhaité avec un rapport diastéréomérique de 30:1, enfin, la protection du diol en acétonide achève la synthèse du synthon **275** (Schéma III.22).

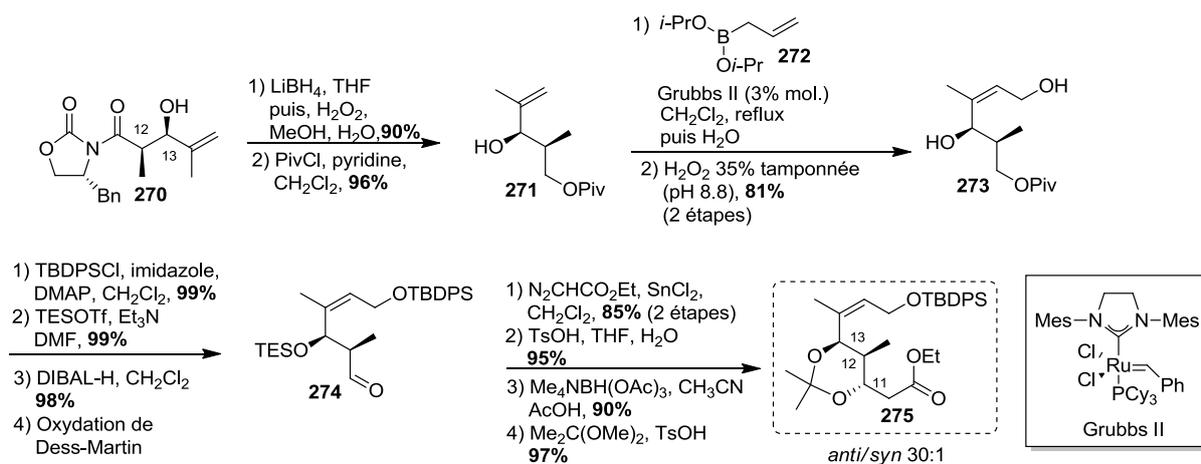


Schéma III.22 : Synthèse du fragment C9-C16

¹⁶⁹ Kashin, D.; Meyer, A.; Wittenberg, R.; Schöning, K. W.; Kamlage, S.; Kirschning, A. *Synthesis*, **2007**, 2, 304.

¹⁷⁰ a) Nicolas, E.; Russels, K. C.; Hruby, V. I. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 766. b) Evans, D. A.; Fitch, D. M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 454.

¹⁷¹ Micalizio, G. C.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 152.

Pour la synthèse de la partie polyènique, le furane **276** est placé en présence de diazoacétate d'éthyle et de dirhodium tétraacétate pour donner le diène (*E*, *Z*) **279**. Cette réaction décrite par E. Wenckert¹⁷² passe par un intermédiaire de type carbène **278**. Une isomérisation par une quantité catalytique d'iode permet l'accès au diène (*E*, *E*) **280**. L'aldéhyde **280** est ensuite réduit, l'alcool résultant est substitué par un atome de brome et enfin une réaction de Michaelis-Arbuzov finalise la synthèse du phosphonate **281** (Schéma III.23).

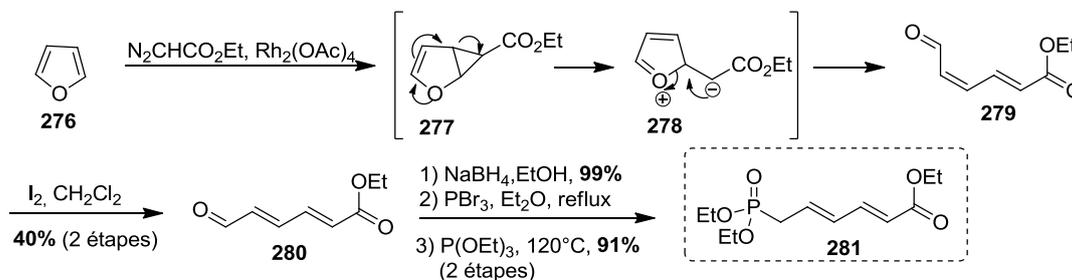


Schéma III.23 : Synthèse de la partie polyènique

Il restait ensuite à assembler les différents fragments préalablement synthétisés. Ainsi, l'ester **275** est tout d'abord réduit en aldéhyde avant de réagir dans une réaction d'oléfination d'Horner-Wardworth-Emmons avec le phosphonate **281** pour former le triène (*E*, *E*, *E*). L'ester résultant est ensuite réduit en alcool avant d'être oxydé par le NMO en présence de TPAP pour donner l'aldéhyde **282** qui est ensuite soumis aux conditions d'aldolisation de Duthaler-Hafner.¹⁷³ Ainsi, l'énolate **283** formé *in situ* réagit avec l'aldéhyde **282** pour former le centre asymétrique en C3 avec une excellente stéréosélectivité. Après méthylation de l'alcool formé, l'ester est réduit, puis l'alcool primaire formé est protégé par un groupement pivaloyle. L'alcool allylique est ensuite déprotégé puis substitué par un atome de chlore pour former le chlorure allylique **284**. Après transformation du chlorure **284** en iodure **285**, plus réactif, ce dernier est couplé avec la sulfone **286** obtenue en 6 étapes à partir du 2-hydroxy-3-nitro-5-méthoxybenzaldéhyde, puis, la réduction de la sulfone par l'amalgame de sodium permet d'obtenir le composé **287**. L'amine est ensuite déprotégée par le bromure de polytriphenylphosphonium¹⁷⁴ avant d'être reprotégée par un groupement alloc moins labile. Une séquence déprotection/oxydation permet de former l'acide carboxylique. Enfin, après libération de l'amine libre par déprotection du groupement alloc, l'acide formé est soumis aux conditions de macrocyclisation de Mukaiyama¹⁶⁰ et une déprotection de l'acétonide achève la synthèse de l'Ansatriénol **288** qui a été synthétisé en 38 étapes avec un rendement global de 3% (Schéma III.24).

¹⁷² Wenckert, E.; Guo, M.; Lavilla, R.; Porter, B.; Ramachandran, K.; Sheu, J. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6203.

¹⁷³ Duthaler, R.O.; Hafner, A.; Riediker, M. *Pure and applied Chemistry* **1990**, *62*, 631.

¹⁷⁴ Jaunzems, J.; Kashin, D.; Schönberger, A.; Kirschning, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3435.

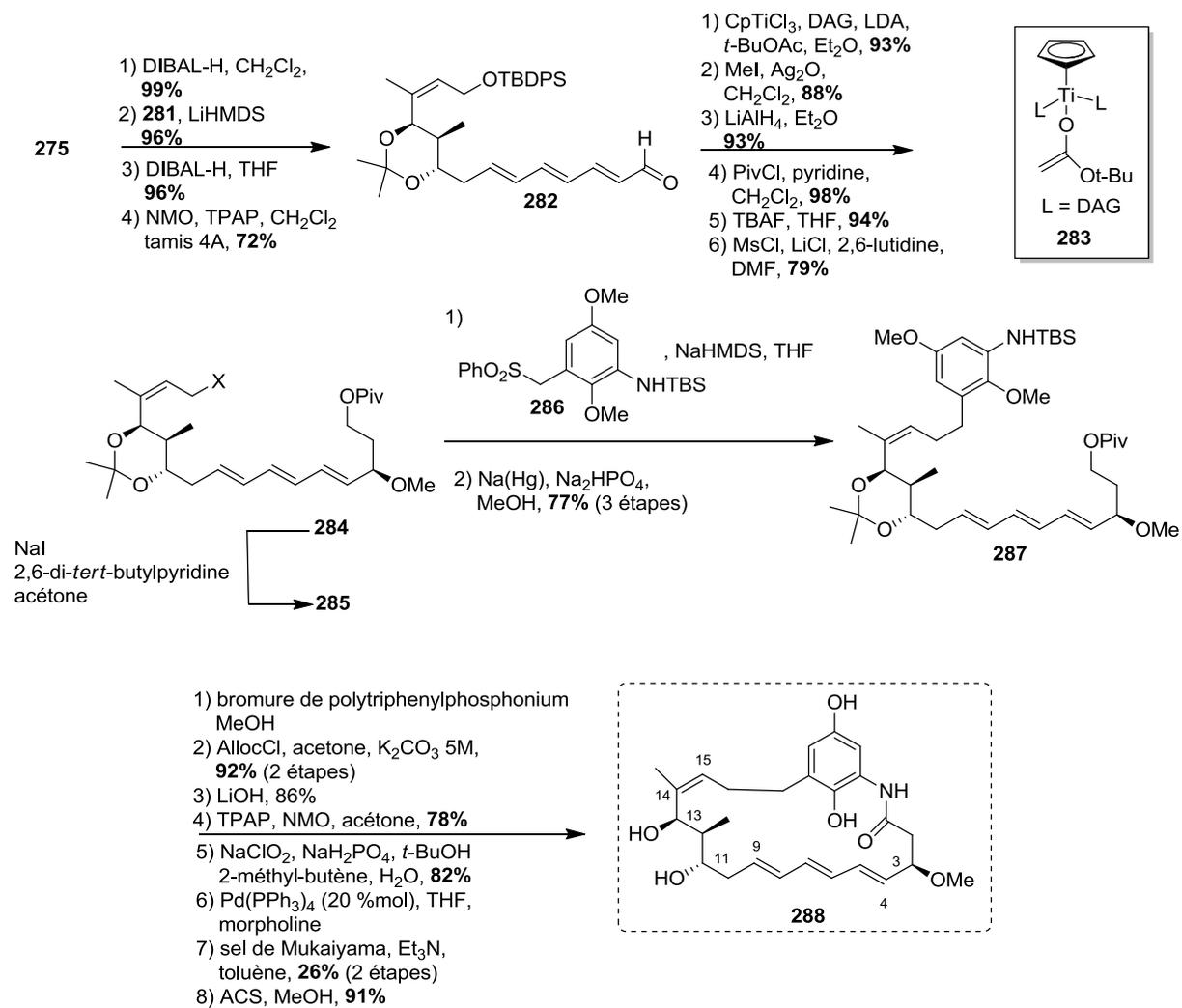


Schéma III.24 : Synthèse totale de l'ansatriènone 288 par A. Kirschning

III.2.4 Synthèse totale de la (+)-cytotriènine A par Y. Hayashi (2008)

Tout comme J. S. Panek¹⁶⁷ et A. Kirschning¹⁶⁹, Y. Hayashi s'est intéressé à la synthèse totale de la (+)-cytotriènine A mais cette fois avec une chaîne latérale de type acide carboxylique aminocyclopropane.¹⁷⁵ Il envisage dans sa stratégie l'installation de cette chaîne latérale en milieu de synthèse et propose pour étapes clés :

- Une réaction de métathèse cyclisante pour fermer le macrolactame
- Une réaction d'aldolisation organocatalysée pour construire les centres C11-C12
- Une réaction d' α -aminoxylation organocatalysée pour construire le centre en C3

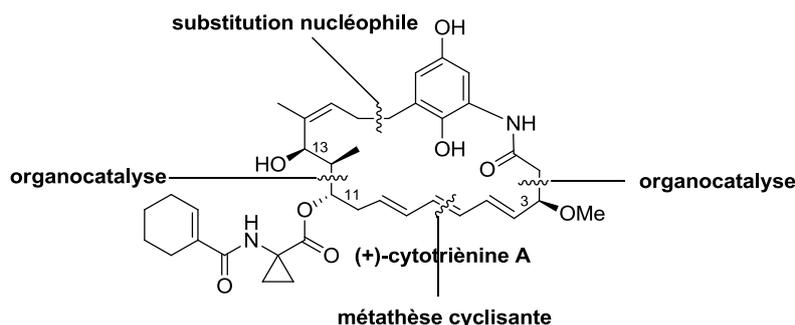


Figure III.9 : Disconnections envisagées par Y. Hayashi

La synthèse du fragment C7-C16 débute par une réaction d'aldolisation énantiosélective entre le furfural **289** et l'éthanal **290** catalysée par le dérivé de la (-)-(S)-proline **291** en présence de surfactant et sans solvant.¹⁷⁶ Le diol *anti* **292** est ainsi obtenu avec un excès énantiomérique de 96%. Ce dernier est ensuite protégé sous forme de *para*-méthoxybenzylidène puis l'alcool primaire est sélectivement déprotégé et oxydé pour donner l'aldéhyde **293**. L'organozincique vinylique dérivé de l'iodure allylique **294** est additionné sur l'aldéhyde **293** de manière hautement stéréosélective, puis, l'alcool secondaire formé est protégé par un groupement TIPS pour conduire au composé **295**. Après ouverture du furane **295**, l'alcène (*Z*) obtenu est isomérisé en alcène (*E*) avec le DABCO, puis, l'aldéhyde α,β -insaturé est soumis à une réduction de Luche¹⁷⁷ pour donner, après protection le produit **296**. L'alcool libre en C10 est converti en ester qui va être éliminé par réduction en utilisant un complexe de palladium, enfin, la déprotection du groupement PMB conduit à l'alcool **297**. C'est à ce moment de la synthèse que Y. Hayashi décide d'introduire un précurseur de la chaîne latérale par couplage entre l'alcool **297** et le chlorure d'acyle **298**. Pour finir, la déprotection de l'alcool allylique suivie de sa conversion en iodure achève la synthèse du fragment C7-C16 **299** (Schéma III.25).

¹⁷⁵ Hayashi, Y.; Shoji, M.; Ishikawa, H.; Yamaguchi, J.; Tamura, T.; Imai, H.; Nishigaya, Y.; Takabe, K.; Kakeya, H.; Osada, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6657.

¹⁷⁶ a) Hayashi, Y.; Aratake, S.; Okano, T.; Takahashi, J.; Sumiya, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 5653. b) Hayashi, Y.; Aratake, S.; Okano, T.; Takahashi, J.; Sumiya, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 5527.

¹⁷⁷ Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226.

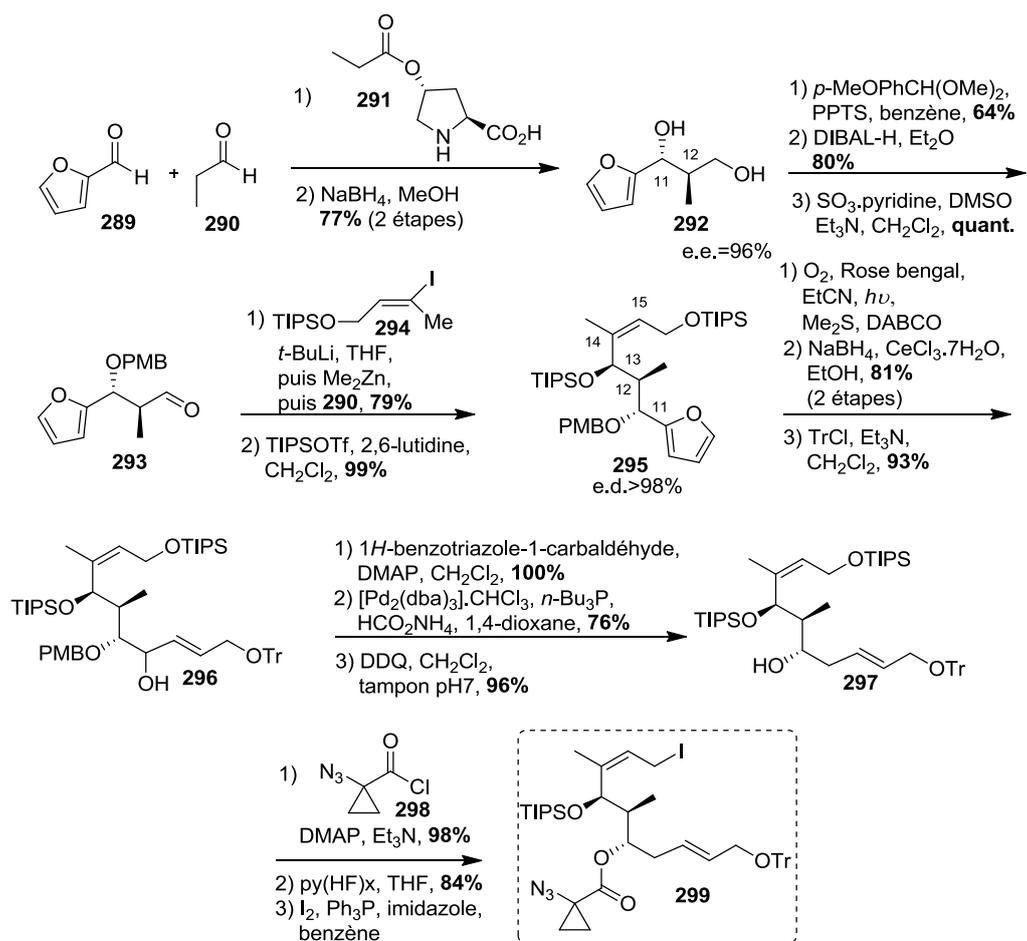
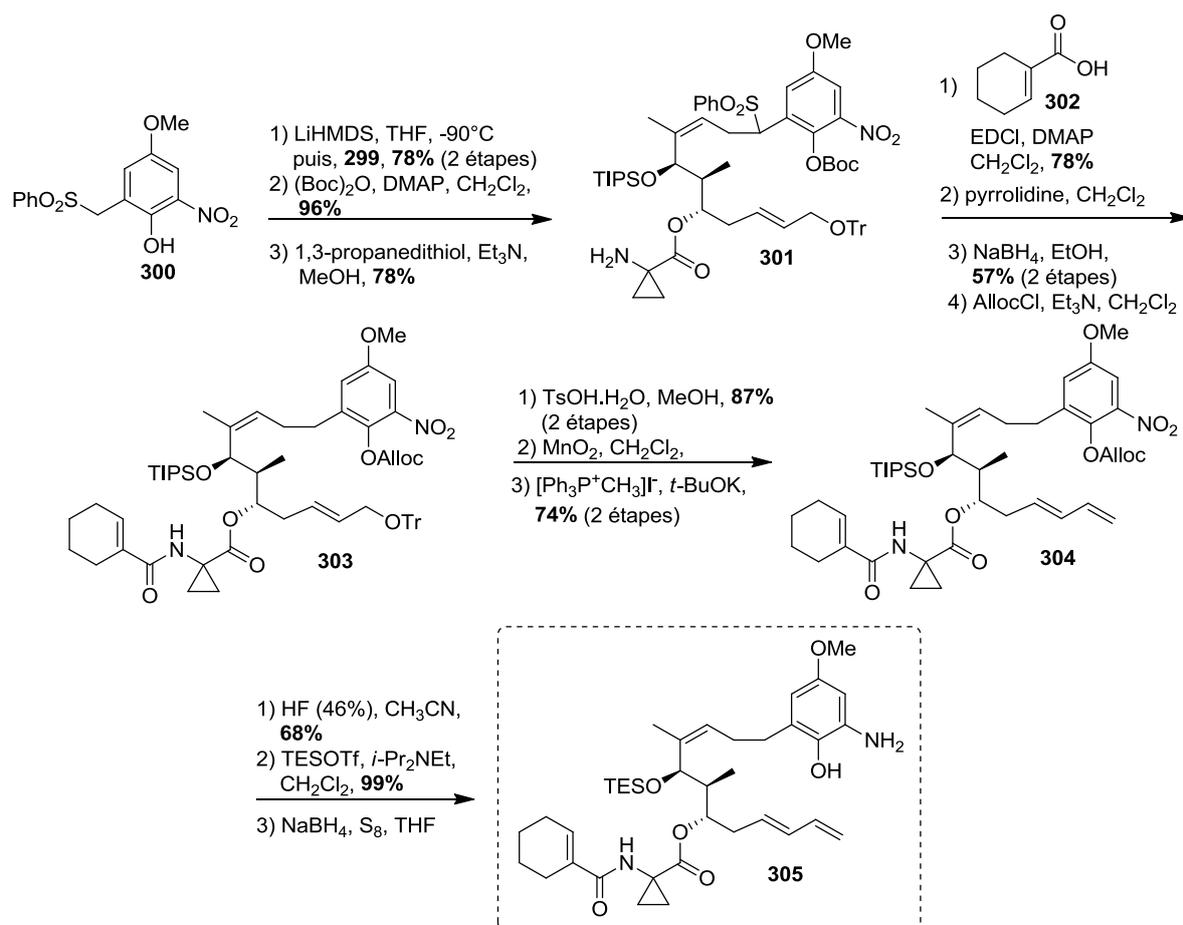


Schéma III.25 : Synthèse du fragment C7-C16 par Y. Hayashi.

Le composé allylique iodé **299** est couplé avec l'anion lithié dérivé de la sulfone **300**, après protection du phénol par un groupement Boc, le groupement azide est réduit en amine à l'aide de 1,3-propanedithiol pour donner le composé **301**. L'installation de la chaîne latérale est ensuite achevée par couplage peptidique entre l'amine libre **301** et l'acide carboxylique **302**. Il fallait ensuite parvenir à éliminer la sulfone sans affecter le groupement nitro, pour ce faire, le groupement Boc est tout d'abord déprotégé, puis le phénol résultant est traité par du NaBH₄ permettant ainsi l'élimination de la sulfone par une réaction de rétro-Michael passant probablement par un intermédiaire de type *o*-quinométhide qui va être réduit par le NaBH₄, le phénol résultant est ensuite protégé par un groupement Alloc pour donner le composé **303**. L'alcool primaire allylique est déprotégé, oxydé en aldéhyde qui réagit dans une réaction de Wittig pour donner le diène **304**. Etant donné que la déprotection du groupement TIPS après construction du triène s'est avérée impossible, ce dernier est remplacé par un groupement TES à ce stade de la synthèse. La réduction du groupement nitro simultanée à la déprotection du phénol par traitement par NaBH₂S₃¹⁷⁸ termine la synthèse de l'amine libre **305** (Schéma III.26).

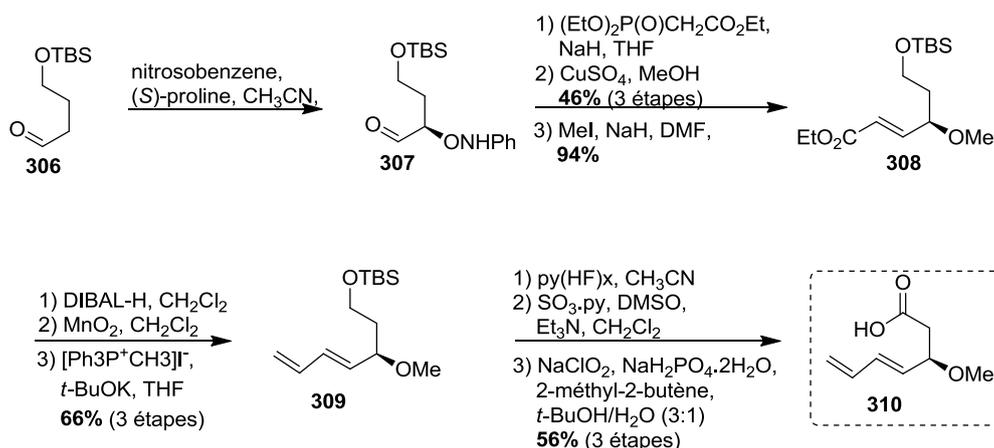
¹⁷⁸ Lalancette, J. M.; Frche, A.; Brindle, J. R.; Laliberté, M. *Synthesis*, **1972**, 526.

Schéma III.26 : Synthèse de l'amine libre **305**

Le groupe de Y. Hayashi s'est ensuite intéressé à la construction de l'acide carboxylique à coupler avec l'amine **305** pour former la liaison peptidique ainsi que le centre asymétrique en C3. La synthèse de cet acide carboxylique débute par une réaction d' α -aminoylation catalysée par la (-)-(*S*)-proline¹⁷⁹ sur l'aldéhyde **306**. L'aldéhyde **307** résultant est soumis aux conditions d'oléfination d'Horner-Wadsworth-Emmons puis, un traitement par le sulfate de cuivre permet de libérer l'alcool libre qui est ensuite méthylié pour donner l'alcène **308**. L'ester vinylique est ensuite réduit en alcool avant d'être oxydé en aldéhyde et de subir une réaction de Wittig pour donner le diène **309**. Ce dernier est converti en acide carboxylique **310** par une séquence en trois étapes : déprotection de l'alcool primaire, oxydation en aldéhyde par SO₃.pyridine et oxydation en acide par la méthode développée par H. W. Pinnick¹⁸⁰ (Schéma III.27).

¹⁷⁹ a) Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Hibino, K.; Shoji, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8293. b) Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Sumiya, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *116*, 1132. c) Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Sumiya, T.; Hibino, K.; Shoji, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5966. d) Zhong, G. *Angew. Chem. Int. ed.* **2003**, *115*, 4379. e) Zhong, G. *Angew. Chem. Int. ed.* **2003**, *42*, 4247. f) Brown, S. P.; Brochu, M. P.; Sinz, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10808. g) Bogeveg, A.; Sunden, H.; Cordova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *116*, 1129. h) Bogeveg, A.; Sunden, H.; Cordova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1109.

¹⁸⁰ Bal, B. S.; Childers Jr., W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091.

Schéma III.27 : Synthèse de l'acide carboxylique **310**

Après couplage peptidique entre l'acide carboxylique **310** et l'amine **305**, le groupement protecteur du phénol est transformé de méthyle en triéthylsilyle (TES) *via* une séquence d'oxydation, réduction, protection. En effet, MnO_2 oxyde le phénol en quinone qui est ensuite réduite par NaBH_4 , s'ensuit une protection immédiate à l'aide du 4-triéthylsiloxy-3-pentène-2-one, le précurseur de métathèse **311** est ainsi obtenu. Enfin, une métathèse cyclisante suivie de la déprotection des groupements TES conclut la synthèse de la (+)-cytotriénine A (Schéma III.28).

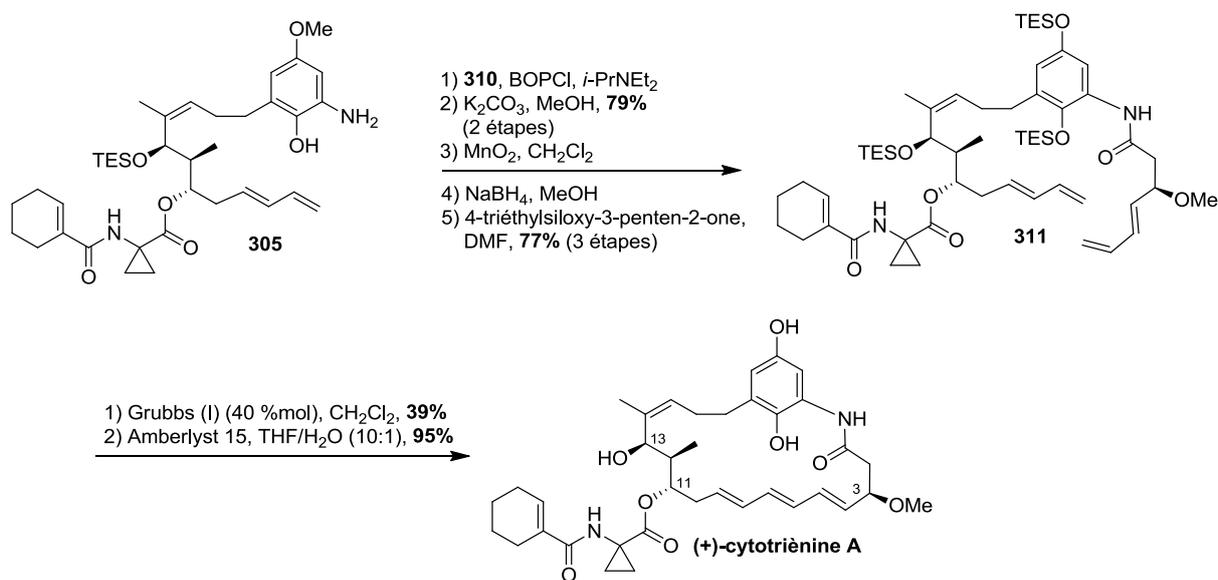


Schéma III.28 : Synthèse totale de la (+)-cytotriénine A

Le groupe de Y. Hayashi a ainsi mis au point une synthèse totale convergente et élégante de la (+)-cytotriénine A avec la chaîne latérale de type acide carboxylique aminocyclopropane sur l'alcool en C11. Les centres asymétriques en C11 et C12 ont été construits par organocatalyse de manière efficace avec une excellente sélectivité (e.e.=96%, *syn/anti* = 6.1:2). Le troisième centre stéréogène de la stéréotriade est mis en place simultanément à l'alcène (*Z*)-trisubstitué avec une excellente sélectivité (e.d.>98%). De même, le centre asymétrique en C3 est introduit par organocatalyse à l'aide d'une réaction d'aminosylation organocatalysée par la (*S*)-proline. A ce jour, Y. Hayashi est le premier et le

seul à avoir accompli la synthèse totale de la (+)-cytotriènine A avec la chaîne latérale en C11.

III.2.5 Synthèse totale de la cytotriènine A protégée par M. J. Krische (2011)

M. J. Krische publie en 2011 la dernière synthèse totale décrite à ce jour du macrocycle membre de la famille des triènomycines, la (+)-cytotriènine A¹⁸¹ avec pour étapes clés :

- une crotylation catalysée par l'iridium à partir d'un alcool, suivie par une diénylation de Sakurai-Seyferth contrôlée par chélation pour former la stéréotriade.
- Un couplage de Suzuki pour rattacher le noyau aromatique à l'alcène (Z)-trisubstitué.
- Un couplage C-C réducteur entre un acétylène et un aldéhyde catalysé par le rhodium en présence d'hydrogène gazeux pour synthétiser la partie acide carboxylique.
- Une macrocyclisation par métathèse cyclisante (Figure III.10).

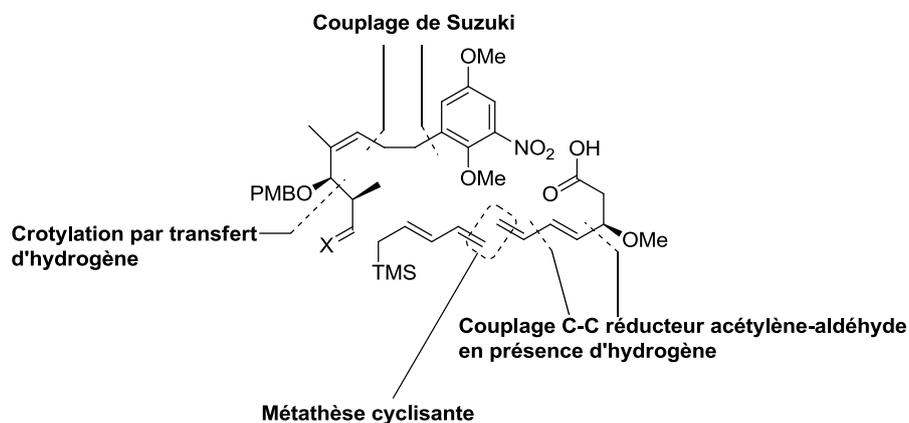


Figure III.10 : Stratégie rétrosynthétique envisagée par M. J. Krische

La synthèse du fragment C10-C17 débute par une réaction de crotylation énantiosélective en présence du catalyseur **312** entre l'alcool allylique **313** et l' α -vinyl acétate **314**. Il est à noter que ces conditions mises au point par le groupe de M. J. Krische permettent de réaliser une crotylation directement sur un alcool.¹⁸² En revanche, cette réaction conduit au composé **315** de stéréochimie *anti*, il a donc fallu ensuite inverser la configuration de l'alcool grâce à une réaction de Mitsunobu avec l'acide *p*-nitrobenzoïque, le composé *syn* **316** est ainsi obtenu avec une excellente sélectivité. Une séquence déprotection/protection sur l'alcool suivie d'une réaction d'ozonolyse sur la double liaison terminale et enfin la protection en acétonide du diol résultant permettent d'obtenir le bromure vinylique **317**.

Le composé **318** est synthétisé en deux étapes à partir du 1-bromo-2,5-diméthoxy-3-nitrobenzène **319** et de l'éthényltrifluoroborate de potassium **320**. Tout d'abord, un couplage de Suzuki-Molander permet d'obtenir l'arène vinylique qui subit ensuite une réaction d'hydroboration de Miyaura catalysée par l'iridium pour donner le composé **318**.

¹⁸¹ Rössle, M.; Del Valle, D. J.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1482.

¹⁸² a) Kim, I. S.; Han, S. B.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2514. b) Itoh, J.; Han, S. B.; Krische, M. J. *Angew. Chem. Int. ed.* **2009**, *48*, 6313. c) Bechem, B.; Patman, R. L.; Hashmi, A. S. K.; Krische, M. J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1795. d) Zbieg, J. R.; Fukuzimi, T. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2416. e) Han, S. B.; Hassan, A.; Kim, I. S.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15559.

Enfin, un couplage de Suzuki entre le bromure vinylique **317** et le borane **318** conclut la synthèse du fragment C10-C17 **319** (Schéma III.28).

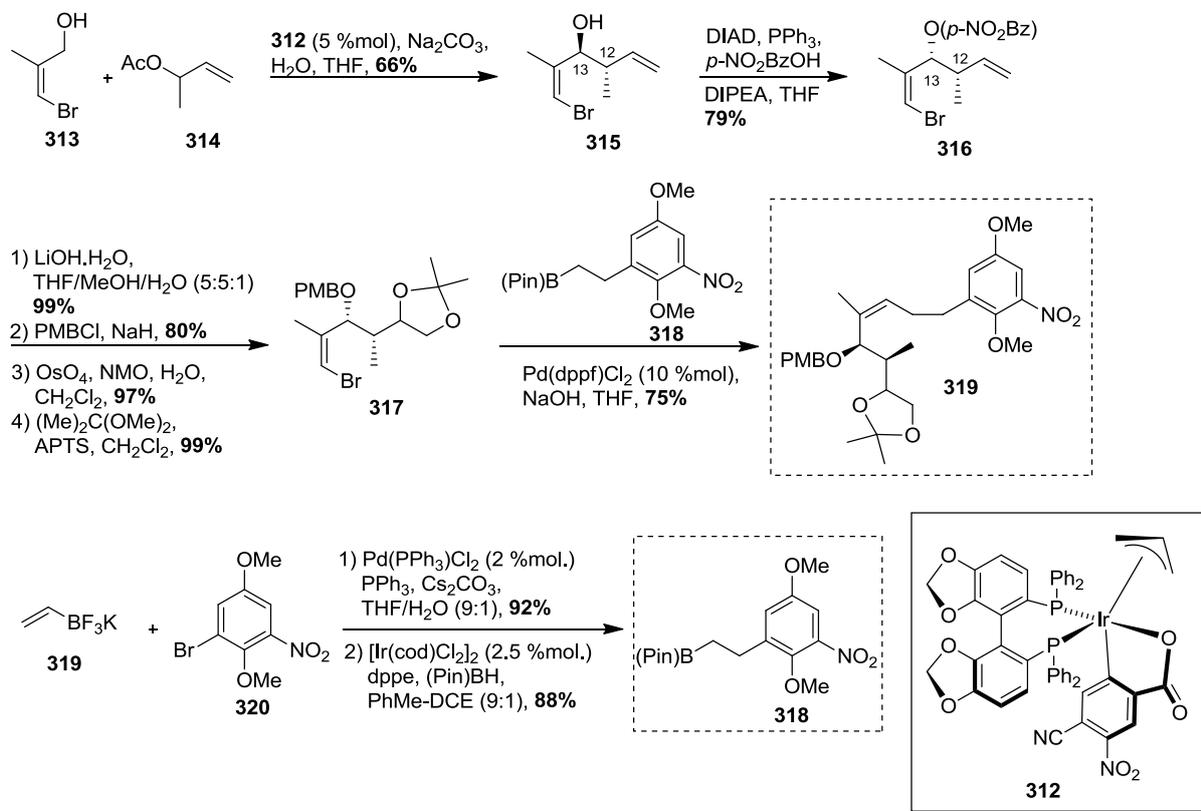
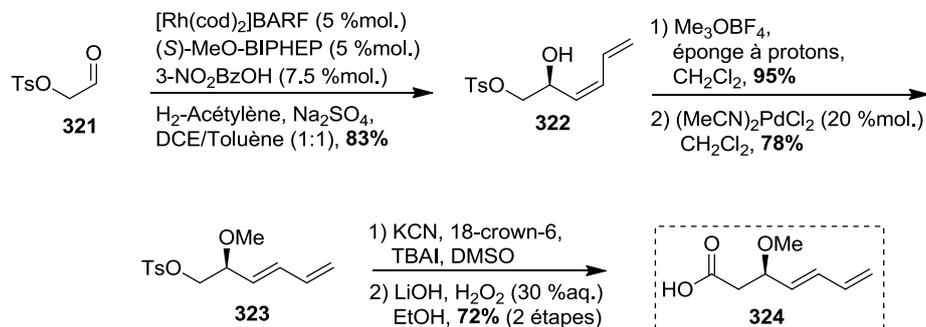


Schéma III.28 : Synthèse du fragment C10-C17

La synthèse de l'acide carboxylique **324** débute par une réaction de couplage C-C en présence d'hydrogène entre l'acétylène et l'aldéhyde **321** permettant d'obtenir le diène Z **322** avec un excellent excès énantiomérique. Après méthylation et isomérisation, le composé **323** est obtenu. Enfin, le groupement tosyloxy est substitué par un groupement cyanure afin de conduire, après hydrolyse, à l'acide carboxylique **324** (Schéma III.29).

Schéma III.29 : Synthèse de l'acide carboxylique **324**

L'acétone **319** est traité par l'acide periodique pour former l'aldéhyde correspondant, ce dernier est ensuite soumis aux conditions de pentadiénylation contrôlées par chélation pour donner le composé **325** avec une bonne stéréosélectivité. Tout comme Y. Hayashi,¹⁷⁵ c'est avant la mise en place du triène que M. J. Krische décide d'installer la chaîne latérale sur

l'alcool libre en C11, sa stratégie est d'ailleurs très similaire à celle développée par le groupe de Y. Hayashi ainsi que pour la formation de la liaison peptidique, ainsi le composé **327** est obtenu. La macrocyclisation est ensuite effectuée par métathèse cyclisante en présence de l'analogue indénylidène du catalyseur de Grubbs **328** première génération pour conduire à la cytotriénine A protégée **329**. Il a ensuite été impossible de déprotéger les groupements méthoxy c'est pourquoi la synthèse du produit naturel n'a pas été achevée (Schéma III.30).

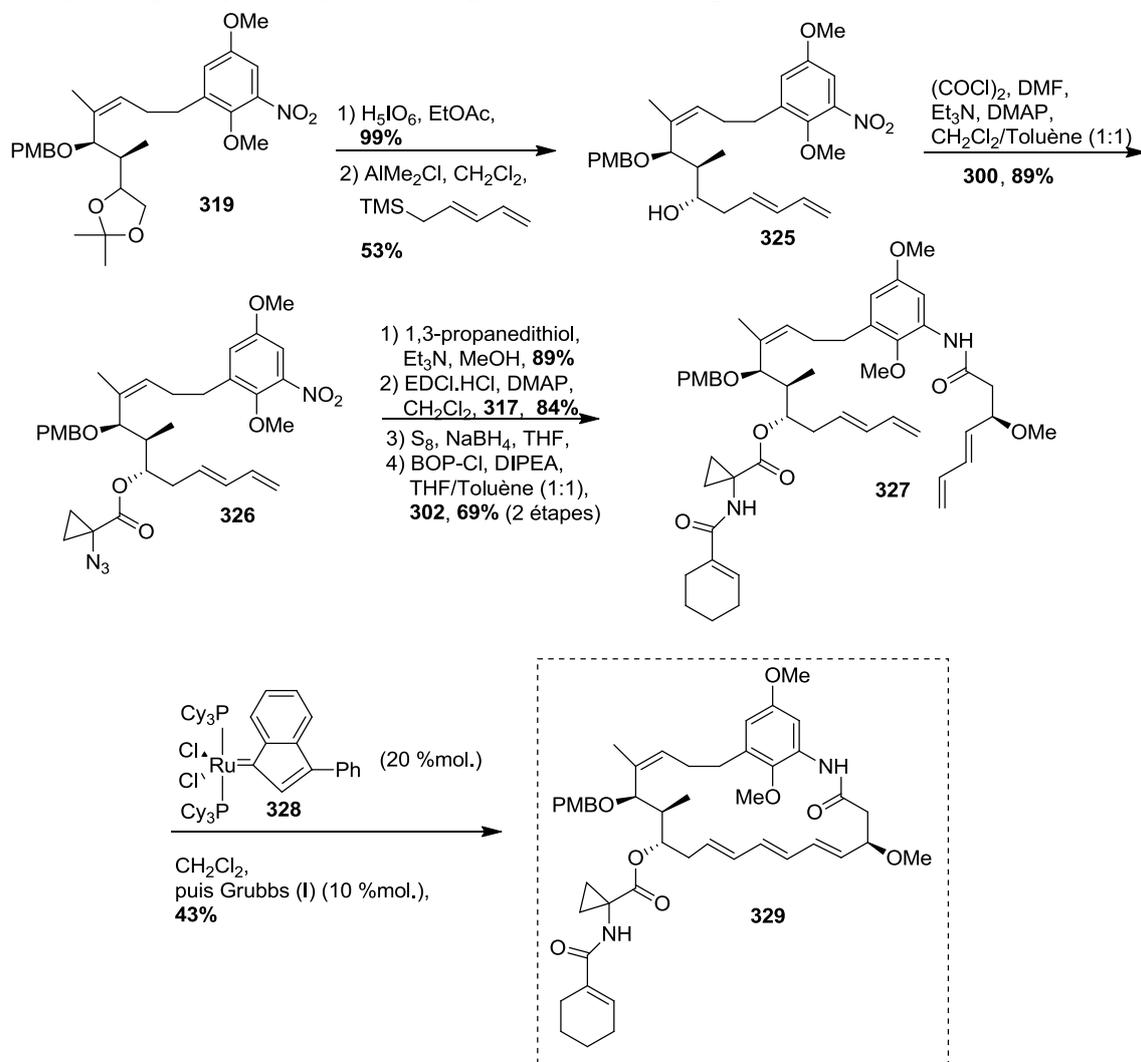


Schéma III.30 : Synthèse de la (+)-cytotriénine A protégée

La stratégie de synthèse développée par M. J. Krische est très élégante, par exemple, l'introduction du noyau aromatique se fait par un couplage de Suzuki entre un dérivé vinylique bromé et un ester boronique. On note aussi la réaction de crotylation asymétrique sur l'alcool **313** catalysée par un complexe d'iridium qui a permis de construire les centres C12 et C13 de la stéréotriade. Pour finir, la cytotriénine A a été synthétisée avec un rendement global de 1% de manière convergente. En revanche, il a été impossible de déprotéger les groupements méthoxy et PMB après la mise en place du triène.

III.3 Conclusion

Dans cette première partie bibliographique, nous nous sommes tout d'abord intéressés aux propriétés biologiques remarquables inhérentes aux triènomycines. Ces molécules présentent en effet une activité cytotoxique notable contre les cellules souches tumorales humaines HeLa S3 et les cellules hépatiques humaines PLC. La trièrixine montre également un caractère inhibiteur de l'activation XBP1. Ces caractéristiques biologiques font des triènomycines une cible synthétique attirante pour les chimistes organiciens.

Ainsi, dans la deuxième partie de notre exposé bibliographique, notre attention s'est portée sur les méthodes de synthèse de triènomycines décrites dans la littérature. Il existe à ce jour trois synthèses de fragments et sept synthèses totales et convergentes. Les premières synthèses partielles et totales sont basées sur les synthons obtenus lors de la dégradation chimique de la triènomycine A en vue de son élucidation structurale. En ce qui concerne l'étape de macrocyclisation, on peut dégager deux grands axes synthétiques : soit la fermeture est effectuée au niveau de la liaison peptidique à l'aide des conditions de Mukaiyama,¹⁶⁰ soit la cyclisation se fait au niveau de la partie triènique, par métathèse cyclisante, bis-oléfination de Wittig ou encore bis-couplage de Stille.

Parmi les motifs structuraux importants de cette famille de molécules, nous pouvons remarquer que l'installation de la stéréotriade C11-C13 se fait généralement en deux fois, ce qui nécessite dans la plupart des cas plusieurs sources de chiralité par des voies diastéréosélectives ou énantiosélectives.

Nous nous proposons de construire tous les centres asymétriques de la stéréotriade de manière diastéréosélective par la seule utilisation d'un sulfoxyde énantio pur comme auxiliaire chiral. Ainsi, les trois centres asymétriques de la stéréotriade seraient mis en place en deux étapes consécutives par l'utilisation d'une seule source de chiralité, un sulfoxyde chiral ce qui n'a jamais été fait auparavant.

De même, le centre en C3 est généralement préparé à l'aide d'une réaction énantiosélective. Dans notre stratégie, le centre asymétrique en C3 sera construit à l'aide d'un sulfoxyde chiral et donc, par voie diastéréosélective.

Les sulfoxydes chiraux ont l'avantage d'être des auxiliaires chiraux facilement transformables ce qui est très avantageux d'un point de vue synthétique.

Dans ce troisième chapitre, nous nous proposons de synthétiser le (+)-triènomycinol, un des intermédiaires clés pour l'accès aux triènomycines A-F. Nous envisageons une stratégie de synthèse convergente, flexible et adaptable permettant l'accès à ce macrolactame mais également à d'autres macrocycles de cette famille.

III.4 Stratégie rétrosynthétique

Pour accéder au macrocycle des triénomycines A-F, nous avons choisi les mêmes disconnexions que A. B. Smith III lors de la première synthèse totale des Triénomycines A et F.¹⁴⁹

Parmi les différentes possibilités synthétiques qui s'offraient à nous, nous avons choisi d'effectuer la macrocyclisation au niveau du triène (*E, E, E*) à l'aide d'une méthodologie développée par G. Solladié.¹⁸³ Celle-ci est basée sur l'élimination du diène dibenzoate **330** par l'amalgame de sodium ou le titane basse valence pour conduire directement au triène de stéréochimie (*E, E, E*) souhaitée. Ce diène **330** peut quant à lui être synthétisé par addition du dilithien **331** sur le bis aldéhyde **332** suivie d'une réduction du diyne par le zinc activé. On peut aussi envisager d'effectuer cette transformation en deux étapes : on additionnerait tout d'abord un monolithien côté "est" puis on macrocycliserait en effectuant la même opération côté "ouest", le sulfoxyde jouant ici le rôle de groupement protecteur, on pourrait ainsi accéder aux deux fonctions aldéhydes sélectivement et successivement.

Enfin, une alkylation entre la sulfone **76** et le dérivé allylique iodé **73** devrait permettre d'accéder au fragment "nord" du (+)-triénomycinol (*Schéma III.31*).

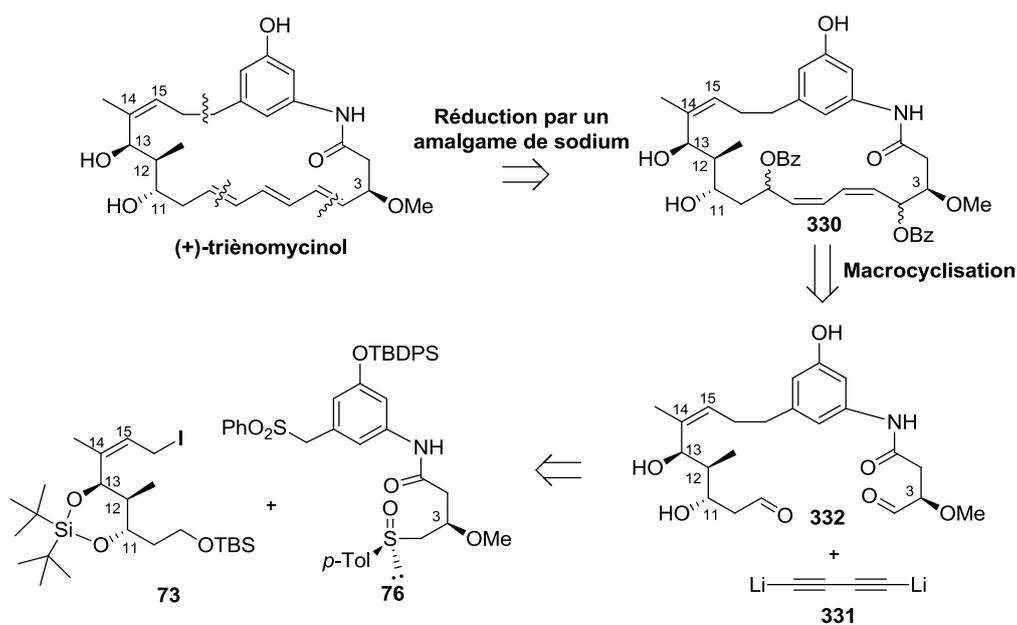


Schéma III.31 : Approche rétrosynthétique vers le (+)-triénomycinol

Le dérivé allylique iodé **73** pourrait être obtenu à partir de la cétone protégée **333**, elle même synthétisée à partir du γ -méthyl- β,δ -dihydroxysulfoxyde **334**. Nous avons envisagé l'introduction des centres asymétriques en C12 et C13 à l'aide de la réaction de type Reformatsky asymétrique décrite dans le chapitre 2 entre l'aldéhyde α -fonctionnalisé **75** et le γ -bromo- β -céto sulfoxyde **46b**. Le centre C11 serait, quant à lui, obtenu par réduction diastéréosélective du β -céto sulfoxyde résultant (*Schéma III.32*).

¹⁸³ a) Solladié, G.; Stone, G. B.; Rubio, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1803. b) Solladié, G.; Stone, G. B.; Hamdouchi, C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1807. d) Solladié, G.; Stone, G. B.; Andrés, J. M.; Urbano, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2835.

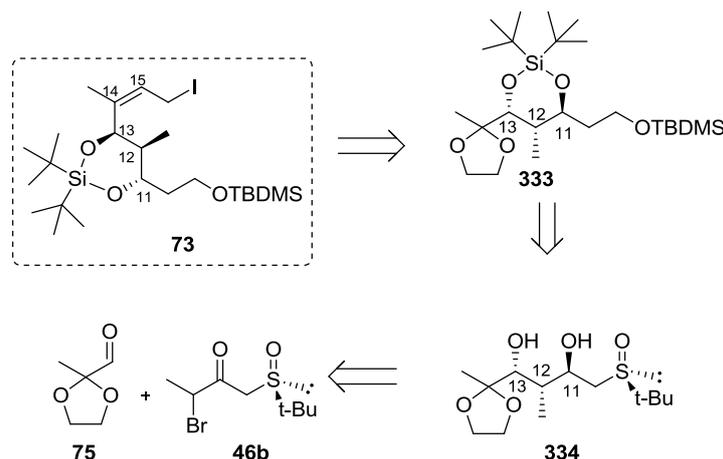


Schéma III.32 : Approche rétrosynthétique du fragment "ouest"

Le fragment « est » a été synthétisé lors de la thèse de Michel Obringer soutenue en 2006. Ainsi, la sulfone **76** a été obtenue par couplage peptidique entre l'aniline **77** et l'acide carboxylique **78**. L'aniline **77** a été obtenue à partir de l'acide 3,5-dinitrobenzoïque **335** selon la stratégie développée par A. B. Smith III lors de sa synthèse totale des triénomycines A et F.¹⁴⁹ L'acide carboxylique **78** provient du couplage entre le (+)-(*R*)-*p*-tolyle sulfinate de menthyle énantiopur **79** et l'acétoacétate de méthyle **80** (Schéma III.33).

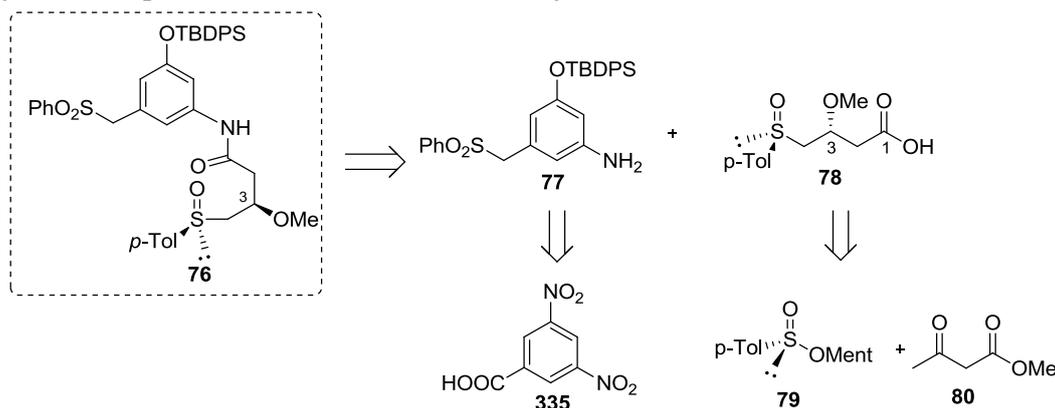


Schéma III.33 : Approche rétrosynthétique du fragment "est"

Dans la suite de ce chapitre, nous nous focaliserons tout d'abord sur l'obtention de la stéréotriade *syn/anti* et l'accès au fragment « ouest » **73**.

Ensuite, nous présenterons la préparation du fragment « est » **76** porteur d'un carbinol stéréogène.

L'accès aux quatre centres asymétriques de ces deux fragments se fera en utilisant comme seul auxiliaire chiral : le sulfoxyde énantiopur.

Enfin, nous poursuivrons l'étude vers l'accès au fragment « nord » du (+)-triénomycinol.

III.5 Synthèse du fragment C9-C16 73 du (+)-triènomycinol

III.5.1 Stratégie rétrosynthétique

Ainsi, le composé allylique iodé **73** pourrait être obtenu à partir de la cétone **338** selon une stratégie identique à celle préalablement décrite par A. B. Smith III.¹⁴⁹ L'iodure allylique **73** serait obtenu en trois étapes à partir de l'alcène (*Z*)-trisubstitué **336** provenant lui-même de l'addition inverse d'un organocuprate lithié sur l'ester α,β -acétylénique **337**. L'ester **337** serait obtenu en deux étapes à partir de la méthyle cétone **338** : tout d'abord, la procédure de Negishi¹⁵³ permettrait d'accéder à l'alcyne vrai qui, après une réaction d'homologation conduirait à l'ester α,β -acétylénique **337**, puis la méthyle cétone **338** proviendrait de la déprotection sélective du dioxolane et d'une protection de l'alcool primaire. Nous avons choisi de protéger le diol 1,3-*anti* par un pont silylé car cela nous permettait de n'avoir en fin de synthèse que des protections silylées et également de déprotéger sélectivement le dioxolane. L'alcool **339** résulterait d'une séquence réaction de Wittig/hydroboration au départ de l'aldéhyde **340** issu de la protection du diol en pont silylé, suivie du réarrangement de Pummerer sur le sulfoxyde **334**. Le composé **334** proviendrait de la réduction diastéréosélective du β -cétosulfoxyde **341** lui-même obtenu à l'aide d'une réaction de Reformatsky diastéréosélective entre l'aldéhyde **75** et le γ -bromo- β -cétosulfoxyde **46b** (Schéma III.34).

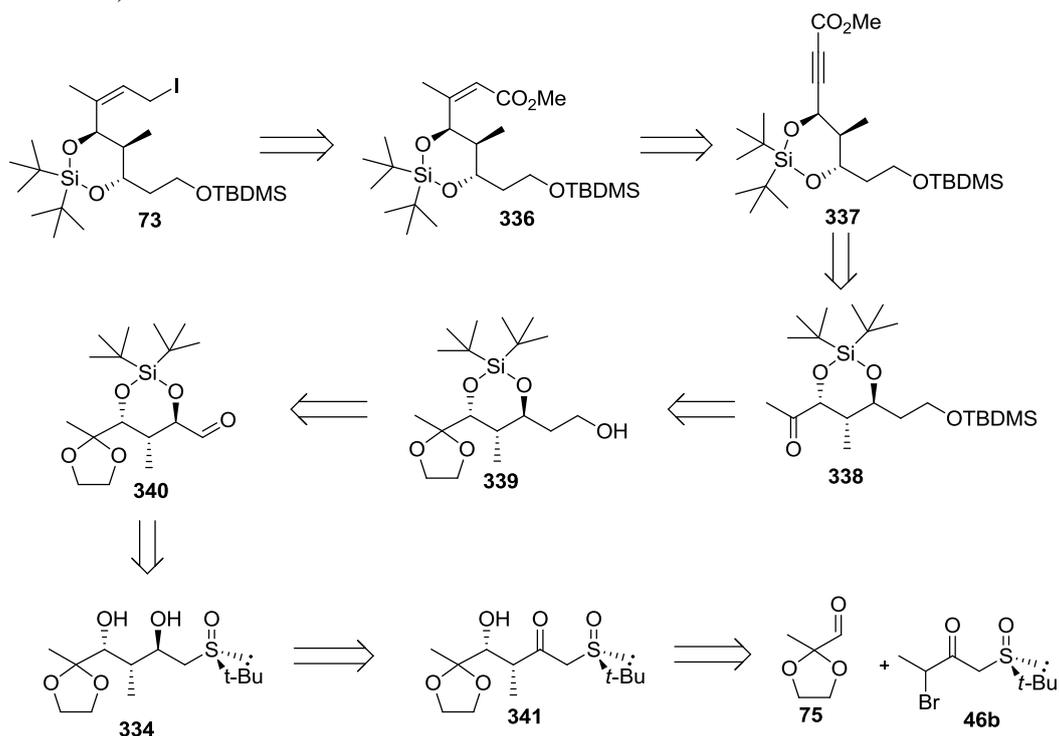


Schéma III.34 : Rétrosynthèse du fragment "ouest"

III.5.2 Synthèse de l'aldéhyde 75

Pour la synthèse de l'aldéhyde α fonctionnalisé **75**, nous avons choisi une méthode en quatre étapes à partir du pyruvate d'éthyle commercial **342** décrite par T. Fujisawa.¹⁸⁴ Le pyruvate d'éthyle **342** est tout d'abord protégé en diéthylacétal à l'aide d'orthoformiate d'éthyle en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique concentré,¹⁸⁵ le composé **343** ainsi obtenu est ensuite réduit par le LiAlH_4 au reflux de l'éther¹⁸⁶ pour donner l'alcool primaire **344**. Une réaction de transacétalisation en présence d'éthylène glycol et de *p*-TsOH au reflux du benzène permet d'obtenir le dioxolane **345** avec un bon rendement de 80%. Il est à noter que cette réaction a été testée dans le toluène en raison de la toxicité connue du benzène mais cela a abouti à une chute drastique du rendement, nous avons donc poursuivi l'utilisation du benzène en dépit de son caractère cancérigène. L'alcool **345** est ensuite oxydé par utilisation des conditions de Moffat, à savoir, un mélange de DCC, d'acide trifluoroacétique, de pyridine et de DMSO dans l'éther¹⁸⁷ (Schéma III.35) conduisant ainsi à l'aldéhyde **75** souhaité avec un rendement de 70%. Cet aldéhyde s'est avéré particulièrement délicat à synthétiser, aucun traitement aqueux n'étant possible car il est probablement sensible à l'eau. Aussi, la seule purification possible, une chromatographie n'étant pas envisageable, est une filtration sur célite® suivie d'une distillation sous pression réduite qui permet d'obtenir l'aldéhyde souhaité en mélange avec un certain nombre d'impuretés dont un produit majoritaire qui est probablement issu d'une transacétalisation de l'aldéhyde sur lui-même au cours de la distillation. Nous avons testé l'oxydation de Dess-Martin¹⁸⁸ avec l'IBX, méthode ne nécessitant qu'une filtration en fin de synthèse, sur l'alcool **345** mais sans succès, le produit de départ étant intégralement récupéré après réaction.

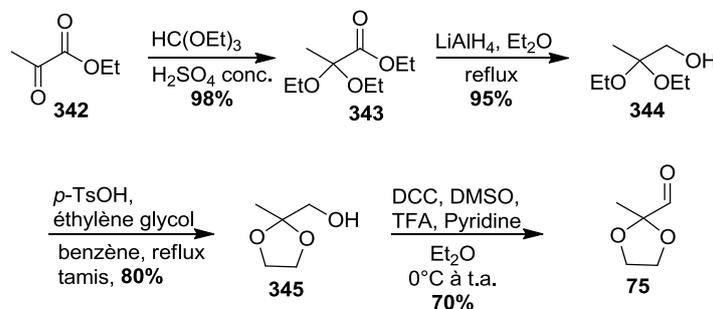


Schéma III.35 : Synthèse de l'aldéhyde 75

III.5.3 Réaction de Reformatsky diastéréosélective

L'aldéhyde **75** a donc été directement engagé avec ses impuretés dans la réaction de Reformatsky asymétrique en présence du réactif de Kagan⁴⁶, le diiodure de samarium avec le précurseur chiral **46b**. L'adduit de Reformatsky **341** est ainsi obtenu avec des rendements

¹⁸⁴ Fujisawa, T.; Kooriyama, Y.; Shimizu, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3881.

¹⁸⁵ LaMattina, J. L.; Mularski, C. J. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4800.

¹⁸⁶ a) Bernard, D.; Doutheau, A.; Gore, J. *Tetrahedron* **1987**, 43, 2721. b) Huet, F.; Pellet, M.; Lechvallier, A.; Conia, J. M. *J. Chem. Research (M)* **1982**, 2528.

¹⁸⁷ Deslongchamps, P.; Bélanger, A.; Berney, D. J. F.; Borschberg, H. J.; Brousseau, R.; Doutheau, A.; Durand, R.; Katayama, H.; Leturc, D. M.; Liao, C. C.; McLachlan, F. N.; Maffrand, J. P.; Marazza, F.; Martino, R.; Moreau, C.; Ruest, L.; Saint-Laurent, L.; Saintonge, R.; Soucy, P. *Can. J. Chem.* **1990**, 68, 127.

¹⁸⁸ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277.

variant entre 30% et 67% en fonction de la pureté de l'aldéhyde mis en réaction et avec un bon excès diastéréomérique supérieur à 80% (Schéma III.36). L'excès diastéréomérique a été déterminé par analyse du spectre RMN ^1H du brut réactionnel. A ce stade de la synthèse les deux diastéréomères de configuration *syn* obtenus ont des temps de rétention trop proches pour être séparés par chromatographie sur gel de silice.

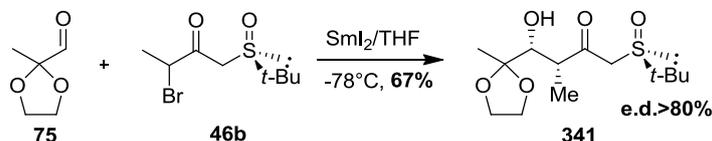
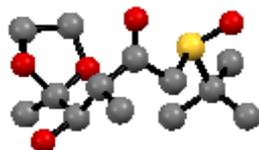
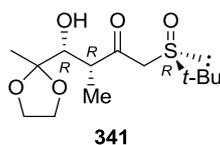


Schéma III.36 : Réaction de Reformatsky diastéréosélective

Nous avons pu obtenir des monocristaux du diastéréomère majoritaire **341** par cristallisation lente dans l'éther. Connaissant la configuration absolue du sulfoxyde, nous avons pu en déduire les configurations absolues des deux autres centres stéréogènes présents sur l'adduit de Reformatsky **341** (Figure III.11).

Figure III.11 : Cliché RX de l'adduit de Reformatsky **341**

Le cliché RX ci-dessus confirme que l'alcool en C13 et le méthyle en C12 sont en *syn* et du côté opposé au groupement *tert*-butyle du sulfoxyde, la configuration absolue du diastéréomère majoritaire de l'adduit de Reformatsky **341** est donc : **[3*R*,4*R*,(S)*R*]** (Figure III.12). La réaction de Reformatsky asymétrique nous a donc permis de construire les deux centres asymétriques C12 et C13 de la stéréotriade.

Figure III.12 : Stéréochimie absolue du diastéréomère majoritaire de l'adduit de Reformatsky **341**

III.5.4 Réduction diastéréosélective du stéroadduit **341**

Pour achever la construction de la stéréotriade C11-C13, nous avons ensuite introduit le centre asymétrique en C11. Ainsi, la réduction diastéréosélective de l'adduit de Reformatsky **341** par le DIBAL-H (2.4 éq.) en présence de triflate d'ytterbium (1.3 éq) a permis d'obtenir le β -hydroxysulfoxyde **334** avec un excellent rendement de 95% et une diastéréosélectivité parfaite pour l'étape de réduction. L'attribution de la configuration relative du centre en C11 a été effectuée par analogie avec les précédents résultats obtenus au laboratoire. La présence de deux diastéréomères suite à l'étape de réduction a été mise en évidence par RMN ^1H du produit brut. La réduction a été effectuée sur le mélange de diastéréomères obtenu à l'étape précédente, nous conservons le même ratio en diastéréomères lors de cette étape, c'est pourquoi l'excès diastéréomérique reste inchangé (*Schéma III.37*). L'obtention du diol de configuration 1,3-*anti* a été déduite des résultats précédents (*cf. chapitre II, paragraphe II.6.1.b, p. 68*)

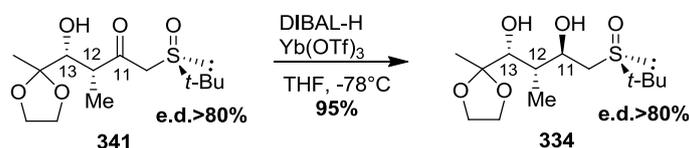


Schéma III.37 : Construction de la stéréotriade C11-C13

A ce stade, nous avons construit les trois centres asymétriques de la stéréotriade C11-C13 en deux étapes et avec un rendement de 64%. A l'issue de ces deux étapes, le diol 1,3-*anti* **334** est obtenu avec un bon excès diastéréomérique supérieur à 80%. A cette étape, les deux diastéréoisomères obtenus sont impossible à séparer par chromatographie sur gel de silice mais, compte tenu de l'expérience du laboratoire avec ce type de composés, nous savons qu'il sera plus aisé de les séparer après protection du diol 1,3-*anti*.

III.5.5 Protection du diol-1,3 et séparation des diastéréomères

Le choix du groupement protecteur du diol **334** s'est avéré cruciale pour la suite de la synthèse. Etant donné la stratégie envisagée, il faudra pouvoir déprotéger sélectivement le dioxolane sans affecter la protection du diol-1,3. Plusieurs possibilités s'offrent à nous en ce qui concerne la protection de ce diol-1,3 : les acétales cycliques, les carbonates ou boronates cycliques ou encore, les groupements silylés. Le choix d'un groupement protecteur de type acétal ne s'avère pas judicieux puisqu'il serait impossible de déprotéger sélectivement le dioxolane tous deux se déprotégeant en conditions acides. Ensuite, le choix de groupements carbonates ou boronates cycliques n'est pas compatible avec les conditions basiques de la réaction d'hydroboration prévue plus tard dans la synthèse. Nous avons donc choisi de protéger le diol-1,3-*anti* par un groupement di-*tert*-butylsilylène. En théorie, ce groupement est stable dans des gammes de pH de 4 à 10 et la déprotection sélective du dioxolane devrait être possible.¹⁸⁹

¹⁸⁹ White, D. J.; Hanslemann, R.; Jackson, R. W.; Porter, W. J.; Ohba, Y.; Tiller, T.; Wang, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5217.

De plus, nous espérons après cette étape de protection du diol 1,3 parvenir à séparer les deux diastéréomères avant de dériver le sulfoxyde à l'aide du réarrangement de pseudo-Pummerer.

Le diol **334** a ainsi été soumis aux conditions de protection, à savoir le di-*tert*-butylsilylbistriflate en présence de 2,6-lutidine dans le DMF pour donner le di-*tert*-butylsilylène **74**. A ce stade de la synthèse, les deux diastéréomères ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice, le di-*tert*-butylsilylène **74** énantiomériquement pur est ainsi obtenu avec un rendement de 66% (Schéma III.38).

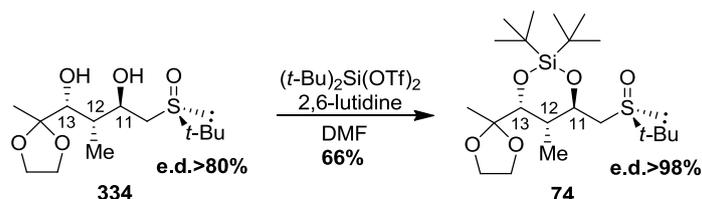


Schéma III.38 : Protection du diol et séparation des diastéréomères

Le composé **74** étant une huile relativement liquide, il a été impossible d'obtenir des monocristaux afin de confirmer la stéréochimie du nouveau centre formé lors de l'étape de réduction diastéréosélective. Nous avons tout de même pu, par analyse RMN bidimensionnelle de type NOESY, observer qu'il n'y avait aucune interaction entre les protons au pied des alcools en C11 et C13, ce qui prouve qu'ils sont nécessairement de stéréochimie *anti* (Figure III.13).

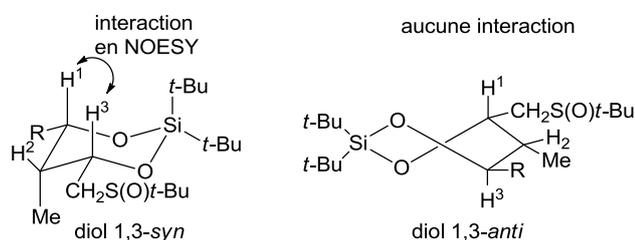


Figure III.13 : Interactions attendues en NOESY selon la configuration *syn* ou *anti*

Expérimentalement, nous avons pu constater qu'il n'y avait aucune tache de corrélation entre les protons H^1 et H^3 , ce qui confirme que l'alcool en C11 est en position *anti* par rapport à l'alcool en C13. Nous pouvons donc en déduire que la configuration absolue du composé **74** était : [2*R*,3*R*,4*R*,(S)*R*].

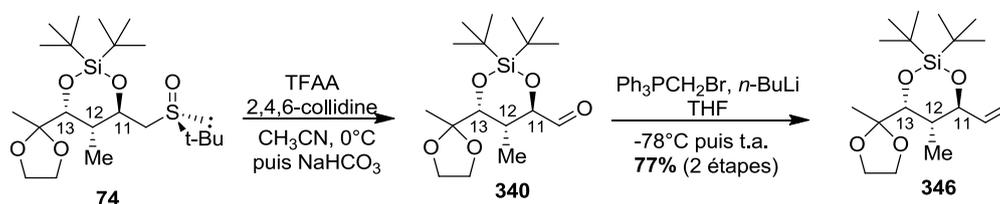
III.5.6 Réaction de Pummerer et de Wittig, étape d'homologation

Comme nous l'avons déjà décrit dans le chapitre II (cf. chapitre II, paragraphe II.8.1, p.71), l'intérêt du sulfoxyde chiral vient du fait que c'est un auxiliaire de chiralité facilement transformable. Nous avons donc soumis le sulfoxyde **74** aux conditions de pseudo-Pummerer,¹²⁸ à savoir, l'acide trifluoroacétique en présence de 2,4,6-collidine dans l'acétonitrile à 0°C. L'*O,S*-acétal formé est alors hydrolysé par une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium afin d'obtenir l'aldéhyde **340** (Schéma III.39). La purification de cet aldéhyde s'est avérée délicat. En effet, une dégradation partielle de l'aldéhyde sur

colonne de gel de silice a été observée, résultant en une chute du rendement (25%) en produit purifié. Etant donné la pureté de l'aldéhyde, nous avons décidé de l'engager directement en fin de réarrangement de Pummerer, dans la réaction de Wittig, les produits secondaires présents, en particulier la 2,4,6-collidine, ne devant pas interagir dans les conditions de Wittig.

La réaction de Wittig¹⁹⁰ est très utilisée en synthèse organique car elle permet de former des doubles liaisons carbone-carbone de manière parfaitement régiosélective. De plus, c'est une réaction douce, peu contraignante et efficace.

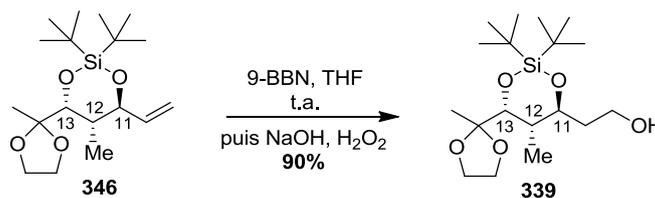
Nous avons donc soumis l'aldéhyde **340** brut issu de la réaction de Pummerer aux conditions de Wittig. Ainsi, le bromure de méthyltriphenylphosphonium est transformé en ylure par ajout d'une base forte, en l'occurrence, le *n*-BuLi dans le THF à -78°C. La formation de l'ylure est très visuelle et s'accompagne d'une coloration jaune vif. Enfin, l'ajout de l'aldéhyde **340** (1 éq. pour 2 éq. d'ylure) a conduit à la formation de l'alcène **346**. Après purification sur colonne de silice, l'alcène **346** a été isolé sans difficulté avec un rendement de 77% sur deux étapes.

Schéma III.39 : Synthèse de l'alcène terminal **346**

III.5.7 Réaction d'hydroboration

Pour synthétiser l'alcool primaire **339** par réaction d'hydroboration, nous avons choisi d'utiliser un borohydrure encombré, à savoir le 9-BBN pour minimiser d'éventuels problèmes de régiosélectivité observés avec des boranes moins encombrés tel que le $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$.

Ainsi, l'alcène terminal **346** a été mis en réaction avec du 9-BBN (0.5 M dans le THF) à température ambiante pour donner exclusivement l'alcool primaire **339** avec un excellent rendement de 90% (Schéma III.40).¹⁹¹

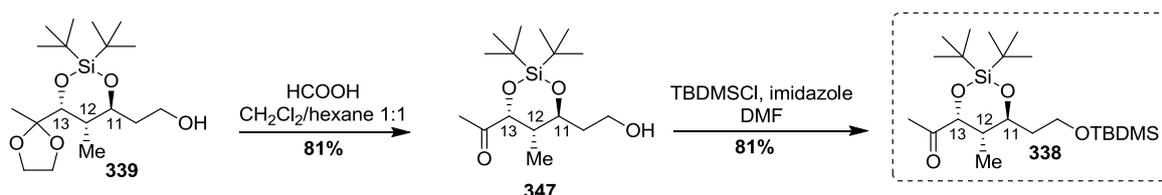
Schéma III.40 : Synthèse de l'alcool primaire **339**

¹⁹⁰ Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863.

¹⁹¹ a) Mitch, C. H.; Zimmerman, D. M.; Snoddy, J. D.; Cantrell, B. E. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1660. b) Lee, J. H.; Kang, J. E.; Yang, M. S.; Kang, K. Y.; Park, K. H. *Tetrahedron* **2001**, 57, 10071.

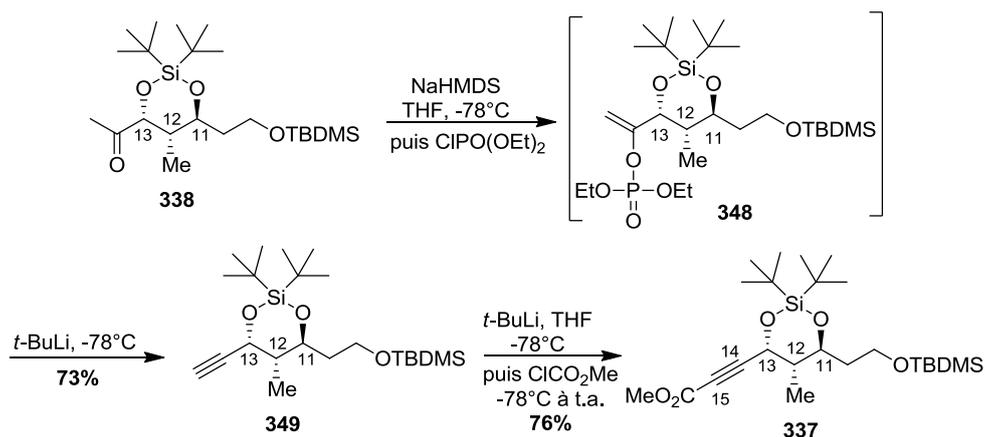
III.5.8 Déprotection sélective du dioxolane

Nous avons ensuite réalisé la déprotection sélective du dioxolane à l'aide d'acide formique préalablement séché une semaine sur sulfate de cuivre anhydre, puis distillé, à hauteur de 20 équivalents dans un mélange CH₂Cl₂/hexane 1:1¹⁹² nous avons ainsi obtenu la cétone **347** avec un bon rendement de 81%. Après protection de l'alcool primaire par un groupement TBDMS, la méthylcétone protégée **338** est obtenue (Schéma III.41).

Schéma III.41 : Synthèse de la méthylcétone **338**

III.5.9 Synthèse de l'alcyne **337**

La méthylcétone **338** a été convertie en alcyne vrai selon le protocole développé par E. Negishi.¹⁵³ Ainsi, le traitement par la base sodée NaHMDS (1M dans le THF) non nucléophile mais de pKa de 26 à -78°C dans le THF permet de générer l'énolate cinétique de la cétone **338** qui est ensuite piégé par ajout de diéthylchlorophosphate pour former l'intermédiaire **348**. Ensuite, l'ajout d'une base forte, en l'occurrence, le *tert*-BuLi permet de déprotoner au niveau du proton vinylique et ainsi de générer la triple liaison par élimination du groupement phosphoré. L'alcyne vrai **349** correspondant est ainsi obtenu avec un rendement de 73%. Ce dernier est ensuite déprotoné par le *tert*-BuLi, puis l'ajout de chloroformiate de méthyle permet d'obtenir l'alcyne **337** avec un rendement de 76% (Schéma III.42).

Schéma III.42 : Synthèse de l'alcyne vrai **337**

¹⁹² Aubert, C.; Gotteland, J. P.; Malacria, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4298.

III.5.10 Synthèse de l'alcène (Z)-trisubstitué : mise au point des conditions réactionnelles

III.5.10.a Synthèse d'un composé modèle

A ce stade de la synthèse, 200mg du composé **337** ont été obtenus, nous avons alors décidé de tester l'addition du cuprate sur un composé modèle. De plus, nous savions que la mise en place de l'alcène (Z)-trisubstitué par addition inverse d'un cuprate lithié pouvait s'avérer délicate d'après les travaux de A. B. Smith III.¹⁴⁹

Nous avons choisi pour modèle l'alcyne **350** portant un groupement méthoxy et une chaîne aliphatique linéaire en α de la triple liaison afin de mimer au mieux le composé **337** (Figure III.14).

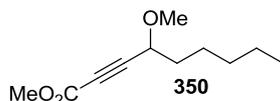


Figure III.14 : Structure du composé modèle **350**

Le composé **350** est obtenu simplement en deux étapes à partir de l'octyn-3-ol **351**, produit commercial. L'alcool est tout d'abord protégé par un groupement méthoxy pour donner le composé **352** avec un excellent rendement de 97%. Puis le proton acétylénique est arraché par le *n*-BuLi conduisant ainsi à un organolithien qui va réagir avec le chloroformiate de méthyle pour donner l'alcyne **350** (Schéma III.43).

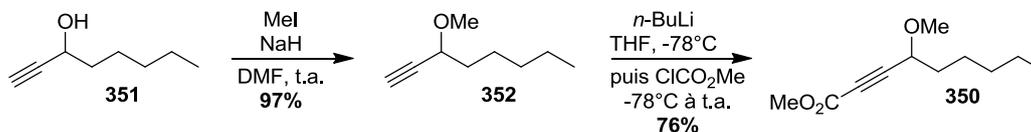


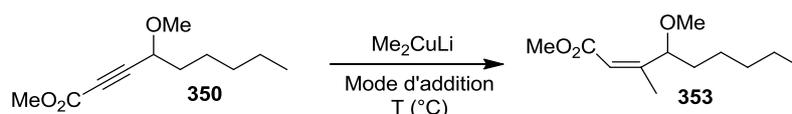
Schéma III.43 : Synthèse du composé modèle **350**

III.5.10.b Mise au point des conditions réactionnelles pour l'addition du cuprate

Après avoir synthétisé le composé mime **350**, nous nous sommes intéressés à la synthèse de l'alcène (Z)-trisubstitué par utilisation d'un organocuprate.

Les conditions réactionnelles pour la synthèse de l'alcène (Z)-trisubstitué ont dû être mises au point, les différents essais réalisés sont compilés dans le *Tableau III.1*.

Tableau III.1 : Mise au point des conditions réactionnelles pour la synthèse de l'alcène (Z)-trisubstitué à partir du composé modèle 350.



Entrée	Cuprate	Solvant	Température d'addition	Mode d'addition	Produits (rendement %)
1	Me ₂ CuLi ^a	THF	-20°C	Normal	Mélange complexe (354)
2	Me ₂ CuLi ^a	THF	-78°C	Normal	Mélange complexe (354)
3	Me ₂ CuLi ^a	THF	-20°C	Inverse par canulation	Pas de réaction
4	Me ₂ CuLi ^a	THF	-78°C	Inverse par canulation	Pas de réaction
5	Me ₂ CuLi ^a	THF	-20°C	Inverse (seringues refroidies)	alcène (Z)/produit de double addition 78:22
6	Me₂CuLi^b	THF	-20°C	Inverse (seringues refroidies)	Alcène (Z) 96% Z/E 98:2

a) L'organocuprate a été préparé avec 3 éq. CuI pour 6 éq. MeLi. b) L'organocuprate a été préparé avec 3.3 éq. CuI pour 6 éq. MeLi

D'après les travaux de E. J. Corey et J. Katzenellenbogen concernant l'addition d'organocuprates sur des esters α,β -acétyléniques à basse température, il a été démontré que l'utilisation d'un solvant polaire comme le THF conduisait sélectivement à une addition *cis* avec d'excellents rendements, par rapport à des solvants moins polaires comme le toluène.¹⁹³ Depuis, le THF est très souvent utilisé pour ce type d'addition, c'est pourquoi nous avons dans notre étude utilisé ce solvant.

Nous avons préparé l'organocuprate à base de 3 éq. d'iodure de cuivre (I) et de 6 éq. de méthyllithium. Nous avons tout d'abord additionné l'alcyne **350** à différentes températures sur la solution d'organocuprate préparée à 0°C dans le THF. Ce mode d'addition est considéré comme étant le mode normal.

Un premier essai à -20°C nous a conduits à un mélange complexe de différents stéréoisomères (*Entrée 1, Tableau III.1*). Nous avons pu caractériser le produit de double addition 1,4 **354** obtenu majoritairement qui provient probablement d'une seconde addition de l'organocuprate sur l'ester α,β -éthylénique (Z) généré en solution (*Schéma III.44*).

¹⁹³ Corey, E. J.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1851.

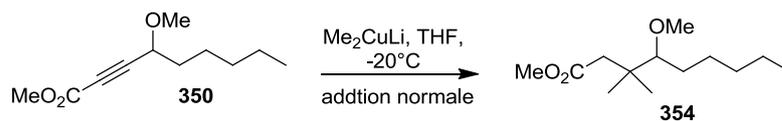


Schéma III.44 : Produit de double addition 1,4

Un autre essai dans les mêmes conditions d'addition mais avec un abaissement de la température à -78°C ne nous a pas permis d'obtenir une réaction plus sélective, ni de nous arrêter à la mono condensation (*Entrée 2, Tableau III.1*).

Pour éviter la formation du produit de double addition, nous avons ensuite décidé d'effectuer l'addition inverse, c'est-à-dire additionner la solution de cuprate sur l'alcyne à -20°C comme l'avait décrit, A. B. Smith III lors de sa synthèse totale des triènomycines A et F.¹⁴⁹

Pour ce mode d'addition, nous avons eu besoin d'utiliser une canule. Nous avons réalisé des essais à -20°C et à -78°C (*Entrées 3 et 4, Tableau III.1*). Cependant, il s'est avéré que l'utilisation de la canule a conduit à la dégradation de l'organocuprate et ceci même lorsqu'il était refroidi au préalable à -20°C . Ces essais se sont traduits par une complète inhibition de la réaction et aucune formation de l'alcène (*Z*) souhaité n'a été observée, avec récupération totale de l'alcyne de départ.

Nous avons décidé de travailler avec des seringues et des aiguilles refroidies à -200°C à l'aide de carboglace. Nous les avons ensuite purgées sous argon avant de les utiliser pour l'addition de l'organocuprate.

Avec cette nouvelle procédure mise en œuvre, nous avons poursuivi nos essais à basse température (-20°C) et avec une addition inverse du diméthyl cuprate de lithium sur l'ester α,β -acétylénique. Aussi, pour la première fois, nous avons observé la formation de l'alcène trisubstitué **353** avec une excellente sélectivité *Z/E* de 98:2 mais en mélange avec 32% du produit de double addition **354**, ces deux produits n'étant pas séparables par chromatographie sur gel de silice (*Entrée 5, tableau III.1*).

Forts de ces premiers essais, nous avons voulu encore améliorer ces résultats et éviter la formation du produit de double addition. Pour ce faire, nous avons augmenté la quantité d'iodure de cuivre et sommes passés de 3 éq. à 3.3 éq pour 6 éq. de méthyllithium. Un nouvel essai a été réalisé, dans ces nouvelles conditions, à -20°C et s'est avéré concluant puisqu'aucun produit de double addition n'a été observé et l'alcène (*Z*)-trisubstitué **353** a été obtenu avec un excellent rendement de 96% et une sélectivité *Z/E* excellente, 98:2 (*Entrée 6, Tableau III.1*).

Nous nous sommes aidés de la RMN bidimensionnelle pour déterminer la sélectivité observée lors de cette réaction.

Ainsi, sur le spectre NOESY du composé **353**, nous observons une tache de corrélation entre le proton vinylique et le méthyle vinylique. Ces analyses par RMN 2D bidimensionnelle nous ont permis de conclure que le produit majoritaire est bien celui issu d'une *cis* addition stéréosélective en produit (*Z*), comme décrit dans la littérature (*Figure III.15*).

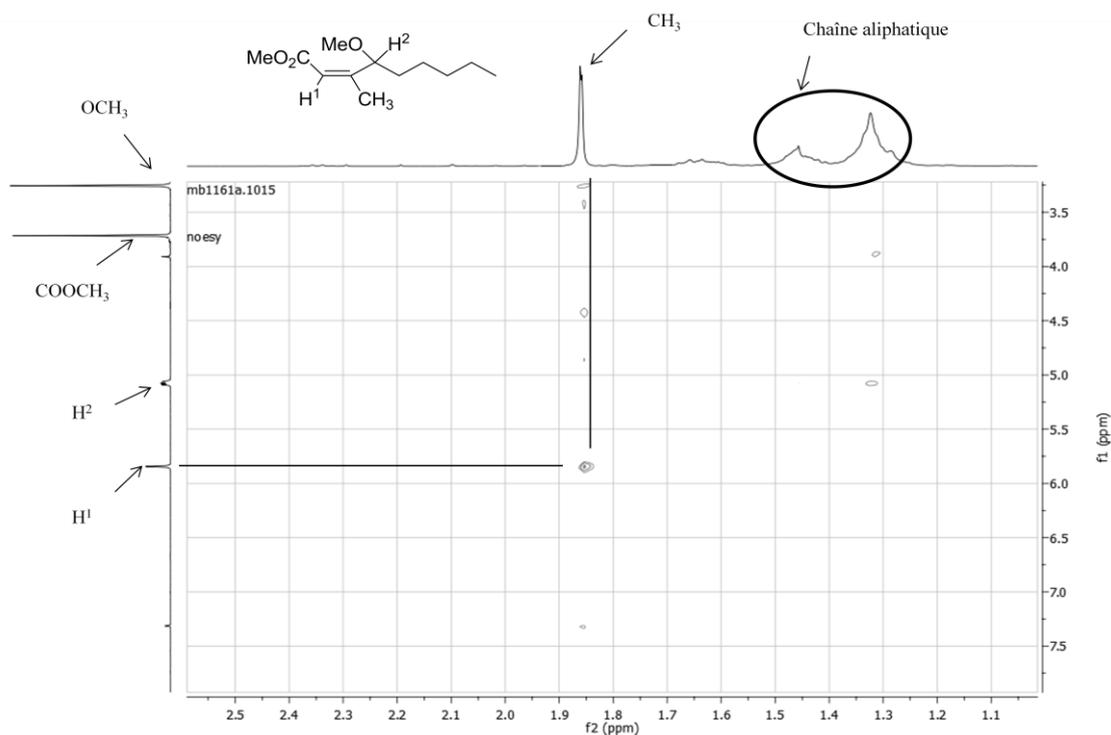


Figure III.15 : Spectre NOESY du composé 353

III.5.10.c Synthèse de l'alcène (Z)-trisubstitué 336

Nous avons réalisé un premier essai dans les conditions optimisées sur le modèle qui s'est soldé par un échec, le produit de départ est intégralement récupéré après réaction. Pensant que cela pouvait provenir d'une impureté présente avec l'ester α,β -acétylénique **337**, nous avons repurifié le produit **337** à l'aide d'une chromatographie sur gel de silice, mais cela n'a pas amélioré la réactivité.

La différence la plus notable entre le produit mime **350** sur lequel l'addition de l'organocuprate avait parfaitement fonctionné et le synthon **337** réside dans la nature du groupement protecteur en α de la fonction alcyne. Nous avons ainsi, synthétisé un autre composé mime identique au produit **355** mais protégé par un groupement silylé (Figure III.16).

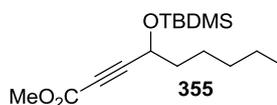


Figure III.16 : Composé mime 355

Nous avons donc à nouveau testé les conditions optimisées d'addition de l'organocuprate sur le composé **355** pour observer la formation de l'alcène (*Z*) trisubstitué **356** avec un excellent rendement de 96% et une sélectivité *Z/E* de 98:2 (Schéma III.45).

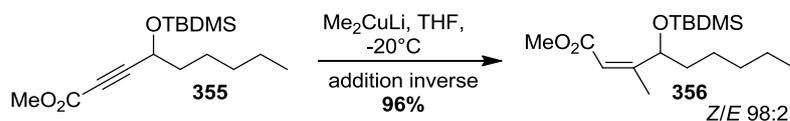


Schéma III.45 : Addition de l'organocuprate sur le composé mime **355**

Cet essai nous a permis de conclure que ce n'était pas la nature du groupement protecteur de l'alcool en α de la triple liaison qui était en cause.

Nous avons alors décidé de travailler dans des conditions encore plus drastiques : ainsi, nous avons dégazé le THF (distillé sur sodium/benzophénone sous atmosphère d'argon) à l'aide de trois cycles vide-argon et nous avons purifié l'iodure de cuivre par lavage avec du THF anhydre à l'aide d'un soxhlet. Ainsi, en utilisant le CuI lavé et le THF dégazé, nous avons pu synthétiser avec succès l'alcène (*Z*) trisubstitué **336** avec un bon rendement de 73% et une excellente sélectivité *Z/E* de 98:2 (Schéma III.46).

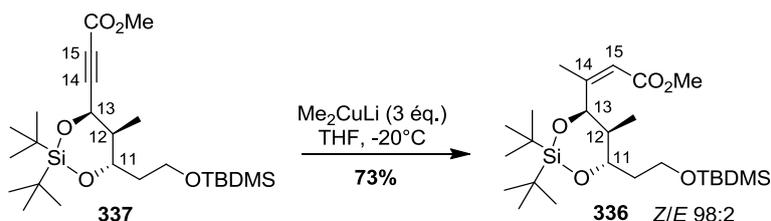


Schéma III.46 : Synthèse de l'alcène (*Z*)-trisubstitué **336**

Pour le composé **336**, nous avons vérifié par analyse bidimensionnelle en RMN ^1H , la nature du stéréoisomère majoritaire. Ainsi, le spectre NOESY nous a permis d'arriver aux mêmes conclusions qu'avec l'alcène mime **356**, à savoir que c'est l'alcène de configuration (*Z*) qui est obtenu préférentiellement dans cette réaction.

III.5.11 Synthèse du fragment "ouest" : l'iodure allylique 73

A ce stade, plutôt que de poursuivre la synthèse du fragment « ouest » avec notre synthon **336**, nous avons préféré optimiser les étapes suivantes sur le composé mime **356**. Les conditions expérimentales sont inspirées des travaux de A. B. Smith III dans la synthèse totale des triènomycines A et F.¹⁴⁹

III.5.11.a Réduction au DIBAL-H

Nous avons tout d'abord testé la réduction en alcool de l'ester **356** à l'aide de 2.5 éq. de DIBAL-H dans le dichlorométhane à -78°C comme le décrivait A. B. Smith III. Dans ces conditions, nous n'avons pas récupéré le produit souhaité mais un mélange de produits de dégradation. Nous avons donc remplacé le dichlorométhane par du THF anhydre et dans ces conditions, nous avons réussi à réduire l'ester **356** en alcool **357** (Schéma III.47).



Schéma III.47 : Réduction au DIBAL-H du composé mime 357

III.5.11.b Synthèse du dérivé allylique iodé 358

Pour synthétiser l'iodure allylique **358**, nous avons tout d'abord tenté de convertir directement l'alcool en iodure à l'aide de triphénylphosphine et d'iode dans le dichlorométhane. Ces conditions ont été décrites par J. S. Panek lors de sa synthèse totale de la cytotriènine A.¹⁶⁷ Cependant, le dérivé iodé **358** instable s'est dégradé sur la colonne de gel de silice nécessaire pour éliminer l'oxyde de triphénylphosphine résiduel (Schéma III.48).

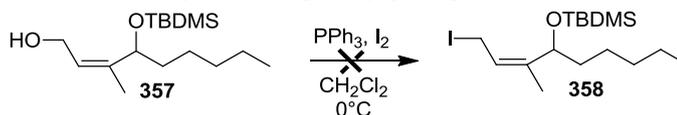


Schéma III.48 : Essais de synthèse de l'iodure 358 à partir de l'alcool 357

Nous avons décidé tout d'abord de convertir l'alcool en dérivé chloré destiné à être transformé en iodure à l'aide de conditions ne nécessitant, a priori, pas de purification, à savoir NaI dans l'acétone à température ambiante.

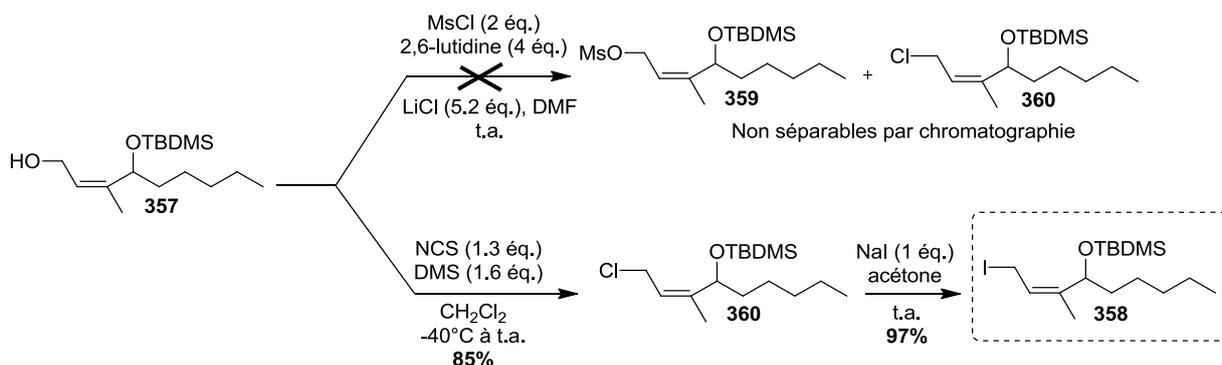
Pour convertir l'alcool **357** en dérivé chloré, nous avons tout d'abord testé les conditions décrites par A. B. Smith III¹⁴⁹, à savoir, l'utilisation de chlorure de mésyle en présence de 2,6-lutidine et de LiCl dans le DMF. Cette procédure s'est avérée problématique en termes de reproductibilité, il nous est arrivé en effet fréquemment de récupérer l'intermédiaire mésylé **359** en mélange avec le chlorure souhaité, ces deux produits n'étant pas séparables par chromatographie sur gel de silice.

Nous avons donc testé d'autres conditions pour convertir l'alcool **357** en chlorure. Ainsi, nous avons traité l'alcool **357** par le *N*-chlorosuccinimide et le diméthylsulfure dans le dichlorométhane de -40°C à température ambiante.¹⁹⁴ Nous avons ainsi synthétisé avec succès le chlorure **360** avec un excellent rendement de 85% ; de plus, cette méthode présente

¹⁹⁴ Burghart-Stoll, H.; Kapferer, T.; Brückner, R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1016.

l'avantage de nécessiter très peu de purification, en effet le dérivé chloré est récupéré propre par simples lavages et sera utilisé dans l'étape suivante sans purification supplémentaire.

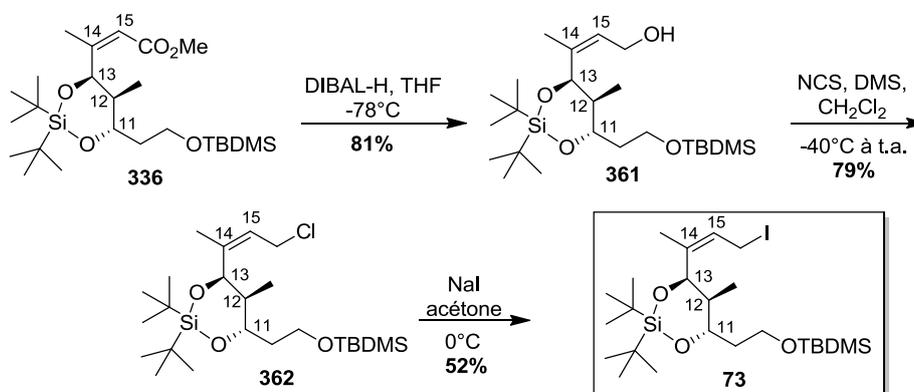
Nous avons ensuite placé le chlorure **360** en présence d'iodure de sodium dans l'acétone à température ambiante, pour récupérer après simple filtration sur colonne d'alumine neutre l'iodure allylique **358** avec un excellent rendement de 97% (Schéma III.49). Il est à noter que l'iodure allylique **358** est très instable et devra être engagé le jour même dans l'étape suivante.

Schéma III.49 : Synthèse de l'iodure allylique **358**

Forts de ces résultats, nous avons appliqué les conditions optimisées avec le mime à notre synthon, l'alcène (*Z*)-trisubstitué **336**.

III.5.11.c Synthèse du fragment « ouest », l'iodure allylique **73**

Après réduction de l'ester **336** par le DIBAL-H (2.4 équ.) dans le THF à -78°C , l'alcool allylique **361** résultant, obtenu avec un bon rendement de 81%, est converti en dérivé chloré à l'aide de *N*-chlorosuccinimide en présence de diméthylsulfure dans le dichlorométhane. Le chlorure **362** est ainsi obtenu avec un rendement de 79%. Enfin, la substitution du chlore par un atome d'iode en présence de NaI dans l'acétone à température ambiante conclut la synthèse du fragment "ouest" **74** qui a finalement été obtenu énantiomériquement pur en 14 étapes à partir de la réaction de Reformatsky avec un rendement global de 3% (Schéma III.50).

Schéma III.50 : Synthèse de l'alcool allylique **74**

III.5.12 Bilan

Le fragment C9-C16 a été synthétisé en 14 étapes avec un rendement global de 3% à partir du β -céto-sulfoxyde **46b** énantiopur.

D'une part, une réaction de type Reformatsky asymétrique suivie d'une réduction diastérosélective ont permis de construire la stéréotriade *syn, anti* C11-C13 avec un bon rendement et une très bonne sélectivité.

D'autre part, l'alcène (*Z*)-trisubstitué C14-C15 a été construit par l'addition *cis* hautement stéréosélective d'un organocuprate sur l'ester α,β -acétylénique **337** avec un excellent rendement (*Schéma III.51*).

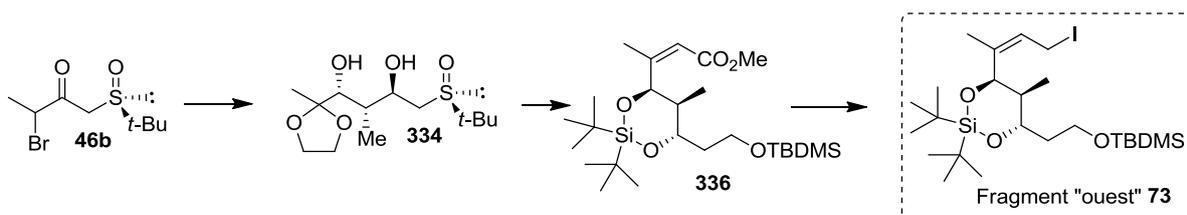


Schéma III.51 : Etapes clés vers la synthèse du fragment 74

III.6 Synthèse du fragment "est" 76

Ce fragment a été synthétisé par le Dr. M. Obringer au cours de sa thèse soutenue en 2006. Nous allons, dans cette partie présenter les différentes étapes qui lui ont permis d'accéder au fragment « est ».

III.6.1 Stratégie rétrosynthétique

Comme nous l'avons déjà mentionné dans le *paragraphe III.4*, le fragment "est" **71** serait obtenu par un couplage peptidique entre l'aniline **77** et l'acide carboxylique **78**. L'aniline **77** serait dérivée de l'acide 3,5-dinitrobenzoïque **335** commercial, quant à l'acide carboxylique **78**, il serait synthétisé par réduction diastéréosélective du β -cétoaldehyde issu de la condensation entre l'acétoacétate de méthyle **80** et le (+)-(*R*)-*p*-tolylesulfinate de menthyle **79** énantiomériquement pur (*Schéma III.52*).

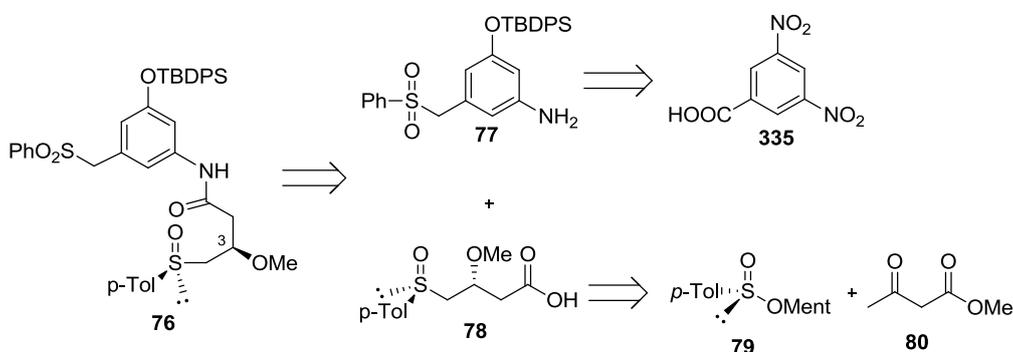


Schéma III.52 : Stratégie rétrosynthétique vers la synthèse du fragment "ouest" 76

III.6.2 Synthèse de la partie aromatique 77 des triènomycines

III.6.2.a Analyse rétrosynthétique

En ce qui concerne la synthèse de la partie aromatique **77**, nous avons choisi de reproduire la méthodologie développée par A. B. Smith, III¹⁴⁹, utilisée dans son accès aux Triènomycines A et F, très efficace pour ce qui est des rendements qui sont pour la plupart excellents. Ainsi, l'aniline **77** résulterait de la protection du groupement phénol suivie de la réduction du groupement nitro sur le composé **363**. La sulfone **363** serait obtenue en deux étapes à partir de l'alcool benzylique **364** lui-même obtenu en trois étapes à partir de l'acide 3,5-dinitrobenzoïque commercial **335** (*Schéma III.53*).

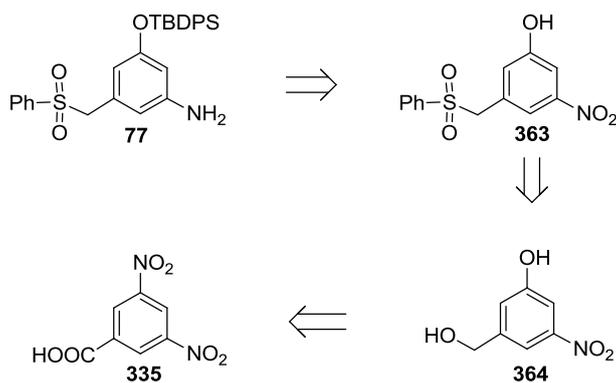


Schéma III.53 : Analyse rétrosynthétique de l'aniline 77

III.6.2.b Synthèse de la sulfone 77

Il a fallu tout d'abord substituer un des deux groupements nitro de l'acide 3,5-dinitrobenzoïque par un groupement méthoxy à l'aide d'une substitution nucléophile aromatique. Pour ce faire, nous avons traité l'acide 3,5-dinitrobenzoïque **335** par du méthylate de lithium fraîchement préparé dans le DMSO, l'anisole **365** a ainsi été obtenue avec un bon rendement de 86% (Schéma III.54).¹⁹⁵

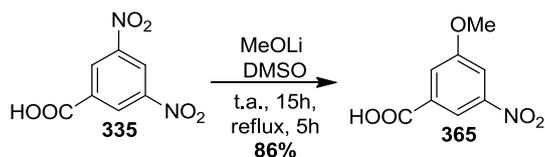


Schéma III.54 : Synthèse de l'anisole 365

La déméthylation de l'anisole **365** a ensuite été effectuée par traitement par l'acide bromhydrique au reflux de l'acide acétique. Après distillation de l'acide acétique et extraction, l'acide 3-hydroxy-5-nitrobenzoïque **366** a été obtenu avec un rendement de 75% (Schéma III.55).

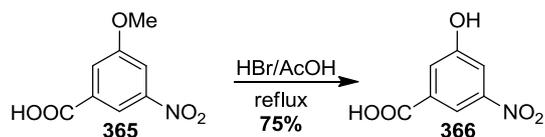
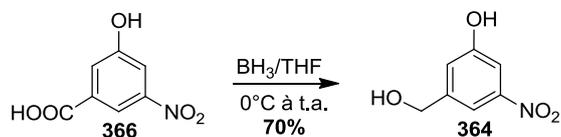


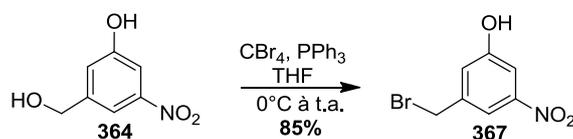
Schéma III.55 : Synthèse de l'acide 3-hydroxy-5-nitrobenzoïque 366

¹⁹⁵ Herlt, A.; Kibby, J. J.; Rickards, R. W. *Aust. J. Chem.* **1981**, *34*, 1319.

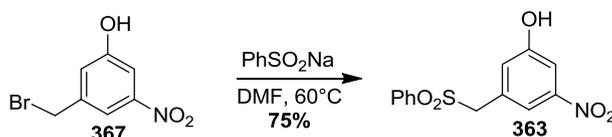
Puis, l'acide 3-hydroxy-5-nitrobenzoïque **366** a été réduit avec une solution molaire de borane dans le THF (5 éq.) pour donner l'alcool benzylique correspondant **364** avec un rendement de 70% (Schéma III.56).

Schéma III.56 : Synthèse de l'alcool benzylique **364**

L'alcool benzylique **364** a ensuite été traité par le tétrabromure de carbone et la triphénylphosphine dans le THF pour donner, après substitution nucléophile, le bromure benzylique **367** avec un rendement de 85% (Schéma III.57).

Schéma III.57 : Synthèse du bromure benzylique **367**

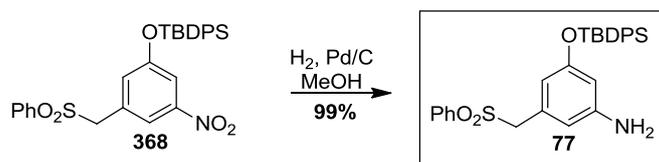
La sulfone **363** a été obtenue par substitution nucléophile de l'atome de brome en traitant le dérivé bromé **367** par le benzènesulfinate de sodium dans le DMF à 60°C avec un rendement de 75% (Schéma III.58).

Schéma III.58 : Synthèse de la sulfone **363**

La protection de la fonction phénol a été effectuée par traitement de la sulfone **363** par le chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle (1.2 éq.) en présence d'imidazole (2 éq.) dans le DMF anhydre pour donner, avec un excellent rendement de 92%, l'éther silylé **368** (Schéma III.59).

Schéma III.59 : Synthèse de l'éther silylé **368**

Enfin, une hydrogénation catalytique, à l'aide d'un ballon d'hydrogène en présence de palladium sur charbon dans le méthanol, de la fonction nitro de l'éther silylé **368** achève la synthèse de l'aniline **77** avec un rendement quantitatif de 99% (Schéma III.60).

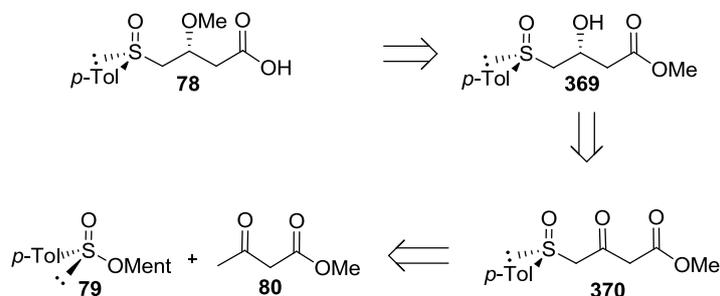
Schéma III.60 : synthèse de l'aniline **77**

Finalement, l'aniline **77** a été synthétisée en sept étapes avec un rendement global de 26%, conformément à la méthode décrite par A. B. Smith, III.¹⁴⁹ Nous avons travaillé sur grosses quantités afin de produire 5 g de notre sulfone **77**.

Nous allons à présent décrire la synthèse de l'acide carboxylique **78**.

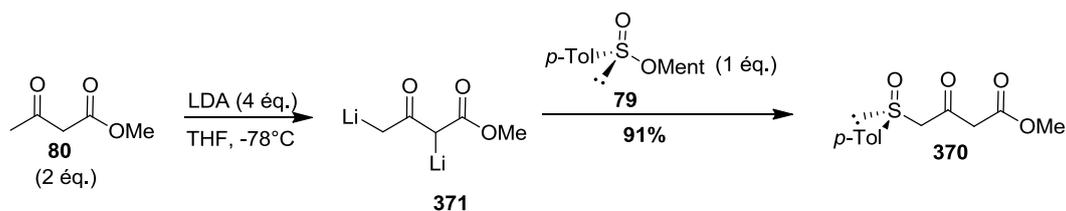
III.6.3 Synthèse de l'acide carboxylique **78**

Nous envisageons de synthétiser l'acide carboxylique **78** par condensation entre l'acétoacétate de méthyle **80** sur le (+)-(*R*)-*p*-toluènesulfinate de menthyle **79** énantiomériquement pur, le centre asymétrique en C3 devant être obtenu par réduction diastéréosélective du β -cétosulfoxyde **370** (Schéma III.61). Nous allons encore une fois ici mettre à l'honneur la chimie des sulfoxydes chiraux pour construire le centre asymétrique en C3.

Schéma III.61 : Stratégie rétrosynthétique vers la synthèse de l'acide carboxylique **78**

III.6.3.a Synthèse du β -cétosulfoxyde **370**

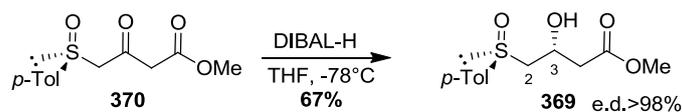
Le β -cétosulfoxyde **370** a été obtenu par une condensation de type Claisen du dianion lithié **371**, obtenu par déprotonation de l'acétoacétate de méthyle **80** par la LDA, sur le (+)-(*R*)-*p*-toluènesulfinate de menthyle **79** énantiomériquement pur avec un excellent rendement de 91% (Schéma III.62).

Schéma III.62 : Synthèse du β -cétosulfoxyde **370**

Il est à noter que la réaction de condensation entre le dianion lithié **371** et le sulfinate **79** nécessite deux équivalents de dianion car le β -cétosulfoxyde obtenu **370** possède en α du sulfoxyde des protons plus acides que ceux présents sur l'acétoacétate de départ. Avec un seul équivalent de dianion, le rendement en produit condensé ne pourrait pas dépasser les 50%.

III.6.3.b Réduction diastéréosélective

Nous avons ensuite synthétisé le β -hydroxysulfoxyde **369** par réduction diastéréosélective du composé **370** à l'aide d'un léger excès de DIBAL-H (1.2 équ.) dans le THF à -78°C . Nous avons ainsi obtenu l'alcool **369** de configuration (*R*) souhaitée sur le nouveau centre stéréogène formé avec un excellent excès diastéréoisomérique supérieur à 98% et un rendement correct de 67%. La configuration du centre stéréogène formé a été déduite des précédents travaux du laboratoire.¹⁹⁶ En effet, il a été démontré que la non équivalence entre les protons H^2 en α du sulfoxyde est plus importante dans le cas du diastéréoisomère de configuration *anti* ($\Delta\nu \sim 70$ Hz) que pour le diastéréoisomère *syn* ($\Delta\nu \sim 30$ Hz). Ici, on mesure un $\Delta\nu$ de 93.9 Hz largement supérieur à la valeur moyenne de 70 Hz, ce qui nous permet de déduire que le diastéréoisomère majoritairement obtenu lors de la réduction au DIBAL-H est celui de configuration *anti*. De plus, un seul système AB d'ABX est présent sur le spectre RMN ^1H du brut réactionnel, ce qui révèle la présence d'un unique diastéréoisomère, la réduction est donc parfaitement diastéréosélective (Schéma III.63).

Schéma III.63 : Synthèse du β -hydroxysulfoxyde **369**

¹⁹⁶ Solladié, G.; Almaro, A. *Tetrahedron lett.* **1992**, 33, 2477.

III.6.3.c Synthèse du β -méthoxysulfoxyde **372**

M. Obringer avait rencontré des problèmes en cours de synthèse pour l'étape de méthylation du β -méthoxysulfoxyde **372**. En effet, l'emploi de conditions classiques à savoir, NaH/MeI dans le DMF à -20°C ¹⁹⁷, avait entraîné la formation majoritaire du produit d'élimination du groupement hydroxyle **373** (Schéma III.64).

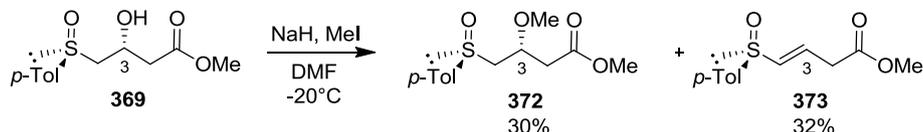
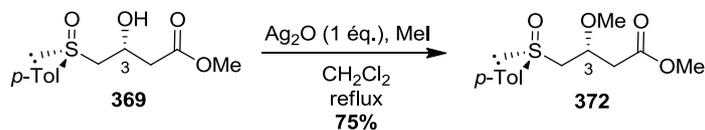


Schéma III.64 : Protection par un méthoxy

Il avait ensuite réussi à éviter la formation du produit secondaire **373** en utilisant les conditions de méthylation décrite par D. R. Williams¹⁹⁸, à savoir, l'iodure de méthyle (10 éq.) et du NaOH solide (10 éq.) en présence d'une trace d'eau dans un mélange DMSO/THF 2:1. Par cette méthode, le β -méthoxysulfoxyde avait été obtenu avec un rendement amélioré mais toujours modeste, 65%.

Nous avons donc essayé d'augmenter ce rendement en testant d'autres conditions de méthylation, à savoir l'utilisation d'oxyde d'argent (1 éq.), fraîchement préparé en présence de nitrate d'argent mis en réaction avec de la soude à chaud et l'iodure de méthyle (5 éq.) au reflux du dichlorométhane.¹⁶⁹ Nous avons cette fois pu obtenir le β -méthoxysulfoxyde **372** souhaité avec un rendement acceptable de 75% (Schéma III.65).

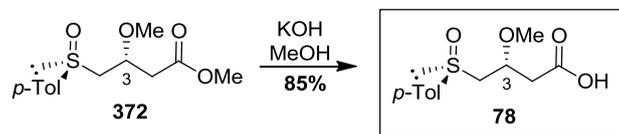
Schéma III.65 : Synthèse du β -hydroxysulfoxyde **372**

¹⁹⁷ Bravo, P.; Frigerio, M.; Resnati, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4216.

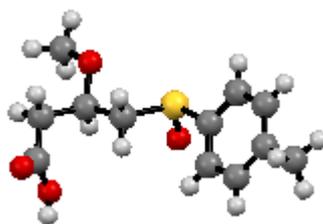
¹⁹⁸ Williams, D. R.; Patnaik, S.; Clark, M. P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8436.

III.6.3.d Synthèse de l'acide carboxylique 78

L'acide carboxylique **78** a finalement été synthétisé par saponification de l'ester **372**. Ce dernier a été traité par un excès de KOH (1.7 éq.) dans le méthanol et a conduit à l'acide souhaité avec un excellent rendement de 85% (Schéma III.66).¹⁹⁹

Schéma III.66 : Synthèse de l'acide carboxylique **78**

Nous avons pu obtenir des monocristaux du composé **78** par cristallisation lente dans un mélange dichlorométhane/hexane, ce qui nous a permis de confirmer la configuration absolue (Figure III.17).

Figure III.17 : Cliché RX du composé **78**

Connaissant la configuration absolue du sulfoxyde, nous pouvons donc déduire du cliché RX ci-dessus que la configuration absolue de l'acide carboxylique **78** énantiopur est [3*R*,(S)*S*]

L'acide carboxylique **78** a finalement été synthétisé en quatre étapes à partir du (+)-(*R*)-*p*-toluènesulfinate de menthyle **75** et avec un rendement global de 39%.

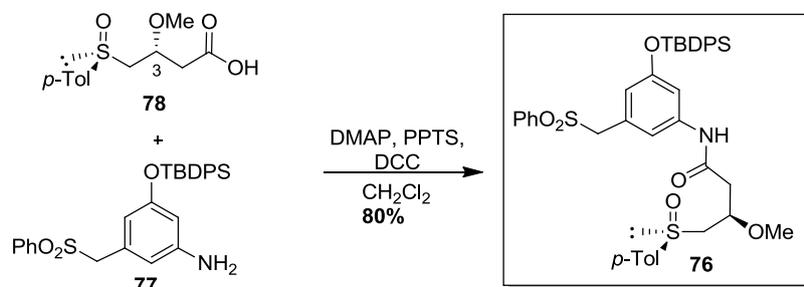
Nous avons ainsi synthétisé l'acide carboxylique **78** de manière efficace, avec un excellent contrôle de la chiralité et avec un bon rendement global.

Après avoir synthétisé avec succès l'aniline **77** et l'acide carboxylique **78**, nous allons à présent nous intéresser au couplage peptidique pour achever la synthèse du fragment "est" du (+)-triénomycinol.

¹⁹⁹ Seebach, D.; Brändi, U.; Schnurrenberger, P.; Przybylski, M. *Helv. Chim. Acta.* **1988**, *71*, 155.

III.6.4 Couplage peptidique entre l'aniline **77** et l'acide carboxylique **78**

Nous avons synthétisé le fragment « est » **76** par couplage peptidique en plaçant le mélange acide carboxylique **78**, aniline **77** en présence de DCC et d'une quantité catalytique de DMAP et de PPTS (*Schéma III.67*).²⁰⁰



*Schéma III.67 : Synthèse du fragment "est" **76***

Après avoir synthétisé avec succès les fragments « ouest » **73** et « est » **76**, nous nous sommes intéressés au couplage par substitution nucléophile en milieu basique entre ces deux composés.

²⁰⁰ Kobayashi, Y.; Yoshida, S.; Nakayama, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1873.

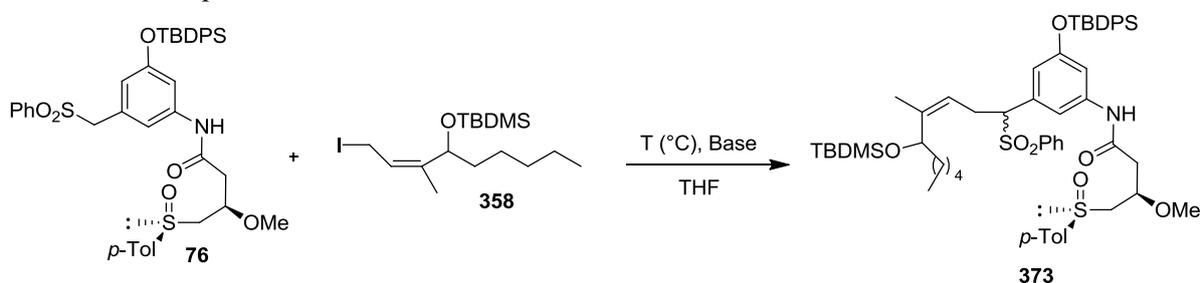
III.7 Couplage entre les fragments « ouest » **73** et « est » **76** : accès au fragment « nord » du (+)-triènomycinol

Comme nous ne disposons que d'une petite quantité du dérivé allylique iodé **73** (100 mg), nous avons décidé de mettre au point les conditions réactionnelles en utilisant le fragment « est » **76** disponible en grande quantité (1 g) et le composé mime **358**.

III.7.1 Mise au point des conditions réactionnelles sur le composé mime **358**

Nous nous sommes inspirés des conditions décrites par A. B. Smith III lors de sa synthèse totale des triènomycines A et F.¹⁴⁹ Les différents essais réalisés sont compilés dans le Tableau III.2.

Tableau III.2 : Mise au point des conditions réactionnelles pour le couplage entre le fragment « est » et le composé mime **358**



Entrée	Base (éq.)	Sulfone (éq.)	Electrophile (éq.)	T (°C)	Rendement (%)
1	NaHMDS ^a (2.2 éq.)	1 éq.	358 (1.5 éq.)	-78°C	Pas de réaction
2	NaHMDS ^a (3 éq.)	1 éq.	358 (1.5 éq.)	-78°C	Pas de réaction
3	NaHMDS ^a (3 éq.)	1 éq.	358 (1.5 éq.)	-40°C	Pas de réaction
4	NaHMDS ^a (3 éq.)	1 éq.	358 (1.5 éq.)	0°C	Pas de réaction
5	NaHMDS ^a (3 éq.)	1 éq.	358 (1.5 éq.)	-78°C à t.a.	Pas de réaction
6	LiHMDS ^a (3.4 éq.)	1.5 éq.	358 (1 éq.)	-78°C à -30°C	Pas de réaction
7	LiHMDS ^a (3.4 éq.)	1.5 éq.	D ₂ O (1.5 éq.)	-78°C à -30°C	Pas de deutération
8	NaHMDS ^a (3.4 éq.)	1.5 éq.	D ₂ O (1.5 éq.)	-78°C à 0°C	Pas de deutération
9	NaHMDS ^b (3.4 éq.)	1.5 éq.	358 (1 éq.)	-78°C	60% (373)
10	NaHMDS ^b (3 éq.)	1 éq.	358 (1.1 éq.)	-78°C à -10°C	83% (373)

a) La base est d'abord ajoutée à la sulfone, puis, après 30 minutes à -78°C, l'électrophile est ajouté. b) La base est ajoutée au mélange électrophile/sulfone à -78°C.

Il est à noter que le dérivé allylique iodé **358** étant très instable, il doit donc être préparé fraîchement, c'est-à-dire le jour même, avant de réaliser le couplage.

Nous avons tout d'abord testé les conditions décrites par A. B. Smith III, ce sont des conditions classiques de substitution nucléophile en présence d'une base non nucléophile. Ainsi, la sulfone (1 éq.) a été placée dans le THF à -78°C en présence de la base sodée non nucléophile NaHMDS (2.2 éq.) pendant 30 minutes, le dérivé allylique iodé (1.5 éq.) est ensuite ajouté, toujours à cette température. Après 2 heures à -78°C , la sulfone de départ est intégralement récupérée (*Entrée 1, Tableau III.2*).

Nous avons ensuite essayé d'augmenter le nombre d'équivalents de base (3 éq.) sans changer les quantités de sulfone et d'électrophile introduites mais toujours sans succès, aucune réaction n'a été observée (*Entrée 2, Tableau III.2*).

Nous avons ensuite étudié l'influence de la température toujours en gardant trois équivalents de base pour les mêmes quantités des autres réactifs. La base a été ajoutée à la sulfone à -78°C , puis l'électrophile a été additionné à différentes températures : -40°C (*Entrée 3, Tableau III.2*), 0°C (*Entrée 4, Tableau III.2*) et -78°C en laissant ensuite remonter la température jusqu'à 0°C (*Entrée 5, Tableau III.2*). Ces essais de modification de la température n'ont toujours pas permis d'obtenir le produit de couplage.

Nous avons ensuite testé les conditions décrites par J. S. Panek lors de sa synthèse totale de la cytotriènine A.¹⁷³ En effet, il utilisait la base lithiée LiHMDS et contrairement à A. B. Smith III, un excès de sulfone par rapport au dérivé iodé (*Entrée 6, Tableau III.1*). Ainsi, nous avons additionné la base LiHMDS (3.4 éq.) sur la sulfone (1.5 éq.), puis, après 30 minutes à -78°C , nous avons ajouté l'électrophile (1 éq.). Le mélange a ensuite été agité à -78°C pendant 2 heures avant de remonter la température à -50°C sur une heure. La réaction est encore restée 3 heures à -50°C , puis, 2 heures à -30°C . Ces nouvelles conditions n'ont toujours pas conduit au produit souhaité, seul le produit de départ a été récupéré après réaction.

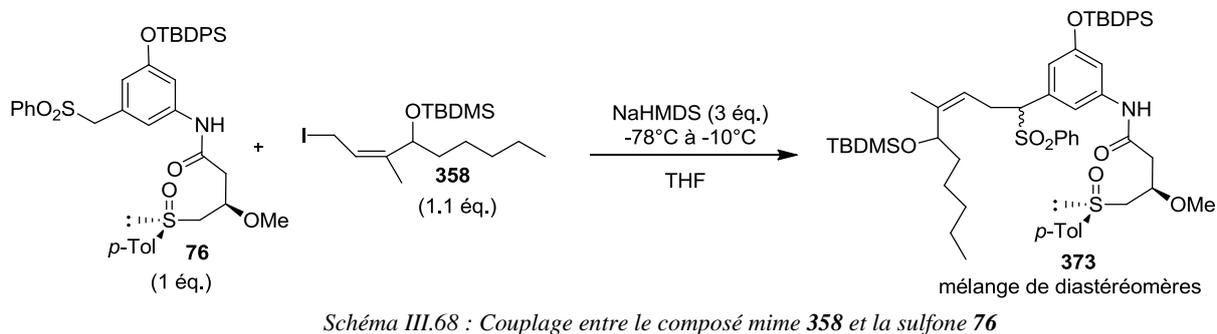
Nous avons ensuite voulu savoir si le problème provenait de la formation de l'anion de la sulfone. Pour ce faire, nous avons déprotoné la sulfone avec les deux bases précédemment testées, puis, utilisé comme électrophile de l'eau lourde afin de piéger efficacement l'espèce anionique formée. Nous n'avons observé aucune deutération au niveau des protons en α de la sulfone en RMN du proton (*Entrées 7 et 8, Tableau III.2*) Nous pouvons conclure de cette expérience que le problème vient de l'étape de métallation et non de l'électrophile. En termes de pKa, LiHMDS comme NaHMDS sont suffisamment basiques pour déprotoner en α de la sulfone.

Nous avons ensuite pensé que l'anion de la sulfone se faisait mais qu'il était instable et que l'électrophile devait être présent en solution au moment de la métallation pour réagir immédiatement avec l'anion formé.

Ainsi, nous avons traité le mélange sulfone (1.5 éq.), dérivé allylique iodé (1 éq.) par le NaHMDS à -78°C , nous sommes enfin parvenus à obtenir le produit de couplage mais avec un rendement modeste de 60% (*Entrée 9, Tableau III.2*).

Après optimisation des conditions, en traitant le mélange sulfone (1 éq.), dérivé allylique iodé (1.1 éq.) par la base sodée NaHMDS (3 éq.) à -78°C , puis, sur un intervalle de 3 heures en amenant la température à -10°C , nous sommes parvenus à synthétiser le produit de

couplage souhaité avec un excellent rendement de 83% (Entrée 10, Tableau III.2) (Schéma III.68).



Etant donnée la complexité du spectre RMN ^1H obtenu après le couplage et après purification, nous avons préféré nous aider de spectres d'analyse bidimensionnelle de type COSY et NOESY. La complexité du spectre RMN ^1H provient entre autre du fait que l'on a un mélange de diastéréomères. Ces analyses ont permis l'attribution de tous les protons du produit de couplage. Nous avons ainsi clairement pu conclure que le couplage avait eu lieu avec la disparition du pic correspondant aux protons en α de la sulfone (Figure III.18 et 19).

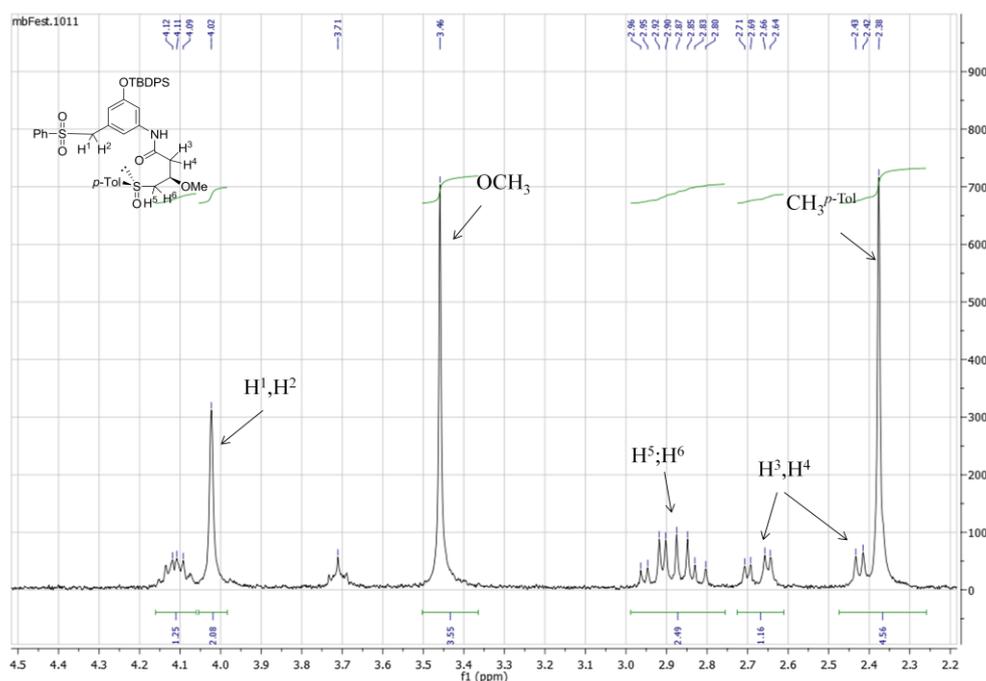


Figure III.18 : Spectre RMN ^1H de la sulfone **76**

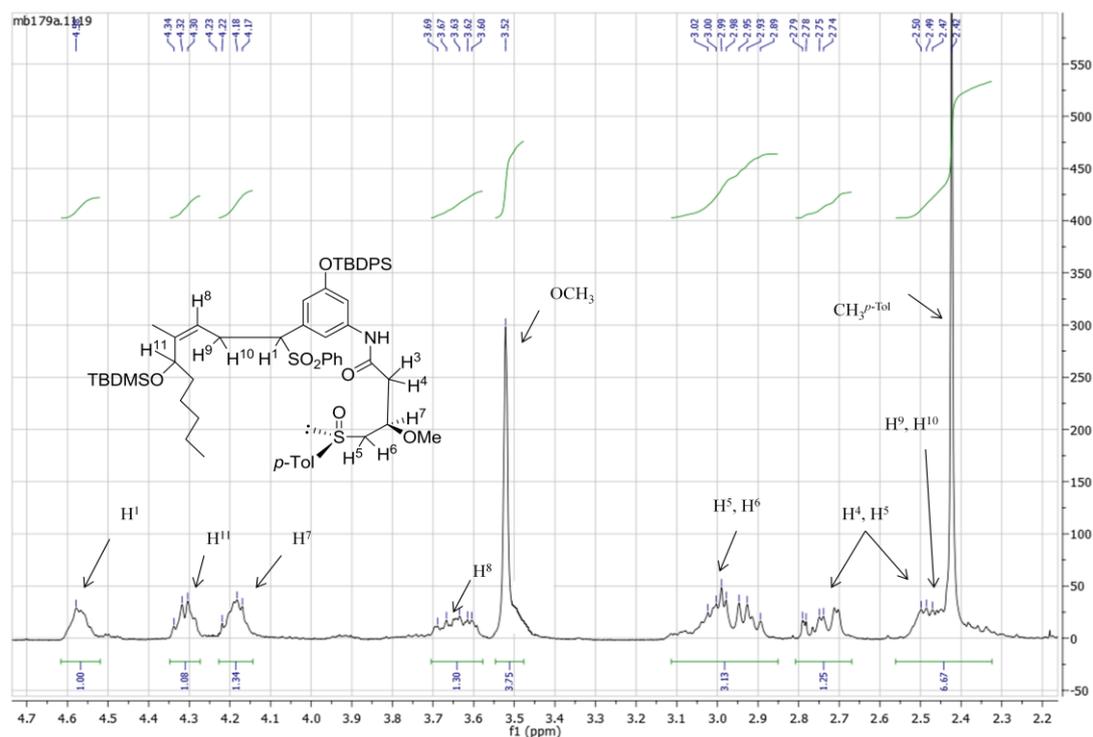
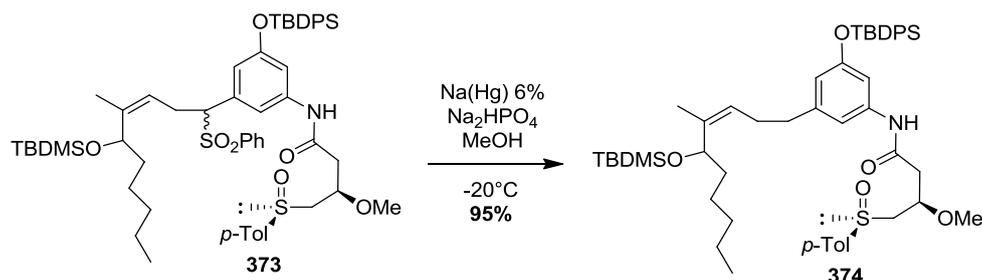


Figure III.19 : Spectre RMN ^1H du produit de couplage 373

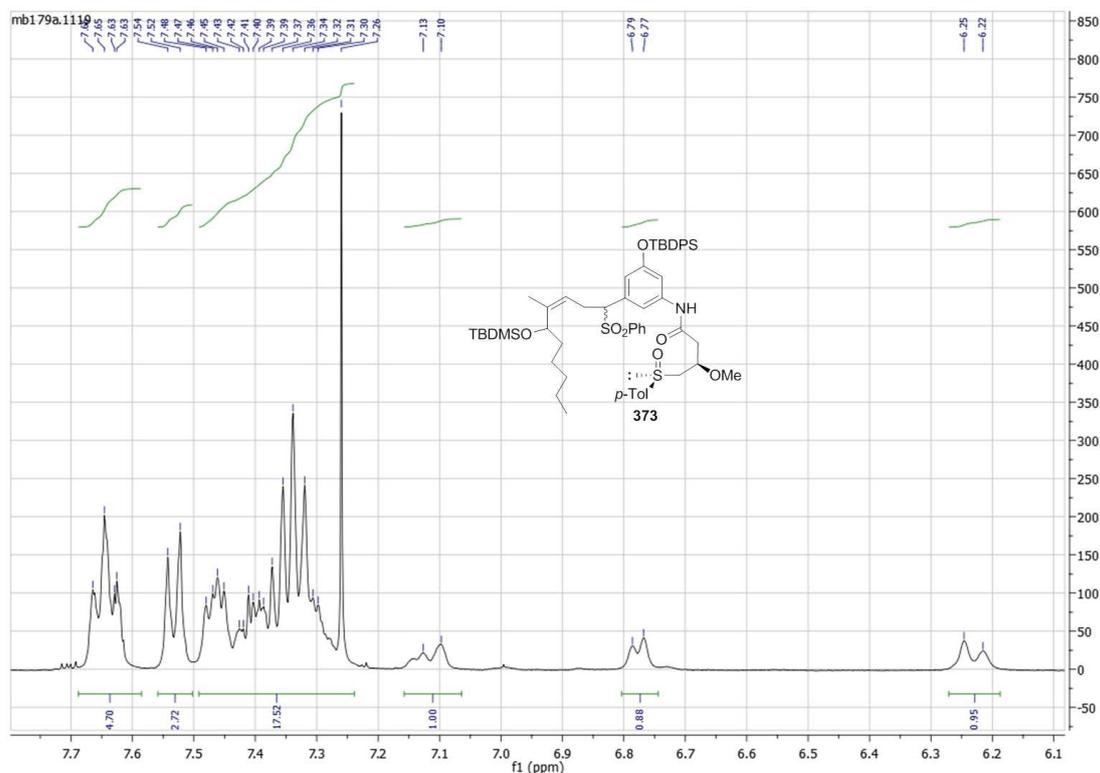
Après le couplage de la sulfone **76** avec le dérivé allylique iodé mime **358**, nous nous sommes intéressés à l'élimination de la sulfone.

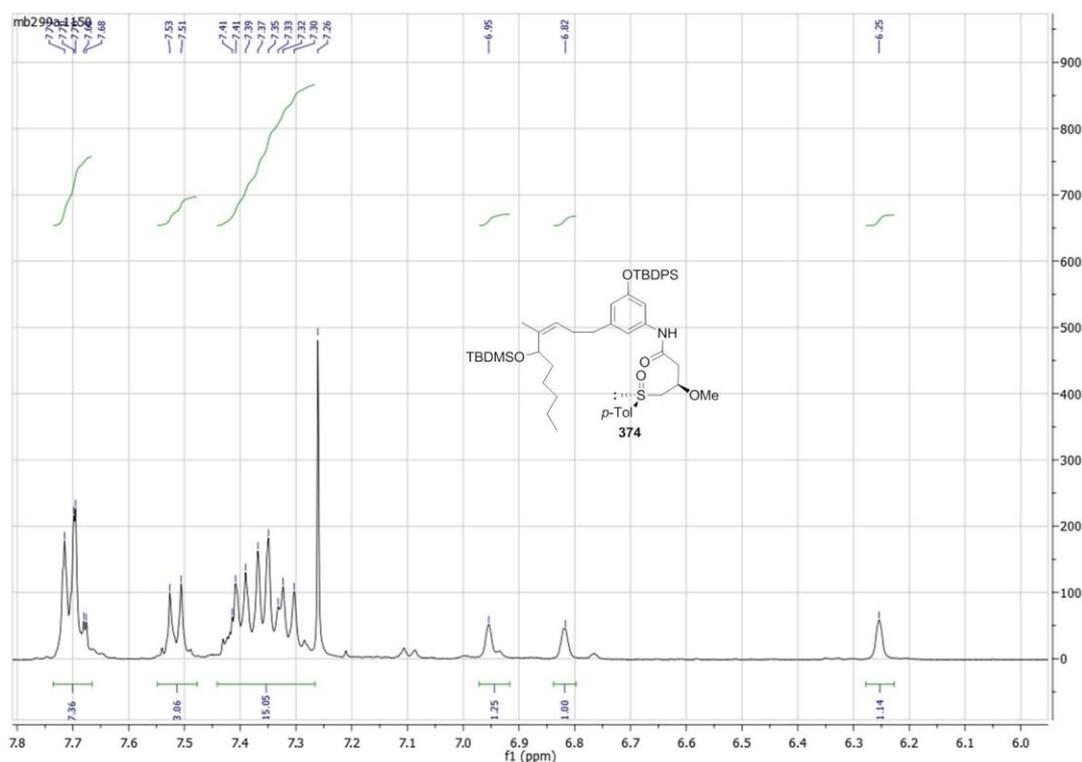
III.7.2 Élimination de la sulfone sur le composé mime 373

L'élimination de la sulfone a ensuite été testée sur le composé modèle **373**. Il a fallu tout d'abord préparer l'amalgame de sodium à 6% massique par addition de mercure sur du sodium métallique préalablement fondu sous atmosphère d'argon. L'amalgame est ensuite récupéré en cassant le ballon dans lequel il a été préparé, puis il est broyé sommairement sous argon avant d'être stocké sous atmosphère inerte. Ensuite, le produit de couplage **373** a été traité par l'amalgame de sodium à 6% en présence de Na_2HPO_4 dans le méthanol anhydre à -20°C pour conduire au produit désulfonylé avec un excellent rendement de 95 % (Schéma III.69).



La RMN 2D bidimensionnelle nous a une nouvelle fois permis d'attribuer rigoureusement tous les protons du produit **374** et de conclure que la sulfone avait bien été éliminée (Figure III.20 et 21).



Figure III.21 : Spectre RMN ^1H de la partie aromatique du produit **374**

Les deux spectres RMN ^1H ci-dessus permettent bien de conclure que la sulfone a été éliminée dans la mesure où le nombre de protons aromatiques a diminué.

III.7.3 Essais de protection de la fonction amide

La suite de notre stratégie synthétique consiste à réaliser le réarrangement de pseudo-Pummerer sur le sulfoxyde afin de former l'aldéhyde et de poursuivre la synthèse. D'après la littérature, il faut protéger la fonction amide avant de former l'aldéhyde sinon, il se produit une cyclisation irréversible en *N*-hémiacétal.¹⁶⁷

De plus, toujours d'après la littérature¹⁴⁹, le choix du groupement protecteur de l'amide doit être fait avec soin. En effet, le groupe de A. B. Smith III s'est retrouvé confronté à de nombreux problèmes lors du choix de ce groupement protecteur. La protection par un groupement BOC s'est avérée incompatible avec les conditions basiques de la macrocyclisation par bis-oléfination de Wittig provoquant l'élimination du groupement méthoxy en C3, or, nous envisageons dans notre stratégie d'effectuer la macrocyclisation par condensation du diyne bis-lithié **331** sur le bis-aldéhyde **332**, ce qui implique des conditions encore plus basiques que celles d'une oléfination de Wittig. Par ailleurs, l'utilisation de groupements PMB ou encore SEM n'a pas posé de problème lors de l'étape de macrocyclisation, en revanche, la déprotection en milieu oxydant (CAN, DDQ...) ou acide a entraîné la dégradation du triène préalablement formé. Finalement, la protection en 2,2,2-trichloroéthylaminal qui se déprotège simplement par traitement à l'amalgame de sodium s'est avérée adéquate. Nous avons donc testé les conditions mises au point par le groupe de A. B. Smith III, à savoir le traitement de l'amide **374** par KH (20 éq.) dans le THF à 0°C, suivi de l'addition de 2,2,2-trichloroéthoxychlorométhane (1.5 éq.). Ce groupement protecteur se

prépare par extension de la procédure mise au point par R. K. Boeckman, Jr. pour la synthèse du chlorométhyléther de benzyle.²⁰¹ Nous avons donc testé les conditions décrites par A. B. Smith III, à savoir le traitement de l'amide **374** par KH (20 éq.) dans le THF anhydre à 0°C, suivi de l'addition du 2,2,2-trichloroéthoxychlorométhyle éther (1.5 éq.) ce qui a provoqué la dégradation totale du substrat **374** (Schéma III.70).

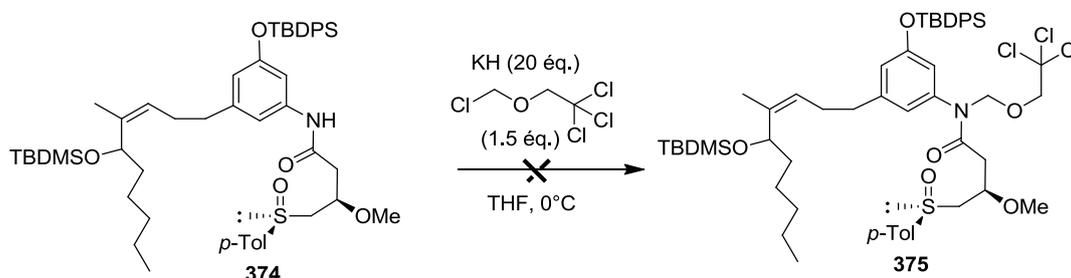


Schéma III.70 : Essai de protection de la fonction amide

Nous avons par la suite tenté de diminuer le nombre d'équivalents de KH, mais en vain, l'utilisation de 5 équivalents de KH entraîne toujours la dégradation du substrat et lorsque l'on abaisse la quantité de KH en dessous de 5 équivalents, il n'y a aucune réaction, le produit de départ est intégralement récupéré. Nous avons également essayé de remplacer KH par NaH mais aucune réaction n'a été observée dans ces conditions.

En dépit des risques de dégradation évoqués par A. B. Smith, III lors de la déprotection, nous avons essayé de protéger la fonction amide par un groupement PMB mais toujours sans succès; il semblerait que la présence de protons acides en α du sulfoxyde perturbe la protection de l'amide qui se fait en milieu basique. En raison d'un manque de temps et de matière, nous avons abandonné nos recherches sur cette étape de protection de la fonction amide. Nous avons repris nos essais sur la réaction de couplage des fragments « est » et « ouest » conduisant au (+)-triènomycinol avec les conditions optimisées.

²⁰¹ Connor, D. S.; Klein, G. W.; Taylor, G. N.; Boeckman, Jr., R. K.; Medwid, J. B. *Org. Synth.* **1988**, *6*, 101.

III.7.4 Couplage des fragments « ouest » **73** et « est » **76**

Forts des résultats obtenus avec le composé mime, nous avons appliqué les conditions mises au point précédemment à notre substrat, l'alcène (*Z*)-trisubstitué **76**.

La grande instabilité rencontrée avec le dérivé allylique iodé mime **358** a été transposable au composé **73**. Aussi, celui-ci doit-il être préparé le jour même et être mis en réaction dès sa caractérisation par RMN ^1H .

Ainsi, nous avons traité le mélange sulfone **76** (1 éq.), iodure **73** (1.1 éq.) par le NaHMDS dans le THF à -78°C , la température est ensuite amenée progressivement à -10°C sur trois heures pour donner le produit de couplage **376** avec un rendement satisfaisant de 59% (Schéma III.71).

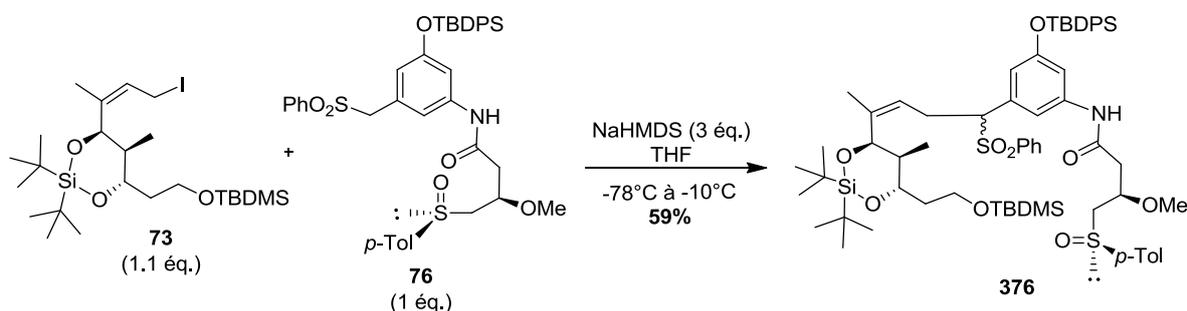


Schéma III.71 : Couplage des fragments "est" **73** et "ouest" **76**

III.7.5 Élimination de la sulfone

Nous avons ensuite procédé à l'élimination de la sulfone en traitant le produit **376** par l'amalgame de sodium à 6% dans le méthanol à -20°C et en présence de Na_2HPO_4 , nous avons ainsi obtenu le produit souhaité en mélange avec un produit secondaire qui pourrait correspondre au produit d'élimination non réductrice de la sulfone (Schéma III.72).

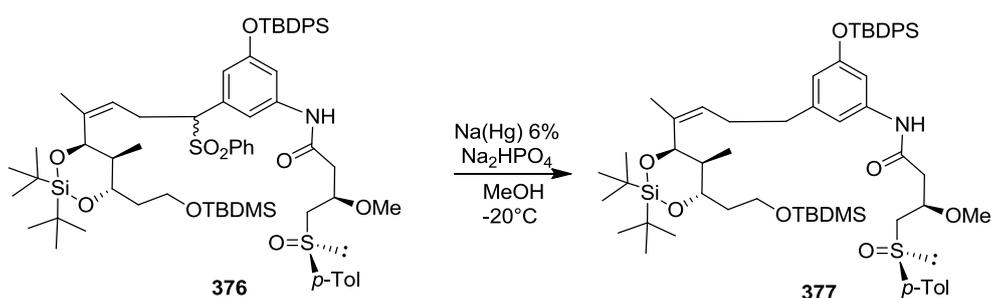


Schéma III.72 : Élimination de la sulfone

En raison d'un manque de temps et de matière, nous disposons seulement de 12 mg du composé **377** en mélange, nous avons arrêté notre synthèse à cette étape.

Parallèlement, comme nous l'avons mentionné précédemment, nous envisageons de synthétiser le triène tout *trans* C4-C9 à l'aide de la réaction d'élimination réductrice développée par G. Solladié. Cette méthode consiste à réduire les diyne **378** à l'aide de zinc activé pour obtenir les diènes (*Z*, *Z*) **379**. Après dibenzoylation des deux groupements

hydroxiles présents sur les diènes **379**, une étape d'élimination réductrice à l'aide d'un amalgame de sodium conduit à l'obtention des triènes (*E, E, E*) **381** (Schéma III.73). Nous avons ainsi étudié cette méthodologie sur des composés modèles dans le but de l'appliquer ultérieurement à la synthèse totale du (+)-triénomycinol.

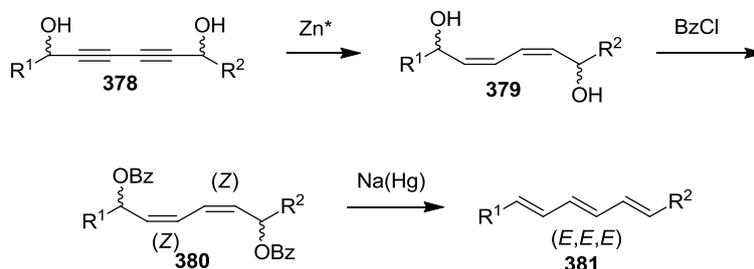


Schéma III.73 : Méthodologie développée par G. Solladié pour l'accès à des triènes (*E, E, E*)

III.8 Essais préliminaires vers l'accès au triène (*E, E, E*)

Dans les précédentes synthèses totales de triénomycines que nous avons décrites, la construction de la partie triénique se fait soit à l'aide d'une réaction de Wittig^{149,169} soit par un couplage de Stille¹⁶⁵, soit par métathèse cyclisante.^{181,175,167}, soit par oléfination de Julia-Kociński.¹⁵⁸ Aucun groupe n'a utilisé l'élimination réductrice pour former ce triène, nous avons donc envisagé une stratégie innovante dans laquelle le triène (*E, E, E*) C4-C9 se ferait par élimination réductrice, ce qui devrait permettre d'éviter la formation d'autres isomères, cette réaction étant parfaitement sélective.

III.8.1 L'élimination réductrice : une méthode d'accès à des triènes (*E, E, E*)

Historiquement, J. E. McMurry fut le premier à utiliser une réaction d'élimination réductrice à l'aide de titane basse valence.²⁰² En effet il développe une méthodologie permettant l'accès à des alcènes par couplage réductif de composés carbonylés en présence de Ti(0). Le titane basse valence est obtenu par réduction du chlorure de titane (III) ou (IV) à l'aide de LiAlH₄ ou encore de potassium métallique.

En 1982, le groupe de H. M. Walborsky applique la méthodologie développée par McMurry à des (*Z*) et (*E*) 2-ènes-1,4-diols. Il obtient ainsi les diènes souhaités avec des rendements corrects, allant jusqu'à 70% (Schéma III.74).²⁰³

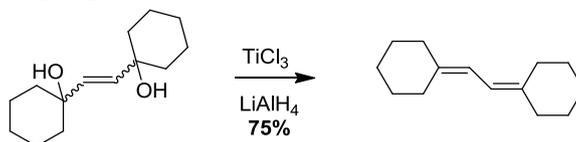


Schéma III.74 : Application du réactif de McMurry à la synthèse de diènes

L'élimination réductrice de diols allyliques à l'aide de titane basse valence a par la suite été largement appliquée à la synthèse totale de produits naturels et en particulier par l'équipe de G. Solladié.²⁰⁴

²⁰² a) Mc Murry, J. E.; Fleming, M. P. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 826. b) McMurry, J. E.; Kreps, L. R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3929. c) McMurry, J. E. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 405. d) McMurry, J. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3748.

²⁰³ Walborsky, H. M.; Wüst, H. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5807.

En 1993, G. Solladié a étendu cette réaction d'élimination réductrice à des 1,6-diols-2,4-diènes dans le but d'obtenir des triènes tout *trans*.²⁰⁵ Il a ensuite étudié l'influence des groupements protecteurs portés par les diols en α du diène et a ainsi découvert que l'utilisation de groupements benzoyle permettait d'obtenir une sélectivité totale en faveur du triène (*E, E, E*) avec d'excellents rendements (Schéma III.75).

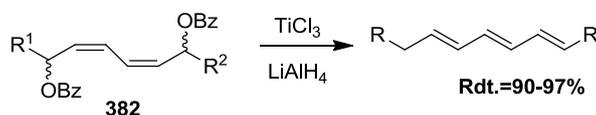


Schéma III.75 : Obtention de triènes tout *trans* à partir d'1,6-diols-2,4-diènes dibenzoylés

Le mécanisme en jeu dans cette réaction d'élimination réductrice est radicalaire et fait intervenir un double transfert monoélectronique. Le groupement benzoate permet ainsi de délocaliser la charge négative obtenue après le deuxième transfert monoélectronique (Schéma III.76).

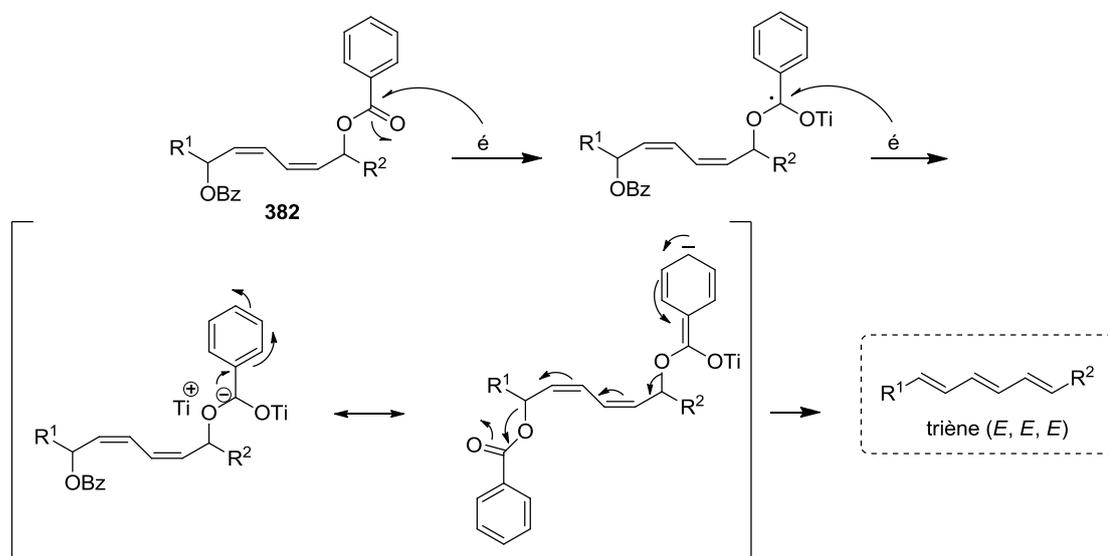


Schéma III.76 : Mécanisme de l'élimination réductrice des diènes dibenzoates **382**

Il est à noter que les diènes **382** sont préparés par réduction de diyne à l'aide de zinc activé. Il est possible d'avoir accès à des diènes dissymétriques portant deux groupements R^1 et R^2 différents. La synthèse débute par la métallation du diyne **383** commercial suivie de la condensation de l'anion lithié résultant sur un aldéhyde portant un groupement R^1 . Le diyne **384** obtenu est alors à nouveau mis en présence de MeLi.LiBr pour former l'anion lithié qui va être condensé sur un deuxième aldéhyde portant un groupement R^2 différent, le diol **385** est alors obtenu. Ce diol **385** est ensuite réduit en diol (*Z,Z*) **386** à l'aide de zinc activé. Le zinc métallique utilisé dans cette réaction est activé par un processus d'oxydo-réduction. Le $zn(0)$ est tout d'abord oxydé en $Zn(II)$ à l'aide de $Cu(OAc)_2$ puis est à nouveau réduit en

²⁰⁴ a) Solladié, G.; Hutt, J.; *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3560. b) Solladié, G.; Girardin, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 213. c) Solladié, G.; Girardin, A. *J. Org. Chem.* **1987**, 54, 2620. d) Solladié, G.; Girardin, A.; Méta, P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 209. d) Solladié, G.; Berl, V. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3477.

²⁰⁵ Solladié, G.; Stone, G. B.; Rubio, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1803.

Zn(0) à l'aide de AgNO₃.²⁰⁶ Enfin, la benzylation des deux groupements hydroxyles à l'aide de chlorure de benzoyle achève la synthèse des diènes **382** (Schéma III.77).

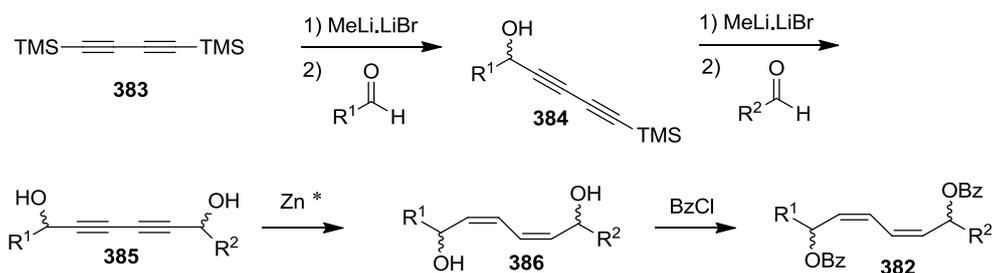


Schéma III.77 : Méthode de synthèse des ,6-diols-2,4-diènes **382**

Dans la continuité de ses travaux sur la synthèse de polyènes par élimination réductrice, le groupe de G. Solladié met au point une méthode alternative à l'utilisation du titane basse valence, limitée par la nécessité de chauffer à 65°C. Il utilise un amalgame de sodium qui permet de réaliser l'élimination réductrice à -20°C et est donc plus compatible avec des substrats sensibles. La réaction se fait sur les diènes **382** avec une sélectivité totale en faveur du triène tout *trans* et avec d'excellents rendements (Schéma III.78).²⁰⁷

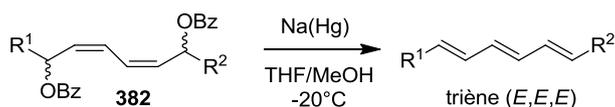


Schéma III.78 : Synthèse de triènes (*E, E, E*) par élimination réductrice à l'aide d'un amalgame de sodium

Le groupe de G. Solladié a par la suite appliquée cette méthodologie efficace à la synthèse totale de nombreux produits naturels.²⁰⁸

III.8.2 Essais préliminaires sur un aldéhyde modèle en vue d'une future application à la synthèse du triène (*E, E, E*) du (+)-triènomycinol

Par souci de simplicité, nous avons choisi l'hexanal, facilement accessible commercialement pour réaliser cette étude sur la synthèse du triène (*E, E, E*).

III.8.2.a Synthèse du diyne **387**

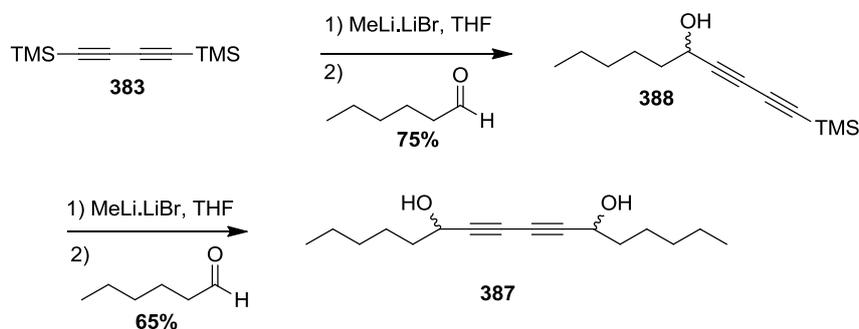
Nous avons ainsi formé l'anion monolithié dérivé du diyne **383** à l'aide de MeLi.LiBr(0.94 éq.) dans l'éther anhydre à 0°C. Le mélange est ensuite agité pendant 2h à température ambiante avant d'être refroidi à -78°C. L'hexanal (1 éq.) est ensuite ajouté à l'anion lithié à -78°C, le mélange est agité 1h supplémentaire à cette température, puis 1h à 0°C. Le composé **388** est ainsi obtenu avec un rendement de 75%. L'anion lithié du diyne **388** est formé à l'aide de MeLi.LiBr (2 éq.) à 0°C, le mélange est ensuite agité 2h à 0°C puis 2h à

²⁰⁶ Boland, W.; Schröer, N.; Sieler, C.; Fiegel, N. *Helv. Chem. Acta* **1987**, *70*, 1025.

²⁰⁷ Solladié, G.; Stone, G. B.; Andrés, J. M.; Urbano, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2835.

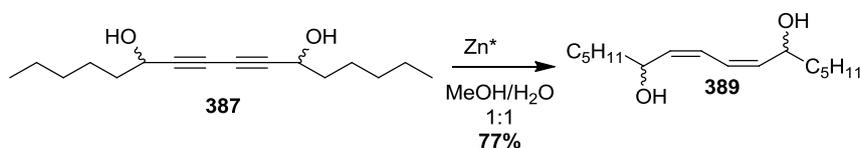
²⁰⁸ a) Solladié, G.; Kalaï, C.; Adamy, M.; Colobert, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6917. b) Solladié, G.; Adamy, M.; Colobert, F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4369. c) Solladié, G.; Urbano, A.; Stone, G. B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6489. Solladié, G.; Somny, F.; Colobert, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 801. d) Bonini, C.; Chiummiento, L.; Pullez, M.; Solladié, G.; Colobert, F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5015. e) Colobert, F.; Kreuzer, T.; Cossy, J.; Reymond, S.; Tsuchiya, T.; Ferrié, L.; Markó, I. E.; Jourdain, P. *Synlett* **2007**, *15*, 2351.

température ambiante avant d'être refroidi à -78°C pour l'addition de l'hexanal (1 éq.). Le mélange est ensuite agité 1h à -78°C puis 1h à 0°C . Le diol **387** est ainsi obtenu avec un rendement de 65% (Schéma III.79).

Schéma III.79 : Synthèse du diol **387**

III.8.2.b Réduction à l'aide de zinc activé

Nous avons ensuite testé la réduction du diyne **387** à l'aide de zinc activé. Le zinc est activé par oxydation à l'aide d'acétate de cuivre, suivie d'une réduction par le nitrate d'argent avant d'être ajouté à température ambiante sur une solution de diyne **387** dans un mélange MeOH/H₂O 1:1. Après 48h d'agitation à température ambiante, le diène **389** est obtenu avec un rendement de 77% (Schéma III.80).

Schéma III.80 : Réduction du diyne **387** à l'aide de zinc activé

En raison d'un manque de temps, nous n'avons pas pu poursuivre ces essais vers l'élimination réductrice pour former le triène (*E, E, E*).

III.9 Conclusion

En conclusion, nous avons synthétisé le fragment « ouest » **73** en 14 étapes avec un rendement global de 3%. Les deux premiers centres asymétriques de la stéréotriade ont été synthétisés lors de la réaction de Reformatsky avec un très bon contrôle de la diastéréosélectivité grâce à la présence d'un sulfoxyde chiral sur le composé **46b**. Le sulfoxyde nous a ensuite permis de former le troisième centre par une réduction totalement diastéréosélective à l'aide de DIBAL-H assisté de triflate d'ytterbium.

Le fragment « est » a été synthétisé de manière efficace lors de la thèse de M. Obringer. L'acide carboxylique **78** a été obtenu en 4 étapes avec un rendement de 39%. Le centre stéréogène en C3 a été construit par réduction diastéréosélective du β -cétosulfoxyde **341** à l'aide de DIBAL-H. L'aniline **77** a été synthétisée à partir de l'acide 3,5-dinitrobenzoïque commercial en 7 étapes avec un rendement de 26% conforme à celui décrit

dans la littérature.¹⁴⁹ Enfin, le couplage peptidique pour accéder au fragment « est » **76** a été réalisé avec un très bon rendement de 80%.

Une des étapes parmi les plus problématiques rencontrées au cours de cette synthèse a été l'addition inverse de l'organocuprate pour former l'alcène (*Z*)-trisubstitué. Nous avons en effet eu beaucoup de difficultés à mettre au point une méthode d'addition de l'organocuprate sur le composé mime **3** et une fois que nous y sommes parvenus, la méthodologie mise en place n'a pas été transposable à notre substrat, le fragment « ouest » **73**. Heureusement, nous avons fini par réussir cette étape d'addition en travaillant dans les conditions plus drastiques, à savoir avec du THF préalablement dégazé à l'aide de trois cycles vide-argon et d'iodure de cuivre lavé avec un soxhlet et du THF anhydre.

Nous avons ensuite pu explorer le couplage des fragments « est » et « ouest » qui s'est également avéré délicat. En effet, l'anion de la sulfone, probablement très instable, a dû être synthétisé *in situ*, en présence de l'électrophile pour que la réaction fonctionne.

Enfin, nous n'avons malheureusement pas pu achever la synthèse totale du (+)-triènomycinol en raison d'un manque de temps et de matière. En effet, il aurait fallu travailler davantage sur la protection de la fonction amide qui n'a, pour l'instant, jamais pu être réalisée.

Nous avons tout de même pu accéder au fragment « nord » du (+)-triènomycinol.

III.10 Schéma récapitulatif chapitre III

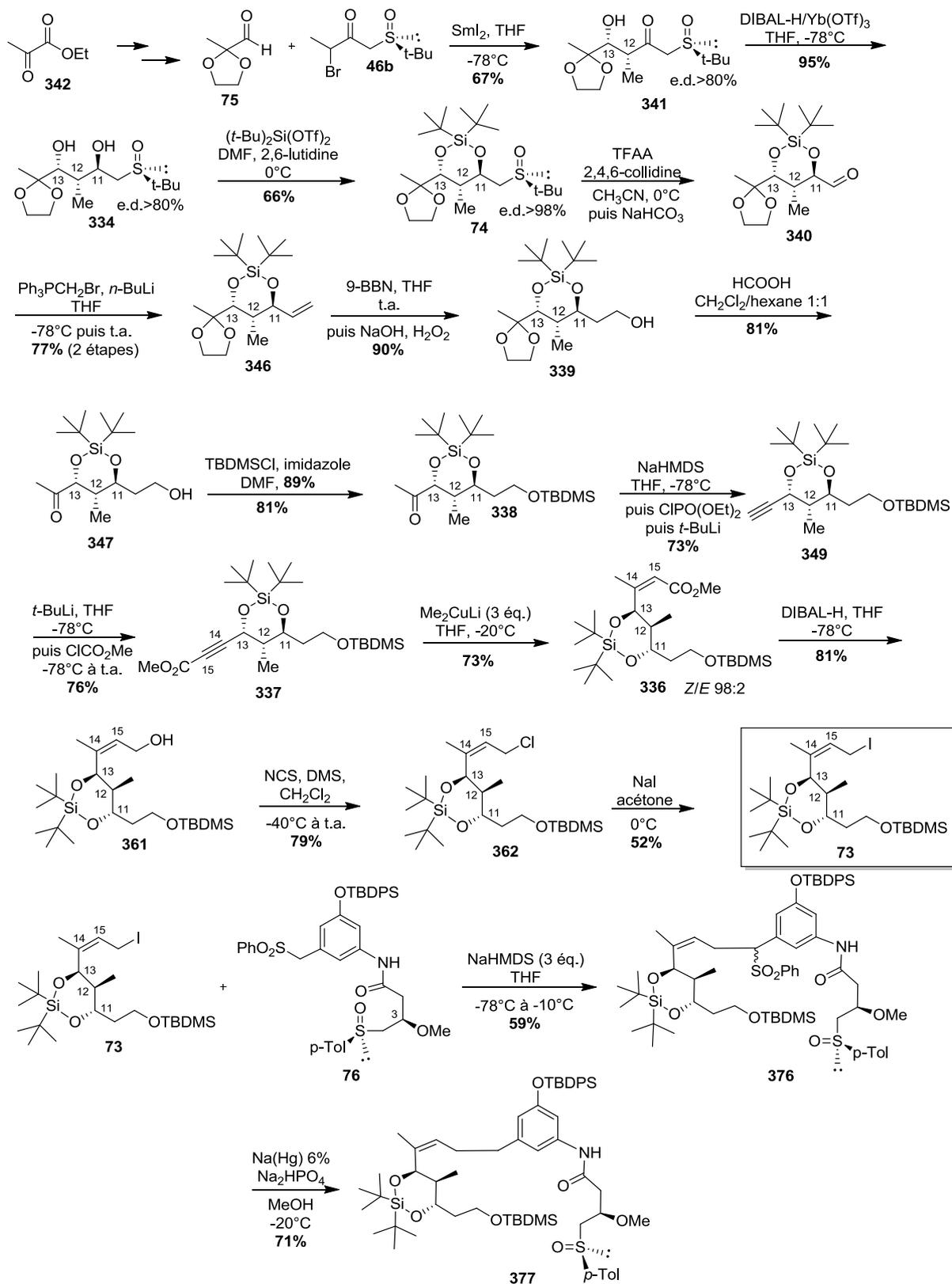


Schéma III.84 : Schéma récapitulatif chapitre III

Références bibliographiques chapitre III

- 129.** a) Balerna, M.; Keller-Schierlein, W.; Wolf, H.; Zähler, H. *Arch. Mikrobiol.* **1969**, *65*, 303. b) Rinehart, K. L. Jr.; Maheshwari, M. L.; Antosz, F. J.; Mathur, H. H.; Sasaki, K.; Schacht, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6273. c) Deboer, C.; Meulman, P. A.; Wnuk, R. J.; Peterson, D. H. *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 442. d) Higashide, E.; Asai, M.; Ootsu, K.; Anida, S.; Kozai, Y.; Hasegawa, T.; Kishi, T.; Sugino, Y.; Yoneda, M. *Nature* **1977**, *270*, 721.
- 130.** a) Weber, W.; Zähler, H.; Damberg, M.; Russ, P.; Zeeck, A. *Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. C2* **1981**, 122. b) Zeeck, A.; Damberg, M.; Russ, P. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 59.
- 131.** a) Sugita, M.; Furihata, K.; Seto, H.; Otake, N.; Sasaki, T. *Agric. Biol. Chem.* **1982**, *46*, 1111. b) Sugita, M.; Sasaki, T.; Furihata, K.; Seto, H.; Otake, N. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1467. c) Sugita, M.; Natori, Y.; Sueda, N.; Furihata, K.; Seto, H.; Otake, N. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1474. d) Sugita, M.; Hiramato, S.; Ando, C.; Sasaki, T.; Furihata, K.; Seto, H.; Otake, N. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 799.
- 132.** a) Wu, T. S.; Duncan, J.; Tsao, S. W.; Chang, C. J.; Keller, P. J.; Floss, H. G. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 108. b) Casati, R.; Beale, J. M.; Floss, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8102.
- 133.** a) Funayama, S.; Okada, K.; Komiyama, K.; Umezawa, I. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1107. b) Funayama, S.; Okada, K.; Iwasaki, K.; Kumiyama, K.; Umezawa, I. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1677. c) Nomoto, H.; Katsumata, S.; Takahashi, K.; Funayama, S.; Komiyama, K.; Umezawa, I.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 479.
- 134.** Smith, A. B., III.; Wood, J. L.; Gould, A. E.; Omura, S.; Komiyama, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1627.
- 135.** Kim, W. G.; Song, N. K.; Yoo, I. D. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 204.
- 136.** a) Hosakawa, N.; Naganawa, H.; Inuma, H.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; Kanbe, T.; Hori, M. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 471. b) Howakawa, N.; Yamamoto, S.; Uehara, Y.; Hori, M.; Tsuchiya, K. S. *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 485.
- 137.** a) Zhang, H. P.; Kakeya, H.; Osada, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1789. b) Osada, H.; Kakeya, H.; Zhang, H. P.; Kobinata, K. PCT int. Appl. WO 9823594, **1998**.
- 138.** Kakeya, H.; Zhang, H. P.; Kobinata, K.; Onose, R.; Onozowa, C.; Kudo, T.; Osada, H. *J. Antibiot.* **1995**, *50*, 370.
- 139.** Tashiro, E.; Hironiwa, N.; Futamura, Y.; Suzuki, S. I.; Nishio, M.; Masaya, I. *J. Antibiot.* **2007**, *60*, 549.
- 140.** a) Kawamura, T.; Tashiro, E.; Shindo, K.; Imoto, M. *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 303. b) Kawamura, T.; Tashiro, E.; Shindo, K.; Imoto, M. *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 312.

141. a) Smith, A. B., III.; Wood, J. L.; Wong, W.; Gould, A. E.; Rizzo, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7425. b) Smith, A. B., III.; Wood, J. L.; Wong, W.; Gould, A. E.; Rizzo, C. J.; Barbosa, J.; Komiyama, K.; Omura, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8308.
142. a) Hanessian, S.; Murray, P. J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5055. b) Hanessian, S.; Murray, P. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *43*, 1031.
143. a) Umezawa, I.; Funayama, S.; Okada, K.; Iwasaki, K.; Satoh, J.; Matsuda, K.; Komiyama, K. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 699. b) Funayama, S.; Anraku, Y.; Mita, A.; Zhang, Z. B.; Shibata, K.; Komiyama, K.; Umezawa, I.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1223.
144. a) Hiramoto, S.; Sugita, M.; Ando, C.; Sasaki, T.; Furihata, K.; Seto, H.; Otake, N. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1103. b) Komiyama, K.; Hirokawa, Y.; Yamaguchi, H.; Funayama, S.; Masuda, K.; Anraku, Y.; Umezawa, I.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1768.
145. a) Tashiro, E.; Hironiwa, N.; Kitagawa, M.; Suzuki, S. I.; Nishio, M.; Imoto, M. *J. Antibiot.* **2007**, *60*, 547. b) Kawamura, T.; Tashiro, E.; Yamamoto, K.; Shindo, K.; Imoto, M. *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 303. c) Kawamura, T.; Tashiro, E.; Shindo, K.; Imoto, M. *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 312.
146. a) Umezawa, I.; Funayama, S.; Okada, K.; Iwasaki, K.; Satoh, J.; Masuda, K.; Komiyama, K. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 699. b) Funayama, S.; Anraku, Y.; Mita, A.; Yang, Z. B.; Shibata, K.; Komiyama, K.; Umezawa, I.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1223.
147. a) Yadav, J. S.; Praveen Kumar, T. K.; Maniyan, P. P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2965. b) Yadav, J. S.; Praveen Kumar, T. K.; Maniyan, P. P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2972.
148. Fürstner, A.; Baumgartner, J. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8541.
149. a) Smith, A. B., III.; Barbosa, J.; Wong, W.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10777. b) Smith, A. B., III.; Barbosa, J.; Wong, W.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8316.
150. Evans, D. A.; Bartoli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127 et références incluses.
151. Brown, H. C.; Bhat, K. S.; Randad, R. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 320.
152. Krishnamurthy, S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4628.
153. a) Negishi, E.; King, A. O.; Klima, W. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 320. b) Negishi, E.; King, A. O.; Tour, J. M. *Org. Synth.* **1986**, *64*, 44.
154. a) Saigo, S.; Hasegawa, T.; Inaba, M.; Nishida, R.; Fujii, T.; Nomizu, S.; Nishida, R.; Fujii, T.; Nomizu, S.; Moriwake, T. *Chem. Lett.* **1984**, 1389. b) Tanaka, A.; Yamashita, K. *Synthesis*, **1987**, 570. c) Lardon, A.; Reichstein, T. *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 2003.

155. a) Basha, A.; Lipton, M. F.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4171. b) Levin, J. L.; Turos, E.; Weinreb, S. M. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 989. c) Lipton, M. F.; Basha, A.; Weinreb, S. M. *Org. Synth.* **1979**, *59*, 49.
156. Parikh, J. R.; Doering, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505.
157. Smith, A. B., III.; Wood, J. L.; Wong, W.; Gould, A. E.; Rizzo, C. J.; Barbosa, J.; Funayama, S.; Komiyama, K.; Omma, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8308.
158. a) Smith, A. B., III.; Wan, Z. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1491. b) Smith, A. B., III.; Wan, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *65*, 3738.
159. a) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 336. b) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Lorne, R.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 856. c) Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kociński, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, *1*, 26.
160. Bald, E.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1975**, 1163.
161. Nicolaou, K. C.; Piscopio, A. D.; Bertinato, P.; Chakraborty, T. K.; Minowa, N.; Koide, K. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 318.
162. Takemoto, T.; Sodeoka, M.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8477.
163. Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560.
164. Smith, A. B., III.; Ott, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13095.
165. a) Panek, J. S.; Masse, C. E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8290. b) Masse, C. E.; Yang, M.; Solomon, J.; Panek, J. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *120*, 4123.
166. Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408.
167. Ewano, G.; Schaus, J. V.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 525.
168. Schaus, S. E.; Brandes, B. D.; Larrow, J. F.; Tokunaga, M.; Hansen, K. B.; Gould, A. E.; Furrow, M. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307.
169. a) Schöning, K. U.; Hayashi, R. K.; Powell, D. R.; Kirschning, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 817. b) Schöning, K. U.; Wittenberg, R.; Kirschning, A. *Synlett* **1999**, 1624.
170. Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7277.
171. Duthaler, R. O.; Hafner, A.; Riediker, M. *Pure and Applied Chemistry* **1990**, *62*, 631.
172. Kashin, D.; Meyer, A.; Wittenberg, R.; Schöning, K. W.; Kamlage, S.; Kirschning, A. *Synthesis*, **2007**, *2*, 304.

173. a) Nicolas, E.; Russels, K. C.; Hruby, V. I. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 766. b) Evans, D. A.; Fitch, D. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 454.
174. Micalizio, G. C.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 152.
175. Wenckert, E.; Guo, M.; Lavilla, R.; Porter, B.; Ramachandran, K.; Sheu, J. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6203.
176. Jaunzems, J.; Kashin, D.; Schönberger, A.; Kirschning, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3435.
177. Hayashi, Y.; Shoji, M.; Ishikawa, H.; Yamaguchi, J.; Tamura, T.; Imai, H.; Nishigaya, Y.; Takabe, K.; Kakeya, H.; Osada, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6657.
178. a) Hayashi, Y.; Aratake, S.; Okano, T.; Takahashi, J.; Sumiya, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 5653. b) Hayashi, Y.; Aratake, S.; Okano, T.; Takahashi, J.; Sumiya, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 5527.
179. Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226.
180. Lalancette, J. M.; Frche, A.; Brindle, J. R.; Laliberté, M. *Synthesis*, **1972**, 526.
181. a) Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Hibino, K.; Shoji, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8293. b) Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Sumiya, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *116*, 1132. c) Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Sumiya, T.; Hibino, K.; Shoji, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5966. d) Zhong, G. *Angew. Chem. Int. ed.* **2003**, *115*, 4379. e) Zhong, G. *Angew. Chem. Int. ed.* **2003**, *42*, 4247. f) Brown, S. P.; Brochu, M. P.; Sinz, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10808. g) Bogevig, A.; Sunden, H.; Cordova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *116*, 1129. h) Bogevig, A.; Sunden, H.; Cordova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1109.
182. Bal, B. S.; Childers Jr., W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091.
183. Rössle, M.; Del Valle, D. J.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1482.
184. a) Kim, I. S.; Han, S. B.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2514. b) Itoh, J.; Han, S. B.; Krische, M. J. *Angew. Chem. Int. ed.* **2009**, *48*, 6313. c) Bechem, B.; Patman, R. L.; Hashmi, A. S. K.; Krische, M. J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1795. d) Zbieg, J. R.; Fukuzimi, T. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2416. e) Han, S. B.; Hassan, A.; Kim, I. S.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15559.
185. a) Solladié, G.; Stone, G. B.; Rubio, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1803. b) Solladié, G.; Stone, G. B.; Hamdouchi, C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1807. d) Solladié, G.; Stone, G. B.; Andrés, J. M.; Urbano, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2835.
186. Fujisawa, T.; Kooriyama, Y.; Shimizu, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3881.
187. LaMattina, J. L.; Mularski, C. J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4800.

- 188.** a) Bernard, D.; Doutheau, A.; Gore, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2721. b) Huet, F.; Pellet, M.; Lechvallier, A.; Conia, J. M. *J. Chem. Research (M)* **1982**, 2528.
- 189.** Deslongchamps, P.; Bélanger, A.; Berney, D. J. F.; Borschberg, H. J.; Brousseau, R.; Doutheau, A.; Durand, R.; Katayama, H.; Leturc, D. M.; Liao, C. C.; McLachlan, F. N.; Maffrand, J. P.; Marazza, F.; Martino, R.; Moreau, C.; Ruest, L.; Saint-Laurent, L.; Saintonge, R.; Soucy, P. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 127.
- 190.** Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.
- 191.** White, D. J.; Hanslemann, R.; Jackson, R. W.; Porter, W. J.; Ohba, Y.; Tiller, T.; Wang, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5217.
- 192.** Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863.
- 193.** a) Mitch, C. H.; Zimmerman, D. M.; Snoddy, J. D.; Cantrell, B. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1660. b) Lee, J. H.; Kang, J. E.; Yang, M. S.; Kang, K. Y.; Park, K. H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10071.
- 194.** Aubert, C.; Gotteland, J. P.; Malacria, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4298.
- 195.** a) Neigishi, E.; King, A.O.; Tour, J. *Org. Synth.* **1986**, *64*, 44. b) Neigishi, E.; King, A. O.; Klima, W. L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2526.
- 196.** Corey, E. J.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1851.
- 197.** Burghart-Stoll, H.; Kapferer, T.; Brückner, R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1016.
- 198.** Herlt, A.; Kibby, J. J.; Rickards, R. W. *Aust. J. Chem.* **1981**, *34*, 1319.
- 199.** Solladié, G.; Almario, A. *Tetrahedron lett.* **1992**, *33*, 2477.
- 200.** Bravo, P.; Frigerio, M.; Resnati, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4216.
- 201.** Williams, D. R.; Patnaik, S.; Clark, M. P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8436.
- 202.** Seebach, D.; Brändi, U.; Schnurrenberger, P.; Przybylski, M. *Helv. Chim. Acta.* **1988**, *71*, 155.
- 203.** Kobayashi, Y.; Yoshida, S.; Nakayama, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1873.
- 204.** Connor, D. S.; Klein, G. W.; Taylor, G. N.; Boeckman, Jr., R. K.; Medwid, J. B. *Org. Synth.* **1988**, *6*, 101.
- 205.** a) Mc Murry, J. E.; Fleming, M. P. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 826. b) McMurry, J. E.; Krepsi, L. R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3929. c) McMurry, J. E. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 405. d) McMurry, J. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3748.
- 206.** Walbrosky, H. M.; Wüst, H. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5807.

- 207.** a) Solladié, G.; Hutt, J.; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3560. b) Solladié, G.; Girardin, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 213. c) Solladié, G.; Girardin, A. *J. Org. Chem.* **1987**, *54*, 2620. d) Solladié, G.; Girardin, A.; Méta, P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 209. d) solladié, G.; Berl, V. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3477.
- 208.** Solladié, G.; Stone, G. B.; Rubio, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1803.
- 209.** Boland, W.; Schröer, N.; Sieler, C.; Fiegel, N. *Helv. Chem. Acta* **1987**, *70*, 1025.
- 210.** Solladié, G.; Stone, G. B.; Andrés, J. M.; Urbano, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2835.
- 211.** a) Solladié, G.; Kalai, C.; Adamy, M.; Colobert, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6917. b) Solladié, G.; Adamy, M.; Colobert, F. *J. Org. chem.* **1996**, *61*, 4369. c) Solladié, G.; Urbano, A.; Stone, G. B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6489. Solladié, G.; Somny, F.; Colobert, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 801. d) Bonini, C.; Chiummiento, L.; Pullez, M.; Solladié, G.; Colobert, F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5015. e) Colobert, F.; Kreuzer, T.; Cossy, J.; Reymond, S.; Tsuchiya, T.; Ferrié, L.; Markó, I. E.; Jourdain, P. *Synlett* **2007**, *15*, 2351.

Conclusion générale

Conclusion générale

Dans une première partie, nous avons développé une réaction de type Reformatsky diastéréosélective entre un précurseur chiral porteur d'un sulfoxyde énantiopur et différentes aldimines.

La réaction a lieu en présence d'iodure de samarium et, couplée à la réduction diastéréosélective des β -céto-sulfoxydes obtenus à l'issue de la réaction de Reformatsky, elle permet un accès efficace à des motifs « 2-méthyl-1,3-aminoalcools » *syn, syn* et *syn, anti* de manière efficace.

Lors de la réaction de Reformatsky, les meilleurs résultats, en termes de rendements et de diastéréosélectivités, ont été obtenus avec les sulfonylimines aromatiques substituées par un groupement halogène en position *para* avec une totale sélectivité *syn*.

Nous avons ensuite réduit de manière parfaitement diastéréosélective les adduits de Reformatsky. L'utilisation de DIBAL-H seul permet l'accès à des motifs « 2-méthyl-1,3-aminoalcools » *syn, syn* alors que l'utilisation du système DIBAL-H/Yb(OTf)₃ conduit à l'obtention de motifs « 2-méthyl-1,3-aminoalcools » *syn, anti*.

Nous avons pu démontrer dans cette première partie l'efficacité remarquable du sulfoxyde chiral en tant qu'inducteur de chiralité.

Dans une deuxième partie, nous avons appliqué cette réaction de Reformatsky diastéréosélective à la synthèse totale du (+)-triènomycinol.

Nous nous sommes tout d'abord intéressés à la synthèse du fragment « est », le dérivé allylique iodé **73**. L'utilisation de la séquence : réaction de Reformatsky/réduction diastéréosélective nous a permis de construire efficacement les trois centres asymétriques de la stéréotriade C11-C13 en deux étapes en utilisant le sulfoxyde chiral comme seule source de chiralité.

Nous sommes ensuite parvenus à surmonter les difficultés rencontrées lors de l'étape de synthèse de l'alcène (*Z*)-trisubstitué C14-C15 par addition d'un organocuprate sur un ester α,β -acétylénique. Nous avons ensuite achevé avec succès la synthèse de l'iodure allylique **73** en 14 étapes et avec un rendement global de 3%.

La synthèse du « fragment est » a également été menée avec succès. Nous avons à nouveau mis à l'honneur la chimie du sulfoxyde chiral en construisant le centre asymétrique en C3 par réduction diastéréosélective d'un β -céto-sulfoxyde.

Nous avons ensuite pu accéder au « fragment nord » du triènomycinol par couplage entre les fragments « est » et « ouest » suivi de l'élimination de la sulfone. Nous n'avons malheureusement pas eu le temps de poursuivre la synthèse totale du (+)-triènomycinol mais nous nous en sommes rapprochés au maximum dans le temps qui nous était imparti.

Chapitre IV

Experimental part

IV.1 Materials and work methodology

IV.1.1 Solvents and reagents

Unless otherwise stated, reactions were performed in flame-dried glassware and under argon using dried solvents. Commercially available reagents were used as received. The commercial *n*-Butyllithium (1.6M and 2.5M in hexanes) was titrated following the protocol of J. Suffert.²⁰⁹

Anhydrous solvents and reagents were distilled under argon atmosphere:

- THF and Et₂O over sodium and benzophenone.
- CH₂Cl₂ over CaH₂
- Dimethylformamide, acetone and toluene over molecular sieves 4 Å. Molecular sieves 4 Å were previously dried with P₂O₅.
- DMSO over CaH₂.
- Diisopropylamine, triethylamine, pyridine, 2,4,6-collidine, 2,6-lutidine and HMDS over KOH.
- (*t*-Bu)₂Si(OTf)₂ was distilled by KugelRohr distillation.

IV.1.2 Chromatography

Unless otherwise stated, flash chromatography purification was performed over silica gel following the protocol described by W. C. Still using MERCK Si (40-63 μm) silica as stationary phase.²¹⁰

For the purification of sensitive compounds, unmetalled silica gel²¹¹ was used.

Preparation of unmetalled silica : In a plastic bowl, regular silica (1 Kg) was treated by adding 2 L of an aqueous solution 10% HCl and stirred with a glass stick for 20 minutes. The silica gel was allowed to settle and the solution was thrown out. The silica gel was then washed with distilled water, allowed to settle and the distilled water was thrown out. This operation was repeated until the pH of the solution was neutral, (7). Then, the silica gel was spread over filter paper and allowed to dry for a period of one week.

The reaction progress was monitored using thin layer chromatography (TLC) with kieselgel 60F₂₅₄ (MERCK). The TLC were visualized by UV fluorescence quenching for UV-visible compounds or by treating with color reagents:

- **Phosphomolybdic acid solution:** Phosphomolybdic acid (25 g) and cerium (IV) sulfate (10 g) were solved in concentrated sulfuric acid (60 ml) and distilled water (940 ml).

²⁰⁹ Suffert, J. J. *Org. Chem.* **1989**, *54*, 509.

²¹⁰ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

²¹¹ Hubbard, J. S.; Harris, T. M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2566.

- **Mostain:** Tetrahydrated ammonium molybdate (20 g) and of cerium (IV) sulfate (0.2 g) was solved in aqueous sulfuric acid solution 10 % (400 ml).

IV.1.3 Nuclear Magnetic Resonance (NMR)

The Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectra were registered in a *Bruker avance 300* apparatus (^1H NMR 300 MHz, ^{13}C NMR 75 MHz) at the ECPM. *Bruker avance 400* apparatus was used (^1H NMR 400 MHz, ^{13}C NMR 100 MHz) for more complex spectra at the ECPM.

All chemical shifts (δ) are quoted in parts per million (ppm). The chemical shifts are referred to the used partial deuterated NMR solvent (for CDCl_3 : ^1H NMR, 7.27 ppm and ^{13}C NMR, 77.0 ppm). The coupling constants (J) and the non equivalence ($\Delta\nu$) are given in Hertz (Hz). Resonance patterns are reported with the following notations: br (broad), s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), quint. (quintuplet) and m (multiplet).

IV.1.4 Infra-Red spectra (IR)

IR spectra were recorded on a *Perkin Elmer One Spectrophotometer* and only the most significant absorption bands are given in cm^{-1} .

IV.1.5 Specific rotations

Specific rotations were determined at ambient temperature in a *Perkin Elmer 241 polarimeter* for sodium ($\lambda=589$ nm) in a 10 cm glass cuvette. The concentration is done in g/100 ml, the solvents and concentrations are given for each chiral compound.

IV.1.6 X-Ray

X-ray was recorded at the *Université de Strasbourg* by *Dr. Lydia Brelot* by *diffractometer Kappa CCD Oxford Cryosystem liquid N₂* using monochromatic radiations $\text{Mo-K}\alpha = 0.71073 \text{ \AA}$. Data of diffraction were corrected by absorption and analyzed with *OpenMolen* package.

IV.1.7 Microanalyses

Microanalyses were obtained at “*Service de Microanalyses*” at *institut de chimie of Strasbourg*.

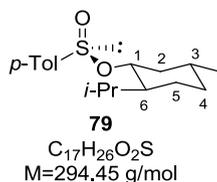
IV.1.8 Melting point

Melting points were measured on a *Büchi 535* apparatus.

Chapter II: Synthesis of 1,3-aminoalcohol moieties via an asymmetric Reformatsky type reaction promoted by SmI_2 .

IV.2 Synthesis of chiral precursors 46a and 46b

(-)-[1*R*,3*R*,6*S*,(S)*S*]-menthyle-*p*-tolylsulfinate (79)¹⁰²



Preparation of sodium salt of *p*-tolylsulfinate :

Hydrated sodium *p*-tolylsulfinate (200 g) salt was previously dried by azeotropic distillation with toluene (500 ml) during 24 h.

Dried sodium *p*-toluenesulfinate (50 g, 0.28 mmol, 1 eq.) was added portionwise to a solution of thionyl chloride (50 ml, 0.69 mmol, 2.5 eq.) in toluene (100 ml) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 1 additional hour after the end of the addition. The reaction mixture was concentrated (3/4 of the solution was removed) by distillation of the azeotrope SOCl_2 /toluene under reduced pressure. The resulting oil was dissolved in anhydrous diethyl ether (130 ml) and the white slurry (due to the formation of NaCl) was cooled to 0°C. At this temperature, a solution of (-)-menthol (43.85 g, 0.28 mmol, 1 eq.) in pyridine (50 ml) was added dropwise. After the end of the addition, the mixture was stirred 1 h 30 at room temperature. The reaction was slowly quenched at 0 °C with distilled water (100 ml). The two phases were separated and the organic phase was washed with HCl 10 % (2×50 ml), brine (50 ml), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was dissolved in acetone (100 ml) and a few drops of concentrated HCl were added. The resulting mixture was allowed to crystallize in the freezer. The resulting crystals were filtered and washed with cold hexane. The mother solution was concentrated and the same operation was repeated several times.

White crystals.

m.p. = 110 °C.

Yield 90 %.

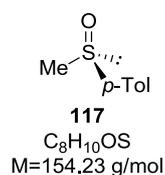
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -202$ (c 2, acetone).

IR(ATR) ν (cm^{-1}) 1600, 1135 (S=O).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (A_2B_2 , 4H, $H^{\text{Ar } p\text{-Tol}}$, $J_{\text{AB}} = 8.2$ Hz, $\Delta\nu = 84$ Hz), 4.12 (td, 1H, H^1 , $J = 11.0$ and 4.5 Hz), 2.40 (s, 3H, $\text{CH}_3^{p\text{-Tol}}$), 2.28 (dtd, 1H, $H^{6\text{-eq}}$, $J = 12.1$, 4.5 and 1.9 Hz), 2.13 (sept d, 1H, $\text{CH}^{i\text{-Pr}}$, $J = 6.9$ and 2.6 Hz), 1.74-1.64 (m, 2H, $H^{3\text{-a}}$ and $H^{4\text{-eq}}$), 1.48 (m, 1H, $H^{5\text{-a}}$), 1.35 (ddd, 1H, $H^{2\text{-a}}$, $J = 11.0$, 3.2 and 2.6), 1.22 (td, 1H, $H^{6\text{-a}}$, $J = 12.1$ and 11.0 Hz), 1.04 (dddd, 1H, $H^{3\text{-eq}}$, $J = 15.5$, 11.0, 2.6 and 1.1 Hz), 0.96 (d, 3H, CH_3 , $J = 6.5$ Hz), 0.92-0.82 (m, 1H, $H^{4\text{-a}}$), 0.86 (d, 3H, $\text{CH}_3^{i\text{-Pr}}$, $J = 6.9$ Hz), 0.72 (d, 3H, $\text{CH}_3^{i\text{-Pr}}$, $J = 6.9$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 143.2 and 142.4 ($C^{p\text{-Tol}}$), 129.6 and 125.0 ($\text{CH}^{p\text{-Tol}}$), 80.1 (CH^1), 47.9 (CH^2), 42.9 (CH^6), 31.7 (CH^5), 25.2 ($\text{CH}^{i\text{-Pr}}$), 23.2 (CH^3), 22.0 (CH_3), 21.5 ($\text{CH}_3^{p\text{-Tol}}$), 20.8 and 15.5 ($\text{CH}_3^{i\text{-Pr}}$).

(+)-(R)-methyl-*p*-tolylsulfoxide (117)¹⁰²



A solution of methyl iodide (14 ml, 0.22 mmol, 1.3 eq.) in anhydrous diethyl ether (200 ml) was added to magnesium turnings (5g, 0.2 mmol, 1.2 eq.).

The methylmagnesium iodide solution was added dropwise *via cannula* to a solution of menthyle-*p*-tolylsulfinate **79** (49 g, 0.17 mmol, 1 eq.) in toluene (150 ml) at 0 °C. After 4 h, the reaction mixture was quenched with a saturated NH_4Cl aqueous solution (200 ml). The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (2×200 ml). The combined organic extracts were washed with a saturated NaHSO_3 aqueous solution, with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (Et_2O to EtOAc).

White crystals.

m.p. = 75 °C.

Yield 90 %.

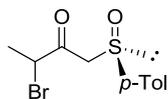
R_f (EtOAc) = 0.37.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +188.0 (c 1, CHCl_3).

IR(ATR) ν (cm^{-1}) 3052, 2997, 2906, 1493, 1422, 1299, 1087, 1045, 1012, 970, 948, 815, 686.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (A_2B_2 , 4H, $\text{CH}^{p\text{-Tol}}$, $J_{\text{AB}} = 7.9$ Hz, $\Delta\nu = 41$ Hz), 2.72 (s, 3H, CH_3), 2.40 (s, 3H, $\text{CH}_3^{p\text{-Tol}}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 142.5, 141.4 (C^{Ar}), 130.0, 123.5 (CH^{Ar}), 43.9 ($\text{CH}_3\text{S(O)}$), 21.3 ($\text{CH}_3^{p\text{-Tol}}$).

S(R)-3-bromo-1-(*p*-tolylsulfinyl)-butan-2-one (46b) (mixture of two diastereomers)¹²¹

46b
 $C_{11}H_{13}BrO_2S$
 $M=289.19$ g/mol

To a solution of freshly distilled diisopropylamine (1.92 ml, 13.62 mmol; 2.1 eq.) in anhydrous THF (13 ml) was added *n*-BuLi (8.65 ml, 12.97 mmol, 2 eq, 1.5 M in hexanes) at -78°C . After 2 h, a solution of (+)-(*R*)-methyl-*p*-tolylsulfoxyde **117** (2.00 g, 12.97 mmol, 2 eq.) was added dropwise. After 1 hour, a solution of methyl 2-bromopropionate (0.74 ml, 6.49 mmol, 1 eq.) in THF (13 ml) was added dropwise. After 1 h at -78°C , the reaction was quenched with a saturated NH_4Cl aqueous solution (20 ml) and distilled water was added to dissolve the white salt. The aqueous phase was acidified with H_2SO_4 10 % aqueous solution until $\text{pH}=2$ was reached. The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (5 \times 40 ml). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 7:3 to 1:1).

Beige solid.

Yield 92%.

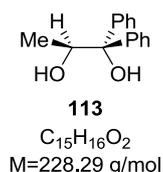
R_f (hexanes/EtOAc 1:1) = 0.3 and 0.4.

IR(ATR) ν (cm^{-1}) 3044-2861, 1717 (C=O), 1492, 1442, 1354, 1260, 1081, 1045, 1023, 1014, 971, 795.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47 and 7.42 (A_2B_2 , 4H, $\text{CH}^{p\text{-Tol}}$, $J_{\text{AB}} = 8.1$ Hz, $\Delta\nu = 63.9$ and 41.2 Hz), 4.42 and 4.43 (q, 1H, CHBr , $J = 6.7$ Hz), 4.07 and 4.13 (AB, 2H, $\text{CH}_2\text{S(O)}p\text{-Tol}$, $J_{\text{AB}} = 13.8$ and 13.4 Hz, $\Delta\nu = 102.5$ and 161.9 Hz), 2.44 and 2.43 ($\text{CH}_3^{p\text{-Tol}}$), 1.70 and 1.63 (d, 3H, CHBrCH_3 , $J = 6.7$ Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 195.1 and 194.4 (C=O), 142.5 and 142.4 ($\text{C}^{p\text{-Tol}}$), 139.9 and 138.8 ($\text{C}^{p\text{-Tol}}$), 130.3 and 130.2 ($\text{CH}^{p\text{-Tol}}$), 124.0 and 124.1 ($\text{CH}^{p\text{-Tol}}$), 65.9 and 63.5 ($\text{CH}_2\text{S(O)}p\text{-Tol}$), 48.5 and 48.4 (CHBr), 21.5 ($2\times\text{CH}_3^{p\text{-Tol}}$), 19.0 and 18.8 (CHBrCH_3).

(-)-2(S)-1,1-diphenyl-1,2-dihydroxypropane (113)¹⁰⁴



A solution of bromobenzene (89.6 ml, 850 mmol, 3.4 eq.) in diethyl ether (600 ml) was added dropwise to magnesium turnings in anhydrous diethyl ether (50 ml) over 4 h. After the addition, the mixture was refluxed for 30 min then cooled to 0°C. A solution of ethyl-(S)-lactate (28.3 ml, 250 mmol, 1 eq.) in anhydrous ether (350 ml) was added dropwise over 3 h to the phenylmagnesium bromide at 0°C. The mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (400 ml) at 0°C. An aqueous solution of H_2SO_4 10% was added until the dissolution of the magnesium salts. The two phases were separated. The aqueous phase was extracted with ether (2×150 ml). The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was dissolved in CH_2Cl_2 (50 ml). Hexane (10 ml) was added and the product was allowed to crystallize in the fridge.

Colorless crystalline solid.

m.p. = 93 °C.

Yield 73%.

R_f (cyclohexane/EtOAc 2:1) = 0.3.

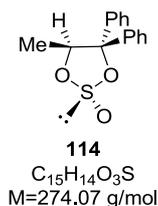
[α]_D²⁰ = -101 (c 1, MeOH).

IR(ATR) ν (cm^{-1}) 3558, 3505, 3060-2923, 1446, 1265, 1167, 1062, 1011, 880, 769, 750, 725, 711, 698, 658.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64-7.14 (m, 10H, CH^{Ar}), 4.84 (qd, 1H, $CHCH_3$, $J = 6.3$ Hz and $J = 3.6$ Hz), 2.97 (s, 1H, $C(C_6H_5)_2OH$), 1.83 (d, 1H, $CHOH$, $J = 3.6$ Hz), 1.11 (d, 3H, CH_3 , $J = 6.3$ Hz).

¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 145.6, 144.0, 128.6, 128.2, 127.2, 126.8, 126.3, 125.6 (C^{Ar}), 79.9 ($C(C_6H_5)_2$), 71.6 ($CHOH$), 16.7 (CH_3).

(-)-[2*R*,(S)*S*]-*trans*-4,4-diphenyl-5-methyl-1,3,2-dioxathiolane-2-oxide (114)¹⁰⁴



A solution of thionyl chloride (12.2 ml, 164 mmol, 1.5 eq.) in CH_2Cl_2 (50 ml) was added dropwise under argon to a solution of 2-(*S*)-1,1-diphenyl-1,2-dihydroxypropane **113** (25g, 109.5 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (150 ml) at $-50^\circ C$. The mixture was stirred for a period of 15 min at the same temperature. Then, a solution of triethylamine (38.3 ml, 273.8 mmol, 2.5 eq.) in CH_2Cl_2 (300 ml) was added dropwise at $-50^\circ C$ over 3 h. The mixture was stirred for 1 h at $-50^\circ C$. The reaction was quenched by adding distilled water (100 ml). The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2×100 ml). The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The solid obtained as 80:20 mixture of two diastereomers. After 3 recrystallizations in a mixture cyclohexane/hexane 1:1, the major diastereomer was selectively obtained.

White solid.

m.p. = $110^\circ C$.

Yield 65%.

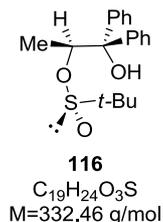
R_f (cyclohexane/EtOAc 2:1) = 0.6.

[α]_D²⁰ = -246 (c 1, $CHCl_3$).

IR(ATR) ν (cm^{-1}) 3062-2925, 1195, 938, 895, 860, 790, 770, 720, 698.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.02 (m, 10H, CH^{Ar}), 5.72 (q, 1H, $CHCH_3$, $J = 6.4$ Hz), 1.30 (d, 3H, CH_3 , $J = 6.4$ Hz)

¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 140.4, 138.3, 128.7, 128.6, 128.4, 128.1, 127.5, 126.8 (C^{Ar}), 95.9 ($C(C_6H_5)_2$), 80.5 CH, 16.6 (CH_3).

(-)-[2*R*,(S)*R*]-1,1-diphenyl-1,2-dihydroxypropyl-2-*O*-*tert*-butylsulfinate (116**)¹⁰⁴**

A solution of *tert*-butylmagnesium chloride (80.7 ml, 121.1 mmol, 1.1 eq, 1.5 M in THF) was added to a solution of [2*R*,5*S*]-*trans*-4,4-diphenyl-5-methyl-1,3,2-dioxathiolane-2-oxide **114** (30.2 g, 110.1 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (200 ml) at -78°C . The mixture was stirred for 4 h at this temperature. The reaction was quenched with distilled water (100 ml). The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with ether (2 \times 50 ml). The combined organic extracts were washed with distilled water (2 \times 50 ml), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The solid was obtained in 90:10 mixture of two regioisomers, after 2 recrystallizations in cyclohexane, the major regioisomer was selectively obtained.

White solid.

m.p. = 136°C .

Yield 70%.

R_f (cyclohexane/EtOAc 4:1) = 0.3.

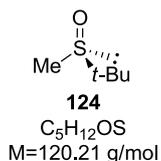
[α]_D²⁰ = -120 (c 0.9, CHCl_3).

IR(ATR) ν (cm^{-1}) 3394, 3040-2920, 1089, 1052, 882, 775, 762, 702.

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65-7.15 (m, 10H, CH^{Ar}), 5.40 (q, 1H, CHCH_3 , $J = 6.4$ Hz), 3.10 (s, 1H, OH), 1.37 (d, 3H, CH_3 , $J = 6.4$ Hz), 0.90 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 144.2, 143.2, 128.3, 128.2, 127.0 ($\times 2$), 126.1, 125.6 (C^{Ar}), 82.4 (CHCH_3), 79.7 ($\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$), 57.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 16.3 (CHCH_3).

(-)-(R)-tert-butylmethylsulfoxide (124)¹⁰⁴



A solution of [2*R*,(S)*R*]-1,1-diphenyl-1,2-dihydroxypropyl-2-*O*-tert-butylsulfinate **116** (11.2 g, 33.6 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (175 ml) was added dropwise *via cannula* to a solution of methylmagnesium bromide (26.8 ml, 80.6 mmol, 2.5 eq., 3.0 M in Et₂O) at room temperature. The mixture was stirred for 1 h at room temperature. The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (50 ml) and distilled water (50 ml) was added. The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (12×50 ml). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. After flash chromatography (EtOAc/MeOH 97:3) the desired sulfoxide was obtained.

Colorless liquid.

R_f (EtOAc) = 0.25.

Yield 76%.

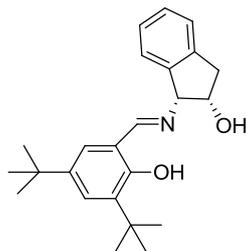
$[\alpha]_D^{20} = -8.1$ (c 1, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.36 (s, 3H, CH₃), 1.24 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 52.6 (C(CH₃)₃), 31.6 (S(O)CH₃), 22.5 (C(CH₃)₃).

HRMS (EI+) calcd. for C₁₅H₁₂OS (M+) 120.0609, found 120.0607.

(+)-(1*R*,2*S*)-1-[(2-Hydroxy-3,5-di-*tert*-butyl-benzylidene)-amino]-indan-2-ol (**126**)¹²⁰



126
 $C_{24}H_{31}NO_2$
 $M = 365.51$ g/mol

A solution of 3,5-Di-*tert*-butylsalicylaldehyde (4.68g, 20.0 mmol, 1 eq.) was dissolved in ethanol (125 ml). (1*R*,2*S*)-1-Amino-2-indanol (3.13 g, 21 mmol, 1.05 eq.) was added in one portion at room temperature. The solution immediately turned bright yellow. The mixture was stirred 2 h at room temperature and ethanol was removed under reduced pressure. The flask was filled three successive times with CH_2Cl_2 and evaporated. The resulting bright yellow solid was dried under vacuum (caution : foaming!) overnight.

Bright yellow solid.

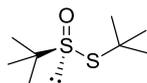
Yield 99%.

$[\alpha]_D^{20} = +31.2$ (c 0.5, CH_2Cl_2).

IR (KBr) ν (cm^{-1}) 3423, 2959, 2923, 1627, 1476, 1440.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 13.12 (br s, 1H, OH), 8.63 (s, 1H, $CHC=N$), 7.44 (d, 1H, CH^{Ar} , $J = 2.3$ Hz), 7.32-7.20 (m, 2H, CH^{Ar}), 7.19 (m, 3H, CH^{Ar}), 4.81 (d, 1H, $CHN=C$, $J = 5.3$ Hz), 4.69 (m, 1H, CHOH), 3.26 (dd, 1H, CH_2C^{Ar} , $J = 4.9$ and 15.9 Hz), 2.17 (br s, 1H, OH), 1.43 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.33 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.26 ($C=N$), 157.9, 140.9, 140.8, 140.4, 136.9 (C^{Ar}), 128.5, 127.6, 127.0, 126.5, 125.4, 124.9 (CH^{Ar}), 117.8 (C^{Ar}), 75.7 (CHN), 75.2 (CHOH), 39.7 (CH_2), 35.0 and 34.1 ($2 \times C(CH_3)_3$), 31.5 and 29.4 ($2 \times C(CH_3)_3$).

(-)-((S)S)-tert-butyl-tert-butanethiosulfinate (123**)**¹²⁰

123
 $C_8H_{18}OS_2$
 $M = 194.36 \text{ g/mol}$

A solution of $VO(acac)_2$ (332.5 mg, 1.25 mmol, 0.005 eq.) and (+)-(1*R*,2*S*)-1-[(2-Hydroxy-3,5-di-*tert*-butyl-benzylidene)-amino]-indan-2-ol **126** (462.5 mg, 1.26 mmol, 0.005 eq.) in acetone (62.5 ml) was vigorously stirred at room temperature while exposed to the air for 30 min. To the resulting dark green solution was added di-*tert*-butyl disulfide (48.3 ml, 250 mmol, 1 eq.). The mixture was cooled to 0°C and hydrogen peroxide 30% aqueous solution (27.5 ml, 275 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise over 5 h at 0°C using a syringe pump. The solution becomes dark purple during the addition. The reaction was quenched at 0°C with a saturated $Na_2S_2O_3$ aqueous solution and diluted with hexanes (150 ml). The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with hexanes (3×50 ml). The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting dark purple liquid was placed in the freezer for the night. The day after a solid had crystallized. This solid was dissolved in a minimum hexanes at room temperature and was allowed to crystallize in the freezer. After a few hours, a solid had crystallized, the remaining liquid was quickly removed using a Pasteur pipette and the resulting solid was dissolved in a minimum of hexanes and allowed to crystallize in the freezer. This procedure was repeated 5 to 10 times, until the expected specific rotation was obtained. It has to be mentioned that it is impossible to filtrate this solid because it is liquid at room temperature. Moreover, this product has to be imperatively stored in the freezer at -20°C to avoid racemization.

White solid.

m.p. = 30 °C.

Yield 70%.

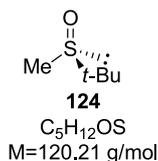
R_f (Hexane/AcOEt 7:3) = 0.43.

[α]_D²⁰ = -150 (c 0.55, CH_2Cl_2).

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.56 (s, 9H, *t*-Bu), 1.38 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 59.3 ($C(CH_3)_3$), 48.5 ($C(CH_3)_3$), 32.2 ($C(CH_3)_3$), 24.1 ($C(CH_3)_3$).

(-)-(R)-tert-butylmethyloxyde (124)¹²⁰



Methylmagnesium bromide solution (111 ml, 332.93 mmol, 2.5 eq., 3.0 M in Et₂O) was added dropwise to a solution of (*S*)-tert-butyl-tert-butanethiosulfinate **123** (25.83 g, 133.17 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (640 ml) at -78°C. The mixture was warmed up to room temperature and stirred over night. The reaction was quenched with saturated NH₄Cl aqueous solution (250 ml) and water was added to dissolve the magnesium salts. The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3×150 ml) and CH₂Cl₂ (10×60 ml). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography (EtOAc/MeOH 97:3).

Colorless liquid.

Yield 60%.

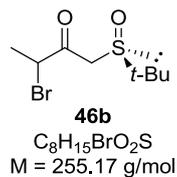
R_f(EtOAc) = 0.25.

[α]_D²⁰ = -8.1 (c 1, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.36 (s, 3H, CH₃), 1.24 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 52.6 (C(CH₃)₃), 31.6 (S(O)CH₃), 22.5 (C(CH₃)₃).

((S)R)-3-bromo-1-(tert-butylsulfinyl)butan-2-one (46b) (mixture of two diastereomers)¹²¹



To a solution of freshly distilled diisopropylamine (4.93 ml, 34.93 mmol, 2.1 eq.) in anhydrous THF (33 ml) cooled to -78°C was added *n*-BuLi (21 ml, 33.27 mmol, 2 eq., 1.6 M in hexanes). After 2 h at this temperature, a solution of (-)-(*R*)-*tert*-butylmethanesulfinyl 124 (4g, 33.27 mmol, 2 eq.) in anhydrous THF (33 ml) was added *via cannula*. After 1 h, a solution of methyl 2-bromopropionate (1.88 ml, 16.64 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (33 ml) was added *via cannula*. After 2 h at -78°C , the reaction was quenched with a saturated NH_4Cl aqueous solution (80 ml), distilled water (50 ml) was added to dissolve the magnesium salts. The two phases were separated. The aqueous phase was acidified with a 10% H_2SO_4 aqueous solution until $\text{pH} = 2$ was reached. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (12×40 ml). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified the same day by silica gel chromatography (EtOAc). It is necessary to store the unstable white solid in the freezer under argon to avoid decomposition.

White solid.

Yield 95 %.

R_f (EtOAc) = 0.4.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) 2991-2865 (C-H), 1716 (C=O), 1469, 1374, 1364, 1267, 1177, 1060, 1030 (S=O), 1020, 983.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.67 and 4.63 (q, 1H, *CHBr*, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 3.85 and 3.77 (AB, 2H, $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})t\text{-Bu}$, $J_{\text{AB}} = 13.7 \text{ Hz}$ and 12.5 Hz , $\Delta\nu = 71 \text{ Hz}$ and 81.5 Hz), 1.81 and 1.77 (d, 3H, CH_3 , $J = 6.6 \text{ Hz}$), 1.30 (s, 9H, *t*-Bu).

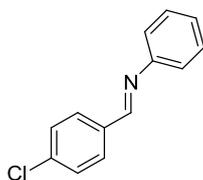
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 196.8 and 196.4 (C=O), 55.1 and 54.3 ($\text{CH}_2\text{S}(\text{O})t\text{-Bu}$), 55.0 and 54.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 48.9 and 47.7 (*CHBr*), 22.8 and 22.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.5 and 19.0 (CH_3).

IV.3 Synthesis of N protected aldimines

General procedure for the synthesis of N protected non activated aldimines¹²²:

A solution of amine (1 eq.) and aliphatic or aromatic aldehyde (1 eq.) in anhydrous THF or dichloromethane (1 ml/mmol) with activated molecular sieves 5 Å was stirred for 14 h at room temperature. The resulting mixture was filtered over celite 545® and the solvent was evaporated under reduced pressure. The aldimines were then used without any additional purification.

N-(4-chlorobenzylidene) aniline (**127**)¹²²



127
C₁₃H₁₀ClN
M=215.68 g/mol

The reaction was performed in anhydrous CH₂Cl₂ at room temperature during 14 h.

Yellow solid.

m.p. = 63 °C.

Yield > 95%.

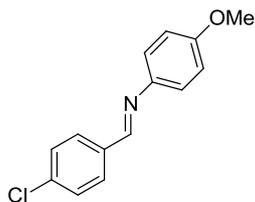
R_f (cyclohexane/EtOAc 3:1) = 0.76.

IR(ATR) ν (cm⁻¹) 3081–2875, 1622, 1586, 1565, 1486, 1403, 1168, 1087, 1074, 969, 827, 759.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (s, 1H, HC=N), 7.84 (d, 2H, CH^{Ar}, J = 8.5 Hz), 7.47–7.44 (m, 2H, CH^{Ar}), 7.40–7.38 (m, 2H, CH^{Ar}), 7.27–7.25 (m, 1H, CH^{Ar}), 7.23–7.20 (m, 2H, CH^{Ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.8 (HC=N), 151.7, 137.4, 134.7, 129.9, 129.2, 129.1, 126.2, 120.8 (C^{Ar}).

***N*-(4-chlorobenzylidene)-4-methoxyaniline (128)**¹²²



128
 $C_{14}H_{12}ClNO$
 $M=245.70$ g/mol

The reaction was performed in refluxed anhydrous THF for 3 h.

Grey solid.

m.p. = 127 °C.

Yield > 95%.

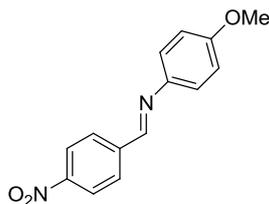
R_f (cyclohexane/EtOAc 3:1) = 0.70.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) 2958–2852, 1619, 1574, 1504, 1300, 1243, 1092, 1029, 835, 821.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (s, 1H, $HC=N$), 7.63 (A_2B_2 , 4H, CH^{Ar} , $J_{AB} = 8.4$ Hz, $\Delta\nu = 117.6$ Hz), 7.08 (A_2B_2 , 4H, CH^{Ar} , $J_{AB} = 8.9$ Hz, $\Delta\nu = 89.6$ Hz), 3.84 (s, 3H, OCH_3).

¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158.5 (C^{Ar}), 156.7 ($HC=N$), 144.5, 136.9, 134.9, 129.7, 129.0, 122.2, 114.4 (C^{Ar}), 55.5 (OCH_3).

***N*-(4-nitrobenzylidene)-4-methoxyaniline (129)¹²²**



129
 $C_{14}H_{12}N_2O_3$
 $M=256.26$ g/mol

The reaction was performed in anhydrous CH_2Cl_2 at room temperature for 14 h.

Orange solid.

m.p. = 133 °C.

Yield > 95%.

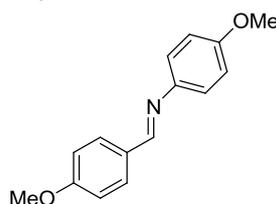
R_f (cyclohexane/EtOAc 3:1) = 0.55.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) 3102–2856, 1598, 1575, 1508, 1337, 1323, 1244, 1104, 1035, 822, 749.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (s, 1H, $HC=N$), 8.18 (A_2B_2 , 4H, CH^{Ar} , $J_{AB} = 8.8$ Hz, $\Delta\nu = 77.0$ Hz), 7.14 (A_2B_2 , 4H, CH^{Ar} , $J_{AB} = 8.9$ Hz, $\Delta\nu = 104.0$ Hz), 3.85 (s, 3H, OCH_3).

¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.2, 158.0 (C^{Ar}), 154.7 ($HC=N$), 143.6, 141.9, 129.0, 123.9, 122.6, 114.5 (C^{Ar}), 55.5 (OCH_3).

***N*-(4-methoxybenzylidene)-4-methoxyaniline (130)¹²²**



130
 $C_{15}H_{15}NO_2$
 $M=241.29$ g/mol

The reaction was performed in anhydrous CH_2Cl_2 at room temperature for 14 h.

Pale yellow solid.

m.p. = 144 °C.

Yield > 95%.

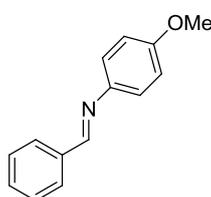
R_f (cyclohexane/EtOAc 3:1) = 0.22.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) 3685, 2988-2839, 1620, 1602, 1508, 1394, 1248-1232, 1108, 1075-1027, 833.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (s, 1H, $\text{HC}=\text{N}$), 7.40 (A_2B_2 , 4H, CH^{Ar} , $J_{\text{AB}} = 8.7$ Hz, $\Delta\nu = 258.0$ Hz), 7.06 (A_2B_2 , 4H, CH^{Ar} , $J_{\text{AB}} = 8.9$ Hz, $\Delta\nu = 85.0$ Hz), 3.87 (s, 3H, OCH_3) 3.83 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 161.9 (C^{Ar}), 157.9 ($\text{HC}=\text{N}$), 157.8, 145.2, 130.2, 129.5, 122.0, 114.3, 114.1 (C^{Ar}), 55.5 (OCH_3), 55.3 (OCH_3).

***N*-Benzylidene-4-methoxyaniline (131)¹²²**



131
 $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}$
 $M=211.26$ g/mol

The reaction was performed in anhydrous CH_2Cl_2 at room temperature for 14 h.

Pale brown solid.

Yield > 95%.

m.p. = 72 °C.

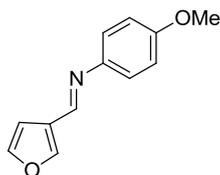
R_f (cyclohexane/EtOAc 3:1) = 0.58.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) 3032–2794, 1618, 1577, 1504, 1287, 1239, 1178, 1024, 827.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 1H, $\text{HC}=\text{N}$), 7.91–7.88 (m, 2H, CH^{Ar}), 7.47–7.45 (m, 3H, CH^{Ar}), 7.09 (A_2B_2 , 4H, CH^{Ar} , $J_{\text{AB}} = 8.9$ Hz, $\Delta\nu = 91.1$ Hz), 3.83 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.3 ($\text{HC}=\text{N}$), 158.2, 144.9, 136.4, 130.9, 128.7, 128.5, 122.1, 114.4 (C^{Ar}), 55.5 (OCH_3).

***N*-(furan-3-ylmethylene)-4-methoxyaniline (132)**¹²²



132

$C_{12}H_{11}NO_2$
M=201.22 g/mol

The reaction was performed in anhydrous CH_2Cl_2 at room temperature for 14 h.

Yellow solid.

Yield >95%.

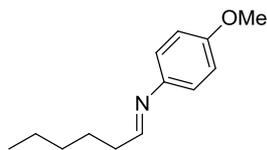
R_f (cyclohexane/EtOAc 3:1) = 0.42.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) 3154-2839, 1625, 1501, 1294, 1240, 1201, 1152, 1030, 1013, 874, 834.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (s, 1H, $HC=N$), 7.84 (s, 1H, CH^{Ar}), 7.48–7.47 (m, 1H, CH^{Ar}), 7.06 (A₂B₂, 4H, CH^{Ar} , $J_{AB} = 8.9$ Hz, $\Delta\nu = 77.5$ Hz), 6.95–6.89 (m, 1H, CH^{Ar}), 3.82 (s, 3H, OCH_3).

¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158.1 (C^{Ar}), 150.2 ($HC=N$), 146.1, 145.1, 144.2, 126.2, 121.9, 114.3, 107.9 (C^{Ar}), 55.4 (OCH_3).

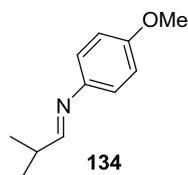
***N*-(hexylidene)-4-methoxyaniline (133)**¹²²



133
 $C_{13}H_{19}NO$
 $M=205.30$ g/mol

The reaction was performed at $-78^{\circ}C$. The mixture was filtered over celite[®] under argon atmosphere and the solvent was evaporated under reduced pressure. The yellow oil obtained was promptly used in the Reformatsky type reaction without any additional purification.

***N*-(2-methylpropylidene)-4-methoxyaniline (134)**¹²²



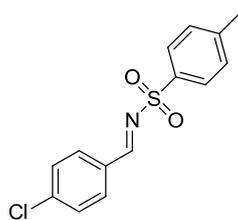
134
 $C_{11}H_{15}NO$
 $M=177.24$ g/mol

The reaction was performed at $-78^{\circ}C$. The mixture was filtered over celite[®] under argon atmosphere and the solvent was evaporated under reduced pressure. The yellow oil obtained was promptly used in the Reformatsky type reaction without any additional purification.

General procedure for the synthesis of sulfonamides:¹²³

A mixture of aromatic aldehyde (10.82 mmol, 1 eq.) and *p*-tolylsulfonamide (10.05 mmol, 1.1 eq.) was heated in toluene (25 ml) with a Dean Stark apparatus in the presence of activated molecular sieves 5 Å and a catalytic amount of *amberlyst 15* for 16 hours. The mixture was cooled to room temperature without stirring, filtered, washed with toluene (2×50 ml) and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The solid obtained was then triturated in pentane.

N-(4-chlorobenzylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (135)²¹²



135
 $C_{14}H_{12}ClNO_2S$
 $M=293.77$ g/mol

White solid.

m.p. = 175 °C.

Yield > 95%.

R_f (cyclohexane/EtOAc 7:3) = 0.50.

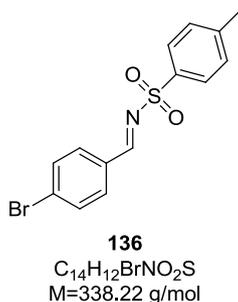
IR(ATR) ν (cm⁻¹) 1650, 1580, 1320, 1162.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (s, 1H, HC=N), 7.92-7.87 (m, 4H, CH^{Ar}), 7.5-7.47 (m, 2H, CH^{Ar}), 7.38-7.36 (m, 2H, CH^{Ar}), 2.46 (s, 3H, CH₃C₆H₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.9 (HC=N), 144.8, 141.4, 134.9, 132.4, 130.8, 129.9, 128.1, 126.5, (C^{Ar}), 21.7 (CH₃C₆H₄).

²¹² Wu, X. F.; Vovard-Le Bray, C.; Bechki, L.; Darcel, C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7380.

***N*-(4-bromobenzylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (136)**⁴



White solid.

m.p. = 190 °C.

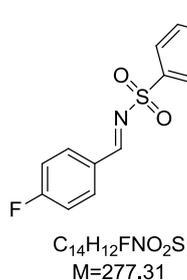
Yield >95%.

R_f (cyclohexane/EtOAc 7:3) = 0.46.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (s, 1H, $HC=N$), 7.82-7.79 (m, 2H, CH^{Ar}), 7.72-7.70 (m, 2H, CH^{Ar}), 7.57-7.54 (m, 2H, CH^{Ar}), 7.29-7.22 (m, 2H, CH^{Ar}), 2.37 (s, 3H, $CH_3C_6H_4$)

¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.8 ($HC=N$), 144.8, 143.6, 134.9, 132.4, 131.0, 129.9, 128.2, 126.5 (C^{Ar}), 21.7 ($CH_3C_6H_4$).

***N*-(4-fluorobenzylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (137)**²¹³



White solid.

m.p. = 111 °C.

Yield > 95%.

R_f (cyclohexane/EtOAc 7:3) = 0.51.

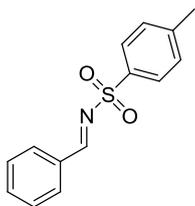
IR(ATR) ν (cm^{-1}) 1609, 1597, 1584, 1507, 1413, 1320, 1290, 1233, 1162, 1151, 1088, 879, 842, 809, 771.

²¹³ Wang, P. F.; Shi, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6229.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.99 (s, 1H, $\text{HC}=\text{N}$), 7.98-7.92 (m, 2H, CH^{Ar}), 7.89 (d, 2H, CH^{Ar} , $J = 8.4$ Hz), 7.36 (d, 2H, CH^{Ar} , $J = 8.7$ Hz), 7.21-1.17 (m, 2H, CH^{Ar}), 2.44 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 168.5 ($\text{HC}=\text{N}$), 166.8, 144.9 (C^{Ar}), 134.9 (d, C^{Ar} , $J = 157.0$ Hz), 133.8 (CH^{Ar}), 129.8 (d, C^{Ar} , $J = 9.6$ Hz), 128.7 (CH^{Ar}), 128.04 (d, C^{Ar} , $J = 2.9$ Hz), 116.6 (d, C^{Ar} , $J = 22.0$ Hz), 21.6 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$).

***N*-benzylidene-4-methylbenzenesulfonamide (138)**¹²³



138
 $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$
 $M = 259.32$ g/mol

White solid.

m.p. = 105 °C.

Yield 90%.

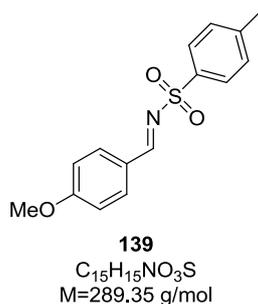
R_f (cyclohexane/EtOAc 7:3) = 0.43.

IR(ATR) ν (cm^{-1}) 1650, 1570, 1380, 1320, 1160

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.95 (s, 1H, $\text{HC}=\text{N}$), 7.86-7.80 (m, 4H, CH^{Ar}), 7.43-7.38 (m, 2H, CH^{Ar}), 7.28-7.25 (m, 2H, CH^{Ar}), 2.36 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.17 ($\text{HC}=\text{N}$), 144.6, 136.4, 134.5, 132.4, 129.8, 129.8, 129.7, 129.2 (C^{Ar}), 21.7 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$).

***N*-(4-methoxybenzylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (139)⁴**



Beige solid.

m.p. = 126 °C.

Yield 95%.

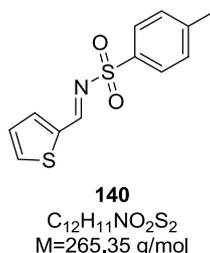
R_f (cyclohexane/EtOAc 7:3) = 0.55.

IR(ATR) ν (cm⁻¹) 1655, 1576, 1324, 1162.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (s, 1H, HC=N), 7.9-7.86 (m, 4H, CH^{Ar}), 7.35-7.32 (m, 2H, CH^{Ar}), 6.99-6.96 (m, 2H, CH^{Ar}), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 2.43 (s, 3H, CH₃C₆H₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.3 (HC=N), 165.3, 144.3, 135.7, 133.7, 129.7, 127.9, 125.4, 114.7 (C^{Ar}), 55.7 (OCH₃), 21.6 (CH₃C₆H₄).

4-methyl-*N*-(thiophen-2-ylmethylene)benzenesulfonamide (140)⁴



Yellow solid.

m.p. = 104 °C.

Yield 90%.

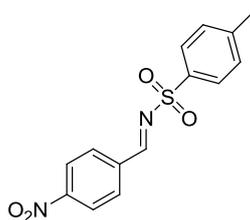
R_f (cyclohexane/EtOAc 7:3) = 0.57.

IR(ATR) ν (cm⁻¹) 1589, 1417, 1299, 1155, 819.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.11 (s, 1H, HC=N), 7.87 (d, 2H, CH^{Ar}, J = 8.4 Hz), 7.77 (d, 2H, CH^{Ar}, J = 3.9 Hz), 7.33 (d, 2H, CH^{Ar}, J = 7.8 Hz), 7.18-7.30 (m, 1H, CH^{Ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 162.5 (HC=N), 144.7, 142.2, 139.2, 138.6, 136.9, 130.1, 129.1, 128.3 (C^{Ar}), 21.9 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$).

***N*-(4-nitrobenzylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (141)**²¹⁴



141
 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$
 $M=304.32$ g/mol

Yellow solid.

m.p. = 205 °C.

Yield 95%.

R_f (cyclohexane/EtOAc 7:3) = 0.64.

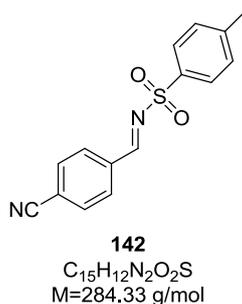
IR(ATR) ν (cm^{-1}) 1658, 1638, 1575, 1324, 1166.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.12 (s, 1H, HC=N), 8.33 (d, 2H, CH^{Ar} , $J = 9$ Hz), 8.14 (d, 2H, CH^{Ar} , $J = 9$ Hz), 7.92 (d, 2H, CH^{Ar} , $J = 9$ Hz), 7.4 (d, 2H, CH^{Ar} , $J = 9$ Hz), 2.46 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$).

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 167.5 (HC=N), 143.6, 140.1, 131.9, 130.0, 129.7, 128.4, 126.4, 124.3 (C^{Ar}), 21.7 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$).

²¹⁴ Lee, S. S. E.; Jang, Y. T.; Lin Wenwei, Y. J. *J Org. Chem.* **2011**, *76*, 2888.

***N*-(4-cyanobenzylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (142)**²¹⁵



White solid.

m.p. = 170 °C.

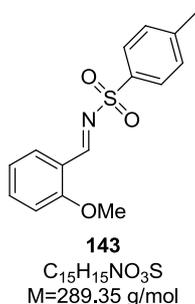
Yield 90%.

R_f (cyclohexane/EtOAc 7:3) = 0.52.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (s, 1H, $HC=N$), 7.97-7.91 (m, 2H, CH^{Ar}), 7.83-7.69 (m, 4H, CH^{Ar}), 7.69-7.31 (m, 2H, CH^{Ar}), 2.37 (s, 3H, $CH_3C_6H_4$).

¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.8 ($HC=N$), 145.3, 138.8, 135.9, 134.3, 132.8, 129.9, 128.4, 126.5 (C^{Ar}), 117.7 ($(C_6H_4)CN$), 21.7 ($CH_3C_6H_4$).

***N*-(2-methoxybenzylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (143)**²¹⁶



Pale yellow solid.

Yield 97%.

R_f (cyclohexane/EtOAc 7:3) = 0.67.

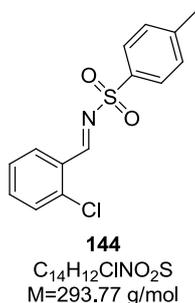
¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.47 (s, 1H, $HC=N$), 7.98-7.95 (m, 1H, CH^{Ar}), 7.50-7.44 (m, 1H, CH^{Ar}), 7.26-7.18 (m, 4H, CH^{Ar}), 6.92-6.86 (m, 2H, CH^{Ar}), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 2.34 (s, 3H, CH_3).

²¹⁵ Alizera, H.; Hashem, S. *Sulfur and silicon and related elements* **2007**, 182, 873.

²¹⁶ Love, E. B.; Raje, P. S.; William II, T. C. *Synlett* **1994**, 493.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.1 (HC=N), 136.9, 136.0, 134.2, 132.1, 129.7, 128.6, 127.9, 126.5, 120.9, 111.6 (C^{Ar}), 55.7 (OCH₃), 21.6 (CH₃).

***N*-(2-chlorobenzylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (144)**⁷



White solid.

m.p. = 117-119 °C.

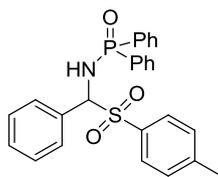
Yield 90%.

R_f (cyclohexane/EtOAc 7:3) = 0.5.

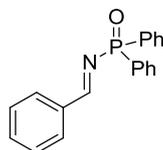
IR(ATR) ν (cm⁻¹) 1587, 1580, 1434, 1320, 1157, 1087, 789, 707, 669.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.5 (s, 1H, HC=N), 8.17 (d, 1H, J = 7 Hz, CH^{Ar}), 7.92 (d, 2H, J = 10 Hz, CH^{Ar}), 7.15-7.12 (m, 2H, CH^{Ar}), 7.35-7.29 (m, 3H, CH^{Ar}), 2.45 (s, 3H, CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.1 (HC=N), 144.8, 135.7, 134.6, 133.8, 131.1, 130.5, 129.8, 128.8, 128.2, 127.9 (C^{Ar}), 21.5 (CH₃).

***P,P*-diphenyl-*N*-(phenyl(tosyl)methyl)phosphinic amide (**145**)¹²⁴****145**C₂₆H₂₄NO₃PS
M=461.51 g/mol

Benzaldehyde (1.4 ml, 13.7 mmol, 1.5 eq.) was added to a solution of diphenylphosphinamide (2.00 g, 9.2 mmol, 1 eq.) in methylene chloride (15 ml) and diethylether (76 ml) at room temperature. After five minutes *p*-tolylsulfonic acid (2.20 g, 14.1 mmol, 1.5 eq.) was added in one portion. The mixture was stirred at room temperature for 48 h. The resulting white solid (3.8 g, 89%) was filtered, washed with ether and dried under reduced pressure. The solid was used for the next step without additional purification.

***N*-benzylidene-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**146**)¹²⁴****146**C₁₉H₁₆NOP
M=305.31 g/mol

A mixture of *P,P*-diphenyl-*N*-(phenyl(tosyl)methyl)phosphinic amide **145** (3g, 6.5 mmol, 1 eq.) and K₂CO₃ (4.5 g, 32.6 mmol, 5.2 eq.) was covered with acetonitrile (15 ml) and stirred at room temperature for 12 h. The resulting white solid (1.8 g, 91%) was filtered, washed with acetonitrile (50 ml) and dried under reduced pressure.

White solid.**m.p.** = 144-146 °C.**Yield** 91%.**R_f** (EtOAc) = 0.47.

IR(ATR) ν (cm⁻¹) 3056, 3024, 2881, 1698, 1663, 1626, 1597, 1577, 1443, 1368, 1311, 1199, 1127, 1110, 1074, 998, 926, 848, 832, 752, 729, 704.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (d, 1H, HC=N, J = 30 Hz), 8.04-7.90 (m, 6H, CH^{Ar}), 7.50-7.40 (m, 9H, CH^{Ar}).

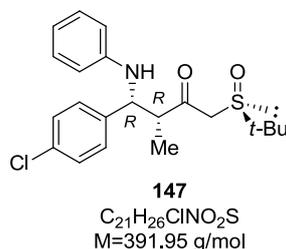
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.5 (dd, HC=N, J = 7.7 and 3.0 Hz), 135.6, 133.5 (d, C^{Ar}, J = 24.2 Hz), 132.8 (d, C^{Ar}, J = 3.6 Hz), 131.7 (d, J = 3.6 Hz), 130.0 (C^{Ar}), 131.4, 128.8 (d, C^{Ar}, J = 9.2 Hz), 128.3 (d, C^{Ar}, J = 12.5 Hz).

IV.4 Asymmetric Reformatsky type reaction between chiral precursors 46b and the previously synthesized aldimines

General procedure for the asymmetric Reformatsky type reaction :

A solution of SmI₂ was prepared by addition of samarium (0) powder (260 mg, 1.72 mmol, 2.2 eq.) to a solution of diiodomethane (125 μL, 1.57 mmol, 2 eq.) in anhydrous THF (16 ml) at room temperature. The deep blue solution was stirred at room temperature while protected from light for 2 h. The mixture was cooled to -78°C and a solution of γ-bromo-β-ketosulfoxide (200 mg, 0.78 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (3 ml) was added *via cannula*, 15 minutes later, a solution of the imine (1.3 eq.) in anhydrous THF (3 ml) was added *via cannula*. The mixture was stirred at -78°C for 2 or 3 h. The reaction was quenched with HCl 0.1 M aqueous solution (15 ml), brine was added (15 ml) to facilitate decantation. The two phases were separated. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (40 ml) and dichloromethane (8×40 ml). The combined organic extracts were washed with saturated Na₂S₂O₃ aqueous solution (50 ml) and brine (2×50 ml). The organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography.

[3*R*,4*R*,(*S*)*R*]-1-(*tert*-butylsulfinyl)-4-(4-chlorophenyl)- 4-(phenylamino)-3-methylbutan-2-one (147)



The mixture was stirred for 2 h at -78°C. After silica gel chromatography (cyclohexane/EtOAc/CH₂Cl₂ 2:1:5) a mixture of four diastereomers was isolated.

Ratio *syn/anti* 70:30.

Beige solid.

Yield 57%.

R_f(cyclohexane/EtOAc/CH₂Cl₂ 2:1:5) = 0.3.

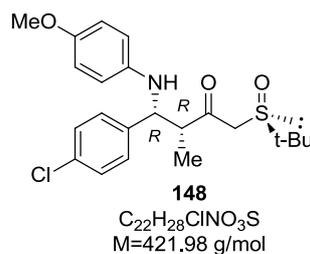
IR(ATR) ν (cm⁻¹) 3322-3200, 2965-2929, 1710, 1603, 1492, 1369, 1246, 1085, 1030, 823, 752, 690.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (major product) δ 7.31–7.26 (m, 4H, CH^{Ar}), 7.05 (t, 2H, CH^{Ar}, *J* = 7.4 Hz), 6.61 (t, 1H, CH^{Ar}, *J* = 7.3 Hz), 6.50 (d, 2H, CH^{Ar}, *J* = 7.6 Hz), 4.57 (d, 1H, CHNH, *J* = 9.1 Hz), 3.42 (AB, 2H, CH₂S(O), *J*_{AB} = 11.5 Hz and Δ*v* = 129.4 Hz), 3.31 (quint, 1H, CHCH₃, *J* = 7.1 Hz), 1.29 (s, 9H, *t*-Bu), 0.99 (d, 3 H, CHCH₃, *J* = 7.1 Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) (major product) δ 206.7 ($C=O$), 133.2, 129.0 ($\times 6$), 117.8 (C^{Ar}), 113.7 ($CHNH$), 57.5 ($CH_2S(O)$), 55.0 ($C(CH_3)_3$), 53.5 ($CHCH_3$), 22.7 ($C(CH_3)_3$), 14.7 ($CHCH_3$).

HRMS (ESI $^+$) calcd. for $C_{21}H_{27}ClNO_2S$ 392.1446, found 392.1437.

[3*R*,4*R*,(S)*R*]-1-(*tert*-butylsulfinyl)-4-(4-chlorophenyl)-4-(4-methoxyphenylamino)-3-methylbutan-2-one (148)



The mixture was stirred for three h at $-78^\circ C$. After silica gel chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) a mixture of four diastereomers was isolated.

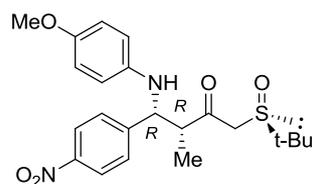
Ratio *syn/anti* 75:25.

Beige solid.

Yield 65%.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) (major product) δ 7.28-7.25 (m, 4H, CH^{Ar}), 6.56 (A_2B_2 , 4H, CH^{Ar} , $J_{AB} = 9.0$ Hz, $\Delta v = 44.7$ Hz), 4.48 (d, 1H, $CHNH$, $J = 9.4$ Hz), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 3.47 (AB, 2H, $CH_2S(O)$, $J_{AB} = 8.8$ Hz, $\Delta v = 114.6$ Hz), 3.26-3.20 (m, 1H, $CHCH_3$), 1.26 (s, 9H, *t*-Bu), 0.96 (d, 3H, $CHCH_3$, $J = 7.1$ Hz).

[3*R*,4*R*,(S)*R*]-1-(*tert*-butylsulfinyl)-4-(4-nitrophenyl)-4-(4-methoxyphenylamino)-3-methylbutan-2-one (149)



149
 $C_{22}H_{28}N_2O_5S$
 $M=432.53$ g/mol

The mixture was stirred for three h at -78°C . After silica gel chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) a mixture of four diastereomers was isolated.

Ratio *syn/anti* 75:25.

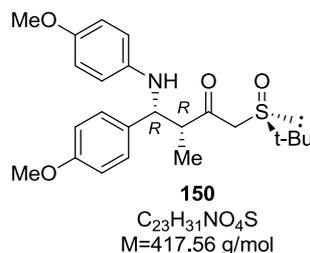
Orange oil.

Yield 32%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (major product) δ 7.84 (A_2B_2 , 4H, CH^{Ar} , $J = 7.40$ Hz, $\Delta\nu = 190.9$ Hz), 6.55 (A_2B_2 , 4H, CH^{Ar} , $J = 8.9$ Hz, $\Delta\nu = 54.6$ Hz), 4.65 (d, 1H, $CHNH$, $J = 9.3$ Hz), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.49 (AB, 2H, $CH_2S(O)$, $J_{AB} = 11.9$ Hz, $\Delta\nu = 126.7$ Hz), 3.36-3.29 (m, 1H, $CHCH_3$), 1.30 (s, 9H, *t*-Bu), 0.96 (d, 3H, $CHCH_3$, $J = 6.6$ Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) (major product) δ 151.8, 146.1, 145.2, 139.2, 124.5, 124.3, 115.4, 115.2 (C^{Ar}), 61.0 ($CHNH$), 58.2 ($C(CH_3)_3$), 55.9 (OCH_3), 55.7 ($CH_2S(O)t$ -Bu), 49.0 ($CHCH_3$), 29.2 ($C(CH_3)_3$), 10.3 ($CHCH_3$).

[3*R*,4*R*,(S)*R*]-1-(*tert*-butylsulfinyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-(4-methoxyphenylamino)-3-methylbutan-2-one (150)



The mixture was stirred at -78°C for 3 h. After silica gel chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) a mixture of four diastereomers was isolated.

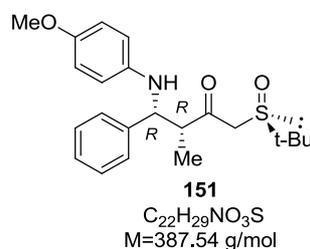
Ratio *syn/anti* 80:20.

Brown oil.

Yield 52%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (major product) δ 7.24 (d, 2H, CH^{Ar} , $J = 8.5$ Hz), 6.82 (d, 2H, CH^{Ar} , $J = 8.6$ Hz), 6.64 (d, 2H, CH^{Ar} , $J = 8.9$ Hz), 6.51 (d, 2H, CH^{Ar} , $J = 8.9$ Hz), 4.43 (d, 1H, CHNH , $J = 9.2$ Hz), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.65-3.63 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$), 3.35-3.27 (m, 1H, CHCH_3), 1.27 (s, 9H, *t*-Bu), 0.99 (d, 3H, CHCH_3 , $J = 7.0$ Hz).

[3*R*,4*R*,(S)*R*]-1-(*tert*-butylsulfinyl)-4-phenyl-4-(4-methoxyphenylamino)-3-methylbutan-2-one (151)



The mixture was stirred for 3 h at -78°C . After silica gel chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1), a mixture of four diastereomers was isolated.

Ratio *syn/anti* 60:40.

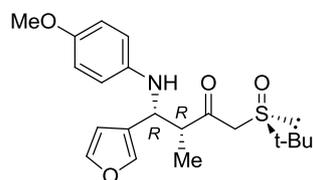
Brown oil.

Yield 10%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (major product) δ 7.32-7.20 (m, 5H, CH^{Ar}), 6.60 (A_2B_2 , 4H, CH^{Ar} , $J_{\text{AB}} = 8.9$ Hz, $\Delta\nu = 23.4$), 4.48 (d, 1H, CHNH , $J = 9.2$ Hz), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 3.68-3.63 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$), 3.47-3.42 (m, 1H, CHCH_3), 1.26 (s, 9H, *t*-Bu), 0.99 (d, 3H, CHCH_3 , $J = 7.0$ Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) (major product) δ 204.5 (C=O), 152.3, 139.9, 138.7, 128.8, 128.2, 126.0, 115.2, 114.3 (C^{Ar}), 62.3 (CHNH), 58.3 ($C(CH_3)_3$), 55.4 (OCH₃), 55.2 ($CH_2S(O)t-Bu$), 49.0 (CHCH₃), 29.1 ($C(CH_3)_3$), 10.1 (CHCH₃).

[3*R*,4*R*,(S)*R*]-1-(*tert*-butylsulfinyl)-4-furan-3-yl-4-(4-methoxyphenylamino)-3-methylbutan-2-one (152)



152
 $C_{20}H_{27}NO_4S$
M=377.50 g/mol

The mixture was stirred for 3 h at $-78^\circ C$. After silica gel chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) a mixture of four diastereomers was isolated

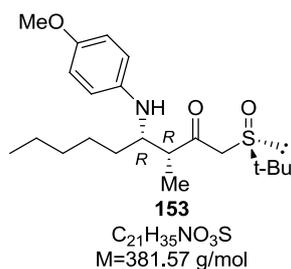
Ratio *syn/anti* 60:40.

Brown oil.

Yield 28%.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) (major product) δ 7.34-7.33 (m, 1H, CH^{Ar}), 7.33-7.32 (m, 1H, CH^{Ar}), 6.75-6.56 (m, 4H, CH^{Ar}), 6.36-6.35 (m, 1H, CH^{Ar}), 4.52 (d, 1H, CHNH, $J = 8.9$ Hz), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.44-3.25 (m, 2H, $CH_2S(O)$), 3.44-3.25 (m, 1H, CHCH₃), 1.27 (s, 9H, *t*-Bu), 1.10 (d, 3H, CHCH₃, $J = 7.0$ Hz).

**[3*R*,4*R*,(S)*R*]-1-(*tert*-butylsulfinyl)-4-(4-methoxyphenylamino)-3-methylnonan-2-one
(153)**



The mixture was stirred for 2 h at $-78^{\circ}C$. After silica gel chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) a mixture of four diastereomers was isolated.

Ratio *syn/anti* 70:30.

Brown oil.

Yield 59%.

R_f(cyclohexane/EtOAc 1:1) = 0.4.

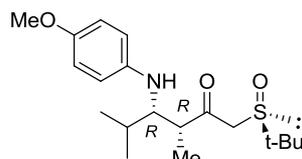
IR(neat) ν (cm^{-1}) 2953-2853, 1706, 1509, 1462, 1376, 1366, 1233, 1035, 819.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) (major product) δ 6.66 (A_2B_2 , 4H, CH^{Ar} , $J_{AB} = 8.9$ Hz, $\Delta\nu = 50.0$ Hz), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 3.65-3.60 (m, 1H, $CHNH$), 3.50 (AB, 2H, $CH_2S(O)$, $J_{AB} = 13.1$ Hz, $\Delta\nu = 47.3$ Hz), 3.06 (quint, 1H, $CHCH_3$, $J = 7.1$ Hz), 1.65-1.25 (m, 8H, CH_2), 1.22 (s, 9H, *t*-Bu), 1.15 (d, 3H, $CHCH_3$, $J = 6.9$ Hz), 0.83 (t, 3H, CH_3 , $J = 6.4$ Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) (major product) δ 206.7 ($C=O$), 152.2 (C^{Ar}), 141.3 (C^{Ar}), 115.3, 114.9 (CH^{Ar}), 57.9 ($CH_2S(O)$), 56.4 ($CHNH$), 55.8 (OCH_3), 54.3 ($C(CH_3)_3$), 50.8 ($CHCH_3$), 31.8, 31.1, 26.7 (CH_2), 22.8 ($C(CH_3)_3$), 22.5 (CH_2), 13.9 (CH_3), 12.6 ($CHCH_3$).

HRMS (ESI^+) calcd for $C_{21}H_{35}NO_3S$, 381.2332 found 381.2317.

[3*R*,4*R*,(S)*R*]-1-(*tert*-butylsulfinyl)-4-(4-methoxyphenylamino)-3,5-dimethylhexan-2-one (154)



154

$C_{19}H_{31}NO_3S$
M=353.52 g/mol

The mixture was stirred for 2 h at -78°C . After silica gel chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) a mixture of four diastereomers was isolated.

Ratio *syn/anti* 60:40.

Brown oil.

Yield 38%.

R_f (cyclohexane/EtOAc 2:1) = 0.15.

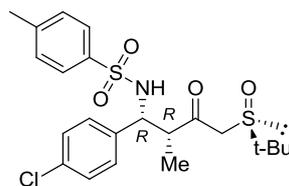
IR(neat) ν (cm^{-1}) 2959-2853, 1712, 1509, 1462, 1366, 1231, 1029, 819.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (major product) δ 6.63 (A_2B_2 , 4H, CH^{Ar} , $J_{AB} = 8.9$ Hz, $\Delta\nu = 47.9$ Hz), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.61-3.54 (m, 1H, $CHNH$), 3.58 (AB, 2H, $CH_2S(O)$, $J_{AB} = 13.8$ Hz, $\Delta\nu = 94.1$ Hz), 3.11-3.04 (m, 1H, $CHCH_3$), 1.82-1.77 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 1.21 (s, 9H, *t*-Bu), 1.20 (d, 6H, $CH(CH_3)_2$, $J = 3$ Hz), 0.98-0.90 (m, 3H, $CHCH_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) (major product) δ 206.6 ($C=O$), 114.6 ($4 \times C^{Ar}$), 57.5 ($CH_2S(O)$), 55.7 ($CHNH$), 54.4 (OCH_3), 54.3 ($C(CH_3)_3$), 50.3 ($CHCH_3$), 29.7 ($CH(CH_3)_2$), 22.7 ($C(CH_3)_3$), 20.6, 19.3 ($CH(CH_3)_2$), 14.5 ($CHCH_3$).

HRMS (ESI^+) calcd. For $C_{19}H_{31}NLiO_3S$ ($M+Li$) 360.2185 found 360.2176.

(+)-[3*R*,4*R*,(S)*R*]-1-(*tert*-butylsulfinyl)-4-(4-chlorophenyl)-4-(4-methylphenylsulfonylamino)-3-methylbutan-2-one (155)



155
 $C_{22}H_{28}ClNO_4S_2$
 $M=470.05$ g/mol

The mixture was stirred for 2 h at -78°C . After chromatography on unmetalled silica (EtOAc), a mixture of two diastereomers was isolated.

Ratio *syn/anti* 100:0, *syn1/syn2* 85:15.

White viscous foam.

Yield 72%.

R_f (EtOAc) = 0.5.

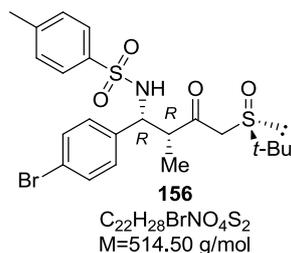
[α]_D²⁰ = +85 (c 1.0, CHCl_3).

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) (major product) δ 7.35-7.33 (m, 2H, CH^{Ar}), 6.96-6.93 (m, 4H, CH^{Ar}), 6.85-6.82 (m, 2H, CH^{Ar}), 6.60 (d, 1H, CHNH , $J = 9$ Hz), 4.53 (dd, 1H, CHNH , $J = 9$ and 2.7 Hz), 3.68 (AB, 2H, $\text{CH}_2\text{S(O)}$, $J_{\text{AB}} = 13.2$ Hz and $\Delta\nu = 197$ Hz), 3.41 (quint, 1H, CHCH_3 , $J = 6.9$ Hz), 2.23 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1.21 (s, 9H, *t*-Bu), 0.93 (d, 3H, CHCH_3 , $J = 6.9$ Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3) (major product) δ 197.5 (C=O), 137.1, 133.1, 130.8, 129.0 (C^{Ar}), 128.7, 128.4, 127.3, 126.5 (CH^{Ar}), 65.9 ($\text{CH}_2\text{S(O)}$), 56.3 (CHNH), 50.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.6 (CHCH_3), 22.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.6 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 14.1 (CHCH_3).

HRMS (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClNaO}_4\text{S}_2$ (M+Na) 494.1016 found, 494.1019.

(+)-[3*R*,4*R*,(S)*R*]-1-(*tert*-butylsulfinyl)-4-(4-bromophenyl)-4-(4-methylphenylsulfonylamino)-3-methylbutan-2-one (156)



The mixture was stirred for 2 h at $-78^{\circ}C$. After silica gel chromatography (EtOAc/cyclohexane 80:20), a mixture of two diastereomers was isolated.

Ratio *syn*/*anti* 100:0, *syn1*/*syn2* 85:15.

White viscous foam.

Yield 68%.

R_f (EtOAc/cyclohexane 80:20) = 0.3.

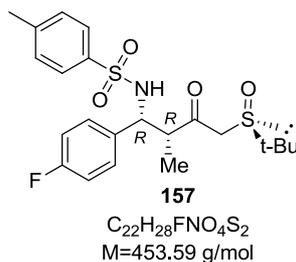
$[\alpha]_D^{20}$ = +126 (c 1.0, $CHCl_3$).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) (major product) δ 7.35-7.32 (m, 2H, CH^{Ar}), 7.13-7.10 (m, 2H, CH^{Ar}), 6.96-6.94 (m, 2H, CH^{Ar}), 6.78-6.76 (m, 2H, CH^{Ar}), 6.52 (d, 1H, $CHNH$, $J = 9.6$ Hz), 4.51 (dd, 1H, $CHNH$, $J = 9.6$ and 5.7 Hz), 3.68 (AB, 2H, $CH_2S(O)$, $J_{AB} = 13.2$ Hz and $\Delta v = 180$ Hz), 3.41 (quint., 1H, $CHCH_3$, $J = 5.7$ Hz), 2.25 (s, 3H, $CH_3C_6H_4$), 1.24 (s, 9H, *t*-Bu), 0.90 (d, 3H, $CHCH_3$, $J = 5.7$ Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) (major product) δ 204.0 (C=O), 142.2, 136.5, 135.1, 130.5 (C^{Ar}), 129.0, 128.0, 126.0, 120.5 (CH^{Ar}), 60.4 ($CHNH$), 58.0 ($CH_2S(O)$), 52.1 ($C(CH_3)_3$), 30.6 ($CHCH_3$), 22.8 ($C(CH_3)_3$), 21.4 ($CH_3C_6H_4$), 14.4 ($CHCH_3$).

HRMS (ESI⁺) calcd. for $C_{22}H_{28}BrLiNO_4S_2$ (M+Li) 522.0783 found 522.0789.

(+)-[3*R*,4*R*,(S)*R*]-1-(*tert*-butylsulfinyl)-4-(4-fluorophenyl)-4-(4-methylphenylsulfonylamino)-3-methylbutan-2-one (157)



The mixture was stirred for 2 h at -78°C . After flash chromatography (EtOAc/cyclohexane 1:1), a mixture of two diastereomers was isolated.

Ratio *syn/anti* 100:0, *syn1/syn2* 89:11.

white viscous foam.

Yield 50%.

R_f (EtOAc/cyclohexane 1:1) = 0.13.

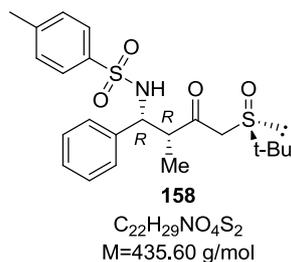
$[\alpha]_D^{20} = +201$ (c 1.0, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) (major product) δ 7.43 (d, 2H, CH^{Ar} , $J = 4.2$ Hz), 7.03-6.95 (m, 4H, CH^{Ar}), 6.75 (t, 2H, CH^{Ar} , $J = 8.7$ Hz), 4.63 (dd, 1H, CHNH , $J = 9.6$ Hz and 6.9 Hz), 3.69 (AB, 2H, $\text{CH}_2\text{S(O)}$, $J_{\text{AB}} = 13.5$ Hz, $\Delta\nu = 192.7$ Hz), 3.45 (quint, 1H, CHCH_3 , $J = 6.9$ Hz), 2.29 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1.27 (s, 9H, *t*-Bu), 1.02 (d, 3H, CHCH_3 , $J = 6.9$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) (major product) δ 205.2 ($\text{C}=\text{O}$), 163.6, 160.4 (C^{Ar}), 143.0 (d, C^{Ar} , $J = 153\text{Hz}$), 137.3 (d, C^{Ar} , $J = 9.7$ Hz), 132.9 (C^{Ar}), 129.4 (d, C^{Ar} , $J = 2.5$ Hz), 129.3 (C^{Ar}), 114.8 (d, C^{Ar} , $J = 24$ Hz), 63.4 (CHNH), 60.9 ($\text{CH}_2\text{S(O)}$), 56.6 (CHCH_3), 50.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.9 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 17.0 (CHCH_3).

HRMS (ESI^+) calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FNNaO}_4\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$) 476.1341 found 476.1339.

(+)-[3*R*,4*R*,(S)*R*]-1-(*tert*-butylsulfinyl)-4-phenyl-4-(4-methylphenylsulfonylamino)-3-methylbutan-2-one (158)



The mixture was stirred for 2 h at -78°C . After silica gel chromatography on unmetalled silica (EtOAc) a mixture of two diastereomers was isolated.

Ratio *syn/anti* 100:0, *syn1/syn2* 90:10.

Brown oil.

Yield 40%.

R_f (EtOAc) = 0.4.

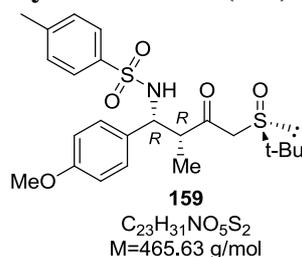
$[\alpha]_D^{20} = +109$ (c 1.0, CHCl_3)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (major product) δ 7.72-7.49 (m, 2H, CH^{Ar}), 7.47-7.42 (m, 2H, CH^{Ar}), 6.39-6.18 (m, 5H, CH^{Ar}), 5.34 (d, 1H, CHNH , $J = 10.1$ Hz), 4.10 (AB, 2H, $\text{CH}_2\text{S(O)}$, $J_{\text{AB}} = 10.2$ Hz, $\Delta\nu = 86.7$ Hz), 2.87-2.79 (m, 1H, CHCH_3), 2.23 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1.19 (s, 9H, *t*-Bu), 0.89 (d, 3H, CHCH_3 , $J = 7.0$ Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) (major product) δ 204.2 ($\text{C}=\text{O}$), 162.6 (C^{Ar}), 161.4 (C^{Ar}), 143.5 (C^{Ar}), 137.9, 132.8, 126.4, 125.3, 114.8 (CH^{Ar}), 62.4 (CHNH), 61.9 ($\text{CH}_2\text{S(O)}$), 58.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 55.6 (CHCH_3), 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.9 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 16.0 (CHCH_3).

HRMS (ESI^+) calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NNaO}_4\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$) 458.1436 found 458.1430.

(+)-[3*R*,4*R*,(S)*R*]-1-(*tert*-butylsulfinyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-(4-methylphenylsulfonylamino)-3-methylbutan-2-one (159)



The mixture was stirred for 2 h at -78°C . After silica gel chromatography (EtOAc/cyclohexane 9:1) a mixture of four diastereomers was isolated.

Ratio *syn/anti* 79:21, *syn1/syn2* 72:28, *anti1/anti2* 70:30.

White viscous foam.

Yield 53%.

R_f (EtOAc/cyclohexane 9:1) = 0.5.

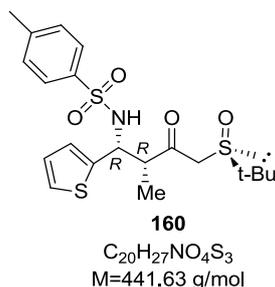
[α]_D²⁰ = +55 (c 1.0, CHCl_3)

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) (major product) δ 7.97-7.95 (m, 2H, CH^{Ar}), 7.39-7.36 (m, 2H, CH^{Ar}), 6.82-6.79 (m, 2H, CH^{Ar}), 6.57-6.52 (m, 2H, CH^{Ar}), 6.20 (d, 1H, CHNH , $J = 9$ Hz), 4.47 (dd, 1H, CHNH , $J = 9.0$ and 6.9 Hz), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.56 (AB, 2H, $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$, $J_{\text{AB}} = 13.5$ Hz, $\Delta\nu = 206$ Hz), 3.47-3.37 (m, 1H, CHCH_3), 2.22 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1.21 (s, 9H, *t*-Bu), 0.93 (d, 3H, CHCH_3 , $J = 6.9$ Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3) (major product) δ 202.5 ($\text{C}=\text{O}$), 165.2, 143.3, 134.7, 133.7 (C^{Ar}), 129.2, 126.9, 125.4, 113.7 (CH^{Ar}), 58.3 ($\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$), 57.5 (CHNH), 55.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 55.1 (OCH_3), 50.1 (CHCH_3), 29.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.9 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 12.5 (CHCH_3).

HRMS (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NNaO}_5\text{S}_2$ (M+Na) 488.1541, found 488.1537.

(+)-[3*R*,4*R*,(S)*R*]-1-(*tert*-butylsulfinyl)-4-thiophen-2-yl-4-(4-methylphenylsulfonylamino)-3-methylbutan-2-one (160)



The mixture was stirred for 2 h at -78°C . After silica gel chromatography (cyclohexane/EtOAc/ CH_2Cl_2 5:4:1) a mixture of two diastereomers was isolated.

Ratio *syn/anti* 100:0, *syn1/syn2* 80:20.

Yellow viscous oil.

Yield 50%.

R_f (cyclohexane/EtOAc/ CH_2Cl_2 5:4:1) = 0.23.

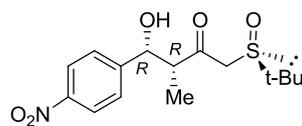
$[\alpha]_D^{20}$ = +61 (c 1.0, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) (major product) δ 7.56-7.53 (m, 2H, CH^{Ar}), 7.17-7.02 (m, 3H, CH^{Ar}), 6.74-6.69 (m, 2H, CH^{Ar}), 6.28 (d, 1H, CHNH , $J = 9.9$ Hz), 4.87 (dd, 1H, CHNH , $J = 9.9$ and 6.6 Hz), 3.82 (AB, 2H, $\text{CH}_2\text{S(O)}$, $J_{\text{AB}} = 13.2$ Hz, $\Delta\nu = 89$ Hz), 3.46-3.37 (m, 1H, CHCH_3), 2.34 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1.29 (s, 9H, *t*-Bu), 1.14 (d, 3H, CHCH_3 , $J = 6.9$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) (major product) δ 204.1 ($\text{C}=\text{O}$), 143.6, 140.1, 131.9 (C^{Ar}), 130.0, 129.7, 128.4, 126.4, 124.3 (CH^{Ar}), 60.1 (CHNH), 59.9 ($\text{CH}_2\text{S(O)}$), 58.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 54.6 (CHCH_3), 22.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.8 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 16.2 (CHCH_3).

HRMS (ESI⁺) calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NNaO}_4\text{S}_3$ ($\text{M}+\text{Na}$) 465.1033 found 465.1029.

**[3*R*,4*R*,(S)*R*]-1-(*tert*-butylsulfinyl)-4-hydroxy-3-methyl-4-(4-nitrophenyl)butan-2-one
(161)**



$C_{15}H_{21}NO_5S$
M=327.40 g/mol

The mixture was stirred for 2 h at $-78^{\circ}C$. After silica gel chromatography (EtOAc/cyclohexane 80:20) on unmetalled silica the major diastereomer was isolated.

Ratio *syn/anti* 72:28, *syn1/syn2* 80:20, *anti1/anti2* 100:0.

Brown solid.

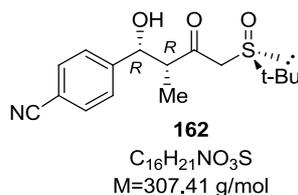
Yield 47%.

R_f (EtOAc/cyclohexane 80:20) = 0.4.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11-8.07 (m, 2H, CH^{Ar}), 7.48-7.45 (m, 2H, CH^{Ar}), 5.39 (d, 1H, $CHOH$, $J = 2.4$ Hz), 3.61 (AB, 2H, $CH_2S(O)$, $J_{AB} = 12.6$ Hz, $\Delta\nu = 162$ Hz), 3.0 (qd, 1H, $CHCH_3$, $J = 6.9$ and 2.4 Hz), 1.22 (s, 9H, *t*-Bu), 0.87 (d, 3H, $CHCH_3$, $J = 6.9$ Hz).

¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 203.4 ($C=O$), 128.6, 127.3, 126.8, 123.9 (C^{Ar}), 54.7 ($CH_2S(O)$), 54.9 ($C(CH_3)_3$), 49.3 ($CHOH$), 30.7 ($CHCH_3$), 22.7 ($C(CH_3)_3$), 9.9 ($CHCH_3$).

[3*R*,4*R*,(S)*R*]-1-(*tert*-butylsulfinyl)-4-hydroxy-3-methyl-4-(4-cyanophenyl)butan-2-one (162)



The mixture was stirred for 2 h at -78°C . After silica gel chromatography (EtOAc/cyclohexane 9:1) on unmetalled silica the major diastereomer was isolated.

Ratio *syn/anti* 55:45, *syn1/syn2* 100:0, *anti1/anti2* 100:0.

Yellow oil.

Yield 50%.

R_f (EtOAc/cyclohexane 9:1) = 0.38.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57-7.54 (m, 2H, CH^{Ar}), 7.43-7.41 (m, 2H, CH^{Ar}), 5.36 (d, 1H, CHOH, $J = 2.1$ Hz), 3.58 (AB, 2H, CH₂S(O)), $J_{AB} = 12.6$ Hz, $\Delta\nu = 155$ Hz), 2.99 (qd, 1H, CHCH₃, $J = 7.2$ and 2.1 Hz), 1.21 (s, 9H, *t*-Bu), 0.88 (d, 3H, CHCH₃, $J = 7.2$ Hz).

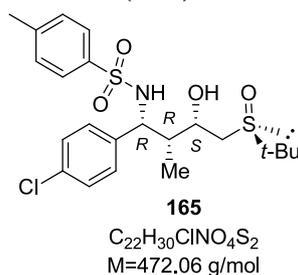
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 207.4 (C=O), 131.9, 131.7, 130.1, 129.9 (C^{Ar}), 118.0 (C₆H₄CN), 49.7 (CH₂S(O)), 51.5 (C(CH₃)₃), 46.1 (CHOH), 31.2 (CHCH₃), 30.8 (C(CH₃)₃), 10.3 (CHCH₃).

IV.5 Diastereoselective reduction with DIBAL-H

General procedure for the diastereoselective reduction with DIBAL-H

A solution of DIBAL-H (1.87 ml, 1.87 mmol, 2.4 eq., 1.0 M in toluene) was added dropwise at -78°C to a solution of β -ketosulfoxyde (0.778 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (14 ml). The mixture was stirred for 1 h at -78°C . Then, the mixture was quenched with methanol (2 ml). A saturated aqueous solution of disodium tartrate (20 ml) and ethyl acetate (20 ml) were added. The mixture was vigorously stirred until two clear phases were obtained. The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 \times 10 ml). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

(+)-[2*S*,3*R*,4*R*,(S)*R*]-1-*tert*-butylsulfinyl-4-(4-chlorophenyl)-3-methyl-4-(4-methylphenylsulfonylamido)butan-2-ol (165)



The reaction was performed on a mixture of two diastereomers. After silica gel chromatography (EtOAc/cyclohexane 2:1) an enriched mixture of two diastereomers was isolated.

White solid.

Yield 80%.

d.e. > 80%.

R_f (EtOAc/cyclohexane 2:1) = 0.1.

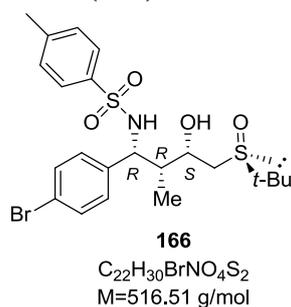
$[\alpha]_D^{20} = +122$ (c 0.7, $CHCl_3$).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) (major product) δ 7.41-7.38 (m, 2H, CH^{Ar}), 6.99-6.95 (m, 4H, CH^{Ar}), 6.84-6.82 (m, 2H, CH^{Ar}), 5.99 (s, 1H, $CHOH$), 4.49-4.45 (m, 1H, $CHNH$), 4.14-4.12 (m, 1H, $CHOH$), 3.43-3.35 (m, 1H, $CHCH_3$), 2.28-2.24 (m, 2H, $CH_2S(O)$), 2.26 (s, 3H, $CH_3C_6H_4$), 1.22 (s, 9H, *t*-Bu), 0.91 (d, 3H, $CHCH_3$, $J = 6.6$ Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) (major product) δ 141.5, 139.5, 137.6, 131.4 (C^{Ar}), 129.3, 128.5, 128.3, 120.3 (CH^{Ar}), 69.2 ($CHOH$), 52.2 ($CHNH$), 48.8 ($CH_2S(O)$), 41.2 ($C(CH_3)_3$), 35.2 ($CHCH_3$), 29.3 ($C(CH_3)_3$), 21.3 ($CH_3C_6H_4$), 14.1 ($CHCH_3$).

HRMS (ESI⁺) calcd for $C_{22}H_{30}ClNaNO_4S_2$ ($M+Na$) 496.1173 found 496.1176.

(+)-[2*S*,3*R*,4*R*,(*S*)*R*]-1-*tert*-butylsulfinyl-4-(4-bromophenyl)-3-methyl-4-(4-methylphenylsulfonylamido)butan-2-ol (166)



The reaction was performed on a mixture of two diastereomers. After silica gel chromatography (EtOAc) an enriched mixture of two diastereomers was isolated.

White solid.

Yield 95%.

d.e. > 83%.

R_f(EtOAc) = 0.4.

[α]_D²⁰ = +203 (c 0.8, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (major product) δ 8.05-8.02 (m, 2H, CH^{Ar}), 7.79-7.66 (m, 2H, CH^{Ar}), 7.66-7.57 (m, 2H, CH^{Ar}), 7.47-7.43 (m, 2H, CH^{Ar}), 6.99 (d, 1H, CHNH, $J = 8.7$ Hz), 5.1 (dd, 1H, CHNH, $J = 8.7$ Hz and 4.8 Hz), 4.74-4.67 (m, 1H, CHOH), 3.51-3.24 (m, 2H, CH₂S(O)), 2.43 (quint, 1H, CHCH₃, $J = 5.4$ Hz), 2.25 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 1.84 (s, 9H, *t*-Bu), 1.54 (d, 3H, CHCH₃, $J = 8.7$ Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) (major product) δ 141.5, 139.5, 136.3 (C^{Ar}), 131.4, 129.3, 128.5, 127.5 (CH^{Ar}), 126.7 (C^{Ar}), 69.8 (CHOH), 48.8 (CHNH), 41.7 (CH₂S(O)), 34.2 (C(CH₃)₃), 30.4 (CHCH₃), 22.8 (C(CH₃)₃), 21.2 (CH₃C₆H₄), 14.1 (CHCH₃).

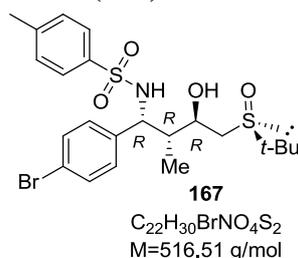
HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₂H₃₀BrNaNO₄S₂ (M+Na) 540.0677 found 540.0692.

IV.6 Diastereoselective reduction with DIBAL-H/ $Yb(OTf)_3$

General procedure for the diastereoselective reduction with DIBAL-H/ $Yb(OTf)_3$

A solution of β -ketosulfoxide (0.194 mmol, 1 eq.) in THF (4 ml) was added *via cannula* to a solution of freshly flamed $Yb(OTf)_3$ (0.465 mmol, 2.4 eq.) in THF (3 ml) at 0°C. The mixture was stirred for 10 minutes at 0 °C then cooled to -78°C and stirred for 30 minutes. Then a solution of DIBAL-H (1.0 M in toluene, 0.776 mmol, 4 eq.) was added dropwise at -78°C. The mixture was stirred for 1 h at -78°C. Then, the mixture was quenched with methanol (2 ml). A saturated aqueous solution of disodium tartrate (20 ml) and ethyl acetate (20 ml) were added. The mixture was vigorously stirred until two phases were clearly separated. The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3×10 ml). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure.

(+)-[2*R*,3*R*,4*R*,(S)*R*]-1-*tert*-butylsulfinyl-4-(4-bromophenyl)-3-methyl-4-(4-methylphenylsulfonylamido)butan-2-ol (**167**)



The reaction was performed on a mixture of two diastereomers. After silica gel chromatography (EtOAc), an enriched mixture of two diastereomers was isolated.

White solid.

Yield 95%.

d.e. > 80%.

R_f (EtOAc) = 0.4.

$[\alpha]_D^{20} = +278$ (c 0.9, $CHCl_3$).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) (major product) δ 7.44-7.34 (m, 2H, CH^{Ar}), 7.21-7.18 (m, 2H, CH^{Ar}), 7.07-6.91 (m, 4H, CH^{Ar}), 6.81 (d, 1H, $CHNH$, $J = 8.7$ Hz), 4.53 (dd, 1H, $CHNH$, $J = 8.7$ Hz and 3 Hz), 3.98 (m, 1H, $CHOH$), 2.52 (m, 2H, $CH_2S(O)$), 2.12 (m, 1H, $CHCH_3$), 2.1 (s, 3H, $CH_3C_6H_4$), 0.8 (d, 3H, $CHCH_3$, $J = 6.9$ Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) (major product) δ 142.9, 138.0, 136.3 (C^{Ar}), 131.0, 129.9, 128.4, 127.5 (CH^{Ar}), 126.9 (C^{Ar}), 71.8 (CHOH), 45.8 (CHNH), 43.7 ($CH_2S(O)$), 34.3 ($C(CH_3)_3$), 30.4 ($CHCH_3$), 22.6 ($C(CH_3)_3$), 21.4 ($CH_3C_6H_4$), 14.0 ($CHCH_3$).

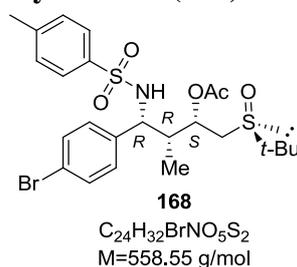
HRMS (ESI⁺) calcd for $C_{22}H_{30}BrNaNO_4S_2$ (M+Na) 540.0677 found 540.0694.

IV.7 Protection of the hydroxyle group

General procedure for the protection of the hydroxyl group :

Acetic anhydride (0.416 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise at room temperature to a solution of β -hydroxysulfoxide (0.39 mmol, 1 eq.) in pyridine (5.2 ml) with a small amount of DMAP. The mixture was stirred for 12 h at room temperature. The mixture was quenched with saturated NH_4Cl aqueous solution (5 ml), HCl (1M solution, 5 ml) was added to get rid of the pyridine and 5 ml of ethyl acetate were added. The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 \times 10 ml) and dichloromethane (10 ml). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure.

(+)-[2*S*,3*R*,4*R*,(S)*R*]-4-(4-bromophenyl)-1-(*tert*-butylsulfinyl)-3-methyl-4-(4-methylphenylsulfonamido)butan-2-yl acetate (**168**)



The reaction was performed on a mixture of two diastereomers. After flash chromatography (EtOAc/cyclohexane 8:2), the major diastereomer was isolated.

Colorless oil.

Yield 61%.

R_f (EtOAc/cyclohexane 8:2) = 0.3.

[α]_D²⁰ = +336 (c 0.6, acetone).

d.e. > 98%.

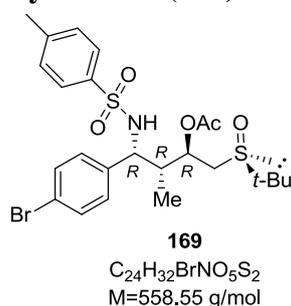
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.06 (A_2B_2 , 4H, CH^{Ar} , $J_{AB} = 7.8$ Hz and $\Delta v = 168$ Hz), 7.04 (A_2B_2 , 4H, $J_{AB} = 8.1$ Hz and $\Delta v = 46.8$ Hz), 6.49 (d, 1H, CHNH, $J = 9.6$ Hz), 4.86 (dd, 1H,

CHOAc, $J = 9.6$ Hz and 3 Hz), 4.28-4.25 (m, 1H, CHNH), 2.81 (AB part of ABX, 2H, $CH_2S(O)$, $J_{AB} = 13.2$ Hz, $J_{AX} = 6.3$ Hz, $J_{BX} = 7.2$ Hz and $\Delta\nu = 70$ Hz), 2.43-2.37 (m, 1H, CHCH₃), 2.30 (s, 3H, OC=OCH₃), 2.04 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 1.22 (s, 9H, *t*-Bu), 1.14 (d, 3H, CHCH₃, $J = 6.9$ Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.3 (C=O), 142.3, 137.4, 137.0 (C^{Ar}), 130.7, 128.4, 128.0, 126.2 (CH^{Ar}), 120.6 (C^{Ar}), 70.8 (CHOAc), 59.6 (CHNH), 47.8 ($CH_2S(O)$), 41.9 (CHCH₃), 41.2 (C(CH₃)₃), 22.1 (C(CH₃)₃), 20.7 (CH₃C₆H₄), 20.3 (O(C=O)CH₃), 14.0 (CHCH₃).

HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₄H₃₂BrNaNO₅S₂ (M+Na) 582.0783 found 582.0780.

(+)-[2*R*,3*R*,4*R*,(*S*)*R*]-4-(4-bromophenyl)-1-(*tert*-butylsulfinyl)-3-methyl-4-(4-methylphenylsulfonamido)butan-2-yl acetate (169)



The reaction was performed on a mixture of two diastereomers. After flash chromatography (EtOAc/cyclohexane 8:2), the major diastereomer was separated.

Colorless oil.

Yield 66%.

R_f (EtOAc/cyclohexane 8:2) = 0.27.

d.e. > 98%.

[α]_D²⁰ = +205 (c 0.6, acetone).

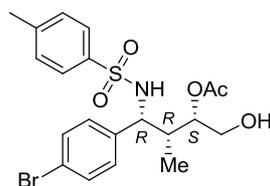
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (A₂B₂, 4H, CH^{Ar} , $J_{AB} = 8.4$ Hz and $\Delta\nu = 124$ Hz), 7.0 (A₂B₂, 4H, CH^{Ar} , $J_{AB} = 8.1$ Hz and $\Delta\nu = 111$ Hz), 5.69 (d, 1H, CHNH, $J = 9.6$ Hz), 5.29-5.23 (m, 1H, CHOAc), 4.78 (dd, 1H, CHNH, $J = 9.6$ Hz and 3.6 Hz), 2.89 (m, 2H, $CH_2S(O)$), 2.59-2.52 (m, 1H, CHCH₃), 2.33 (s, 3H, OC=OCH₃), 2.16 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 0.88 (d, 3H, CHCH₃, $J = 6.9$ Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.3 (C=O), 141.3, 135.2, 133.0 (C^{Ar}), 130.7, 128.2, 128.0, 124.1 (CH^{Ar}), 120.6 (C^{Ar}), 71.9 (CHOAc), 56.6 (CHNH), 44.8 ($CH_2S(O)$), 43.9 (CHCH₃), 41.4 (C(CH₃)₃), 21.1 (C(CH₃)₃), 20.5 (CH₃C₆H₄), 20.2 (OC=OCH₃), 13.0 (CHCH₃).

HRMS (ESI⁺) calcd for $C_{24}H_{32}BrNaNO_5S_2$ (M+Na) 582.0783 found 582.0780.

IV.8 Reductive Pummerer rearrangement

(+)-[2*S*,3*R*,4*R*]-4-(4-bromophenyl)-1-hydroxy-3-methyl-4-(4-methylphenylsulfonamido)butan-2-yl acetate (**171**)



171

$C_{20}H_{24}BrNO_5S$
M=470.38 g/mol

2,4,6-collidine (34.5 μ l, 0.261 mmol, 3 eq.) was added dropwise at 0 °C to a solution of sulfoxide **168** (48.6 mg, 0.0870 mmol, 1 eq.) in acetonitrile (1.5 ml). After 10 min., trifluoroacetic anhydride (61.4 μ l, 0.435 mmol, 5 eq.) was added dropwise still at 0 °C. The mixture was stirred for 20 min. at 0 °C, then, water (1 ml) was added and some solid K_2CO_3 to reach a pH of 7. 10 min. later, $NaBH_4$ (33 mg, 0.870 mmol, 10 eq.) was added portionwise at 0 °C. The resulting suspension was stirred for 1 h at room temperature. The mixture was slowly quenched with saturated NH_4Cl aqueous solution (3 ml) at 0 °C. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 10 ml) and the combined organic extracts were washed with HCl 1 M solution (10 ml), with saturated $NaHCO_3$ aqueous solution (10 ml) and with brine (10 ml). The organic phase was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography (EtOAc/cyclohexane 1:1).

Colorless oil.

Yield 60%.

R_f (EtOAc/cyclohexane 1:1) = 0.40.

d.e. > 98%.

$[\alpha]_D^{20} = +116$ (c 0.6, acetone).

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50-7.46 (m, 2H, CH^{Ar}), 7.26-7.19 (m, 2H, CH^{Ar}), 7.13-7.05 (m, 2H, CH^{Ar}), 6.92-6.89 (m, 2H, CH^{Ar}), 5.58 (d, 1H, $CHNH$, $J = 6$ Hz), 4.40-4.36 (m, 1H, $CHNH$), 4.11-3.93 (m, 2H, CH_2OH), 3.64-3.59 (m, 1H, $CHOAc$), 2.38 (s, 3H, $OC=OCH_3$), 2.05 (s, 3H, $CH_3C_6H_5$), 1.82-1.75 (m, 1H, $CHCH_3$), 0.95 (d, 3H, $CHCH_3$, $J = 6.9$ Hz).

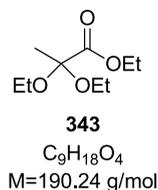
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 171.2 (OC=OCH₃), 143.5, 137.6, 136.9 (C^{Ar}), 132.5, 131.3, 128.6, 127.3 (CH^{Ar}), 121.2 (C^{Ar}), 71.8 (CHOAc), 67.6 (CH₂OH), 61.1 (CHNH), 41.3 (CHCH₃), 21.5 (CH₃C₆H₅), 20.8 (OC=OCH₃), 12.5 (CHCH₃).

HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₀H₂₄Br₁Na₁N₁O₅S₁ (M+Na) 494.0436 found 494.0444.

Chapter III: Towards the total synthesis of (+)-trienomycinol

IV.9 Synthesis of the α -functionalized aldehyde 75¹⁸⁴

2,2-diethoxypropionic acid ethyl ester (343)¹⁸⁶



A mixture of ethyl pyruvate (22.9 ml, 206.1 mmol, 1 eq.), triethylorthoformiate (77 ml, 453.4 mmol, 2.2 eq.) and concentrated sulfuric acid (2 ml) was stirred at room temperature for 15 h. The resulting yellow solution was diluted with dichloromethane (150 ml) and successively washed with water (2×100 ml) and brine (100 ml). The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by fractioned distillation under reduced pressure.

Colorless liquid.

B.P. = 65°C, 1 mbar

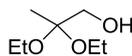
Yield 98%.

R_f (cyclohexane/EtOAc 8:2) = 0.40.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2980, 2935, 2892, 1748, 1446, 1392, 1371, 1295, 1143 1092, 1054, 1022, 962.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.26 (q, 2H, CO₂CH₂CH₃, J = 7.2 Hz), 3.54 (AB part of ABX₃, 4H, C(OCH₂CH₃)₂), 1.54 (s, 3H, CH₃C(OEt)₂), 1.32 (t, 3H, CO₂CH₂CH₃, J = 7.2 Hz), 1.24 (t, 6H, C(OCH₂CH₃)₂, J = 7.2 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.1 (C=O), 99.6 (C(OEt)₂), 61.4 (CO₂CH₂CH₃), 57.9 (C(OCH₂CH₃)₂), 22.0 (CH₃C(OEt)₂), 15.2 (C(OCH₂CH₃)₂), 14.1 (CO₂CH₂CH₃).

2,2-diethoxypropan-1-ol (344)¹⁸⁴**344**C₇H₁₆O₃

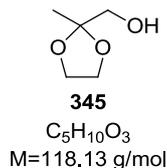
M=148.20 g/mol

A solution of 2,2-diethoxypropionic acid ethyl ester **343** (38.3 g, 201.32 mmol, 1 eq.) in Et₂O (100 ml) was added dropwise to a suspension of LiAlH₄ (9.2 g, 241.59 mmol, 1.2 eq.) in Et₂O (400 ml) at room temperature. The mixture was refluxed for a period of 3 h and cooled to 0°C to be slowly hydrolyzed with distilled water (15 ml). Na₂SO₄ was added and the mixture was vigorously stirred at room temperature overnight. The resulting precipitate was filtered over celite 545® and washed with Et₂O (2×50 ml). The filtrate was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to obtain pure 2,2-diethoxypropan-1-ol.

Colorless liquid.**Yield 95%.**

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2976, 2932, 2889, 1445, 1392, 1378, 1242, 1160, 1130, 1095, 1072, 958, 921, 846.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.54 (d, 2H, CH₂OH, J = 6.2 Hz), 3.53 (q, 4H, C(OCH₂CH₃)₂, J = 7.3 Hz), 1.73 (t, 1H, OH, J = 6.2 Hz), 1.37 (s, 3H, CH₃C(OCH₂CH₃)₂), 1.19 (t, 6H, C(OCH₂CH₃)₂, J = 7.3 Hz).

(2-methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-methanol (345)¹⁸⁴

A solution of 2,2-diethoxypropan-1-ol **344** (26.5 g, 178.61 mmol, 1 eq.), ethylene glycol (13.0 ml, 232.19 mmol, 1.3 eq.) and *para*-toluenesulfonic acid (3.4 g, 17.86 mmol, 0.1 eq.) in benzene (300 ml) was refluxed for 3 h using a Dean-Stark trap. Molecular sieves 4Å were added and the mixture was refluxed for 1 additional h without the Dean-Stark. The mixture was cooled to room temperature and filtered over celite 545®, washed with ethyl acetate, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by fractioned distillation under reduced pressure.

Colorless liquid.

B.P. = 70°C, 1mmHg.

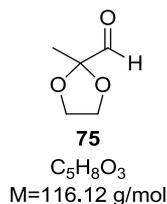
Yield 80%.

R_f(EtOAc) = 0.37.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3391, 2941, 2887, 1652, 1456, 1381, 1229, 1172, 1115, 1046, 954, 884, 862.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.01 (s, 4H, O-CH₂CH₂-O), 3.54 (d, 2H, CH₂OH, *J* = 6.8 Hz), 1.83 (t, 1H, OH, *J* = 6.8 Hz), 1.35 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 108.9 (C(OCH₂)₂), 66.4 (CH₂OH), 65.2 (O-CH₂CH₂-O), 21.3 (CH₃).

2-methyl-[1,3]dioxolane-2-carbaldehyde (75)¹⁸⁴

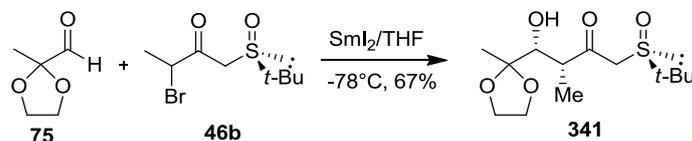
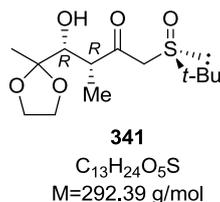
Freshly distilled DMSO (1.98 ml, 27.93 mmol, 1.1 eq.), DCC (16.00 g, 76.18 mmol, 3 eq.) and pyridine (1.02 ml, 12.7 mmol, 0.5 eq.) were successively added to a solution of (2-methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-methanol **345** in anhydrous Et₂O (51 ml) at room temperature. The mixture was stirred for 15 min at room temperature. The solution was cooled to 0°C and trifluoroacetic acid was added dropwise. The mixture was stirred for 10 min at 0°C and 4 h at room temperature. The mixture was filtered over celite 545®, rinsed with Et₂O and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified *via* distillation under reduced pressure to obtain relatively pure aldehyde. Due to its instability, the product was used as quickly as possible in the next step.

Pale yellow liquid.

B.P. = 50°C, 20 mmHg.

Yield 70%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (s, 1H, CHO), 4.10-4.00 (m, 4H, O-CH₂CH₂-O), 1.43 (s, 3H, CH₃).

IV.10 Reformatsky type asymmetric reaction between aldehyde 75 and chiral precursor 46b**General procedure for Samarium (II) iodide mediated Reformatsky-type reaction****[3*R*,4*R*,(S)*R*]-5-[1,3]dioxolane-4-hydroxy-3-methyl-1-(*t*-butylsulfinyl)-hexan-2-one (341)**

A solution of SmI_2 , freshly prepared by rapid addition of samarium powder (1.82 g, 12.09 mmol, 2.2 eq.) to a solution of diiodomethane (0.89 ml, 10.99 mmol, 2 eq.) in THF was stirred at room temperature for 2 h. The dark blue solution was cooled to -78°C and a solution of γ -bromo- β -ketosulfoxide **46b** (1.40 g, 5.49 mmol, 1 eq.) in THF (5 ml) was added dropwise *via cannula*. After 10 min at this temperature, a solution of aldehyde **75** (7.14 mmol, 1.3 eq.) in THF (5 ml) was added at -78°C . The mixture was stirred at this temperature for 2 h. The reaction was quenched by addition of hydrochloric acid 1.0 M solution (70 ml) and brine (70 ml). The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 \times 60 ml) and dichloromethane (8 \times 30 ml). The combined organic extracts were washed with saturated aqueous sodium thiosulfate solution (80 ml) and brine (80 ml). The organic phase was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography (pure EtOAc to EtOAc/MeOH 90:10).

Brown oil.

Yield 67%.

d.e. > 80%.

R_f (EtOAc/MeOH 90:10) = 0.22.

IR (neat) ν (cm^{-1}) 3287, 2983-2892, 1687, 1362, 1277, 1169, 1091, 1073, 1050, 1026, 1006, 984, 949, 905, 879.

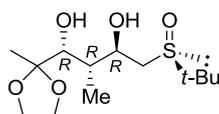
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (major diastereomer) δ 4.01-3.86 (m, 5H, O- CH_2CH_2 -O + CHOH), 3.59 (AB, 2H, $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})t\text{-Bu}$, $J_{\text{AB}} = 13.9 \text{ Hz}$ and $\Delta\nu = 11.2 \text{ Hz}$), 2.93 (q, 1H, CHCH_3 , $J = 7.1 \text{ Hz}$), 2.43 (s broad, 1H, OH), 1.39 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{OCH}_2)_2$), 1.29 (s, 9H, *t*-Bu), 1.27 (d, 3H, CHCH_3 , $J = 10.4 \text{ Hz}$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 204.3 (C=O), 110.2 (C(O-CH₂-)₂), 75.0 (CHOH), 65.0 and 64.9 (O-CH₂CH₂-O), 57.7 (CH₂S(O)), 54.1 (C(CH₃)₃), 48.6 (CHCH₃), 22.8 (C(CH₃)₃), 20.3 (CH₃C(OCH₂-)₂), 12.6 (CHCH₃).

Elementary analysis calcd. for C₁₃H₂₄O₅S : C 53.40%, H 8.27% ; found C 53.45%, H 8.14%.

IV.11 Synthesis of protected diol 74

[2*R*,3*R*,4*R*,(S)*R*]-5-[1,3]dioxolane-4-hydroxy-3-methyl-1-(*t*-butylsulfinyl)-hexan-2-ol (334)



334
C₁₄H₂₇O₅S
M=307.43 g/mol

A solution of β -ketosulfoxide **341** (1.91 g, 6.53 mmol, 1 eq.) in THF (76 ml) was added dropwise to a solution of Yb(OTf)₃ (4.86 g, 7.84 mmol, 1.2 eq) in THF (76 ml) at 0 °C. The mixture was stirred for 15 min. at 0°C, cooled to -78°C and after 30 min., DIBAL-H (15.67 ml, 15.67 mmol, 2.4 eq. 1.0 M in toluene) was added dropwise. The solution was stirred at -78°C for 2 h. The mixture was quenched with methanol (5 ml), diluted with ethyl acetate (150 ml) and saturated disodium *L*-tartrate solution (150 ml) was added. The mixture was vigorously stirred at room temperature overnight (until two clear phases were obtained). The phases were separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (8×40 ml). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography (EtOAc/MeOH 90:10).

Pale yellow oil.

Yield 95%.

R_f (EtOAc/MeOH 95:5) = 0.14.

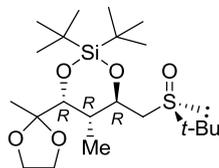
d.e. > 80%.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3401, 2979, 2938, 2889, 1463, 1369, 1220, 1172, 1095, 1076, 1039, 1002, 951.

^1H NMR (major diastereomer) (300 MHz, CDCl_3) δ 4.34 (q, 1H, CH₂CHOH, J = 5.6 Hz), 4.05-3.94 (m, 4H, O-CH₂CH₂-O), 3.88 (d, 1H, CHOH, J = 2.1 Hz), 2.69 (AB part of ABX, 2nd order, 2H, CH₂S(O)), 2.02-2.0 (m, 1H, CHCH₃), 1.33 (s, 3H, CH₃C(OCH₂-)₂), 1.27 (s, 9H, *t*-Bu), 1.09 (d, 3H, CHCH₃, J = 7.0 Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 110.7 ($\text{C}(\text{OCH}_2\text{-})_2$), 74.0 (CHOH), 72.6 (CH_2CHOH), 65.5 and 64.7 ($\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O}$), 53.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 46.2 ($\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$), 39.2 (CHCH_3), 22.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.0 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{OCH}_2\text{-})_2$), 9.4 (CHCH_3).

(+)-[4*R*,5*R*,6*R*,(S)*R*]-2,2-di-*t*-butyl-5-methyl-4-(2-methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-6-(2-*t*-butylsulfinylmethyl)-[1,3,2]dioxasilinane (74**)**



74

$\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{O}_5\text{SSi}$
 $M=447.72$ g/mol

To a solution of diol **334** (1.83 g, 6.20 mmol, 1 eq.) in DMF (36 ml) previously cooled to 0°C were successively added 2,6-lutidine (2.89 ml, 24.8 mmol, 4 eq.) and (*t*-Bu) $_2\text{Si}(\text{OTf})_2$ (2.4 ml, 7.44 mmol, 1.2 eq.). The solution was stirred for 90 min. at 0°C , hydrolyzed with a saturated solution of NaHCO_3 (123 ml) and diluted with diethyl ether (100 ml). The two phases were separated and the organic phase was washed with a saturated solution in NaHCO_3 (100 ml). The aqueous phase was extracted with diethyl ether (3×100 ml). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (EtOAc/cyclohexane 1:1 and $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 1:1) to obtain protected diol **74** as a single diastereomer.

Colorless oil.

Yield 66%.

R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 8:2) = 0.15.

d.e. > 98%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = + 34.8 (c 0.45, CHCl_3).

IR (neat) ν (cm^{-1}) 2969, 2936, 2893, 2860, 1476, 1388, 1365, 1229, 1182, 1122, 1085, 1072, 1043, 1007, 952, 897, 876, 826.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.42 (dt, 1H, $\text{CHCH}_2\text{S}(\text{O})$, $J = 8.1$ and 7.1 Hz), 4.26 (d, 1H, CH-OSi , $J = 3.0$ Hz), 4.13-3.91 (m, 4H, $\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O}$), 2.79 (AB part of ABX, 2H, $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$, $J_{\text{AB}} = 12.8$ Hz, $J_{\text{AX}} = 8.1$ Hz, $J_{\text{BX}} = 4.1$ Hz and $\Delta\nu = 51.5$ Hz), 2.28 (qt, 1H, CHCH_3 , $J = 7.3$ and 2.8 Hz), 1.34 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{OCH}_2\text{-})_2$), 1.27 (s, 9H, *t*-Bu), 1.06 (d, 3H, CHCH_3 , $J = 7.3$ Hz), 1.06 (s, 18H, $\text{Si}(\textit{t}\text{-Bu})_2$).

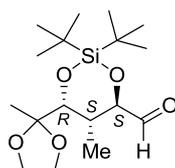
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 110.9 ($\text{C}(\text{OCH}_2\text{-})_2$), 75.9 and 75.7 ($2 \times \text{CH-OSi}$), 66.0 and 65.4 ($\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O}$), 54.8 ($\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$), 53.2 ($\text{S}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 37.1 (CHCH_3), 27.8 and 27.7

(Si(C(CH₃)₃)₂), 22.7 (S(O)C(CH₃)₃), 22.3 (CH₃C(OCH₂-)₂), 22.1 and 21.5 (Si(C(CH₃)₃)₂), 14.6 (CHCH₃).

HRMS (ESI⁺) calcd. for C₂₁H₄₂LiO₅SSi (M+Li) 441.2677 found 441.2671.

IV.12 Synthesis of methyl ketone 338

(-)-[4S,5S,6R]-2,2-di-*t*-butyl-5-methyl-6-(2-methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-[1,3,2]dioxasilinane-4-carbaldehyde (340)



340
C₁₇H₃₂O₅Si
M=344.52 g/mol

To a solution of sulfoxide **74** (962 mg, 2.21 mmol, 1 eq.) in acetonitrile (22 ml) cooled to 0 °C were successively added 2,4,6-collidine (890 μL, 6.64 mmol, 3 eq.) and trifluoroacetic anhydride (1.58 ml, 11.06 mmol, 5 eq.). The reaction mixture was stirred for 15 min. at 0 °C and hydrolyzed with a saturated solution in NaHCO₃ (20 ml). The mixture was stirred for 1 h at room temperature, the two phases were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3×60 ml). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was used in the next step without additional purification.

Colorless oil.

R_f (cyclohexane/CH₂Cl₂ 4:6) = 0.14.

d.e. > 98%.

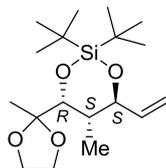
[α]_D²⁰ = -1.7 (c 1, CHCl₃).

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2970, 2937, 2894, 2861, 1737, 1477, 1388, 1376, 1365, 1230, 1138, 1117, 1085, 1054, 1005, 952, 899, 878, 826, 648.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.84 (s, 1H, CHO), 4.20 (d, 1H, CH-OSi, *J* = 1.7 Hz), 4.11-3.90 (m, 5H, O-CH₂CH₂-O + CH-OSi), 2.52 (qt, 1H, CHCH₃, *J* = 7.5 and 1.7 Hz), 1.31 (s, 3H, CH₃C(OCH₂-)₂), 1.31 (d, 3H, CHCH₃, *J* = 7.3 Hz), 1.10 and 1.06 (2 s, 18H, Si(*t*-Bu)₂).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 203.1 (CHO), 110.4 ($\text{C}(\text{OCH}_2)_2$), 85.7 and 76.8 ($2 \times \text{CH-OSi}$), 66.3 and 65.5 ($\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O}$), 33.3 (CHCH_3), 27.8 ($2 \times \text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 22.6 and 21.3 ($\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 22.0 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{OCH}_2)_2$), 14.1 (CHCH_3).

(-)-[4*R*,5*S*,6*S*]-2,2-di-*t*-butyl-5-methyl-4-(2-methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-6-vinyl-[1,3,2]dioxasilinane (346)



346

$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si}$
 $M=342.55$ g/mol

n-BuLi (0.38 ml, 0.581 mmol, 2 eq., 1.55 M in hexane) was added to a solution of methyltriphenylphosphonium bromide (232 mg, 0.639 mmol, 2.2 eq.) in THF (7 ml) previously cooled to -20°C . After 15 min., the yellow solution was cooled to -78°C and a solution of aldehyde **340** (100 mg, 0.290 mmol, 1 eq.) was added *via cannula* to the reaction mixture. After 15 min. at -78°C , the reaction was heated to room temperature and stirred for 90 min. The mixture was then hydrolyzed with a saturated solution of NH_4Cl (20 ml). The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with diethylether (3×20 ml). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography (CH_2Cl_2).

Colorless oil.

Yield 77% (two steps).

R_f (CH_2Cl_2) = 0.55.

d.e. > 98%.

$[\alpha]_D^{20}$ = -36.5 (c 1, CHCl_3)

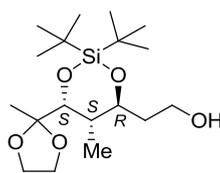
IR (neat) ν (cm^{-1}) 2972, 2937, 2893, 2861, 1477, 1388, 1375, 1364, 1228, 1118, 1071, 1053, 1007, 948, 921, 905, 877, 826, 646.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.99 (ddd, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 17.1, 10.5$ and 5.5 Hz), 5.26 (dt, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 17.1, 1.5$ Hz), 5.12 (dt, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 10.5$ and 1.5 Hz), 4.43 (ddt, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCH-OSi}$, $J = 5.5, 3.0$ and 1.5 Hz), 4.21 (d, 1H, CH-OSi , $J = 3.0$ Hz), 4.13-3.91 (m, 4H, $\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O}$), 2.01 (qt, 1H, CHCH_3 , $J = 7.3$ and 3.0 Hz), 1.33 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{OCH}_2)_2$), 1.23 (d, 3H, CHCH_3 , $J = 7.3$ Hz), 1.08 and 1.07 (2 s, 18H, $\text{Si}(t\text{-Bu})_2$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 141.1 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 113.9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 111.1 ($\text{C}(\text{OCH}_2)_2$), 80.6 and 76.1 ($2\times\text{CH-OSi}$), 65.7 and 65.4 ($\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O}$), 38.5 (CHCH_3), 27.9 and 27.8 ($\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 22.2 and 21.4 ($\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 22.2 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{OCH}_2)_2$), 14.5 (CHCH_3).

HRMS (ESI⁺) calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{LiO}_4\text{Si}$ (M+Li) 349.2381 found 349.2374.

[4*S*,5*S*,6*R*]-2-[2,2-di-*t*-butyl-5-methyl-6-(2-methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-[1,3,2]dioxasilinan-4-yl]ethanol (339)



339

$\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Si}$
M = 360.56 g/mol

A solution of 9-BBN (19.7 ml, 9.85 mmol, 5 eq., 0.5 M in THF) was added dropwise to a solution of alkene **346** (676 mg, 1.97 mmol, 1 eq.) in THF (10 ml) at room temperature. After 2 h, a solution of NaOH (3.0 M in water) (15 ml) and a solution of H_2O_2 (30% in water) were successively added to the reaction mixture and stirred for 1 additional hour. The two phases were separated, the aqueous phase was extracted with diethylether (3 \times 50 ml), the combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 9:1).

Colorless oil.

Yield 90%.

R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 9:1) = 0.25.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -34.2 (c 1, CHCl_3)

d.e. > 98%.

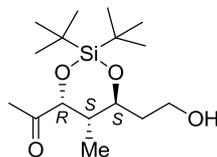
IR (neat) ν (cm^{-1}) 3390, 2935, 2894, 2860, 1477, 1387, 1375, 1363, 1229, 1133, 1117, 1070, 1052, 1004, 952, 882, 826, 646.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.23 (d, 1H, CH-OSi , $J = 2.8$ Hz), 4.21 (dt, 1H, CH-OSi , $J = 10.0$ and 3.8 Hz), 4.10-3.92, (m, 4H, $\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O}$), 3.86 (t, 2H, CH_2OH , $J = 4.9$ Hz), 2.81 (br s, 1H, OH), 1.98-1.66 (m, 3H, $\text{CHCH}_3 + \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 1.35 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{OCH}_2)_2$), 1.14 (d, 3H, CHCH_3 , $J = 7.3$ Hz), 1.08 and 1.06 (2 s, 18H, $\text{Si}(t\text{-Bu})_2$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 111.3 ($\text{C}(\text{OCH}_2)_2$), 80.0 and 77.2 ($2\times\text{CH-OSi}$), 65.4 and 65.2 ($\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O}$), 62.0 (CH_2OH), 40.0 (CHCH_3), 39.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 27.9 and 27.6 ($\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 22.3 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{OCH}_2)_2$), 21.8 and 21.6 ($\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 14.4 (CHCH_3).

HRMS (ESI⁺) calcd. for C₁₈H₃₆LiO₅Si (M+Li) 367.2487 found 367.2480.

(-)-[4*R*,5*S*,6*S*]-1-[2,2-di-*t*-butyl-6-(2-hydroxyethyl)(5-methyl-[1,3,2]dioxasilinan-4-yl)]-ethanone (347**)**



347

C₁₆H₃₂O₄Si
M= 316.51 g/mol

To a solution of dioxolane **339** (209 mg, 0.58 mmol, 1 eq.) in a mixture of CH₂Cl₂/Hexane (1:3) (6 ml) was added dropwise at 0 °C formic acid (222 μL, 5.80 mmol, 10 eq.). After 15 min., a new amount of formic acid (111 μL, 2.90 mmol, 5 eq.) was added. After 1 h formic acid (111 μL, 2.90 mmol, 5 eq.) was added. After 1 h, the reaction was hydrolyzed with a saturated solution of NaHCO₃ and diluted with EtOAc (10 ml). The two phases were separated, the organic phase was washed with a saturated solution in NaHCO₃ (5 ml) and brine (5 ml), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (CH₂Cl₂/Et₂O 9:1).

Colorless oil.

Yield 81%.

R_f (CH₂Cl₂/Et₂O 9:1) = 0.28.

[α]_D²⁰ = -29.7 (c 1, CHCl₃)

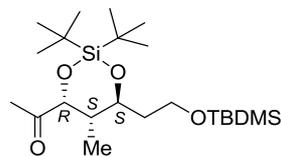
d.e. > 98%.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3420, 2934, 2891, 2860, 1722, 1475, 1364, 1353, 1125, 1055, 1003, 936, 852, 824, 787, 646.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.48 (d, 1H, CH₃C(O)CH-OSi, *J* = 5.1 Hz), 4.43 (m, 1H, CHOSi), 3.90-3.84 (m, 2H, CH₂-OH), 2.85 (m, 1H, OH), 2.30 (s, 3H, CH₃C=O), 2.25-2.17 (m, 1H, CHCH₃), 1.88-1.65 (m, 2H, CH₂CH₂OH), 1.05 (s, 18H, Si(*t*-Bu)₂), 0.93 (d, 3H, CHCH₃, *J* = 7.2 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 208.9 (C=O), 79.0 and 76.7 (2×CH-OSi), 61.7 (CH₂OH), 40.2 (CHCH₃), 37.8 (CH₂CH₂OH), 28.8 (CH₃C=O), 27.4 (2 × Si(C(CH₃)₃)₂), 21.6 and 21.1 (Si(C(CH₃)₃)₂), 13.3 (CHCH₃).

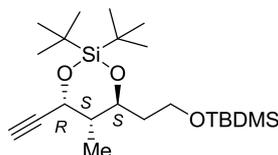
HRMS (ESI⁺) calcd. for C₁₆H₃₂LiO₄Si (M+Li) 323.2225 found 323.2228.

(-)-[4*R*,5*S*,6*S*]-1-{2,2-di-*t*-butyl-6-[2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-ethyl]-5-methyl-[1,3,2]dioxasilinan-4-yl}-ethanone (338)**338**C₂₂H₄₆O₄Si₂

M= 430.77 g/mol

A solution of primary alcohol **347** (233 mg, 0.74 mmol, 1 eq.), *t*-butyldimethylsilylchloride (171 mg, 1.10 mmol, 1.5 eq.) and imidazole (127 mg, 1.84 mmol, 2.5 eq.) in DMF (5 ml) was stirred during 3 h at room temperature. The reaction mixture was diluted with diethyl ether (50 ml) and washed with water (25 ml) and brine (25 ml). The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (CH₂Cl₂).

Colorless oil.**Yield** 81%.**R_f** (CH₂Cl₂) = 0.27.**d.e.** > 98%.**[α]_D²⁰** = -22.5 (c 1, CHCl₃).**IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2934, 2888, 2859, 1725, 1474, 1255, 1128, 1099, 1059, 1006, 938, 825, 774, 713, 646.**¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 4.50 (d, 1H, CH₃C(O)CH-OSi, *J* = 4.5 Hz), 4.19 (q, 1H, CHOSi, *J* = 4.5 Hz), 3.87-3.73 (m, 2H, CH₂-OTBDMS), 2.29 (s, 3H, CH₃C=O), 2.19-2.07 (m, 1H, CHCH₃), 1.85-1.66 (m, 2H, CH₂CH₂OTBDMS), 1.06 and 1.04 (2 s, 18 H, Si(*t*-Bu)₂), 0.99 (d, 3H, CHCH₃, *J* = 7.2 Hz), 0.91 (s, 9H, Si(CH₃)₂*t*-Bu), 0.08 (s, 6H, Si(CH₃)₂*t*-Bu).**¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 210.8 (C=O), 78.9 and 73.9 (2×CH-OSi), 59.5 (CH₂OTBDMS), 40.1 (CH₂CH₂OTBDMS), 39.6 (CHCH₃), 28.3 (CH₃C=O), 27.7 and 27.6 (SiC(CH₃)₃)₂, 26.0 (C(CH₃)₃ of TBDMS), 21.6 and 21.5 (SiC(CH₃)₃)₂, 18.3 (C(CH₃)₃ of TBDMS), 13.8 (CHCH₃), -5.3 (Si(CH₃)₂*t*-Bu).**HRMS** (ESI⁺) calcd. for C₂₂H₄₆LiO₄Si₂ (M+Li) 437.3090 found 437.3082.

IV.13 Synthesis of (Z)-trisubstituted alkene 336**(-)-[4*S*,5*S*,6*R*]-2,2(di-*t*-butyl-4-[2-(*t*-butyldimethylsilanyloxy)-ethyl]-6-ethynyl-5-methyl-[1,3,2]dioxasilinane (349)****349**

$C_{22}H_{44}O_3Si_2$
 $M=412.75$ g/mol

Sodium bis(trimethylsilyl)amide (0.59 ml, 0.588 mmol, 1.2 eq., 1.0 M in THF) was added dropwise to a solution of ketone **336** (211 mg, 0.490 mmol, 1 eq.) in THF (6 ml) at -78°C . After 30 min., diethyl chlorophosphate (100 μL , 0.686 mmol, 1.4 eq.) was added and the solution was stirred at -78°C for 1 h. *t*-Butyllithium (1.3 ml, 2.20 mmol, 4.5 eq., 1.7 M in pentane) was added to the reaction and the mixture was stirred for 45 min. The reaction was quenched by addition of methanol (2 ml) and the resulting solution was poured into diethylether (20 ml), washed with water (10 ml) and brine (10 ml), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (cyclohexane/ CH_2Cl_2 1:1).

Colorless oil.

Yield 73%.

R_f (cyclohexane/ CH_2Cl_2) = 0.72.

d.e. > 98%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -62.0 (c 1, CHCl_3).

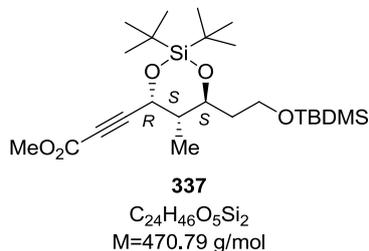
IR (neat) ν (cm^{-1}) 2957, 2933, 2886, 2859, 1474, 1255, 127, 1085, 1060, 1005, 965, 951, 939, 888, 825, 774, 714, 648.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.73 (dd, 1H, $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CH}$, $J = 5.1$ and 2.3 Hz), 4.18 (td, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{OTBDMS}$, $J = 9.6$ and 2.6 Hz), 3.83 (t, 2H, $\text{CH}_2-\text{OTBDMS}$, $J = 6.7$ Hz), 2.47 (d, 1H, $\text{HC}\equiv\text{C}$, $J = 2.2$ Hz), 2.15-2.04 (m, 1H, CHCH_3), 1.92-1.80 and 1.61-1.48 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBDMS}$), 1.07 and 1.00 (2 s, 18H, $\text{Si}(t\text{-Bu})_2$), 0.92 (s, 9H, *t*-Bu of TBDMS), 0.88 (d, 3H, CHCH_3 , $J = 1.0$ Hz), 0.08 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2t\text{-Bu}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 82.4 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 74.6 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 71.1 and 69.1 ($2\times\text{CH}-\text{OSi}$), 59.2 (CH_2OTBDMS), 41.4 (CHCH_3), 38.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBDMS}$), 27.4 and 27.3 ($\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 26.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$ of TBDMS), 21.4 and 20.2 ($\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 18.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$ of TBDMS), 13.7 (CHCH_3), -5.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2t\text{-Bu}$).

HRMS (ESI⁺) calcd. for C₂₂H₄₄LiO₃Si₂ (M+Li) 419.2984 found 419.2992.

(-)-[4*R*,5*S*,6*S*]-{2,2-di-*t*-butyl-6-[2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-ethyl]-5-methyl-[1,3,2]dioxasilinan-4-yl}-propionic acid methyl ester (337**)**



To a solution of alkyne **349** (141 mg, 0.342 mmol, 1 eq.) in THF (4 ml) was added *t*-butyllithium (220 μL, 0.376 mmol, 1.1 eq., 1.7 M in pentane) at -78°C and the mixture was stirred for 1 h. Methyl chloroformate (40 μL, 0.512 mmol, 1.5 eq.) was added and the resultant solution was warmed up to room temperature over 1 h. and stirred for 4 h. at room temperature. The reaction mixture was diluted with diethyl ether (5 ml), washed with water (5 ml) and brine (5 ml), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography (cyclohexane/CH₂Cl₂ 1:1).

Colorless oil.

Yield 80%.

R_f (cyclohexane/CH₂Cl₂ 1:1) = 0.23.

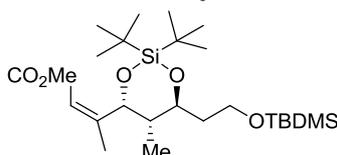
[α]_D²⁰ = -77.0 (c 1, CHCl₃)

d.e. > 98%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.83 (d, 1H, CH-C≡C-CO₂Me, *J* = 5.3 Hz), 4.16 (td, 1H, CH(CH₂)₂OTBDMS, *J* = 9.6 and 2.5 Hz), 3.83 (t, 2H, CH₂-OTBDMS, *J* = 6.5 Hz), 3.78 (s, 3H, C(O)OCH₃), 2.21-2.13 (m, 1H, CHCH₃), 1.91-1.81 and 1.61-1.50 (m, 2H, CH₂CH₂OTBDMS), 1.05-1.00 (2 s, 18H, Si(*t*-Bu)₂), 0.92 (s, 9H, Si(CH₃)₂*t*-Bu), 0.89 (d, 3H, CHCH₃, *J* = 7.0 Hz), 0.08 (s, 6H Si(CH₃)₂*t*-Bu).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 153.7 (C=O), 86.3 (C≡C-CO₂Me), 78.1 (C≡C-CO₂Me), 71.5 and 69.1 (2×CH-OSi), 58.9 (CH₂OTBDMS), 52.6 (OCH₃), 41.5 (CHCH₃), 38.0 (CH₂CH₂OTBDMS), 27.3 and 27.2 (Si(C(CH₃)₃)₂), 25.9 (C(CH₃)₃ of TBDMS), 21.4 and 20.2 (Si(C(CH₃)₃)₂), 18.2 (C(CH₃)₃ of TBDMS), 13.6 (CHCH₃), -5.3 (Si(CH₃)₂*t*-Bu).

HRMS (ESI⁺) calcd. for C₂₄H₅₆LiO₅Si₂ (M+Li) 477.3039 found 477.3045.

(-)-(Z)-[4R,5S,6S]-3-{2,2-di-*t*-butyl-6-[2-(*t*-butyldimethylsilanyloxy)-ethyl]-5-methyl-[1,3,2]dioxasilinan-4-yl}but-2-enoic acid methyl ester (336)

336
 $C_{25}H_{50}O_5Si_2$
 $M=486.83$ g/mol

For this reaction, THF was degased *via* Freeze, pump, thaw cycle and CuI was purified by *soxhlet* distillation.

To a suspension of CuI (247.7 mg, 1.30 mmol, 3.3 eq.) in THF (6.3 ml) cooled to 0°C was added methylolithium (1.47 ml, 2.36 mmol, 6 eq., 1.6 M in diethyl ether). The resulting colorless solution was stirred at 0 °C for 1 h. The mixture was cooled to -25 °C. The methyl cuprate was added to a solution of alkyne **337** (185.3 mg, 0.394 mmol, 1 eq.) cooled to -25°C with syringes previously cooled with dry ice while being isolated from moisture. The resulting pale yellow solution was stirred at -20°C for 2 h. The reaction was quenched by addition of saturated aqueous NH₄Cl solution, saturated aqueous NH₄OH solution and water (1:1:1, 10 ml). The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3×10 ml), the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography (cyclohexane/CH₂Cl₂ 1:1).

Colorless oil.

Yield 73%.

R_f (cyclohexane/CH₂Cl₂ 1:1) = 0.21.

d.e. > 98%.

Z/E ratio : 98:2.

[α]_D²⁰ (c 1.15, CHCl₃) = -28.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.06 (d, 1H, CHCO₂CH₃, *J* = 4.5 Hz), 5.72 (t, 1H, CHC(CH₃)=CHCO₂Me, *J* = 1.3 Hz), 4.06 (q, 1H, CH(CH₂)₂OTBDMS, *J* = 4.1 Hz), 3.91-3.75 (m, 2H, CH₂OTBDMS), 3.67 (s, 3H, C(O)OCH₃), 2.18-2.06 (m, 1H, CHCH₃), 2.09 (d, 3H, C(CH₃)=CHCO₂Me, *J* = 0.9 Hz), 1.98-1.78 (m, 2H, CH₂CH₂OTBDMS), 1.08 and 1.05 (2 s, 18H, Si(*t*-Bu)₂), 0.99 (d, 3H, CHCH₃, *J* = 7.5 Hz), 0.91 (s, 9H, Si(CH₃)₂*t*-Bu), 0.09 and 0.08 (2 s, 6H, Si(CH₃)₂*t*-Bu).

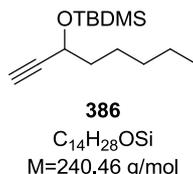
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.9 (C=O), 163.2 (=C-CH₃), 115.4 (CHCO₂Me), 74.9 and 71.3 (2×CH-OSi), 59.6 (CH₂OTBDMS), 50.9 (CO₂CH₃), 40.9 (CH₂CH₂OTBDMS), 40.3 (CHCH₃), 27.9 and 27.7 (Si(C(CH₃)₃)₂), 26.0 (C(CH₃)₃ of TBDMS), 21.8 and 21.7

(Si(C(CH₃)₃)₂), 21.7 (=C-CH₃), 18.4 (C(CH₃)₃ of TBDMS), 14.3 (CHCH₃), -5.3 (Si(CH₃)₂*t*-Bu).

HRMS (ESI⁺) calcd. for C₂₅H₅₀LiO₅Si₂ (M+Li) 493.3352 found 493.3351.

IV.14 Synthesis of model compound 356

tert-butyldimethyl(oct-1-yn-yloxy)silane (**386**)



A solution of octynol (4g, 31.70 mmol, 1eq.), imidazole (5.4 g, 79.25 mmol, 2.5 eq.) and *t*-butyldimethylsilylchloride (7.2 g, 47.50 mmol, 1.5 eq.) in DMF (210 ml) was stirred at room temperature for a period of 4 h. The mixture was diluted with diethyl ether (100 ml), washed with H₂O (100 ml) and brine (100 ml). The organic phase was dried over Na₂SO₄ filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography (cyclohexane/CH₂Cl₂ 7:3).

Pale yellowish oil.

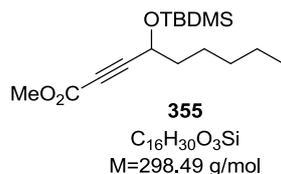
Yield 97%.

R_f (cyclohexane/CH₂Cl₂ 7:3) = 0.25.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.33 (td, 1H, CHOTBDMS, *J* = 6.3 Hz and 1.8 Hz), 2.36 (d, 1H, C≡CH, *J* = 2.1 Hz), 1.71-1.63 (m, 2H, CH₂CHOTBDMS), 1.45-1.27 (m, 6H, (CH₂)₃CH₂CHOTBDMS), 0.93-0.91 (m, 3H, CH₃), 0.90 (s, 9H, *t*-Bu), 0.13 and 0.12 (2 s, 6H, Si(CH₃)₂*t*-Bu).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 85.7 (C≡C-H), 76.9 (C≡C-H), 62.7 (CHOTBDMS), 38.5 (CH₂CHOTBDMS), 31.4 (CH₂), 25.9 (C(CH₃)₃), 24.8 and 22.5 (2×CH₂), 18.1 (C(CH₃)₃), 13.9 (CH₃), -4.2 and -4.8 (Si(CH₃)₂*t*-Bu).

HRMS (ESI⁺) calcd. for C₁₄H₂₈OSiNa (M+Na) 263.181, found 263.183.

Methyl 4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)non-2-ynoate (355)

Butyllithium (5.8 ml, 9.25 mmol, 1.1 eq, 1.6 M in hexanes) was added dropwise to a solution of protected octynol **386** (2.02 g, 8.41 mmol, 1 eq.) in THF (74 ml) cooled to -78°C . The mixture was stirred for 1 h at this temperature. Then, methyl chloroformate was added and the solution was warmed to room temperature over 2 h and stirred at room temperature for two additional hours. The reaction mixture was diluted with diethyl ether (50 ml) and washed with a saturated solution in NaHCO_3 (50 ml), H_2O (50 ml) and brine (50 ml). The organic phase was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography (cyclohexane/ CH_2Cl_2 6:4).

Colorless oil.

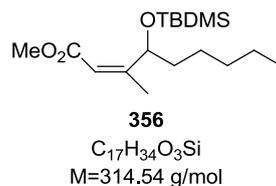
Yield 76%.

R_f (cyclohexane/ CH_2Cl_2 6:4) = 0.34.

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.43 (t, 1H, CHOTBDMS , $J = 6.3$ Hz), 3.23 (s, 3H, C(O)OCH_3), 1.73-1.66 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CHOTBDMS}$), 1.44-1.25 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CHOTBDMS}$), 0.92-0.89 (m, 3H, CH_3), 0.88 (s, 9H, *t*-Bu), 0.13 and 0.09 (2 s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{t-Bu}$).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 154.0 (C=O), 89.3 ($\text{C}\equiv\text{C-CO}_2\text{Me}$), 75.6 ($\text{C}\equiv\text{C-CO}_2\text{Me}$), 62.6 (CHOTBDMS), 52.6 (OCH_3), 37.7 ($\text{CH}_2\text{CHOTBDMS}$), 31.3 (CH_2), 25.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.6 and 22.5 ($2\times\text{CH}_2$), 18.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 13.2 (CH_3), -4.6 and -5.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{t-Bu}$).

HRMS calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{Na}_1\text{O}_3\text{Si}_1$ ($\text{M}+\text{Na}$) 321.186 found 321.187.

(Z)-methyl 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methylnon-2-enoate (356)

To a suspension of CuI (452 mg, 2.38 mmol, 3.3 eq.) in THF (11.6 ml) cooled to 0 °C was added methyllithium (2.7 ml, 4.32 mmol, 6 eq., 1.6 M in diethyl ether). The resulting colorless solution was stirred at 0 °C for 1 h. The mixture was cooled to -25 °C. The methyl cuprate was added to a solution of alkyne **355** (214 mg, 0.720 mmol, 1 eq.) cooled to -25 °C with syringes previously cooled with dry ice while being isolated from moisture. The resulting pale yellow solution was stirred at -20 °C for 2 h. The reaction was quenched by addition of saturated aqueous NH₄Cl solution, saturated aqueous NH₄OH solution and water (1:1:1, 10 ml). The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3×10 ml), the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

Colorless oil.

Yield 96%.

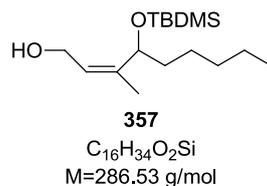
R_f (Cyclohexane/CH₂Cl₂ 1:1) = 0.3.

Z/E ratio : 98:2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.61 (s, 1H, C(CH₃)=CHCO₂CH₃), 5.58-5.54 (m, 1H, CHOTBDMS), 3.67 (s, 3H, C(O)OCH₃), 1.87 (d, 3H, C(CH₃)=CHCO₂CH₃, *J* = 1.5 Hz), 1.57-1.51 (m, 2H, CH₂CHOTBDMS), 1.43-1.25 (m, 6H, (CH₂)₃CH₂CHOTBDMS), 0.93-0.90 (m, 3H, CH₃), 0.88 (s, 9H, *t*-Bu), 0.05 and -0.023 (2 s, 6H, Si(CH₃)₂*t*-Bu).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.2 (C=O), 163.6 (=C-CH₃), 114.8 (CHCO₂Me), 69.7 (CHOTBDMS), 50.9 (OCH₃), 36.5 (CH₂CHOTBDMS), 31.7 (CH₂), 26.9 (C(CH₃)₃), 25.8 and 25.3 (2×CH₂), 22.6 (=C-CH₃), 18.6 (C(CH₃)₃), 14.0 (CH₃), -5.0 (Si(CH₃)₂*t*-Bu).

Elementary analyses calcd. for C₁₇H₃₄O₃Si, C 64.92%, H 10.90% found C 65.08%, H 10.90%.

(Z)-4-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-3-methylnon-2-en-1-ol (357)

To a solution of ester **356** (413 mg, 1.31 mmol, 1 eq.) in THF (3.6 ml) cooled to -78°C was added DIBAL-H (3.29 ml, 3.29 mmol, 2.5 eq., 1.0 M in toluene). The resulting mixture was stirred for 2 h at this temperature. The reaction was quenched with methanol (10 ml), diluted with ethyl acetate (100 ml) and saturated disodium *L*-tartrate solution was added (100 ml). The mixture was vigorously stirred at room temperature overnight (until two clear phases were obtained). The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3×50 ml). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography (CH₂Cl₂/cyclohexane 7:3).

Colorless oil.

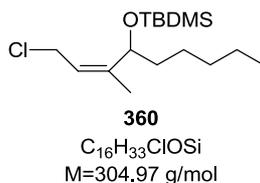
Yield 82%.

R_f (CH₂Cl₂/cyclohexane 7:3) = 0.45.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.33 (t, 1H, C(CH₃)=CHCH₂OH, $J = 6.6$ Hz), 4.38 (t, 1H, CHOTBDMS, $J = 7.2$ Hz), 4.13 (AB part of ABX, 2H, C(CH₃)=CHCH₂OH, $J_{AB} = 20.1$ Hz, $J_{AX} = 12.9$ Hz, $J_{BX} = 7.5$ Hz, $\Delta\nu = 36.8$ Hz), 1.67 (s, 3H, C(CH₃)=CHCH₂OH), 1.61-1.52 (m, 2H, CH₂CHOTBDMS), 1.40-1.15 (m, 6H, (CH₂)₃CH₂CHOTBDMS), 1.11-1.02 (m, 3H, CH₃), 0.86 (s, 9H, *t*-Bu), 0.02 and -0.02 (2 s, 6H, Si(CH₃)₂*t*-Bu).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.1 (=C-CH₃), 124.3 (CHCH₂OH), 70.9 (CHOTBDMS), 58.7 (CH₂OH), 36.5 (CH₂CHOTBDMS), 31.8 (CH₂), 25.8 (C(CH₃)₃), 25.5 and 22.6 (2×CH₂), 18.4 (C(CH₃)₃), 14.0 (CH₃), -4.8 and -5.0 (Si(CH₃)₂*t*-Bu).

HRMS calcd. for C₁₆H₃₄NaO₂Si (M+Na) 309.223 found 309.221.

(Z)-tert-butyl(1-chloro-3-methylnon-2-en-4-yloxy)dimethylsilane (360)

Dimethylsulfide (38.8 μ L, 0.53 mmol, 1.6 eq.) was added dropwise to a solution of *N*-chlorosuccinimide (57.5 mg, 0.43 mmol, 1.3 eq.) in dichloromethane (1.2 ml) cooled to -40 $^{\circ}$ C. The mixture was stirred 10 min. at 0 $^{\circ}$ C and a white precipitate was observed. Then, the reaction mixture was cooled to -40 $^{\circ}$ C and a solution of allylic alcohol **357** (95 mg, 0.33 mmol, 1 eq.) in dichloromethane (0.2 ml) was added *via cannula*. The mixture was warmed to 0° C over 1 h, stirred at 0 $^{\circ}$ C during 2 h and stirred at room temperature during 1 h. The reaction mixture was quenched with brine (5 ml) at 0° C. The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3×10 ml). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in mixture hexane/H₂O 4:1 (25 ml), the two phases were separated and the aqueous phase was extracted with hexane (3×10 ml). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give the allylic chloride as a colorless oil which would be used in the next step without any additional purification.

Colorless oil.

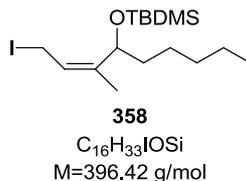
Yield 85 %.

R_f (CH₂Cl₂/cyclohexane 7:3) = 0.26.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.39 (t, 1H, C(CH₃)=CHCH₂Cl, J = 8.1 Hz), 4.48-4.44 (m, 1H, CHOTBDMS), 4.27 (AB part of ABX, 2H, C(CH₃)=CHCH₂Cl, J_{AB} = 20.1 Hz, J_{AX} = 11.7 Hz, J_{BX} = 8.7 Hz, $\Delta\nu$ = 17.9 Hz), 1.73 (s, 3H, C(CH₃)=CHCH₂Cl), 1.65-1.56 (m, 2H, CH₂CHOTBDMS), 1.41-1.23 (m, 6H, (CH₂)₃CH₂CHOTBDMS), 1.18-1.10 (m, 3H, CH₃), 0.89 (s, 9H, *t*-Bu), 0.07 and 0.02 (2 s, 6H, Si(CH₃)₂*t*-Bu).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 144.9 (=C-CH₃), 120.9 (CHCH₂Cl), 70.4 (CHOTBDMS), 39.8 (CH₂Cl), 36.6 (CH₂CHOTBDMS), 36.4 (CH₂), 26.0 (C(CH₃)₃), 25.4 and 22.6 (2 \times CH₂), 18.3 (=C-CH₃), 17.5 (C(CH₃)₃), 14.0 (CH₃), -4.8 and -5.0 (Si(CH₃)₂*t*-Bu).

Elementary analyses calcd. for C₁₆H₃₃ClOSi, C 63.01% H 10.91%, found, C 63.45% H 11.02%.

(Z)-tert-butyl(1-iodo-3-methylnon-2-en-4-yloxy)dimethylsilane (358)

To a solution of allylic chloride **360** (78.1 mg, 0.256 mmol, 1eq.) in dry acetone (2.2 ml) was added NaI (153.5 mg, 1.02 mmol, 4 eq.) at room temperature. After 1 h 30 at this temperature the solution was concentrated under reduced pressure. The residue was filtered on a short pad of neutral alumina (ACOEt/hexane 3:7) to give the unstable iodide which would be quickly used in the next step.

Pale yellowish oil.

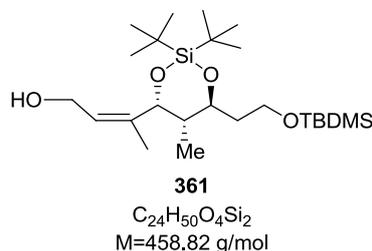
Yield 97%.

R_f (AcOEt/Hexane 3:7) = 0.2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.67 (t, 1H, C(CH₃)=CHCH₂I, J = 17.4 Hz), 4.49 (td, 1H, CHOTBDMS, J = 8.4 and 4.5 Hz), 3.94 (d, 2H, C(CH₃)=CHCH₂I, J = 10.5 Hz), 2.04 (s, 3H, C(CH₃)=CHCH₂I), 1.68-1.57 (m, 2H, CH₂CHOTBDMS), 1.41-1.26 (m, 6H, (CH₂)₃CH₂CHOTBDMS), 1.14-1.10 (m, 3H, CH₃), 0.89 (s, 9H, *t*-Bu), 0.08 and 0.02 (2 s, 6H, Si(CH₃)₂*t*-Bu).

IV.15 Synthesis of “west” part : allylic iodide 73

(-)-(Z)-3((4*R*,5*S*,6*S*)-2,2-di-*tert*-butyl-6-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-5-methyl-1,3,2-dioxasilinan-4-yl)but-2-en-1-ol (361)



To a solution of ester **336** (65.2 mg, 0.134 mmol, 1 eq.) in THF (0.4 ml) cooled to –78°C was added DIBAL-H (335 μL, 0.335 mmol, 2.5 eq., 1.0 M in toluene). The resulting mixture was stirred for 2 h at this temperature. The reaction was quenched with methanol (1 ml); diluted with ethyl acetate (5 ml) and saturated disodium *L*-tartrate solution was added (5 ml). The mixture was vigorously stirred at room temperature overnight (until two clear phases were obtained). The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3×10 ml). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography (CH₂Cl₂).

Colorless oil.

Yield 81%.

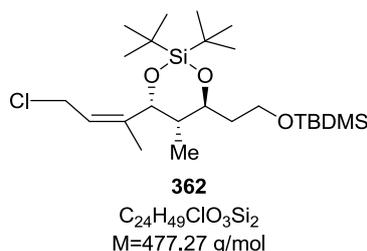
R_f (CH₂Cl₂) = 0.33.

[α]_D²⁰ (c 0.5, CHCl₃) = -18.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.57 (t, 1H, CHCH₂OH, *J* = 6.6 Hz), 4.98 (d, 1H, CHC(CH₃)=CHCH₂OH, *J* = 4.5 Hz), 4.18 (t, 2H, CHCH₂CH₂OTBDMS, *J* = 5.7 Hz), 4.12-4.06 (m, 1H, CHCH₂CH₂OTBDMS), 3.86-3.73 (m, 2H, CH₂OH), 1.95-1.84 (m, 1H, CHCH₃), 1.77-1.70 (m, 2H, CHCH₂CH₂OTBDMS), 1.75 (s, 3H, C(CH₃)=CHCH₂OH), 1.06 and 1.03 (2 s, 18H, *t*-Bu), 0.94 (d, 3H, CH₃, *J* = 7.2 Hz), 0.89 (s, 9H, *t*-Bu of TBDMS), 0.05 (s, 6H, Si(CH₃)₂*t*-Bu).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 139.6 (=C-CH₃), 127.3 (CHCH₂OH), 74.6 and 74.4 (2×CH-OSi), 60.0 (CH₂OH), 59.0 (CH₂OTBDMS), 41.3 (CHCH₃), 41.0 (CH₂CH₂OTBDMS), 28.3 and 28.2 (Si(C(CH₃)₃)₂), 26.4 (C(CH₃)₃ of TBDMS), 22.2 and 22.1 (Si(C(CH₃)₃)₂), 22.0 (=C-CH₃), 18.7 (C(CH₃)₃ of TBDMS), 14.1 (CHCH₃), -4.9 (Si(CH₃)₂*t*-Bu).

HRMS (ESI⁺) calcd. for C₂₄H₅₀Na₁O₄Si₂ (M+Na) 481.313 found 481.314.

[4*S*,5*S*,6*R*]-2,2-di-*tert*-butyl-4-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-6-((*Z*)-4-chlorobut-2-en-2-yl)-5-methyl-1,3,2-dioxasilinane (362)

Dimethylsulfide (13.3 μ L, 0.18 mmol, 1.6 eq.) was added dropwise to a solution of *N*-chlorosuccinimide (19.6 mg, 0.15 mmol, 1.3 eq.) in dichloromethane (0.4 ml) cooled to -40°C . The mixture was stirred 10 min. at 0°C and a white precipitate was observed. Then, the reaction mixture was cooled to -40°C and a solution of allylic alcohol **361** (51.7 mg, 0.11 mmol, 1 eq.) in dichloromethane (0.2 ml) was added *via cannula*. The mixture was warmed to 0°C over 1 h, stirred at 0°C during 2 h and stirred at room temperature during 1 h. The reaction mixture was quenched with brine (5 ml) at 0°C . The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3×10 ml). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in mixture hexane/ H_2O 4:1 (25 ml), the two phases were separated and the aqueous phase was extracted with hexane (3×10 ml). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give the allylic chloride which would be used in the next step without any additional purification.

Colorless oil.

Yield 79%.

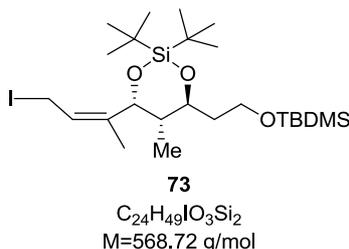
R_f (CH_2Cl_2 /hexane 7:3) = 0.40.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (c 0.44, CHCl_3) = -25

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.53 (t, 1H, CHCH_2Cl , $J = 8.1$ Hz), 5.11 (d, 1H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2\text{Cl}$, $J = 6.3$ Hz), 4.27-4.17 (m, 3H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OTBDMS} + \text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OTBDMS}$), 3.86 (d, 2H, CH_2Cl , $J = 5.7$ Hz), 2.12 (q, 1H, CHCH_3 , $J = 7.2$ Hz), 1.83 (s, 3H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2\text{Cl}$), 1.81-1.75 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OTBDMS}$), 1.06 and 1.03 (2 s, 18H, *t*-Bu), 0.94 (d, 3H, CHCH_3 , $J = 7.2$ Hz), 0.89 (s, 9H, *t*-Bu of TBDMS), 0.05 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ *t*-Bu).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 141.4 ($=\text{C}-\text{CH}_3$), 123.8 (CHCH_2Cl), 77.8 and 73.1 ($2 \times \text{CH}-\text{OSi}$), 61.7 (CH_2Cl), 59.6 ($\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OTBDMS}$), 41.7 (CHCH_3), 41.2 ($\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OTBDMS}$), 27.9 and 27.5 ($\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 26.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$ of TBDMS), 21.9 and 21.7 ($\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 21.3 ($=\text{C}-\text{CH}_3$), 18.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$ of TBDMS), 14.2 (CHCH_3), -5.27 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ *t*-Bu).

HRMS calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{49}\text{Na}_1\text{Cl}_1\text{O}_3\text{Si}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$) 501.278 found 501.280.

[4*S*,5*S*,6*R*]-2,2-di-*tert*-butyl-4-(2-*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-6-((*Z*)-4-iodobut-2-en-2-yl)-5-methyl-1,3,2-dioxasilinane (73)

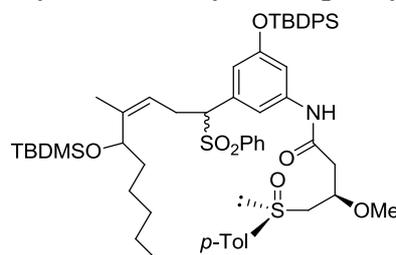
To a solution of allylic chloride **362** (42.5 mg, 0.089 mmol, 1 eq.) in dry acetone (0.8 ml) was added NaI (53.3 mg, 0.356 mmol, 4 eq.) at room temperature. After 1 h 30 at this temperature, the solution was concentrated under reduced pressure. The residue was filtered on a short pad of neutral alumina (EtOAc/hexane 3:7) to give the unstable iodide which would be quickly used in the next step.

Pale yellowish oil.

Yield 52%.

R_f (EtOAc/hexane 3:7) = 0.8.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.61 (t, 1H, CHCH₂I, *J* = 8.4 Hz), 5.08 (d, 1H, CHC(CH₃)=CH₂I, *J* = 4.5 Hz), 4.23-4.16 (m, 2H, CHCH₂CH₂OTBDMS), 4.14-3.98 (m, 1H, CHCH₂CH₂OTBDMS), 3.88-3.71 (m, 2H, CH₂I), 2.07-1.91 (m, 1H, CHCH₃), 1.80-1.72 (m, 2H, CHCH₂CH₂OTBDMS), 1.74 (s, 3H, CHC(CH₃)=CH₂I), 1.07 and 1.06 (2 s, 18H, *t*-Bu), 0.99 (d, 3H, CHCH₃, *J* = 7.5 Hz), 0.90 (s, 9H, *t*-Bu of TBDMS), 0.06 (s, 6H, Si(CH₃)₂*t*-Bu).

IV.16 Nucleophilic substitution between model compound 358 and sulfone 76**(3R)-N-(3-((Z)-5-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-4-methyl-1-(phenylsulfonyl)dec-3-enyl)-5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)phenyl)-3-methoxy-4-((*S*)-*p*-tolylsulfinyl)butanamide (373)****373**C₅₇H₇₇NO₇S₂Si₂

M=1008.53 g/mol

To a solution of sulfone **76** (46.5 mg, 0.063 mmol, 1 eq.) and freshly prepared allylic iodide **358** (27.4 mg, 0.069 mmol, 1.1 eq.) in THF (1.1 ml) cooled to -78°C was added NaHMDS (189 μl , 0.189 mmol, 3 eq., 1.0 M in THF) dropwise. The solution immediately turned flashy yellow and was progressively warmed to -10°C over a period of 3 h. The reaction mixture was quickly poured into a vigorously stirred mixture of pH 7 buffer (prepared by mixing 500 ml of KH_2PO_4 0.1 M aqueous solution and 290 ml of NaOH 0.1 M aqueous solution) and diethyl ether (1/1, 10 ml) cooled to 0°C . The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3×10 ml). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1:1) to give the coupling product as a complex mixture of diastereomers.

Pale yellowish oil.

Yield 83%.

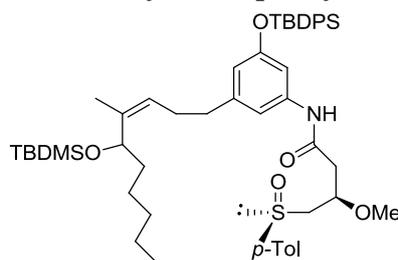
R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1:1) = 0.6.

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) (mixture of diastereomers) δ 7.98, 7.95 (2 s, 1H, NH), 7.64 (m, 4H, CH^{Ar}), 7.55-7.30 (m, 15H, CH^{Ar}), 7.14, 7.11 (2 s, 1H, CH^{Ar}), 6.79, 6.77 (2 s, 1H, CH^{Ar}), 6.24, 6.21 (2 s, 1H, CH^{Ar}), 4.54-4.53 (m, 1H, CHSO_2Ph), 4.32-4.26 (m, 1H, CHOTBS), 4.21-4.13 (m, 1H, CHOMe), 3.67-3.57 (m, 1H, $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CHSO}_2\text{Ph}$), 3.50 (s, 3H, OCH_3), 3.02-2.86 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$), 2.74-2.68 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2.49-2.32 (m, 6H, $\text{CH}_3^{\text{p-Tol}}$ + $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ + $\text{CH}_2\text{CHSO}_2\text{Ph}$), 1.49 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CHSO}_2\text{Ph}$), 1.33-1.16 (m, 11H, $\text{CH}(\text{OTBS})(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.07 and 0.85 (2 s, 18H, *t*-Bu), -0.02 and -0.11 (2 s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{t-Bu}$).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.4 ($\text{C}=\text{O}$), 156.2, 142.1, 140.7 (C^{Ar}), 139.0 and 138.7 ($=\text{C}-\text{CH}_3$), 138.9, 138.2, 137.6 (C^{Ar}), 135.7, 133.5 (CH^{Ar}), 132.5 (C^{Ar}), 131.3, 130.4, 129.1, 128.8, 127.9, 124.0 (CH^{Ar}), 123.9 and 123.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CHSO}_2\text{Ph}$), 118.8, 118.6, 112.2

(CH^{Ar}), 73.1 and 72.8 (CHOTBDMS), 71.4 and 71.3 (CHSO₂Ph), 71.1 (CHOMe), 62.4 (CH₂S(O)*p*-Tol), 58.2 (OCH₃), 49.3 (CH₂C(O)NH), 41.5, 36.5, 34.1, 32.1 (4×CH₂), 26.7 and 25.9 (C(CH₃)₃), 25.0 (CH₂CHSO₂Ph), 22.8 (CH₃^{*p*-Tol}), 21.6 (=C-CH₃), 18.3 and 18.0 (C(CH₃)₃), 14.2 ((CH₂)₄CH₃), -4.6 (Si(CH₃)₂(*t*-Bu)).

HRMS (ESI⁺) calcd. for C₅₇H₇₇NO₇S₂Si₂Na (M+Na) 1031.461 found 1031.455.

(3R)-N-(3-((Z)-5-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-methyldec-3-enyl)-5-(tert-butyldiphenylsilyloxy)phenyl)-3-methoxy-4-((S)-p-tolylsulfinyl)butanamide (374)**374**

C₅₁H₇₃NO₅SSi₂
M= 868.37 g/mol

Procedure for the preparation of sodium amalgam (6%) :

For this reaction all the glassware was very carefully flamed and placed under argon atmosphere.

Metallic sodium (2.34g, 102 mmol, 1 eq.) was cut into small pieces and warmed until it became liquid. Mercury (36.7 g, 183 mmol, 1.8 eq.) was added dropwise under vigorous stirring. Caution : this reaction is very exothermic and any traces of oxygen may set the activated sodium on fire! The mixture was cooled and the flask was broken to get the sodium amalgam which was crushed in a mortar under a circulation of argon. The resulting amalgam was placed in an anhydrous flask under argon and could be stored under these conditions during several months.

For this reaction, methanol was distilled over magnesium turnings.

To a solution of sulfone **373** (20.6 mg, 0.021 mmol, 1 eq.) in MeOH cooled to -20°C was added anhydrous Na₂HPO₄ (11.9 mg, 0.083 mmol, 4.1 eq.). After 10 minutes Na/Hg amalgam (86 mg, 0.224 mmol Na, 11 eq.) was added, the mixture was stirred for 2 h at -20°C. The reaction mixture was filtered on a short pad of silica, rinsed with ethyl acetate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in a mixture of EtOAc and H₂O (1/1, 10 ml). The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3×10 ml). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc 7:3).

Colorless oil.

Yield 95%.

R_f (CH₂Cl₂/EtOAc 7:3) = 0.5.

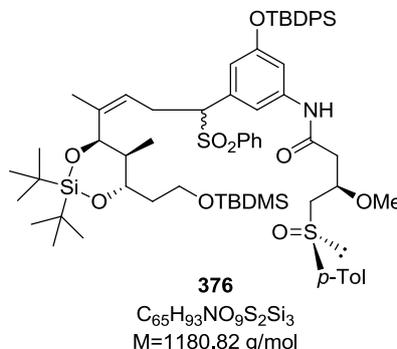
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H, NH), 7.71-7.69 (m, 4H, CH^{Ar}), 7.51 (d, 2H, CH^{Ar} , $J = 10.8$ Hz), 7.43-7.30 (m, 8H, CH^{Ar}), 6.95 (s, 1H, CH^{Ar}), 6.82 (s, 1H, CH^{Ar}), 6.26 (s, 1H, CH^{Ar}), 4.98 (t, 1H, $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_2)_2$, $J = 9.2$ Hz), 4.37-4.33 (m, 1H, CHOTBS), 4.23-4.14 (m, 1H, CHOMe), 3.53 (s, 3H, OCH_3), 3.04-2.89 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$), 2.79-2.73 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2.50-2.32 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O} + \text{CH}_3^{p\text{-Tol}} + \text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 2.14-2.00 (m, 2H, $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 1.58 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 1.33-1.26 (m, 11H, $\text{CH}(\text{OTBS})(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.09 and 0.86 (2 s, 18H, *t*-Bu), -0.02 and -0.07 (2 s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2t\text{-Bu}$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.5 ($\text{C}=\text{O}$), 156.1, 144.0, 142.0 (C^{Ar}), 138.6 ($=\text{C}-\text{CH}_3$), 135.6 (CH^{Ar}), 133.1, 130.3, 130.0 (C^{Ar}), 130.2, 129.9, 127.8, 123.9 (CH^{Ar}), 122.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$) 116.0, 112.9, 109.1 (CH^{Ar}), 73.0 (CHOTBDMS), 70.4 (CHOMe), 63.4 ($\text{CH}_2\text{S}(\text{O})p\text{-Tol}$), 58.1 (OCH_3), 41.4 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 38.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 31.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 38.5, 36.6, 33.4, 29.7 ($4 \times \text{CH}_2$), 26.6 and 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.2 and 19.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.4 ($\text{CH}_3^{p\text{-Tol}}$), 17.6 ($=\text{C}-\text{CH}_3$), 14.1 ($(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), -4.8 and -4.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2t\text{-Bu}$).

HRMS (ESI⁺) calcd. for $\text{C}_{51}\text{H}_{73}\text{NaN}_1\text{O}_5\text{S}_1\text{Si}_2$ (M+Na) 891.468 found 891.466.

IV.17 Nucleophilic substitution between “west” part 73 and sulfone 76

(3R)-N-(3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-5((*Z*)-4-((4*R*,5*S*,6*S*)-2,2-di-*tert*-butyl-6-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-5-methyl-1,3,2-dioxasilinan-4-yl)-1-(phenylsulfonyl)pent-3-enyl)phenyl)-3-methoxy-4-((*S*)-*p*-tolylsulfinyl)butanamide (376)



To a solution of sulfone (28 mg, 0.037 mmol, 1 eq.) and freshly prepared allylic iodide (23.7 mg, 0.042 mmol, 1.1 eq.) in THF (0.7 ml) cooled to -78°C was added NaHMDS (111 μL , 0.111 mmol, 3 eq., 1.0 M in THF) dropwise. The solution immediately turned flashy yellow and was progressively warmed to -10°C over 3 h. The reaction mixture was quickly poured into a vigorously stirred mixture of pH 7 buffer and diethyl ether (1:1, 10 ml) cooled to 0°C . The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 \times 10 ml). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1:1). The coupling product is obtained as a complex mixture of diastereomers.

Colorless oil.

Yield 59%.

R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1:1) = 0.53.

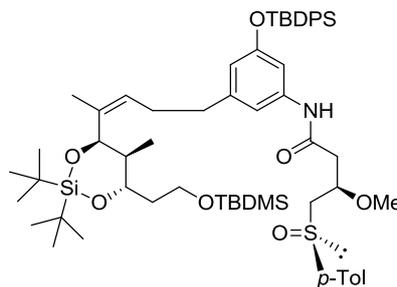
$[\alpha]_D^{20}$ (c 0.30, CHCl_3) = -19.5.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.93, 7.92 (2 s, 1H, NH), 7.71-7.62 (m, 4H, CH^{Ar}), 7.55-7.52 (m, 3H, CH^{Ar}), 7.47-7.29 (m, 12H, CH^{Ar}), 7.13, 7.10 (2 s, 1H, CH^{Ar}), 6.75, 6.74 (2 s, 1H, CH^{Ar}), 6.26, 6.25 (2 s, 1H, CH^{Ar}), 4.96-4.93 (m, 1H, $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CHSO}_2\text{Ph}$), 4.72-4.58 (m, 1H, CHSO_2Ph), 4.27-4.13 (m, 3H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CHSO}_2\text{Ph}$ + $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OTBDMS}$), 4.08-4.03 (m, 1H, CHOMe), 3.84-3.74 (m, 3H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OTBDMS}$ + $\text{CH}_2\text{CHSO}_2\text{Ph}$), 3.50, 3.48 (2 s, 3H, OCH_3), 3.11-2.86 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$), 2.74-2.68 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2.49-2.27 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2.41 (s, 3H, $\text{CH}_3^{p\text{-Tol}}$), 1.94-1.85 (m, 1H, CHCH_3), 1.74-1.55 (m, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OTBDMS}$), 1.61, 1.59 (2 s, 3H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CHSO}_2\text{Ph}$), 1.07 and 1.04 (2 s, 18H, *t*-Bu), 1.03 (s, 9H, *t*-Bu), 0.9 (s, 9H, *t*-Bu), 0.75 (d, 3H, CHCH_3 , $J = 7.5$ Hz), 0.07 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{t-Bu}$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.3 (C=O), 156.1 (C^{Ar}), 142.2 (C^{Ar}), 141.1 (C^{Ar}), 139.7 and 139.5 (=C- CH_3), 138.7 (C^{Ar}), 138.2 (C^{Ar}), 137.5 (C^{Ar}), 135.4, 133.2 (CH^{Ar}), 132.3 (C^{Ar}), 131.2, 130.3, 129.4, 128.0, 127.5, 124.3 (CH^{Ar}), 122.9 and 122.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CHSO}_2\text{Ph}$), 117.8, 117.6, 111.9 (CH^{Ar}), 76.8 and 74.5 ($2 \times \text{CH-OSi}$), 73.3 and 73.2 (CHSO_2Ph), 72.3 (CHOMe), 60.4 ($\text{CH}_2\text{S}(\text{O})p\text{-Tol}$), 59.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTDBMS}$), 56.5 (OCH_3), 42.2 (CHCH_3), 41.5 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 41.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBDMS}$), 28.0 ($\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 26.5 and 25.4 ($2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.0 ($\text{CH}_2\text{CHSO}_2\text{Ph}$), 21.2 ($\text{CH}_3^{p\text{-Tol}}$), 19.9 (=C- CH_3), 19.1, 18.8, 18.4 ($4 \times \text{C}(\text{CH}_3)_3$), 15.0 (CHCH_3), -2.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2t\text{-Bu}$).

HRMS (ESI^+) calcd. for $\text{C}_{65}\text{H}_{93}\text{NaNO}_9\text{S}_2\text{Si}_3$ ($\text{M}+\text{Na}$) 1203.553 found 1203.552.

(R)-N-(3-(tert-butylidiphenylsilyloxy)-5-((Z)-3-((4S,5R,6S)-2,2-di-tert-butyl-6-(2-(tert-butylidimethylsilyloxy)ethyl)-5-methyl-1,3,2-dioxasilinan-4-yl)-2-methylprop-1-enyl)phenyl)-3-methoxy-4-((S)-p-tolylsulfinyl)butanamide (377).



377
 $C_{59}H_{89}NO_7SSi_3$
 $M=1040.66$ g/mol

Sodium amalgam 6% was prepared as described above (*cf. compound 374*)

For this reaction, methanol was distilled over magnesium turnings.

To a solution of sulfone (50 mg, 0.042 mmol, 1 eq.) in MeOH (0.9 ml) cooled to -20°C was added anhydrous Na_2HPO_4 (24.7 mg, 0.174 mmol, 4.1 eq.). After 10 min. Na/Hg amalgam (177 mg, 0.462 mmol, 11 eq.) was added, the mixture was stirred for 2 h at -20°C . The reaction mixture was filtered through a short pad of silica, rinsed with ethyl acetate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in a mixture of EtOAc and H_2O (1:1, 10 ml). The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 \times 10 ml). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 7:3).

Colorless oil.

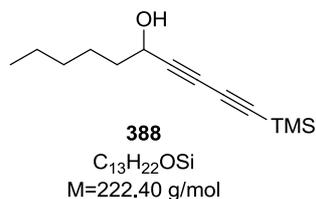
Yield 71%.

R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$: 7/3) = 0.61.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (s, 1H, NH), 7.71-7.62 (m, 4H, CH^{Ar}), 7.53-7.50 (m, 2H, CH^{Ar}), 7.36-7.25 (m, 8H, CH^{Ar}), 7.06 (s, 1H, CH^{Ar}), 6.77 (s, 1H, CH^{Ar}), 6.25 (s, 1H, CH^{Ar}), 5.02 (t, 1H, $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$, $J = 4$ Hz), 4.23-4.11 (m, 3H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ + $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OTBDMS}$ + CHOMe), 3.87-3.71 (m, 4H, CH_2OTBDMS + $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 3.65-3.59 (m, 2H, $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 3.52 (s, 3H, OCH_3), 3.01-2.88 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBDMS}$), 2.79-2.68 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$), 2.42-2.28 (m, 6H, $\text{CH}_3^{\text{p-Tol}}$ + $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ + CHCH_3), 1.76 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 1.09, 1.07, 1.05, 1.03 (4 s, 36H, 4 \times t-Bu), 0.89 (d, 3H, CHCH_3 , $J = 4$ Hz), 0.07 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{t-Bu}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 174.5 ($\text{C}=\text{O}$), 155.1, 148.0, 140.0 (C^{Ar}), 139.6 ($=\text{C}-\text{CH}_3$), 134.6 (CH^{Ar}), 133.8, 130.9, 130.4 (C^{Ar}), 130.8, 129.7, 127.9, 124.0 (CH^{Ar}), 122.4

(C(CH₃)=CHCH₂CH₂), 116.0, 112.9, 109.1 (CH^{Ar}), 78.5 and 74.2 (2×CH-OSi), 70.3 (CHOMe), 60.2 (CH₂S(O)*p*-Tol), 59.2 (CH₂CH₂OTBDMS), 55.7 (OCH₃), 42.3 (CHCH₃), 41.2 (CH₂CH₂OTBDMS), 39.9 (CH₂C(O)), 36.5 (C(CH₃)=CHCH₂CH₂), 28.7 (C(CH₃)=CHCH₂CH₂), 27.6, 27.4, 26.3, 26.2 (4×C(CH₃)₃), 21.3 (CH₃^{*p*-Tol}), 19.8 (=C-CH₃), 19.4, 19.2, 18.0 (4×C(CH₃)₃), 14.3 (CHCH₃), -2.4 (Si(CH₃)₂*t*-Bu).

IV.18 model study towards the synthesis of (*E, E, E*) triene**1-(trimethylsilyl)deca-1,3-diyn-5-ol (388)**

To a solution of 1,4-bis(trimethylsilyl)buta-1,3-diyne (200 mg, 1.03 mmol, 1 eq.) in THF (2 ml) cooled to 0 °C was added MeLi·LiBr (468 μl, 1.03 mmol, 1 eq., 2.2 M in Et₂O). The mixture was stirred for 1 h at 0 °C and 2 h at room temperature. The solution was cooled to -78 °C and distilled hexanal (124 μl, 1.03 mmol, 1 eq.) in THF (1 ml) was added *via cannula*. The mixture was stirred for 3 h at -78 °C and 30 min. at 0 °C. The reaction was quenched with distilled water (5 ml). The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3×10 ml). The combined organic extracts were washed with brine (10 ml), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

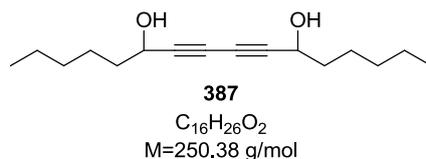
Yellow oil.

Yield 75%.

R_f (CH₂Cl₂/cyclohexane 1:1) = 0.41.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.42 (t, 1H, CHOH, *J* = 6 Hz), 1.75-1.67 (m, 2H, CH₂CHOH), 1.49-1.40 (m, 2H, CH₂), 1.33-1.29 (m, 4H, 2 × CH₂), 0.90 (t, 3H, (CH₂)₄CH₃, *J* = 6 Hz)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 87.4 (CH(OH)-C≡C-), 78.9 (CH(OH)-C≡C-C≡C-TMS), 69.8 (-C≡C-TMS), 62.8 (CHOH), 37.5, 31.5, 24.8, 22.6 (4 × CH₂), 14.1 ((CH₂)₄CH₃), 0.4 (Si(CH₃)₃).

Hexadeca-7,9-diyne-6,11-diol (387)

To a solution of 1-(trimethylsilyl)deca-1,3-diyne-5-ol **388** (257 mg, 1.16 mmol, 1 eq.) in THF (3.3 ml) cooled to 0 °C was added MeLi.LiBr (1.05 ml, 2.31 mmol, 2 eq., 2.2 M in Et₂O). The mixture was stirred for 1 h at 0 °C and 2 h at room temperature. The solution was cooled to -78 °C and distilled hexanal (139 μl, 1.16 mmol, 1 eq.) in THF (1.1 ml) was added *via cannula*. After 1 h at -78 °C, the solution was stirred at 0 °C for 20 min. and quenched with H₂O (5 ml). The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3×10 ml). The combined organic extracts were washed with brine (10 ml), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

Yellow oil.

Yield 65%.

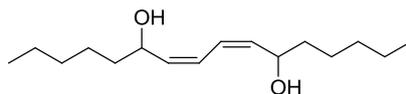
R_f (cyclohexane/EtOAc 8:2) = 0.25.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.41 (t, 2H, 2×CHOH, *J* = 9 Hz), 2.37 (br. s, 2H, OH), 1.74-1.66 (m, 4H, 2×CH₂CHOH), 1.46-1.38 (m, 4H, 2×CH₂), 1.35-1.24 (m, 8H, 4×CH₂), 0.89 (t, 6H, 2×(CH₂)₄CH₃, *J* = 6 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 81.1 (CH(OH)-C≡C-C≡C-CH(OH)), 69.4 (CH(OH)-C≡C-C≡C-CH(OH)), 63.4 (CH(OH)-C≡C-C≡C-CH(OH)), 38.0, 32.0, 25.3, 23.1 (8×CH₂), 14.5 (2×(CH₂)₄CH₃).

HRMS (ESI⁺) calcd. for C₁₆H₂₆O₂Na (M+Na) 273.183 found 273.181.

(7Z,9Z)-hexadeca-7,9-diene-6,11-diol (385)



389
C₁₆H₃₀O₂
M=254.41 g/mol

Preparation of activated Zn : Zinc powder (2g, 30.56 mmol) was stirred with a glass stick with distilled water (7 ml) for 15 min. Copper acetate (148 mg, 0.816 mmol) was added and, 15 min. later, silver nitrate (139 mg, 0.816 mmol) was slowly added. The reaction mixture was filtered, washed with H₂O (10 ml), MeOH (10 ml), acetone (10 ml) and Et₂O (3×10 ml).

Freshly prepared activated Zn (1.69 g, 24.75 mmol, 91 eq.) was added to a solution of Hexadeca-7,9-dien-6,11-diol **387** (68 mg, 0.272 mmol, 1 eq.) in a mixture MeOH/H₂O 1:1 (6 ml) at room temperature. The mixture was stirred during 48 h at room temperature, filtered over celite® and concentrated under reduced pressure.

Yellow oil.

Yield 77%.

R_f (cyclohexane/EtOAc 8:2) = 0.20.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.33 (dd, 2H, -CH=CH-CH=CH-, *J* = 9 and 3 Hz), 5.48 (t, 2H, -CH=CH-CH=CH-, *J* = 6 Hz), 4.59 (q, 2H, CHOH, *J* = 6 Hz), 1.64-1.25 (m, 16H, 8×CH₂), 0.88 (m, 6H, 2×CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 136.2 (-CH=CH-CH=CH-), 124.7 (-CH=CH-CH=CH-), 68.1 (2×CHOH), 38.0, 30.3, 25.5, 23.1 (8×CH₂), 14.6 (2×CH₃).

HRMS (ESI⁺) calcd. for C₁₆H₃₀O₂Na (M+Na) 277.214 found 277.214.

Résumé de thèse

I. Introduction et objectifs

Notre groupe de recherche a récemment développé une méthode d'accès efficace à des motifs « 2-méthyl-1,3-diols » *syn, syn* et *syn, anti* à l'aide d'une réaction de type Reformatsky diastéréosélective promue par l'iodure de samarium et mettant en jeu un sulfoxyde chiral pour auxiliaire de chiralité.²¹⁷ Cette réaction a lieu entre les α,α' -sulfinyl cétones **46a** et **46b** et divers aldéhydes, elle s'est avérée hautement sélective lorsque le sulfoxyde est substitué par un groupement *tert*-butyle et avec les aldéhydes aliphatiques linaires (Schéma 1).

De plus, grâce à la présence du sulfoxyde chiral sur les stéréoaduits de Reformatsky **47**, ces derniers peuvent être réduits diastéréosélectivement par le DIBAL-H seul pour conduire au motif « 2-méthyl-1,3-diol » *syn, syn* ou par le DIBAL-H assisté de triflate d'ytterbium pour accéder au motif « 2-méthyl-1,3-diol » *syn, anti* (Schéma 1).²¹⁸

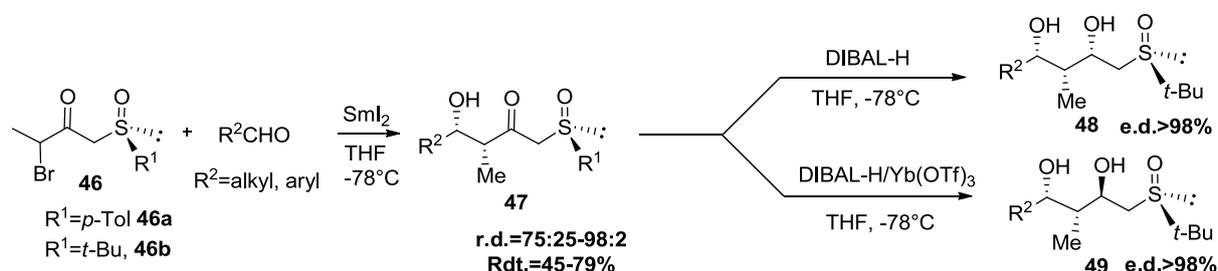


Schéma 1 : Réaction de Reformatsky diastéréosélective avec des aldéhydes

C'est dans ce contexte que nous avons envisagé l'extension de cette réaction de Reformatsky diastéréosélective à la synthèse de motifs « 2-méthyl-1,3-aminoalcools » en travaillant avec des aldimines à la place des aldéhydes.

Nous avons également étudié l'application de cette réaction de type Reformatsky diastéréosélective comme étape clé vers la synthèse totale du (+)-triénomycinol.

²¹⁷ a) Obringer, M.; Neugnot, B.; Colobert, F.; Solladié, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 629. b) Obringer, M.; Colobert, F.; Solladié, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1455.

²¹⁸ a) Solladié, G.; Demailly, G.; Greck, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 435. b) Solladié, G.; Demailly, G.; Greck, C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1552. c) Solladié, G.; Fréchou, C.; Demailly, G.; Greck, C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1912. d) Solladié, G.; Greck, C.; Demailly, G. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5047. e) Carreño, M. C.; Garcia Ruano, J. L.; Martin, A. M.; Pedregal, C.; Rodrigez, J. H.; Rubio, A.; Sanchez, J.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2120. f) Solladié-Cavallo, A.; Suffert, J.; Adib, A.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6649. g) Solladié, G.; Huser, N. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1995**, *114*, 153. h) Solladié, G.; Adamy, M.; Colobert, F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4369. i) Solladié, G.; Gressot, L.; Colobert, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 357. j) Colobert, F.; Des Mazery, R.; Solladié, G.; Carreño, M. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1723. k) Carreño, M. C.; Des Mazery, R.; Urbano, A.; Colobert, F.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7779. l) Solladié, G.; Huser, N.; Garcia Ruano, J. L.; Adrio, J.; Carreño, M. C.; Tito, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5297.

II. Synthèse de motifs « 2-méthyl-1,3-aminoalcools » *syn, syn* et *syn, anti* à l'aide d'une réaction de type Reformatsky asymétrique en présence de SmI_2

Nous avons dans un premier temps mis au point les conditions optimales pour cette réaction de type Reformatsky asymétrique avec des imines diversement protégées. Ainsi, les meilleurs résultats sont obtenus avec le précurseur chiral **46b**, substitué par un groupement *tert*-butyle sur le sulfoxyde, à -78°C et en absence d'acide de Lewis pour activer l'imine.

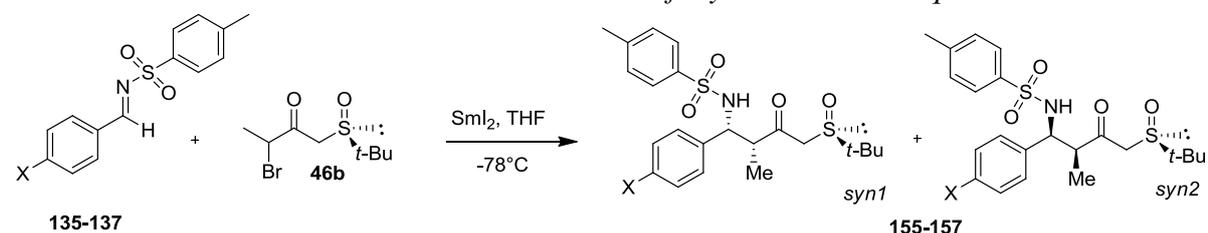
Nous avons tout d'abord testé des imines protégées par des groupements non activants de type phényle ou PMP, nous avons ainsi obtenu des résultats prometteurs avec des sélectivités *syn/anti* allant jusqu'à 75:25 et des rendements atteignant 65%.

Il est à noter que, contrairement à ce qui a pu être observé dans le cas des aldéhydes, les imines aliphatiques linéaires ne donnent pas de meilleurs résultats que les imines aromatiques en ce qui concerne la sélectivité et le rendement.

Forts de ces premiers résultats encourageants, nous avons décidé de tester cette réaction avec des imines activées par leur groupement protecteur, à savoir, les sulfonylimines aromatiques, pour étudier leur effet sur la sélectivité et le rendement.

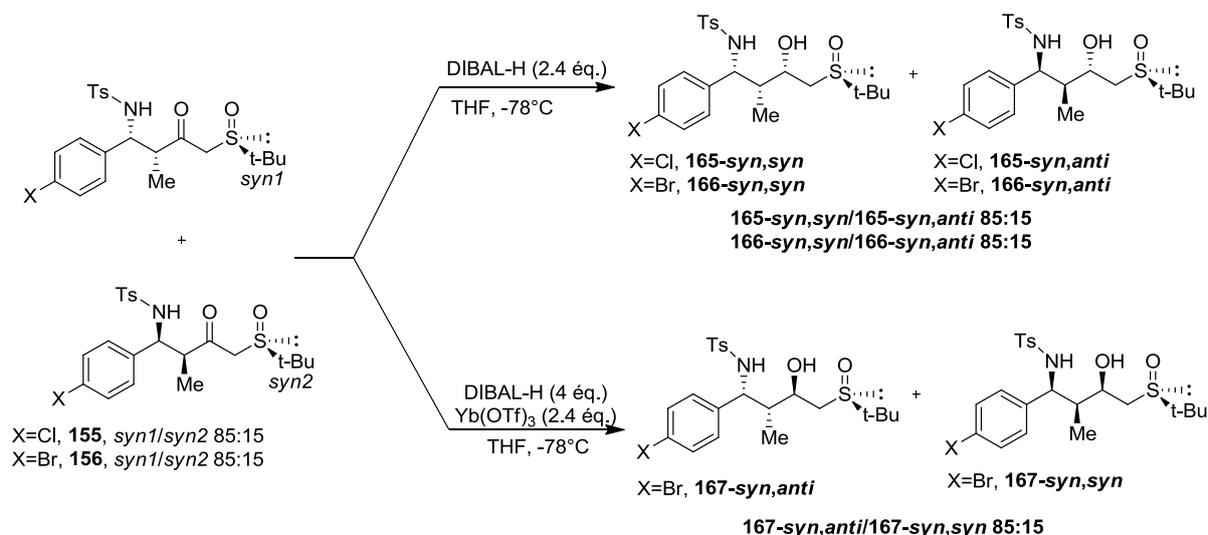
Les meilleurs résultats ont été obtenus avec les sulfonylimines aromatiques substituées par un groupement halogène en *para* avec une sélectivité *syn* totale et une excellente énantiosélectivité *syn1/syn2* (Tableau I).

Tableau I : Meilleurs résultats obtenus avec les sulfonylimines aromatiques

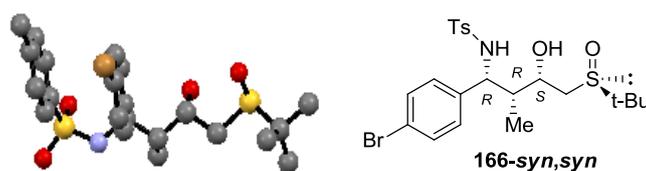


Entrée	R	R'	Imine	<i>syn/anti</i> ^a	<i>syn1/syn2</i> ^a	<i>anti1/anti2</i> ^a	Rdt (%) ^b
1	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂	135	100:0	85:15	-	72 155
2	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂	136	100:0	85:15	-	68 156
3	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂	137	100:0	89:11	-	50 157

Afin d'accéder soit au motif « 2-méthyl-1,3-aminoalcool » *syn, syn* soit au motif « 2-méthyl-1,3-aminoalcool » *syn, anti*, nous nous sommes intéressés à la réduction diastéréosélective des stéréoaduits de Reformatsky **155** et **156** à l'aide de DIBAL-H seul ou du système DIBAL-H/Yb(OTf)₃. Nous avons dans tous les cas obtenu les produits souhaités avec d'excellents rendements et des diastéréosélectivités *syn* totales (Schéma 2).

Schéma 2 : Réduction diastéréosélective des stéroadduits de Reformatsky **155** et **156**

Nous avons, à ce stade, pu obtenir des monocristaux du composé **166-syn,syn** ce qui nous a permis de confirmer la configuration absolue de tous les centres asymétriques générés lors de la séquence réaction de Reformatsky asymétrique/réduction diastéréosélective, à savoir [**2S,3R,4R**] (Figure 1).

Figure 1 : Cliché RX du composé **166-syn,syn**

Ensuite, la protection du groupement hydroxyle sur les composés **166** et **167** nous a permis de séparer les deux diastéréomères obtenus suite à la réaction de type Reformatsky et ainsi d'obtenir les aminoalcools protégés **168** et **169** sous la forme d'un seul diastéréomère (Schéma 3).

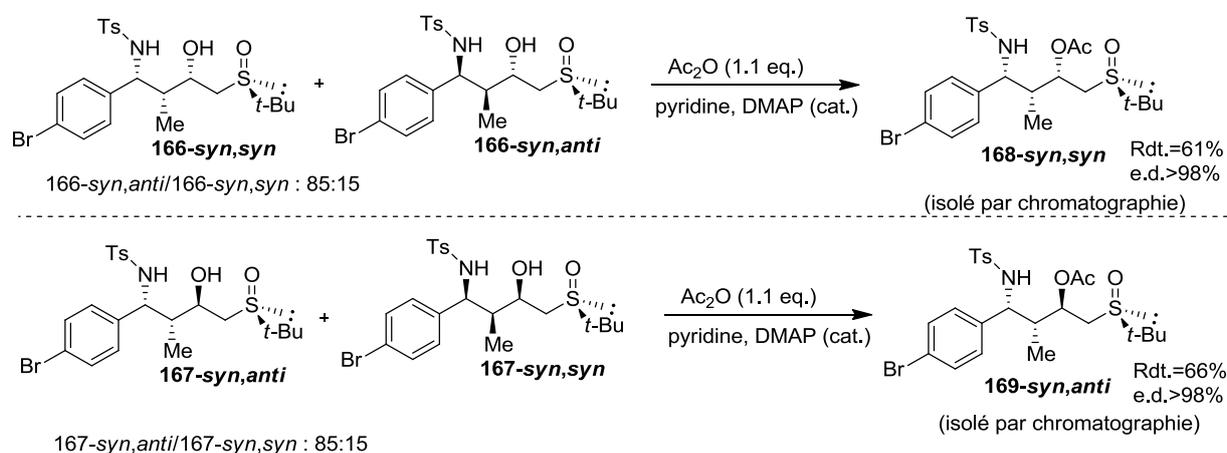


Schéma 3 : Protection du groupement hydroxyle et séparation des deux diastéréomères

III. Vers la synthèse totale du (+)-triénomycinol, utilisation d'une réaction de type Reformatsky asymétrique

III.1. Stratégie rétrosynthétique

Dans une seconde partie, nous avons appliqué notre méthode d'accès au motif 2-méthyl-1,3-diol énantio pur à la synthèse de la stéréotriade C11-C13 présente dans le (+)-triénomycinol (Figure 2).

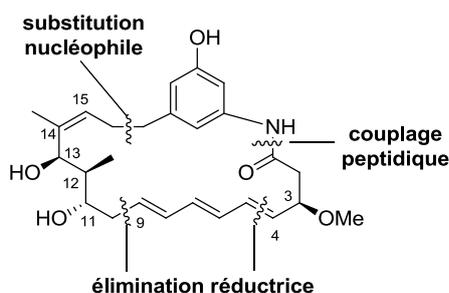


Figure 2 : structure du (+)-triénomycinol

Les triénomycines font partie de la famille des ansamycines qui possèdent une forte activité antitumorale²¹⁹ et ont été isolées de la fermentation de bactéries. Ces molécules présentent plusieurs motifs structuraux caractéristiques. Ce sont toutes des macrolactames à 21 chaînons comportant une liaison peptidique. On note également la présence du triène (*E, E, E*) C4-C9 qui leur donne leur nom, du centre stéréogène en C3, de la stéréotriade C11-C13 et enfin de l'alcène *Z* trisubstitué C14-C15. Ces caractéristiques structurales jouent un rôle important au niveau de l'activité biologique de ces molécules.

Nous envisageons la synthèse totale de ce composé selon la stratégie décrite dans le Schéma 4.

La stéréotriade C11-C13 présente dans le fragment « ouest » serait mise en place à l'aide de notre réaction de type Reformatsky asymétrique promue par SmI_2 suivie d'une réduction diastéréosélective par le DIBAL-H assisté d'un acide de Lewis.

La partie « est » serait synthétisée par couplage peptidique entre une amine aromatique et un acide carboxylique chiral.²²⁰ Le centre stéréogène en C3 serait obtenu par réduction diastéréosélective d'un β -cétosulfoxyde à l'aide de DIBAL-H.

Après substitution nucléophile entre le dérivé allylique iodé et la sulfone, la macrocyclisation serait réalisée, suivie par la mise en place du triène (*E, E, E*) par élimination réductrice du diène dibenzoate à l'aide d'un amalgame de sodium donnant accès au (+)-triénomycinol.²²¹

²¹⁹ Casati, R; Beale, J. M.; Floss, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8102.

²²⁰ Smith, A. B. III; Barbosa, J.; Wong, W.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8316.

²²¹ (a) Solladié, G.; Stone, G. B.; Rubio, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1803. (b) Solladié, G.; Stone, G. B.; Hamdouchi, C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1807. (c) Solladié, G.; Stone, G. B.; Andrés, J. -M.; Urbano, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2835.

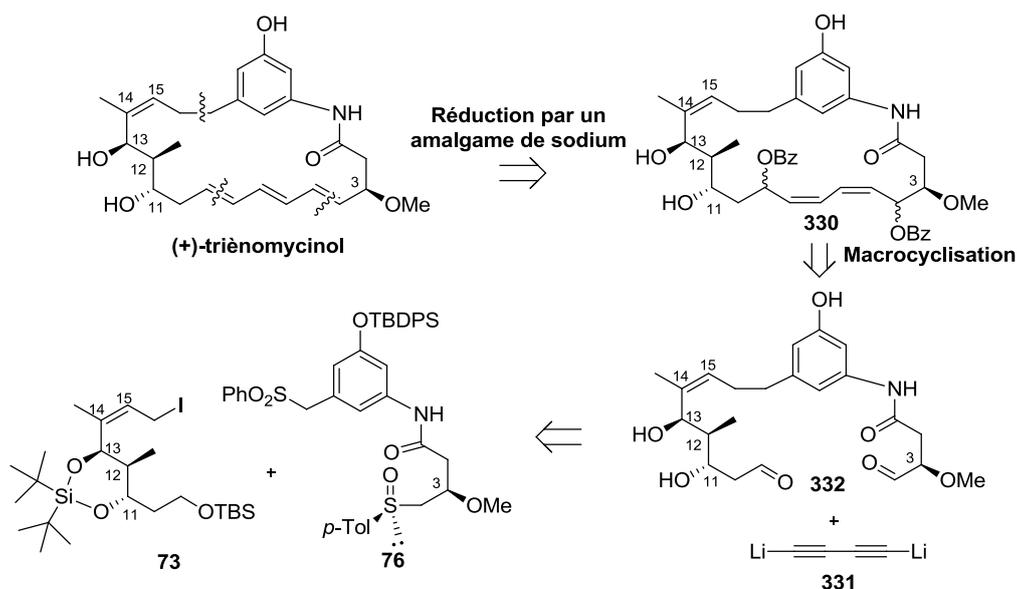
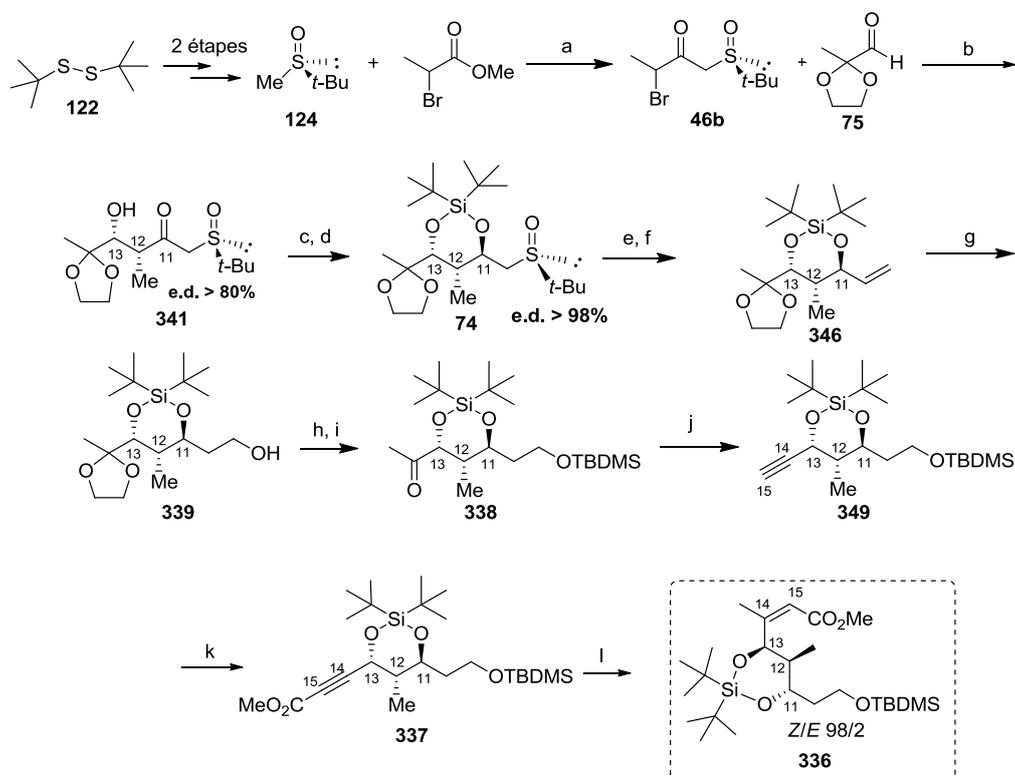


Schéma 4 : Stratégie rétrosynthétique vers la synthèse totale du (+)-triénomycinol

Nous sommes parvenus à synthétiser les fragments "est" et "ouest" selon les stratégies synthétiques décrites dans les schémas 5 et 6.

III.2 Synthèse du fragment "ouest"



a) LDA, THF, -78°C, 2h, **90%**. b) SmI₂ (2 éq.), THF, -78°C, 2h, **67%**. c) DIBAL-H, Yb(OTf)₃, THF, -78°C, 1h, **95%**. d) (*t*-Bu)₂Si(OTf)₂, 2,6-lutidine, DMF, 0°C, 1h30, **66%**. e) TFAA, 2,4,6-collidine, CH₃CN, 0°C 15 min puis NaHCO₃, 1h. f) Ph₃PCH₂Br, *n*-BuLi, THF, -78°C, 15 min puis t.a. 1h30, **77%** (2étapes). g) 9-BBN, THF, t.a. 4h puis NaOH, H₂O₂, 1h, **90%**. h) HCOOH, CH₂Cl₂/hexane 1:3, t.a., 3h, **80%**. i) TBDMSCl, imidazole, DMF, t.a. 15h, **70%**. j) NaHMDS, THF, -78°C, 1h30 puis ClPO(OEt)₂, 1h puis *t*-BuLi, 2h, **80%**. k) *t*-BuLi, THF, -78°C, 1h puis ClCO₂Me, -78°C, 2h, t.a. 2h, **86%**. l) Me₂CuLi (addition inverse), THF, -78°C, 1h30, **77%**.

Schéma 5 : Synthèse de l'alcène (Z)-trisubstitué 336

Le (-)-(R)-méthyle *tert*-butyl sulfoxyde **124** a été synthétisé en deux étapes selon la méthode décrite par Ellman.²²² Le di-*tert*-butyle disulfure est tout d'abord oxydé sélectivement par l'eau oxygénée en présence d'une quantité catalytique de VO(acac)₂ et d'un ligand chiral, le thiosulfinate correspondant est ainsi obtenu avec un excès énantiomérique de 86%, excès qui sera enrichi à 100% par recristallisations successives dans l'hexane. Ensuite, le bromure de méthyle magnésium est condensé sur le thiosulfinate énantiopur pour conduire au sulfoxyde souhaité.

L'étape clé dans la synthèse de ce fragment réside dans la construction de la stéréotriade *syn*, *anti* C11-C13. Nous avons pour cela utilisé notre réaction de type Reformatsky asymétrique en présence d'iodure de samarium entre un précurseur chiral, le γ -bromo- β -céto sulfoxyde **46b** et l'aldéhyde **75** qui conduit à l'obtention du β -céto sulfoxyde **341**. Cette étape est suivie d'une réduction diastéréosélective au DIBAL-H assisté d'un acide de Lewis qui permet, après protection, d'accéder au β -hydroxysulfoxyde **334** porteur de la stéréotriade.

L'utilisation du sulfoxyde chiral nous permet donc d'introduire trois centres stéréogènes contigus en deux étapes et avec une excellente sélectivité faciale.

Puis, l'alcène (*Z*)-trisubstitué est construit par addition inverse d'un cuprate lithié sur l'ester α,β -acétylénique **337**. On réalise ainsi une addition 1,4 avec une sélectivité quasi totale en faveur de l'alcène de configuration *Z* (*Z/E* 98:2).

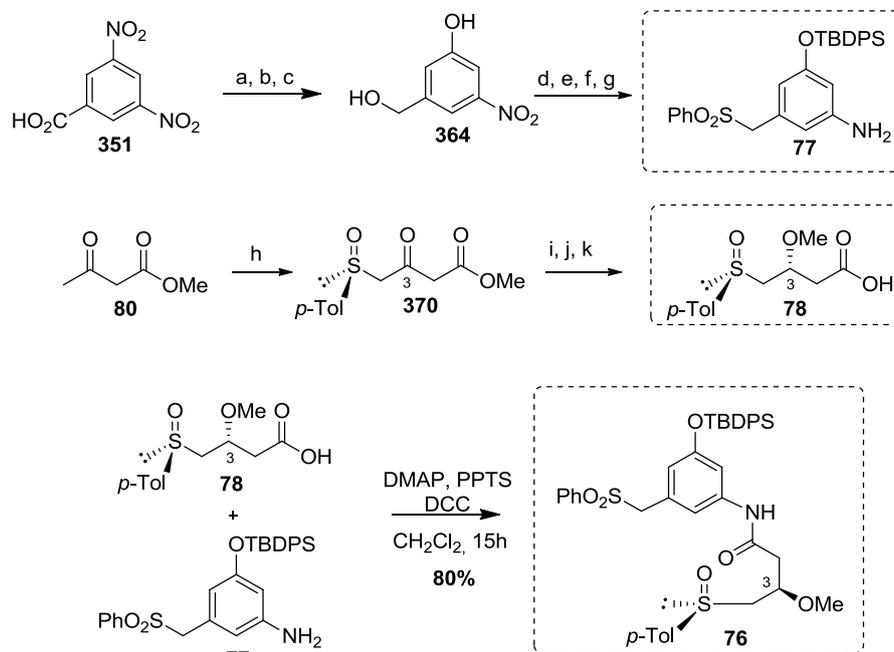
Le fragment "ouest" a ainsi été synthétisé en 14 étapes avec un rendement global de 3%.²²³

²²² (a) Cogan, D. A.; Liu, G.; Kim, K.; Backes, B. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011. (b) Weix, D. J.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1317.

²²³ Obringer, M.; Barbarotto, M.; Choppin, S.; Colobert, F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3542.

III.3. Synthèse du fragment "est"

Le fragment « est » a été synthétisé par le Dr. M. Obringer au cours de sa thèse selon la stratégie décrite dans le schéma 6.



a) MeOH/Li, DMSO, t.a., **61%**. b) HBr, AcOH, reflux, **75%**. c) BH₃-THF, 0°C, **70%**. d) PPh₃/CBr₄, THF, 0°C à t.a., **85%**. e) PhSO₂Na, DMF, 60°C, **75%**. f) TBDPSCl, imidazole, DMF, **92%**. g) H₂, Pd/C, MeOH, **99%**. h) LDA (4 éq.), THF, -78°C, puis, (+)-(*R*)-*p*-tolylsulfinate de menthyle, **91%**. i) DIBAL-H, THF, -78°C, **67%**. j) Ag₂O, MeI, CH₂Cl₂, reflux. k) KOH, MeOH, **85%**.

Schéma 6 : Synthèse du fragment « est » 76

L'étape clé dans la synthèse de ce fragment réside dans l'utilisation d'un sulfoxyde chiral pour construire le centre stéréogène en C3. En effet, la réduction diastéréosélective au DIBAL-H conduit à un excès diastéréoisomérique de 98%. Nous avons également pu obtenir un monocristal de l'acide carboxylique **78**, ce qui nous a permis de confirmer la stéréochimie absolue avancée, à savoir [**3R**] (Figure 3).

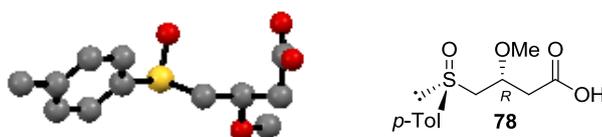


Figure 3 : Cliché RX de l'acide carboxylique **78**

Le fragment "est" a été synthétisé en 11 étapes avec un rendement global de 5%.

On peut remarquer que tous les centres stéréogènes présents dans le (+)-triénomycinol ont pu être construits grâce à l'utilisation de sulfoxydes chiraux comme inducteurs de chiralité.

III.4 Etude sur un composé modèle

Afin de poursuivre nos travaux et d'étudier les différentes étapes pour accéder au fragment "nord", nous avons préparé un mime du fragment "ouest", le dérivé allylique iodé **358** (Schéma 7).

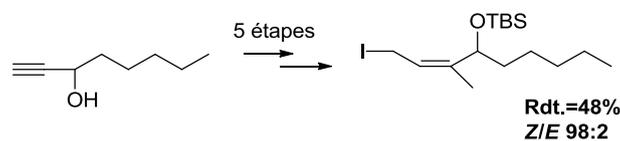


Schéma 7 : Rétrosynthèse du composé mime **358**

Ce mime a été préparé en 5 étapes à partir de l'oct-1-yn-3-ol commercial avec un rendement global de 48% et une sélectivité Z/E de 98:2. Nous avons réalisé des essais de couplage entre ce mime et la sulfone **76** (Schéma 8).

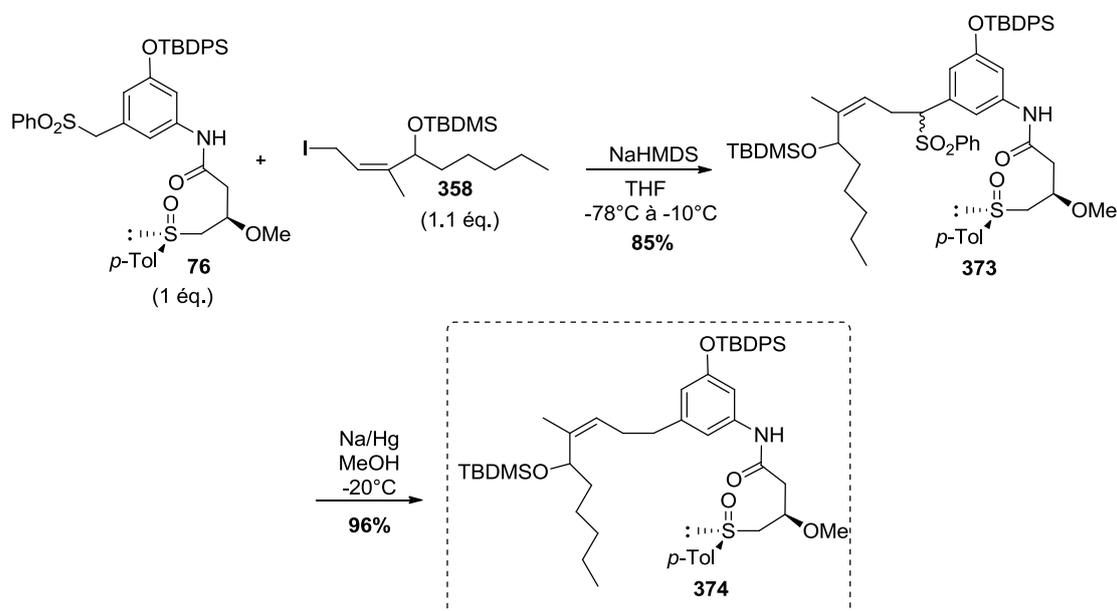


Schéma 8 : Essai de couplage et d'élimination de la sulfone à partir du composé mime **358**

Le couplage entre la sulfone et le composé allylique iodé a fonctionné avec un bon rendement de 85%. Nous avons ensuite testé l'étape d'élimination de la sulfone avec l'amalgame de sodium, nous avons ainsi obtenu le composé **374** avec un excellent rendement de 96%. Finalement, nous avons tenté de protéger la fonction amide avec les groupements TREOC et PMB, mais sans succès pour le moment.

III.5 Couplage des fragments « est » et « ouest », accès au fragment « nord » du triénomycinol

Forts des résultats obtenus avec le composé modèle, nous avons réalisé les mêmes réactions sur le fragment « ouest ». Nous avons tout d'abord synthétisé le composé allylique iodé en trois étapes à partir de l'ester allylique préparé précédemment (Schéma 9).

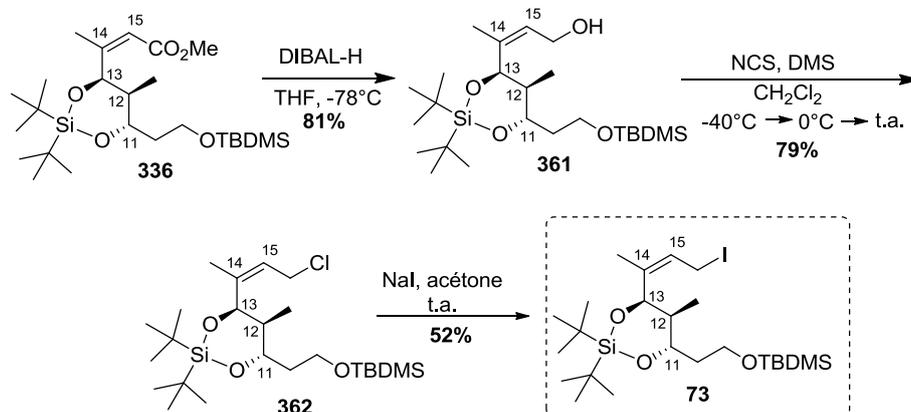


Schéma 9 : Synthèse du dérivé allylique iodé **73** (fragment « ouest »)

Nous avons ensuite réalisé le couplage en utilisant les conditions préalablement optimisées. En raison de son instabilité, le composé allylique iodé doit être engagé le plus rapidement possible dans la réaction de couplage (Schéma 10).

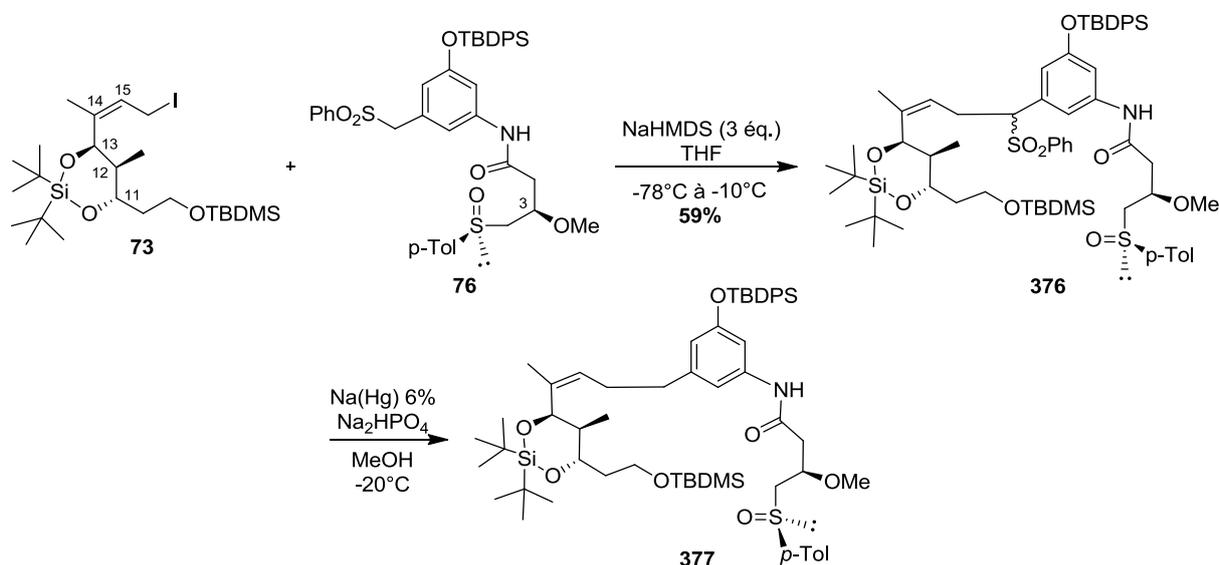


Schéma 10 : Accès au fragment « nord » **377**

L'étape de couplage a eu lieu avec un rendement correct de 59% et l'élimination de la sulfone a été réalisée mais le produit **377** a été obtenu en mélange avec un produit secondaire.

III. Conclusion générale

Dans une première partie, nous avons développé une méthode d'accès efficace à des motifs « 2-méthyl-1,3-aminoalcools » *syn*, *syn* et *syn*, *anti* à l'aide d'une réaction de type Reformatsky asymétrique promue par le réactif de Kagan, l'iodure de samarium entre un précurseur chiral **46b** porteur d'un sulfoxyde énantiopur et différentes imines, couplée à une étape de réduction diastéréosélective. Les meilleurs résultats pour ce qui est des rendements et de la sélectivité ont été obtenus avec les sulfonylimines aromatiques substituées par un groupement halogène en *para*. En effet, dans le cas de ces aldimines **135**, **136** et **137** la sélectivité est totale en faveur des stéréoadduits de stéréochimie *syn* et la sélectivité *syn1/syn2* et également excellente.

Nous avons ensuite pu réduire diastéréosélectivement les β -céto-sulfoxydes obtenus à l'issue de la réaction de Reformatsky à l'aide de DIBAL-H seul pour obtenir les 1,3-aminoalcools *syn*, *syn* ou à l'aide du système DIBAL-H/Yb(OTf)₃ pour conduire aux 1,3-aminoalcools *syn*, *anti*.

Dans la deuxième partie de ce travail, nous nous sommes intéressés à la synthèse totale du (+)-triénomycinol. Nous avons utilisé notre réaction de type Reformatsky asymétrique couplée à une réduction diastéréosélective à l'aide du système DIBAL-H/Yb(OTf)₃ pour construire avec succès les trois centres asymétriques de la stétéotriade C11-C13. Nous avons ensuite poursuivi la synthèse du fragment « ouest » **73** qui a finalement été synthétisé en 14 étapes avec un rendement global de 3%.

Le fragment « est » a été synthétisé de manière efficace lors de la thèse de M. Obringer. L'acide carboxylique **78** a été obtenu en 4 étapes avec un rendement de 39%. Le centre stéréogène en C3 a été construit par réduction diastéréosélective du β -céto-sulfoxyde **370** à l'aide de DIBAL-H. L'aniline **77** a été synthétisée à partir de l'acide 3,5-dinitrobenzoïque commercial en 7 étapes avec un rendement de 26% conforme à celui décrit dans la littérature.¹⁴⁹ Enfin, le couplage peptidique pour accéder au fragment « est » **76** a été réalisé avec un très bon rendement de 80%.

A l'aide des essais préliminaires réalisés avec le composé modèle **358**, nous avons pu ensuite accéder au fragment « nord » du (+)-triénomycinol par substitution nucléophile entre le dérivé allylique iodé **73** et la sulfone **76** ; suivi de l'élimination réductrice de la sulfone à l'aide d'un amalgame de sodium.

Communications et publications scientifiques

Communication par affiche

Barbarotto, M.; Choppin, S.; Colobert, F.

Towards a total synthesis of (+)-trienomycinol

JCO, septembre 2010, Palaiseau (France).

Communication orale

Barbarotto, M.; Choppin, S.; Colobert, F.

Vers la synthèse totale du triènomycinol : utilisation d'une réaction de Reformatsky asymétrique

SECO 47, mai 2010, Seignosse (France).

Publications scientifiques

[1] Obringer, M.; **Barbarotto, M.**; Choppin, S.; Colobert, F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3542.

[2] **Barbarotto, M.**; Geist, J.; Choppin, S.; Colobert, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20*, 2780.

**Synthèse de motifs « 2-méthyl-1,3-aminoalcools »
par réaction de type Reformatsky asymétrique.**

Vers la synthèse totale du (+)-triénomycinol.

Résumé

Le travail présenté dans ce mémoire a été consacré à la synthèse asymétrique et en particulier à la chimie des sulfoxydes chiraux.

Dans une première partie, nous avons développé une réaction de type Reformatsky asymétrique entre un γ -bromo- β -cétosulfoxyde chiral et différentes imines en présence de Sml_2 . Ensuite, la réduction diastéréosélective des adduits de Reformatsky par le DIBAL-H ou par le système DIBAL-H/ $Yb(OTf)_3$ permet l'accès à des motifs « 2-méthyl-1,3-aminoalcools » *syn, syn* et *syn, anti* respectivement.

Dans une deuxième partie, nous proposons une nouvelle approche vers la synthèse totale du (+)-triénomycinol dans laquelle tous les centres asymétriques présents dans ce macrolactame seraient obtenus en faisant intervenir la chimie des sulfoxydes chiraux.

Pour la synthèse du fragment « ouest » centrée sur la stéréotriade C11-C13, nous avons utilisé notre réaction de type Reformatsky asymétrique entre un γ -bromo- β -cétosulfoxyde chiral et un aldéhyde, couplée à une réduction diastéréosélective à l'aide du système DIBAL-H/ $Yb(OTf)_3$. Nous avons ainsi pu construire tous les centres de la stéréotriade C11-C13 par la seule utilisation d'un sulfoxyde chiral comme source de chiralité.

Nous avons également synthétisé le fragment « est » dans lequel le centre stéréogène en C3 a été construit par réduction diastéréosélective d'un β -cétosulfoxyde.

Nous nous sommes ensuite intéressés au couplage entre les fragments « est » et « ouest » vers l'accès au fragment « nord » du (+)-triénomycinol.

Mots clés : *synthèse asymétrique, sulfoxydes chiraux, Reformatsky, synthèse totale, Sml_2 .*

Résumé en anglais

The present thesis manuscript is dedicated to asymmetric synthesis and particularly to the chemistry of chiral sulfoxides.

In a first part, we have developed an asymmetric Reformatsky-type reaction between a chiral γ -bromo- β -ketosulfoxide and different aldimines promoted by Sml_2 . Then, the diastereoselective reduction of the Reformatsky adducts either with DIBAL-H or with the system DIBAL-H/ $Yb(OTf)_3$ allowed us to obtain respectively *syn*, *syn* and *syn*, *anti* "2-methyl-1,3-aminoalcohol" moieties.

In a second part, we proposed a new approach towards the synthesis of (+)-trienomycinol involving the building of all stereocenters using the chemistry of chiral sulfoxides.

For the synthesis of "western" part bearing the C11-C13 stereotriade we used our asymmetric Reformatsky-type reaction between a chiral γ -bromo- β -ketosulfoxide and an aldehyde followed by the diastereoselective reduction of the Reformatsky stereoadduct using the system DIBAL-H/ $Yb(OTf)_3$. We were able to build all the centers of the stereotriade C11-C13 using a chiral sulfoxide as a unique chirality source.

We were also able to synthesize the "eastern" part in which the stereogenic center in C3 was built by diastereoselective reduction of a β -ketosulfoxide.

We then focused on the coupling between "western" and "eastern" parts to access the "northern" fragment of (+)-trienomycinol.

Key words : *asymmetric synthesis, chiral sulfoxides, Reformatsky, total synthesis, Sml_2 .*