



HAL
open science

Vers la synthèse totale de l'amphidinol 3 : contrôle de la stéréoséquence C20-C27

Nicolas Rival

► **To cite this version:**

Nicolas Rival. Vers la synthèse totale de l'amphidinol 3 : contrôle de la stéréoséquence C20-C27. Autre. Université de Strasbourg, 2012. Français. NNT : 2012STRAF056 . tel-00832516

HAL Id: tel-00832516

<https://theses.hal.science/tel-00832516>

Submitted on 10 Jun 2013

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

UMR 7509



THÈSE

présentée par

Nicolas Rival

soutenue le : **19 décembre 2012**

pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université de Strasbourg

Discipline / Spécialité : Chimie

Vers la synthèse totale de l'amphidinol-3 Contrôle de la stéréoséquence C20-C27

THÈSE dirigée par :

Mme COLOBERT Françoise
M. HANQUET Gilles

Professeur, Université de Strasbourg
Docteur, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

M. ZHU Jieping
M. BLANCHARD Nicolas

Professeur, École Polytechnique Fédérale de Lausanne
Docteur, École Nationale Supérieure de Chimie de Mulhouse

MEMBRES DU JURY :

M. ROHMER Michel
M. BEAUDEGNIES Renaud

Professeur, Université de Strasbourg
Docteur, SYNGENTA AG, Stein, Suisse

MEMBRES INVITÉS :

Mme COSSY Janine
M. UGUEN Daniel

Professeur, École Supérieure de Physique et de Chimie
Industrielles de la ville de Paris
Professeur, Université de Strasbourg

« Nous sommes des nains assis sur des épaules de géants. Si nous voyons plus de choses et plus lointaines qu'eux, ce n'est pas à cause de la perspicacité de notre vue, ni de notre grandeur, c'est parce que nous sommes élevés par eux. »

Bernard de Chartres

À mes parents

Abstract

Friedrich Wöhler a été le premier chimiste à montrer en 1828 qu'il était possible d'obtenir un composé organique à partir de réactifs inorganiques. Il a ainsi pu synthétiser l'urée, découvert par le chimiste danois Herman Boerhaave en 1727, à partir d'isocyanate d'argent et de chlorure d'ammonium.

Cet événement, aussi trivial que cela puisse paraître aujourd'hui, a contribué à une démystification de la nature et à faire entrer la chimie dans une nouvelle ère. Par la suite, les synthèses de l'acide acétique par H. Kolbe en 1845 et du (+)-glucose par E. Fischer en 1878 ont achevé les fondations de la synthèse totale.

De nombreuses avancées, telles la découverte de la chiralité par Louis Pasteur ou bien plus récemment le développement des techniques RMN et de nombreuses autres techniques d'analyse ont permis d'offrir aux biochimistes de nombreux outils leur permettant d'analyser et d'établir toujours plus de structures de molécules naturelles.

La contribution de nombreux chimistes brillants au cours des dernières décennies a doté le chimiste de synthèse d'une palette de réactions chimiques, qui ne cesse encore de s'étoffer. Le développement de nombreuses réactions s'appliquant à la synthèse totale permet de cibler des molécules de plus en plus complexes et ainsi offrir un challenge constant au chimiste de synthèse. Mais la synthèse totale est également l'occasion du développement de nouvelles méthodologies robustes qui garnissent toujours un peu plus la palette de réaction du chimiste.

Comme le mentionne K. C. Nicolaou, la pratique de la synthèse totale requiert de l'ingéniosité, un certain sens artistique, une bonne pratique de laboratoire, de la persistance et une certaine dose de caractère. Pour un doctorant, la synthèse totale est également une incroyable opportunité de se construire un socle solide de connaissance en chimie et d'étoffer ses compétences en technique de laboratoire. Ces travaux de thèse s'inscrivent dans cette volonté d'acquérir un maximum de connaissance en chimie organique mais également une persévérance en vue de ma future carrière de chimiste.

Liste des abréviations

Å	Angstroem
$[\alpha]_D$	pouvoir rotatoire spécifique
2,2-DMP	2,2-diméthoxypropane
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
Ac	acétyle
Ac ₂ O	anhydride acétique
EtOAc	acétate d'éthyle
ACS	acide camphorsulfonique
AIBN	α,α' -azo- <i>iso</i> -butyronitrile
AM	amphidinol
AmB	amphotericine B
AO	acide okadoïque
aq	aqueux
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
BMS	complexe de diméthyle sulphure-borane
Bn	benzyle
BOM	benzyle méthyle éther
Bu	butyle
<i>n</i> -BuLi	butyllithium
Bz	benzoyle
CAN	nitrate de cérium et d'ammonium
CBS	réactif de Corey-Bakshi-Shibata
CDI	1,1'-carbonyldiimidazole
CIP	paire d'ion en contact
CME	concentration minimale efficace
COSY	spectrométrie de corrélation proton-proton
$\Delta\nu$	non équivalence
DBU	2,3,4,6,7,8,9,10-octahydropyrimido[1,2- <i>a</i>]azepine
DCM	dichlorométhane
DDQ	2,3-dichloro-5,5-dicyano- <i>para</i> -benzoquinone
DEAD	azodicarboxylate d'éthyle
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DIAD	azodicarboxylate de diisopropyle
DIPEA	diisopropyléthylamine
DIPT	tartrate de diisopropyle
DMAc	diméthylacétamide
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	diméthylformamide
DMP	périodinane de Dess-Martin
DMPU	1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2-(1 <i>H</i>)-pyrimidone
DMSO	diméthylsulfoxyde
dppm	méthylènebis(diphénylphosphine)

dsAM	amphidinol désulfaté
DTBMP	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylpyridine
E	électrophile
e.d.	excès diastéréoisomérique
e.e.	excès énantiomérique
équiv.	équivalent
Et	éthyle
Et ₃ N	triéthylamine
EtOH	éthanol
Et ₂ O	éther diéthylique
FAB	bombardement par atome rapide
g	gramme
GC	chromatographie en phase gazeuse
GpA	glycophorine A
h	heure
HMBC	Spectrométrie hétéronucléaire de corrélation de liaisons multiples
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HOBt	hydroxybenzotriazole
HPLC	chromatographie en phase liquide à haute performance
HRMS	spectroscopie de masse haute résolution
Hz	Hertz
<i>i</i> -Bu	isobutyle
<i>i</i> -Pr	isopropyle
IBX	acide 2-iodoxybenzoïque
IR	infra-rouge
<i>J</i>	constante de couplage
KHMDS	bis-(triméthylsilyl)-amidure de potassium
kcal	kilocalorie
KmTx2	karlotoxine-2
l	litre
LDA	diisopropylamidure de lithium
LiDBB	di- <i>tert</i> -butylbiphényle de Lithium
LiHMDS	bis-(triméthylsilyl)-amidure de lithium
Lit.	littérature
L _n	ligand
LUV	gros liposomes unilamellaires
m	masse
M	masse molaire en g/mol
<i>m</i>	méta
<i>m</i> -CPBA	acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque
MC	métathèse croisée

Me	méthyle
Ment	menthyle
MeOH	méthanol
mg	milligramme
MHz	mégahertz
ml	millilitre
mmHg	millimètres de mercure
mmol	millimole
min	minute
MOM	méthoxyméthyle
mol	mole
MS	spectrométrie de masse
Ms	méthanesulfonyle
MTM	méthylthiométhyl
MTPA	acide de Mosher
µg	microgramme
µmol	micromole
<i>n</i> -Bu	butyle
<i>n</i> -BuOH	butanol
NaHMDS	bis-(triméthylsilyl)-amidure de sodium
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NOESY	spectroscopie d'effet Overhauser nucléaire
Nuc	nucléophile
<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
P	groupement protecteur
Pd/C	palladium sur charbon
Ph	phényle
PIFA	bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène
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
quant.	quantitatif
r.d.	ratio diastéréoisomérique

R _f	rapport frontal
RMN	résonance magnétique nucléaire
SEM	2-(Triméthylsilyl)éthoxyméthyle
SET	transfert mono-électronique
SIP	paire d'ion séparée
SPR	résonance plasmonique de surface
<i>t</i>	tertio
t.a.	température ambiante
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
TAS-F	tris(diméthylamino)sulfonium difluorotriméthylsilicate
TBACl	chlorure de tétrabutylammonium
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS ou TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TES	triéthylsilyle
TEMPO	<i>N</i> -oxyde de 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine
Tf	trifluorométhanesulfonyle
TFAA	anhydride trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
THP	tétrahydropyrane
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
TMS	triméthylsilyle
TOCSY	spectrométrie corrélation totale
Ts	<i>para</i> -toluènesulfonyle
UV	ultra-violet
WT	fraction massique

Sommaire

INTRODUCTION SUR LES AMPHIDINOLS ET L'AMPHIDINOL-3	1
<i>I.1. Les Amphidinols</i>	3
I.1.1. Introduction	3
I.1.2. Origine des Amphidinols	6
I.1.3. Extraction des amphidinols.....	7
I.1.4. Structures des amphidinols.....	8
i. Structures des différents amphidinols	8
ii. Structure de l'amphidinol 3	11
ii.a. Éluclation de la structure plane de l'AM3.....	11
ii.b. Analyse conformationnelle basée sur les constantes de couplage	12
ii.c. Détermination des configurations absolues par dégradation chimique.....	14
iii. Révision et confirmation de la structure de l'AM3	16
iii.a. Révision de la configuration absolue du centre C2.....	16
iii.b. Controverse sur le corps central et confirmation de structure	19
I.1.5. Biosynthèse des amphidinols.....	22
I.1.6. Bioactivités des amphidinols.....	25
i. Conformation de l'AM3.....	25
ii. Interactions entre les AMs et les membranes biologiques.....	26
iii. Activités biologiques des AMs	29
iv. Mécanisme de perméabilisation	32
v. Rôle des AMs dans l'écosystème des dinophytes.....	32
I.1.7. Conclusion.....	33
<i>I.2. L'amphidinol 3</i>	34
I.2.1. Précédents dans la littérature	34
I.2.2. Travaux de L.A. Paquette et al.	35
i. Rétrosynthèse.....	35
ii. Fragment C53-C67 ^c	36
iii. Fragment C43-C67 ^c	36
iv. Fragment C31-C52 ^a	38
v. Fragment C1-C30 ^b	40
I.2.3. Travaux de S.D. Rychnovsky et al.	43
i. Rétrosynthèse.....	43
ii. Fragment C31-C52 ^{b-c}	44
iii. Fragment C31-C67 ^b	46
iv. Fragment C1-C52 ^a	47
I.2.4. Travaux de W.R. Roush et al.	50
i. Rétrosynthèse.....	50
ii. Fragment C1-C25 ^b	51
iii. Fragment C43-C67 ^{a,c}	52
iv. Fragment C26-C42 ^a	54
I.2.5. Travaux de J. Cossy / F. Colobert / I.E. Markó	56
i. Rétrosynthèse.....	56
ii. Cossy et al. : Fragment C1-C14 ^a	56
iii. Cossy et al. : Fragment C18-C30 ^c	58
iv. Colobert et al. : Fragment C53-C67.....	59
v. Cossy et al. : Fragment C53-C67 ^b	61
vi. I.E. Markó et al.	62
I.2.6. Travaux de M.T. Crimmins et al.	64
i. Rétrosynthèse.....	64
ii. Fragment C31-C52	64
I.2.7. Travaux de M. Murata et al.	67
i. Rétrosynthèse.....	67

ii. Fragment C1-C14.....	67
iii. Corps central : fragment C31-C40 et C44-C52.....	68
I.3. Conclusion	70
I.4. Synthèse de l'avancement des différents groupes.....	71
I.5. Bibliographie.....	72
SYNTHÈSE DU FRAGMENT C17-C30 DE L'AMPHIDINOL-3	77
II.1. Introduction.....	79
II.2. Rétrosynthèse.....	80
II.3. Généralités sur les sulfoxydes.....	83
II.3.1. Les sulfoxydes.....	83
II.3.2. Synthèse des sulfoxydes.....	85
i. Synthèse du (-)-(Ss)-para-toluènesulfinate de menthyle II.2	85
ii. Synthèse du (+)-(R)-méthyl-para-tolylsulfoxyde	85
iii. Synthèse des β -céto sulfoxydes.....	86
iv. Réduction diastéréosélective des β -céto sulfoxydes.....	86
II.4. Travail effectué.....	89
II.4.1. Synthèse de l'aldéhyde II.15.....	89
i. Introduction du groupement sulfoxyde	89
ii. Réduction diastéréosélective du β -céto sulfoxyde II.11	90
iii. Transformation du groupement sulfinyle	90
II.4.2. Synthèse de l'aldéhyde II.25.....	92
i. Introduction du sulfoxyde.....	92
ii. Réductions diastéréosélectives	94
II.4.3. Introduction du corps central : l'allylsilane II.26	95
i. Addition de l'allylsilane II.26 sur l'aldéhyde II.15	95
ii. Addition directe du bromure vinylique II.28 sur l'aldéhyde II.25.....	97
iii. Corrélation de configuration de l'alcool allylique II.29	98
II.4.4. Vers le fragment C17-C30 porteur de la fonction cétone terminale.....	101
i. Oxydation de Wacker	101
ii. Hydrogénation	102
iii. Fragment C17-C30 final.....	106
II.5. Problèmes soulevés.....	108
II.5.1. Réduction de l'insaturation C16-C17.....	108
II.5.2. Oléfination C30-C31	111
II.6. Conclusion de la synthèse du fragment C17-C30.....	113
II.7. Schéma récapitulatif.....	115
II.8. Bibliographie.....	117
SYNTHÈSE DU FRAGMENT C13-C29 DE L'AMPHIDINOL-3	119
III.1. Introduction	121
III.2. Rétrosynthèse	122
III.3. Généralités sur les 1,3-dithianes.....	126
III.3.1. Carbanions adjacents aux atomes de soufre.....	127
III.3.2. Introduction des 1,3-dithianes	129
i. Thioacétalisation	129
ii. Addition de l'anion lithié du 1,3-dithiane	129
iii. Méthodes diverses.....	130
III.3.3. Création de la liaison C-C à partir du 1,3-dithiane	131
i. Réaction avec des halogénures, des sulfonates et des triflates d'alkyles	131
ii. Réaction avec des époxydes.....	131
iii. Réaction avec des dérivés carbonylés.....	133
iv. Autres réactions	135

v. Réactions successives	135
III.3.4. Hydrolyse du 1,3-dithiane	137
i. Coordination métallique	137
i.a. Mercure	137
i.b. Autres métaux	138
ii. Oxydation	140
ii.a. N-Halogénosuccinimide	140
ii.b. Iode	140
ii.c. Autres agents oxydants	141
iii. Alkylation	142
III.3.5. Transformation en autres fonctions	143
i. Désulfuration	143
ii. Fluoration	143
III.4. Travail effectué	144
III.4.1. Synthèse de l'alcool III.9	144
III.4.2. Métathèse croisée	148
i. Oxydation de l'octanediène	148
Métathèse croisée entre III.8 et III.9	150
ii.a. Généralités	150
ii.b. Résultats	152
ii.c. Oxydation	154
III.4.3. Synthèse du dithiane III.11 et couplage avec l'aldéhyde III.83	156
i. Synthèse de l'époxyde utilisant un sulfoxyde comme auxiliaire de chiralité	157
i.a. Introduction du sulfoxyde et réduction diastéréosélective	157
i.b. Réduction de la fonction sulfoxyde	159
i.c. Formation de l'époxyde	161
ii. Synthèse de l'époxyde à partir de l'acide-L-malique	162
ii.a. Synthèse de l'époxyde	162
iii. Préparation du dithiane pour le couplage avec l'aldéhyde III.7	164
iii.a. Synthèse du dithiane III.117 et couplage avec un aldéhyde	164
iii.b. Essais de déprotonation du dithiane III.117	166
iv. Mise au point du couplage entre un dithiane et l'aldéhyde modèle III.120	168
iv.a. Premiers essais de couplage entre des dithianes et l'aldéhyde modèle	168
iv.b. Essais entre le dithiane III.117 et l'aldéhyde modèle III.120	170
iv.c. Modification des groupements protecteurs TBS et PMB	170
iv.d. Essais de couplage du dithiane III.137 avec l'aldéhyde II.7 et essai de protection avec le groupement MTM	172
iv.e. Mise en évidence de l'interaction entre l'éther <i>para</i> -méthoxybenzylique et le dithiane	175
iv.f. Synthèse du dithiane protégé par un benzylidène et couplage avec l'aldéhyde III.7	176
iv.g. Synthèse du dithiane <i>via</i> une alkylation d'un halogénure et couplage avec l'aldéhyde III.7	180
III.4.4. Hydrolyse du dithiane III.164	182
III.4.5. Accès au fragment C14-C29	184
i. Dihydroxylation suivie d'une réduction diastéréosélective	184
ii. Réduction diastéréosélective et dihydroxylation asymétrique	186
III.4.6. Perspectives	188
i. Synthèse de la chaîne polyhydroxyle C1-C29	188
ii. Travaux de Charlélie Bensoussan	189
iii. Couplage de type Suzuki-Miyaura	192
III.5. Conclusion	194
III.6. Schéma récapitulatif	197
III.7. Bibliographie	199
CONCLUSION GENERALE	205
EXPERIMENTAL SECTION	211

<i>V.1. General procedures</i>	213
V.1.1. Solvents and reagents.....	213
V.1.2. Chromatography.....	213
V.1.3. Nuclear Magnetic Resonance (NMR)	214
V.1.4. Infra-Red spectra (IR).....	214
V.1.5. Specific rotations	215
V.1.6. X-Ray	215
V.1.7. Microanalyses	215
V.1.8. Mass spectrometry.....	215
V.1.9. Melting point	215
<i>V.2. Chapter 2 : Synthèse du fragment C17-C30</i>	216
<i>V.3. Chapter 3 : Synthèse du fragment C13-C29</i>	239
ANNEXE.....	285
COMMUNICATIONS ET PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES	295

Chapitre 1

Introduction sur les amphidinols et l'amphidinol-3

I.1. Les Amphidinols

I.1.1. Introduction

Les molécules naturelles ont toujours suscité un grand intérêt de la part de la communauté scientifique tant pour leurs activités biologiques que pour le défi qu'elles représentent pour le chimiste de synthèse.

Parmi la flore marine, les dinophytes, groupe de prostites flagellées, sont des microorganismes économiquement et écologiquement essentiels, dont plus de 4000 espèces (vivantes et fossiles) ont été répertoriées.¹ De nombreuses espèces sont des microorganismes autonomes incluant les espèces benthiques, épiphytiques et planctoniques, alors que d'autres sont des endosymbiotes d'invertébrés aquatiques ou encore des parasites.¹

Dans les milieux marins, ces microorganismes sont d'importants producteurs de métabolites primaires. Les dinophytes produisent également une grande variété de métabolites secondaires,² y compris quelques-uns des plus gros et des plus complexes polycétides, d'activités biologiques diverses, allant d'agents anti-cancéreux, antibiotiques, antifongiques, à des neurotoxiques mortels.¹ Parmi les 4000 espèces de dinophytes, seules 25 sont connues comme étant productrices de polycétides. Les dinophytes ont été responsables de nombreux incidents impactant la santé publique et l'économie maritime à cause de leur ingestion par certains mollusques qui peuvent être par la suite consommés.

Plus généralement, les polycétides sont des métabolites secondaires provenant de la condensation itérative de sous-unités acétyles ou maloniques. Les polycétides dérivés des dinophytes peuvent être classés en trois catégories selon leurs caractéristiques structurales : les polyéthers cycliques, les macrocycles et les polyéthers linéaires.

Les polyéthers cycliques (Schéma 1) sont composés d'une série de cycles éthers partageant une arête avec les cycles éthers contigus; les atomes d'oxygène sont alternativement positionnés d'un côté puis de l'autre des cycles. Les polycétides polyéthers cycliques issus des dinophytes ont été rendus célèbres par la découverte de la brevetoxine **I.1**, puissant neurotoxique, la ciguatoxine CTX **I.2**, également neurotoxique, et surtout par la maitotoxine **I.3**, la plus grosse molécule naturelle non-polymérique et non-petidique, ainsi que la molécule naturelle la plus toxique qui ne soit pas une toxine protéique.

¹ Rein, K. S.; Borrone, J. *Comp. Biochem. Physiol., B: Biochem. Mol. Biol.* **1999**, *124* (2), 117-131.

² Wisecaver, J. H.; Hackett, J. D. *Annu. Rev. Microbiol.* **2011**, *65* (1), 369-387.

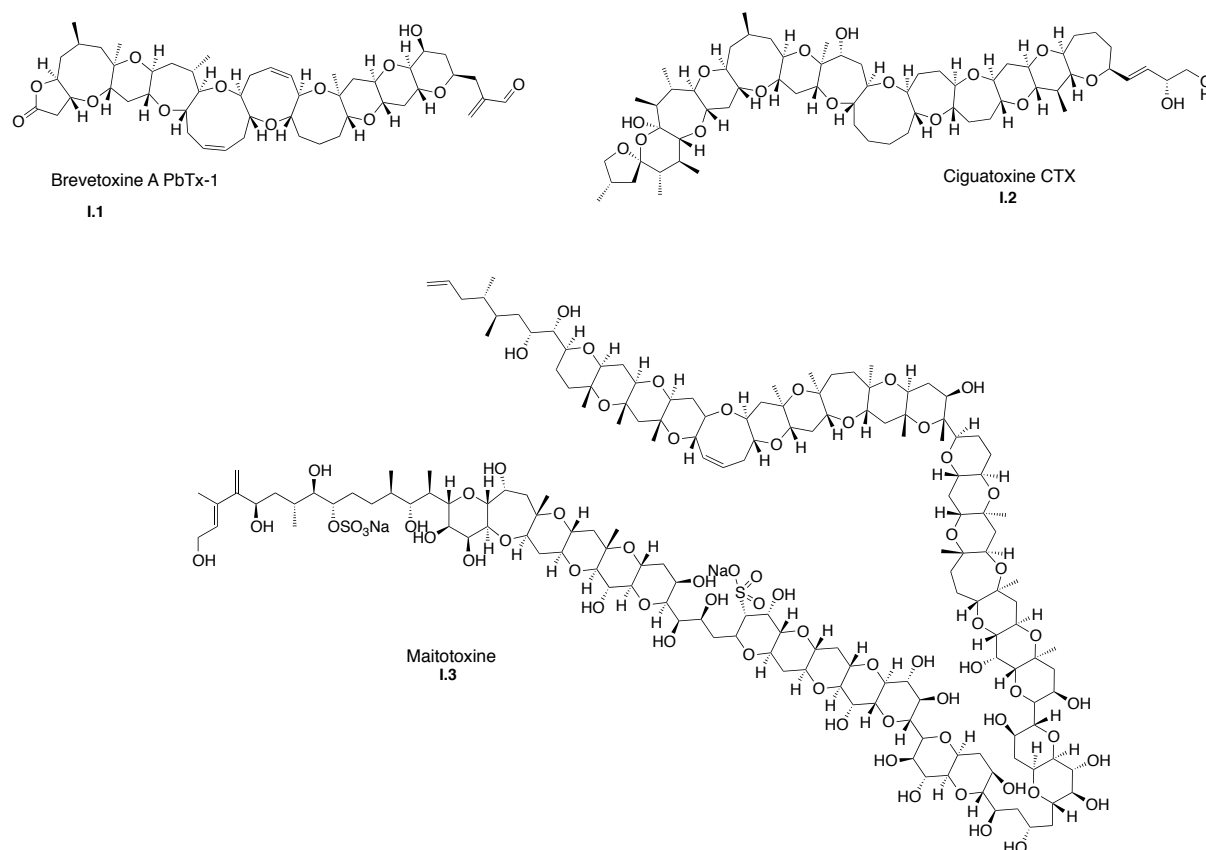


Schéma 1 : Exemples de polyéthers cycliques : la brevetoxine A, la ciguatoxine CTX et la maitotoxine

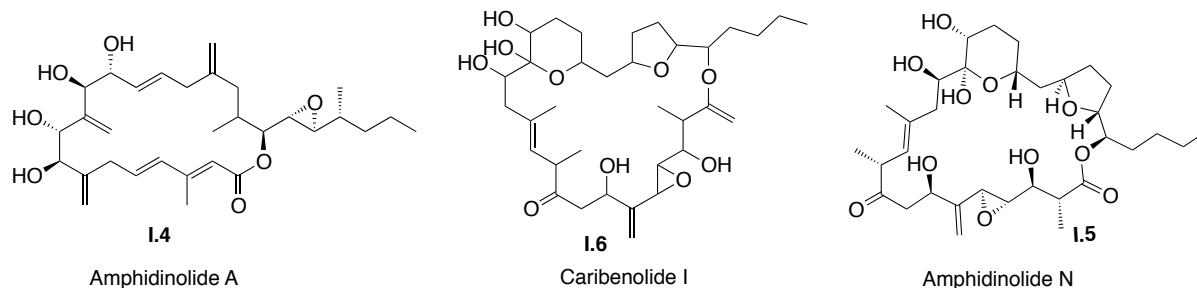
Les macrocycles, polycétides macrocycliques, incluent également les macrolides ; leurs activités sont très variées, dues à leurs richesses structurales (taille du macrocycle et nombre de centres stéréogènes). Par exemple, plus de 30 macrolides cytotoxiques, appelés amphidinolides, sont extraits des dinophytes *amphidinium sp.* La plupart d'entre-eux possèdent de puissantes activités anticancéreuses (Schéma 2).

Parmi eux, l'amphidinolide A **I.4** comporte un cycle à 20 chaînons et une excellente activité contre la prolifération des cellules cancéreuses ; ³ l'amphidinolide N **I.5**, macrocycle de 24 chaînons, possède quant à lui une grande toxicité contre des cellules de leucémie lymphocytaire et également une activité prépondérante contre la prolifération des cellules cancéreuses. ⁴ On peut également citer la caribenolide I **I.6**, macrocycle de 23 chaînons, qui possède d'excellentes propriétés antitumorales, ⁵ mais une structure non totalement élucidée.

³ Kobayashi, J. i.; Ishibashi, M.; Nakamura, H.; Ohizumi, Y.; Yamasu, T.; Sasaki, T.; Hirata, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27* (47), 5755-5758.

⁴ Ishibashi, M.; Yamaguchi, N.; Sasaki, T.; Kobayashi, J. i. *JCS., Chem. Commun.* **1994**, (12), 1455-1456.

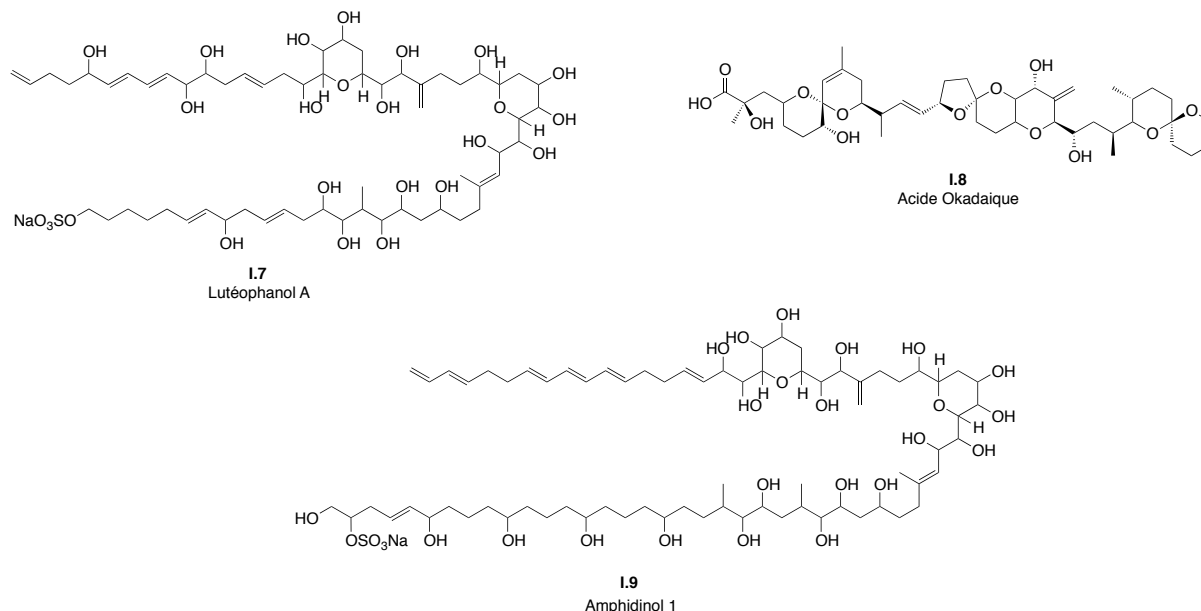
⁵ Bauer, I.; Maranda, L.; Young, K. A.; Shimizu, Y.; Fairchild, C.; Cornell, L.; MacBeth, J.; Huang, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (4), 1084-1086.



Les polyéthers linéaires sont la dernière catégorie de polycétides issus des dinophytes. La relation de structure entre cette catégorie et celle des macrocycles est très étroite, un polyéther linéaire pouvant être issu de l'hydrolyse d'un macrolide (Schéma 3).

L'acide okadaïque **I.8** (AO) est une phytotoxine possédant une très grande cytotoxicité, responsable de nombreuses intoxications alimentaires car pouvant se concentrer dans l'hétopancréas de certains mollusques.

Structuralement très proches, les lutéophanols et les amphidinols (AMs) sont également des polycétides linéaires. Cependant, les lutéophanols possèdent des propriétés antibactériennes, alors que les AMs possèdent des propriétés antifongiques et hémolytiques. L'amphidinol-1 (AM1) est le premier AM décrit (Schéma 3).⁶⁻⁷



⁶ Satake, M.; Murata, M.; Yasumoto, T.; Nagai, H.; Naoki, H. *32nd symposium on the chemistry of natural products* **1990**.

⁷ Murata, M.; Satake, M.; Yasumoto, T.; Fujita, T.; Naoki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (26), 9859-9861.

I.1.2. Origine des Amphidinols

Les amphidinols (AMs) sont extraits de deux dinophytes : l'*amphidinium klebsii* et l'*amphidinium carterae*.

L'*amphidinium klebsii* a été le premier dinophyte décrit comme étant source d'AMs.⁶⁻⁷ Il est prélevé au large de l'île d'Ishigaki dans l'archipel d'Okinawa⁷ et dans la baie d'Aburatsubo^{8,9} au Japon, ainsi que dans la baie de Lingshui en Chine.¹⁰ L'*amphidinium klebsii* est la plus grande source d'AMs connue à ce jour ; ainsi les AM1,⁷ AM2,⁸ AM3,¹¹ AM4,¹² AM5,¹² AM6,¹² AM7,¹³ AM8,¹² AM14¹⁴ et AM15¹⁴ ont tous été extraites de cette microalgue.

L'*amphidinium carterae* a quant à lui été isolé en Nouvelle Zélande,¹⁵ ainsi qu'aux Bahamas;¹⁶ les AM2,¹⁵ AM4,¹⁵ AM9,¹⁵ AM10,¹⁵ AM11,¹⁵ AM12,¹⁵ AM13¹⁵ et AM17¹⁶ ont été extraits de ce microorganisme. Les AM2 et AM4 ont tous deux été extraits à partir de l'*amphidinium klebsii* et de l'*amphidinium carterae* ce qui laisse penser que les AMs ne sont pas forcément spécifiques à une espèce d'*amphidinium sp.*

L'amphidinol AM1 a été cité pour la première fois en 1990,⁶ sa structure planaire et ses premières activités biologiques ayant été publiées en 1991. La numérotation de ses homologues suit alors l'ordre chronologique des élucidations de structures.⁸

⁸ Paul, G. K.; Matsumori, N.; Murata, M.; Tachibana, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (35), 6279-6282.

⁹ Houdai, T.; Matsuoka, S.; Matsumori, N.; Murata, M. *Biochim. Biophys. Acta* **2004**, *1667* (1), 91-100.

¹⁰ Huang, X.-C.; Zhao, D.; Guo, Y.-W.; Wu, H.-M.; Lin, L.-P.; Wang, Z.-H.; Ding, J.; Lin, Y.-S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14* (12), 3117-3120.

¹¹ Matsumori, N.; Nonomura, T.; Sasaki, M.; Murata, M.; Tachibana, K.; Satake, M.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (8), 1269-1272.

¹² Paul, G. K.; Matsumori, N.; Konoki, K.; Murata, M.; Tachibana, K. *J. Mar. Biotechnol.* **1997**, *5* (2), 124-128.

¹³ Morsy, N.; Matsuoka, S.; Houdai, T.; Matsumori, N.; Adachi, S.; Murata, M.; Iwashita, T.; Fujita, T. *Tetrahedron* **2005**, *61* (36), 8606-8610.

¹⁴ Morsy, N.; Houdai, T.; Matsuoka, S.; Matsumori, N.; Adachi, S.; Oishi, T.; Murata, M.; Iwashita, T.; Fujita, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14* (19), 6548-6554.

¹⁵ Echigoya, R.; Rhodes, L.; Oshima, Y.; Satake, M. *Harmful Algae* **2005**, *4* (2), 383-389.

¹⁶ Meng, Y.; Van Wagoner, R. M.; Misner, I.; Tomas, C.; Wright, J. L. C. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73* (3), 409-415.

I.1.3. Extraction des amphidinols

Comme énoncé précédemment, les amphidinols sont sécrétés par des micro-algues marines, les dinophytes. Deux types de dinophytes ont alors été décrites comme source d'amphidinols : les *amphidinium klebsii* et les *amphidinium carterae*.^{7-8, 12-17}

Le protocole de culture des dinophytes et d'extraction des AMs est quasiment identique pour toutes les AMs décrits. Les dinophytes sont incubés trois à quatre semaines à 24-25°C avec un cycle jour/nuit de 16h/8h. Le milieu peut éventuellement être enrichi en NaH¹³CO₃ afin de faciliter l'analyse RMN ¹³C des AMs. Les cellules sont ensuite extraites généralement au MeOH puis à l'acétone, le résidu de l'extraction peut être éventuellement traité par un mélange AcOEt/H₂O, puis la phase aqueuse extraite au *n*-BuOH, la phase alcoolique contenant les AMs (Tableau 1) (milligrammes pour un volume de culture donné). Il est à noter que l'AM16 n'est pas mentionné dans la littérature.

entrée	AM1	AM2	AM3	AM4	AM5	AM6	AM7	AM8
<i>amphidinium klebsii</i>	5,3mg (40L) ⁷	13mg (440L) ⁸ , 12, 17	12mg (440L) ¹² , 17	7mg (442L) ¹² , 17	7mg (442L) ¹² , 17	4mg (442L) ¹² , 17	11mg (non indiqué) ¹² , 13, 17	4,5mg (442L) ¹² , 17
<i>amphidinium carterae</i>	/	2,3mg (120L) ¹⁵	/	4,7mg (120L) ¹⁵	/	/	/	/
	AM9	AM10	AM11	AM12	AM13	AM14	AM15	AM17
	/	/	/	/	/	10,5mg (400L) ¹⁴	7 mg (400L) ¹⁴	/
	20,8mg (120L) ¹⁵	0,23mg (120L) ¹⁵	0,29mg (20L) ¹⁵	0,19mg (20L) ¹⁵	0,67mg (120mg) ¹⁵	/	/	non indiqué ¹⁶

Tableau 1 : Extraction des AMs

¹⁷ Paul, G. K.; Matsumori, K.; Konoki, K.; Sasaki, M.; Murata, M.; Tachibana, K. *Harmful and Algal Toxic Algal Blooms, Intergovernmental Oceanographic Commission of UNESCO 1996*, 503-506.

I.1.4. Structures des amphidinols

i. Structures des différents amphidinols

Depuis 1991 et la description de l'AM1, de nombreux groupes ont procédé à l'élucidation de structure des AMs, portant le nombre d'amphidinols à 16.

L'élucidation des structures des amphidinols a été le principal défi des différentes équipes de biochimistes les ayant extraits à partir des dinophytes. Les procédés de détermination structurale sont très similaires pour tous les amphidinols.

Les premières analyses RMN ^{13}C et HSQC permettent de déterminer le nombre exact d'atomes de carbone de la molécule, dont le nombre de méthyles, de méthylènes, de méthines et de carbones quaternaires. L'analyse du spectre RMN ^1H permet quant à lui d'estimer le nombre de protons, les signaux déblindés mettant en évidence le nombre de carbones oxygénés.

La masse molaire, et donc la formule brute, de l'AM peut être établie par un spectre de masse (HR)FAB-MS, dont peut être déduit le nombre d'insaturations présentes dans la molécule. Le nombre d'insaturations, reliées à la formule brute, établit le nombre de doubles liaisons carbone-carbone ainsi que de fonctions éthers du composé.

Une analyse UV met en évidence la présence d'insaturations conjuguées, telles que les diènes ou les triènes. Les fonctions sulfates peuvent être observées par IR, dont les bandes caractéristiques se situent à 1240 et à 1220 cm^{-1} , par analyse de masse, ou par hydrolyse en condition douce. La configuration *E* de toutes les doubles liaisons des AMs a pu être déterminée par couplage $^3J_{H,H}$ et par analyse NOE.

Finalement, une combinaison d'analyses RMN 2D ^1H - ^1H COSY, DQF-COSY, TOCSY, HMBC, HSQC ainsi que l'analyse de fragmentations par FAB-MS fournissent les indications nécessaires à l'identification structurale des AMs. Dans les cas les plus récents, de simples comparaisons spectrales RMN ^{13}C et ^1H entre les AMs précédemment décrits donnent de nombreuses informations structurales et conformationnelles.

Toutes les structures d'AMs établies partagent ainsi un même squelette central commun incluant (Schéma 4) :

- un corps central composé de deux cycles tétrahydropyraniques fonctionnalisés de façon identique.
- 6 doubles liaisons, dont un triène tous *trans* conjugué.
- un exométhylène.
- un méthyle ramifié.
- un méthyle vinylique.
- une chaîne polyhydroxyle.

Leurs différences structurales apparaissent (Tableau 2) :

- au niveau du fragment R¹ de la chaîne polyène, ce dernier étant soit un vinyle, soit un butadiényle, soit un diol-1,2.
- au niveau du fragment R² de la chaîne polyhydroxyle, avec une répétition de structures de type butanol ou hexanol.

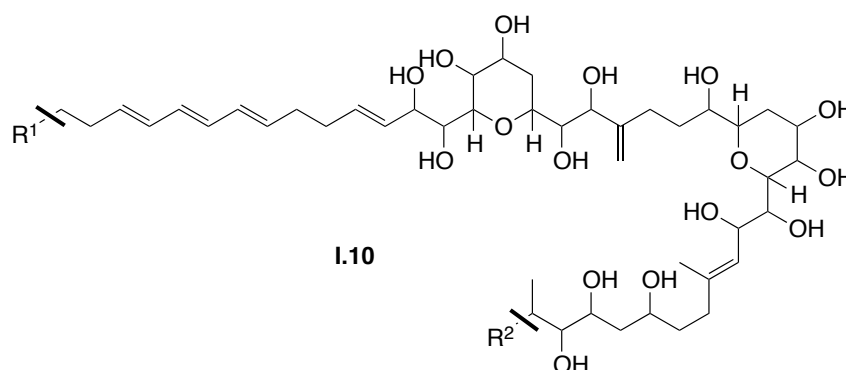


Schéma 4 : Structure commune aux AMs

De toutes les AMs, seule la structure de l'AM3 a été complètement élucidée ; son analyse sera détaillée lors du §I.1.4.ii.

Tous les AMs décrits à ce jour sont reportés dans le tableau 2. L'AM8 est mentionné dans quelques publications sans que sa structure soit déterminée, alors que l'AM16 est simplement absent de la littérature, la numérotation des AMs passant directement de l'AM15 à l'AM17.

AMs	R ₁	R ₂
AM1		
AM2		
AM3		
AM4		
AM5		
AM6		
AM7		
AM9		
AM10		
AM11		
AM12		
AM13		
AM14		
AM15		
AM17		

Tableau 2 : Structure développée de tous les AMs

ii. Structure de l'amphidinol 3

L'élucidation de la structure s'est déroulée en plusieurs étapes : tout d'abord l'établissement de sa structure planaire, puis l'élucidation de la configuration de chacun des centres stéréogènes, suivie d'une révision et d'une confirmation de configuration.

ii.a. Élucidation de la structure plane de l'AM3

Ainsi, la structure planaire de l'AM3 (Schéma 5) a été déterminée à partir de l'analyse de 12mg d'AM3 extrait de 440L de culture de dinophyte *amphidinium klebsii*. Une analyse FAB-MS (négative) a donné la masse de l'ion moléculaire correspondant ($[M-H]^-$) m/z 1326 Da.

L'analyse du spectre RMN ^{13}C a montré la présence de 70 carbones dans l'AM3, dont : 2 méthyles, 25 méthylènes, 41 méthines et 2 carbones quaternaires. Puis 25 signaux déblindés (67,7-81,4 ppm) correspondent à des carbones oxygénés, correspondant à 21 fonctions hydroxyles et 2 fonctions éthers. La présence de 97 protons reliés aux carbones a été montrée par analyse du spectre RMN 1H , dont 21 autres protons étant présents sur les fonctions hydroxyles. Le recouplement des analyses RMN et de FAB-MS a permis de déduire la formule brute de l'AM3 ($C_{70}H_{113}O_{23}$) et donc de mener au nombre d'insaturations (12), 10 doubles liaisons carbone-carbone et 2 cycles éthers.

La partie C1-C23 de l'AM3 a été déduite par RMN 2D 1H - 1H COSY, DQF-COSY, TOCSY, HSQC et par les déplacements chimiques du spectre RMN ^{13}C . Les analyses RMN 1H et ^{13}C de la partie C24-C67 ont été en total accord avec celles de la partie C26-C69 de l'AM1, indiquant alors qu'ils partageaient la même structure centrale ainsi que la même chaîne polyénique.

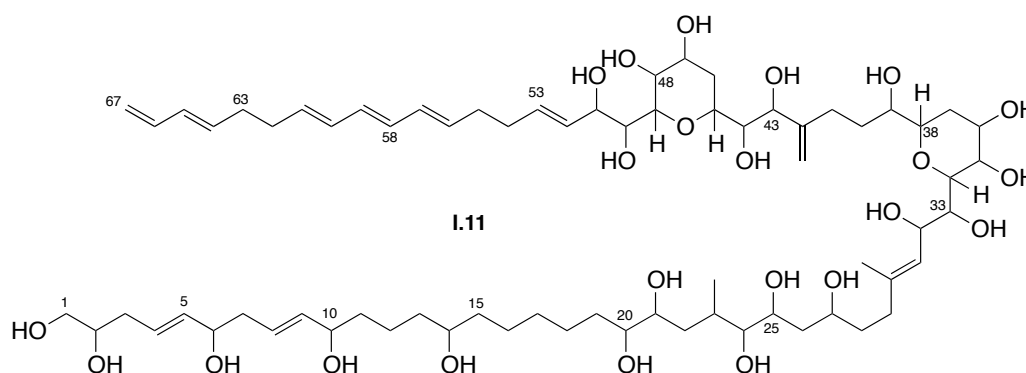


Schéma 5 : Structure planaire de l'AM3

ii.b. Analyse conformationnelle basée sur les constantes de couplage

La détermination de la configuration relative des centres stéréogènes de molécules naturelles possédant des portions acycliques peut s'avérer extrêmement difficile, et ce, malgré les techniques modernes de RMN. Même avec les techniques d'analyses utilisant l'effet NOE, il reste très difficile d'assigner la stéréochimie des chaînes carbonées très flexibles et acycliques en raison de la présence de nombreux conformères.

L'équipe du Pr. Murata a développé une analyse conformationnelle¹¹⁻¹⁸ fondée sur les constantes de couplage longue distance carbone-proton. Cependant, cette méthode permet seulement de déterminer les configurations relatives des centres asymétriques entre-eux. Une configuration absolue d'un centre asymétrique doit être déterminée ou connue afin d'en déduire celle de tous les autres centres stéréogènes.

Ainsi l'analyse conformationnelle basée sur les constantes de couplage a permis l'élucidation de la configuration relative des centres stéréogènes des séquences 1,2 et 1,3 des portions C20-C27, C44-C45 et C50-C51 de l'AM3 (Schéma 6).

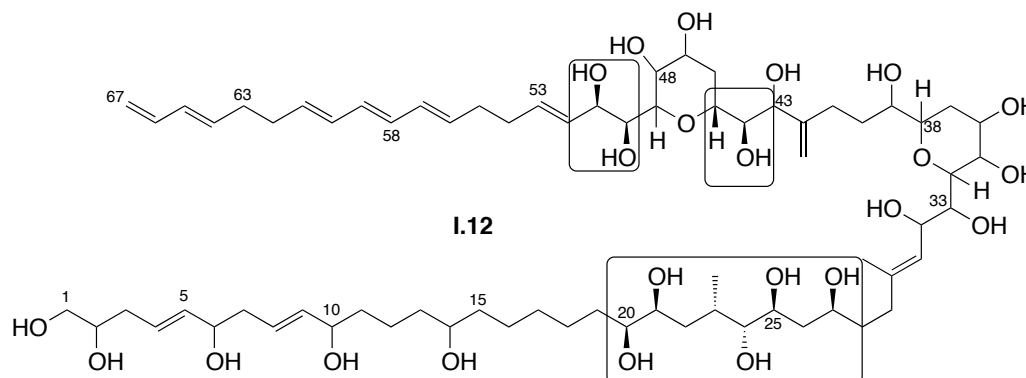


Schéma 6 : Configurations relatives déterminées par analyse conformationnelle basée sur les constantes de couplage

Une combinaison habile entre l'analyse conformationnelle basée sur les constantes de couplage des $^3J_{H,H}$ et $^{2,3}J_{C,H}$ et des analyses NOE a ensuite permis d'établir les configurations relatives des deux cycles tétrahydropyraniques ainsi que celles de leur lien C39-C44 (Schéma 7).

¹⁸ Matsumori, N.; Kaneno, D.; Murata, M.; Nakamura, H.; Tachibana, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (3), 866-876.

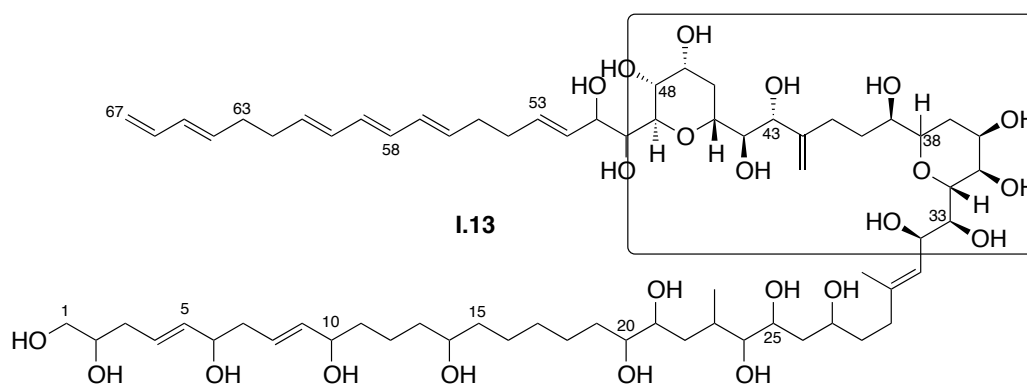


Schéma 7 : Configurations relatives déterminées par combinaison entre l'analyse conformationnelle basée sur les constantes de couplage et l'analyse NOE

Ainsi, la méthode d'analyse conformationnelle a permis à l'équipe de Murata d'obtenir les conformations relatives des portions C20-C27 et C32-C51.

ii.c. Détermination des configurations absolues par dégradation chimique

Malgré l'avancée des techniques d'analyse RMN, l'analyse conformationnelle de composés naturels par dégradation chimique combinée à quelques étapes de synthèses est toujours considérée comme l'une des méthodes les plus fiables dans l'élucidation des configurations absolues des structures acycliques naturelles (Schéma 8).

L'AM3 a été soumis à deux types de dégradations chimiques oxydantes, $\text{HIO}_4/\text{NaBH}_4$ et $\text{OsO}_4/\text{NaIO}_4$, menant à des coupures différentes (Schéma 8).

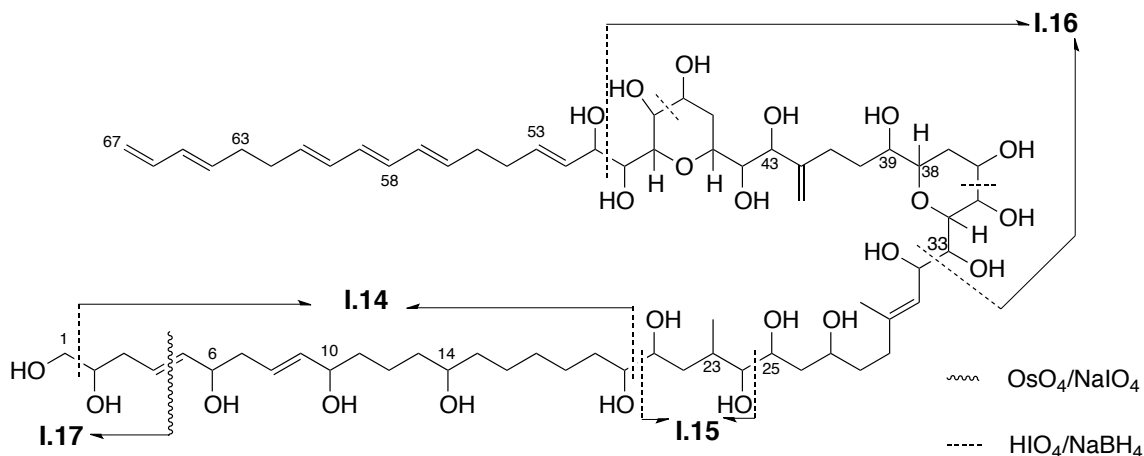


Schéma 8 : Découpage chimique de l'AM3

La dégradation chimique effectuée par $\text{HIO}_4/\text{NaBH}_4$ de l'AM3 engendre trois synthons, **I.14**, **I.15** et **I.16**. Les configurations absolues des centres C6, C10, C14 et C39 ont été élucidées par dégradation suivies par des estérifications avec les acides de Mosher (*S*) et (*R*) des fonctions hydroxyles de **I.14** et **I.16** ; tous les centres stéréogènes de **I.14** et **I.16** ont été déterminés comme ayant une configuration absolue (*R*) par la méthode de Mosher (Schéma 9).¹⁹⁻²⁰

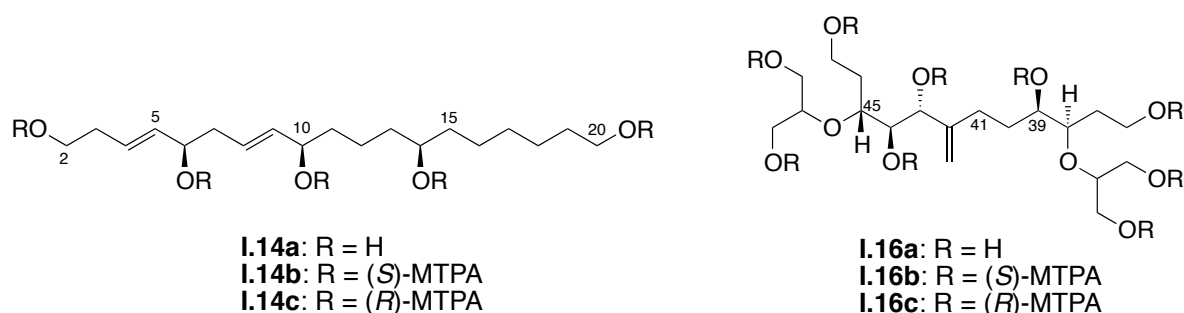
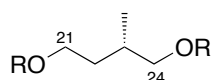


Schéma 9 : Elucidation des configurations absolues des centres C6, C10, C14 et C39

La configuration absolue 23*S* de **I.15** a été déterminée en estérifiant les fonctions hydroxyles avec le (*R*)-MTPA et en comparant les données spectrales des esters (*S*)- et (*R*)-MTPA du (*R*)-méthyl-1,4-butan-1,4-diol énantiopur (Schéma 10).

¹⁹ Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (2), 512-519.

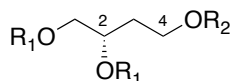
²⁰ Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (11), 4092-4096.



I.15a: R = H
I.15b: R = (*R*)-MTPA

Schéma 10 : Détermination de la stéréochimie du centre C23

Enfin, la configuration absolue du centre C2 a été assignée par dégradation chimique de l'AM3 par action de OsO₄/NaIO₄, donnant **I.17a**. Son diol-1,2 est protégé sous forme de benzyl-méthoxyéther (BOM) alors que l'alcool primaire en C4 l'est sous forme de *para*-bromobenzoate **I.17b**. Finalement, une chromatographie sur colonne chirale a permis de proposer la configuration absolue (*S*) pour C2 en comparant les temps de rétention avec les composés synthétisés **I.17b** (*S*) et (*R*) énantio-purs (Schéma 11).



I.17a: R₁, R₂ = H
I.17b: R₁ = BOM
R₂ = *p*-BrBz

Schéma 11 : Elucidation de la configuration du centre C2

Ainsi, disposant des configurations absolues des centres C2, C6, C10, C14, C23 et C39 obtenues par dégradation chimique, et les configurations relatives des portions C20-C27 et C32-C51 obtenues par analyse conformationnelle basée sur les constantes de couplage, l'ensemble des configurations absolues des centres asymétriques de l'AM3 **I.18** a pu être déterminé : 2*S*, 6*R*, 10*R*, 14*R*, 20*S*, 21*S*, 23*S*, 24*R*, 25*S*, 27*S*, 32*R*, 33*S*, 34*R*, 35*R*, 36*R*, 38*R*, 39*R*, 43*R*, 44*R*, 45*R*, 47*R*, 48*R*, 49*R*, 50*S* et 51*R* (Schéma 12).

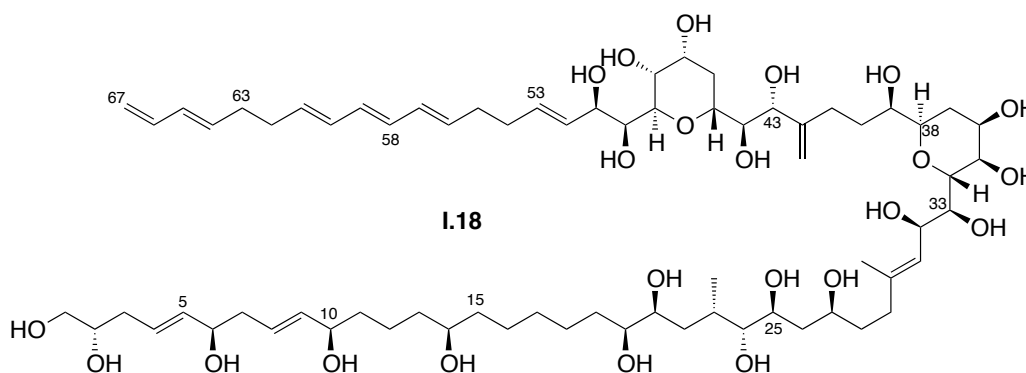


Schéma 12 : Elucidation de la structure de l'AM3

iii. Révision et confirmation de la structure de l'AM3

Après avoir élucidé la structure plane et la configuration absolue des centres asymétriques, des analyses supplémentaires ont permis de corriger la stéréochimie du centre C2 et de confirmer celle du corps central.

iii.a. Révision de la configuration absolue du centre C2²¹

Afin de confirmer la stéréochimie des centres C2, C6 et C10, l'équipe de M. Murata a réalisé la synthèse du fragment C1-C14 sous forme de 4 diastéréomères, le centre C10 étant de configuration fixée (*R*) et les quatre configurations du diol-1,5 C2/C6 étant toutes générées (Schéma 13).

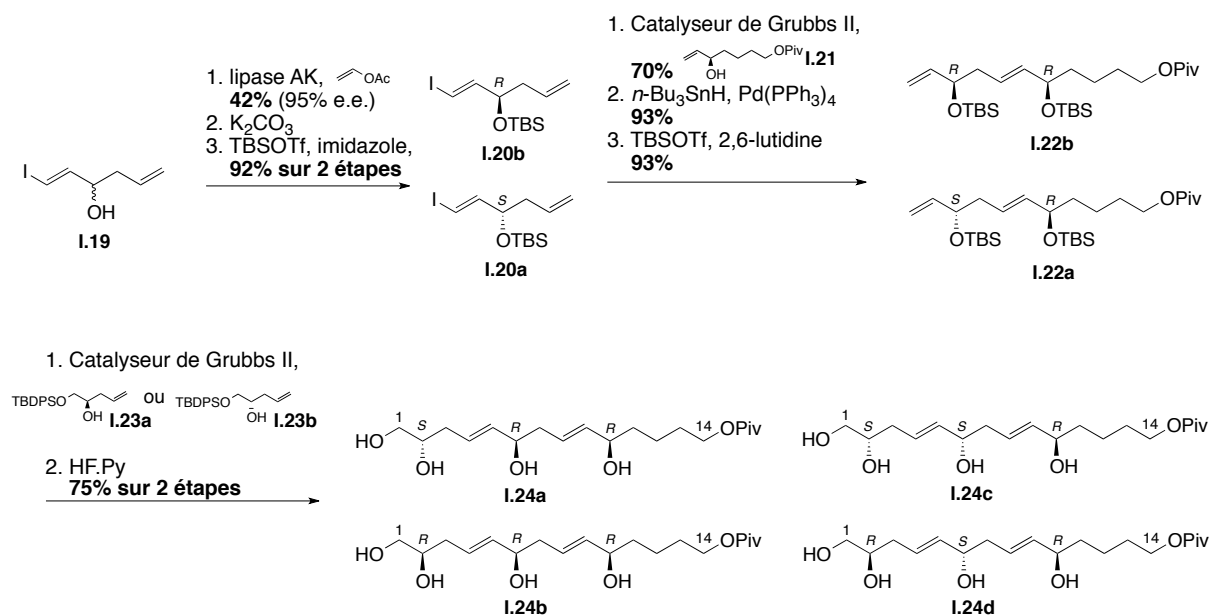


Schéma 13 : Synthèse du fragment C1-C14

La comparaison des déplacements chimiques des spectres RMN ^{13}C des quatre diastéréomères synthétisés avec celui de la portion C1-C10 de l'AM3 indique que la configuration du diol-1,5 C2-C6 devrait être (*R,R*) et non (*S,R*) (Figure 1).

²¹ Murata, M.; Oishi, T.; Kanemoto, M.; Swasono, R.; Matsumori, N. *Org. Lett.* **2008**, *10* (22), 5203-5206.

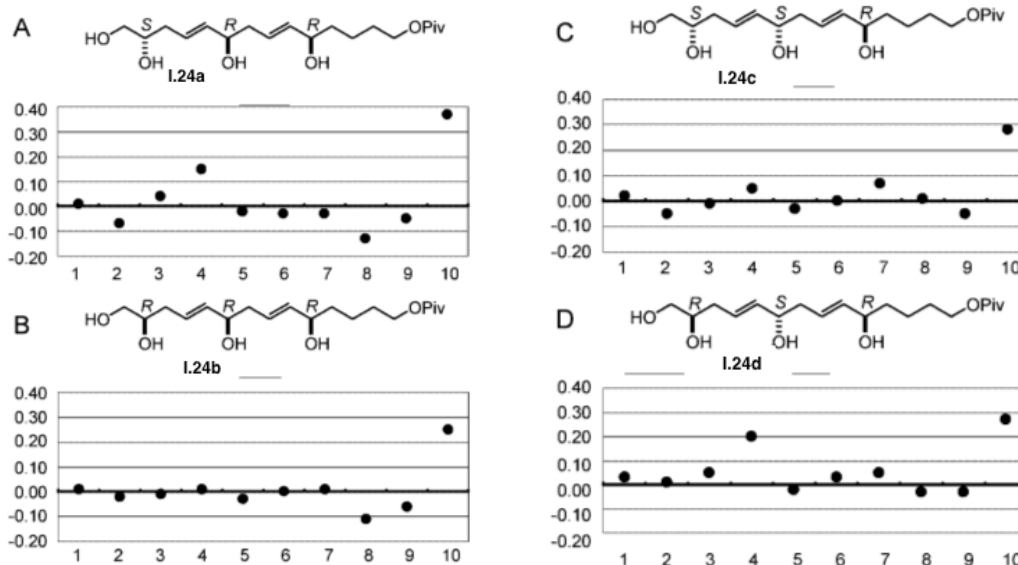


Figure 1 : Différence de déplacements chimiques en RMN ^{13}C entre la partie C1-C10 l'AM3 et les quatre diastéréomères I.24

L'analyse des différences de déplacements chimiques en RMN ^{13}C semble indiquer que la stéréochimie absolue du centre C2 serait (*R*), résultat contredisant ceux obtenus précédemment. L'équipe de M. Murata a donc ensuite décidé de faire subir une nouvelle dégradation chimique à l'AM3 par le catalyseur de Grubbs afin de valider ce résultat (Schéma 14).

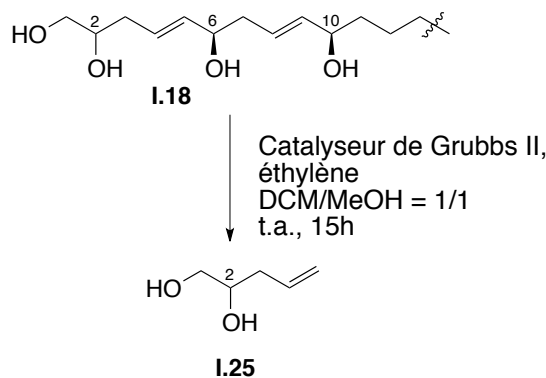


Schéma 14 : Dégradation chimique de l'AM3 par métathèse

L'analyse du composé I.25 par GC-MS munie d'une colonne chirale, puis par la comparaison avec les analyses effectuées sur les composés énantiomériquement purs (*R*) et (*S*) correspondants de I.25, indique que la configuration absolue du centre C2 est (*R*) (Schéma 15).

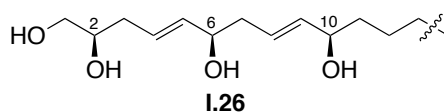


Schéma 15 : Configuration révisée du centre C2 de l'AM3

Ces résultats montrent la mauvaise élucidation du centre stéréogène C2 lors des analyses précédentes. Les raisons de cette erreur ne sont pas clairement établies. La plus probable serait la contamination lors de l'analyse HPLC par des produits d'ozonolyses issues d'autres fragments de l'AM3.²¹

iii.b. Controverse sur le corps central et confirmation de structure

Une structure très proche de celle des AMs a été rapportée dans la littérature très récemment par l'équipe de M.T. Hamann,²² la karlotoxine-2 (KmTx2), qui présente de nombreuses caractéristiques structurales de l'AM3, du fait de la présence d'une chaîne polyhydroxyle, d'une chaîne polyènique et d'un corps central composé de deux cycles tétrahydropyraniques (Schéma 16).

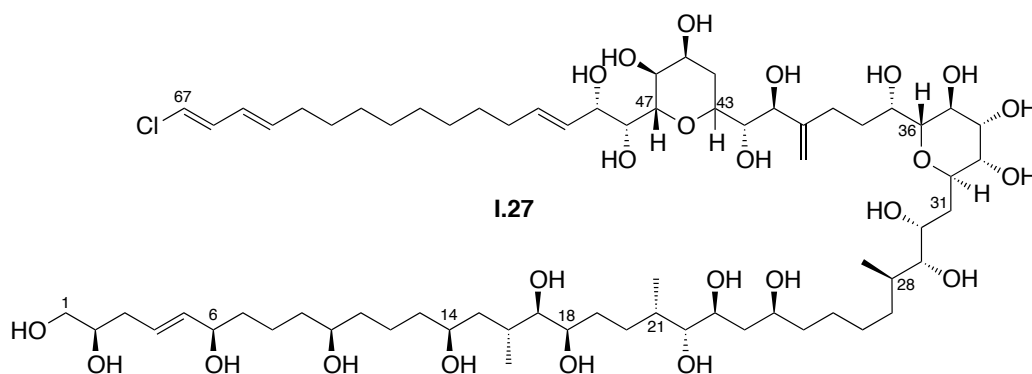


Schéma 16 : Structure de la karlotoxine-2

L'AM3 et la KmTx2 possèdent ainsi le même corps central à l'exception d'une fonction hydroxyle positionnée en C35 de la KmTx2 et en C33 de l'AM3, mais tous leurs centres stéréogènes ont été déterminés comme étant de configuration absolue opposée (Schéma 17). Une telle similitude structurale de molécules naturelles complexes devrait induire une biosynthèse analogue et ainsi une configuration des autres centres asymétriques identiques.

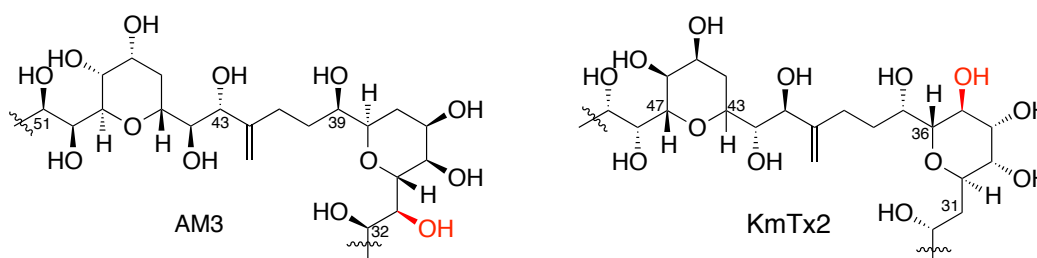


Schéma 17 : Analogie structurale entre l'AM3 et la KmTx2

L'analyse structurale de la karlotoxine-2 a été réalisée de façon similaire à celle de l'AM3, combinant analyses RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ 1D et 2D, analyse conformationnelle basée sur les constantes de couplage et dégradations chimiques au $\text{HIO}_4/\text{NaBH}_4$. Cette dégradation chimique a permis de déterminer la configuration absolue (*R*) du méthyle C28. Connaissant la stéréochimie relative de la portion C28-C49 par analyse conformationnelle basée sur les constantes de couplage, les configurations absolues de chacun des centres

²² Peng, J.; Place, A. R.; Yoshida, W.; Anklin, C.; Hamann, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (10), 3277-3279.

asymétriques du corps central de la KmTx2 ont pu être déduites et sont opposées à celles établies par M. Murata pour l'AM3.

L'équipe de M.T. Hamann postule ainsi que la détermination de la configuration absolue des centres stéréogènes de la partie centrale de l'AM3, déduite de la configuration relative de C30-C51 par rapport au centre C39 de l'AM3 (dont la configuration absolue a été démontrée par l'utilisation des esters de Mosher), aurait pu être affectée par le nombre important de fonctions hydroxyles (C31, C33, C34, C39) et donc par leurs fonctions ester de Mosher correspondantes.²²

Cette controverse concernant l'attribution de la configuration absolue du corps central C30-C51 de l'AM3 a poussé M. Murata à réaliser une nouvelle analyse structurale.²³ La stéréochimie de cette portion de l'AM3 est non seulement importante pour les chimistes de synthèse, mais également pour l'étude de son mécanisme d'action biologique. En effet, les configurations des deux cycles tétrahydropyraniques ainsi que l'orientation *gauche/anti* des diols 1,2 influencent la structure 3D et la conformation en épingle à cheveux de l'AM3.

De plus la configuration relative des centres C50 et C51 restait ambiguë en raison de la valeur intermédiaire de la constante $^2J_{C50-H51}$, qui pouvait être interprétée comme correspondante à une interaction *thréo* ou *érythro* ; le nombre important de liaisons hydrogènes intramoléculaires peut modifier la conformation de l'AM3. Afin d'éliminer ces liaisons hydrogènes intramoléculaires, les fonctions hydroxyles de l'AM3 ont été peracétylées **I.18-Ac** afin de confirmer sa stéréochimie (Schéma 18).

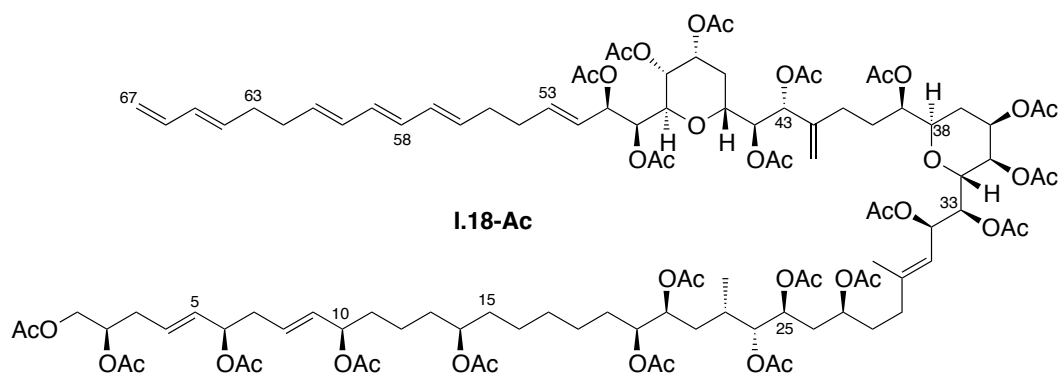


Schéma 18 : Structure de l'AM3 peracétylé

Alors que les valeurs des constantes de couplage $^3J_{H50-H51}$ et $^2J_{C51-H50}$ de l'AM3 ne permettaient pas de conclure avec exactitude quant à la configuration relative des centres C50 et C51, il n'en est pas de même avec l'AM3 peracétylé. Ainsi la faible constante $^3J_{H50-H51}$ indique l'orientation *gauche* de ces deux protons alors que les valeurs $^2J_{C,H}$ entre C51/H50 et C50/H51 suggèrent que H50/C51-OAc et H51/C50-OAc adoptent un orientation *anti*, ce qui a été confirmé par la

²³ Swasono, R.; Kanemoto, M.; Matsumori, N.; Oishi, T.; Murata, M. *Heterocycles* **2011**, *82* (2), 1359-1369.

faible valeur ${}^3J_{C49-H51}$ indiquant une conformation *gauche* entre H51/C49. Toutes ces indications démontrent la configuration *thréo* de la liaison C50-C51 sans aucune ambiguïté. De la même façon, la configuration *thréo* de la liaison C32-C33 a été explicitement établie.

D'autres part, les configurations relatives des liaisons exocycliques C33-C34 et C49-C50 de l'AM3 peracétylé ont été prouvées sans équivoque par analyse NOE alors que les constantes ${}^3J_{H33-H34}$ et ${}^3J_{H50-H49}$ montrent une orientation *anti* de ces protons adjacents.

Ainsi l'analyse RMN de l'AM3 peracétylé confirme la stéréochimie relative des liaisons C50-C51 et C32-C33 sans ambiguïté, et est conforme à l'analyse structurale précédente.²⁴ La confirmation structurale de l'AM3 peracétylé est en opposition à l'élucidation structurale de la KmTx2. Celle-ci ne possédant pas la double liaison C30-C31 de l'AM3, la stéréochimie absolue du corps central de la KmTx2 a été déterminée par relation de configuration relative avec le centre C28, dont la configuration absolue a été établie sans ambiguïté par dégradation chimique. M. Murata postule alors que la constante de couplage de la KmTx2 ${}^3J_{H31-H30} = 7,3$ Hz, obtenue lors de l'analyse conformationnelle basée sur les constantes de couplage, est une valeur intermédiaire pouvant causer une erreur sur la détermination de la configuration relative de C30-C31, et éventuellement sur la configuration absolue de la portion C34-C51 de la KmTx2.

En conclusion, les analyses structurales de l'AM3 et de la KmTx2 demeurent contradictoires, alors que la complexité de leur corps central commun laisse penser à une biosynthèse semblable et donc à une stéréochimie identique. Sans aucune donnée supplémentaire, il n'est pas envisageable de conclure de façon catégorique sur la configuration du corps central de l'AM3. Seule la synthèse totale de l'AM3 pourra valider la stéréochimie des centres asymétriques.

²⁴ Murata, M.; Matsuoka, S.; Matsumori, N.; Paul, G. K.; Tachibana, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (4), 870-871.

I.1.5. Biosynthèse des amphidinols

Au cours des deux dernières décennies, les techniques génétiques ont permis d'importants progrès dans la compréhension de la structure et des mécanismes de synthèse des polycétides.²⁵ Généralement, la plupart des chaînes polycétides sont contruites par des séquences de réactions de céto-synthase, céto-reductase, déshydratase, énoyl réductase, acyl transférase, et malonyl transférase.¹ Les premières études de biosynthèse de polycétides dérivés de dinophytes ont été réalisées sur les brevetoxines.²⁶ L'incorporation d'acétates marqués [1-¹³C], [2-¹³C], et [1,2-¹³C] ont montré un arrangement « tête à queue » des unités acétates, confirmant l'origine polycétidique de ces composés.

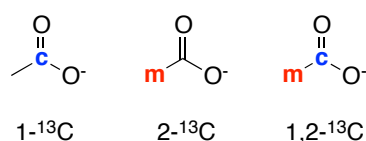
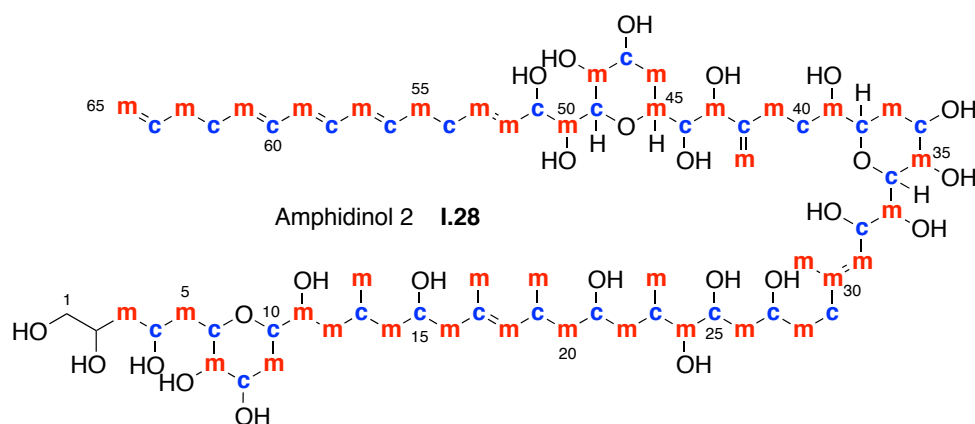


Schéma 19 : Différents acétates enrichis au ¹³C

M. Murata *et al.* ont reporté l'incorporation d'acétates marqués dans les AM2 **I.28**, AM3 **I.30** et AM4 **I.29**. Dans leurs expériences, des dinophytes *amphidinium klebsii* et *carterae* ont été mises en culture en présence d'acétates [1-¹³C], [2-¹³C] et [1,2-¹³C] (Schéma 19), ainsi que de [méthyle-¹³C]-méthionine (uniquement pour *amphidinium klebsii*) afin de marquer l'incorporation de motif acétate lors de la biosynthèse de ces amphidinols. L'incorporation [1-¹³C], [2-¹³C] et [1,2-¹³C] de l'AM2 et l'AM4 a été rapportée par M. Murata *et al.*²⁷ alors que celle de [1-¹³C] de l'AM3 a été réalisée par Snyder *et al.*²⁸ Des résultats similaires ont été obtenus pour l'AM17 par l'équipe de Wright (Schéma 20).¹⁶



²⁵ Hopwood, D. A. *Chem. Rev.* **1997**, *97* (7), 2465-2498.

²⁶ Chou, H. N.; Shimizu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (7), 2184-2185.

²⁷ Houdai, T.; Matsuoka, S.; Murata, M.; Satake, M.; Ota, S.; Oshima, Y.; Rhodes, L. L. *Tetrahedron* **2001**, *57* (26), 5551-5555.

²⁸ Rein, K. S.; Snyder, R. V., The Biosynthesis of Polyketide Metabolites by Dinophytes. In *Advances in Applied Microbiology*, Allen I. Laskin, S. S.; Geoffrey, M. G., Eds. Academic Press: 2006; Vol. Volume 59, pp 93-125.

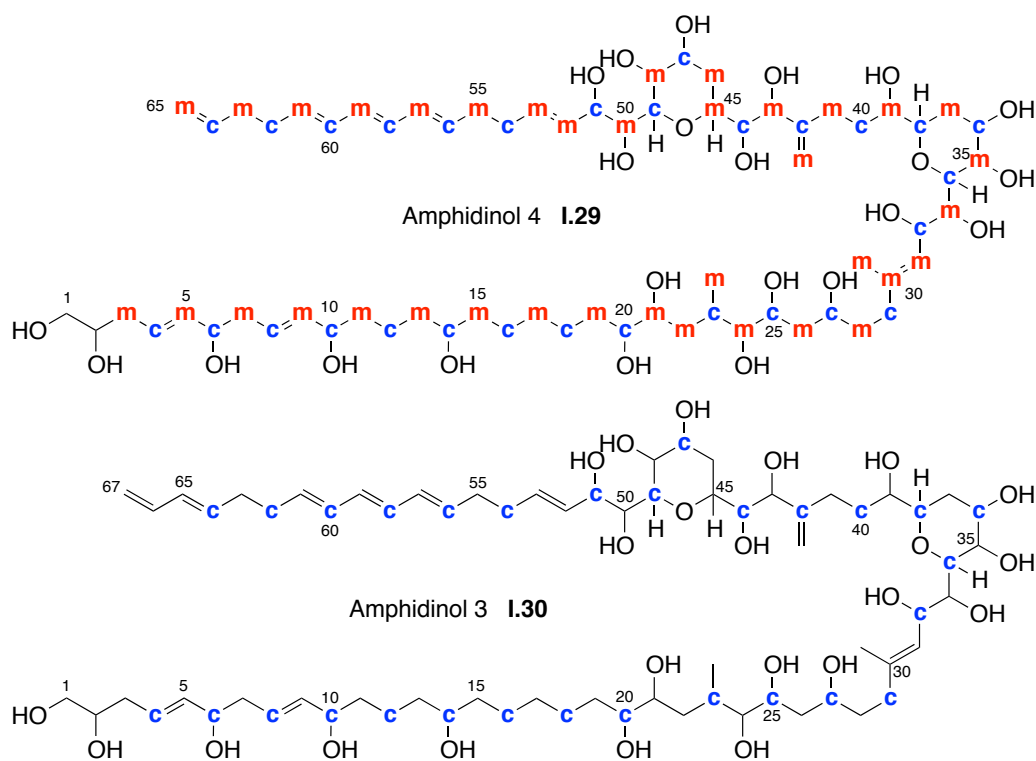


Schéma 20 : Incorporation de motifs acétates dans les AM2, AM3 et AM4.

La construction des chaînes polyhydroxyles et polyèniques démontre leur origine polycétidique, possédant ainsi au minimum 9 unités acétates contiguës. Trois motifs c-m-m et un c-m-m(m) sont présents. Cependant, toutes les positions ne sont pas incorporées par l'acétate. Ainsi les positions C1 et C2 ne présentent ni de [1-¹³C] ni de [2-¹³C]. La présence d'un diol-1,2 vicinal en C1 et C2 non marqué suggère que l'unité de base des polycétides peut éventuellement être l'acide glycolique, unité de base des acides okadaïques.²⁹⁻³⁰

L'AM2 et l'AM4 possèdent un squelette carboné identique, mais une incorporation différente. Le motif d'incorporation est inversé entre C12 et C21, et restauré à partir de C22. La première suppression du motif a lieu entre C11 et C12 pour l'AM2, et entre C21 et C22 pour l'AM4.

La partie polyhydroxyle C3-C20 de l'AM4 serait construite par condensation de Claisen, menant à la séquence répétitive m-c, contrairement à l'AM2 où la séquence m-c s'arrête au C10-C11. La présence de trois méthyles laisse penser à une autre origine génétique de ces motifs. Les insaturations m=m de l'AM2 et l'AM4 en C30-C31 et C52-C53 pourraient provenir de déshydratations impliquant l'hydroxyle portant un méthine et ses méthylènes adjacents.

²⁹ Needham, J.; McLachlan, J. L.; Walter, J. A.; Wright, J. L. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, (22), 2599-2600.

³⁰ Needham, J.; Hu, T.; McLachlan, J. L.; Walter, J. A.; Wright, J. L. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, (16), 1623-1624.

Les motifs m-m présents dans l'AM2 et l'AM4 proviendraient d'une réaction de type Favorskii,³¹ éliminant un carbonyle c d'une séquence c-m (Schéma 21).

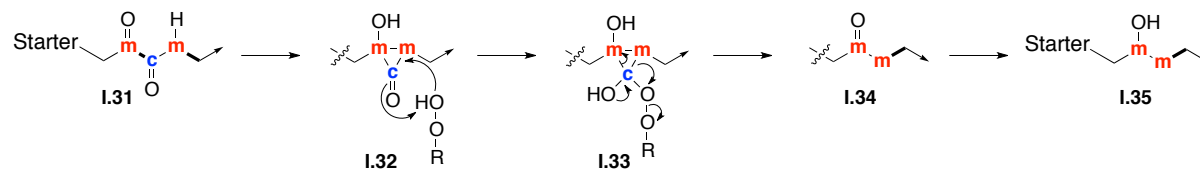


Schéma 21 : Biosynthèse du motif m-m à partir d'une répétition c-m *via* une réaction de type Favorski

³¹ Wright, J. L. C.; Hu, T.; McLachlan, J. L.; Needham, J.; Walter, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (36), 8757-8758.

I.1.6. Bioactivités des amphidinols

i. Conformation de l'AM3

Les activités biologiques de l'AM3, et plus généralement celles des AMs, sont directement reliées à leurs conformations lors de leurs interactions avec la membrane cellulaire. Une première étude montre que le corps central de tous les AMs adopterait une conformation en « épingle à cheveux », stabilisée par des restrictions de rotation des liaisons C-C acycliques et par des liaisons hydrogènes intramoléculaires (Schéma 22).³²

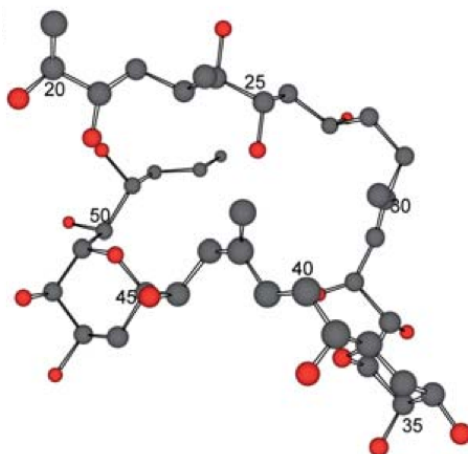


Schéma 22 : Structure en « épingle à cheveux » du corps central de l'AM3³³

Un modèle de la conformation de l'AM3 associé à des bicelles isotropiques a été postulé par M. Murata *et al.* suite à une étude approfondie ;³⁴ il en découle le mode d'action hypothétique des AMs (Schéma 23) :

- comme reporté précédemment, le corps central des AMs adopterait une conformation en « épingle à cheveux » stabilisée par liaisons hydrogènes intramoléculaires.
- la chaîne polyénique hydrophobe pénétrerait au sein de la membrane et son affinité avec l'intérieur de celle-ci serait directement liée à l'hydrophobicité et à la longueur de la chaîne polyénique.
- la chaîne polyhydroxyle interagirait avec la surface hydrophyle de la membrane.

³² Murata, M.; Houdai, T.; Matsuoka, S.; Morsy, N.; Matsumori, N.; Satake, M. *Tetrahedron* **2005**, *61* (11), 2795-2802.

³³ Matsumori, N.; Murata, M. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27* (10), 1480-1492.

³⁴ Houdai, T.; Matsumori, N.; Murata, M. *Org. Lett.* **2008**, *10* (19), 4191-4194.

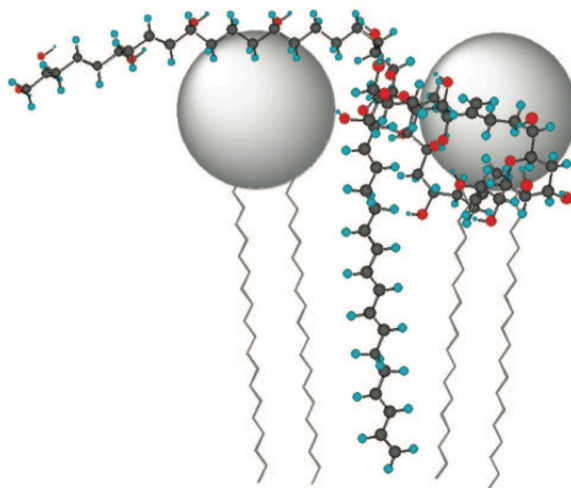


Schéma 23 : Modèle hypothétique de l'interaction AM3-membrane³⁴

Les AMs adopteraient une structure en « T » ou en « parapluie » au sein de la membrane ; les liaisons hydrogènes intramoléculaires permettent au corps central des AMs d'avoir une conformation en « épingle à cheveux », par contre il semblerait que les liaisons hydrogènes intermoléculaires n'aient pas un rôle majeur dans la conformation de l'AM3 au sein de la membrane.

ii. Interactions entre les AMs et les membranes biologiques

Les AMs possèdent deux activités biologiques principales décrites dans la littérature : une activité antifongique ainsi qu'une activité hémolytique contre les érythrocytes. Ces activités proviennent principalement de l'interaction des AMs avec les membranes biologiques lipidiques, *via* leurs perméabilisations. De nombreuses études apportent des clefs à la compréhension du mécanisme d'action des AMs.

Les activités des AMs sont principalement testées sur des liposomes, vésicules artificielles formées par des bicouches lipidiques concentriques. La perméabilisation de la membrane des liposomes, par fuite de calcéine, est suivie par fluorescence. Considérant la masse moléculaire de la calcéine ($M_{\text{calcéine}} = 622 \text{ g.mol}^{-1}$) et la taille des pores nécessaires à son passage à travers les membranes bicouches lipidiques dans les modèles proposés de liposomes,¹²⁻¹⁷ les canaux créés à travers les membranes biologiques doivent permettre la fuite d'ions, tels que Na^+ ou Ca^{2+} , effectivement mesurée par la technique du large unilamellar vesicles (LUVs).⁹⁻³²

L'interaction de l'AM3 avec la membrane d'érythrocytes crée des pores/lésions estimés à 2,0-2,9 nm, bien supérieurs à ceux créés par l'amphotéricine B (AmB), molécule naturelle possédant des activités biologiques similaires, de 0,8 nm.³² La taille des pores formés par l'AM4 et l'AM6 est également estimée à 2,0-2,9 nm, alors que celle due à l'AM2 et plus généralement celles dues aux AMs sont estimées à 1,6-2,0 nm.¹⁴⁻³² La création de ces pores sont irréfutablement responsables de leurs activités biologiques, cependant la différence d'activité des AMs n'est pas liée à la taille des pores.

La longueur de la chaîne polyhydroxyle n'influence pas la taille de ces pores ; AM6, AM7 et dsAM7 (AM7 désulfaté) génèrent des pores de tailles semblables alors que la chaîne hydroxyle de AM6 compte 11 carbones de plus que celle de dsAM7 et AM7. La fonction sulfate, connue pour inhiber les activités de perturbation de la membrane, n'influence pas non plus la taille des pores créés.¹⁴

L'activité de perméabilisation des membranes par les AMs semble intimement liée à la présence de stérols, l'efficacité des AMs est alors directement liée à la concentration de cholestérol dans les liposomes.¹²⁻¹⁷ Les stérols augmentent de façon significative l'affinité de l'AM3 aux membranes phospholipidiques, l'AM3 ayant respectivement 1000 et 5300 fois plus d'affinité pour les liposomes contenant du cholestérol et de l'ergostérol. Ainsi la notion que les stérols, et plus particulièrement l'ergostérol, non seulement accélèrent la coordination de l'AM3 à la membrane, mais aussi stabilisent le complexe membrane-AM3, suggère une interaction directe entre l'AM3 et les stérols dans ce complexe.³⁵ En l'absence de stérols, l'AM2, l'AM3 et l'AM6 ne montrent aucune activité de perméabilisation des membranes phospholipidiques.³⁶ L'implication directe des stérols dans la formation d'un canal peut fournir un mécanisme plausible. L'introduction d'un atome de fluor en position 6 de l'ergostérol inhibe l'activité de l'AmB, ce qui n'est pas le cas pour l'AM3, ce qui peut être attribué à des mécanismes différents de formation de pores entre l'AmB et AM3.³⁷

Les AMs provoquent l'hémolyse avec des concentrations bien inférieures à celles nécessaires pour perméabiliser les liposomes artificiels, suggérant qu'un facteur dans les membranes des érythrocytes potentialise l'activité des AMs. L'affinité des AMs avec la membrane des érythrocytes pourrait être sublimée par des peptides de la membrane des érythrocytes, telle que la glycophorine A (GpA), chaîne polypeptidique de 131 acides aminés.³⁸ Ces interactions ont été mises en évidence par la technique SPR (résonance plasmonique de surface) et par expérience sur des liposomes GpA-reconstitués. Ces résultats indiquent alors une

³⁵ Swasono, R. T.; Mouri, R.; Morsy, N.; Matsumori, N.; Oishi, T.; Murata, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (7), 2215-2218.

³⁶ Morsy, N.; Houdai, T.; Konoki, K.; Matsumori, N.; Oishi, T.; Murata, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16* (6), 3084-3090.

³⁷ Kasai, Y.; Matsumori, N.; Ueno, H.; Nonomura, K.; Yano, S.; Michio, M.; Oishi, T. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (5), 1437-1442.

³⁸ Tomita, M.; Furthmayr, H.; Marchesi, V. T. *Biochemistry* **1978**, *17* (22), 4756-4770.

plus grande affinité des AMs pour des membranes contenant des protéines que pour de pures bicouches lipidiques.³⁹

La perméabilisation de la membrane par les AMs n'est que peu influencée par l'épaisseur des membranes³⁶ ce qui suggère la formation de pores toroïdaux et non des pores de type « tonneaux » très dépendants de l'épaisseur de la membrane (Figure 2).

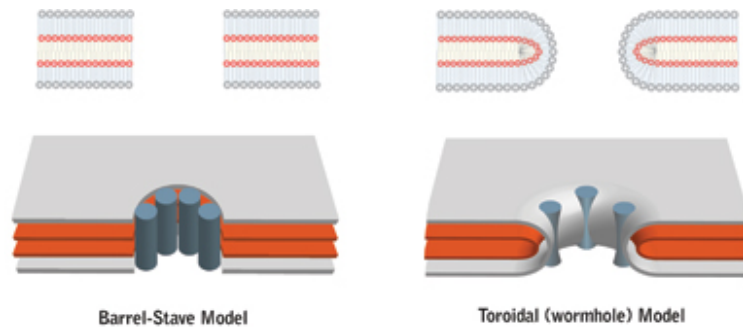


Figure 2 : Schémas de pores en tonneaux et toroïdaux

Ce modèle de pores toroïdaux semble être en adéquation avec la structure de l'AM3 :

- Une portion hydrophyle disproportionnellement plus longue que la partie hydrophobe pouvant induire une tension de courbe à la surface de la membrane.
- La longue chaîne polyhydroxylée en « épingle à cheveux » lui permettant d'interagir avec les parties polaires à la surface des lipides.
- L'association résultante entre la chaîne hydrophile de l'AM3 et les groupes de tête lipidiques peuvent être en mesure de former le revêtement intérieur du pore toroïdal.

³⁹ Morsy, N.; Konoki, K.; Houdai, T.; Matsumori, N.; Oishi, T.; Murata, M.; Aimoto, S. *Biochim. Biophys. Acta* **2008**, *1778* (6), 1453-1459.

iii. Activités biologiques des AMs

La perméabilisation des membranes cellulaires provoquée par les AMs engendre deux activités biologiques principales étudiées, à savoir antifongique et hémolytique. Il a été également reporté une activité cytotoxique importante des AMs.¹⁵ Aucune donnée n'est disponible pour l'AM8. Les valeurs d'activités biologiques sont comparées à celles de l'AmB et du philipin III (Schéma 24), molécules naturelles exhibant des activités biologiques puissantes et semblables à celles des AMs.

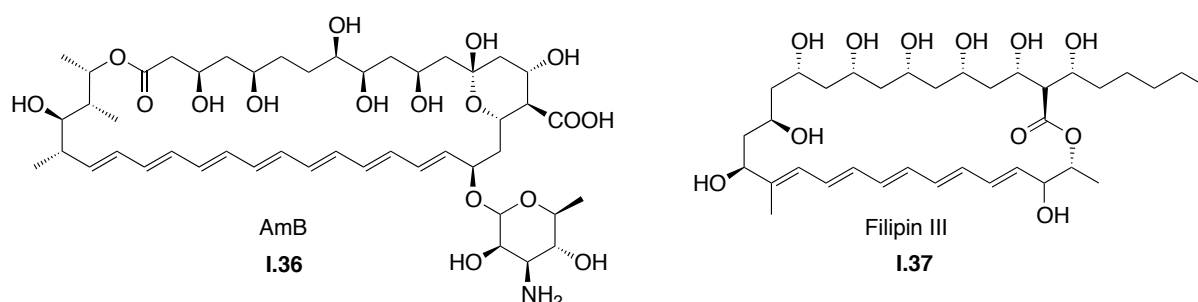


Schéma 24 : Structures de l'AmB et de la philipine III

Tout d'abord, l'activité antifongique des AMs a été testée sur *aspergillus niger*, le champignon le plus commun des *aspergillus*. Toute molécule potentiellement antifongique est généralement testée sur ce type de champignon. Pratiquement, chaque échantillon d'AMs est dissous dans du MeOH puis appliqué sur un disque en papier de 8mm de diamètre. L'*aspergillus niger* est ensuite répandu sur le disque, et après 1/2 jours d'incubation à 25/37°C, la zone d'inhibition des disques est mesurée.

	AM1	AM2	AM3	AM4	AM5	AM6	AM7	dsAM7	AM9
Activités antifongiques (CME, ^a µg/disk; <i>A. Niger</i>)	6,0*	6,0 ⁺ 44,3 ^{***}	4,0* 6,0 ^{***+} 9,0 [§]	6,0* 58,2 ^{***}	6,0*	6,0 ⁺	10,0 ^{***+}	8,0 ⁺	32,9 ^{***}
	AM10	AM11	AM12	AM13	AM14	AM15	AM17	AmB	Philipin III
	154,0 ^{***}	256,6 ^{***}	>100 ^{***}	132,0 ^{***}	>60 ⁺	60 ⁺	aucune activité détectée ¹⁶	6,3 [§]	1,4 [§]

Tableau 3 : Activités antifongiques des AMs, de l'AmB et de la philipin III ; ^aconcentration minimale efficace. Conditions (temps d'incubation/température) : *24h/37°C,¹² **2 jours/25°C,¹³ ***24h/37°C,¹⁵ +2 jours/25°C,¹⁴⁻³⁹ §2jours/25°C.⁹

Les activités hémolytiques des AMs sont quant à elles testées sur des érythrocytes humains ou de souris.

	AM1	AM2	AM3	AM4	AM5	AM6	AM7	dsAM7	AM9
Activités hémolytiques (EC ₅₀ , ^a μM; human erythrocytes)	ca. 50*	0,91* 1,2*** 1,7 ⁺	0,009* 0,25 [‡] 0,4***	0,185* 0,21***	0,23*	0,58* 2,9 ⁺	3,0***	1,2 ⁺	0,17***
	AM10	AM11	AM12	AM13	AM14	AM15	AM17	AmB	Philipin III
	6,5***	28,9***	2,99***	2,02***	>50 ⁺	>50 ⁺	4,9 [§]	2 [‡]	2 [‡]

Tableau 4 : Activités hémolytiques des AMs, de l'AmB et de la philipin III ; ^aconcentration efficace médiane. Conditions (temps d'incubation/température/provenance érythrocyte) : *6h/37°C/Homme,¹² **6h/37°C/Homme, ¹³ ***1h/37°C/souris,¹⁵ +6h/37°C/Homme,¹⁴⁻³⁹ §24h/4°C/Homme,¹⁶ ‡12h/30°C/Homme.⁹

Toutes les expériences ne sont pas effectuées dans les mêmes conditions, avec les mêmes appareils de mesure et aux mêmes époques. Il est donc uniquement possible de comparer les valeurs provenant des mêmes publications. Cependant, de nombreuses informations sur l'importance structurale des AMs sur leurs activités biologiques peuvent en être extraites.

Tout d'abord, la fonction sulfate est réellement néfaste pour les activités biologiques des AMs. La présence ou non d'une fonction sulfate dans l'AM influe modérément sur l'activité antifongique mais grandement sur l'activité hémolytique, ce qui est flagrant pour les couples AM7/dsAM7, AM13/AM9, AM12/AM4 et AM11/AM2, comme le montre le tableau ci-dessous :

AM sulfaté	AM désulfaté	Ratio d'activité antifongique dsAM/AM	Ratio d'activité hémolytique dsAM/AM
AM7	dsAM7	1,25	2,5
AM13	AM9	4,1	11,9
AM12	AM4	1,7	14,2
AM11	AM2	5,8	24
AM14	AM15	/	/

Tableau 5 : Influence du groupement sulfate sur les activités biologiques

Le groupement sulfate ne semble pas avoir d'influence sur les activités des AM14 et AM15, mais ceci est dû à la présence d'un diol-1,2 terminal sur la chaîne polyénique qui annihile l'hydrophobie de cette chaîne et donc modifie ses activités biologiques. L'AM17 ne possède aucune activité antifongique, certainement en raison de la présence de cette fonction sulfate. Quant à l'AM1, les valeurs décrites¹² sont reportées d'une précédente communication⁶ et ne peuvent être comparées.

La longueur de la chaîne polyènique joue également un rôle important. Ainsi, seule la fin de la chaîne polyènique différencie l'AM3 (butadiényl) et l'AM4 (vinyle). L'AM3 possède une activité hémolytique 20 fois supérieure à celle de l'AM4 et une activité antifongique 1,5 fois supérieure.

L'AM7 et l'AM14 ne diffèrent que par la présence ou non d'un diol-1,2 terminal sur la partie polyènique. Malgré la présence d'une fonction sulfate, l'AM7 exhibe des activités antifongiques et hémolytiques respectivement 6 fois et 16,6 fois supérieures à l'AM14.

De plus, le corps central des AMs est partagé avec d'autres familles de molécules naturelles, telles que le luteophanol A⁴⁰ et les lingshuiols.¹⁰ Il est intéressant de noter que le luteophanol A ne possède aucune activité antifongique.⁴⁰ La portion du luteophanol A correspondant à la chaîne polyènique des AMs est substituée par trois fonctions hydroxyles, ce qui rend cette partie de la molécule beaucoup moins hydrophobe. Ces résultats tendent à suggérer l'importance de l'hydrophobicité et de la longueur de la chaîne polyènique dans la perméabilisation de la membrane et donc dans l'efficacité des propriétés biologiques des AMs.

En revanche, la longueur de la chaîne polyhydroxyle n'aurait que peu d'influence sur les activités biologiques des AMs, au vue des faibles différences d'activité entre AM6, AM7 et dsAM7 ; AM6 possédant la chaîne polyhydroxyle la plus longue des AMs et AM7 (et dsAM7) la plus courte (une différence de 11 carbones).

⁴⁰ Doi, Y.; Ishibashi, M.; Nakamichi, H.; Kosaka, T.; Ishikawa, T.; Kobayashi, J. i. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (12), 3820-3823.

iv. Mécanisme de perméabilisation

L'amphotericine AmB **I.36** et la filipine III **I.37** sont des antibiotiques polyéniques, tous deux connus pour interagir avec les stérols des biomembranes. Pourtant, leur mécanisme de perméabilisation des membranes est différent : l'AmB exerce une action par la formation de tunnels d'ion (de type tonneaux) alors que la filipine III provoque des ruptures de la membrane.

L'AmB et la filipin III sont structurellement très proches des AMs, possédant une chaîne polyhydroxyle hydrophyle et une chaîne polyène hydrophobe, ce qui est à l'origine de leurs activités biologiques similaires à celles des AMs. Cependant, leur structure macrocyclique diffère de celles des AMs.

Les AMs, et plus particulièrement l'AM3, possèdent des activités antifongiques particulièrement puissantes mais toujours dépassées par celles de l'AmB et de la filipine III. Par contre l'AM3 révèle une activité hémolytique bien supérieure à celle de l'AmB et de la filipine III. Tout porte à croire que le mécanisme d'action des AMs serait plus proche de celui de l'AmB, par création de tunnels d'ions à travers la membrane, que de celui de la filipine III qui rompt la membrane.

v. Rôle des AMs dans l'écosystème des dinophytes

Les AMs, sécrétés par des algues unicellulaires, seraient des composés allélopathiques contre des microbes benthiques, avec lesquels les dinophytes rivalisent pour leur nutrition et leur territoire.⁸ *Nitzschia sp.*, appartenant à la famille des *Ballariophyto* (diatomée), est une microalgue connue pour dominer son environnement dans les eaux côtières où les dinophytes ont été collectés. Une étude met alors en évidence une très grande toxicité de certains AMs contre ces bactéries unicellulaires, et démontre ainsi le rôle important des AMs dans l'écosystème des dinophytes.¹²

Allélopathie (CME, ^a)	AM2	AM3	AM4	AM5	AM6
<i>Nitzschia sp.</i> , µg/ml)	1	0,1	0,4	0,5	1

Tableau 6 : Bioactivité des AM2-6 contre *Nitzschia sp.*, ^aconcentration minimale efficace

I.1.7. Conclusion

Les AMs, nouvelle classe de polycétides extraits des dinophytes, révèlent des activités biologiques, antifongiques et hémolytiques, très intéressantes. Les AMs sont extraits des dinophytes *amphidinium klebsii* au Japon et en Chine et des dinophytes *amphidinium carterae* en Nouvelle-Zelande et au Bahamas, algues unicellulaires, riches sources de composés biologiquement actifs hautement fonctionnalisés.

Le nombre d'AMs est actuellement de 16, même si seulement la structure de 15 d'entre eux a été décrite (la structure de l'AM8 n'est pas décrite dans la littérature). Les AMs se caractérisent par de grandes analogies structurales, partageant tous le même corps central composé par deux tétrahydropyranes de fonctionnalisations identiques, une longue chaîne polyènique et une courte chaîne polyhydroxyle commune. Les AMs diffèrent par leurs fins de chaînes polyhydroxyles et polyènes ; ces différences influencent leurs propriétés biologiques respectives. Seule la structure de l'AM3 a été complètement élucidée, et la configuration de son centre stéréogène C2 a été révisée récemment.

Cependant, une controverse est apparue sur la configuration absolue du corps central, *via* l'élucidation de la structure de la karlotoxine-2, possédant le même corps central que les AMs (à une fonction hydroxyle près), mais de configuration absolue opposée. Au vu de la complexité de ces deux portions et de leurs très grandes similitudes, la biosynthèse doit être similaire et doit mener aux mêmes configurations. Les deux groupes de recherche étant sûrs de leurs résultats et pointant les erreurs probables de l'autre groupe pouvant mener à une mauvaise interprétation des configurations,²²⁻²³ seule la synthèse totale de l'AM3 ou de la karlotoxine-2 pourra prouver définitivement la stéréochimie du corps central.

Le mécanisme d'action des AMs n'est pas encore complètement élucidé, mais pourrait amener à de réelles percées dans le traitement des infections et maladies fongiques. Ces pathologies, dites opportunistes, sont principalement présentes chez les patients immunodéprimés, tels que les patients séropositifs, ayant subi une greffe récente, ou suivant un traitement par chimiothérapie.¹⁴

I.2.L'amphidinol 3

I.2.1. Précédents dans la littérature

Depuis la première mention de l'amphidinol 3,⁷ jusqu'à l'élucidation de sa structure²⁴ et la correction de la configuration absolue du centre stéréogène C2,²¹ de nombreux groupes se sont intéressés à la synthèse de cette molécule.

Les caractéristiques structurales de l'AM3 en font une cible de choix ainsi qu'un défi excitant pour les chimistes de synthèse. Peu de molécules naturelles possèdent en effet cette diversité structurale : une chaîne polyhydroxyle, un corps central bis-tétrahydropyranique et une chaîne polyènique, faisant ainsi appel à un très large panel de connaissances en chimie de synthèse.

De nombreux groupes de recherche à travers le monde, tels que ceux de Roush,⁴¹ Rychnovsky,⁴² Paquette,⁴³ Cossy,⁴⁴ Crimmins,⁴⁵ Murata,²¹⁻⁴⁶ Markò⁴⁷ et Colobert,⁴⁸ se sont attelés à la synthèse totale de l'AM3, publiant de nombreuses synthèses de différents fragments de la molécule. Cependant, aucun de ces groupes n'est parvenu à réaliser la synthèse totale de l'AM3, et tous ont été confrontés à des difficultés de couplage des fragments entre eux, l'exemple le plus éloquent étant celui de Rychnovsky,^{42a} qui a dû modifier sa stratégie initiale à cause de la non-réactivité d'un aldéhyde.

⁴¹ a) Roush, W. R.; Hicks, J. D. *Org. Lett.* **2008**, *10* (4), 681-684. b) Roush, W. R.; Flamme, E. M. *Org. Lett.* **2005**, *7* (7), 1411-1414. c) Hicks, J. D.; Flamme, E. M.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2005**, *7* (24), 5509-5512.

⁴² a) Rychnovsky, S. D.; Huckins, J. R.; de Vicente, J. *Org. Lett.* **2007**, *9* (23), 4757-4760. b) de Vicente, J.; Huckins, J. R.; Rychnovsky, S. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45* (43), 7258-7262. c) Rychnovsky, S. D.; de Vicente, J.; Betzemeier, B. *Org. Lett.* **2005**, *7* (9), 1853-1856.

⁴³ a) Bedore, M. W.; Chang, S.-K.; Paquette, L. A. *Org. Lett.* **2007**, *9* (3), 513-516. b) Paquette, L. A.; Chang, S.-K. *Org. Lett.* **2005**, *7* (14), 3111-3114. c) Chang, S.-K.; Paquette, L. A. *Synlett* **2005**, (19), 2915-2918.

⁴⁴ a) BouzBouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2001**, *3* (10), 1451-1454. b) Cossy, J.; Tsuchiya, T.; Ferrié, L.; Reymond, S.; Kreuzer, T.; Colobert, F.; Jourdain, P.; Marko, I. E. *Synlett* **2007**, (14), 2286-2288. c) Cossy, J.; Tsuchiya, T.; Reymond, S.; Kreuzer, T.; Colobert, F.; Marko, I. E. *Synlett* **2009**, (16), 2706-2710.

⁴⁵ Crimmins, M. T.; Martin, T. J.; Martinot, T. A. *Org. Lett.* **2010**, *12* (17), 3890-3893.

⁴⁶ Kanemoto, M.; Murata, M.; Oishi, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (22), 8810-8813.

⁴⁷ Dubost, C.; Markò, I. E.; Bryans, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (23), 4005-4009.

⁴⁸ Colobert, F.; Kreuzer, T.; Cossy, J.; Reymond, S.; Tsuchiya, T.; Ferrié, L.; Marko, I. E.; Jourdain, P. *Synlett* **2007**, (15), 2351-2354.

I.2.2. Travaux de L.A. Paquette et al.

i. Rétrosynthèse

L.A. Paquette propose une stratégie basée sur des oléfinations de Julia-Kocienski disconnectant la partie tétrahydropyrane des chaînes polyhydroxyle et polyène, chacune de ces chaînes étant elle-même construite par des oléfinations (Schéma 25) :

- Une oléfination de Julia-Kocienski entre les carbones C8-C9 et une oléfination de Wittig entre les carbones C16-C17 afin de former la chaîne polyhydroxyle.
- Une oléfination de Julia-Kocienski entre les carbones C30-C31 pour relier la partie polyhydroxyle au corps central.
- Une addition d'un lithien vinylique sur un aldéhyde entre les carbones C42-C43 afin de coupler les deux tétrahydropyranes du corps central.
- Une oléfination de Julia-Lythgoe au niveau de la liaison C60-C61 pour former la partie polyène.
- Une oléfination de Julia-Kocienski entre les carbones C52-C53 dans le but de connecter la partie polyénique au corps central.

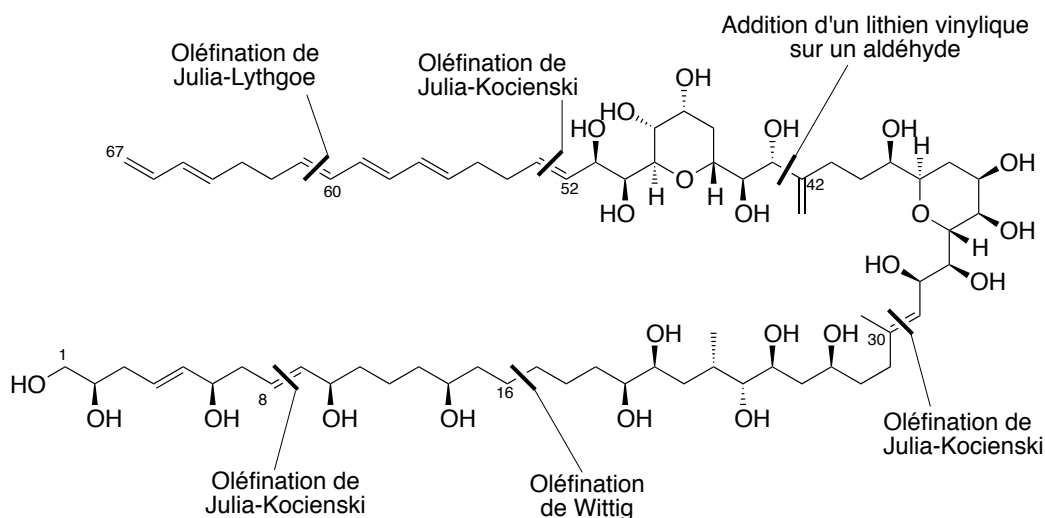


Schéma 25 : Schéma des disconnexions proposées par L.A. Paquette

ii. Fragment C53-C67^{43c}

L'équipe de L.A. Paquette s'est tout d'abord attelée à la synthèse de la chaîne polyènique de l'AM3. Ainsi, l'aldéhyde **I.38**⁴⁹ est soumis à une réaction de Wadsworth-Emmons⁵⁰ avec le (*E*)-4-diéthylphosphonocrotonate de méthyle, dont la fonction ester est réduite puis oxydée en aldéhyde **I.40**. Cet aldéhyde est couplé avec la sulfone **I.42** par oléfination de Julia-Lythgoe.⁵¹ L'élimination réductrice du dérivé benzoate par du sodium amalgamé procure le *E-E-E*-triène central avec une bonne stéréosélectivité. Une homologation donne enfin accès au fragment C53-C67 de l'AM3 **I.44** (Schéma 26).

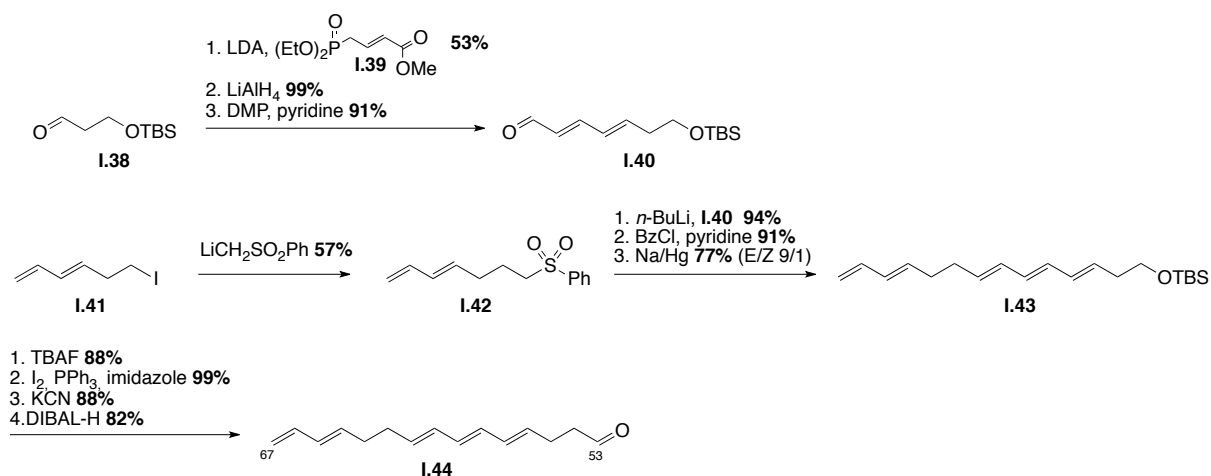


Schéma 26 : Synthèse du fragment C53-C67

L.A. Paquette réalise ainsi la synthèse de la partie polyènique en 11 étapes avec un rendement de 11,2%. Cette synthèse met en place de façon rapide et efficace toutes les insaturations de la chaîne. Cependant l'homologation en fin de synthèse est clairement un point faible de cette voie synthétique ce qui aurait pu être évité en démarrant avec un dérivé de l'aldéhyde **I.38** sur une base butane.

iii. Fragment C43-C67^{43c}

En vue d'une synthèse convergente des deux tétrahydropyranes du corps central, l'équipe de L.A. Paquette a mis au point la synthèse de l'époxyde **I.50**. Une homologation par couplage de Julia de Wittig⁵² du 3,4-*O*-isopropylidène-β-D-ribose⁵³ fournit le composé **I.46**, qui à la suite de réactions de protections/déprotections et de réduction successives donne le composé **I.47**. Celui-ci est alors oxydé, puis un traitement au

⁴⁹ Chang, S.-K.; Paquette, L. A. *Synlett* **2005**, (19), 2915,2918.

⁵⁰ Wadsworth, W. S., *Synthetic Applications of Phosphoryl-Stabilized Anions*. In *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc.: 2004.

⁵¹ Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14* (49), 4833-4836.

⁵² Hamper, B. C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53* (23), 5558-5562.

⁵³ Gelas, J.; Horton, D. *Carbohydr. Res.* **1975**, *45* (1), 181-195.

méthoxyméthylènetriphénylphosphorane suivi par une mercuration-démercuration réductrice⁵⁴ permet l'homologation d'un carbone de la molécule. La réaction de l'ester trifluoroéthylphosphonate de Still-Gennari⁵⁵ sur l'aldéhyde **I.48**, suivie d'une réduction de l'ester méthylique et d'une époxydation asymétrique de Sharpless donne accès à l'époxyde **I.50** (Schéma 27).⁵⁶

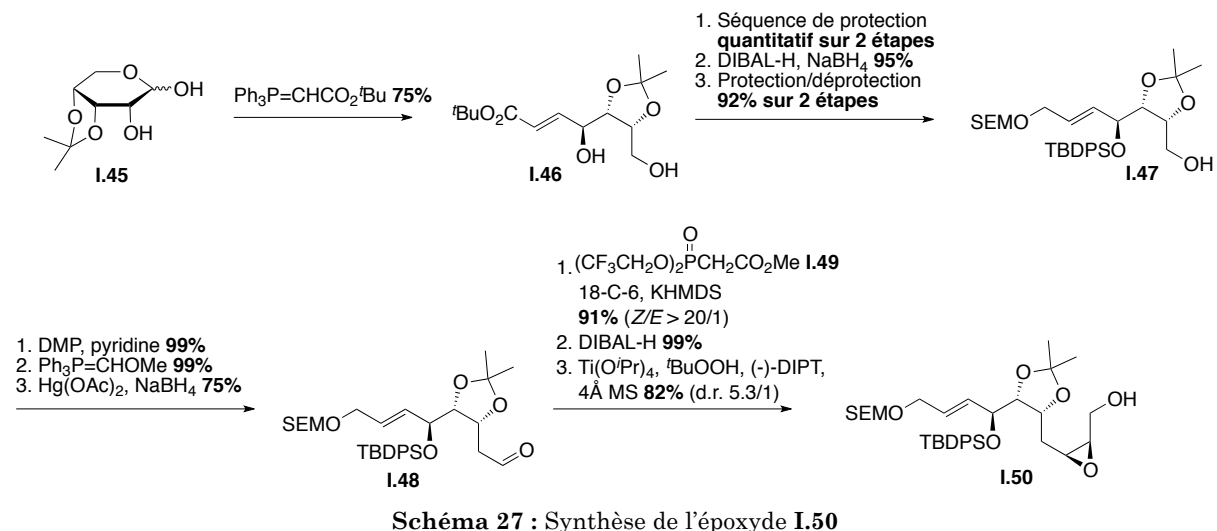


Schéma 27 : Synthèse de l'époxyde **I.50**

Afin de valider la faisabilité du couplage de Julia-Kocienski entre les carbones C52-C53, l'équipe de L.A. Paquette a d'abord synthétisé le cycle THP C43-C52 et effectué le couplage avec la chaîne polyol.

Ainsi, une simple déprotection de l'éther silylé secondaire de **I.50** par action du TBAF permet la formation du cycle tétrahydropyranique **I.51**. La partie C43-C52 **I.52** est ensuite obtenue par une suite de protection, dihydroxylation de Sharpless⁵⁷ et déprotection. Le fragment C43-C67 **I.53** est finalement acquis en incorporant la sulfone puis en réalisant le couplage de Julia-Kociensky⁵⁸ avec l'aldéhyde **I.44** (Schéma 28).

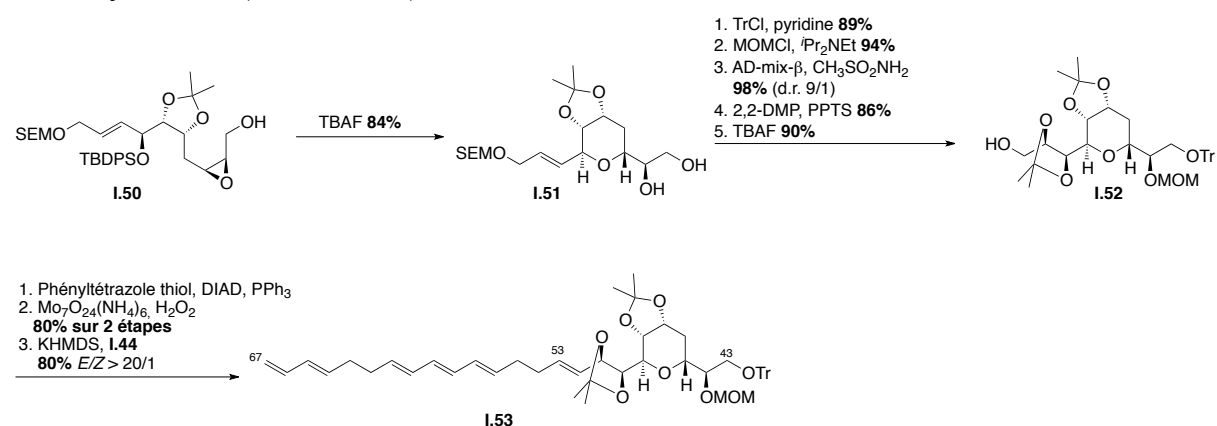


Schéma 28 : Fin de synthèse du fragment C43-C67 **I.53**

⁵⁴ Corey, E. J.; Narasaka, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98* (20), 6417-6418.

⁵⁵ Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24* (41), 4405-4408.

⁵⁶ Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102* (18), 5974-5976.

⁵⁷ Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (10), 2768-2771.

⁵⁸ Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocienski, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, (01), 26-28.

Les nombreuses étapes de protections/déprotections de fonctions, ainsi que l'homologation alourdissent la synthèse du fragment C43-C67 (19 étapes avec un rendement global de 12,2%). Néanmoins, la cyclisation du THP par simple déprotection de l'alcool silylé apporte une vraie plus-value à la synthèse.

iv. Fragment C31-C52^{43a}

Comme montré précédemment, une simple action du TBAF sur l'alcool silylé **I.50** permet de former le cycle THP, alors que la formation de l'époxyde terminal suivie d'une dihydroxylation asymétrique de Sharpless⁵⁷ donne accès aux motifs THP **I.54** comportant tous les centres asymétriques communs aux deux THP (Schéma 29).

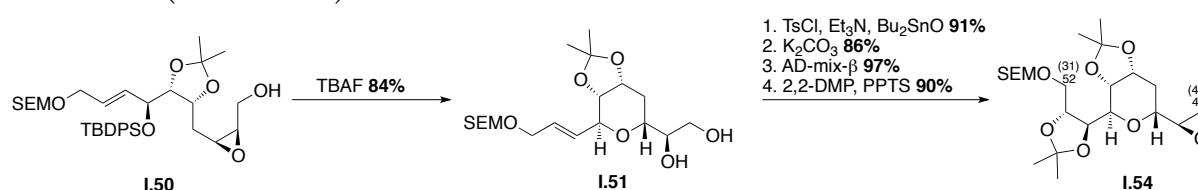


Schéma 29 : Synthèse du synthon commun des THP

L'aldéhyde **I.55** est ensuite synthétisé par ouverture de l'époxyde **I.54** par action de l'iodure de triméthylsulfonium⁵⁹ et de *n*-BuLi, fournissant l'alcène terminal, qui est ensuite soumis à une coupure oxydante de Johnson-Lemieux.⁶⁰

L'iodure vinylique **I.56** est quant à lui obtenu par ouverture de l'époxyde **I.54** par le réactif de Grignard propargylique puis par silylstannation pallado-catalysé de l'alcyne terminal.⁶¹ Un clivage du groupement silylé suivi d'un échange iode-étain complète la synthèse de **I.56**.

L'utilisation de conditions de Nozaki-Hiyama-Kishi⁶² pour le couplage entre l'aldéhyde **I.55** et l'iodure vinylique **I.56** conduit à l'obtention non diastéréosélective (r.d. 1/1) du centre stéréogène C43 nouvellement créé. Cette fonction hydroxyle est alors oxydée puis réduite diastéréosélectivement par action du (*R*)-Me-CBS et du complexe diméthyl sulfure-borane⁶³ offrant le corps central **I.57** C31-C52 de l'AM3 (Schéma 30).

⁵⁹ Alcaraz, L.; Harnett, J. J.; Mioskowski, C.; Martel, J. P.; Le Gall, T.; Shin, D.-S.; Falck, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (30), 5449-5452.

⁶⁰ Pappo, R.; Allen, J. D. S.; Lemieux, R. U.; Johnson, W. S. *J. Org. Chem.* **1956**, *21* (4), 478-479.

⁶¹ Chamberlin, A. R.; Dezube, M.; Reich, S. H.; Sall, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (16), 6247-6256.

⁶² Takai, K.; Kimura, K.; Kuroda, T.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24* (47), 5281-5284.

⁶³ Corey, E. J.; Roberts, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (51), 12425-12431.

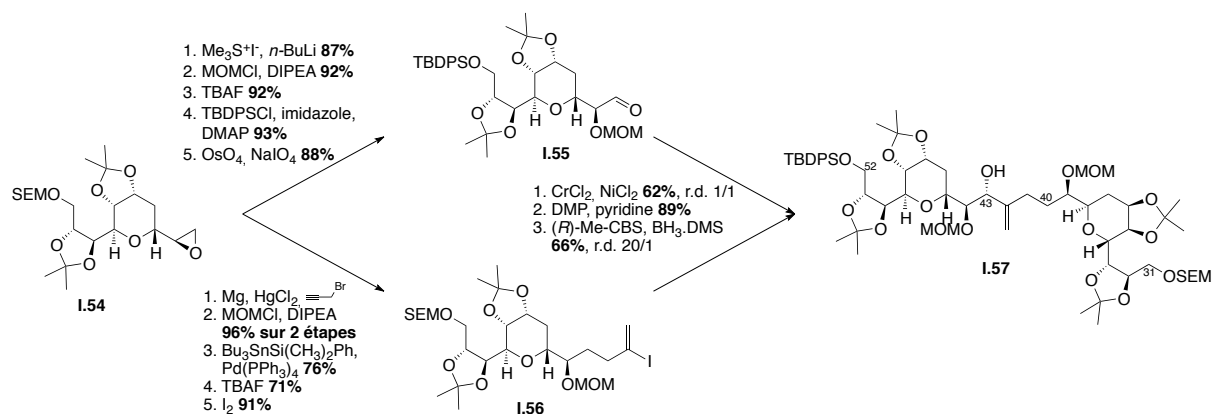


Schéma 30 : Convergence de la synthèse du fragment C31-C52

La haute convergence de la synthèse du fragment C31-C52 **I.57** est la grande force de cette stratégie. Les deux synthons sont différenciés en fin de synthèse et relativement faciles d'accès depuis l'époxyde **I.54**. Néanmoins, la non-maîtrise du centre stéréogène C43 créé lors du couplage ternit cette voie synthétique et oblige à deux étapes supplémentaires, oxydation et réduction diastéréosélective. La synthèse est réalisée en 28 étapes, pour un rendement global de 2,1%.

v. Fragment C1-C30^{43b}

La synthèse du fragment C1-C30 débute avec un synthon déjà hautement fonctionnalisé, comportant la stéréotriade C23-C24-C25. Une coupure oxydante de l'alcène **I.58** suivie d'une oléfination de Julia-Kocienski,⁵⁸ d'une dihydroxylation asymétrique de Sharpless⁵⁷ et une oxydation de l'alcool primaire préalablement déprotégé fournissent l'aldéhyde **I.61**. La synthèse du synthon C17-C30 **I.63** se termine par addition du dérivé magnésié du 4-bromo-2-méthyl-1-butène, dont la fonction hydroxyle résultante est oxydée et réduite diastéréosélectivement dans les conditions de Prasad-Narasaka,⁶⁴ puis par une coupure oxydante de l'alcène par réaction de Johnson-Lemieux (Schéma 31).⁶⁰

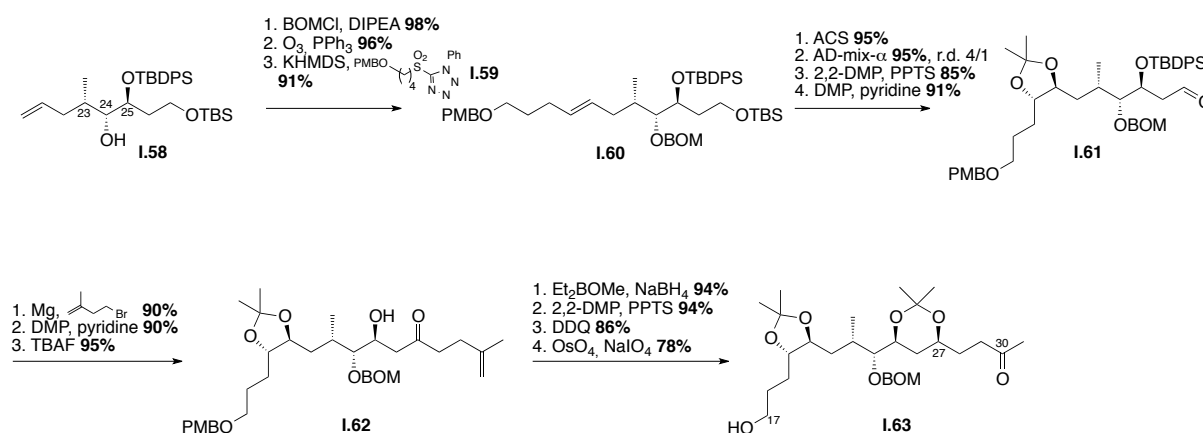


Schéma 31 : Synthèse du fragment C17-C30

L.A. Paquette a mis au point une synthèse extrêmement convergente de la partie C9-C16 de la chaîne polyol. Le composé **I.64** donne accès en 3 et 2 étapes respectivement aux deux précurseurs **I.65** et **I.66** du couplage de Julia-Kocienski.⁵⁸ Une hydrogénation réduit l'insaturation résultante, puis le sel de phosphonium **I.67**, précurseur de l'oléfination de Wittig est installé en 3 étapes (Schéma 32).

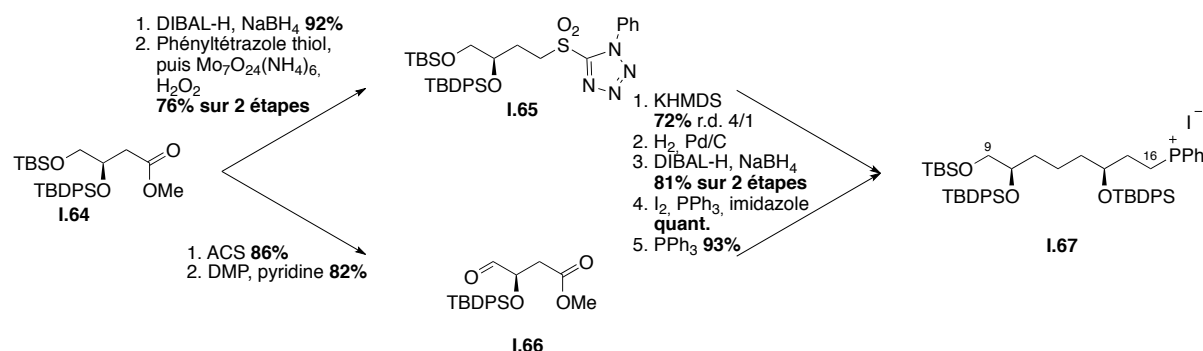


Schéma 32 : Synthèse du synthon C9-C16

⁶⁴ Chen, K.-M.; Hardtmann, G. E.; Prasad, K.; Repic, O.; Shapiro, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28* (2), 155-158.

Le dernier synthon de la chaîne polyol est synthétisé à partir d'un dérivé **I.68** de l'acide-*L*-malique, qui après une oléfination de Julia-Kocienski fournit l'ester **I.69**. Il est intéressant de noter que le ratio *E/Z* de la double liaison induite est augmenté par isomérisation radicalaire.⁶⁵ Le synthon C1-C8 est finalement obtenu après introduction de la sulfone, précurseur de l'oléfination de Julia-Kocienski (Schéma 33).

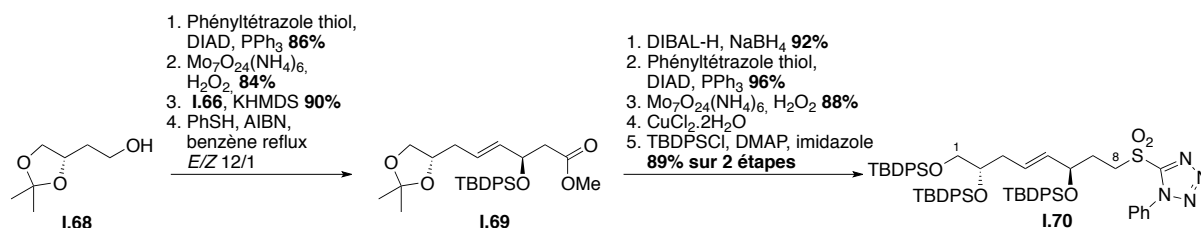


Schéma 33 : Synthèse du fragment C1-C8

Le composé **I.71** est obtenu par un couplage de Wittig entre l'aldéhyde dérivé de **I.63** et le synthon **I.67** suivi d'une hydrogénation de la double liaison résultante. Le thioéther, précurseur de la sulfone du couplage de Julia-Kocienski, est introduit après la réduction non stéréocontrôlée (d.r. 5/1) au niveau de C30. Une oléfination de Julia-Kocienski⁵⁸ avec le fragment C1-C8 **I.70** et une oxydation du thioéther complètent la synthèse du fragment C1-C30 **I.73** (Schéma 34).

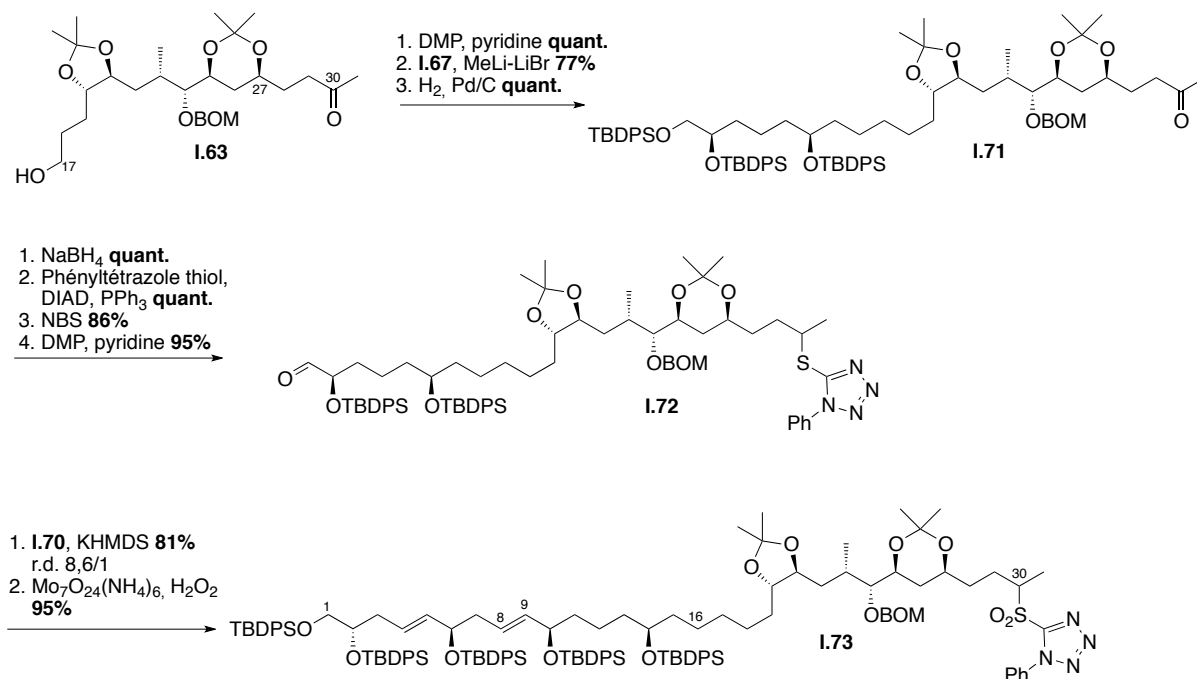


Schéma 34 : Fin de synthèse du fragment C1-C30

⁶⁵ Schwarz, M.; Graminski, G. F.; Waters, R. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51* (2), 260-263.

Ainsi, la synthèse du fragment C1-C30 **I.73** a été réalisée en trois temps par l'équipe de L.A. Paquette, par l'intermédiaire d'oléfinations de Julia-Kocienski et de Wittig, en 33 étapes avec un rendement global de 3,2%.

Ce remarquable effort synthétique souffre cependant de plusieurs points négatifs. Bien que la stéréotriade C23-24-25 soit déjà présente sur la molécule de départ **I.58**, la préparation de ce composé n'est pas décrite. De plus, le contrôle de la stéréochimie de la fonction hydroxyle C27 n'est pas maîtrisé par addition directe, et nécessite alors une oxydation et une réduction diastéréosélective dans les conditions de Prasad.

D'autre part, la fin de la synthèse se déroule sur un mélange de diastéréomères au niveau du carbone C30, complexifiant cette voie synthétique.

Enfin, la synthèse a été publiée avant que le centre C2 ne soit corrigé. Pour obtenir le fragment C1-C30 **I.73** de configuration exacte, le composé de départ **I.68** devrait être synthétisé à partir de l'acide-*D*-malique.

I.2.3. Travaux de S.D. Rychnovsky et al.

i. Rétrosynthèse

D. Rychnovsky propose de disconnecter les parties polyhydroxyles et polyèniques du motif tétrahydropyranique central, lui-même issu d'une synthèse convergente (Schéma 35) :

- Une oléfination de Julia entre les carbones C52-C53 relierait la chaîne polyènique et le corps central.
- Un couplage entre un amide de Weinreb et un β -alkoxy alkylolithium permettrait de coupler la partie polyhydroxyle et le corps central.
- Le corps central tétrahydropyranique serait issu d'un couplage entre un stannane vinylique et un aldéhyde.

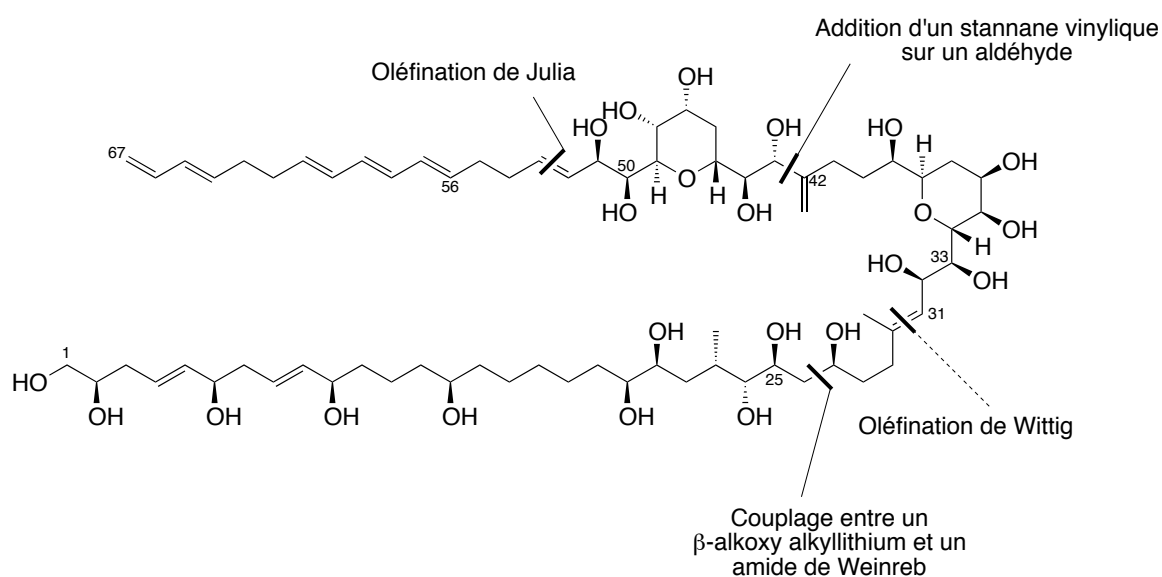


Schéma 35 : Schéma des disconnections proposées par D. Rychnovsky

Une oléfination de Wittig avait été initialement envisagée entre les carbones C30-C31, disconnection qui sera par la suite abandonnée. En effet, S.D. Rychnovsky a montré que le couplage avec l'aldéhyde en C31 était très difficile et a préféré s'éloigner du corps central pour réaliser le couplage.

Le couplage ainsi envisagé au niveau des carbones C26-C27 est la réaction entre un amide de Weinreb et un β -alkoxy alkylolithium. Ce dernier est généré à partir d'un α -hydroxy-phényl-thio éther par action du *n*-BuLi puis par le di-*tert*-butyldiphényle de lithium (LiDBB) qui est ensuite additionné sur l'amide de Weinreb (Schéma 36).

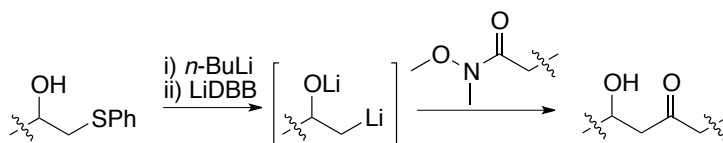


Schéma 36 : Couplage entre un β -alkoxy alkylolithium et un amide de Weinreb

Ces réajustements rétrosynthétiques réalisés par S/D. Rychnovsky mettent en lumière les difficultés symptomatiques de toutes les équipes s'attelant à la synthèse totale de l'AM3 pour le couplage des fragments.

ii. *Fragment C31-C52*^{42b-c}

La synthèse du corps central débute à partir de l'acide *D*-(-)-tartrique qui est converti en 5 étapes en aldéhyde **I.75**. L'ajout de l'anion lithié propargylique de **I.76** en présence de $\text{TiCl}_4/\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ ⁶⁶ introduit un nouveau centre stéréogène, alors qu'une réduction de la triple liaison en double liaison *Z* par utilisation du nickel P2⁶⁷, suivie de la déprotection de l'éther silylé terminal et de l'oxydation de la fonction hydroxyle donnent accès à la lactone **I.78**. Une réduction au DIBAL-H du carbonyle de la lactone fournit l'hydroxyle anomérique alors qu'une dihydroxylation asymétrique introduit les deux derniers centres stéréogènes communs aux deux motifs tétrahydropyraniques **I.79**. Une allylation de l'hémicétal suivie d'une ozonolyse fournit l'aldéhyde **I.80** qui, couplé avec le sulfoxyde **I.81** dans les conditions de Knoevenagel,⁶⁸ conduit au motif tétrahydropyranique commun **I.82** du corps central de l'AM3, en 16 étapes avec un rendement global de 9,9% (Schéma 37).

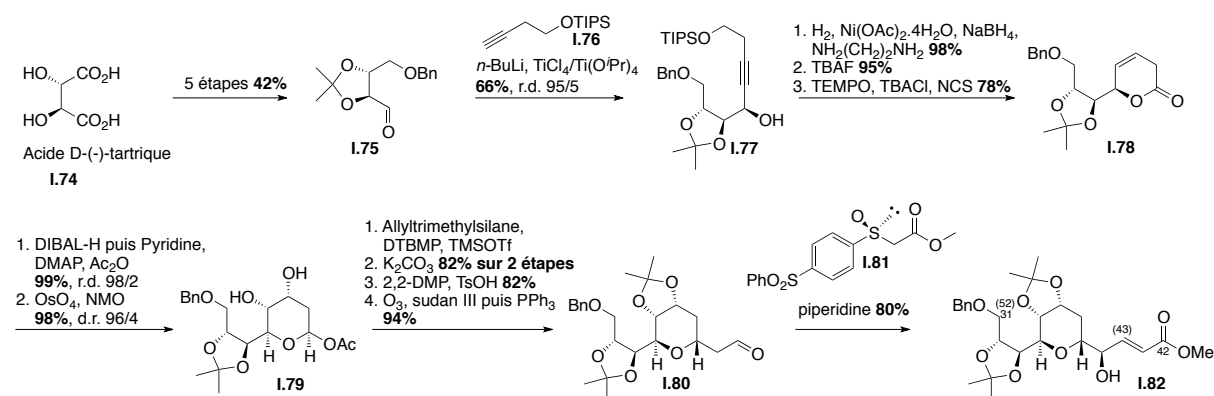


Schéma 37 : Synthèse du motif commun THP **I.82**

Une fois le motif commun **I.82** synthétisé, une hydrogénation sur Pd/C réduit la double liaison allylique et déprotège l'éther benzylique puis les fonctions hydroxyles sont protégées sous forme d'éthers silylés **I.83**. Une méthylcétone est obtenue par action du bromure de méthylmagnésium sur l'amide de Weinreb préalablement formé. Cette méthylcétone déprotonnée cinétiquement est piégée par le réactif de Comins⁶⁹ fournissant l'énolate triflique qui est transformé en

⁶⁶ Mukaiyama, T.; Suzuki, K.; Yamada, T.; Tabusa, F. *Tetrahedron* **1990**, *46* (1), 265-276.

⁶⁷ Brown, C. A.; Ahuja, V. K. *J. Org. Chem.* **1973**, *38* (12), 2226-2230.

⁶⁸ Trost, B. M.; Mallart, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (50), 8025-8028.

⁶⁹ Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (42), 6299-6302.

stannane vinylique **I.84** par action pallado-catalysée de l'hexaméthyldistannane (Schéma 38).⁷⁰

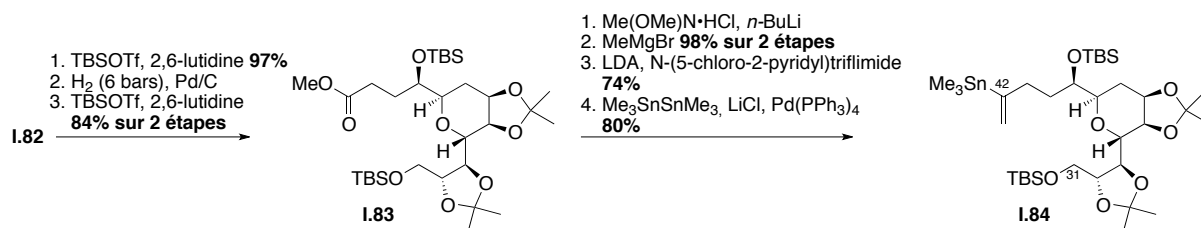


Schéma 38 : Synthèse du vinyl stannane **I.84**

La préparation de la seconde partie du corps central démarre par une coupure oxydante selon le protocole Johnson-Lemieux⁶⁰ à partir du composé **I.82** et fournit l'aldéhyde **I.85**. Le couplage entre le vinyl stannane **I.84** et l'aldéhyde **I.85** n'étant pas diastéréosélectif (r.d. 1/1), l'alcool vinylique est alors oxydé par le procédé Dess-Martin⁷¹ puis réduit diastéréosélectivement par Zn(BH₄)₂ permettant d'obtenir C31-C52 **I.86** (Schéma 39), en 30 étapes avec un rendement global de 1%.

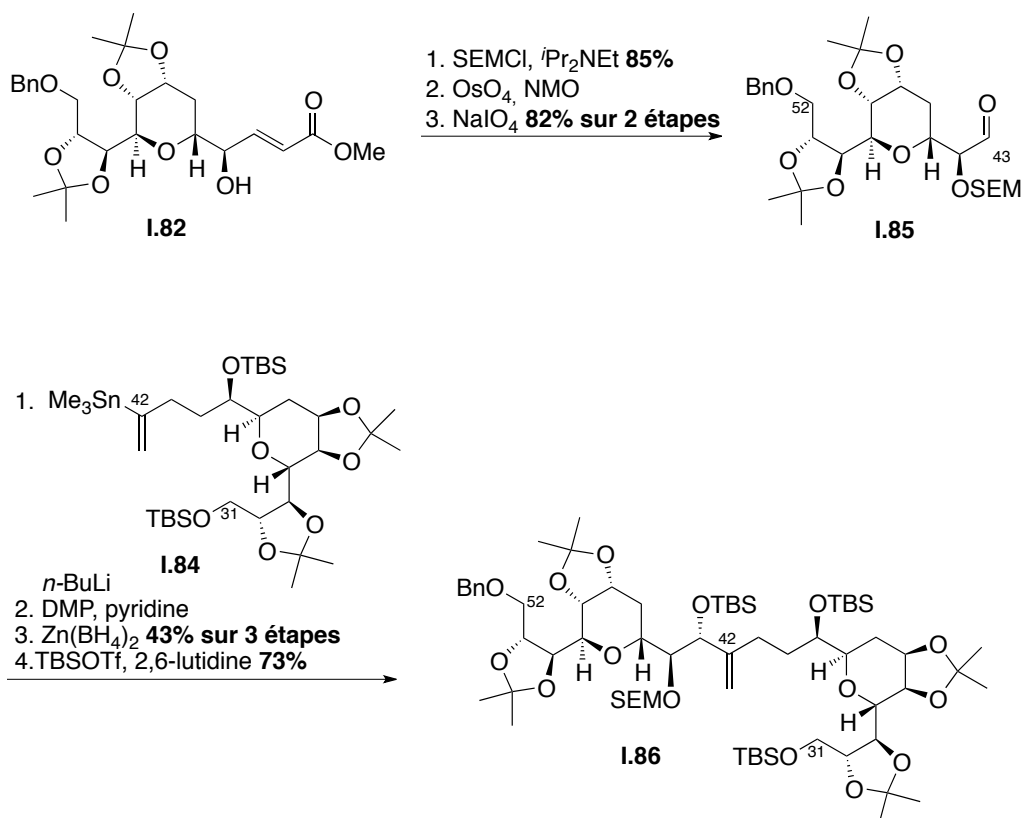


Schéma 39 : Synthèse du fragment C31-C52

L'équipe de D. Rychnovsky a mis au point une synthèse extrêmement convergente du fragment C31-C52, comportant les motifs THP de l'AM3. En effet, les deux synthons C31-C42 et C43-C52 se différencient tardivement et sont

⁷⁰ Scott, W. J.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (11), 3033-3040.

⁷¹ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48* (22), 4155-4156.

aisément accessibles à partir du « socle » commun **I.82**. Néanmoins, le centre stéréogène C43 n'est pas maîtrisé et nécessite une oxydation suivie d'une réduction diastéréosélective.

iii. *Fragment C31-C67*^{42b}

La rétrosynthèse proposée par D. Rychnovsky disconnecte la partie polyhydroxyle C53-C67 du corps central C31-C52 par une oléfination de Julia. L'oléfination a été envisagée dans les deux sens : l'aldéhyde porté soit par la partie polyène, soit par le corps central.

La synthèse du polyène C53-C67 débute à partir d'un dérivé vinylique iodé **I.87**, qui suite à un couplage de Sonogashira⁷²⁻⁷³ avec le triméthysilylacétylène donne un enyne terminal. Une hydroboration régiosélective de l'alcyne par le catecholborane fournit l'acide boronique terminal, qui traité au diiode en présence d'hydroxyde de sodium donne le diène-*E-E* iodé puis une séquence de déprotection/protection de l'alcool terminal fournit le composé **I.88** (Schéma 40).

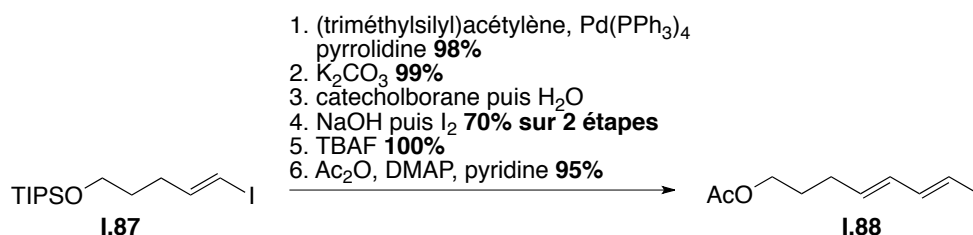


Schéma 40 : Synthèse du diène-*E-E* iodé **I.88**

Un couplage de Negishi entre les composés **I.87** et **I.88** forme le triène *E-E-E*. Enfin un couplage de type Horner-Wadsworth-Emmons entre l'aldéhyde préalablement formé et l'allylphosphonate de diéthyle introduit le diène *E-E* terminal du composé **I.90** (Schéma 41).

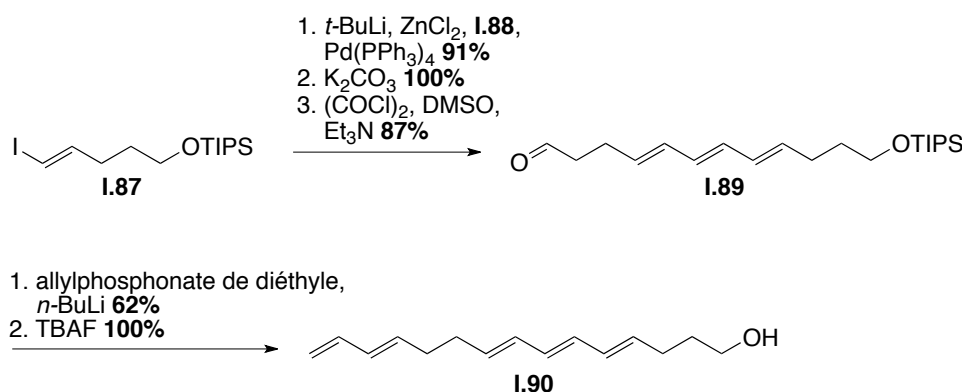
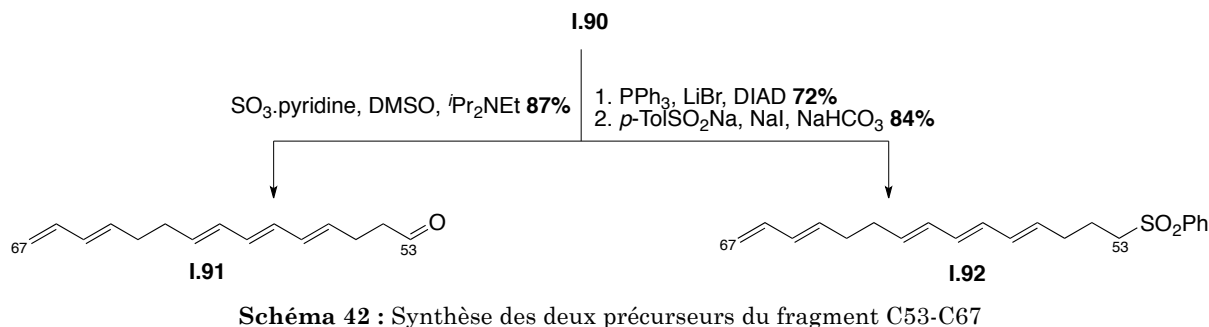


Schéma 41 : Synthèse de l'alcool **I.90**

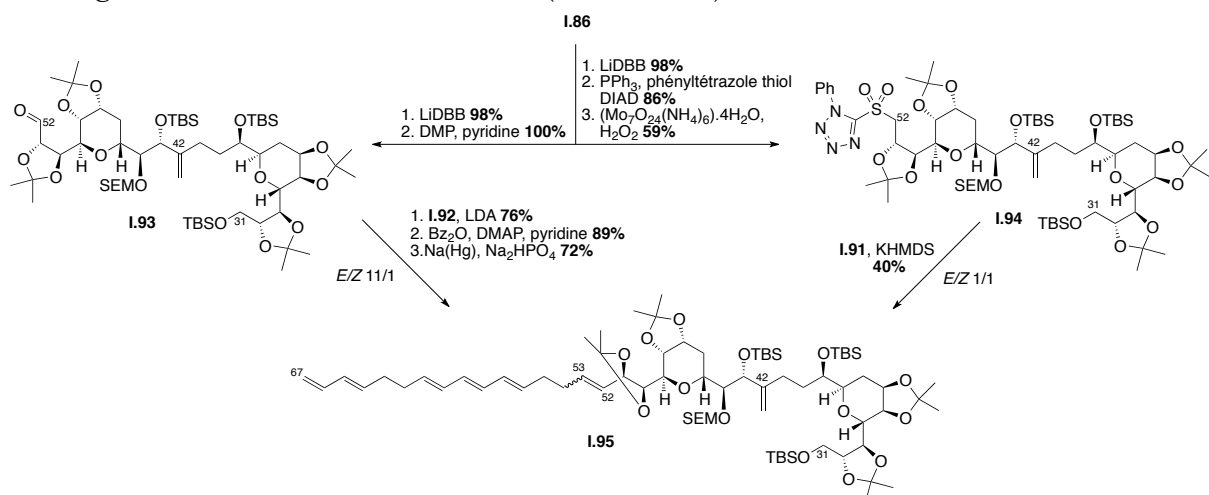
⁷² Alami, M.; Ferri, F.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (40), 6403-6406.

⁷³ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16* (50), 4467-4470.

L'alcool obtenu **I.90** peut être ensuite soit oxydé en aldéhyde **I.91**, soit transformé en sulfone **I.92**, donnant accès aux deux précurseurs d'oléfination de Julia (Schéma 42).



De même, le fragment C31-C57 **I.86** est soit oxydé en aldéhyde **I.93** soit substitué par une sulfone **I.94**. L'oléfination de Julia-Kocienski⁵⁸ entre **I.94** et **I.91** n'est pas sélective (*E/Z* 1/1) alors que l'oléfination de Julia-Lythgoe⁵¹ entre **I.93** et **I.92** procure une sélectivité très satisfaisante (*E/Z* 11/1) conduisant ainsi au fragment C31-C67 **I.95** de l'AM3 (Schéma 43).



La synthèse de la partie polyénique proposée par S.D. Rychnovsky est courte et efficace, 12-13 étapes pour un rendement global compris entre 19,1 et 27,5%, et permet une certaine flexibilité quant à la stratégie de couplage entre la chaîne polyénique et le corps central de l'AM3. Grâce à cette flexibilité, il a pu être montré que le couplage de Julia-Lythgoe était plus propice dans ce cas-ci.

iv. Fragment C1-C52^{42a}

Un changement de stratégie modifie la disconnection entre la partie polyhydroxyle et tétrahydropyrane, un amide de Weinreb doit alors être inclus dans le corps central. En effet, l'équipe de D. Rychnovsky a montré que l'aldéhyde en C31 était trop encombré pour subir l'attaque d'un lithien ou d'un réactif de

Grignard et a donc préféré s'éloigner du motif THP en synthétisant un amide de Weinreb en position C27.

Tout d'abord, une réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi du 2-bromo-propène sur l'aldéhyde préalablement synthétisé conduit au précurseur **I.96** d'un réarrangement de type Ireland-Claisen⁷⁴ dans les conditions de Nakai.⁷⁵ Le produit d'hydrolyse de l'ester silylé est couplé avec la *N*-méthoxy-*N*-méthylamine donnant l'amide de Weinreb correspondant **I.97** (Schéma 44).

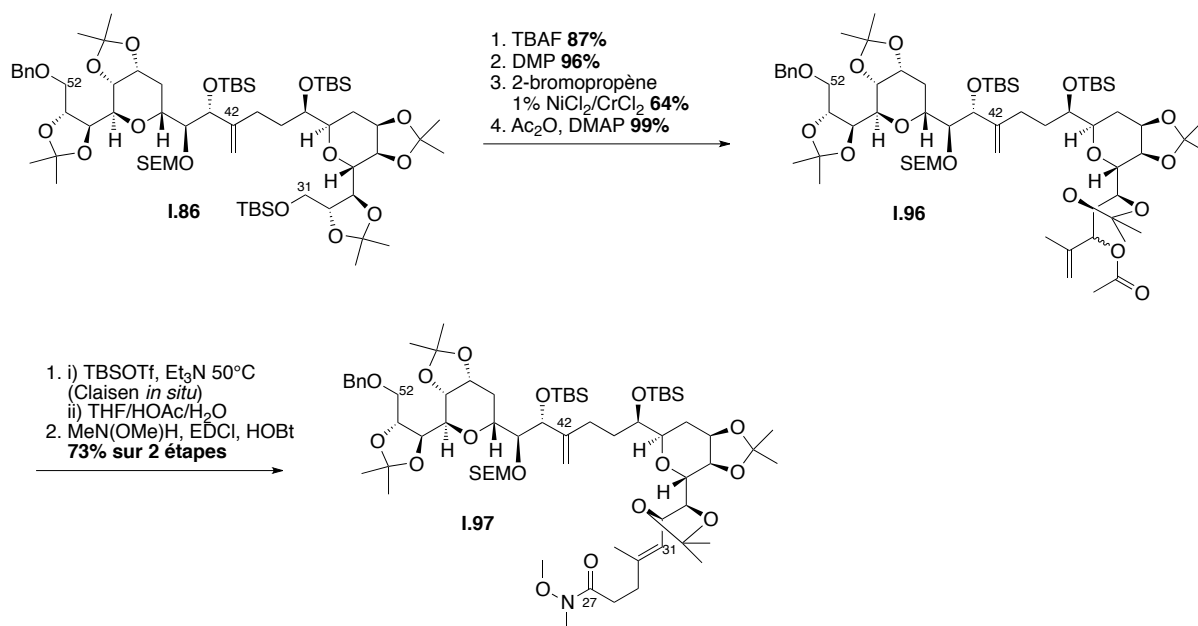


Schéma 44 : Synthèse de l'amide de Weinreb C27-C52

La synthèse du fragment polyol consiste tout d'abord en l'obtention du synthon C14-25 **I.101**. Une crotylboration de **I.98** selon le procédé de Roush⁷⁶ introduit deux nouveaux centres stéréogènes 1,2-*syn*, le méthyle C23 et l'hydroxyle C24. Une oléfination de Julia-Kocienski⁵⁸ entre un aldéhyde et la sulfone **I.100**, suivie d'une dihydroxylation asymétrique de Sharpless⁵⁷ introduit les deux derniers centres asymétriques. Une courte séquence sur la fonction hydroxyle terminale permet de synthétiser la cétone α,β -insaturée **I.101** (Schéma 44).

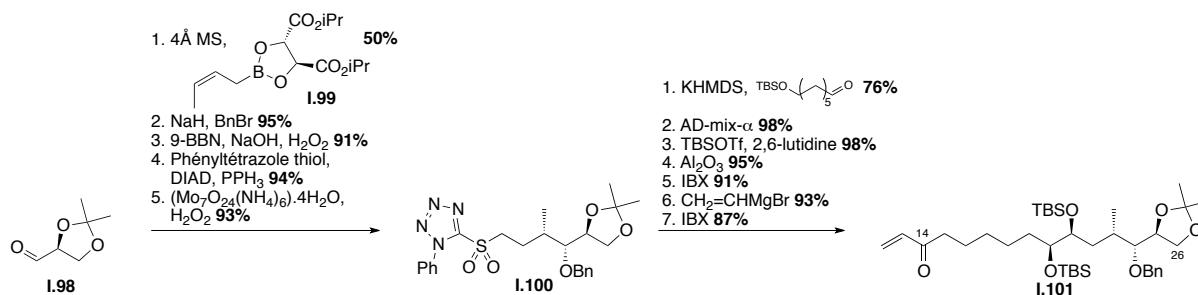


Schéma 45 : Synthèse du fragment C14-C26

⁷⁴ Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98* (10), 2868-2877.

⁷⁵ Kobayashi, M.; Masumoto, K.; Nakai, E.-i.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (17), 3005-3008.

⁷⁶ Roush, W. R.; Adam, M. A.; Walts, A. E.; Harris, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (12), 3422-3434.

Le fragment C14-C26 **I.101** est ensuite couplé par l'intermédiaire d'une métathèse croisée avec le composé **I.102**, directement synthétisé en suivant les travaux de J. Cossy.^{44a} La cétone α,β -insaturée résultante est réduite diastéréosélectivement par action du (*S*)-CBS.⁷⁷ Une réduction régiosélective de la double liaison homoallylique C12-C13 par le catalyseur de Noyori⁷⁸ permet l'obtention du composé **I.103**. Puis, une courte séquence sur le diol-1,2 terminal donne accès au précurseur de couplage **I.104**. L'addition du dianion lithié du composé **I.104** sur l'amide de Weinreb **I.97**, suivie d'une réduction de Prasad-Narasaka⁶⁴ complète la synthèse du fragment C1-C52 de l'AM3 **I.105** (Schéma 45).

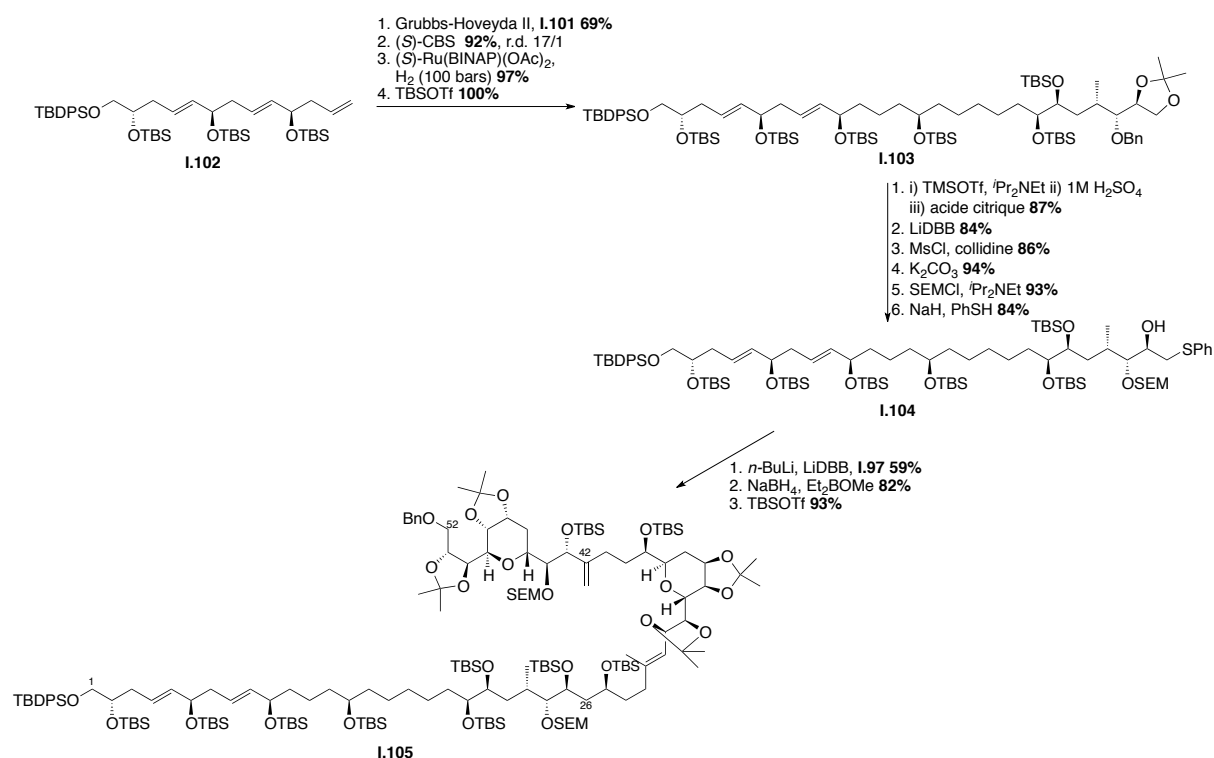


Schéma 46 : Synthèse du fragment C1-C52

S.D. Rychnovsky a donc réalisé une synthèse courte du fragment C14-C26, en 12 étapes avec un rendement global de 19%, et tous les centres asymétriques du fragment C1-C30 sont parfaitement maîtrisés.

Le couplage du dianion lithié du composé **I.104** sur l'amide de Weinreb **I.97** est particulièrement élégant et permet une économie de plusieurs étapes.

⁷⁷ Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (18), 5551-5553.

⁷⁸ Takaya, H.; Ohta, T.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Inoue, S.; Kasahara, I.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (5), 1596-1597.

I.2.4. Travaux de W.R. Roush et al.

L'équipe de W.R. Roush a été la première à proposer la synthèse de tous les fragments de l'AM3, mais sans en effectuer les couplages.

i. Rétrosynthèse

W.R. Roush envisage de disconnecter l'AM3 en séparant la partie polyhydroxyle et la partie polyène du corps central, lui-même scindé en deux parties provenant d'une seule et même synthèse convergente (Schéma 47) :

- Un couplage d'Horner-Wadsworth-Emmons⁷⁹⁻⁸⁰ entre les carbones C56 et C57 pour relier la partie polyène au corps central.
- Une addition organométallique sur un aldéhyde afin de rassembler les deux parties tétrahydropyranes du corps central et permettant ainsi la création du centre stéréogène C43.
- Les parties tétrahydropyran et polyhydroxyle seraient disconnectées entre les carbones C25 et C26, tout en contrôlant la stéréochimie du centre C25.

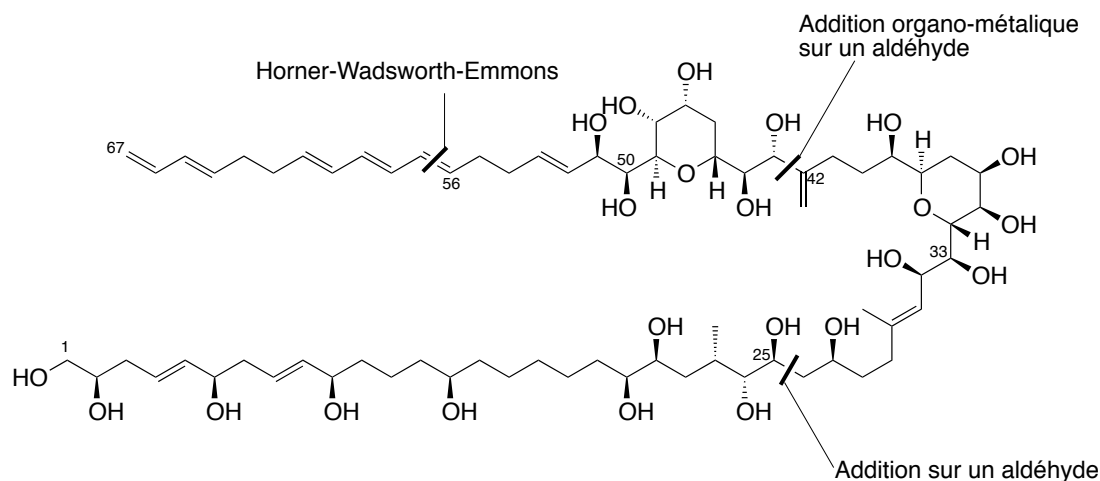


Schéma 47 : Disconnections envisagées par W.R. Roush

⁷⁹ Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83* (7), 1733-1738.

⁸⁰ Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G. *Chem. Ber.* **1958**, *91* (1), 61-63.

ii. Fragment C1-C25^{41b}

La synthèse du fragment C1-C25 met en avant une méthodologie développée par le laboratoire de W. R. Roush, à savoir la synthèse énantiosélective de diol-1,5 *anti* et *syn* à partir d'une double allylboration diastéréosélective (Schéma 48).⁸¹

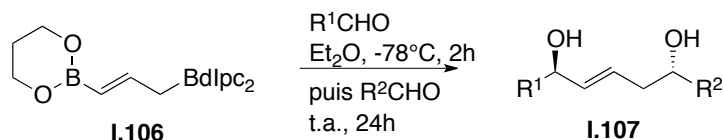


Schéma 48 : Schéma de double allylboration diastéréosélective

Cette méthodologie permet ainsi d'introduire « one pot » deux centres asymétriques à partir de deux aldéhydes. Le diol-1,5 *anti* **I.110** a donc été synthétisé à partir du diborane **I.106** et des deux aldéhydes **I.108** et **I.109**. Un jeu de protection/déprotection suivi d'une oxydation de Parikh-Doering⁸² permet l'obtention de l'aldéhyde **I.111** ; une déshydrogénation donne accès à l'aldéhyde C1-C10 **I.112** avec un rendement global de 45% sur 7 étapes (Schéma 49).

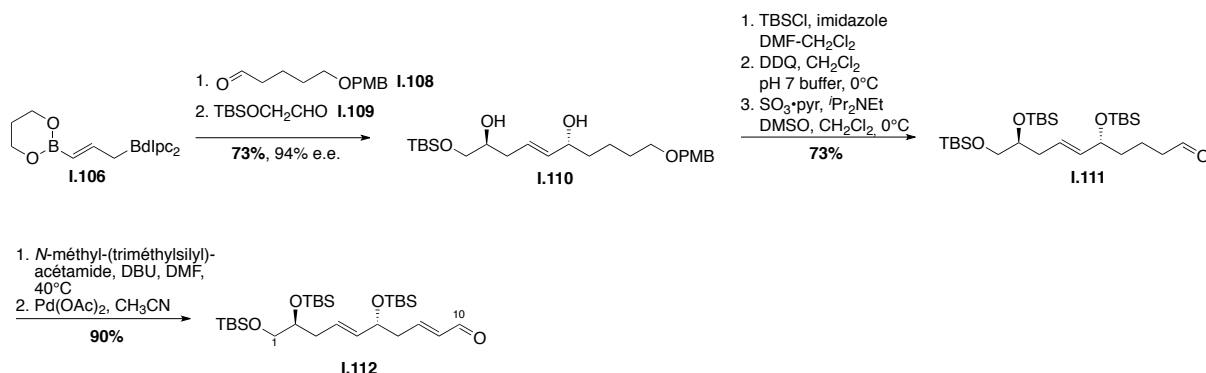


Schéma 49 : Schéma de synthèse du fragment C1-C10

La synthèse du fragment C14-C25 **I.116** débute par l'homologation du composé **I.113** donnant le bromure vinylique **I.114** avec un rendement de 75% sur quatre étapes. Un couplage de Suzuki-Miyaura⁸³ entre le bromure vinylique **I.114** et d'un alkylborane donne accès au composé **I.115**; une dihydroxylation asymétrique de Sharpless⁵⁷ suivie d'une séquence de protection/déprotection et d'une oxydation de Dess-Martin⁷¹ conduit au fragment C14-C25 avec un rendement de 38% sur 9 étapes (Schéma 50).

⁸¹ Flamme, E. M.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (46), 13644-13645.

⁸² Parikh, J. R.; Doering, W. v. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (21), 5505-5507.

⁸³ Chemler, S. R.; Trauner, D.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40* (24), 4544-4568.

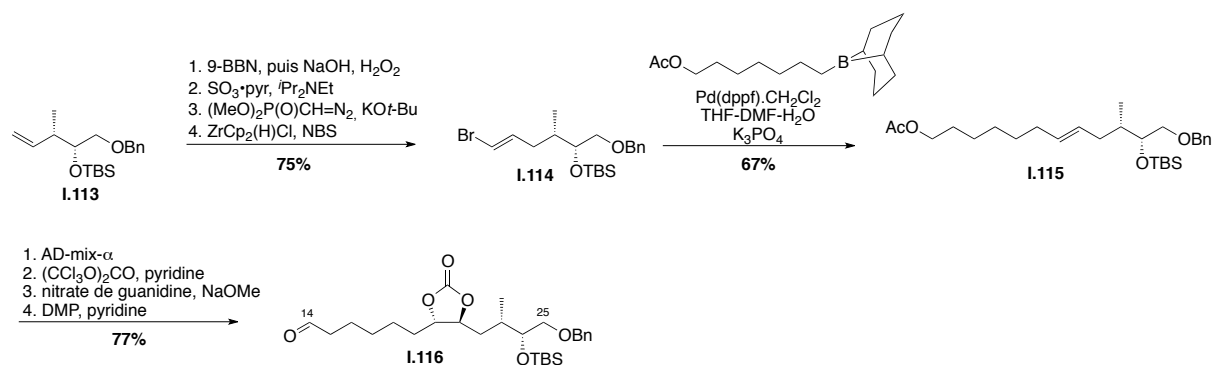


Schéma 50 : Schéma de synthèse du fragment C14-C25

Le fragment C1-C25 **I.119** est obtenu par double allylboration, entre les deux aldéhydes **I.112** et **I.116** et le borane **I.117**, suivi d'une hydrogénation de Noyori.^{78,84} Dans ce cas-ci, la double allylboration est réalisée en deux étapes permettant de différencier les deux centres C10 et C14 créés en protégeant l'alcool C10 par une fonction TBS, puis la double liaison résultante C11/C12 en β de la fonction hydroxyle libre est hydrogénée régiosélectivement par le catalyseur de Noyori (Schéma 51).

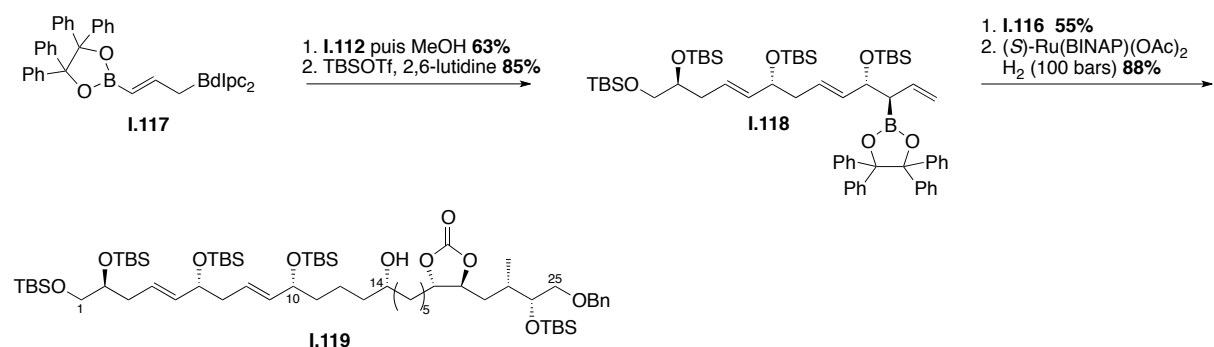


Schéma 51 : Synthèse du fragment C1-C25

En résumé, W.R. Roush propose une synthèse élégante du fragment C1-C25, d'un rendement global de 4.7% en 19 étapes, reposant principalement sur une méthodologie de double allylboration précédemment développée.⁸¹ Cette synthèse proposée par l'équipe de W.R. Roush a été publiée avant que le centre asymétrique C2 n'ait été révisé,²¹ mais la stratégie présentée ci-dessus ne permettra pas d'obtenir le diol-1,5 *syn* des fonctions hydroxy en C2 et C6 tout en gardant la configuration *E* de la double liaison C4-C5.

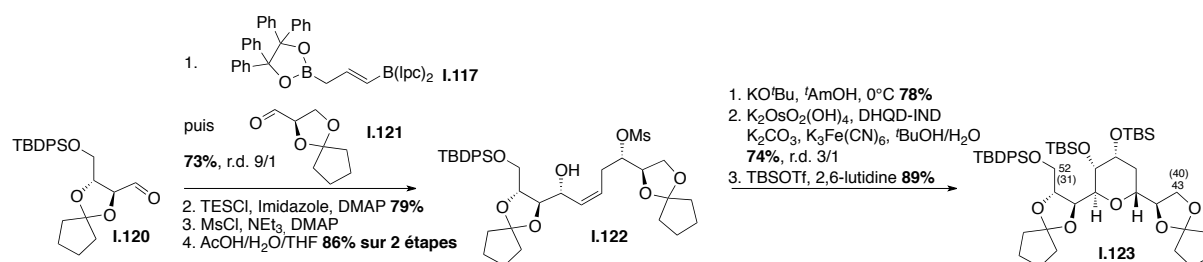
iii. Fragment C43-C67^{41a,c}

W.R. Roush propose une synthèse convergente des deux tétrahydropyranes *via* la synthèse du composé **I.123**. Les groupements protecteurs ont été la clef du succès de cette synthèse. En effet, les acetals cyclopentylidènes^{41a} ont remplacé

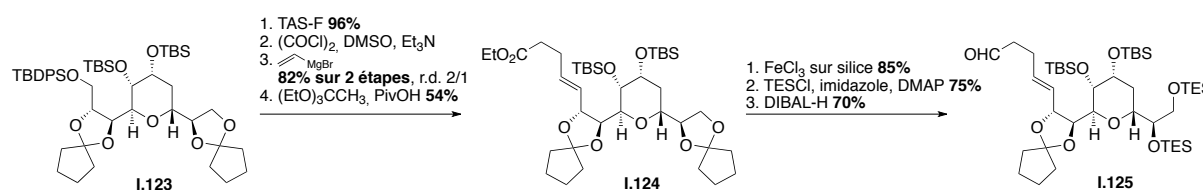
⁸⁴ Imperiali, B.; Zimmerman, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29 (42), 5343-5344.

les acétonides d'une précédente synthèse,^{41c} car ils sont plus labiles en milieu acide, les acétonides n'ayant pas permis de déprotection régiosélective et une « libération » de la position C43.

Comme pour le fragment C1-C25, la synthèse commence par une double allylboration,⁸¹ avec les aldéhydes **I.120** et **I.121** et le diborane **I.117** préparé *in situ*, permettant la création du diol-1,5 *syn* **I.122**. Le cycle tetrahydropyranique est refermé par action de *t*-BuOK/*t*-AmOH, puis les deux derniers centres stéréogènes communs aux deux motifs tétrahydropyraniques sont introduits par dihydroxylation asymétrique de Sharpless donnant le composé **I.123**, clef de route de la synthèse des fragments C26-C42^{41a} et C43-C67 (Schéma 52).^{41a,c}

Schéma 52 : Synthèse du motif THP **I.123**

Une déprotection sélective de l'éther silylé primaire, suivie d'une oxydation de Swern,⁸⁵ de l'addition du bromure de vinylmagnésium sur l'aldéhyde correspondant et d'un réarrangement de Johnson-Claisen⁸⁶ fournissent le composé **I.124**. L'acétal de cyclopentylidène primaire est déprotégé régiosélectivement. Une réduction au DIBAL-H de l'ester éthylique donne accès à l'aldéhyde **I.125** utilisé dans le couplage d'Horner-Wadsworth-Emmons (Schéma 53).

Schéma 53 : Synthèse de l'aldéhyde **I.125**

Le sel de diméthylphosphonium **I.129** est synthétisé grâce à l'homologation de l'aldéhyde **I.126** par le phosphonate **I.127**.⁸⁷ Le fragment C43-C67 est ainsi obtenu par couplage d'Horner-Wadsworth-Emmons entre le bromure de triméthylphosphonium préalablement synthétisé **I.129** et l'aldéhyde **I.125** avec une excellente sélectivité suivi d'une oxydation de Swern (Schéma 54).

⁸⁵ Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34* (11), 1651-1660.

⁸⁶ Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brocksom, T. J.; Li, T.-T.; Faulkner, D. J.; Petersen, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92* (3), 741-743.

⁸⁷ Hong, S.; Kawaoka, A. M.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (51), 15878-15892.

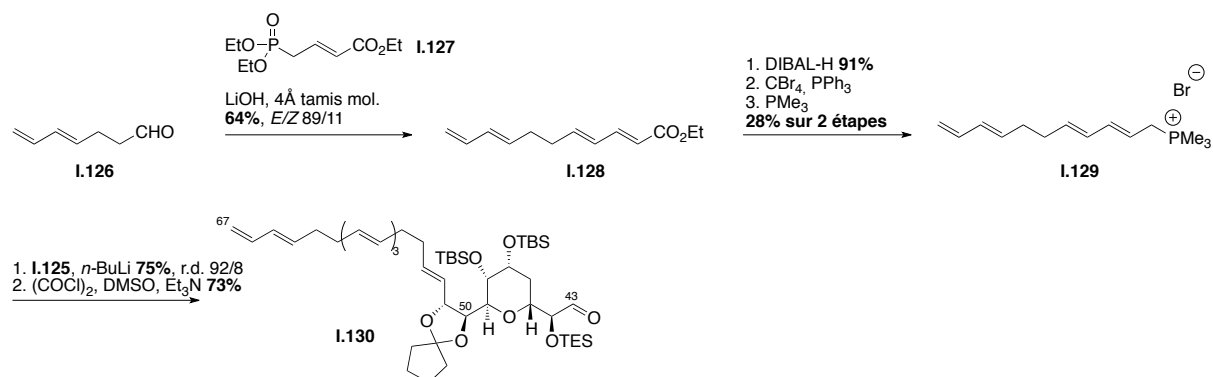


Schéma 54 : Synthèse du fragment C43-C67

W.R. Roush a ainsi mis au point une synthèse rapide et efficace, en 7 étapes, avec un rendement de 32%, vers le motif commun tetrahydropyranique grâce à sa méthodologie de double allylboration. La partie polyène est synthétisée en 4 étapes avec un rendement global de 16%. Un ajustement de groupements protecteurs lui a permis de déprotéger régiosélectivement le diol-1,2 terminal, dont l'alcool primaire a pu être oxydé en vue du couplage permettant une synthèse du fragment C43-C67 en 20 étapes et un rendement global de 4,3%.

iv. Fragment C26-C42^{41a}

Après avoir obtenu le motif **I.130**, le fragment C26-C42 **I.134** est également accessible. Comme précédemment, l'acétal de cyclopentylidène primaire est déprotégé régiosélectivement, permettant l'obtention de l'époxyde **I.131** qui est ouvert par action de l'anion dilithié propargylique. L'iodure vinylique **I.132** est ensuite obtenu par stannylalumination suivie d'une iodation au NIS. L'alcool primaire silylé est déprotégé puis une oxydation de Swern suivie de l'addition du bromure de propenylmagnésium fournit le composé **I.133**. Un réarrangement de Claisen en présence de 2-méthoxypropène en milieu acide à haute température fournit le fragment C26-C42 **I.134** (Schéma 55).

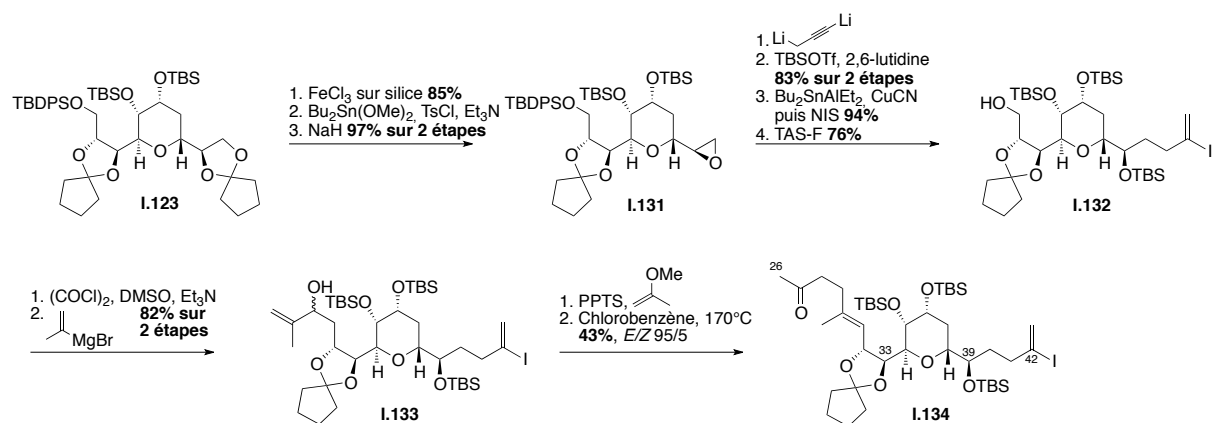


Schéma 55 : Synthèse du fragment C26-C42

Le fragment C26-C42 est ainsi obtenu à partir du composé **I.134**, en 11 étapes avec un rendement global de 17%.

W.R. Roush a publié l'ensemble des fragments de l'AM3, sans pour autant en publier la synthèse totale. Le couplage entre les fragments C26-C42 et C43-C67 n'est pas décrit alors que les deux fragments ont été décrits dans la même publication ;^{41a} il est en de même du couplage entre les fragments C1-C25 et C26-C42.

I.2.5. Travaux de J. Cossy / F. Colobert / I.E. Markó

i. Rétrosynthèse

La taille et la complexité de l'AM3 sont propices aux collaborations entre laboratoires afin de maximiser leur chance d'en réaliser la synthèse totale. Les groupes de J. Cossy, I.E. Markó ainsi que celui de F. Colobert ont ainsi élaboré une rétrosynthèse en commun basée sur des disconnexions de type Julia-Kocienski (Schéma 56) :

- Au sein de la chaîne polyhydroxyle entre les carbones C17-C18.
- Entre la chaîne polyhydroxyle et le corps central au niveau de la liaison C30-C31.
- Entre la chaîne polyènique et le corps central entre les carbones C52-C53.

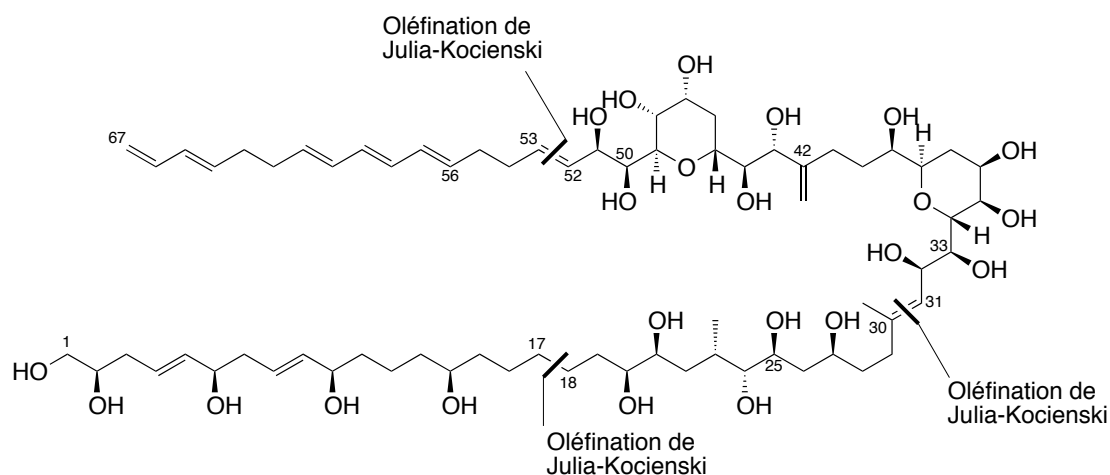


Schéma 56 : Disconnexions proposées par J. Cossy/F. Colobert/I.E. Makó

ii. Cossy et al. : Fragment C1-C14^{44a}

L'équipe de J. Cossy a mis au point une synthèse extrêmement élégante de la chaîne polyhydroxyle C1-C14 basée sur une suite itérative d'allyltitanations énantiosélectives et de métathèses croisées régiosélectives,⁸⁸ catalysées par le catalyseur d'Hoveyda **I.135** (Schéma 57).

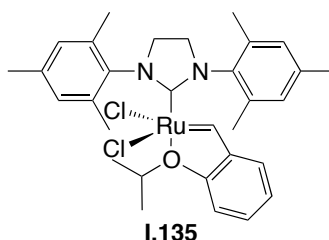


Schéma 57 : Catalyseur d'Hoveyda

⁸⁸ Cossy, J.; BouzBouz, S.; Hoveyda, A. H. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624 (1–2), 327-332.

Les essais de métathèse croisée avaient été initialement effectués sur de nombreux substrats, l'objectif étant de réaliser la synthèse sans groupement protecteur. Cependant les meilleurs résultats ont été obtenus lorsque les fonctions hydroxyles étaient protégées par des acétates (Schéma 58).

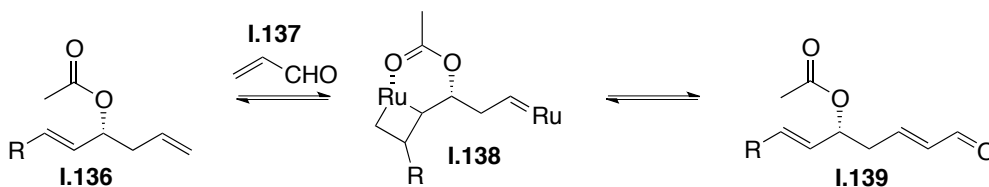


Schéma 58 : Modèle proposé de métathèse croisée chimiosélective

J. Cossy pense que la chimiosélectivité de la métathèse croisée proviendrait soit de la désactivation de la double liaison allylique à cause de l'effet électro-attracteur du groupement acétate, soit de la non-réactivité du complexe I.138.

Les allyltitanations ont été effectuées en utilisant l'énantiomère (*S,S*) du réactif développé par Duthaler-Hafner⁸⁹⁻⁹⁰ (Schéma 59) qui permet une addition énantiosélective d'un allyltitane sur un aldéhyde.

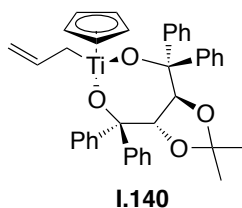


Schéma 59 : Dérivé (*S,S*) du réactif de Duthaler-Hafner

Le fragment C1-C14 est ainsi préparé par une suite itérative métathèse croisée / allyltitanation / protection, et finalement par une métathèse croisée avec l'acrylate d'éthyle (Schéma 60).

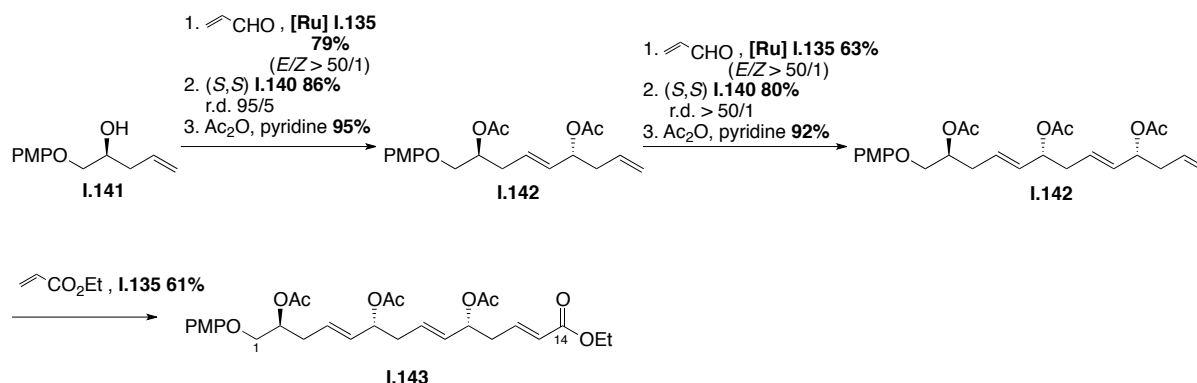


Schéma 60 : Synthèse du fragment C1-C14

⁸⁹ Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothe-Streit, P.; Schwarzenbach, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (7), 2321-2336.

⁹⁰ Duthaler, R. O.; Hafner, A.; Riediker, M. *Pure & Appl. Chem.* **1990**, *62* (4), 631-643.

J. Cossy réalise ainsi une synthèse itérative élégante du fragment C1-C14 en sept étapes avec un rendement global de 17,5%. Cette synthèse ayant été réalisée avant que la configuration centre C2 n'est été revue,⁹¹ il suffirait de la réaliser à partir de l'énantiomère du composé **I.141** pour synthétiser le fragment C1-C14 avec la configuration correcte.

iii. *Cossy et al. : Fragment C18-C30*^{44c}

Suite à la synthèse du fragment C1-C14, l'équipe de J. Cossy s'est attelée au fragment C18-C30 *via* une synthèse plus classique mais leur permettant de réutiliser l'allyltitanation qui avait été la force de la synthèse précédente. Une oléfination de Wittig introduisant une double liaison de configuration *Z* est l'étape clef de la synthèse.

Ainsi une réduction du composé **I.144** suivie d'une coupure oxydante permet la synthèse du précurseur de l'allyltitanation **I.145**. Le centre C27 est introduit grâce au dérivé du complexe (*S,S*) d'allyltitanation de Duthaler **I.140**.⁸⁹ Le sel de phosphonium **I.147** est alors obtenu à partir de l'alcène terminal **I.146** sous forme d'un mélange diastéréoisomérique (Schéma 61).

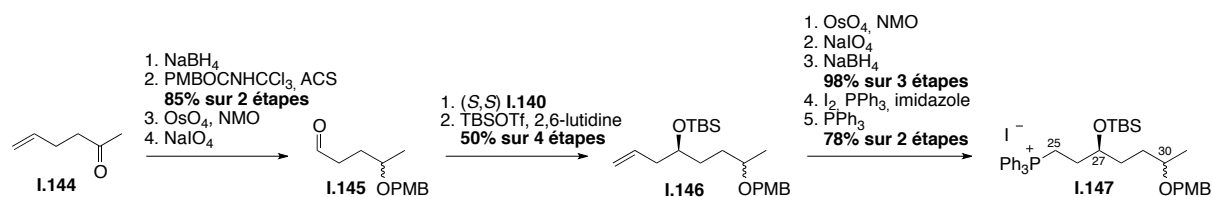


Schéma 61 : Synthèse du composé **I.147**

La synthèse continue avec l'introduction asymétrique du méthyle en position C23 à l'aide d'une copule chirale, le sultame d'Oppolzer.⁹² L'aldéhyde, issu de l'ozonolyse de l'alcène terminal de **I.149**, est couplé au composé **I.150** *via* l'oléfination de Julia-Kocienski,⁵⁸ puis les deux dernières fonctions hydroxyles introduites par dihydroxylation asymétrique de Sharpless⁵⁷ sont protégées. L'éther silylé terminal est déprotégé et l'aldéhyde **I.152** obtenu par oxydation de Dess-Martin (Schéma 62).⁷¹

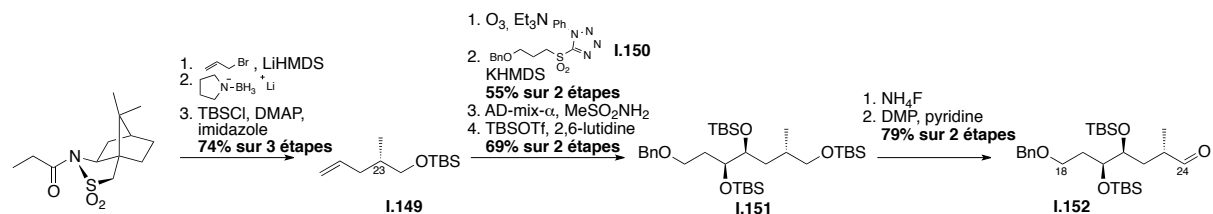


Schéma 62 : Préparation du synthon C18-C24 **I.152**

⁹¹ Murata, M.; Oishi, T.; Kanemoto, M.; Swasono, R.; Matsumori, N. *Org. Lett.* **2008**, *10* (22), 5203-5206.

⁹² Oppolzer, W.; Moretti, R.; Thomi, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (41), 5603-5606.

Les deux synthons **I.152** et **I.147** sont finalement couplés par oléfination de Wittig, l'alcène de configuration *Z* ainsi obtenu est dihydroxylé, puis l'éther benzylique est déprotégé par hydrogénation (Schéma 63).

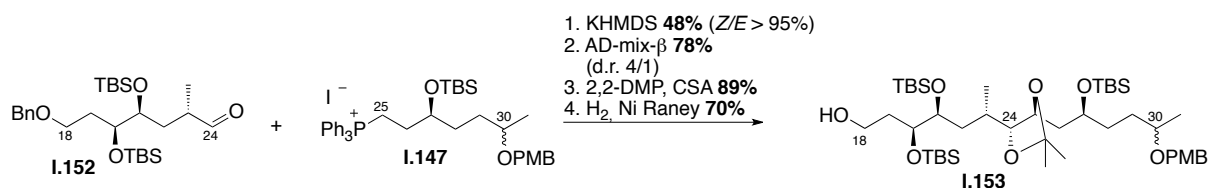


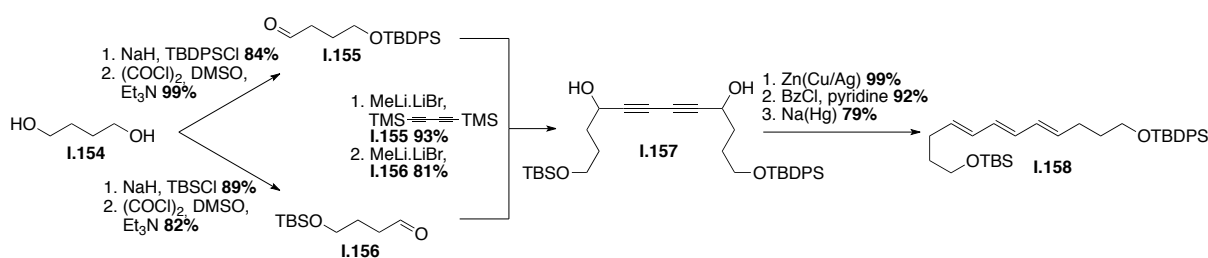
Schéma 63 : Fin de synthèse du fragment C18-C30

L'équipe de J. Cossy propose ainsi une synthèse du fragment C18-C30 en 15 étapes avec un rendement global de 6,3%. Une fonction cétone en C30, indispensable pour le couplage de Julia-Kocienski, n'étant pas compatible avec cette synthèse, il a été préféré de la réduire racémiquement puis de protéger la fonction hydroxyle résultante.

iv. Colobert *et al.* : Fragment C53-C67⁴⁸

De son côté, le groupe de F. Colobert a réalisé la synthèse du fragment polyène C53-C67 par synthèse itérative d'élimination réductrice de dibenzoates allyliques par le sodium amalgamé.

Ainsi le dianion du 1,3-butadiyne est additionné sur l'aldéhyde **I.155**, puis sur l'aldéhyde **I.156**, tous deux provenant du butan-1,4-diol. La réduction stéréosélective du diyne par le couple Zn/Cu⁹³ instaure le diol *Z,Z*-diène correspondant, puis l'élimination réductrice des benzoates allyliques,⁹⁴ préalablement synthétisés, conduit au triène-*E-E-E* désiré **I.158** (Schéma 64).

Schéma 64 : Synthèse du *E,E,E*-triène **I.158**

La fonction TBS de **I.158** est ensuite déprotégée chimiosélectivement, la fonction hydroxyle est oxydée puis l'anion de l'alcool propargylique est additionné sur l'aldéhyde correspondant. La triple liaison est alors réduite par le catalyseur de Lindlar⁹⁵ en double liaison *Z*, puis l'élimination réductrice des benzoates

⁹³ Boland, W.; Schroer, N.; Sieler, C.; Feigel, M. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70* (4), 1025-1040.

⁹⁴ Solladié, G.; Colobert, F.; Kalai, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (21), 4197-4200.

⁹⁵ Amador, M.; Ariza, X.; Garcia, J.; Sevilla, S. *Org. Lett.* **2002**, *4* (25), 4511-4514.

allyliques, préalablement instaurés, conduit au fragment C53-C67 **I.160** (Schéma 65).

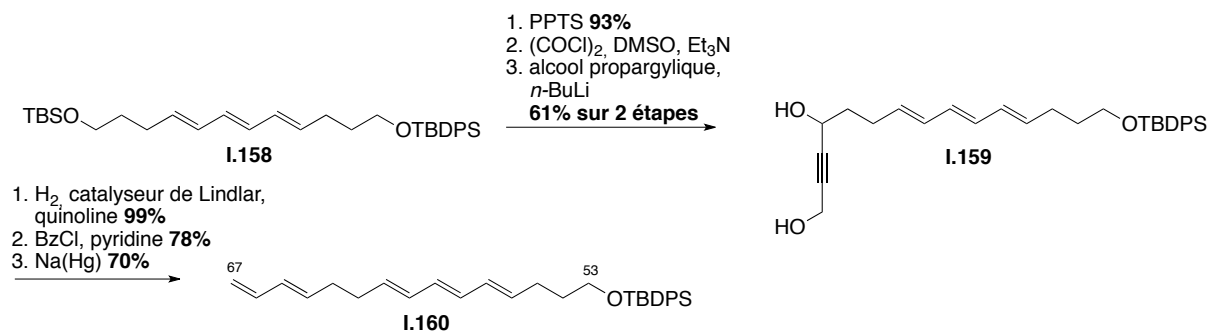


Schéma 65 : Fin de synthèse du fragment C53-C67 **I.160**

L'équipe de F. Colobert a donc réalisé une synthèse efficace du fragment C53-C67 basée sur une double élimination réductrice de dibenzoates allyliques en 11 étapes depuis le 1,4-bis-(triméthylsilyl)-1,3-butadiyne avec un rendement global de 16%.

v. *Cossy et al. : Fragment C53-C67*^{44b}

Parallèlement aux travaux réalisés par F. Colobert, le groupe de J. Cossy a également réalisé la synthèse de la fraction polyène C53-C67. La synthèse est basée sur une oléfination de Julia-Kocienski au niveau de la liaison C60-C61.

L'aldéhyde **I.163** est synthétisé à partir de l'acide sorbique *via* la formation de l'amide de Weinreb correspondant, suivie d'une métathèse croisée avec **I.162** et de la réduction de l'amide de Weinreb en aldéhyde **I.163** par action du DIBAL-H.

La sulfone **I.166** est quant à elle obtenue à partir du penta-1,4-dien-3-ol **I.164**, qui par réarrangement de Johnson-Claisen fournit l'ester diénique **I.165**.⁹⁶ La fonction ester est ensuite réduite en alcool, puis la fonction sulfone est installée par réaction de Mitsunobu suivie d'une oxydation en condition douce.

L'aldéhyde **I.163** et la sulfone **I.166** sont alors couplés dans les conditions de Barbier, donnant accès au fragment C53-C67 de l'AM3 **I.167** (Schéma 66).

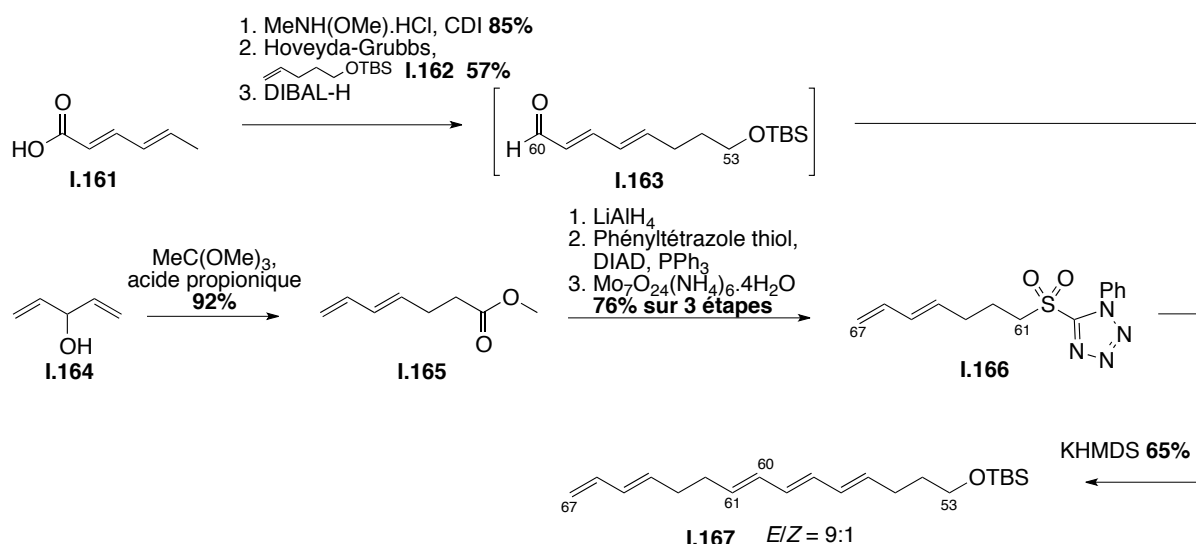


Schéma 66 : Synthèse du fragment C53-C67 par J. Cossy

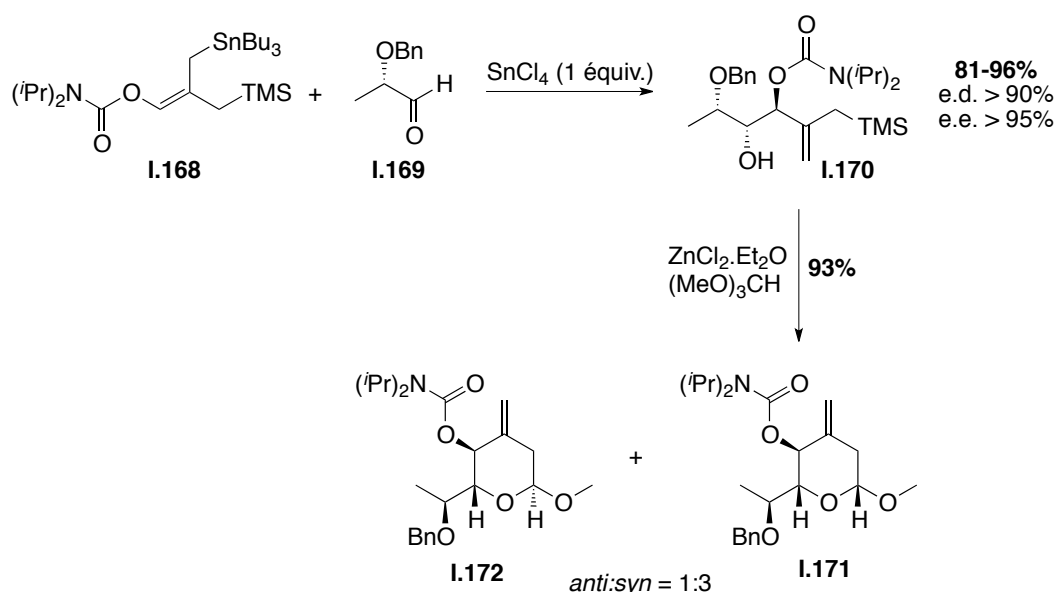
L'équipe du Professeur J. Cossy réalise ainsi une synthèse courte, efficace et hautement convergente de la fraction polyène de l'AM3, en 8 étapes pour un rendement global de 22%.

⁹⁶ Spino, C.; Crawford, J. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35 (31), 5559-5562.

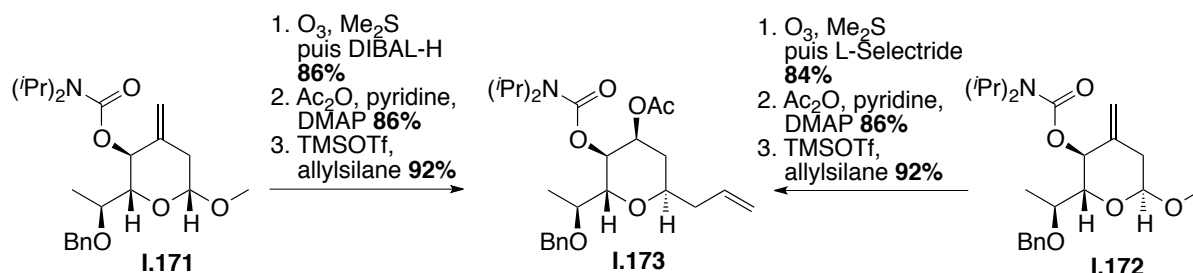
vi. *I.E. Markó et al.*⁴⁷

L'équipe de I.E. Markó n'a pas, à proprement parler, synthétisé un fragment de l'AM3, mais a développé une méthodologie donnant accès à des mimes des cycles tétrahydropyraniques.⁴⁷

L'équipe de I.E. Markó a montré que le composé **I.170** pouvait être obtenu par une allylation en présence de SnCl₄ de l'aldéhyde chiral **I.169** par le dérivé d'allylstannane **I.168**.⁹⁷ L'action du chlorure de zinc en présence d'orthoformiate de triméthyle génère un cycle tétrahydropyranique sous la forme de deux diastéréomères *anti* et *syn* **I.172** et **I.171** avec un rapport de 1:3 respectivement (Schéma 67).



Les deux diastéréomères **I.171** et **I.172** mènent au même composé **I.173** *via* une ozonolyse suivie d'une réduction diastéréosélective. L'action de l'allyltriméthylsilane ne fournit qu'un seul diastéréomère dans les deux cas, le composé **I.173** (Schéma 68).



Le composé **I.173** correspond à un mime des cycles tétrahydropyraniques des AMs, les fonctions possédant la configuration relative correcte mais pas absolue. Cette stratégie est extrêmement intéressante car elle donne accès à des

⁹⁷ Dubost, C.; Leroy, B.; Markó, I. E.; Tinant, B.; Declercq, J.-P.; Bryans, J. *Tetrahedron* **2004**, *60* (35), 7693-7704.

cycles THP hautement fonctionnalisés en quelques étapes. De plus, avec la controverse au niveau de la stéréochimie de la section tétrahydropyrane de l'AM3 soulevée par l'analyse structurale de la Karlotoxine-2,²² la configuration absolue du cycle THP publié par I.E. Markó pourrait s'avérer concorder avec celle de l'AM3. Cependant, la méthodologie mise en place ne permet pas encore de fonctionnaliser les chaînes latérales du cycle THP, et ne peut pour l'instant mener à une synthèse complète de l'énantiomère de la partie tétrahydropyranique.

I.2.6. Travaux de M.T. Crimmins et al.⁴⁵

i. Rétrosynthèse

L'équipe de M.T. Crimmins n'a réalisé que la synthèse du corps central de l'AM3 et ne renseigne pas sur le type de disconnexions entre les chaînes polyhydroxyles/polyèniques et le corps central. Il s'agirait vraisemblablement d'oléfinations de Julia-Kocienski. La rétrosynthèse proposée par M. T. Crimmins serait la suivante (Schéma 69) :

- Des oléfinations entre les carbones C52 et C53 et entre les carbones C30 et C31.
- Une oléfination d'Horner-Wadsworth-Emmons entre les carbones C40 et C41 reliant les deux parties tétrahydropyranes.

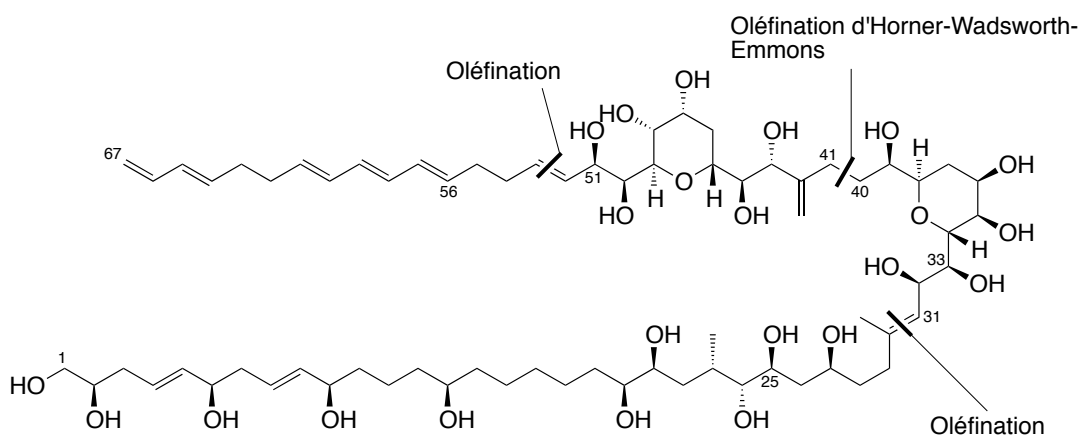


Schéma 69 : Schéma des disconnexions proposées par M. T. Crimmins

ii. Fragment C31-C52

M.T. Crimmins propose une synthèse convergente du corps bis-tétrahydropyranique de l'AM3 qui se différencie des synthèses précédentes. Alors que les équipes de R. Roush,⁴¹ S.D. Rychnovsky,⁴² ou encore L.A. Paquette⁴³ avaient opté pour une addition directe de l'halogénure vinylique en C42 sur l'aldéhyde C43, ne montrant aucun excès diastéréoisomérique, M.T. Crimmins a décidé de disconnecter le corps central par une oléfination d'Horner-Wadsworth-Emmons entre les carbones C40 et C41 (Schéma 69).

Le composé **I.176** sert de point de départ à la synthèse des deux parties C31-C40 et C41-C52. Il est ainsi préparé à partir de l'aldéhyde **I.174**, lui-même obtenu en quatre étapes à partir de l'acide-*D*-tartrique. Une addition du divinyl zinc selon le modèle de Felkin-Ahn, suivie de l'addition d'une oxazolidinone et de l'addition diastéréosélective de l'iodure d'allyle⁹⁸ instaurent deux nouveaux

⁹⁸ Crimmins, M. T.; Emmitte, K. A. *Org. Lett.* **1999**, 1 (12), 2029-2032.

centres asymétriques. Le synthon commun **I.176** est alors obtenu par métathèse croisée cyclisante et une dihydroxylation asymétrique⁹⁹ après réduction de l'oxazolidinone (Schéma 70).

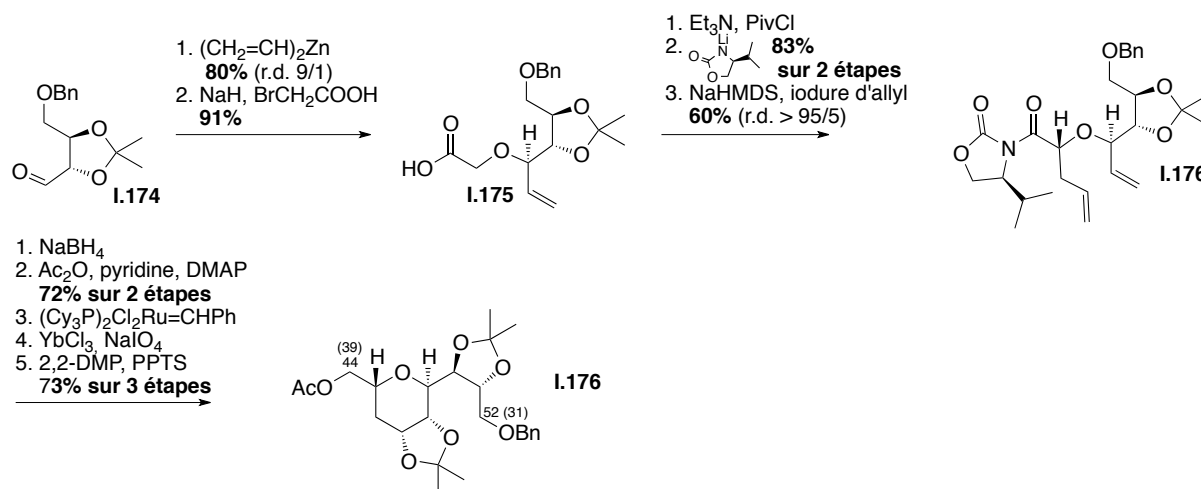


Schéma 70 : Synthèse du synthon commun **I.176** aux deux THP

A partir du synthon **I.176**, le fragment C41-C52 est rapidement obtenu. Une aldolisation *anti* glycolate¹⁰⁰ entre l'aldéhyde résultant de **I.176** et la *N*-glycolyl oxazolidinethione introduit les centres asymétriques en C43 et C44, puis le phosphonate, précurseur de l'oléfination d'Horner-Wadsworth-Emmons **I.178**, est obtenu (Schéma 71).

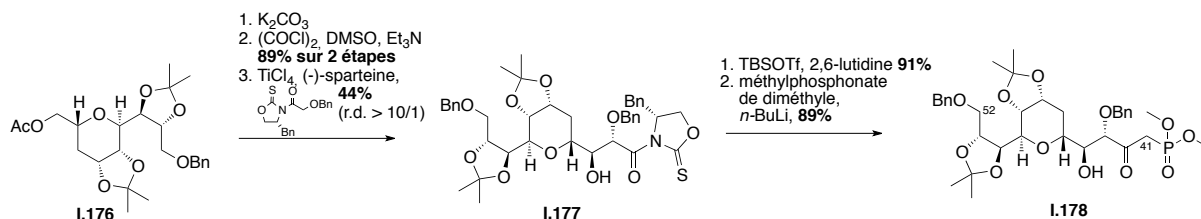


Schéma 71 : Synthèse du fragment C41-C52

Un jeu de protection/déprotection permet de libérer la fonction hydroxyle en C39 et d'introduire la cétone α - β -insaturée **I.179**. Une réduction diastéréosélective au (*R*)-CBS⁷⁷ permet le parfait contrôle de configuration de la fonction hydroxyle en C39 et une coupure oxydante de Johnson-Lemieux⁶⁰ de la double liaison terminale termine la synthèse de l'aldéhyde **I.180** (Schéma 72).

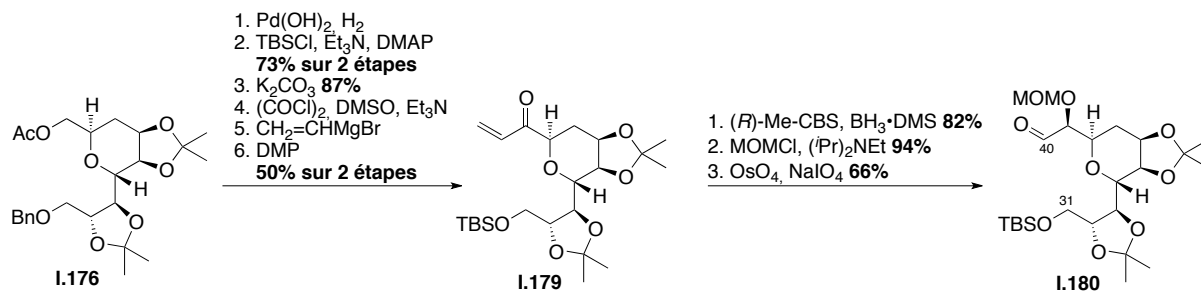


Schéma 72 : Synthèse du fragment C31-C40

⁹⁹ Beligny, S.; Eibauer, S.; Maechling, S.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45* (12), 1900-1903.

¹⁰⁰ Crimmins, M. T.; McDougall, P. J. *Org. Lett.* **2003**, *5* (4), 591-594.

Finalement, l'aldéhyde **I.180** et le phosphonate **I.178** sont couplés dans les conditions d'oléfination d'Horner-Wardsworth-Emmons, puis la double liaison conjuguée générée est réduite.¹⁰¹ Le traitement de la cétone C42 par le réactif de Tebbe¹⁰² conclut la synthèse du fragment C31-C52 (Schéma 73).

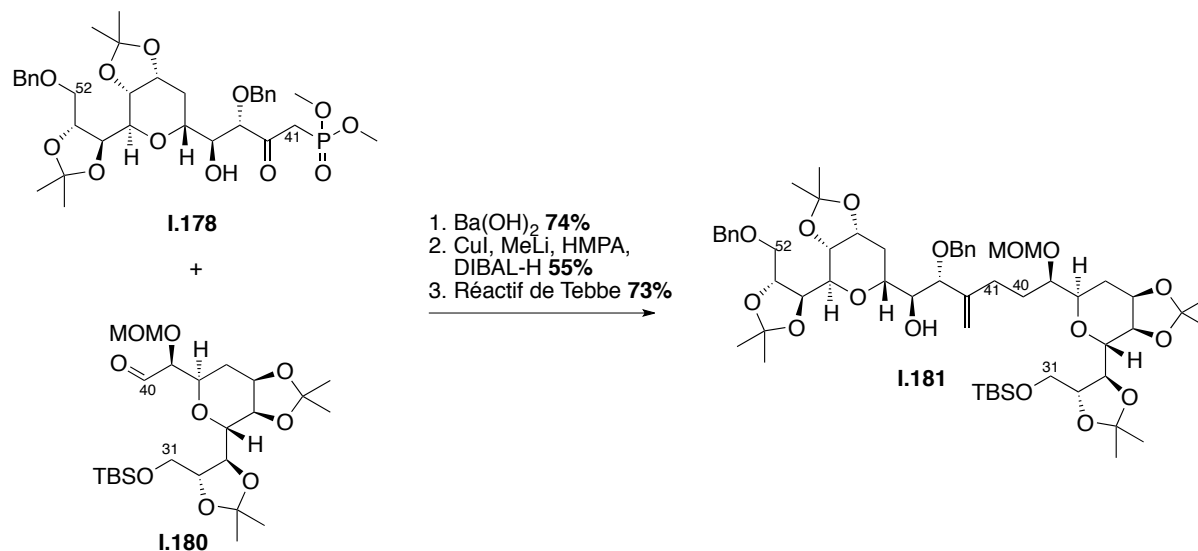


Schéma 73 : Fin de synthèse du fragment C31-C52.

M. T. Crimmins a ainsi synthétisé le corps central de l'AM3 de façon convergente. La synthèse du motif commun est courte et a été effectuée également sur grande échelle. Le fragment C31-C52 de l'AM3 a été alors obtenu en 26 étapes avec un rendement global de 0.33%.

Contrairement à toutes les synthèses du corps bis-tétrahydropyranique décrites précédemment, M. T. Crimmins est le seul à proposer une synthèse qui permet le contrôle de tous les centres stéréogènes, et plus particulièrement le centre C43.

¹⁰¹ Tsuda, T.; Hayashi, T.; Satomi, H.; Kawamoto, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1986**, 51 (4), 537-540.

¹⁰² Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100 (11), 3611-3613.

I.2.7. Travaux de M. Murata et al.

i. Rétrosynthèse

En plus d'avoir élucidé la structure de l'AM3,^{7,21,24} l'équipe de M. Murata propose la synthèse de quelques fragments de l'AM3 sans pour autant être précis quant à la nature des couplages entre les synthons (Schéma 74) :

- Oléfination, éventuellement de Julia-Kocienski, entre les carbones C52 et C53, ainsi qu'entre les carbones C30-C31.
- Addition sur l'aldéhyde en C43 d'un stannane/lithien vinylique.
- Couplage entre les carbones C40 et C41.

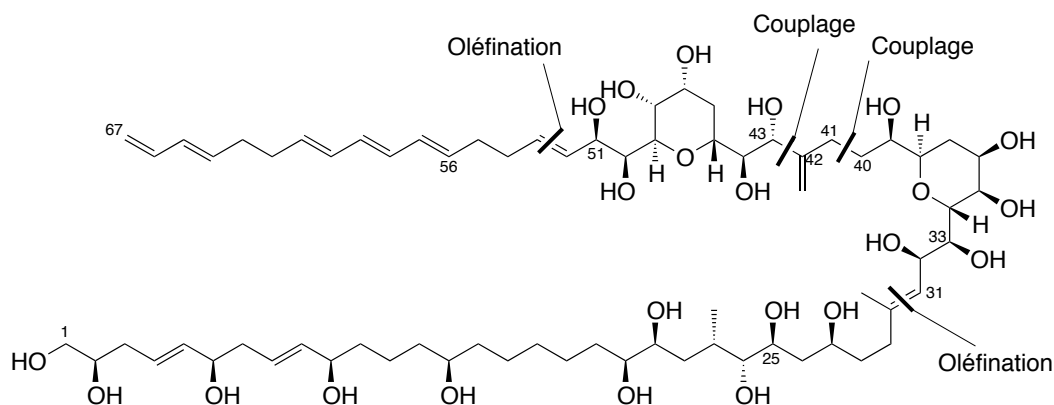


Schéma 74 : Rétrosynthèse proposée par M. Murata

L'équipe de M. Murata n'a certainement pas l'ambition d'effectuer la synthèse de l'AM3. La synthèse du fragment C1-C14 a été réalisée afin de démontrer la stéréochimie du centre C2,²¹ alors que la synthèse du motif tétrahydropyranique leur a permis de mettre en valeur une résolution cinétique enzymatique utilisée lors de la synthèse du fragment C1-C14.⁴⁶

ii. Fragment C1-C14²¹

Comme énoncé lors du §I.1.4.iii.a, M. Murata a réalisé la synthèse des fragments C1-C14 (*2R-6R-10R*), (*2S-6R-10R*), (*2S-6S-10R*) et (*2R-6S-10R*) afin de démontrer la configuration absolue de la fonction hydroxyle du carbone C2.

Ainsi, à partir du mélange racémique **I.19**, une résolution cinétique enzymatique¹⁰³ permet de séparer les deux énantiomères et d'avoir accès aux deux configurations possibles du centre C6. Une métathèse croisée permet le couplage entre **I.20b** et **I.21** et d'incorporer le centre stéréogène C10. Une fois l'iodure vinylique réduit, une seconde métathèse entre **I.23a** et **I.22b** donne accès à l'énantiomère voulu du fragment C1-C14 **I.24b** (Schéma 75).

¹⁰³ Ghanem, A.; Aboul-Enein, H. Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15* (21), 3331-3351.

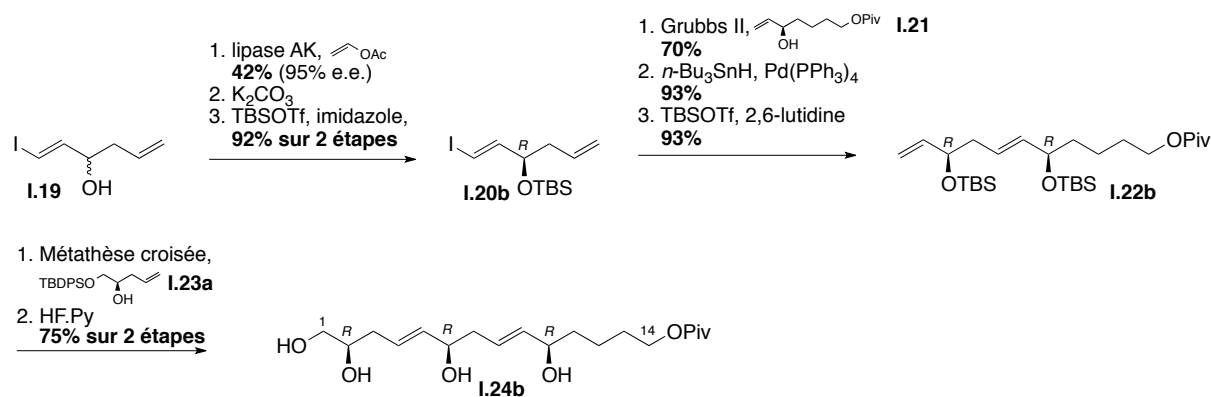


Schéma 75 : Synthèse du fragment C1-C14

Cette synthèse leur a permis de corriger la configuration du centre C2, comme expliqué au §I.1.4.iii.a. Cette voie synthétique, réalisée avec les bons énantiomères, fournit le fragment C1-C14 en 8 étapes avec un rendement global de 17,5%. La clef a été de différencier les deux alcènes terminaux de **I.182** qui ont donné lieu aux deux métathèses croisées.

iii. Corps central : fragment C31-C40 et C44-C52⁴⁶

La synthèse du motif tétrahydropyranique débute par la métathèse croisée entre l'iodure vinylique **I.20b** décrit précédemment²¹ et le composé **I.182**, suivie par une dihydroxylation asymétrique de Sharpless.⁵⁷ Une homologation est réalisée par un couplage de Migita-Kosugi-Stille^{104, 105, 106, 107} entre l'iodure vinylique **I.183** et le stannane vinylique **I.184**, alors que l'action du *D*-(-)-DET permet l'époxydation stéréosélective de Sharpless⁵⁶ de la double liaison α -hydroxylée. Le cycle THP est formé en milieu acide alors que les deux derniers centres sont introduits par dihydroxylation asymétrique de Sharpless donnant accès au motif THP commun de l'AM3 **I.186** (Schéma 76).

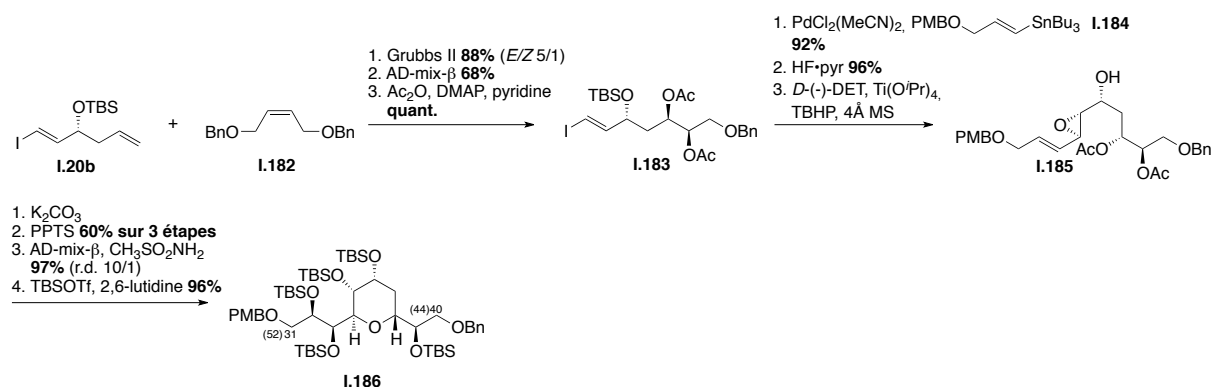


Schéma 76 : Synthèse du motif THP

¹⁰⁴ Stille, J. K. *Pure & Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1771-1780.

¹⁰⁵ Stille, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25* (6), 508-524.

¹⁰⁶ Smith, A. B.; Zheng, J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6455-6471.

¹⁰⁷ Jung, M. E.; Light, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3851-3854.

En conclusion, M. Murata propose une synthèse rapide et efficace du motif THP de l'AM3. Cette synthèse a comme point de départ l'iodure vinylique déjà utilisé lors de la synthèse précédente, et les centres asymétriques sont introduits soit par dihydroxylation asymétrique de Sharpless, soit par époxydation asymétrique de Sharpless, en 10 étapes avec un rendement global de 29%.

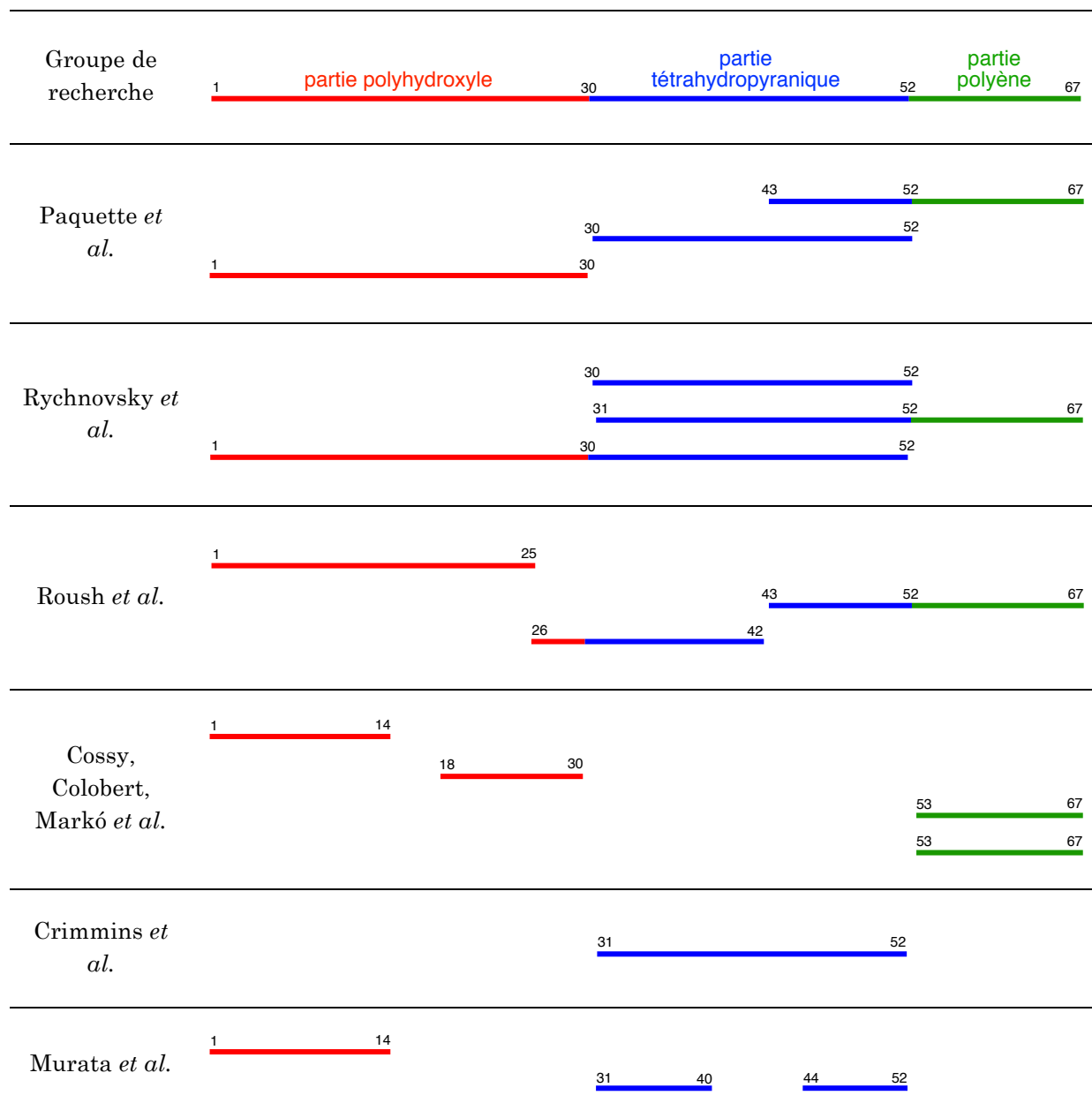
I.3. Conclusion

A ce jour, aucune synthèse totale de l'AM3 n'a été décrite bien que certains groupes comme celui de L.A Paquette ou S.D. Rychnovsky aient publié des fragments très avancés. Ces deux groupes n'ont pas publié depuis plusieurs années maintenant, laissant penser soit à un changement complet de stratégie, soit à un arrêt de leurs travaux sur la synthèse de l'AM3.

Les disconnections des différents fragments sont les principales difficultés de la synthèse totale de l'AM3. Certaines disconnections semblent pourtant logiques, comme des oléfination permettant de relier les parties polyhydroxyle, tétrahydropyranique et polyènique. L'oléfinatation de Julia-Kocienski entre la partie polyènique et tétrahydropyranique a été réalisée par L.A. Paquette et S.D. Rychnovsky mais celle entre les parties polyol et tétrahydropyranique n'a été réalisée que par S.D. Rychnovsky qui a pu coupler les parties polyol et tétrahydropyrane en s'éloignant de l'encombrement stérique entourant le carbone C31.

Les difficultés rencontrées par tous les groupes à relier tous les fragments de l'AM3, ainsi que l'absence de publications récentes peut donner à notre groupe une réelle opportunité de réaliser la première synthèse totale de l'AM3. Afin d'augmenter nos chances de succès, notre laboratoire a décidé de collaborer avec un laboratoire de renommée internationale, celui du Professeur J. Cossy, à l'ESPCI à Paris dans le cadre d'un projet ANR.

I.4. Synthèse de l'avancement des différents groupes



I.5. Bibliographie

1. Rein, K. S.; Borrone, J. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology* **1999**, *124* (2), 117-131.
2. Wisecaver, J. H.; Hackett, J. D. *Annu. Rev. Microbiol.* **2011**, *65* (1), 369-387.
3. Kobayashi, J.; Ishibashi, M.; Nakamura, H.; Ohizumi, Y.; Yamasu, T.; Sasaki, T.; Hirata, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27* (47), 5755-5758.
4. Ishibashi, M.; Yamaguchi, N.; Sasaki, T.; Kobayashi, J. i. *JCS., Chem. Commun.* **1994**, (12), 1455-1456.
5. Bauer, I.; Maranda, L.; Young, K. A.; Shimizu, Y.; Fairchild, C.; Cornell, L.; MacBeth, J.; Huang, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (4), 1084-1086.
6. Satake, M.; Murata, M.; Yasumoto, T.; Nagai, H.; Naoki, H. *32nd symposium on the chemistry of natural products* **1990**.
7. Murata, M.; Satake, M.; Yasumoto, T.; Fujita, T.; Naoki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (26), 9859-9861.
8. Paul, G. K.; Matsumori, N.; Murata, M.; Tachibana, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (35), 6279-6282.
9. Houdai, T.; Matsuoka, S.; Matsumori, N.; Murata, M. *Biochim. Biophys. Acta* **2004**, *1667* (1), 91-100.
10. Huang, X.-C.; Zhao, D.; Guo, Y.-W.; Wu, H.-M.; Lin, L.-P.; Wang, Z.-H.; Ding, J.; Lin, Y.-S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14* (12), 3117-3120.
11. Matsumori, N.; Nonomura, T.; Sasaki, M.; Murata, M.; Tachibana, K.; Satake, M.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (8), 1269-1272.
12. Paul, G. K.; Matsumori, N.; Konoki, K.; Murata, M.; Tachibana, K. *J. Mar. Biotechnol.* **1997**, *5* (2), 124-128.
13. Morsy, N.; Matsuoka, S.; Houdai, T.; Matsumori, N.; Adachi, S.; Murata, M.; Iwashita, T.; Fujita, T. *Tetrahedron* **2005**, *61* (36), 8606-8610.
14. Morsy, N.; Houdai, T.; Matsuoka, S.; Matsumori, N.; Adachi, S.; Oishi, T.; Murata, M.; Iwashita, T.; Fujita, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14* (19), 6548-6554.
15. Echigoya, R.; Rhodes, L.; Oshima, Y.; Satake, M. *Harmful Algae* **2005**, *4* (2), 383-389.
16. Meng, Y.; Van Wagoner, R. M.; Misner, I.; Tomas, C.; Wright, J. L. C. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73* (3), 409-415.
17. Paul, G. K.; Matsumori, K.; Konoki, K.; Sasaki, M.; Murata, M.; Tachibana, K. *Harmful and Algae Toxic Algal Blooms, Intergovernmental Oceanographic Commission of UNESCO* **1996**, 503-506.
18. Matsumori, N.; Kaneno, D.; Murata, M.; Nakamura, H.; Tachibana, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (3), 866-876.
19. Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (2), 512-519.
20. Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (11), 4092-4096.

21. Murata, M.; Oishi, T.; Kanemoto, M.; Swasono, R.; Matsumori, N. *Org. Lett.* **2008**, *10* (22), 5203-5206.
22. Peng, J.; Place, A. R.; Yoshida, W.; Anklin, C.; Hamann, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (10), 3277-3279.
23. Swasono, R.; Kanemoto, M.; Matsumori, N.; Oishi, T.; Murata, M. *Heterocycles* **2011**, *82* (2), 1359-1369.
24. Murata, M.; Matsuoka, S.; Matsumori, N.; Paul, G. K.; Tachibana, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (4), 870-871.
25. Hopwood, D. A. *Chem. Rev.* **1997**, *97* (7), 2465-2498.
26. Chou, H. N.; Shimizu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (7), 2184-2185.
27. Houdai, T.; Matsuoka, S.; Murata, M.; Satake, M.; Ota, S.; Oshima, Y.; Rhodes, L. L. *Tetrahedron* **2001**, *57* (26), 5551-5555.
28. Rein, K. S.; Snyder, R. V., The Biosynthesis of Polyketide Metabolites by Dinophytes. In *Ad. Appl. Microbiol.*, Allen I. Laskin, S. S.; Geoffrey, M. G., Eds. Academic Press: 2006; Vol. Volume 59, pp 93-125.
29. Needham, J.; McLachlan, J. L.; Walter, J. A.; Wright, J. L. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, (22), 2599-2600.
30. Needham, J.; Hu, T.; McLachlan, J. L.; Walter, J. A.; Wright, J. L. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, (16), 1623-1624.
31. Wright, J. L. C.; Hu, T.; McLachlan, J. L.; Needham, J.; Walter, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (36), 8757-8758.
32. Murata, M.; Houdai, T.; Matsuoka, S.; Morsy, N.; Matsumori, N.; Satake, M. *Tetrahedron* **2005**, *61* (11), 2795-2802.
33. Matsumori, N.; Murata, M. *Natural Product Reports* **2010**, *27* (10), 1480-1492.
34. Houdai, T.; Matsumori, N.; Murata, M. *Org. Lett.* **2008**, *10* (19), 4191-4194.
35. Swasono, R. T.; Mouri, R.; Morsy, N.; Matsumori, N.; Oishi, T.; Murata, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (7), 2215-2218.
36. Morsy, N.; Houdai, T.; Konoki, K.; Matsumori, N.; Oishi, T.; Murata, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16* (6), 3084-3090.
37. Kasai, Y.; Matsumori, N.; Ueno, H.; Nonomura, K.; Yano, S.; Michio, M.; Oishi, T. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (5), 1437-1442.
38. Tomita, M.; Furthmayr, H.; Marchesi, V. T. *Biochemistry* **1978**, *17* (22), 4756-4770.
39. Morsy, N.; Konoki, K.; Houdai, T.; Matsumori, N.; Oishi, T.; Murata, M.; Aimoto, S. *Biochim. Biophys. Acta* **2008**, *1778* (6), 1453-1459.
40. Doi, Y.; Ishibashi, M.; Nakamichi, H.; Kosaka, T.; Ishikawa, T.; Kobayashi, J. i. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (12), 3820-3823.
41. a) Roush, W. R.; Hicks, J. D. *Org. Lett.* **2008**, *10* (4), 681-684.
b) Roush, W. R.; Flamme, E. M. *Org. Lett.* **2005**, *7* (7), 1411-1414.
c) Hicks, J. D.; Flamme, E. M.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2005**, *7* (24), 5509-5512.
42. a) Rychnovsky, S. D.; Huckins, J. R.; de Vicente, J. *Org. Lett.* **2007**, *9* (23), 4757-4760.

- b) de Vicente, J.; Huckins, J. R.; Rychnovsky, S. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45* (43), 7258-7262.
- c) Rychnovsky, S. D.; de Vicente, J.; Betzemeier, B. *Org. Lett.* **2005**, *7* (9), 1853-1856.
43. a) Bedore, M. W.; Chang, S.-K.; Paquette, L. A. *Org. Lett.* **2007**, *9* (3), 513-516.
b) Paquette, L. A.; Chang, S.-K. *Org. Lett.* **2005**, *7* (14), 3111-3114.
c) Chang, S.-K.; Paquette, L. A. *Synlett* **2005**, (19), 2915-2918.
44. a) BouzBouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2001**, *3* (10), 1451-1454.
b) Cossy, J.; Tsuchiya, T.; Ferrié, L.; Reymond, S.; Kreuzer, T.; Colobert, F.; Jourdain, P.; Marko, I. E. *Synlett* **2007**, (14), 2286-2288.
c) Cossy, J.; Tsuchiya, T.; Reymond, S.; Kreuzer, T.; Colobert, F.; Marko, I. E. *Synlett* **2009**, (16), 2706-2710.
45. Crimmins, M. T.; Martin, T. J.; Martinot, T. A. *Org. Lett.* **2010**, *12* (17), 3890-3893.
46. Kanemoto, M.; Murata, M.; Oishi, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (22), 8810-8813.
47. Dubost, C.; Markó, I. E.; Bryans, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (23), 4005-4009.
48. Colobert, F.; Kreuzer, T.; Cossy, J.; Reymond, S.; Tsuchiya, T.; Ferrié, L.; Markó, I. E.; Jourdain, P. *Synlett* **2007**, (15), 2351-2354.
49. Chang, S.-K.; Paquette, L. A. *Synlett* **2005**, (19), 2915,2918.
50. Wadsworth, W. S., Synthetic Applications of Phosphoryl-Stabilized Anions. In *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc.: 2004.
51. Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14* (49), 4833-4836.
52. Hamper, B. C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53* (23), 5558-5562.
53. Gelas, J.; Horton, D. *Carbohydr. Res.* **1975**, *45* (1), 181-195.
54. Corey, E. J.; Narasaka, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98* (20), 6417-6418.
55. Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24* (41), 4405-4408.
56. Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102* (18), 5974-5976.
57. Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (10), 2768-2771.
58. Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kociński, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, (01), 26-28.
59. Alcaraz, L.; Harnett, J. J.; Mioskowski, C.; Martel, J. P.; Le Gall, T.; Shin, D.-S.; Falck, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (30), 5449-5452.
60. Pappo, R.; Allen, J. D. S.; Lemieux, R. U.; Johnson, W. S. *J. Org. Chem.* **1956**, *21* (4), 478-479.
61. Chamberlin, A. R.; Dezube, M.; Reich, S. H.; Sall, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (16), 6247-6256.
62. Takai, K.; Kimura, K.; Kuroda, T.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24* (47), 5281-5284.
63. Corey, E. J.; Roberts, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (51), 12425-12431.
64. Chen, K.-M.; Hardtmann, G. E.; Prasad, K.; Repic, O.; Shapiro, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28* (2), 155-158.

65. Schwarz, M.; Graminski, G. F.; Waters, R. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51* (2), 260-263.
66. Mukaiyama, T.; Suzuki, K.; Yamada, T.; Tabusa, F. *Tetrahedron* **1990**, *46* (1), 265-276.
67. Brown, C. A.; Ahuja, V. K. *J. Org. Chem.* **1973**, *38* (12), 2226-2230.
68. Trost, B. M.; Mallart, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (50), 8025-8028.
69. Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (42), 6299-6302.
70. Scott, W. J.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (11), 3033-3040.
71. Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48* (22), 4155-4156.
72. Alami, M.; Ferri, F.; Linstumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (40), 6403-6406.
73. Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16* (50), 4467-4470.
74. Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98* (10), 2868-2877.
75. Kobayashi, M.; Masumoto, K.; Nakai, E.-i.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (17), 3005-3008.
76. Roush, W. R.; Adam, M. A.; Walts, A. E.; Harris, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (12), 3422-3434.
77. Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (18), 5551-5553.
78. Takaya, H.; Ohta, T.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Inoue, S.; Kasahara, I.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (5), 1596-1597.
79. Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83* (7), 1733-1738.
80. Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G. *Chem. Ber.* **1958**, *91* (1), 61-63.
81. Flamme, E. M.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (46), 13644-13645.
82. Parikh, J. R.; Doering, W. v. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (21), 5505-5507.
83. Chemler, S. R.; Trauner, D.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40* (24), 4544-4568.
84. Imperiali, B.; Zimmerman, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29* (42), 5343-5344.
85. Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34* (11), 1651-1660.
86. Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brocksom, T. J.; Li, T.-T.; Faulkner, D. J.; Petersen, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92* (3), 741-743.
87. Hong, S.; Kawaoka, A. M.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (51), 15878-15892.
88. Cossy, J.; BouzBouz, S.; Hoveyda, A. H. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624* (1-2), 327-332.
89. Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothe-Streit, P.; Schwarzenbach, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (7), 2321-2336.
90. Duthaler, R. O.; Hafner, A.; Riediker, M. *Pure & Appl. Chem.* **1990**, *62* (4), 631-643.

91. Murata, M.; Oishi, T.; Kanemoto, M.; Swasono, R.; Matsumori, N. *Org. Lett.* **2008**, *10* (22), 5203-5206.
92. Oppolzer, W.; Moretti, R.; Thomi, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (41), 5603-5606.
93. Boland, W.; Schroer, N.; Sieler, C.; Feigel, M. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70* (4), 1025-1040.
94. Solladié, G.; Colobert, F.; Kalai, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (21), 4197-4200.
95. Amador, M.; Ariza, X.; Garcia, J.; Sevilla, S. *Org. Lett.* **2002**, *4* (25), 4511-4514.
96. Spino, C.; Crawford, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (31), 5559-5562.
97. Dubost, C.; Leroy, B.; Markó, I. E.; Tinant, B.; Declercq, J.-P.; Bryans, J. *Tetrahedron* **2004**, *60* (35), 7693-7704.
98. Crimmins, M. T.; Emmitte, K. A. *Org. Lett.* **1999**, *1* (12), 2029-2032.
99. Beligny, S.; Eibauer, S.; Maechling, S.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45* (12), 1900-1903.
100. Crimmins, M. T.; McDougall, P. J. *Org. Lett.* **2003**, *5* (4), 591-594.
101. Tsuda, T.; Hayashi, T.; Satomi, H.; Kawamoto, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1986**, *51* (4), 537-540.
102. Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100* (11), 3611-3613.
103. Ghanem, A.; Aboul-Enein, H. Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15* (21), 3331-3351.
104. Stille, J. K. *Pure & Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1771-1780.
105. Stille, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25* (6), 508-524.
106. Smith, A. B.; Zheng, J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6455-6471.
107. Jung, M. E.; Light, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3851-3854.

Chapitre 2

Synthèse du fragment C17-C30 de l'amphidinol-3

II.1.Introduction

Lors de notre approche de la synthèse de la partie polyhydroxyle de l'AM3, plusieurs stratégies ont été envisagées. Comme l'a montré la revue bibliographique précédente, le choix des disconnections est une des principales difficultés dans la synthèse totale de l'AM3. Un groupe comme celui de S.D. Rychnovsky a ainsi revu sa stratégie de couplage entre la chaîne polyhydroxyle et le corps central en s'éloignant des cycles tétrahydropyraniques, tandis que L.A. Paquette n'a publié aucune synthèse de l'AM3 depuis 2007 alors qu'il possédait tous les fragments en main. Envisager plusieurs stratégies ainsi qu'un travail en collaboration avec le laboratoire de J. Cossy maximise nos chances de réussite dans la synthèse totale de l'AM3.

La première stratégie de synthèse présentée, basée sur la chimie des sulfoxydes, spécialité de notre laboratoire, donne accès au fragment C17-C30 de l'AM3 et se veut extrêmement convergente par la présence d'un corps central qui permet de coupler deux synthons hautement fonctionnalisés afin de minimiser les parties de synthèse linéaire.

Les disconnections prévues sont classiques et ont également été envisagées par d'autres groupes ce qui nous permettra de conclure quant à la faisabilité des couplages.

II.2. Rétrosynthèse

La structure même de l'AM3, constituée d'une partie polyhydroxyle, d'une partie polyènique et d'un corps central organisé autour de deux cycles tétrahydropyraniques identiques, impose des disconnexions évidentes entre chaque portion. La rétrosynthèse de la chaîne polyhydroxyle demande plus de réflexion, aucune disconnection n'est flagrante.

La première stratégie envisagée découpe l'AM3 en trois fragments, couplés par oléfinations de Julia-Kocienski (Schéma 77) :

- Entre les carbones C16 et C17, suivie d'une hydrogénation régiosélective afin de raccorder les deux parties polyhydroxyles.
- Entre les carbones C30 et C31 pour raccorder les parties polyhydroxyle et tétrahydropyranique.
- Entre les carbones C52 et C53 pour raccorder les parties polyènique et tétrahydropyranique.

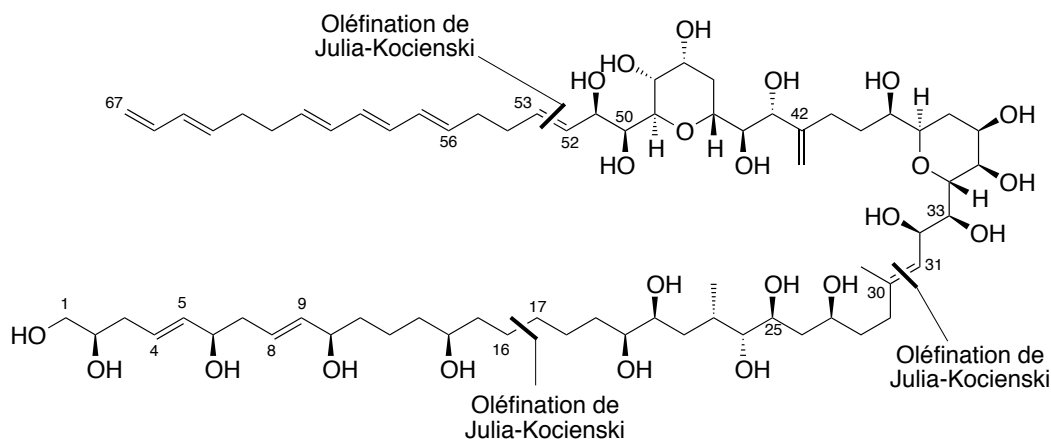


Schéma 77 : Schéma rétrosynthétique

Les oléfinations de Julia-Kocienski devraient permettre de maîtriser la configuration *E* des doubles liaisons C30-C31 et C52-C53, alors que le faible encombrement stérique de la double liaison résultante C16-C17 comparée à celles en C4-C5 et C8-C9 pourrait permettre une hydrogénation régiosélective.

Le schéma rétrosynthétique fait apparaître quatre synthons (Schéma 78). Le fragment A C53-C67 a été publié par notre groupe⁴⁸ et par celui de J. Cossy^{44b} comme énoncé au §I.2.5.iv et au §I.2.5.v, et donne accès en quelques étapes à la sulfone précurseur de l'oléfinations de Julia-Kocienski.

Le fragment **C** C1-C16 est accessible selon la méthode publiée par J. Cossy utilisant des allyltitanations stéréosélectives comme énoncé au chapitre I.^{44a} Il faudra prendre en compte la configuration absolue du centre stéréogène C2 selon la révision effectuée par M. Murata.²¹ La dernière métathèse croisée de la synthèse devra être effectuée avec l'acroléine à la place de l'acrylate d'éthyle, afin de réaliser une allyltitanation permettant d'introduire le centre stéréogène C14. Finalement une ozonolyse suivie d'une réduction et de l'ajout de la sulfone pourra fournir le précurseur d'oléfination de Julia.

La synthèse du corps central C31-C52 abordée lors du chapitre III fait l'objet du travail réalisé dans le laboratoire de J. Cossy.

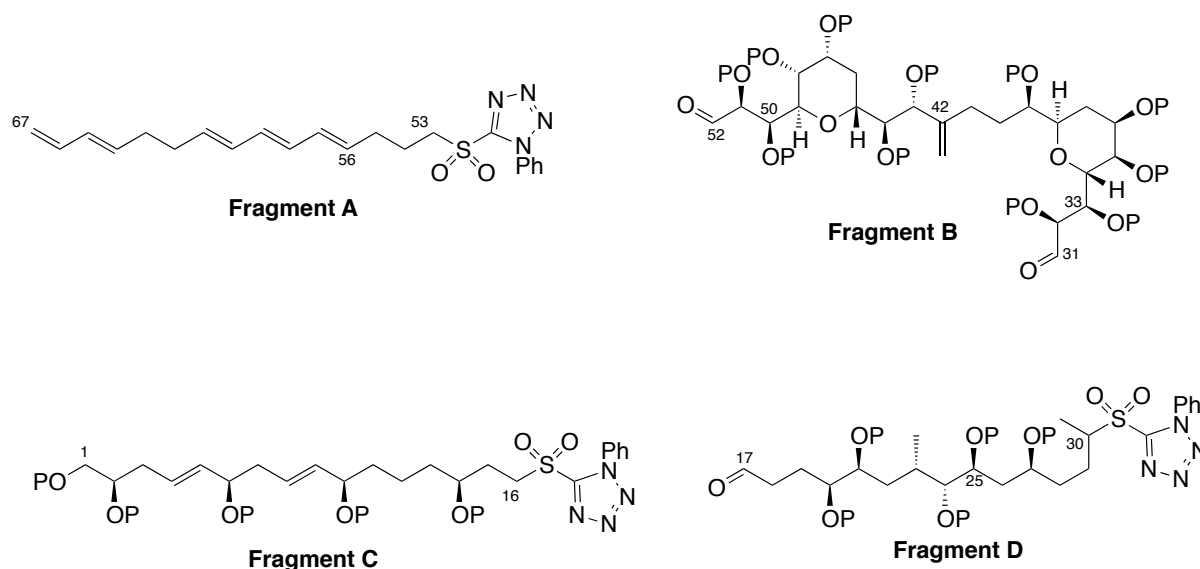


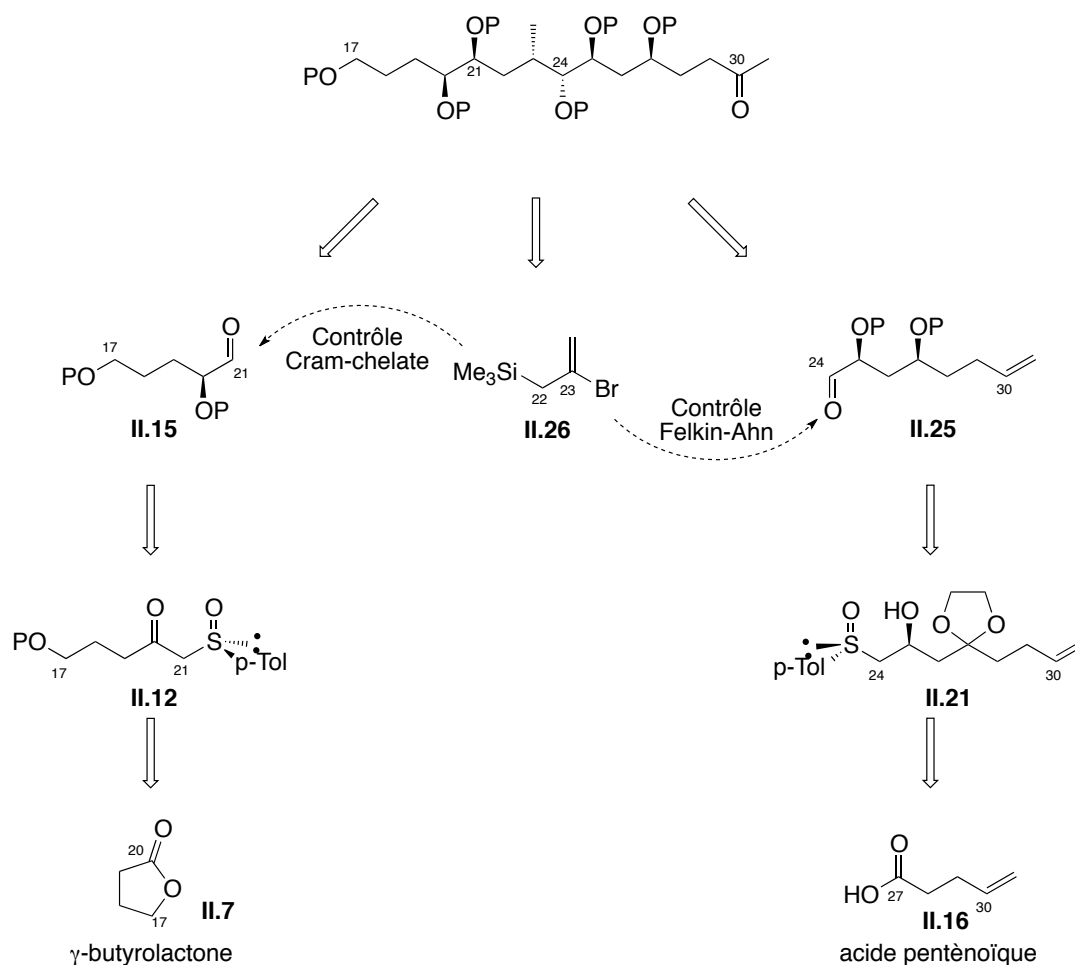
Schéma 78 : Différents fragments de l'AM3

L'objet de notre premier travail réside alors dans la synthèse du fragment **D** C17-C30 de l'AM3. Cette synthèse consiste à coupler trois composés, deux aldéhydes, **II.15** et **II.25**, et un corps central qui peut-être assimilé à un équivalent de dianion, le 2-bromoallyltriméthylsilane **II.26**, suivi d'une hydrogénation asymétrique permettant d'obtenir le centre asymétrique C23 (Schéma 79).

Le couplage entre le silane **II.26** et l'aldéhyde **II.15** introduirait le centre stéréogène C21 selon un modèle de type Cram-chelate, dont le centre asymétrique C20 proviendrait d'une réduction diastéréosélective contrôlée par le groupe *para*-tolylsulfinyle. Le composé **II.12** pourrait être synthétisé à partir de la γ -butyrolactone **II.7**.

L'addition du dérivé lithié d'un bromure vinylique sur l'aldéhyde **II.25** introduirait le centre stéréogène C24 suivant une approche Felkin-Ahn. L'aldéhyde **II.25** proviendrait de l'acide penténoïque **II.16**, et les centres asymétriques C25 et C27 découleraient respectivement d'une réduction

diastéréosélective contrôlée également par le groupe *para*-tolylsulfinyle et d'une réduction de Prasad-Narasaka,⁶⁴ orientée par la configuration de la fonction hydroxyle en C25.



La force de cette stratégie provient de l'utilisation d'un corps central, le 2-bromoallyltriméthylsilane **II.26**, qui permettrait l'introduction de deux centres stéréogènes C21 et C24 par l'addition de celui-ci sur deux aldéhydes, **II.15** et **II.25**, préparés par transformation du groupe sulfinyle en aldéhyde par une réaction de type Pummerer. Ce groupe sulfinyle énantio pur va induire la stéréochimie des fonctions hydroxyles C20 et C25. L'utilisation du corps central **II.26** rend la synthèse du fragment C17-C30 très convergente, les aldéhydes **II.15** et **II.25** étant hautement fonctionnalisés.

II.3. Généralités sur les sulfoxydes

II.3.1. Les sulfoxydes

De nombreuses écritures du groupement sulfinyle sont présentes dans la littérature, S-O, S⁺-O⁻, S→O et S=O pour expliciter la nature de la liaison soufre-oxygène, seule la dernière écriture rend compte de l'ordre de liaison 1,5. En plus de la liaison σ S-O, il existe une faible interaction entre les orbitales 2p de l'oxygène et les orbitales 3d du soufre, formant une faible liaison π d-p. La forte densité électronique sur l'atome d'oxygène est responsable à la fois de sa forte basicité de Lewis et du moment dipolaire élevé des sulfoxydes ($\approx 3,9D$) ; cette forte basicité de Lewis de l'atome d'oxygène lui donne la possibilité d'interagir avec des acides de Lewis pour former des complexes ou chélates rigides, transmettant fidèlement l'information chirale portée par la fonction sulfoxyde. Le moment dipolaire élevé des sulfoxydes est à l'origine d'effets stéréoélectroniques favorisant certaines conformations de ces composés, qui permettent une excellente induction asymétrique.

La stabilité optique est une caractéristique essentielle des sulfoxydes ; l'énergie nécessaire à l'inversion de configuration de l'atome de soufre est de l'ordre de 35-42 kcal/mol (Schéma 80).

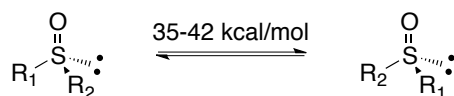


Schéma 80 : Barrière d'inversion de la configuration d'un sulfoxyde

L'atome de soufre a la particularité de stabiliser les charges négatives sur un atome de carbone en α grâce à ces orbitales d. Les sulfoxydes peuvent être utilisés pour générer des nucléophiles carbonés très utiles pour leur introduction dans des molécules plus complexes et leurs fonctionnalisations ultérieures.¹⁰⁸

La singularité des sulfoxydes provient de leur élimination ou transformation au sein de la molécule pouvant mener à un alcool primaire ou un aldéhyde par réaction de type Pummerer,¹⁰⁹ à une double liaison terminale par pyrolyse,¹¹⁰ à une sulfone en étant oxydés, à un méthyle terminal par clivage au nickel de Raney ou à l'amalgame de mercure, mais aussi à un thioéther par réduction qui, transformé en groupe partant, peut subir une substitution nucléophile (Schéma 81).

¹⁰⁸ Solladié, G. *Synthesis* **1981**, 1981 (3), 185-196.

¹⁰⁹ a) Pummerer, R. *Ber.* **1909**, 42 (2), 2282-2291. b) Pummerer, R. *Ber.* **1910**, 43 (2), 1401-1412. c) Tanikaga, R.; Yabuki, Y.; Ono, N.; Kaji, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17 (26), 2257-2258. d) Sugihara, H.; Tanikaga, R.; Kaji, A. *Synthesis* **1978**, (12), 881. e) 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 (10), 3025-3040.

¹¹⁰ Cabbage, J. W.; Guo, Y.; McCulla, R. D.; Jenks, W. S. *J. Org. Chem.* **2001**, 66 (26), 8722-8736.

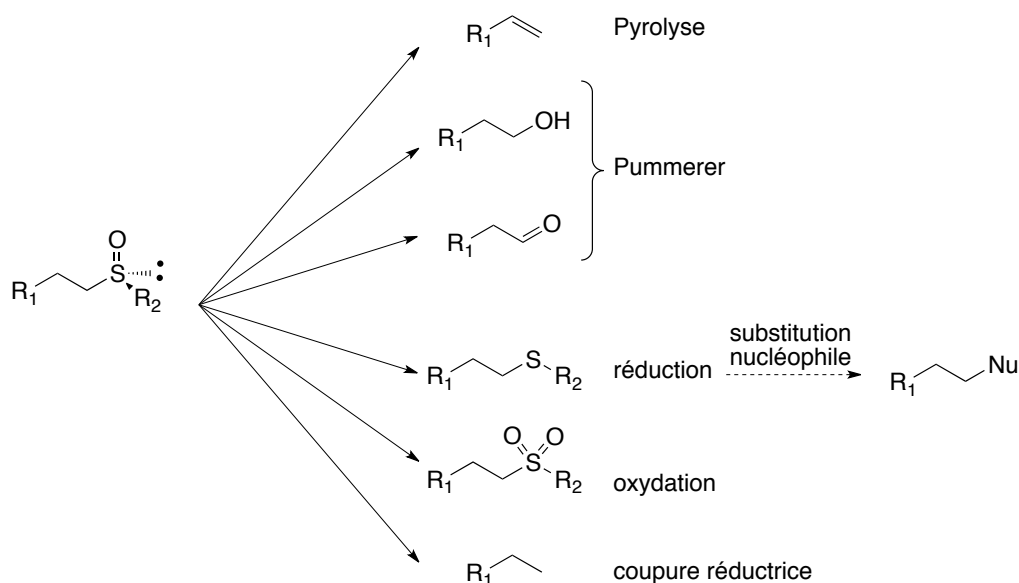


Schéma 81 : Possibilités de transformation de la fonction sulfoxyde

Toutes ces propriétés font du sulfoxyde un outil omniprésent en chimie de synthèse, notamment en tant que source de chiralité pour la synthèse de composés naturels hydroxylés.¹¹¹ L'accès aux sulfoxydes énantiopurs est également une réelle force des sulfoxydes et est largement décrit dans la littérature.

Une des méthodes les plus anciennes de synthèse des sulfoxydes chiraux non racémiques a été développée par K.K. Andersen.¹¹² Le sulfoxyde énantiomériquement pur est préparé par action d'un réactif organométallique sur un sulfinate énantiomériquement pur, par inversion totale de configuration. Cette voie de synthèse a été par la suite améliorée par G. Solladié.¹¹³⁻¹¹⁴

¹¹¹ Hanquet, G.; Colobert, F.; Lanners, S.; Solladié, G. *ARKIVOC* **2003**, vii, 328-401.

¹¹² Andersen, K. K.; Gaffield, W.; Papanikolaou, N. E.; Foley, J. W.; Perkins, R. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86* (24), 5637-5646.

¹¹³ Mioskowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron* **1980**, *36* (2), 227-236.

¹¹⁴ Mioskowski, C.; Solladié, G. *Synthesis* **1987**, (2), 173.

II.3.2. Synthèse des sulfoxydes

i. Synthèse du (-)-(S_S)-*para*-toluènesulfinate de menthyle II.2

La chimie des sulfoxydes, a été développée au sein de notre laboratoire par G. Solladié. La méthode développée par K.K. Andersen, puis améliorée par G. Solladié évoquée précédemment, a été utilisée pour la synthèse du (+)-(R)-méthyl-*para*-tolylsulfoxyde **II.3**.

Le sel sodé de l'acide *para*-toluènesulfonique est estérifié avec le (-)-menthol naturel énantiomériquement pur, qui mène à un mélange de diastéréomères d'ester d'acide sulfonique, seul le diastéréomère de configuration S_S pour le soufre cristallise dans l'acétone. L'action d'acide chlorhydrique épimérise les eaux mères, et l'équilibre entre les deux diastéréomères est déplacé par cristallisation d'un des deux diastéréomères (Schéma 82).

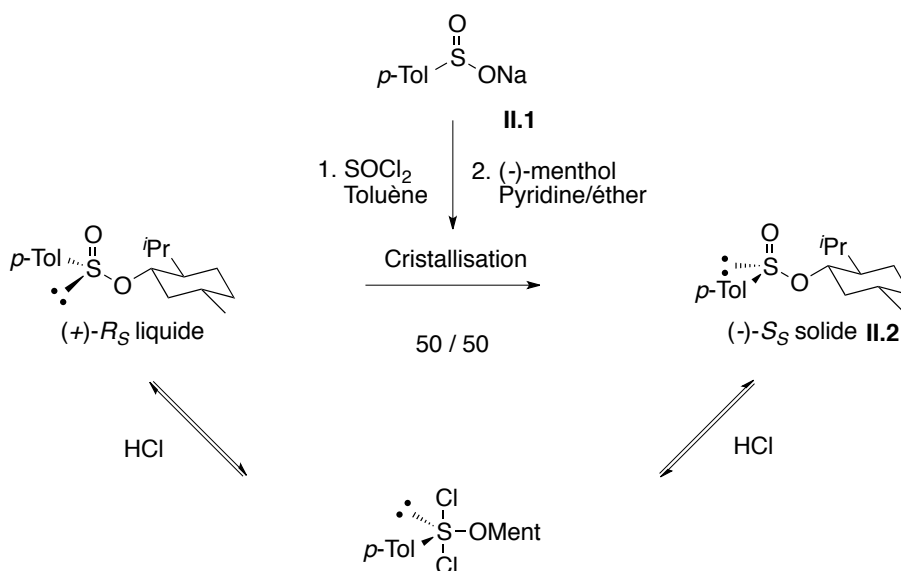


Schéma 82 : Synthèse du (-)-sulfinate de menthyle **II.2**

ii. Synthèse du (+)-(R)-méthyl-*para*-tolylsulfoxyde

L'action de l'iodure de méthylmagnésium sur le (-)-(S_S)-*para*-toluènesulfinate de menthyle **II.2** conduit au (+)-(R)-méthyl-*para*-tolylsulfoxyde **II.3**, avec inversion totale de configuration (Schéma 83). Cette synthèse peut être réalisée à l'échelle de plusieurs dizaines de gramme à partir de (-)-menthol peu cher et accessible commercialement ce qui rend d'autant plus intéressante l'utilisation de cet auxiliaire de chiralité.

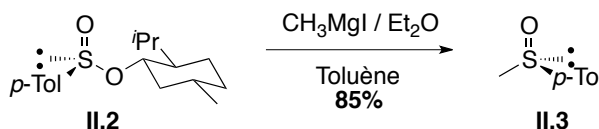


Schéma 83 : Synthèse du (+)-(R)-méthyl-*para*-tolylsulfoxyde

iii. Synthèse des β -céto sulfoxydes

La synthèse des β -céto sulfoxydes à partir du (+)-(*R*)-méthyl-*para*-tolylsulfoxyde et d'un ester a été développée simultanément par Russel¹¹⁵ et Corey.¹¹⁶

L'anion lithié du (+)-(*R*)-méthyl-*para*-tolylsulfoxyde **II.3** est obtenu par action de la LDA, fraîchement préparée, puis additionnée sur l'ester afin d'obtenir le β -céto sulfoxyde **II.4**. Il est à noter que deux équivalents, soit d'anion lithié de (+)-(*R*)-méthyl-*para*-tolylsulfoxyde ou simplement de LDA sont nécessaires, du fait de l'acidité des hydrogènes du méthylène en α du sulfoxyde, plus acides que ceux du (+)-(*R*)-méthyl-*para*-tolylsulfoxyde ($pK_a \approx 33-35$ pour les protons du méthylsulfoxydes, $pK_a \approx 22-24$ pour les méthylènes des β -céto sulfoxydes) (Schéma 84).

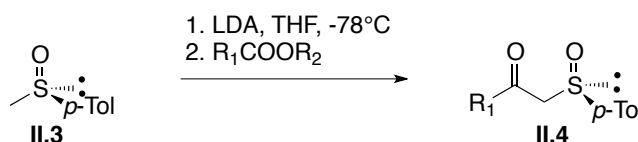


Schéma 84 : Synthèse des β -céto sulfoxydes

iv. Réduction diastéréosélective des β -céto sulfoxydes

Notre laboratoire a développé la réduction diastéréosélective des β -céto sulfoxydes,¹¹⁷⁻¹¹⁸ pouvant mener aux configurations *R* ou *S* des alcools résultants (Schéma 85).

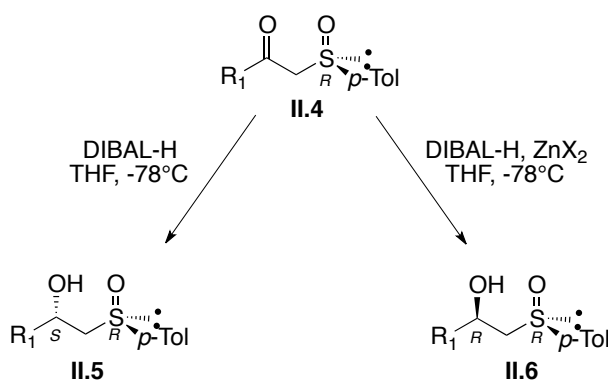


Schéma 85 : Réduction diastéréosélective des β -céto sulfoxydes

Ainsi, pour les β -céto sulfoxydes porteur du groupe *para*-tolylsulfinyle, l'action du DIBAL-H à -78 °C dans le THF sur le (*R*)- β -céto sulfoxyde conduit à l'alcool **II.5** *trans* de configuration *Sc*. L'atome d'oxygène de la fonction sulfoxyde,

¹¹⁵ Becker, H.-D.; Mikol, G. J.; Russell, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85* (21), 3410-3414.

¹¹⁶ Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86* (8), 1639-1640.

¹¹⁷ Solladié, G.; Greck, C.; Demailly, G.; Solladié-Cavallo, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23* (48), 5047-5050.

¹¹⁸ Solladié, G.; Demailly, G.; Greck, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26* (4), 435-438.

forte base de Lewis, peut se chélater à l'atome d'aluminium du DIBAL-H, possédant un caractère oxophile, qui lui-même se coordine au groupement carbonyle. Deux états de transition sont alors possibles, **A** et **B** dans lesquels l'atome d'aluminium est hybridé dsp^3 . Le transfert d'hydrure intramoléculaire s'effectue préférentiellement *via* l'état de transition le plus favorable **A** où le *para*-tolyle se trouve en position pseudo-équatoriale, donnant l'alcool **II.5** de configuration $[S_C, R_S]$ avec des excès diastéréoisomériques supérieurs ou égaux à 95%. Dans l'état de transition **B**, le groupement *para*-tolyle se trouve en position pseudo-axiale défavorisée par des interactions pseudo-1,3-diaxiales entre le *para*-tolyle et un *i*-butyle du DIBAL-H (Schéma 86).

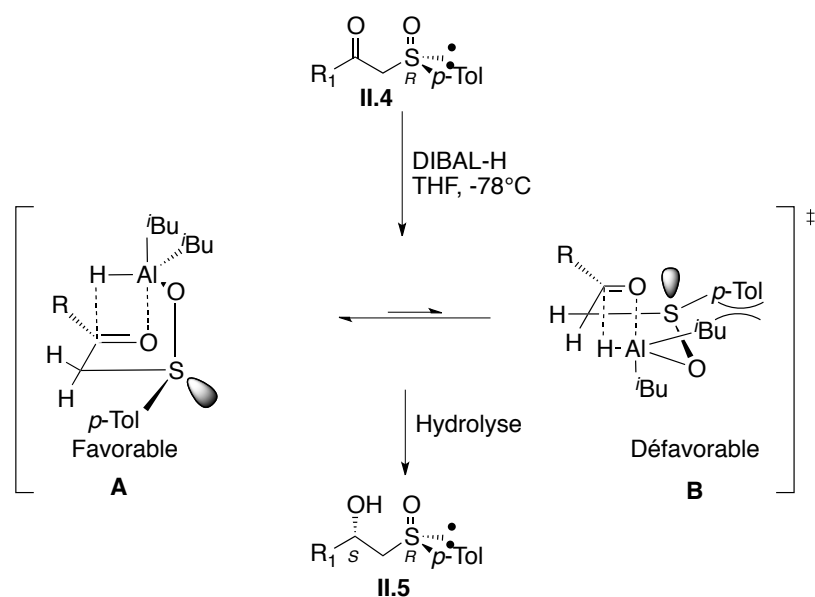


Schéma 86 : États de transition de la réduction d'un β -cétosulfoxyde par le DIBAL-H

A l'inverse, la réduction par le DIBAL-H à -78°C dans le THF en présence d'halogénure de zinc permet la synthèse de l'alcool de configuration absolue *R*. L'action de l'halogénure de zinc sur le (*R*)- β -cétosulfoxyde **II.4** donne lieu à la formation de deux chélates **A'** et **B'** ; le chélate **B'** est défavorisé du fait de la position pseudo-axiale du *para*-tolyle qui empêche l'approche du DIBAL-H. L'approche du DIBAL-H dirigée par l'halogénure de zinc a lieu sur la face supérieure du chélate **A'**, les orbitales *d* de l'aluminium permettant une double chélation sans doute dans un état d'hybridation dsp^3 .¹¹⁹ Le transfert intramoléculaire de l'hydrure du DIBAL-H en présence d'halogénure de zinc sur le (*R*)- β -cétosulfoxyde conduit à l'alcool **II.6** *cis* de configuration $[R_C, R_S]$ avec des excès diastéréosélectifs supérieurs ou égaux à 95% (Schéma 87).

¹¹⁹ Solladié-Cavallo, A.; Suffert, J.; Adib, A.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31 (46), 6649-6652.

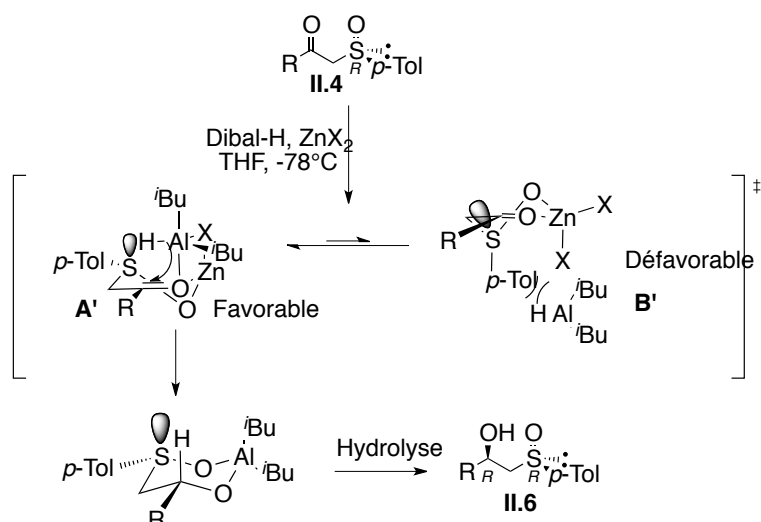


Schéma 87 : États de transition de la réduction d'un β -cétosulfoxyde par le DIBAL-H en présence de ZnX_2

Les deux diastéréomères $[R_C, R_S]$ et $[S_C, R_S]$ peuvent également être différenciés par RMN 1H . La valeur de la non équivalence $\Delta\nu$ du système AB d'ABX des protons méthyléniques en α de la fonction sulfoxyde est directement reliée à la non-équivalence de ces deux protons. Il s'avère que cette non-équivalence est plus faible dans le cas des diastéréomères $[R_C, R_S]$ ou $[S_C, S_S]$ ($\Delta\nu \approx 30$ Hz) que dans le cas des diastéréomères $[S_C, R_S]$ ou $[R_C, S_S]$ ($\Delta\nu \approx 70$ Hz).¹²⁰⁻¹²¹

¹²⁰ Marino, J. P.; McClure, M. S.; Holub, D. P.; Comasseto, J. V.; Tucci, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (8), 1664-1668.

¹²¹ Raghavan, S.; Joseph, S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14* (1), 101-105.

II.4. Travail effectué

La synthèse du fragment C17-C30 de l'amphidinol 3 s'articule ainsi autour de la synthèse des aldéhydes **II.15** et **II.25** suivie de leur couplage tour à tour avec le 2-bromoallyltriméthylsilane (Schéma 79). La synthèse est finalement conclue par une courte séquence linéaire.

II.4.1. Synthèse de l'aldéhyde **II.15**

i. Introduction du groupement sulfoxyde

La synthèse du fragment C17-C30 débute par la saponification de la γ -butyrolactone **II.7** par action de l'hydroxyde de sodium,¹²² suivie de l'estérification du carboxylate par l'iodure de méthyle et la protection de l'alcool primaire par le chlorure de *tert*-butyl-diphénylsilane.¹²³ L'addition de l'anion lithié du (+)-(*R*)-méthyl-*para*-tolylsulfoxyde **II.10** sur l'ester **II.9** donne accès au β -céto-sulfoxyde **II.11** (Schéma 88).

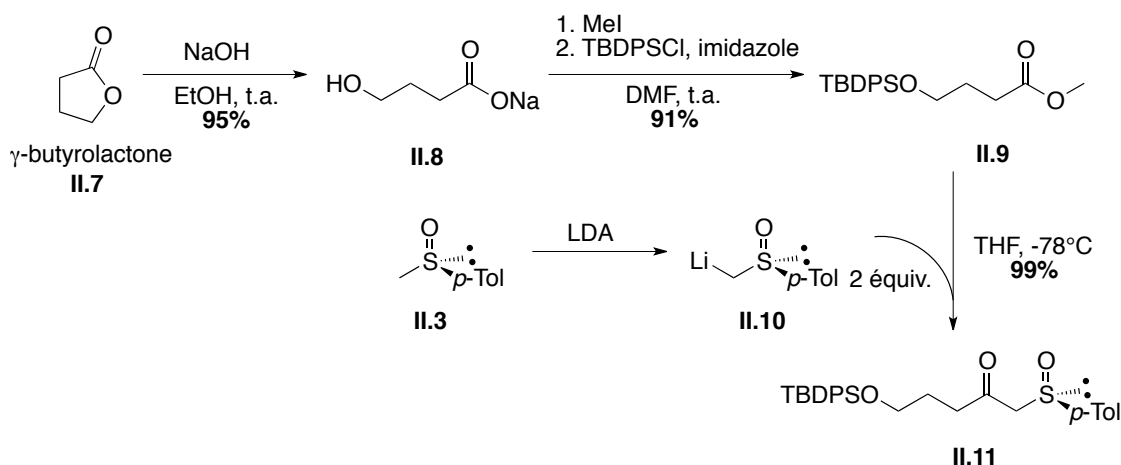


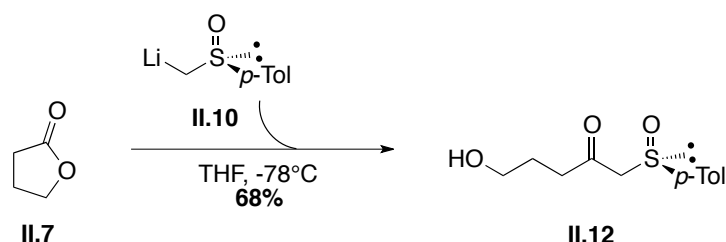
Schéma 88 : Synthèse du sulfoxyde **II.12**

L'addition directe de l'inducteur de chiralité **II.3** sur la γ -butyrolactone **II.7** avait déjà été effectuée au sein du laboratoire (Schéma 89),¹²⁴ le rendement faible de 68% nous a obligé à mettre au point une voie de synthèse plus longue mais plus efficace pour la synthèse de **II.11** avec un rendement global de 85% sur 3 étapes.

¹²² Weber, A. E.; Halgren, T. A.; Doyle, J. J.; Lynch, R. J.; Siegl, P. K. S.; Parsons, W. H.; Greenlee, W. J.; Patchett, A. A. *J. Med. Chem.* **1991**, *34* (9), 2692-2701.

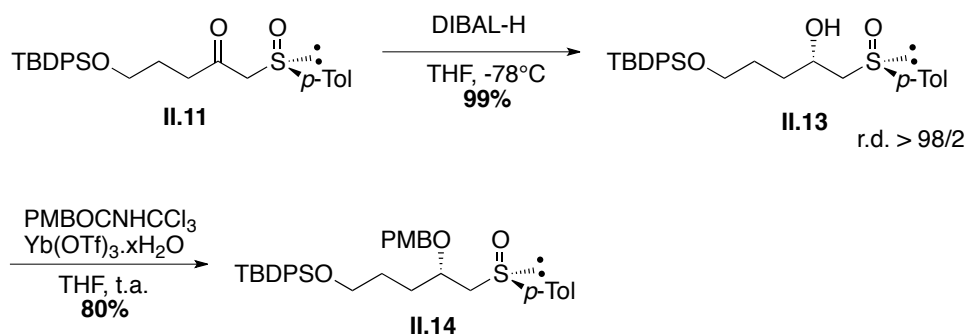
¹²³ Clive, D. L. J.; Zhang, J. *Tetrahedron* **1999**, *55* (41), 12059-12068.

¹²⁴ Lanners, S.; Khiri, N.; Solladié, G.; Hanquet, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (4), 619-622.

Schéma 89 : Addition directe du (+)-(R)-méthyl-*para*-tolylsulfoxyde sur la γ -butyrolactone

ii. Réduction diastéréosélective du β -céto sulfoxyde II.11

Le β -céto sulfoxyde **II.11** est ensuite réduit diastéréosélectivement par action du DIBAL-H, selon le procédé de G. Solladié énoncé précédemment.¹¹⁸ Conformément aux résultats de G. Solladié, le rapport diastéréoisomérique est supérieur à 98/2, un seul diastéréomère est présent en RMN ^1H (Schéma 90).

Schéma 90 : Synthèse du β -hydroxysulfoxyde **II.14**

La fonction hydroxyle du β -hydroxysulfoxyde **II.13** est ensuite protégée par un groupement *para*-méthoxybenzyle en utilisant le *para*-méthoxybenzyl-trichloroacétamide, en condition douce catalysée par le triflate d'ytterbium,¹²⁵⁻¹²⁶ du fait de la faible nucléophilie de la fonction hydroxyle.

iii. Transformation du groupement sulfinyle

La fonction sulfinyle du composé **II.14** est ensuite transformée en fonction aldéhyde par un réarrangement de Pummerer. Ainsi, R. Pummerer a décrit en 1910 une réaction de réarrangement d'un sulfoxyde avec l'anhydride acétique, dans l'acide acétique à reflux,^{109a-b} la réaction originale mettant en jeu l'anhydride acétique comme agent activant et l'ion acétate comme nucléophile (Schéma 91).

¹²⁵ Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29 (33), 4139-4142.

¹²⁶ Rai, A. N.; Basu, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44 (11), 2267-2269.

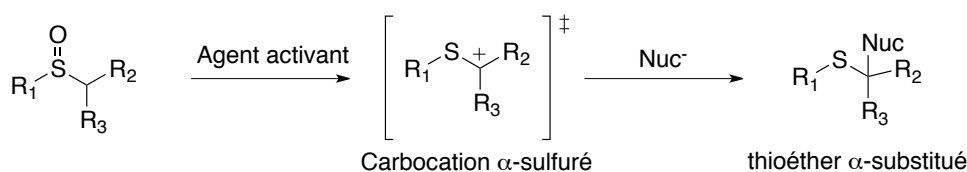


Schéma 91 : Réaction générale du réarrangement de Pummerer

Le réarrangement de Pummerer se limite aux sulfoxydes possédant un hydrogène acide en α , et aux substrats non sensibles, la réaction s'effectuant à reflux dans l'acide acétique. Par la suite, des conditions plus douces ont été mises au point,^{109d-f,127} en utilisant comme agent activant l'anhydride trifluoroacétique (TFAA), plus réactif que l'anhydride acétique, en présence de 2,4,6-collidine permettant à la réaction de se dérouler à 0°C dans l'acétonitrile. Une hydrolyse basique fournit l'aldéhyde correspondant alors qu'un traitement successif au borohydrure de sodium donne directement accès à l'alcool primaire. Le mécanisme est similaire à celui du réarrangement de Pummerer et se déroule en 5 étapes (Schéma 92) :

- Acylation de l'oxygène du sulfoxyde pour former un sel d'acylsulfonium.
- Perte d'un hydrogène en α pour donner un ylure d'acylsulfonium.
- Coupure de la liaison soufre-oxygène donnant le carbocation sulfuré.
- Attaque d'un nucléophile.
- Hydrolyse en milieu basique donnant l'aldéhyde

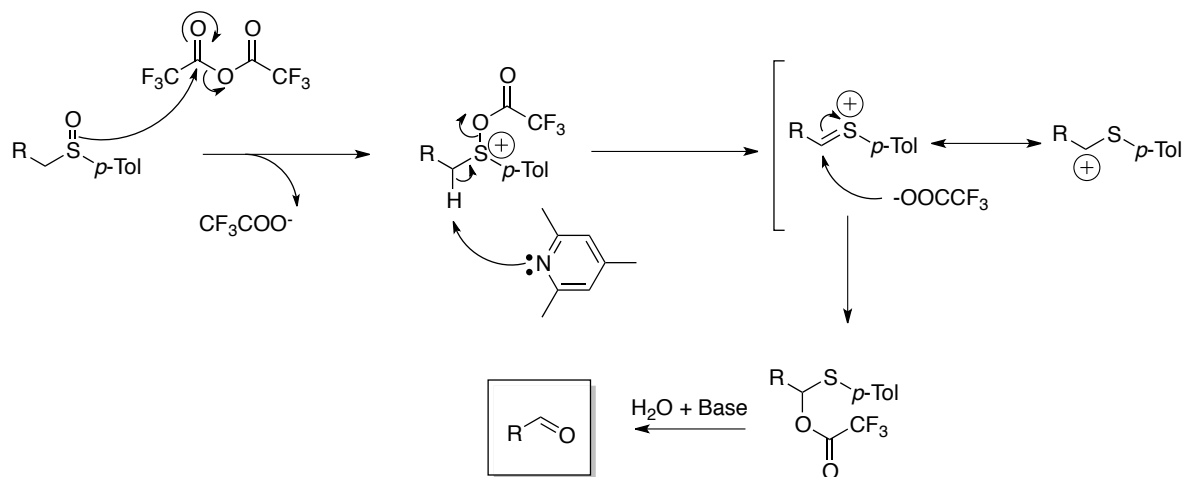
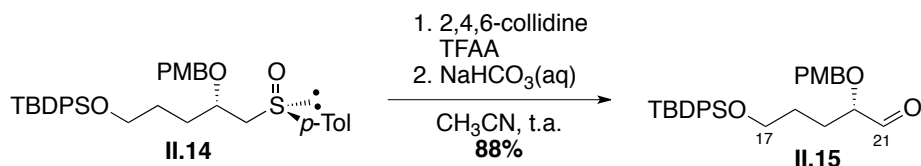


Schéma 92 : Mécanisme de pseudo-Pummerer

Ces conditions particulièrement douces de transformation oxydante de la fonction sulfoxyde ont été appliquées à notre substrat **II.14**, donnant accès à l'aldéhyde **II.15** avec un rendement de 88%, par action du TFAA et de la 2,4,6-collidine suivie de l'hydrolyse par une solution aqueuse d'hydrogencarbonate de sodium (Schéma 93).

¹²⁷ Arnone, A.; Bravo, P.; Capelli, S.; Fronza, G.; Meille, S. V.; Zanda, M.; Cavicchio, G.; Crucianelli, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (10), 3375-3387.

Schéma 93 : Conditions douces du réarrangement de type Pummerer appliquées au substrat **II.14**

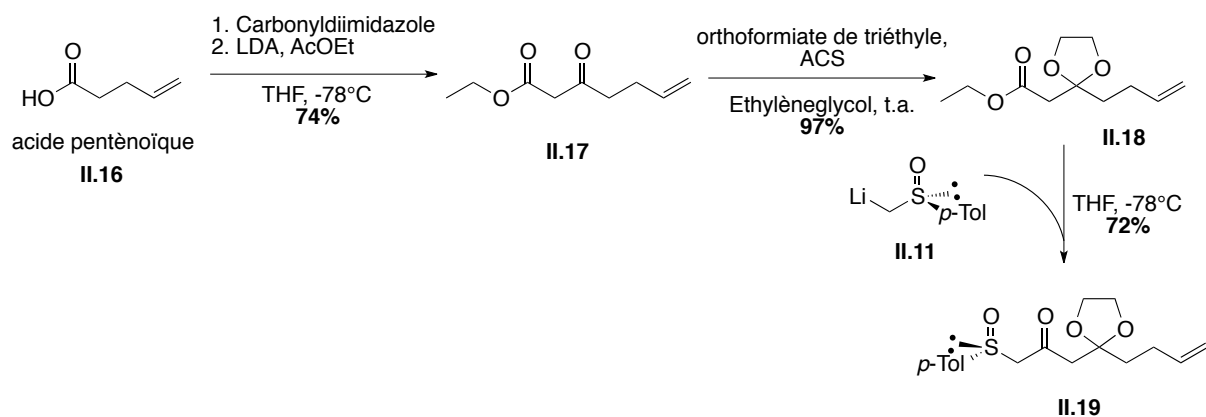
II.4.2. Synthèse de l'aldéhyde **II.25**

Une fois l'aldéhyde **II.15** obtenu, l'aldéhyde **II.25** est synthétisé en utilisant également le groupement sulfinyle comme inducteur de chiralité ; ces deux aldéhydes seront ensuite couplés au 2-bromoallyltriméthylsilane **II.26**.

i. Introduction du sulfoxyde

Cette synthèse, jusqu'au β -hydroxysulfoxyde **II.22**, met en valeur des séquences déjà développées au sein de notre laboratoire.¹²⁸ Ainsi l'acide penténoïque **II.16** est activé avec le carbonyldiimidazole, formant l'intermédiaire imidazolide, sur lequel est additionné l'anion de l'acétate d'éthyle préalablement formé avec un excès de base en raison de l'acidité des protons en α des fonctions cétone et ester ; le β -cétoester **II.17** est alors obtenu avec un rendement de 74%. Cette étape a dû subir une mise au point : le milieu devenu très visqueux provoquait une chute du rendement. Une agitation mécanique a permis d'optimiser le rendement.

La fonction cétone est ensuite protégée sous forme de dioxolane **II.18**. L'anion lithié du (+)-(*R*)-méthyl-*para*-tolylsulfoxyde **II.11** est additionné sur l'ester **II.18** donnant accès au sulfoxyde **II.19** avec un rendement modeste de 72% (Schéma 94).

Schéma 94 : Synthèse du β -cétosulfoxyde **II.19**

¹²⁸ a) Lanners, S.; Norouzi-Arasi, H.; Khiri, N.; Hanquet, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007 (24), 4065-4075. b) Solladié, G.; Salom-Roig, X. J.; Hanquet, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41 (4), 551-554.

Le rendement modéré obtenu lors de l'addition de l'anion lithié du (+)-(*R*)-méthyl-*para*-tolylsulfoxyde **II.11** est dû à une réaction parasite causée par la présence du dioxolane en β de la cétone (Schéma 95).

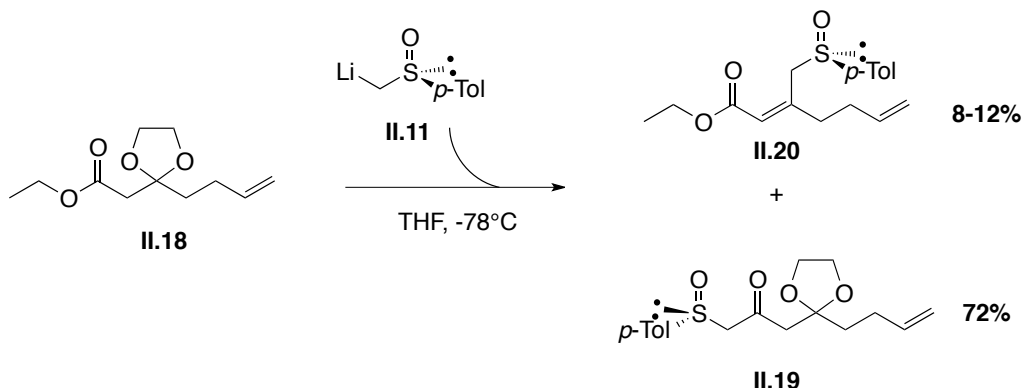


Schéma 95 : Réaction parasite lors de l'addition de l'anion lithié sur **II.18**

Le caractère basique de l'anion lithié du (+)-(*R*)-méthyl-*para*-tolylsulfoxyde **II.11** conduit à l'arrachement d'un proton provoquant l'ouverture du dioxolane ; une addition de type Michael suivie d'un réarrangement donne le composé **II.20** (Schéma 96).

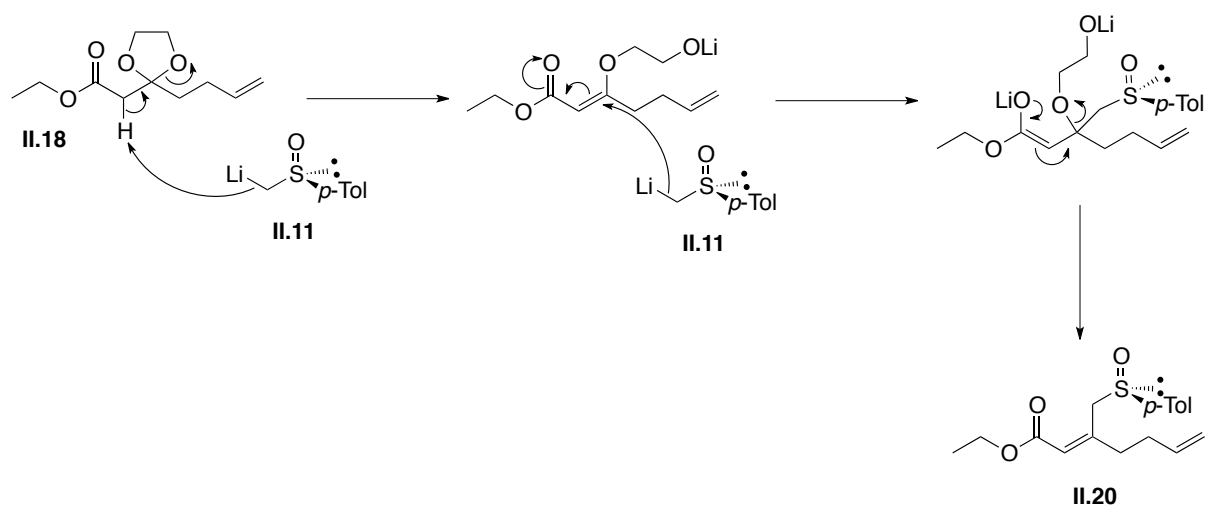


Schéma 96 : Mécanisme supposé d'obtention par addition de type Michael du composé **II.20**

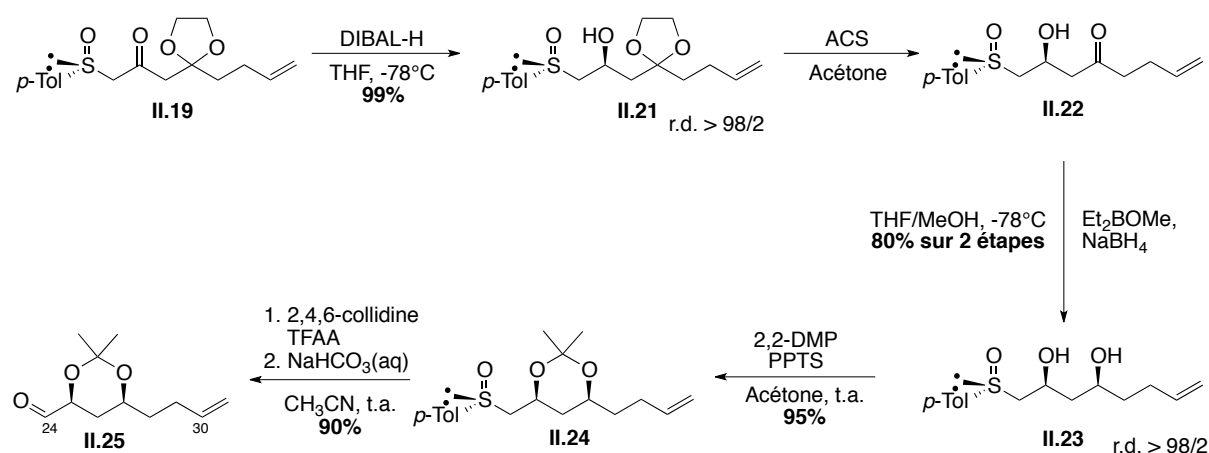
Cette réaction secondaire est inévitable avec une protection de la β -cétone sous forme d'un dioxolane, et a été décrite à de nombreuses reprises au laboratoire.¹²⁹⁻¹³⁰ Plusieurs essais ont été réalisés dans le laboratoire afin de substituer le groupement dioxolane, sans succès.^{129a-130}

¹²⁹ a) Salom-Roig, X. J. Synthèse de produits naturels : études vers la synthèse totale de la Pamamycine-607. Université Louis Pasteur, Strasbourg, 1999. b) Lanners, S. Synthèse totale asymétrique de la Pamamycine-607. Université Louis Pasteur, 2005.

¹³⁰ Khiri, N.; Lefranc, A.; Solladié, G.; Hanquet, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (35), 5807-5810.

ii. Réductions diastéréosélectives

Comme précédemment pour le composé **II.12**, le β -cétosulfoxyde **II.19** est réduit diastéréosélectivement par action du DIBAL-H donnant le β -hydroxysulfoxyde **II.21** avec un excellent excès diastéréoisomérique (r.d. > 98/2) ; celui-ci est ensuite déprotégé en milieu acide. La β -hydroxycétone correspondante est réduite diastéréosélectivement dans les conditions de Prasad-Narasaka,⁶⁴ pour conduire au diol-1,3 *syn* **II.23** avec un excellent rapport diastéréoisomérique (r.d. > 98/2). **II.23** est ensuite protégé sous forme d'un acétonide et un traitement à l'anhydride trifluoroacétique en présence de 2,4,6-collidine suivi de l'action d'une solution aqueuse de NaHCO₃ donne l'aldéhyde **II.25** avec un excellent rendement (Schéma 97).

Schéma 97 : Synthèse du diol-1,3-*syn* **II.24**

La réduction diastéréosélective de la β -hydroxycétone **II.22** est réalisée dans les conditions mises au point par Prasad-Narasaka,⁶⁴ par action du diéthylméthoxyborane suivie d'un transfert intermoléculaire de l'hydrure du borohydrure de sodium. Le borane est chélaté par la β -hydroxycétone par coordination des deux atomes d'oxygène à l'atome de bore. L'encombrement stérique ne dicte pas la stéréosélectivité de cette réduction ; selon la règle de Fürst-Plattner, le produit majoritaire est celui obtenu par attaque de l'hydrure par la face β conduisant à un chélate de conformation chaise avec R et R' en position pseudo-équatoriale alors que l'attaque de l'hydrure par la face α conduirait au chélate de conformation bateau croisé plus instable (Schéma 98).

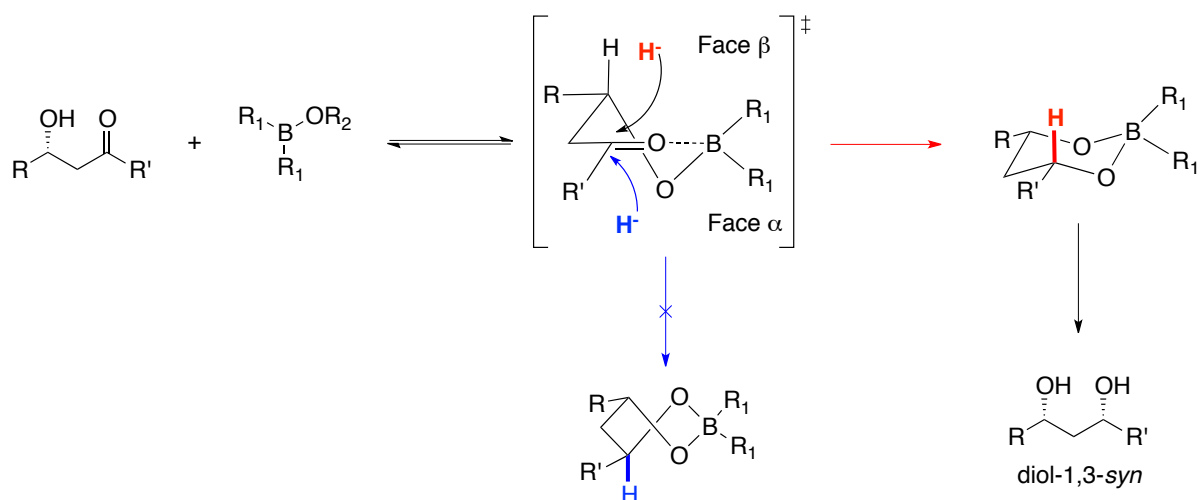


Schéma 98 : Mécanisme de la réduction de Prasad-Narasaka

La configuration relative du diol-1,3 peut être confirmée grâce aux travaux de Rychnovsky,¹³¹ qui a montré que les déplacements chimiques en RMN ¹³C des carbones de l'acétone d'un diol-1,3 dépendaient de la configuration relative des deux alcools (Schéma 99).

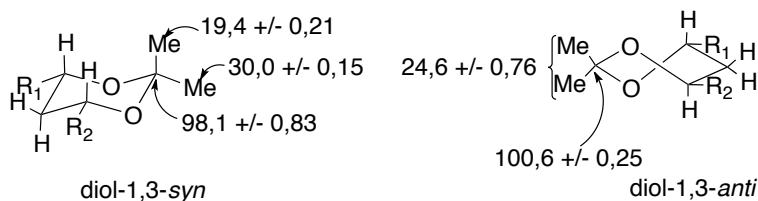


Schéma 99 : Déplacements chimiques des carbones d'un acétone-1,3 en fonction de la configuration relative des deux alcools (ppm)

Les déplacements chimiques des méthyles de l'acétone **II.24** sont 19,8 et 30,0 ppm en accord avec la configuration relative *syn* du diol-1,3 et démontre par conséquent la configuration absolue du centre C27.

II.4.3. Introduction du corps central : l'allylsilane II.26

i. Addition de l'allylsilane II.26 sur l'aldéhyde II.15

L'addition diastéréosélective de l'allylsilane **II.26** sur l'aldéhyde **II.15** en présence de TiCl_4 ,¹³² conduit exclusivement au diol-1,2-*syn*, avec une déprotection intéressante du groupement PMB par le TiCl_4 . La combinaison acide de Lewis du TiCl_4 et l'acidité résiduelle doit être à l'origine de la déprotection de la fonction PMB, non décrite dans la littérature dans ces conditions. Cette déprotection

¹³¹ Rychnovsky, S. D.; Skalitzky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31 (7), 945-948.

¹³² Reetz, M. T.; Kessler, K. J. *Org. Chem.* **1985**, 50 (25), 5434-5436.

inattendue permet de réaliser la protection du diol-1,2-*syn* sous forme d'un acétonide **II.28** directement à l'étape suivante (Schéma 100).

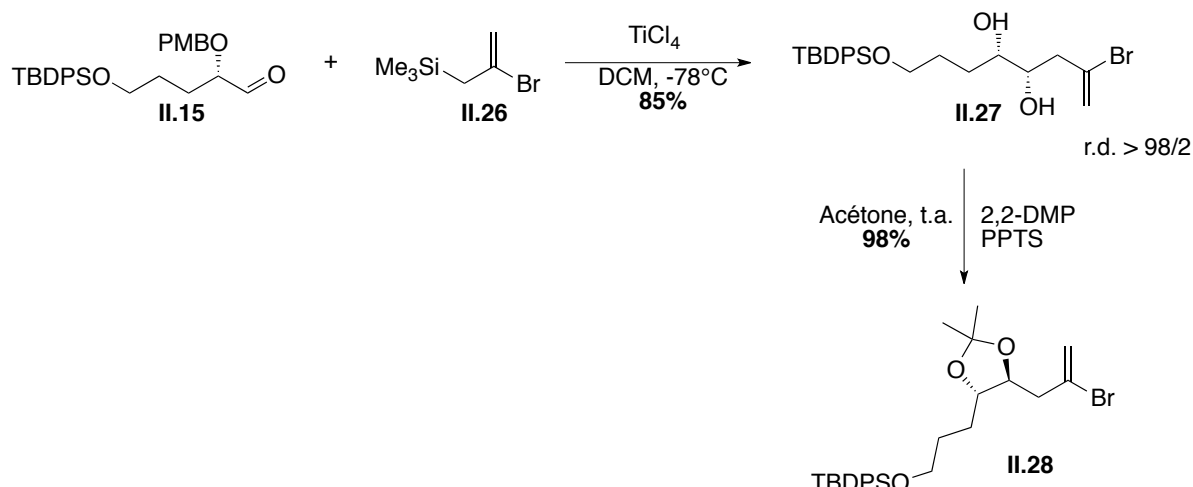


Schéma 100 : Synthèse du bromure vinylique **II.28**

Lors de l'étape de condensation de l'allylsilane sur l'aldéhyde, le titane se coordine aux deux atomes d'oxygènes des fonctions aldéhyde et éther de *para*-méthoxybenzyle du composé **II.15**, laissant une seule face accessible à l'attaque du nucléophile, et permettant donc une addition hautement diastéréosélective (Schéma 101).

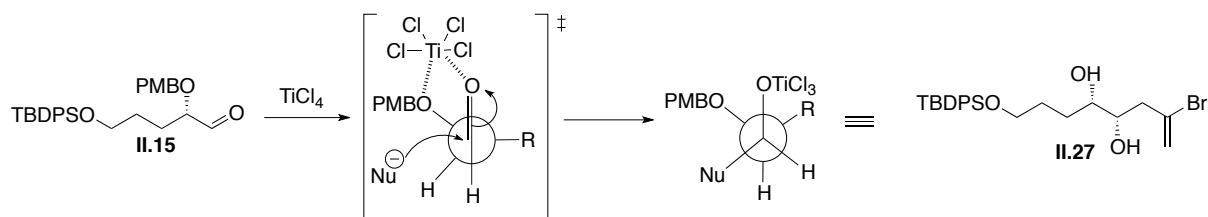


Schéma 101 : Mécanisme d'addition diastéréosélective de l'allylsilane sur un aldéhyde

Le simple ajout de TiCl_4 sur l'aldéhyde **II.15** suffit à la déprotection du groupement PMB. Cette élimination doit permettre une meilleure chélation au TiCl_4 et donc une bien meilleure diastéréosélectivité de la réaction, aucune trace de diol-1,2-*trans* n'ayant jamais été observée par analyse RMN.

ii. Addition directe du bromure vinylique II.28 sur l'aldéhyde II.25

Le bromure vinylique **II.28** est ensuite additionné sur l'aldéhyde **II.25** après échange halogène-lithium par utilisation du *tert*-butyllithium et l'alcool correspondant **II.29** est obtenu avec un rendement de 62% et un bon rapport diastéréoisomérique de 6/1. Ces résultats sont semblables voire meilleurs à ceux décrits dans la littérature.¹³³ La transmétallation du lithien par du magnésium grâce au bromure de magnésium¹³⁴ n'améliore pas les résultats du couplage (Schéma 102). Le principal désavantage de ce couplage réside dans la nécessité d'avoir 2 équivalents de lithien vinylique pour assurer un bon rendement lors de cette réaction. Il pourrait être possible de régénérer le bromure vinylique en quenchant éventuellement la réaction avec le 1,2-dibromo-1,1,2,2-tétrafluoroéthane.

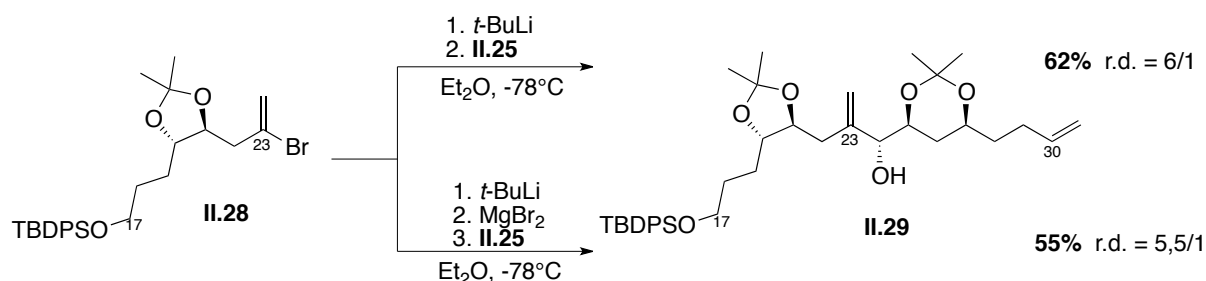


Schéma 102 : Synthèse de l'alcool allylique **II.29**

La configuration du nouveau centre stéréogène créé **II.29** devrait être en accord avec le modèle de Felkin-Anh polaire.¹³⁵ Cependant, afin de confirmer la configuration absolue de cet alcool, une seconde voie de synthèse a été envisagée, basée sur une réduction diastéréosélective d'une énone par du borohydrure de zinc ($\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$).

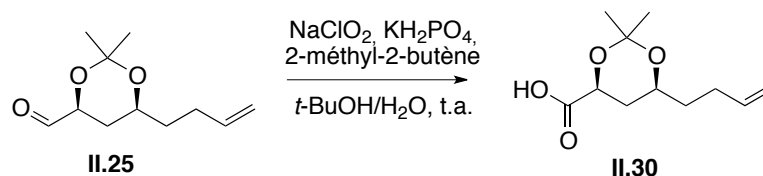
¹³³ Paquette, L. A.; Montgomery, F. J.; Wang, T.-Z. *J. Org. Chem.* **1995**, 60 (24), 7857-7864.

¹³⁴ a) Nakatsuka, M.; Ragan, J. A.; Sammakia, T.; Smith, D. B.; Uehling, D. E.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112 (14), 5583-5601. b) Heathcock, C. H.; McLaughlin, M.; Medina, J.; Hubbs, J. L.; Wallace, G. A.; Scott, R.; Claffey, M. M.; Hayes, C. J.; Ott, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125 (42), 12844-12849. c) Louis, I.; Hungerford, N. L.; Humphries, E. J.; McLeod, M. D. *Org. Lett.* **2006**, 8 (6), 1117-1120.

¹³⁵ Nguyen Trong, A.; Eisenstein, O.; Lefour, J. M.; Tran Huu Dau, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95 (18), 6146-6147.

iii. Corrélation de configuration de l'alcool allylique II.29

L'oxydation d'un aldéhyde en acide est en principe aisée à réaliser, cependant peu de méthodes sont compatibles avec un grand nombre de groupements fonctionnels ;¹³⁶ l'oxydation de Pinnick,¹³⁷ est l'une des méthodes les plus douces pour oxyder l'aldéhyde **II.25** en acide **II.30** (Schéma 103).

Schéma 103 : Synthèse de l'acide **II.30**

Le mécanisme de l'oxydation de Pinnick se déroule en plusieurs étapes. Le chlorite de sodium est en équilibre avec son acide conjugué, l'acide chloreux, qui protone l'oxygène de l'aldéhyde et permet l'attaque nucléophile d'un chlorite. L'élimination de l'acide hypochloreux fournit la fonction acide. L'acide hypochloreux, puissant oxydant, est alors piégé *in situ* par le 2-méthyl-2-butène d'un côté et un chlorite de l'autre. Ce piégeage de l'acide hypochloreux permet ainsi aux conditions réactionnelles de rester douces (Schéma 104).

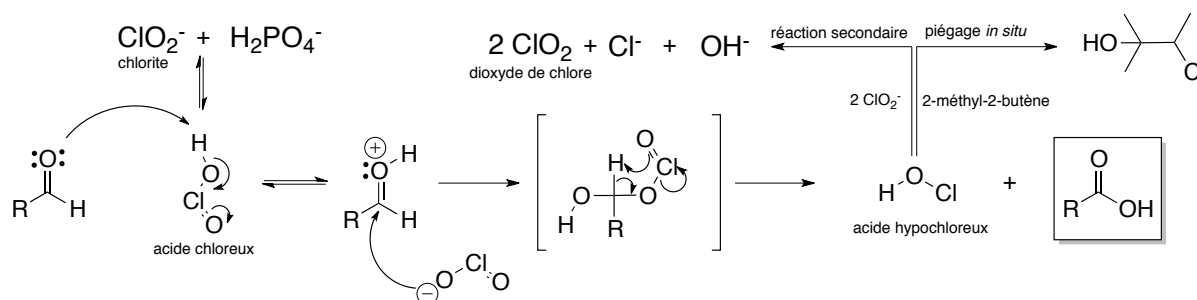
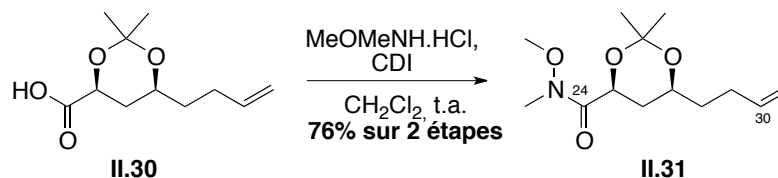


Schéma 104 : Mécanisme de l'oxydation de Pinnick

L'acide carboxylique **II.30** est ensuite transformé en amide de Weinreb **II.31**, par action du carbonyldiimidazole et du chlorhydrate de *N,O*-diméthylhydroxylamine (Schéma 105).¹³⁸

Schéma 105 : Synthèse de l'amide de Weinreb **II.31**

¹³⁶ Raach, A.; Reiser, O. *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342* (6), 605-608.

¹³⁷ a) Lindgren, B. O.; Nilsson, T. *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888-890. b) Kraus, G. A.; Roth, B. *J. Org. Chem.* **1980**, *45* (24), 4825-4830. c) Bal, B. S.; Childers Jr, W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37* (11), 2091-2096.

¹³⁸ Weinreb, S. M.; Nahm, S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22* (39), 3815-3818.

Le dérivé lithié du bromure vinylique **II.28** peut être couplé avec l'amide de Weinreb **II.31**, fournissant l'énone **II.32** avec un rendement correct de 70%. Comme lors de l'addition directe, 1 équivalent de **II.28** est réduit lors de l'hydrolyse (Schéma 106) et cette réaction nécessite l'emploi de deux équivalents de bromure vinylique.

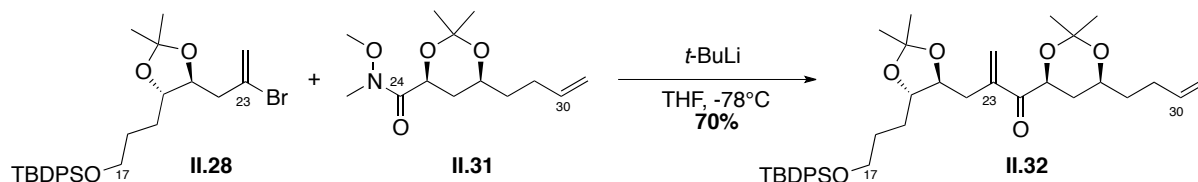


Schéma 106 : Couplage entre le bromure vinylique **II.28** et l'amide de Weinreb **II.32**

T. Oishi a mis au point la réduction diastéréosélective des α -hydroxycétone en diol-1,2 *anti*¹³⁹ par réduction au borohydrure de zinc dont la préparation a été décrite quelques décennies auparavant (Schéma 107).¹⁴⁰

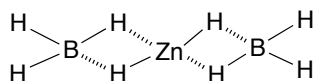


Schéma 107 : Conformation de Zn(BH₄)₂

L'atome de zinc se coordine aux atomes d'oxygène des fonctions cétone et alcool conduisant à deux états de transition **A** et **B**. L'état de transition **A** est défavorisé en raison d'interactions stériques non liantes, le transfert intramoléculaire d'hydrure se fait donc majoritairement par l'état de transition **B** conduisant au diol-1,2 *anti* selon le modèle de Cram-Chélate (Schéma 108).

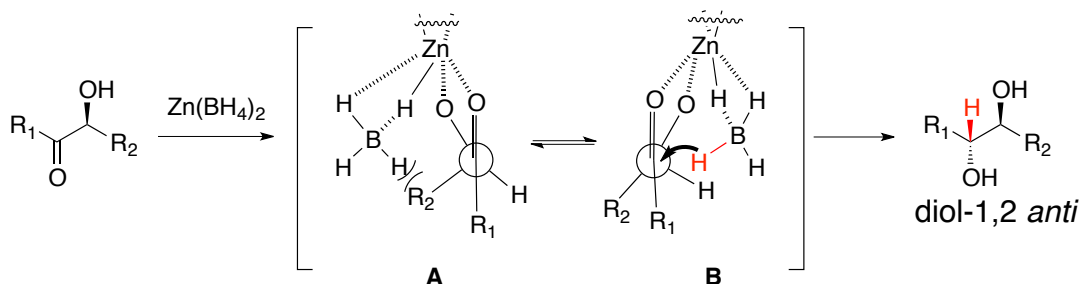


Schéma 108 : Mécanisme de réduction diastéréosélective des α -hydroxycétone

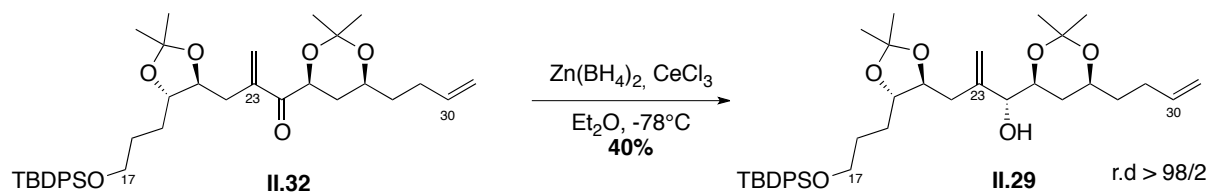
L'énone **II.32** est donc réduite diastéréosélectivement par action du borohydrure de zinc. Le faible rendement de la réduction-1,2 est dû à la capacité du borohydrure de zinc à s'additionner sur les doubles liaisons terminales,¹⁴¹ à une vitesse bien plus faible qu'avec le 9-BBN ($k_{9\text{-BBN}}/k_{\text{Zn}(\text{BH}_4)_2} \approx 27$) mais suffisante pour diminuer le rendement en alcool **II.29**. L'utilisation des

¹³⁹ Nakata, T.; Tanaka, T.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24 (26), 2653-2656.

¹⁴⁰ Gensler, W. J.; Johnson, F.; Sloan, A. D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82 (23), 6074-6081.

¹⁴¹ Narasimhan, S.; Balakumar, R. *Aldrichimica Acta* **1998**, 31 (1), 19-26.

conditions de Luche¹⁴² a permis d'atteindre un rendement correct de 40% (pouvant tomber à 15-20% sans CeCl₃) mais incompatible pour une voie de synthèse principale (Schéma 109).



La réduction diastéréosélective de l'énone **II.32** fournit l'alcool allylique **II.29** sous la forme d'un seul diastéréomère (r.d. > 98/2), dont le spectre RMN ¹H correspond exactement à celui du diastéréomère majoritaire obtenu lors de l'addition directe du bromure vinylique **II.28** sur l'aldéhyde **II.25** ce qui permet de démontrer la configuration relative *anti* de la fonction hydroxyle en C24 du composé **II.29** lors de l'approche Felkin-Anh.

¹⁴² Gemal, A. L.; Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103* (18), 5454-5459.

II.4.4. Vers le fragment C17-C30 porteur de la fonction cétone terminale

i. Oxydation de Wacker

La présence de la double liaison terminale n'est pas compatible avec l'hydrogénation diastéréosélective à réaliser pour mettre en place le dernier centre stéréogène C23. Une oxydation de Wacker¹⁴³ permet d'oxyder uniquement l'insaturation terminale sans atteindre la double liaison 1,1-disubstituée en C23.

Le procédé Wacker oxyde les alcènes terminaux en méthylcétone par du palladium II, régénéré par du cuivre II selon le mécanisme présenté ci-dessous (Schéma 110) :

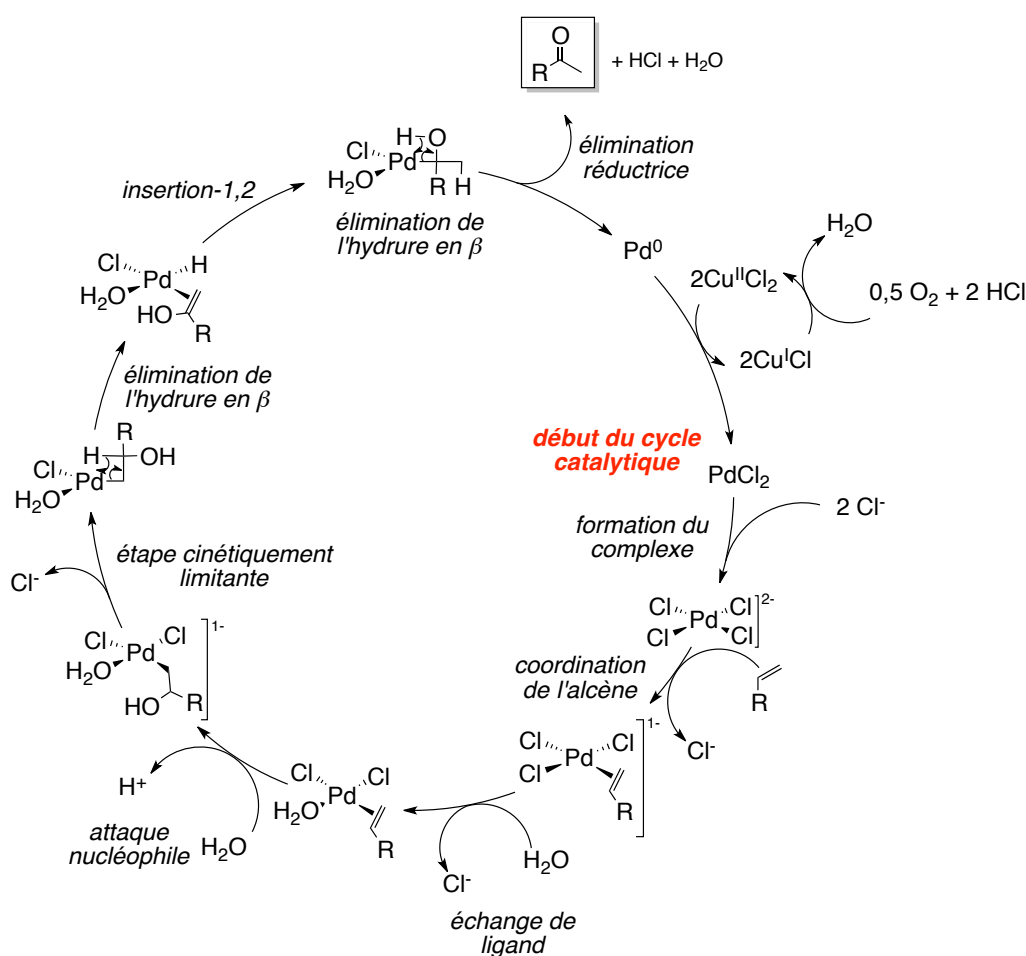
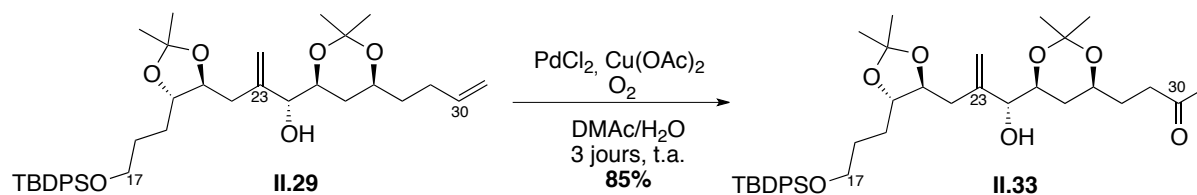


Schéma 110 : Cycle catalytique de l'oxydation de Wacker

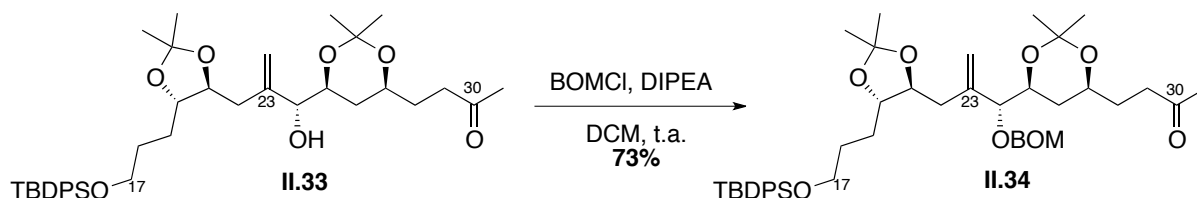
Ainsi l'alcène **II.29** est oxydé régiosélectivement en méthylcétone **II.33** avec un rendement de 85% (Schéma 111).

¹⁴³ Clement, W. H.; Selwitz, C. M. *J. Org. Chem.* **1964**, *29* (1), 241-243.

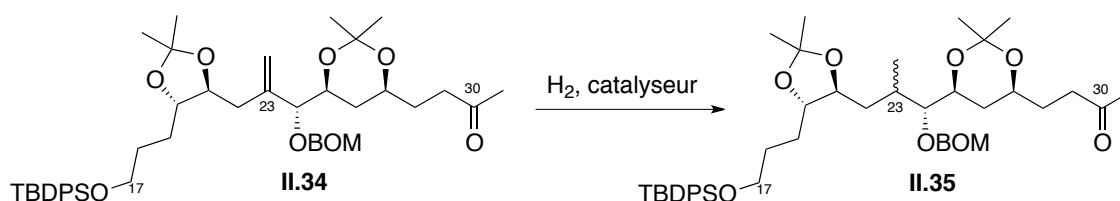
Schéma 111 : Oxydation de Wacker de **II.29**

ii. Hydrogénation

L'étape suivante est alors l'hydrogénation de la double liaison 1,1-disubstituée. Dans un premier temps, la fonction hydroxyle a été protégée par le benzyl-méthoxyéther (BOM) selon les conditions classiques (Schéma 112).

Schéma 112 : Protection de l'alcool libre **II.33**

Tout d'abord des hydrogénations en présence du catalyseur de Wilkinson ou du Pd/C ont été tentées sur le substrat **II.34** afin de juger de la réactivité de la double liaison et de la stéréosélectivité de l'hydrogénation (Schéma 113 et Tableau 7).

Schéma 113 : Hydrogénation de **II.34**

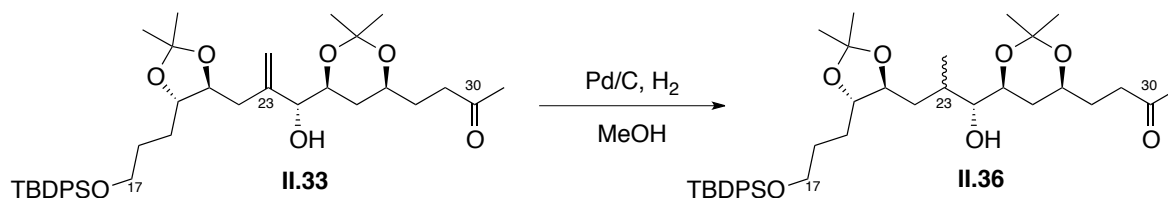
Substrat	Catalyseur	Solvant	quantité de catalyseur	Pression H ₂ (bars)	Rendement	r.d.
II.34	Wilkinson	Benzène	0,3 equiv.	25	/	/
II.34	Pd/C	Méthanol	10% en masse	25	Déprotection du BOM	/

Tableau 7 : Conditions expérimentales d'hydrogénation

Cependant, l'hydrogénation de Wilkinson sous 20 bars d'hydrogène restitue le produit de départ alors que, comme attendu, une hydrogénation au Pd/C sous 25 bars d'hydrogène déprotège la fonction BOM mais ne réduit pas la double liaison.

Après ces premiers essais, il apparaît que l'encombrement stérique de la double liaison est un facteur limitant de l'hydrogénation. Les essais suivants ont donc été effectués sur l'alcool libre **II.34** pour décongestionner le site de l'hydrogénation.

Le Pd/C est le catalyseur d'hydrogénation le plus universel et a été utilisé afin de tenter de réduire la double liaison de **II.33**, dans les conditions classiques en utilisant le méthanol comme solvant et sous pression d'hydrogène variable (Schéma 114 et Tableau 8).

Schéma 114 : Hydrogénation de **II.33**

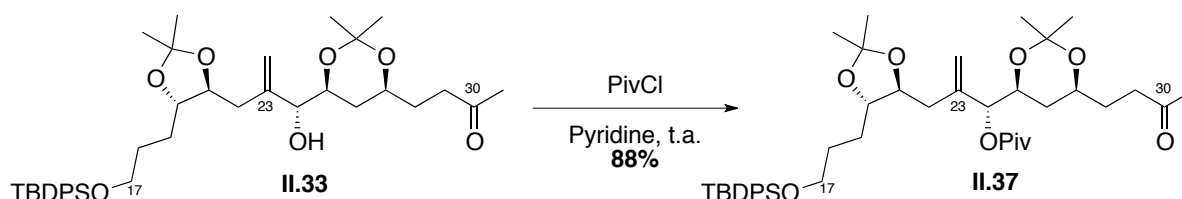
Substrat	Catalyseur	quantité de catalyseur	Pression H ₂ (bars)	Rendement	r.d.
II.33	Pd/C	10% en masse	25	/	/
II.33	Pd/C	10% en masse	60	/	/
II.33	Pd/C	10% en masse	80	99%	65/35

Tableau 8 : Essais d'hydrogénation de **II.33**

Les résultats montrent clairement que l'encombrement stérique bloque l'accès à la double liaison. Ainsi, aucune réaction n'est observée sous 25 et 60 bars d'hydrogène alors que la réaction est totale sous 80 bars, conduisant à un mélange diastéréoisomérique de rapport 65/35.

Si l'encombrement stérique, induit par les méthyles des acétonides et par un probable repliement de la molécule, dictait la stéréosélectivité de l'hydrogénation, le dihydrogène s'additionnerait en *syn* de la fonction hydroxyle C24, menant à la configuration C23-C24 *trans* majoritaire; la configuration *syn* correspond à la bonne configuration absolue du centre C23 de l'AM3 et serait alors minoritaire.

Afin de favoriser une addition du dihydrogène en *anti* de la fonction hydroxyle C24, la face arrière de **II.33** doit être la plus encombrée possible. Pour cela, la fonction hydroxyle a été protégée par un pivaloate, ester de *tert*-butyle (Schéma 115).

Schéma 115 : Protection de l'hydroxyle **II.33** sous forme de pivaloate

Dans ce cas-ci, toutes les conditions mises en œuvre pour hydrogéner la double liaison ont échoué : les conditions qui avaient permis d'hydrogéner **II.33** ainsi que les conditions de Crabtree,^{144 a-b} employant un catalyseur à base d'iridium possédant habituellement des vitesses d'hydrogénation bien supérieures à celles obtenues en présence de palladium,^{144c} restituent le composé de départ (Schéma 116 et Tableau 9).

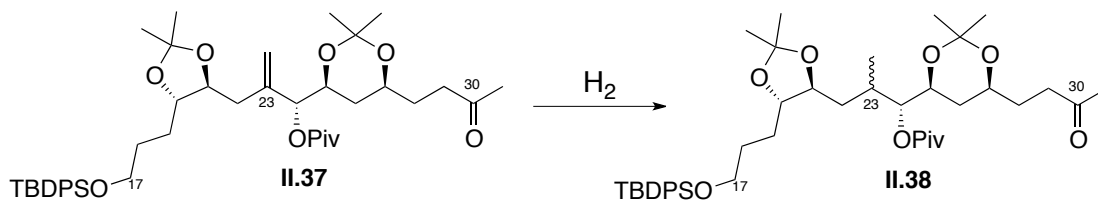


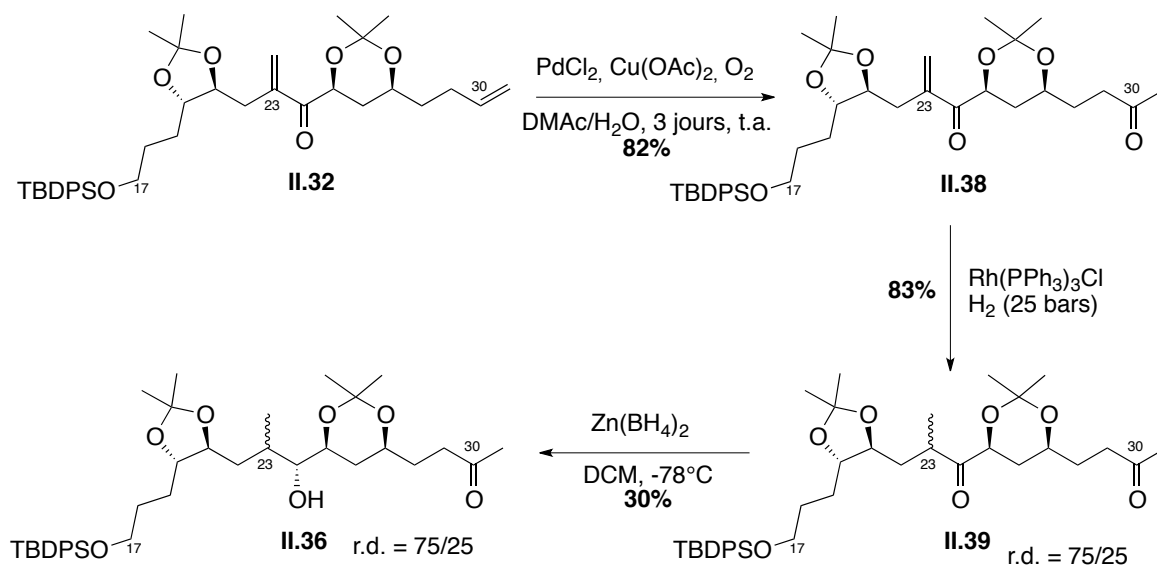
Schéma 116 : Hydrogénation de **II.37**

Substrat	Catalyseur	quantité de catalyseur	Pression H ₂ (bars)	Rendement	r.d.
II.37	Pd/C	10% WT	80	/	/
II.37	Crabtree	0,5 equiv.	90	/	/

Tableau 9 : Conditions d'hydrogénation de **II.37**

¹⁴⁴ a) Crabtree, R. H.; Felkin, H.; Morris, G. E. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *141* (2), 205-215. b) Crabtree, R. H.; Felkin, H.; Fillebeen-Khan, T.; Morris, G. E. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *168* (2), 183-195. c) Zhu, Y.; Burgess, K. *Accounts of Chemical Research* **2012**, *45* (10), 1623-1636.

Afin de démontrer l'implication de l'encombrement stérique dans les difficultés d'hydrogénation, l'alcène terminal de la cétone **II.32** a été oxydé en méthylcétone. La portion énone C22-C25 est planaire, et peut alors subir une hydrogénation de Wilkinson sous 25 bars d'hydrogène, menant à un mélange de deux diastéréomères dans un rapport de 75/25. Ce rapport est conservé lors de la réduction diastéréosélective de **II.39** par le borohydrure de zinc ; le rendement très faible s'explique par la présence d'une seconde fonction cétone. Les hydrogénations de **II.33** et **II.38** mènent au même diastéréomère majoritaire (Schéma 117).

Schéma 117 : Synthèse de **II.36** par hydrogénation de l'énone **II.38**

La facilité d'hydrogénation de **II.38** comparée à celle de **II.33** montre clairement l'implication de l'encombrement stérique lors des difficultés rencontrées lors de l'hydrogénation de **II.33**.

Ces résultats montrent également que la configuration absolue du méthyle C23 ne peut pas être contrôlée à partir de l'alcool allylique **II.33** en raison de la faible accessibilité de la double liaison.

Cependant, de nombreux résultats de la littérature montrent qu'un contrôle de la configuration du méthyle par hydrogénation de l'énone est possible. Pour cela,⁶¹⁻¹⁴⁵ il faudrait s'abroger de toute fonction cétone ou de double liaison au niveau du carbone C30, incompatible avec une stratégie d'hydrogénation de la fonction énone. Peu d'exemples dans la littérature montrent qu'il est possible de protéger sélectivement une cétone en présence d'une énone, il faudrait alors introduire la fonction cétone sur le fragment C24-C30 avant le couplage, permettant une protection sous forme d'un dioxolane par exemple.

¹⁴⁵ Bouzide, A. *Org. Lett.* **2002**, 4 (8), 1347-1350.

A ce stade de la synthèse, aucune information ne permet de déterminer voir confirmer nos hypothèses quand à la configuration absolue du centre asymétrique méthylé en C23 des diastéréomères majoritaires et minoritaires. La difficile séparation chromatographique ainsi que la complexité spectrale empêchent toute interprétation.

Cependant L.A. Paquette a déjà réalisé la synthèse du fragment C17-C30 (Schéma 118).^{43b} La synthèse du synthon publié par L.A. Paquette, avec les mêmes groupements protecteurs des fonctions hydroxyles permettrait une corrélation spectrale, suffisante pour déterminer la configuration absolue du centre C23 de chaque diastéréomère (Schéma 118).

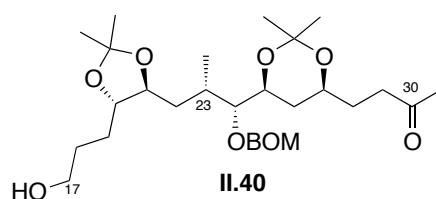


Schéma 118 : Fragment C17-C30 synthétisé par L.A. Paquette

iii. *Fragment C17-C30 final*

Le fragment synthétisé précédemment par L.A. Paquette est facilement accessible depuis le composé **II.36** *via* la protection de la fonction hydroxyle C24 sous forme d'un BOM et la déprotection de l'alcool primaire C17 par action du TBAF avec un rendement de 56% (Schéma 119).¹⁴⁶

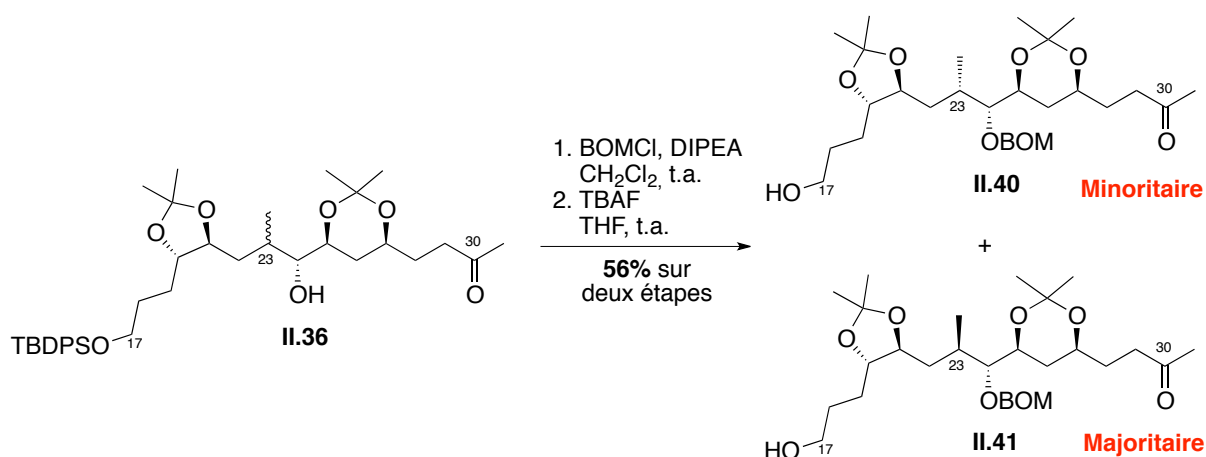


Schéma 119 : Synthèse du fragment C17-C30

La synthèse est réalisée avec le mélange des deux diastéréomères. Sur les données spectrales du fragment C17-C30, les deux diastéréomères peuvent être

¹⁴⁶ Rival, N.; Hazelard, D.; Hanquet, G.; Kreuzer, T.; Bensoussan, C.; Reymond, S.; Cossy, J.; Colobert, F. *Org. Biomol. Chem.* **2012**.

aisément différenciés par les valeurs de non équivalence $\Delta\nu$ du système AB du méthylène du groupement BOM.

Le diastéréomère majoritaire possède un $\Delta\nu = 10$ Hz, alors que le diastéréomère minoritaire possède un $\Delta\nu = 27$ Hz identique au fragment décrit par L.A. Paquette, démontrant ainsi la stéréochimie des deux diastéréomères. Comme le laissaient présager les résultats des hydrogénations, le diastéréomère majoritaire **II.41** correspond à la configuration *anti* du méthyle par rapport à l'hydroxyle C24 alors que le diastéréoisomère minoritaire **II.40** coïncide avec le fragment de L.A. Paquette, prouvant ainsi la configuration absolue du méthyle C23 (Schéma 119).

II.5. Problèmes soulevés

II.5.1. Réduction de l'insaturation C16-C17

Des travaux effectués dans le laboratoire du Professeur J. Cossy montrent les problèmes que nous pourrions rencontrer lors de l'hydrogénation sélective de la liaison C16-C17 obtenue lors de l'oléfination de Julia-Kocienski entre les deux fragments C1-C16 et C17-C30. En effet T. Tsuchiya, ancien post-doctorant dans le laboratoire de J. Cossy a réalisé la synthèse du fragment C1-C17 **II.42** selon la stratégie précédemment présentée par allyltitanation stéréosélective,^{44a} et également la synthèse du fragment C18-C30 **II.43**.^{44c} Ils envisageaient une oléfination de Julia-Kocienski pour former la liaison C17-C18 suivie d'une hydrogénation régiosélective (C16-C17 dans notre cas). Le couplage de **II.42** et **II.43** *via* une oléfination de Julia fournit le composé **II.44** dont l'insaturation résultante en C17-C18, bien que stériquement moins encombrée que les insaturations portant les alcools en position allylique, n'a pas pu être hydrogénée de façon régiosélective quelle que soit la méthode utilisée (Schéma 120).

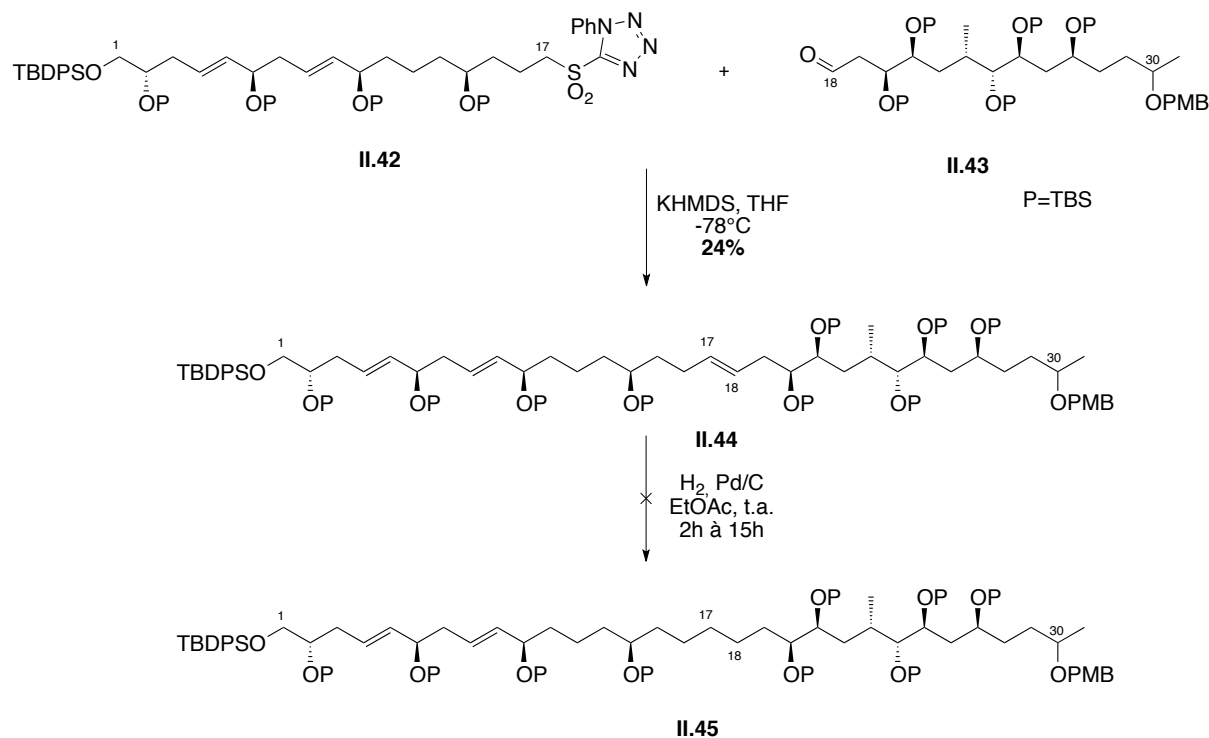


Schéma 120 : Hydrogénation régiosélective de **II.43**

L'hydrogénation sélective de la double liaison C17-C18 n'a pas pu être réalisée, il est alors peu probable qu'une double liaison en C16-C17 puisse être facilement hydrogénée régiosélectivement dans les mêmes conditions.

Cependant, un essai intéressant aurait pu être tenté. En effet, l'hydrogénation peut être orientée grâce une fonction hydroxyle libre. En effet la

catalyseur de Noyori est fréquemment utilisé pour hydrogéner régiosélectivement des doubles liaisons en α , β ou γ d'alcool libre par rapport à des doubles liaisons qui ne comportent pas d'alcool libre dans leurs environnements. R. Roush a utilisé cette stratégie lors de la synthèse du fragment polyol de l'AM3.^{41b}

Suite à cet échec, J. Cossy et T. Tsuchiya ont envisagé un couplage direct entre la sulfone **II.47** et l'iodure **II.48**, dont la sulfone résultante pourrait être éliminée en condition réductrice par l'amalgame de sodium. Cependant, le couplage entre **II.47** et **II.48** n'a pas eu lieu (Schéma 121).

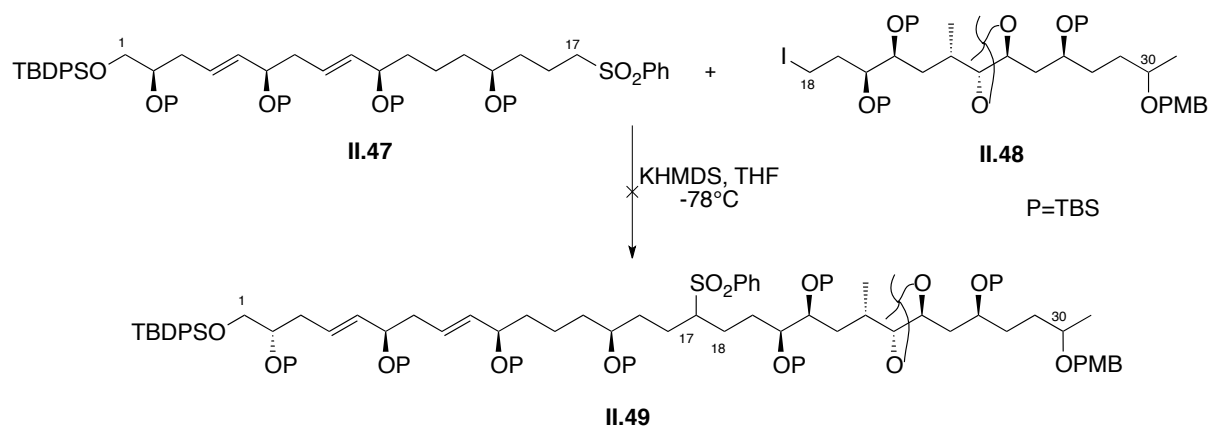
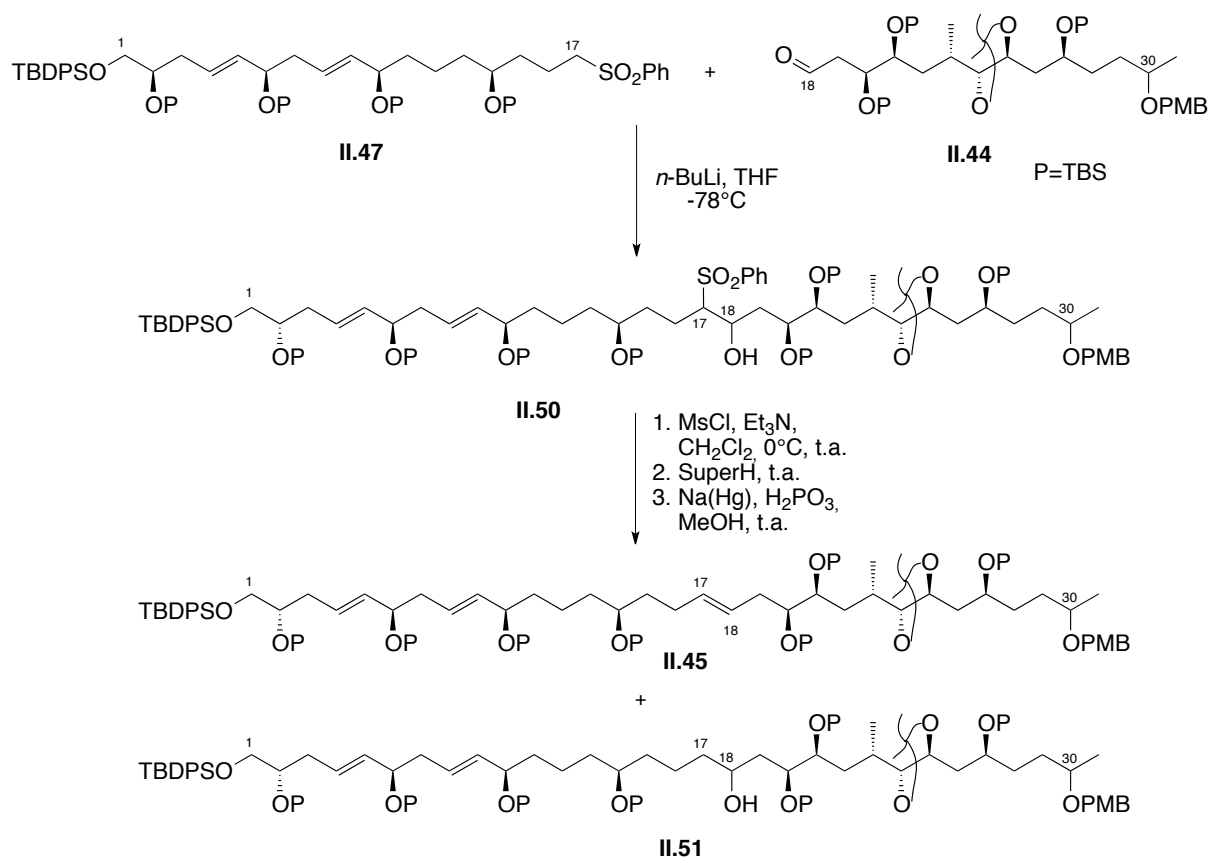


Schéma 121 : Echec du couplage entre la sulfone **II.47** et l'iodure **II.48**

T. Tsuchiya a procédé à un dernier essai de couplage entre la sulfone **II.47** et l'aldéhyde **II.44**. Dans des conditions mises au point sur des composés modèles, la fonction hydroxyle peut être clivée par méthylation suivie d'une réduction au super hydrure, et la sulfone par l'amalgame de sodium. Malheureusement, ces conditions mènent au produit d'élimination **II.45** et un composé où seule la fonction sulfone a été réduite **II.51** (Schéma 122).

Schéma 122 : Réduction de l' α -hydroxy-sulfone **II.48**

L'oléfination de Julia-Kocienski suivie de l'hydrogénation régiosélective n'a pas donné les résultats escomptés, et le peu de flexibilité qu'autorisait cette stratégie très similaire à la nôtre, n'a pas non plus permis l'obtention d'une liaison C17-C18 saturée non fonctionnalisée. Le couplage prévu entre les carbones C16 et C17 ne devrait pas permettre l'obtention de meilleurs résultats.

L.A. Paquette^{43b} a réalisé un couplage de Wittig pour former la liaison C16-C17 mais avec le fragment C9-C16 ne comportant pas de double liaison. Il a ainsi pu hydrogéner l'insaturation résultante du couplage de Wittig.

II.5.2. Oléfination C30-C31

Outre les difficultés potentielles pour coupler les fragments C17-C30 et C1-C16, une oléfination entre les carbones C30 et C31 ne semble pas plus aisée.

Ainsi, L.A. Paquette a réalisé la synthèse de la sulfone C1-C30 **II.52**^{43b} et du précurseur d'aldéhyde C31-C52 **II.53**,^{43a} envisageant de les coupler par oléfination de Julia-Kocienski. Cependant, malgré la synthèse des deux synthons, le couplage n'a jamais été rapporté, laissant penser que des difficultés ont été rencontrées lors de l'oléfination (Schéma 123).

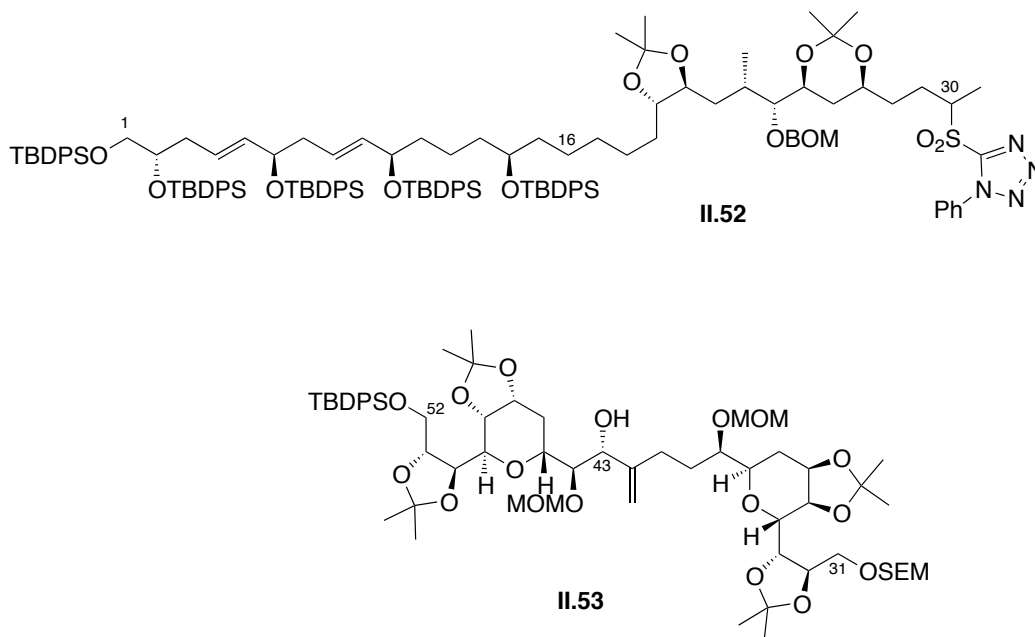


Schéma 123 : Sulfone **II.52** et précurseur d'aldéhyde **II.53** synthétisés par L.A Paquette

Par contre, L.A. Paquette a réalisé le couplage de la partie polyénique C53-C67 à une moitié du corps central tétrahydropyranique,^{43c} mais l'encombrement stérique est dans ce cas bien moins important (Schéma 124).

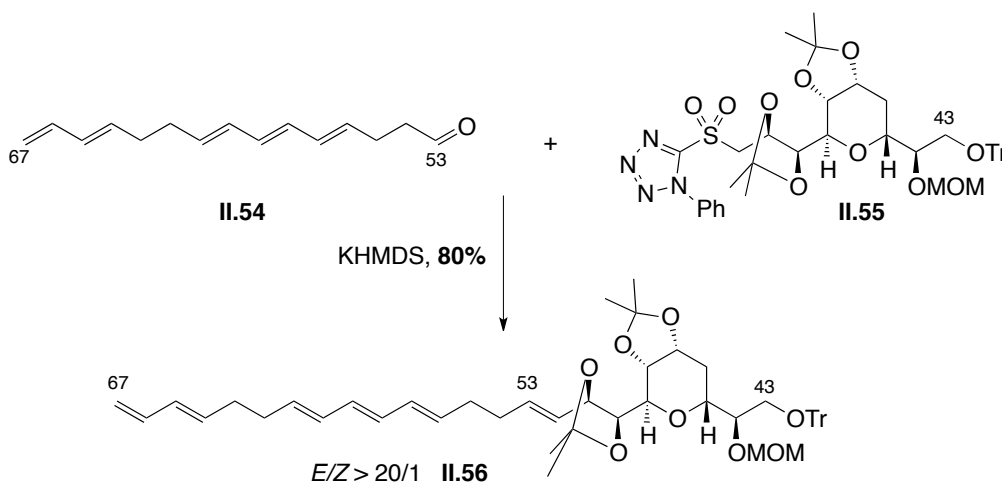


Schéma 124 : Oléfination de Julia-Kocienski entre les fragments C53-C67 et C43-C52

Parallèlement, et comme énoncé au §I.2.3, S.D. Rychnovsky avait d'abord envisagé une oléfination de Wittig entre les carbones C30 et C31, avant de

réviser sa stratégie et de s'éloigner du corps central.^{42a} Il a ainsi mis en évidence la faible réactivité de l'aldéhyde en C31, certainement due à l'encombrement stérique autour de cet aldéhyde sur lequel S.D. Rychnovsky n'a pu additionner le 2-propenyllithium ou son réactif de Grignard correspondant (Schéma 125).

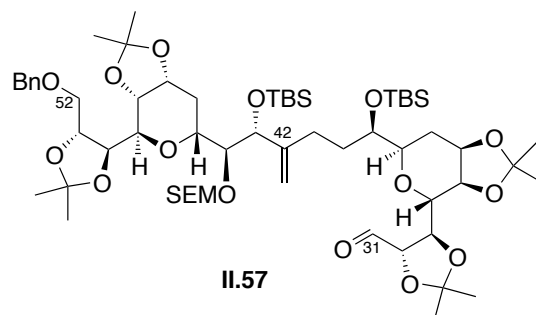


Schéma 125 : Aldéhyde synthétisé par D. Rychnovsky

Les difficultés rencontrées par T. Tsuchiya lors de la synthèse du fragment C1-C30, celles décrites par S.D. Rychnovsky et celles probablement rencontrées par L.A. Paquette mettent clairement en lumière la difficulté de mise en œuvre de la stratégie prévue. Il doit donc être envisagé des disconnexions différentes entre les deux parties polyhydroxylées et entre le corps central tétrahydropyranique et la section polyhydroxylée.

S'éloigner du cycle tétrahydropyranique semble être une stratégie plus prometteuse, comme l'a montré S.D. Rychnovsky, aucun groupe n'ayant réussi à coupler directement la partie polyhydroxylée au corps central au niveau du carbone C31. De plus un autre type de couplage que celui prévu entre les carbones C16 et C17 devra être envisagé pour relier les deux chaînes polyhydroxylées, plus compatible avec les insaturations présentes en C4-C5 et C8-C9.

II.6. Conclusion de la synthèse du fragment C17-C30

Le fragment C17-C30 a été synthétisé en 21 étapes à partir de la γ -butyrolactone **II.7** et de l'acide penténoïque **II.6** avec un rendement global de 1,4%. Les sulfoxydes jouent à merveille leur rôle d'inducteur de chiralité en permettant le contrôle total de la configuration absolue des centres C20 et C25, et par extension, *via* une réduction de Prasad, celle du centre C27. Le 2-bromoallyltriméthylsilane permet de mettre en place deux centres asymétriques : le centre C21 suivant un modèle Cram-chelate avec une intéressante déprotection du groupement PMB ainsi qu'un contrôle de la configuration de la fonction hydroxyle en C24 suivant une approche Felkin-Anh avec un bon excès diastéréoisomérique (r.d. 6/1). Il est à noter que cette synthèse proposée est la seule à introduire le diol-1,2 *syn* C20-C21 autrement que par dihydroxylation de Sharpless.

Cependant, la configuration du centre stéréogène C23 n'a pu être contrôlée, en raison de la présence de groupements acétonides entourant la double liaison et empêchant toute chélation. La présence de la fonction terminale en C30 complique la stratégie de synthèse. Une double liaison est incompatible avec une hydrogénation et une réduction diastéréosélective au borohydrure de zinc et une fonction cétone est inconciliable avec la réduction au borohydrure de zinc, ce qui laisse peu de flexibilité pour l'instauration des centres C23 et C24. Une solution aurait pu être envisagée : mettre en place plus en amont la fonction cétone en C30, permettant ainsi une protection sous forme de dioxolane, sans la présence d'une fonction carbonyle en C24. Cette protection aurait pu permettre de tester une plus grande gamme de catalyseurs d'hydrogénation et de conditions disponibles dans la littérature pour la réduction diastéréosélective de l'énone suivi de la réduction diastéréosélective du carbonyle en C24. En effet, nous avons montré que la fonction énone était beaucoup plus accessible que la double liaison α -hydroxylée.

La non-maîtrise de la configuration du méthyle C23 lors de l'hydrogénation nous a amenés à synthétiser le fragment publié par L.A. Paquette afin de confirmer la stéréochimie absolue du centre C23 de chacun des diastéréomères. Comme le laissent présager les résultats d'hydrogénation, l'orientation du méthyle est principalement dirigée par l'encombrement stérique, le diastéréomère majoritaire étant celui possédant la configuration opposée du centre C23 pour la synthèse de l'amphidinol 3.

En comparaison, et comme évoqué lors du §I.2.2.v., L. A. Paquette a réalisé la synthèse du fragment C17-C30 en 14 étapes avec un rendement global de

20,4%. Sa stratégie semble plus courte, mais L.A. Paquette débute avec un fragment hautement fonctionnalisé. L.A. Paquette ne décrit pas la synthèse de ce composé de départ, qui n'est pas non plus disponible dans la littérature (Schéma 126). Ce synthon de départ contient déjà la triade C23-C24-C25 et la double liaison en C20-C21, précurseur de l'oléfination de Julia-Kocienski, permettant d'introduire le diol-1,2 *syn* C20-C21 par dihydroxylation asymétrique.

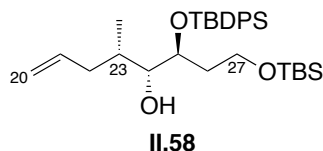


Schéma 126 : Composé de départ de la synthèse du fragment C17-C30 de L.A. Paquette

Le centre asymétrique C27 n'est pas maîtrisé par addition directe sur l'aldéhyde correspondant et nécessite une oxydation puis déprotection de l'alcool C25 suivie d'une réduction asymétrique de Prasad-Narasaka.

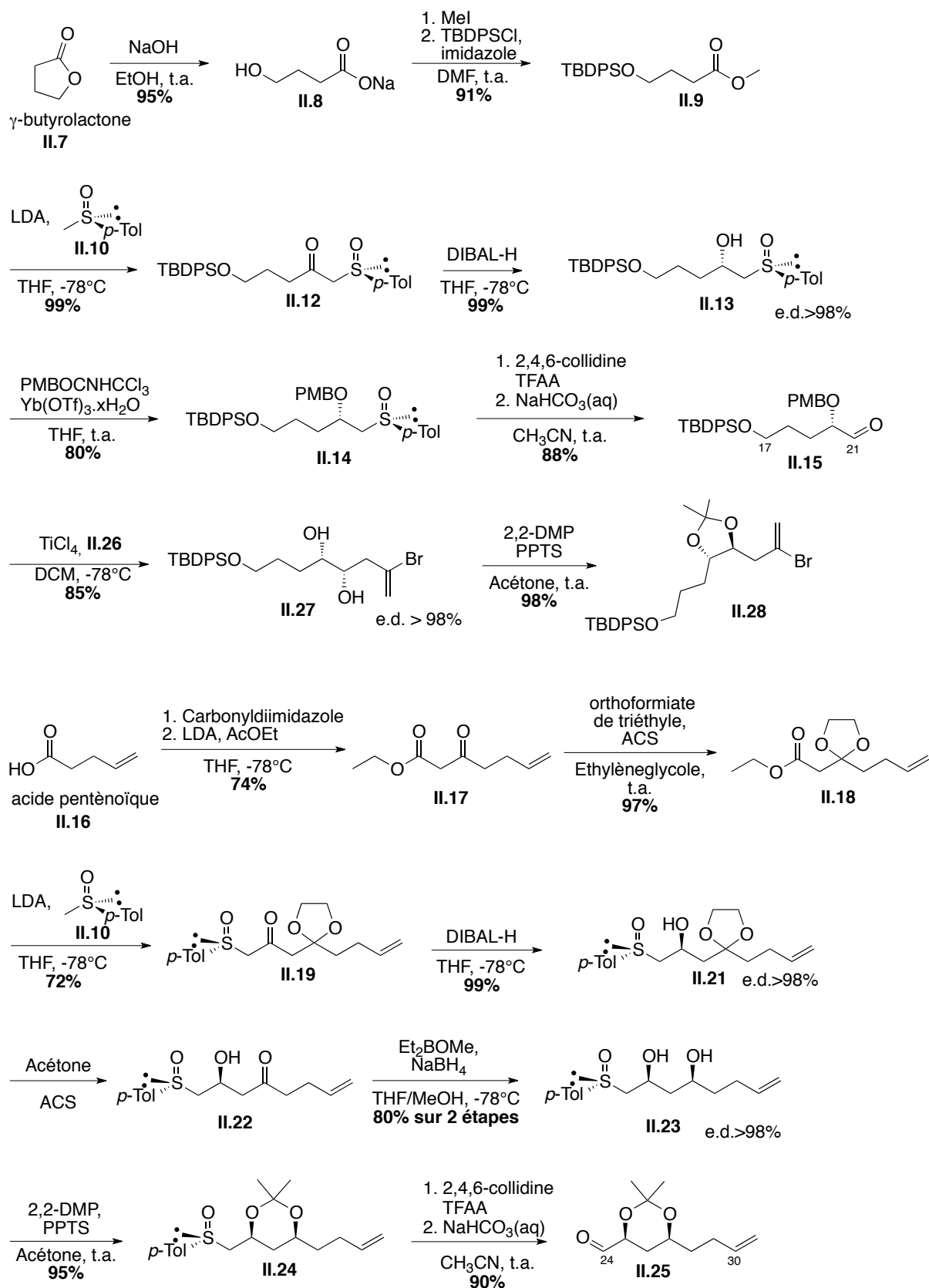
Cependant, grâce à une approche différente pour la synthèse du fragment polyhydroxyle, L.A. Paquette a réalisé le couplage de Wittig entre **II.40** et son fragment C9-C16. L'absence des doubles liaisons C4-C5 et C8-C9 leur a permis d'hydrogéner la double liaison C16-C17 résultante.

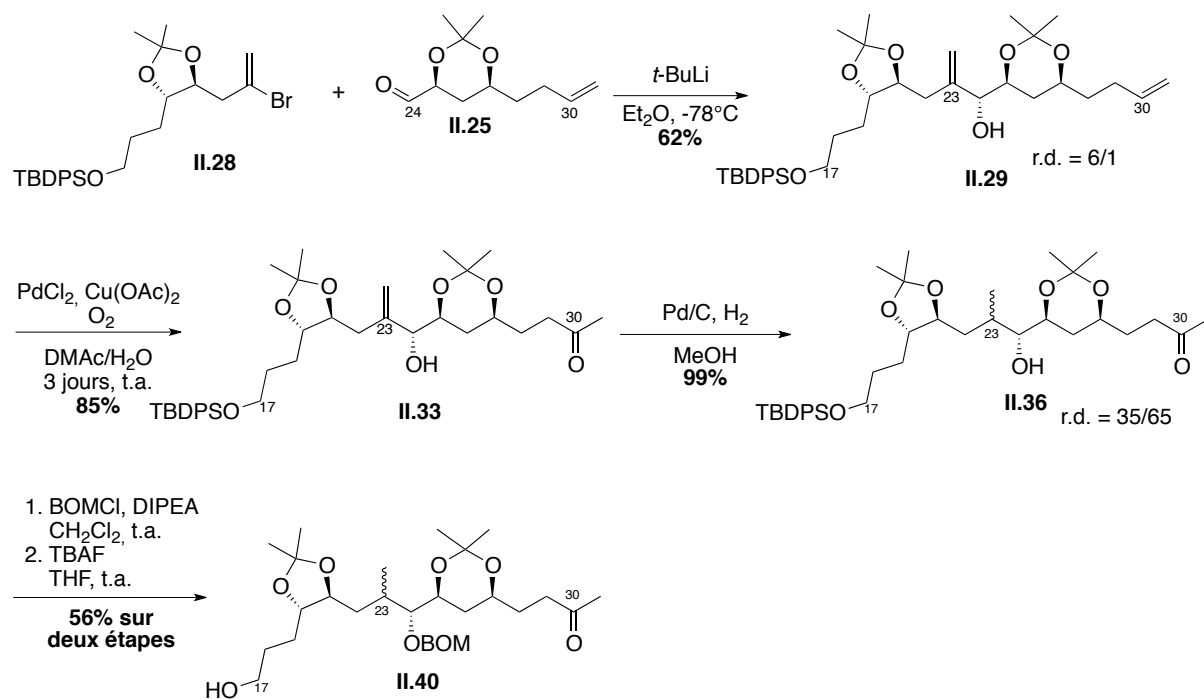
En conclusion, notre synthèse du fragment C17-C30 ne peut pas être comparée objectivement avec la synthèse réalisée par L.A. Paquette au vu du nombre d'informations manquantes, mais notre voie de synthèse permet le parfait contrôle des centres asymétriques du fragment C17-C30, excepté le méthyle en C23, grâce au pouvoir inducteur des sulfoxydes et à l'utilisation du 2-bromoallyltriméthylsilane comme corps central. La non-maîtrise de l'orientation du groupement méthyle est clairement un point faible de notre stratégie.

Le travail de T. Tsuchiya dans le laboratoire de J. Cossy montre que l'oléfination de Julia-Kocienski envisagée n'est pas compatible avec le synthon C1-C16 à cause de la présence d'insaturation en C4-C5 et C8-C9. Une hydrogénation régiosélective avec le catalyseur de Noyori aurait pu résoudre le problème d'hydrogénation de la double liaison résultante de l'oléfination, mais il aurait fallu prévoir de déprotéger régiosélectivement soit la fonction hydroxyle en C14 soit celle en C20.

Finalement, S.D. Rychnovsky a montré la non-réactivité de l'aldéhyde en C31, certainement dû à l'encombrement stérique. Pour contourner ce problème, S.D. Rychnovsky s'est éloigné de 4 carbones du corps central pour réaliser le couplage entre la partie polyhydroxylée et tétrahydropyranique au niveau du carbone C27.

II.7. Schéma récapitulatif





II.8. Bibliographie

108. Solladié, G. *Synthesis* **1981**, 1981 (3), 185-196.
109. a) Pummerer, R. *Ber.* **1909**, 42 (2), 2282-2291.
b) Pummerer, R. *Ber.* **1910**, 43 (2), 1401-1412.
c) Tanikaga, R.; Yabuki, Y.; Ono, N.; Kaji, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17 (26), 2257-2258.
d) Sugihara, H.; Tanikaga, R.; Kaji, A. *Synthesis* **1978**, (12), 881.
e) 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 (10), 3025-3040.
110. Cubbage, J. W.; Guo, Y.; McCulla, R. D.; Jenks, W. S. *J. Org. Chem.* **2001**, 66 (26), 8722-8736.
111. Hanquet, G.; Colobert, F.; Lanners, S.; Solladié, G. *ARKIVOC* **2003**, vii, 328-401.
112. Andersen, K. K.; Gaffield, W.; Papanikolaou, N. E.; Foley, J. W.; Perkins, R. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86 (24), 5637-5646.
113. Mioskowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron* **1980**, 36 (2), 227-236.
114. Mioskowski, C.; Solladié, G. *Synthesis* **1987**, (2), 173.
115. Becker, H.-D.; Mikol, G. J.; Russell, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85 (21), 3410-3414.
116. Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86 (8), 1639-1640.
117. Solladié, G.; Greck, C.; Demailly, G.; Solladié-Cavallo, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23 (48), 5047-5050.
118. Solladié, G.; Demailly, G.; Greck, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26 (4), 435-438.
119. Solladié-Cavallo, A.; Suffert, J.; Adib, A.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31 (46), 6649-6652.
120. Marino, J. P.; McClure, M. S.; Holub, D. P.; Comasseto, J. V.; Tucci, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124 (8), 1664-1668.
121. Raghavan, S.; Joseph, S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14 (1), 101-105.
122. Weber, A. E.; Halgren, T. A.; Doyle, J. J.; Lynch, R. J.; Siegl, P. K. S.; Parsons, W. H.; Greenlee, W. J.; Patchett, A. A. *J. Med. Chem.* **1991**, 34 (9), 2692-2701.
123. Clive, D. L. J.; Zhang, J. *Tetrahedron* **1999**, 55 (41), 12059-12068.
124. Lanners, S.; Khiri, N.; Solladié, G.; Hanquet, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46 (4), 619-622.
125. Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29 (33), 4139-4142.
126. Rai, A. N.; Basu, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44 (11), 2267-2269.
127. Arnone, A.; Bravo, P.; Capelli, S.; Fronza, G.; Meille, S. V.; Zanda, M.; Cavicchio, G.; Crucianelli, M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61 (10), 3375-3387.
128. a) Lanners, S.; Norouzi-Arasi, H.; Khiri, N.; Hanquet, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007 (24), 4065-4075. b) Solladié, G.; Salom-Roig, X. J.; Hanquet, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41 (4), 551-554.

129. a) Salom-Roig, X. J. Synthèse de produits naturels : études vers la synthèse totale de la Pamamycine-607. Université Louis Pasteur, Strasbourg, 1999. b) Lanners, S. Synthèse totale asymétrique de la Pamamycine-607. Université Louis Pasteur, 2005.
130. Khiri, N.; Lefranc, A.; Solladié, G.; Hanquet, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (35), 5807-5810.
131. Rychnovsky, S. D.; Skalitzky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (7), 945-948.
132. Reetz, M. T.; Kessler, K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50* (25), 5434-5436.
133. Paquette, L. A.; Montgomery, F. J.; Wang, T.-Z. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (24), 7857-7864.
134. a) Nakatsuka, M.; Ragan, J. A.; Sammakia, T.; Smith, D. B.; Uehling, D. E.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (14), 5583-5601.
b) Heathcock, C. H.; McLaughlin, M.; Medina, J.; Hubbs, J. L.; Wallace, G. A.; Scott, R.; Claffey, M. M.; Hayes, C. J.; Ott, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (42), 12844-12849.
c) Louis, I.; Hungerford, N. L.; Humphries, E. J.; McLeod, M. D. *Org. Lett.* **2006**, *8* (6), 1117-1120.
135. Nguyen Trong, A.; Eisenstein, O.; Lefour, J. M.; Tran Huu Dau, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (18), 6146-6147.
136. Raach, A.; Reiser, O. *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342* (6), 605-608.
137. a) Lindgren, B. O.; Nilsson, T. *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888-890.
b) Kraus, G. A.; Roth, B. *J. Org. Chem.* **1980**, *45* (24), 4825-4830.
c) Bal, B. S.; Childers Jr, W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37* (11), 2091-2096.
138. Weinreb, S. M.; Nahm, S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22* (39), 3815-3818.
139. Nakata, T.; Tanaka, T.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24* (26), 2653-2656.
140. Gensler, W. J.; Johnson, F.; Sloan, A. D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82* (23), 6074-6081.
141. Narasimhan, S.; Balakumar, R. *Aldrichimica Acta* **1998**, *31* (1), 19-26.
142. Gemal, A. L.; Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103* (18), 5454-5459.
143. Clement, W. H.; Selwitz, C. M. *J. Org. Chem.* **1964**, *29* (1), 241-243.
144. a) Crabtree, R. H.; Felkin, H.; Morris, G. E. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *141* (2), 205-215.
b) Crabtree, R. H.; Felkin, H.; Fillebeen-Khan, T.; Morris, G. E. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *168* (2), 183-195.
c) Zhu, Y.; Burgess, K. *Accounts of Chemical Research* **2012**, *45* (10), 1623-1636.
145. Bouzide, A. *Org. Lett.* **2002**, *4* (8), 1347-1350.
146. Rival, N.; Hazelard, D.; Hanquet, G.; Kreuzer, T.; Bensoussan, C.; Reymond, S.; Cossy, J.; Colobert, F. *Org. Biomol. Chem.* **2012**.

Chapitre 3

Synthèse du fragment C13-C29 de l'amphidinol-3

III.1. Introduction

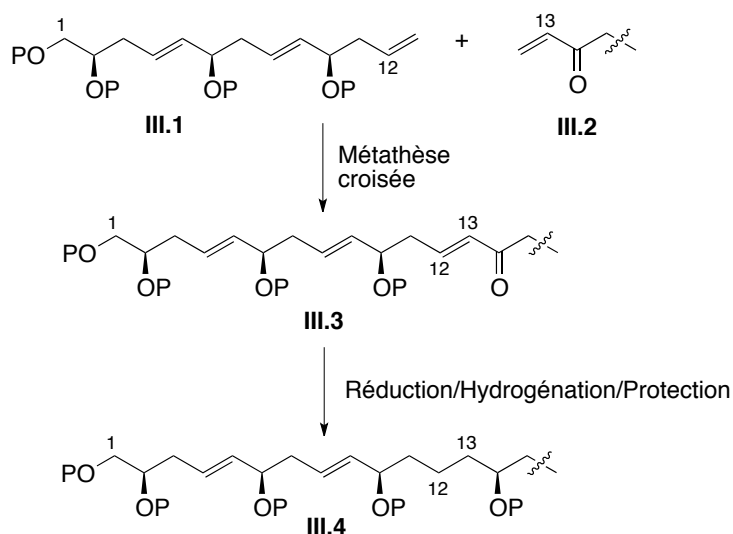
La non-maîtrise de la configuration du méthyle lors de l'hydrogénation de la double liaison en C23, les résultats non-encourageants des oléfination obtenues par T. Tsuchiya, ainsi que la faible réactivité de l'aldéhyde C31 mis en évidence par Rychnovsky nous obligent à modifier notre stratégie. L'objectif de cette nouvelle synthèse sera alors de contrôler tous les centres stéréogènes de la section C14-C29 et d'envisager des réactions de couplage permettant de former la partie polyhydroxyle dans son entier et de la raccorder au corps central tétrahydropyranique sur un carbone stériquement plus accessible.

Cette seconde stratégie est basée sur la chimie des 1,3-dithianes, développée par E.J. Corey et D. Seebach, permettant d'inverser la réactivité d'un carbonyle en le rendant nucléophile. L'étape clef sera l'addition d'un anion lithié d'un dérivé de 1,3-dithiane sur un aldéhyde α -méthylé, contrôlant ainsi un nouveau centre stéréogène par approche de type Felkin-Anh. Cette réaction de couplage est peu décrite dans la littérature, et nécessitera certainement de nombreux ajustements.

III.2. Rétrosynthèse

Tout d'abord, afin de construire la chaîne polyhydroxyle à partir du synthon C1-C12 publié par J. Cossy, nous devons envisager un couplage dont l'éventuelle fonction résultante soit compatible avec les fonctions et les insaturations présentes sur les deux fragments. Ainsi la partie polyol sera disconnectée par une métathèse croisée au niveau de la liaison C12-C13 entre le fragment C1-C12 **III.1** et une cétone vinylique **III.2** possédant le squelette C13-C29. L'activation de la double liaison carbone-carbone de la cétone vinylique du fragment C13-C29 comparée à la double liaison terminale du fragment C1-C12 vis-à-vis des catalyseurs de Grubs permettra de favoriser la métathèse croisée par rapport à l'homocouplage non désiré.

La cétone conjuguée résultante **III.3** pourra être réduite diastéréosélectivement par une réduction de Corey-Bakshi-Shibata (CBS),⁷⁷ pour donner un alcool allylique qui pourra être hydrogéné régiosélectivement dans les conditions de Noyori⁷⁸ par l'intermédiaire de la fonction hydroxyle libre. Cette séquence a déjà été utilisée par S.D. Rychnovsky lors de la synthèse de la partie polyhydroxyle de l'AM3, avec un excellent rapport diastéréoisomérique lors de la réduction et une totale régiosélectivité de l'hydrogénation (Schéma 127).^{42a}



Comme énoncé précédemment, S.D. Rychnovsky a montré la faible réactivité de l'aldéhyde C31, rendant impossible l'oléfination de Julia ultérieurement envisagée (Schéma 125). Ce problème a été contourné en s'éloignant de quatre carbones, et en reliant ainsi avec réussite la partie polyhydroxyle et le corps central au niveau de la liaison C26-C27.^{42a}

Nous avons alors envisagé de raccorder la chaîne polyhydroxyle et la partie tétrahydropyranique par un couplage de type Suzuki-Miyaura sp^2 - sp^3 au niveau de la liaison C29-C30, permettant ainsi de s'éloigner de l'encombrement stérique du corps central tout en contrôlant la configuration de la double liaison C30-C31.

Ainsi, la seconde stratégie envisagée fait intervenir trois couplages (Schéma 128) :

- Une métathèse croisée entre les carbones C12 et C13, permettant la connection des fragments de la chaîne polyhydroxyle.
- Un couplage de type Suzuki-Miyaura sp^2 - sp^3 entre les carbones C29 et C30.
- Un couplage de Julia-Kocienski entre les carbones C52 et C53.

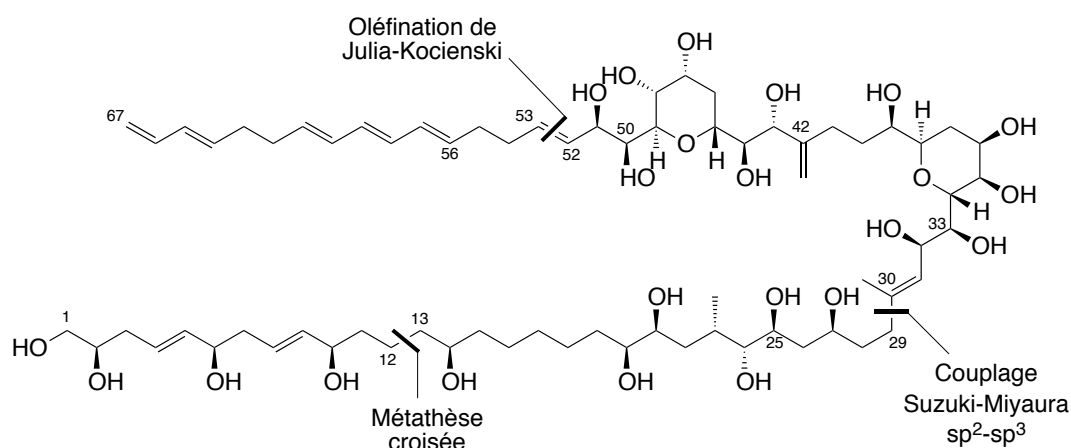


Schéma 128 : Schéma rétrosynthétique

Les trois disconnections envisagées laissent apparaître quatre fragments menant à la synthèse totale de l'AM3 (Schéma 129):

- Le fragment polyène **A** C53-C67 synthétisé par le groupe de J. Cossy^{44b} ainsi que par notre groupe.⁴⁸
- Le fragment portant les 2 cycles tétrahydropyraniques **E** C30-C52, objectif du doctorat de Charlelie Bensoussan, doctorant du laboratoire de J. Cossy dans le cadre de notre projet commun financé par l'ANR.
- Le fragment polyhydroxyle **F** C13-C29 qui est le second objectif de ces travaux de thèse.
- Le fragment polyhydroxyle **G** C1-C12 peut être synthétisé *via* les travaux d'allyltitanations/métathèses croisées itératives publiés par J. Cossy en s'assurant de la configuration absolue corrigée du centre C2.^{44a}

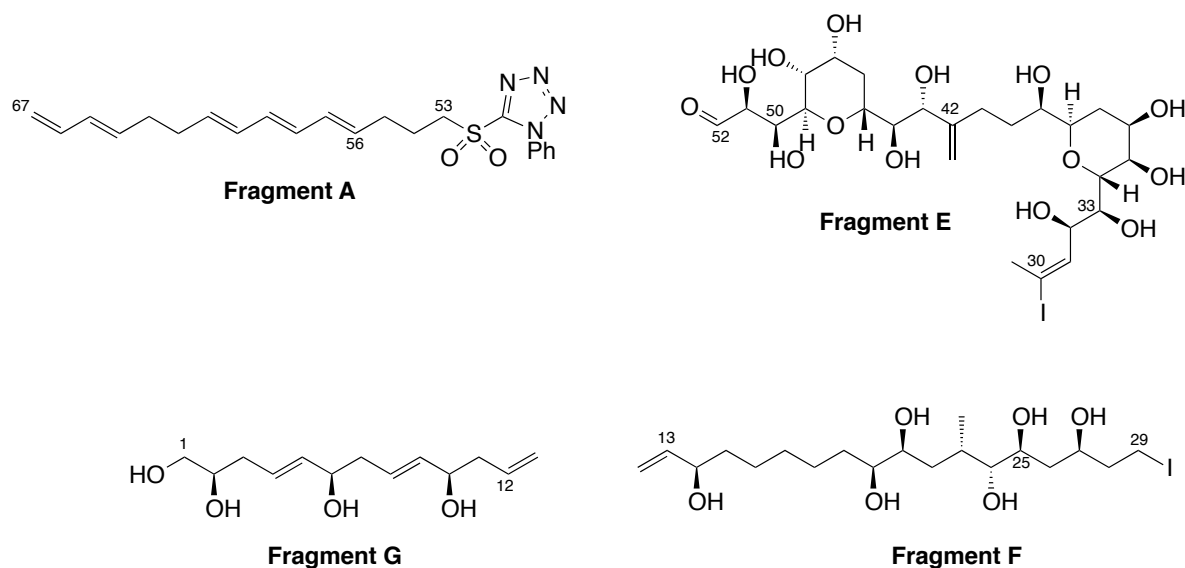


Schéma 129 : Fragments issus des nouvelles disconnexions

La synthèse du fragment **F** C13-C29 (Schéma 130) est basée sur l'utilisation d'un 1,3-dithiane, qui hydrolysé en carbonyle, pourra être réduit diastéréosélectivement. Deux voies seraient possibles : soit une réduction de Prasad-Narasaka assistée par l'hydroxyle en C27, soit par réduction asymétrique au borohydrure de zinc $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ assistée par l'alcool en C24.

Ainsi, un dérivé de 1,3-dithiane **III.16** ($\text{X} = \text{H}$ ou TBS) pourrait être additionné *via* une substitution $\text{S}_{\text{N}}2$ soit sur l'iodure **III.13** soit sur l'époxyde **III.14** préparés à partir de l'acide-*L*-malique **III.15** qui possède le centre stéréogène C27 énantiomériquement pur.

L'addition du dérivé de 1,3-dithiane **III.11** résultant sur l'aldéhyde **III.7** génèrerait le carbinol stéréogène C24 par une approche diastéréosélective selon le modèle de Felkin-Anh. L'aldéhyde **III.7** serait obtenu par métathèse croisée entre le pivaloate **III.8**, issu de la mono-oxydation de l'octan-1,7-diène **III.12**, et l'alcool **III.9** suivie de l'oxydation de l'alcool terminal en C24. Cet alcool α -méthylé pourrait être obtenu énantiomériquement pur par l'intermédiaire du sultame d'Oppolzer, synthétisé à partir de l'acide-(+)-camphorsulfonique **III.10**. Le diol-1,2 *syn* en C20-C21 pourrait être issu d'une dihydroxylation de Sharpless. Cette voie de synthèse offre deux solutions quant à la réduction diastéréosélective du carbonyle issu de l'hydrolyse de la fonction dithiane, soit à partir du carbinol en C24 (réduction 1,2-*anti*), soit à partir du carbinol en position C27 (réduction 1,3-*syn*).

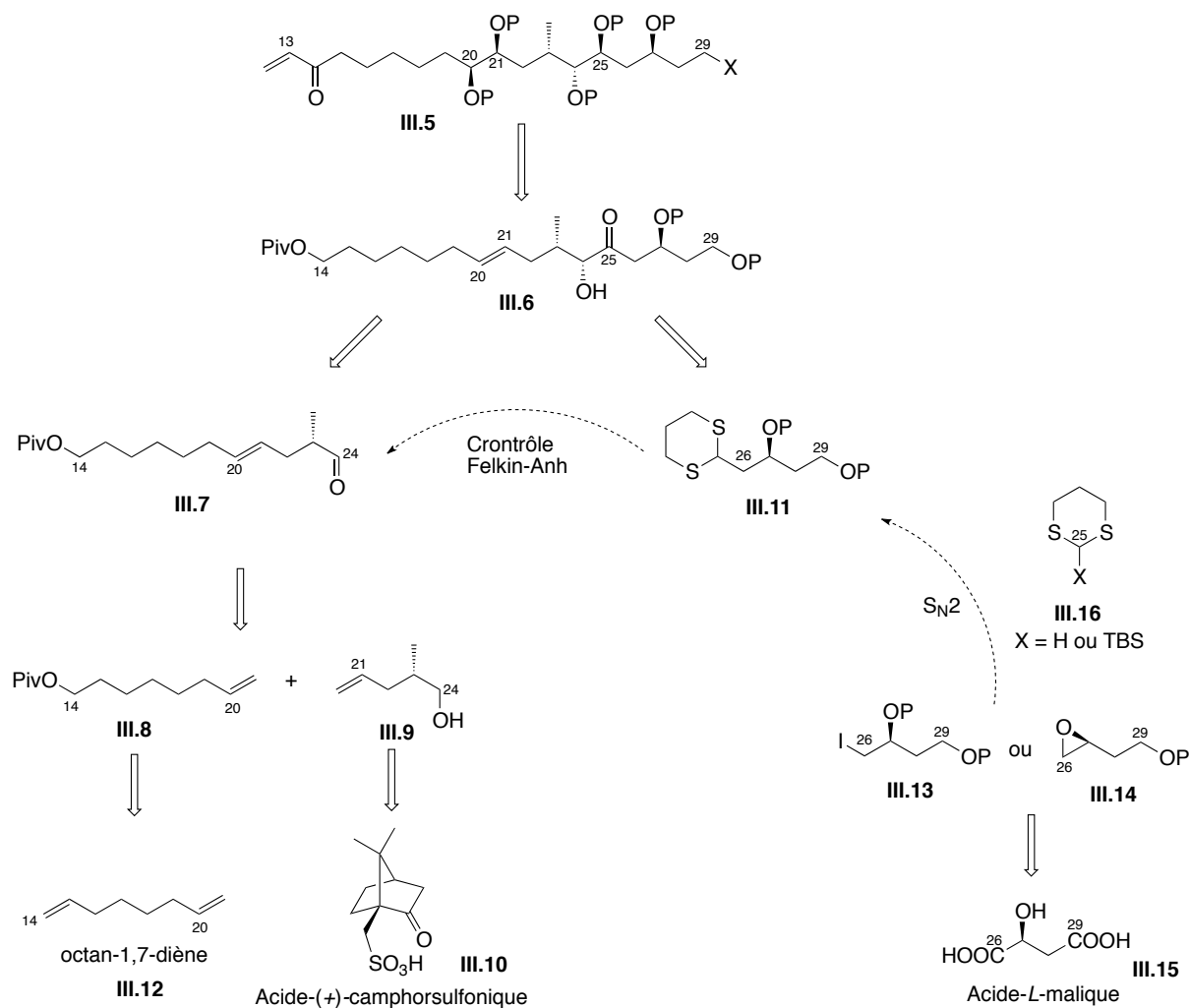


Schéma 130 : Schéma rétrosynthétique du fragment C13-C29

Cette rétrosynthèse proposée pour le fragment C13-C29 possède de nombreux avantages. Tout d'abord, les trois produits de départ sont peu onéreux et deux d'entre eux, l'acide-(+)-camphorsulfonique et l'acide-L-malique, proviennent du pool chiral.

La synthèse est également hautement convergente, et peu d'étapes linéaires sont nécessaires pour terminer le fragment C13-C29 après couplage des deux synthons.

Les centres stéréogènes proviennent du pool chiral, pour la fonction hydroxyle C27 et le méthyle en C23, d'une dihydroxylation de Sharpless pour le diol-1,2 *syn* C20-C21, d'une réduction diastéréosélective pour l'hydroxyle C25 et d'un contrôle Felkin-Anh pour l'alcool C24. Ce dernier reste incertain car l'addition d'un dérivé 2-lithio-1,3-dithiane sur un carbonyle possédant un centre stéréogène en α est contrôlée par une approche de type Felkin-Anh, pouvant mener à une diastéréosélectivité de moyenne à très bonne.

III.3. Généralités sur les 1,3-dithianes

L'un des plus grands défis du chimiste de synthèse est la formation de liaisons carbone-carbone. La chimie organique n'a cessé de se doter de nouveaux outils permettant de créer des liaisons entre deux composés carbonés, donnant au chimiste un large panel de réactions pour la synthèse de molécules naturelles. Plus particulièrement, les réactions d'acylations peuvent donner accès à la création d'une nouvelle liaison carbone-carbone, tout en apportant une nouvelle fonctionnalisation à la molécule, sous la forme d'une fonction carbonyle. L'électrophilie des fonctions carbonyles limite cependant le nombre de possibilités des réactions d'acylations.

E.J. Corey et D. Seebach ont suggéré que certains anions stabilisés par des atomes de soufre pourraient être appropriés pour une utilisation d'agent d'acylation nucléophile.¹⁴⁷ Leurs travaux ont montré que les meilleurs équivalents d'anion d'acyle stabilisés par des atomes de soufre sont les dérivés des 2-lithio-1,3-dithianes.

L'anion 2-lithio-1,3-dithiane inverse la réactivité des groupes carbonyles par sa nucléophilie, et est comparable à un anion d'acyle **III.19**. Après réaction entre le dithioacétal lithié et un électrophile, le noyau dithiane **III.20** peut être hydrolysé, libérant ainsi la fonction carbonyle **III.21** (Schéma 131).

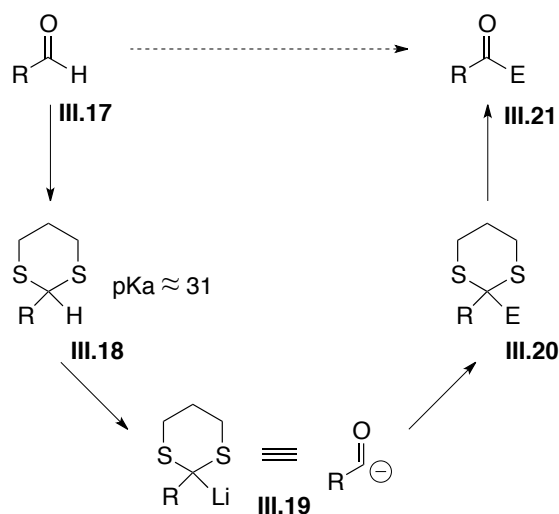


Schéma 131 : Inversion de réactivité de la fonction carbonyle

E.J. Corey et D. Seebach ont décrit cette inversion temporaire de la réactivité de la fonction carbonyle comme *umpolung*, terme largement accepté par la communauté scientifique depuis ces travaux.

¹⁴⁷ Corey, E. J.; Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1965**, *4* (12), 1075-1077.

III.3.1. Carbanions adjacents aux atomes de soufre

La première mention de la stabilisation des charges négatives en α des sulfures a été décrite par Gilman et Webb ;¹⁴⁸ la déprotonation par une base forte suivie de la carboxylation a lieu en *ortho* dans le cas de l'anisole mais sur le méthyle dans le cas du méthyl-phényl-sulfure (Schéma 132).

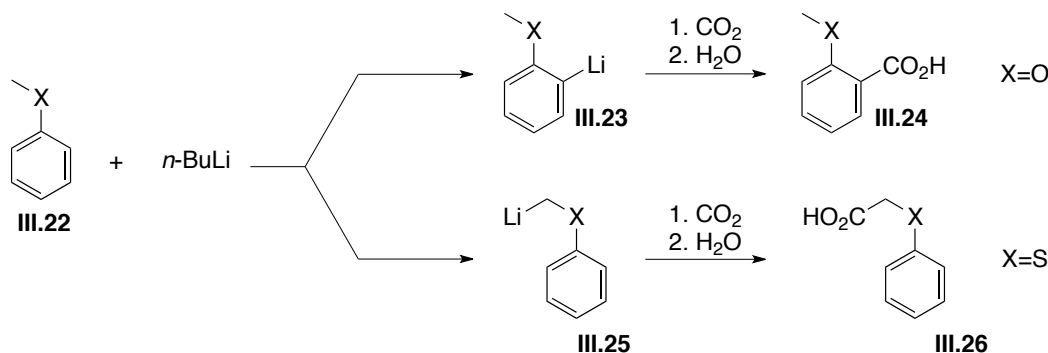


Schéma 132 : Premier exemple de stabilisation de charge en α d'un sulfure.

Au fil des décennies, de nombreuses preuves, basées sur des métallations qualitatives et des études quantitatives d'acidité ont montré l'effet stabilisateur de l'atome de soufre pour les carbanions adjacents. J.M. Lehn¹⁴⁹ a ainsi montré que la stabilisation des carbanions adjacents augmentait dans la série $\text{CH}_2 < \text{O} < \text{S} < \text{Se}$. Avant ces travaux, peu de preuves avaient été trouvées de l'effet des orbitales d sur l'acidité des protons en α des sulfures ; seules la polarisabilité et la longueur de la liaison C-S apportaient des éléments de réponses.

Les travaux de J.M. Lehn¹⁴⁹ ont également montré que la charge des 2-lithio-1,3-dithianes était beaucoup plus stable en position équatoriale, ce qui a été ensuite démontré par de nombreuses expériences réalisées par E.L. Eliel,¹⁵⁰ la déprotonation de III.27 et III.28 suivie de leur deutération mène à un produit unique III.30 deutéré (Schéma 133).

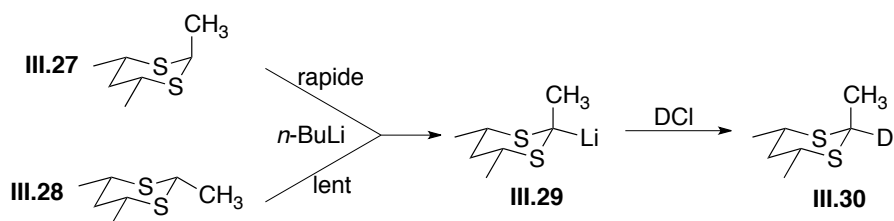


Schéma 133 : Expérience montrant que toute déprotonation mène à une charge négative équatoriale¹⁶⁵

¹⁴⁸ Gilman, H.; Webb, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62* (4), 987-988.

¹⁴⁹ Lehn, J. M.; Wipff, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98* (24), 7498-7505.

¹⁵⁰ a) Eliel, E. L.; Hutchins, R. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91* (10), 2703-2715. b) Eliel, E. L.; Hartmann, A. A.; Abatjoglou, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96* (6), 1807-1816. c) Abatjoglou, A. G.; Eliel, E. L.; Kuyper, L. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99* (25), 8262-8269.

Le proton en position équatoriale sur le dithiane sera alors généralement plus acide que son homologue axial. Une meilleure stabilisation de la charge négative en position équatoriale a été démontrée par D. Seebach, qui propose une hyperconjugaison de l'orbitale du carbanion n_c avec l'orbitale vide anti liante $\sigma^*_{c,s}$ de la liaison carbone-soufre adjacente stabilisant la charge négative en position équatoriale, alors que l'interaction n_s-n_c du carbanion en position axiale déstabiliserait la charge négative (Schéma 134).

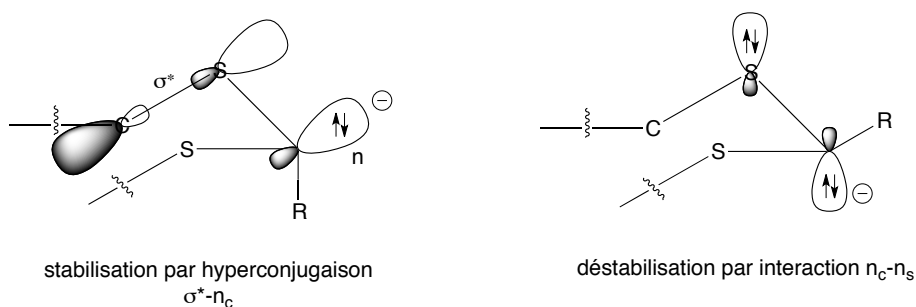


Schéma 134 : Interactions stabilisantes et déstabilisantes des carbanions des 1,3-dithianes

A. Streitwieser a montré par calcul que l'acidité des dérivés 2-substitués-1,3-dithianes dépendait peu de la nature du substituant,¹⁵¹ alors que E.J. Corey et D. Seebach ont montré l'importance des caractères stériques et électroniques du substituant. En effet, dans les mêmes conditions de métallation, une déprotonation quantitative du 2-phényl-1,3-dithiane prend quelques minutes alors que celle du dérivé *tert*-butyle prend au moins 5 heures.¹⁵² Les dérivés de 1,3-dithianes sont généralement déprotonés par utilisation de *n*-BuLi à basse ou moyenne température, ou par du *t*-BuLi à basse température. Certains substrats nécessitent des bases plus fortes, telle que *n*-BuLi/NaOt-Bu.¹⁵³

Finalement, la charge négative présente sur le carbanion des 2-lithio-1,3-dithianes peut se présenter sous deux formes distinctes en fonction du solvant utilisé. La déprotonation d'un dérivé de 1,3-dithiane dans du THF mène à une paire d'ion intime alors que l'utilisation d'un cosolvant comme le HMPA ou la DMPU, pouvant chélater le cation lithium et l'éloigner de son contre-ion, mène à une paire d'ion lâche.^{150c-154} En jouant sur la nature du solvant, il est alors possible de modifier la réactivité du dérivé de 2-lithio-1,3-dithiane et ainsi sa régiosélectivité.¹⁵⁴

¹⁵¹ Streitwieser, A.; Williams, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97* (1), 191-192.

¹⁵² Seebach, D.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40* (2), 231-237.

¹⁵³ Lipshutz, B. H.; Garcia, E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (50), 7261-7264.

¹⁵⁴ Reich, H. J.; Borst, J. P.; Dykstra, R. R. *Tetrahedron* **1994**, *50* (20), 5869-5880.

III.3.2. Introduction des 1,3-dithianes

De nombreuses méthodes sont décrites pour préparer une fonction 1,3-dithiane au sein d'une molécule, cependant seules quelques réactions sont réellement utilisées en chimie de synthèse.

i. Thioacétalisation

En tant que *umpolung* de carbonyle, le 1,3-dithiane peut être obtenu par thioacétalisation catalysée par un acide de Lewis ou de Brönsted d'un dérivé carbonyle **III.31** ou d'un acétal avec le propane dithiol **III.32**.¹⁵⁵ Le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ est l'un des catalyseurs les plus utilisés actuellement,¹⁵⁶ en raison des conditions douces de réaction (Schéma 135).

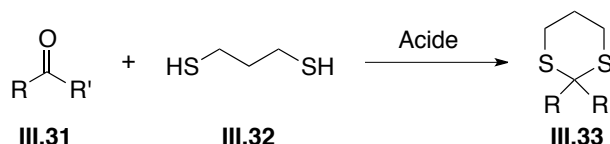


Schéma 135 : Schéma général de thioacétalisation

La thioacétalisation peut se faire sélectivement sur un aldéhyde en présence d'une cétone, par action du SOCl_2 sur SiO_2 .¹⁵⁷

ii. Addition de l'anion lithié du 1,3-dithiane

L'une des méthodes les plus couramment utilisées est l'addition du 2-lithio-1,3-dithiane **III.35**, formé par action du *n*-BuLi sur une solution de dithiane **III.34** dans le THF à -20°C ,¹⁵² sur un électrophile tel qu'un halogénure d'alcane, un tosylate, un époxyde etc. En plus d'incorporer le noyau dithiane au sein de la molécule, cette méthode permet d'homologuer d'un carbone le groupement R (Schéma 136).

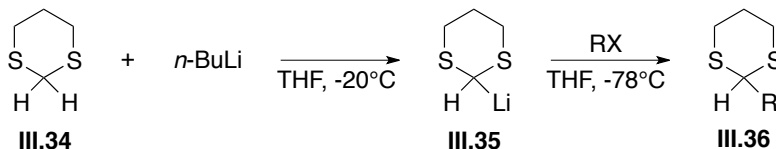


Schéma 136 : Schéma général d'addition du 2-lithio-1,3-dithiane sur un électrophile

La plupart des réactions de fonctionnalisation du dithiane sont évoquées dans le paragraphe §.III.3.3.

¹⁵⁵ a) Ralls, J. W.; Dodson, R. M.; Riegel, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71* (10), 3320-3325. b) Seebach, D.; Erickson, B. W.; Singh, G. *J. Org. Chem.* **1966**, *31* (12), 4303-4304. c) Kumar, V.; Dev, S. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24* (12), 1289-1292.

¹⁵⁶ Marshall, J. A.; Belletire, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12* (13), 871-874.

¹⁵⁷ Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Kimura, T.; Yoshida, T. *J. Org. Chem.* **1986**, *51* (9), 1427-1431.

iii. Méthodes diverses

D'autres méthodes ont été développées, comme cette réaction entre un 1,3-dithia-2-borinane et un acide carboxylique en présence de chlorure d'étain (Schéma 137).¹⁵⁸

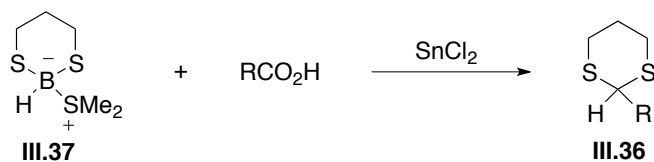


Schéma 137 : Formation d'un 1,3-dithiane à partir d'un acide carboxylique

Des thioéthers, tels que le 1,3-dithiane **III.34**, peuvent également être formés par réaction du propane dithiol avec un 1,1-dihalogénure d'alkyle, catalysé par un métal de transition comme (dppm)PtCl₂ (Schéma 138).¹⁵⁹

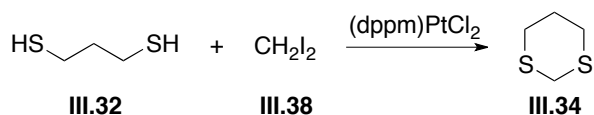


Schéma 138 : Synthèse du 1,3-dithiane à partir du diiodométhane

¹⁵⁸ Kim, S.; Kim, S. S.; Lim, S. T.; Shim, S. C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52* (10), 2114-2116.

¹⁵⁹ Page, P. C. B.; Klair, S. S.; Brown, M. P.; Harding, M. M.; Smith, C. S.; Maginn, S. J.; Mulley, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29* (35), 4477-4480.

III.3.3. Création de la liaison C-C à partir du 1,3-dithiane

Une fois le 1,3-dithiane installé sur la molécule et l'anion lithié formé, de nombreux électrophiles peuvent réagir avec le carbanion pour former une nouvelle liaison carbone-carbone ; cet outil de couplage est largement utilisé par les chimistes dans les voies de synthèse de composés naturels.

i. Réaction avec des halogénures, des sulfonates et des triflates d'alkyles

Les réactions d'alkylation des 1,3-dithianes sont utilisées pour la synthèse de nombreux produits naturels. Les iodo-alkyles et bromo-alkyles primaires sont les réactifs les plus utilisés ; les seuls chlorures d'alkyle utilisés sont benzyliques ou allyliques car plus réactifs. E. Juaristi *et al.* ont rapporté une réaction de substitution entre le 2-lithio-1,3-dithiane et un iodure d'alkyle optiquement actif avec inversion totale de configuration, ce qui suggère un mécanisme de type S_N2 pour les halogénures d'alkyles.¹⁶⁰

L'anion du dérivé de dithiane est généralement préparé à basse température entre -40°C et -78°C dans le THF et l'électrophile est généralement additionné à -78°C.

L'addition du carbanion lithié **III.39** sur des triflates¹⁶¹ et des sulfates¹⁶²⁻¹⁶³ d'alkyles a également été mentionnée dans la littérature (Schéma 139).

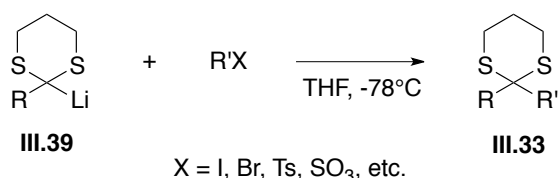


Schéma 139 : Conditions générales d'addition d'un 2-lithio-1,3-dithiane sur un halogénure, triflate ou sulfonate d'alkyle

ii. Réaction avec des époxydes

Les carbinols stéréogènes sont omniprésents dans les molécules naturelles. L'ouverture régiosélective et stéréosélective d'un époxyde par un nucléophile est une voie d'accès très fréquente aux carbinols stéréogènes en chimie de synthèse

¹⁶⁰ Juaristi, E.; Jimenez-Vazquez, H. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (4), 1623-1630.

¹⁶¹ Vakalopoulos, A.; Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.* **2001**, *3* (6), 929-932.

¹⁶² van der Klein, P. A. M.; Boons, G. J. P. H.; Veeneman, G. H.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (40), 5477-5480.

¹⁶³ Richter, P. K.; Tomaszewski, M. J.; Miller, R. A.; Patron, A. P.; Nicolaou, K. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, (9), 1151-1152.

depuis l'avènement des réactions d'époxydations énantiosélectives. L'ouverture des époxydes terminaux par un nucléophile se fait selon une réaction S_N2 , généralement sur le carbone le moins encombré, préservant la stéréochimie du centre portant la fonction alcool (Schéma 140).

Les dérivés de 1,3-dithiane étant des carbonyles masqués, la condensation entre un 2-lithio-1,3-dithiane et un époxyde donne accès à un β -hydroxycarbonyle qui pourra être éventuellement réduit en 1,3-diol *syn* ou *anti*.

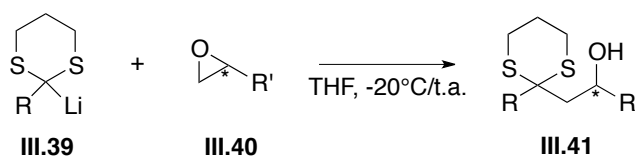


Schéma 140 : Schéma général d'addition d'un 2-lithio-1,3-dithiane sur un époxyde chiral

De façon générale, l'ouverture des époxydes par un 2-lithio-1,3-dithiane se déroule entre -20°C et température ambiante. Il est intéressant de noter que dans le cas d'un halogéno-époxyde **III.42**, l'anion lithié substituera uniquement l'halogène entre -100°C et -20°C (Schéma 141).¹⁶⁴⁻¹⁶⁵

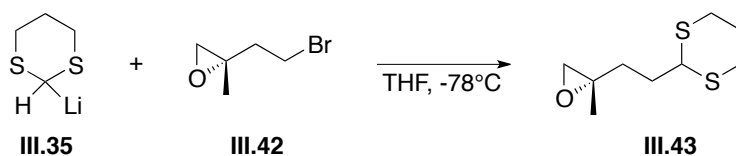


Schéma 141 : Exemple d'addition régiosélective d'un 2-lithio-1,3-dithiane sur un halogéno-époxyde

Une réaction très intéressante, exploitant le réarrangement de Brook¹⁶⁶ dépendante de la nature du solvant, permet, en plus de l'ouverture de l'époxyde par un 2-lithio-2-silyl-1,3-dithiane, la migration du groupement silylé du carbone 2 du dithiane vers l'alcoolate créé (Schéma 142). Généralement, la formation du 2-lithio-2-silyl-1,3-dithiane suivie de l'ouverture de l'époxyde se déroule dans Et_2O à basse température, fournissant l'alcoolate correspondant **III.45**. En présence de HMPA, le réarrangement de Brook se déroule en quelques minutes, fournissant le dithiane- β -alkoxy-silylé **III.46** et régénérant le carbanion au pied du dithiane, qui peut éventuellement attaquer un second électrophile. Ces réactions successives seront traitées lors du §.III.3.3.v. Le réarrangement de Brook est généralement observé dans le cas des α , β et γ -silyl carbinols. Sous certaines conditions, ce réarrangement peut être réversible, et est appelé réarrangement rétro-Brook.

¹⁶⁴ Hungerbühler, E.; Naef, R.; Wasmuth, D.; Seebach, D.; Loosli, H.-R.; Wehrli, A. *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63* (7), 1960-1970.

¹⁶⁵ Braun, M.; Seebach, D. *Chem. Ber.* **1976**, *109* (2), 669-691.

¹⁶⁶ Brook, A. G. *Organosilicon Compounds* **1974**, *7*, 77-84.

La réaction se déroule usuellement avec le 2-*tert*-butyl-diméthylsilyl-1,3-dithiane **III.44**. Les conditions solvant-dépendantes du réarrangement ont été perfectionnées par A.B. Smith (Schéma 142).¹⁶⁷⁻¹⁶⁸

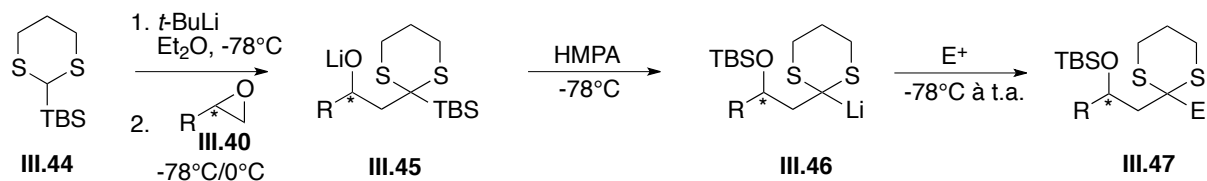


Schéma 142 : Schéma général d'ouverture d'un époxyde suivi d'un réarrangement de Brook

Lors du réarrangement de Brook, l'alcoolate attaque la fonction silylée de façon intramoléculaire passant par l'intermédiaire **III.49**, la liaison oxygène-silicium se forme alors que la liaison carbone-silicium se casse, déplaçant la charge négative sur le carbone. La force motrice de ce réarrangement se situe dans la force de la liaison oxygène-silicium (120-130 kcal/mol) bien supérieure à celle de la liaison carbone-silicium (75-85 kcal/mol) (Schéma 143).¹⁶⁶

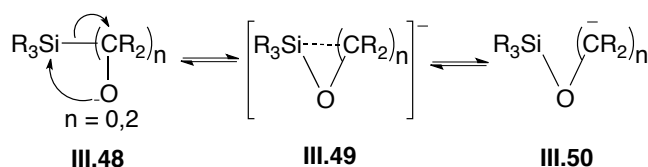


Schéma 143 : Mécanisme général du réarrangement de Brook

Le réarrangement de Brook est possible dans le cas des 1,3-dithianes grâce à la présence des deux sulfures, attracteurs d'électrons, qui facilitent cinétiquement la formation du carbanion. L'utilisation de HMPA est indispensable pour déclencher le réarrangement, il permet la dissociation entre l'alcoolate et l'atome de lithium. Les oxygènes du HMPA basiques, coordinent fortement le cation Li^+ , l'éloignant de l'alcoolate. Le HMPA, extrêmement toxique, peut-être remplacé par la DMPU mais une baisse de rendement est généralement observée.

iii. Réaction avec des dérivés carbonylés

Les 2-lithio-1,3-dithianes peuvent également s'additionner sur des cétones et des aldéhydes, générant ainsi une nouvelle liaison carbone-carbone et un nouveau centre asymétrique (Schéma 144). Ces additions donnent accès à des dérivés α -hydroxycarbonylés après hydrolyse du 1,3-dithiane. L'utilisation de co-solvants comme le HMPA n'est pas nécessaire dans ce type de condensations.

¹⁶⁷ Brook, A. G.; Chrusciel, J. J. *Organometallics* **1984**, 3 (8), 1317-1318.

¹⁶⁸ Smith, A. B.; Boldi, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119 (29), 6925-6926.

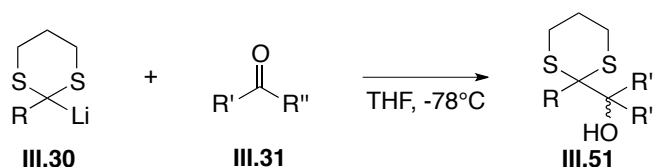


Schéma 144 : Schéma général d'une condensation entre un 2-lithio-1,3-dithiane et un dérivé carbonyle

Dans le cas des cétones α,β -insaturées, le 2-lithio-1,3-dithiane peut s'additionner en position 2 ou 4 en fonction des conditions réactionnelles. Le 2-lithio-1,3-dithiane **III.35** possède une paire d'ion intime et mène généralement au produit d'addition 1,2 également orienté par la coordination de l'atome de lithium avec l'atome d'oxygène. Le rôle du HMPA est alors de créer une paire d'ion lâche, favorisant le produit thermodynamique résultant de l'addition 1,4. Le HMPA peut également être remplacé par la DMPU qui est en général utilisée en plus large excès (Schéma 145).¹⁵⁴⁻¹⁶⁹

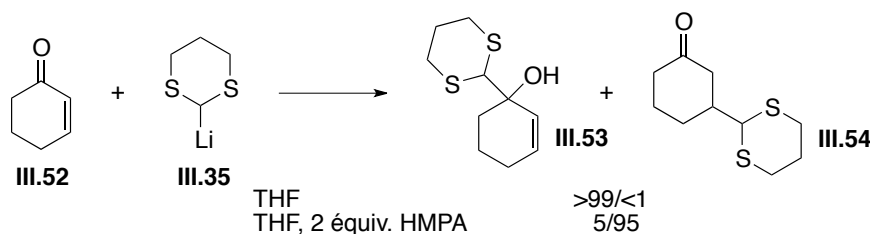


Schéma 145 : Compétition entre addition 1,2 et addition 1,4 de **III.35** sur l'énone **III.52**.

L'addition 1,2 est favorisée dans des solvants peu polaires, à basse température et pour des temps de réaction courts (conditions cinétiques) alors que l'addition 1,4 est favorisée dans des solvants polaires, à hautes températures et pour des temps de réactions plus longs (conditions thermodynamiques).¹⁶⁹ Des contre-exemples ont cependant été rapportés dans la littérature.¹⁷⁰

Des exemples d'acylation de dérivés de 2-lithio-1,3-dithiane avec des esters,¹⁷¹ des amides,¹⁷² des chlorures d'acides¹⁷³ ou le dioxyde de carbone¹⁷⁴ sont également rapportés dans la littérature

¹⁶⁹ Bulman Page, P. C.; van Niel, M. B.; Prodger, J. C. *Tetrahedron* **1989**, *45* (24), 7643-7677.

¹⁷⁰ Dumont, W.; Lucchetti, J.; Krief, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, (2), 66-68.

¹⁷¹ Fukuda, H.; Tetsu, M.; Kitazume, T. *Tetrahedron* **1996**, *52* (1), 157-164.

¹⁷² Khanapure, S. P.; Manna, S.; Rokach, J.; Murphy, R. C.; Wheelan, P.; Powell, W. S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (6), 1806-1813.

¹⁷³ Tyrrell, E.; Skinner, G. A.; Jones, J. *Synlett* **2002**, 1073-1076.

¹⁷⁴ Nicolaou, K. C.; Seitz, S. P.; Sipio, W. J.; Blount, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101* (14), 3884-3893.

iv. Autres réactions

De nombreux autres exemples d'addition de dérivés de 2-lithio-1,3-dithiane sur des électrophiles ont été rapportés dans littérature : aziridinones,¹⁷⁵ nitriles,¹⁷⁶ nitrile oxydes,¹⁷⁷ isocyanides,¹⁷⁸ complexes arène-métal¹⁷⁹ etc. De même, de nombreux systèmes α,β -insaturés sont décrits dans la littérature comme étant des électrophiles susceptibles de réagir avec des anions lithiés de 1,3-dithiane.

v. Réactions successives

Comme énoncé précédemment, les 2-lithio-2-silyl-1,3-dithianes peuvent mener à l'ouverture d'un époxyde énantiomériquement pur, puis l'ajout d'un co-solvant comme le HMPA, conduit au réarrangement de Brook de se produire. Cette migration permet à nouveau d'obtenir un carbanion à la base du dithiane et donc une nouvelle réaction d'addition peut avoir lieu avec un autre électrophile. Les travaux d'A.B. Smith, faisant suite à ceux de Tietze¹⁸⁰ et Oshima,¹⁸¹⁻¹⁸² ont été de réels précurseurs dans ces réactions successives.¹⁶⁸

Ainsi, A.B. Smith réalise la condensation entre le 2-*tert*-butyl-diméthylsilyl-1,3-dithiane **III.44** et les deux époxydes **III.55** et **III.56** avec un rendement excellent sur ces 3 étapes de 65% (Schéma 146).^{183a}

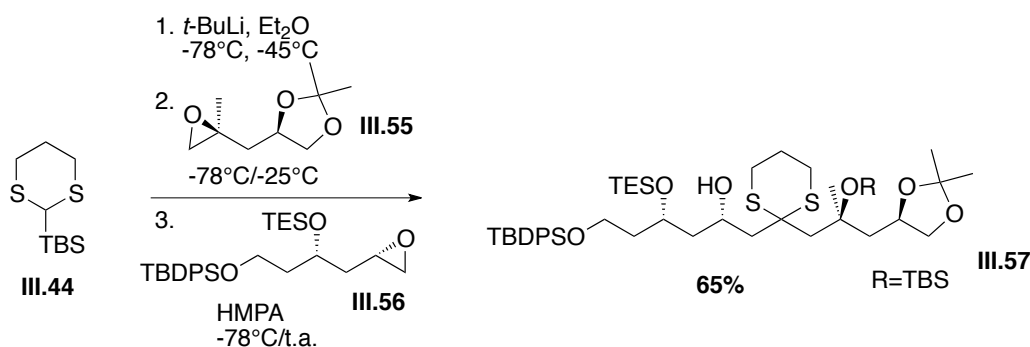


Schéma 146 : Réaction « one pot » de condensation entre un dithiane et deux époxydes

Il est également possible d'ajouter un iodure d'alkyle comme second électrophile¹⁸⁴ par exemple (Schéma 147), mais l'addition d'un carbonyle comme second électrophile est peu rapportée dans la littérature.^{183b}

¹⁷⁵ Talaty, E. R.; Clague, A. R.; Behrens, J. M.; Agho, M. O.; Burger, D. H.; Hendrixson, T. L.; Korst, K. M.; Khanh, T. T.; Kell, R. A.; Dibaji, N. *Synthetic Communications* **1981**, *11* (6), 455-461.

¹⁷⁶ Ogura, K.; Tsuchihashi, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96* (6), 1960-1962.

¹⁷⁷ Yamamori, T.; Adachi, I. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21* (18), 1747-1750.

¹⁷⁸ Khatri, H. N.; Walborsky, H. M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43* (4), 734-736.

¹⁷⁹ Kundig, E. P.; Simmons, D. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, (22), 1320-1322.

¹⁸⁰ Tietze, L. F.; Geissler, J. A.; Gewert, U. J. *Synlett* **1994**, *7*, 511-512.

¹⁸¹ Shinokubo, H.; Miura, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (12), 1951-1954.

¹⁸² Shinokubo, H.; Miura, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron* **1996**, *52* (2), 503-514.

¹⁸³ a) Smith Iii, A. B.; Lin, Q.; Nakayama, K.; Boldi, A. M.; Brook, C. S.; McBriar, M. D.; Moser, W. H.; Sobukawa, M.; Zhuang, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (50), 8675-8678. b) Smith, A. B.; Kim, W.-S.; Wuest, W. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47* (37), 7082-7086

¹⁸⁴ Spangenberg, T.; Aubry, S.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (13), 1782-1785.

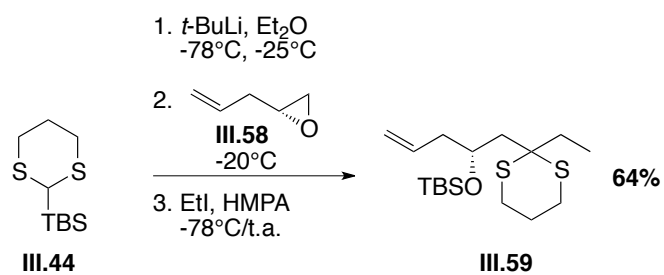


Schéma 147 : Exemple de couplage « one pot » entre un dithiane, un époxyde et un iodure d'alkyle

III.3.4. Hydrolyse du 1,3-dithiane¹⁸⁵

La facilité d'incorporation des 1,3-dithianes, leur grande stabilité dans des conditions acides et basiques et leurs propriétés *umpolung* permettant leur couplage avec des électrophiles en font une fonction de choix lors de synthèses multi-étapes. En revanche, la déprotection des 1,3-dithianes n'est pas toujours facile, comme le prouve le nombre de conditions de déprotection décrites dans la littérature. Aucune méthode de déprotection simple, universelle, peu chère, douce, pouvant s'appliquer à tout type de substrat et impliquant des réactifs non toxiques n'a été développée.

Les méthodes d'hydrolyse des 1,3-dithianes peuvent néanmoins se diviser en 3 catégories : par coordination métallique, par oxydation et par alkylation.

i. Coordination métallique

La majorité des méthodes d'hydrolyse de 1,3-dithiane par coordination métallique s'effectue suivant un mécanisme similaire. Le métal se coordine tout d'abord à un atome de soufre pour former un intermédiaire thio-métallique, suivie par l'addition d'une molécule d'eau ou d'un autre nucléophile oxygéné, le composé disulfure résultant est ensuite éliminé, libérant la fonction carbonyle. Généralement, un équivalent ou plus d'espèce métallique par atome de soufre est nécessaire pour une déprotection efficace.

i.a. Mercure

La première hydrolyse d'un thioacétal en carbonyle a été rapportée par Fisher lors de ses travaux sur le glucose.¹⁸⁶ Depuis l'utilisation de 2 équivalents de HgCl₂ est l'une des méthodes les plus courantes, en raison principalement de son faible coût et de sa polyvalence. L'hydrolyse nécessite 1 équivalent de sel mercurique par atome de soufre, un excès peut provoquer des réactions secondaires alors qu'un défaut ne permet pas une déprotection complète. Afin de limiter l'acidité générée par la réaction, un excès de base faible comme CaCO₃ est additionné dans le milieu réactionnel (Schéma 148).

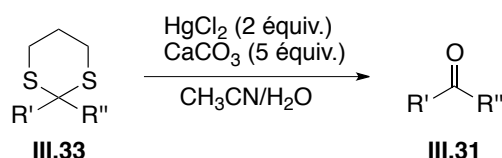
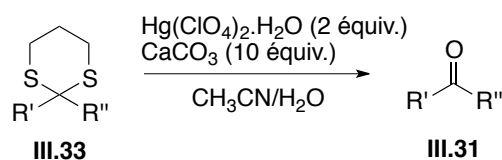


Schéma 148 : Hydrolyse des 1,3-dithianes catalysée par HgCl₂

¹⁸⁵ Burghardt, T. E. *Journal of Sulfur Chemistry* **2005**, 26 (4-5), 411-427.

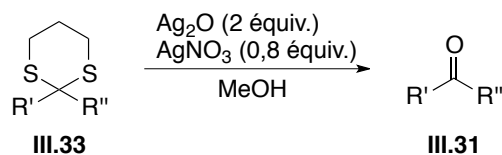
¹⁸⁶ Fischer, E. *Ber.* **1894**, 27 (1), 673-679.

D'autres conditions impliquant du mercure sont rapportées dans la littérature, comme avec l'oxyde de mercure,¹⁸⁷⁻¹⁸⁸ mais une avancée significative a été rapportée par Fujita lors d'une étude des interactions « mou-mou » entre l'atome de soufre et les métaux lourds,¹⁸⁹ impliquant le perchlorate de mercure $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ (Schéma 149). La méthode de Fujita est de plus en plus utilisée, malgré le coût élevé de ce réactif, car plus tolérant à l'égard de nombreux substrats sensibles par rapport à HgCl_2 .¹⁹⁰

Schéma 149 : Hydrolyse des 1,3-dithianes catalysée par $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$

i.b. Autres métaux

Malgré la faible toxicité des sels d'argent comparée à celle des sels de mercure, leur coût élevé est un frein à leur utilisation par les chimistes de synthèse mais peuvent être utilisés pour hydrolyser les dérivés de 1,3-dithiane. Ainsi l'action de l'oxyde d'argent Ag_2O en présence d'une quantité catalytique nitrate d'argent AgNO_3 ¹⁹¹ a été mise au point par Sutherland (Schéma 150).¹⁹²

Schéma 150 : Hydrolyse des 1,3-dithianes catalysée par Ag_2O

Les sels de thallium Tl^{3+} ont également été décrits comme pouvant coordonner les atomes de soufre d'un 1,3-dithiane, menant à son hydrolyse. Ainsi, l'utilisation équimolaire de nitrate de thallium $\text{Tl}(\text{NO}_3)_3$ par atome de soufre permet la déprotection du thioacétal correspondant.

L'utilisation de CAN, probablement *via* un mécanisme d'oxydation, hydrolyse les 1,3-dithianes de substrats sensibles, mais avec des rendements modérés.

¹⁸⁷ Vedejs, E.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1971**, *36* (2), 366-367.

¹⁸⁸ Degani, I.; Fochi, R.; Regondi, V. *Synthesis* **1981**, *1*, 51-53.

¹⁸⁹ Fujita, E.; Nagao, Y.; Kaneko, K. *CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN* **1978**, *26* (12), 3743-3751.

¹⁹⁰ Smith, A. B.; Zhu, W.; Shirakami, S.; Sfougataki, C.; Doughty, V. A.; Bennett, C. S.; Sakamoto, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5* (5), 761-764.

¹⁹¹ Reece, C. A.; Rodin, J. O.; Brownlee, R. G.; Duncan, W. G.; Silverstein, R. M. *Tetrahedron* **1968**, *24* (11), 4249-4256.

¹⁹² Sutherland, J. A.; Sutherland, J. K.; Crowley, P. J. *J. C. Soc., Perkin Transactions 1* **1996**, 349-352.

L'utilisation d'autres sels métalliques a été rapportée dans la littérature, comme le chlorure de cuivre CuCl_2 en présence d'oxyde de cuivre CuO ¹⁹³ ou encore le bromure de zinc ZnBr_2 .¹⁹⁴

¹⁹³ a) Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Furusato, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (24), 8641-8642. b) Suenaga, K.; Araki, K.; Sengoku, T.; Uemura, D. *Org. Lett.* **2001**, *3* (4), 527-529. c) Araki, K.; Suenaga, K.; Sengoku, T.; Uemura, D. *Tetrahedron* **2002**, *58* (10), 1983-1995.

¹⁹⁴ Vakalopoulos, A.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.* **2001**, *3* (14), 2185-2188.

ii. Oxydation

Les méthodes oxydantes d'hydrolyse des 1,3-dithianes utilisent parfois le fait que les sulfoxydes sont de bien meilleurs groupes partants que les sulfures dans des conditions basiques. Malgré le nombre important de procédures disponibles dans la littérature, l'oxydation est peu utilisée lors de synthèses multi-étapes.

ii.a. N-Halogénosuccinimide

E.J. Corey a montré que l'utilisation de N-bromosuccinimide (NBS) menait à une déprotection des 1,3-dithianes. L'utilisation de NBS est compatible avec un grand nombre de substrats sensibles et est beaucoup moins toxique que la majorité des métaux lourds. Cependant, la réaction nécessite un large excès de NBS et de nitrate d'argent AgNO_3 , utilisés pour piéger le brome qui se dégage *in situ*, et rend le procédé coûteux. Un excès de base est également nécessaire afin de garder le milieu réactionnel neutre (Schéma 151).

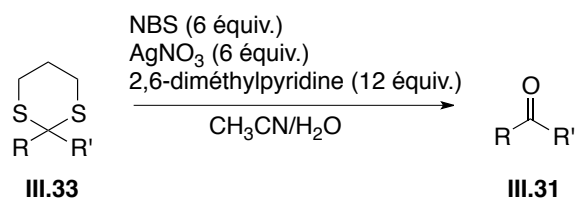


Schéma 151 : Hydrolyse d'un 1,3-dithiane par le NBS

E.J. Corey a également mis en évidence que l'utilisation du N-chlorosuccinimide (NCS) était également possible ; le procédé requiert également AgNO_3 pour capter le chlore qui se forme *in situ*.¹⁹⁵

ii.b. Iode

Les premières hydrolyses à l'iode ont été observées par G.A. Russel et L.A. Ochrymowicz.¹⁹⁶ Alors que l'utilisation de dibrome mène généralement à des produits secondaires, une solution de diiode tamponnée par une base faible, généralement NaHCO_3 , hydrolyse les 1,3-dithianes en carbonyles correspondants (Schéma 152).

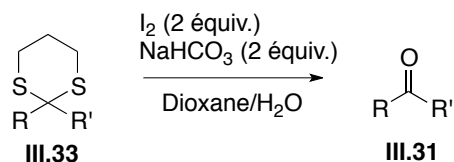


Schéma 152 : Hydrolyse d'un 1,3-dithiane par du diiode

¹⁹⁵ a) Corey, E. J.; Erickson, B. W. *J. Org. Chem.* **1971**, *36* (23), 3553-3560. b) Ramachandran, P. V.; Rudd, M. T.; Burghardt, T. E.; Ram Reddy, M. V. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (24), 9310-9316.

¹⁹⁶ Russell, G. A.; Ochrymowicz, L. A. *J. Org. Chem.* **1969**, *34* (11), 3618-3624.

Beaucoup plus utilisé lors de synthèses, malgré son coût très élevé, le bis-(trifluoroacétoxy)-iodobenzène (PIFA) permet l'hydrolyse de 1,3-dithiane dans des conditions très douces. Cette méthode douce d'hydrolyse développée par G. Stork (Schéma 153)¹⁹⁷ se déroule *via* une attaque nucléophile d'un atome de soufre sur l'iode hypervalent.

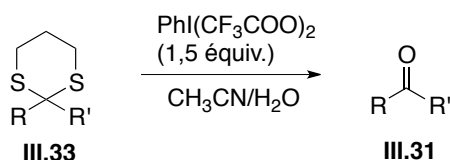


Schéma 153 : Hydrolyse d'un 1,3-dithiane par le PIFA

D'autres méthodes moins utilisées impliquant des composés iodés ont été développées. L'utilisation d'acide periodique,¹⁹⁸ d'IBX ou de periodinane de Dess-Martin permettent l'hydrolyse des 1,3-dithianes.¹⁹⁹

ii.c. Autres agents oxydants

Une liste non-exhaustive d'autres agents oxydants ayant été développés pour permettre la déprotection de 1,3-dithiane peut être citée.

Une oxydation au *m*CPBA des sulfures en sulfoxydes suivie d'un réarrangement de type de Pummerer par action de l'anhydride acétique libérant la fonction carbonyle.²⁰⁰

Une réaction très intéressante, d'un point de vue synthétique, est l'hydrolyse des 1,3-dithianes au DDQ.²⁰¹ La sélectivité de la déprotection des groupements éther de *para*-méthoxybenzyle (PMB) par le DDQ et sa capacité à hydrolyser les 1,3-dithianes pourraient avoir un haut potentiel en chimie de synthèse. Cependant, aucun exemple de déprotection du PMB et hydrolyse du dithiane simultanées n'est décrit dans la littérature.

Une méthode a été développée par G. Solladié utilisant le 2-[(amino-oxy)-sulfonyl]-1,3,5,triméthylbenzène **III.60** (Schéma 154)²⁰² employé avec succès pour des substrats très sensibles, porteurs de polyènes de stéréochimie *trans*.

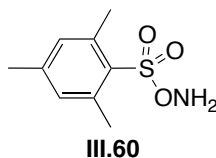


Schéma 154 : Structure du 2-[(amino-oxy)-sulfonyl]-1,3,5,triméthylbenzène

¹⁹⁷ Stork, G.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30 (3), 287-290.

¹⁹⁸ Corey, E. J.; Kang, M. C.; Desai, M. C.; Ghosh, A. K.; Houpis, I. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110 (2), 649-651.

¹⁹⁹ Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2003**, 5 (4), 575-578.

²⁰⁰ Smith, A. B.; Dorsey, B. D.; Visnick, M.; Maeda, T.; Malamas, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108 (11), 3110-3112.

²⁰¹ Tanemura, K.; Dohya, H.; Imamura, M.; Suzuki, T.; Horaguchi, T. *Chemistry Letters* **1994**, 23 (5), 965-968.

²⁰² Solladié, G.; Berl, V. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 568.

En général, tous types de réactifs permettant l'oxydation des atomes de soufre du noyau 1,3-dithiane peuvent mener à son hydrolyse. Des dizaines d'autres méthodes sont décrites dans la littérature, mais généralement peu sont utilisées dans les synthèses multi-étapes.

iii. Alkylation

De façon comparable à l'oxydation, l'alkylation des 1,3-dithianes génère des sels de sulfonium, bien meilleurs groupes partants qu'un sulfure. L'utilisation de l'iodure de méthyle²⁰³⁻²⁰⁴ est l'une des méthodes d'hydrolyse les plus utilisées à cause de son coût peu élevé, de son traitement très facile et de sa faible toxicité (Schéma 155).

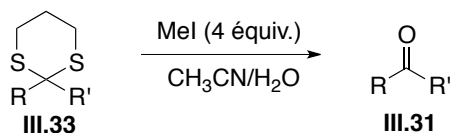


Schéma 155 : Conditions générales d'hydrolyse de 1,3-dithiane par l'iodure de méthyle

D'autres méthodes d'alkylation ont été mises au point : l'utilisation de fluorosulfonate de méthyle²⁰³ et de sel de Meerwein²⁰⁵ a montré des résultats intéressants. Malheureusement ces méthodes sont généralement peu sélectives et donc pas applicables aux molécules polyfonctionnalisées.

²⁰³ Wang Chang, H.-L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13 (19), 1989-1990.

²⁰⁴ Fetizon, M.; Jurion, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, (7), 382-383.

²⁰⁵ Stahl, I. *Synthesis* **1981**, (2), 135-137.

III.3.5. Transformation en autres fonctions

Les 1,3-dithianes peuvent également être transformés en d'autres fonctions que la fonction carbonyle. Peu d'exemples ont été rapportés dans la littérature, mais ces réactions peuvent avoir un certain intérêt synthétique.

i. Désulfuration

Une réaction intéressante est la désulfuration du dithiane, c'est à dire sa réduction, libérant un groupe alkyle CH_2 . Les conditions classiques sont l'utilisation de nickel de Raney sous pression d'hydrogène. Cette réaction peut avoir un grand intérêt synthétique dans le cas où la fonction carbonyle n'est pas nécessaire pour la suite de la synthèse de la molécule (Schéma 156).²⁰⁶

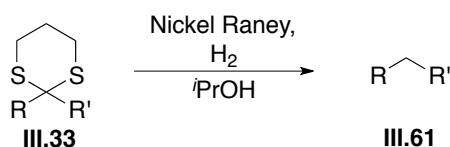


Schéma 156 : Réduction de 1,3-dithianes par désulfuration

ii. Fluoration

Au cours des dernières décennies, le fluor a pris une place prépondérante dans l'industrie pharmaceutique, sublimant la lipophilie et les activités des molécules biologiquement actives. L'équipe de S. Rozen a mis au point une technique au trifluorure de brome BrF_3 , substituant les deux liaisons carbone-soufre par deux atomes de fluor (Schéma 157).²⁰⁷ Ce réactif est peu utilisé en chimie organique, il réagit très violemment avec de nombreux composés organiques comme l'hexane ou l'acétone, et rend sa manipulation compliquée. Cependant, il peut être employé sans risque dans des solvants chlorés.

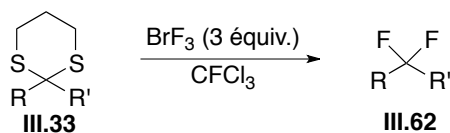


Schéma 157 : Fluoration de 1,3-dithianes

²⁰⁶ Enders, D.; Schüßeler, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43 (19), 3467-3470.

²⁰⁷ Sasson, R.; Hagooly, A.; Rozen, S. *Org. Lett.* **2003**, 5 (5), 769-771.

III.4. Travail effectué

III.4.1. Synthèse de l'alcool III.9

L'alcool **III.9** possédant le centre stéréogène C23 est porteur d'un alcène terminal permettant de réaliser une métathèse croisée avec l'alcène **III.8** et d'une fonction alcool qui sera oxydée en aldéhyde **III.7**. Cet aldéhyde **III.7** sera couplé par la suite avec le dérivé du 1,3-dithiane **III.11** afin d'obtenir le fragment C14-C29 désiré. Cet alcool α -méthylé est synthétisé énantiomériquement pur *via* le sultame d'Oppolzer **III.64** comme auxiliaire chiral (Schéma 158).

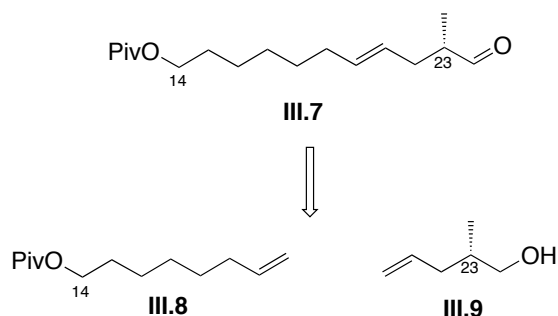


Schéma 158 : Rétrosynthèse de l'aldéhyde **III.7**

Le sultame d'Oppolzer **III.63** a été préparé la première fois à partir de l'acide(-)-camphorsulfonique par W. Oppolzer et M. Vandewalle.²⁰⁸ Ses propriétés d'auxiliaire de chiralité pour la mise en place de groupements alkyles sur un centre prochiral ont été mises en évidence peu de temps après.⁹² A la vue de cette étude d'alkylation asymétrique de N-acylsultames, l'utilisation du (*R*)-(2-butenoyl)-2,10-camphorsultame **III.63**, le sultame d'Oppolzer de configuration *R*, devrait permettre d'induire la configuration du groupement méthyle en C23 par réactions successives avec le chlorure de propionyle et le bromure d'allyle (Schéma 159).

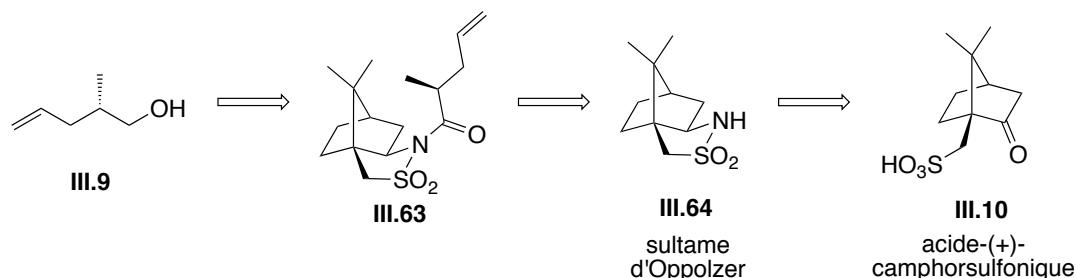


Schéma 159 : Schéma rétrosynthétique de l'alcool **III.9**

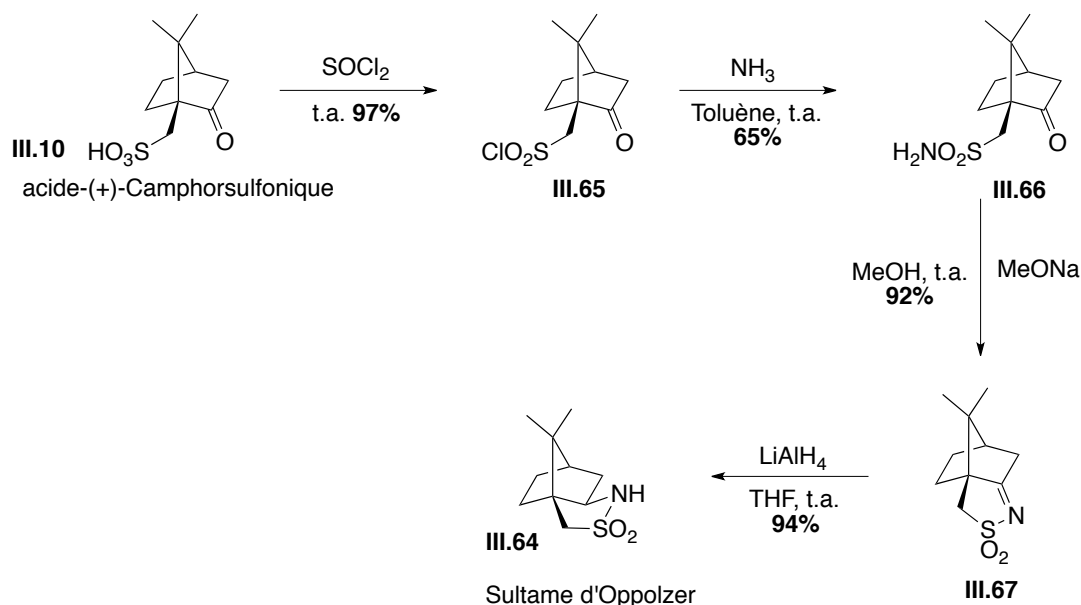
Le sultame d'Oppolzer est un auxiliaire de chiralité très onéreux et nécessite dans notre cas d'être utilisé en quantité importante afin de synthétiser

²⁰⁸ Oppolzer, W.; Vandewalle, M.; Van der Eycken, J.; Vulllioud, C. *Tetrahedron* **1986**, *42* (14), 4035-4043.

une quantité appréciable d'alcool **III.9**. Ainsi sera réalisée une synthèse à grande échelle de ce sultame, **III.64**.

Le sultame est synthétisé à partir de la publication originelle,²⁰⁸ à l'exception de la chloration de l'acide-(+)-camphorsulfonique **III.10**; la réaction avec le pentachlorure de phosphore s'est avérée non-complète et difficile à traiter alors que l'utilisation de chlorure de thionyle sans solvant a largement simplifié le traitement et a donné d'excellents résultats en terme de conversion. Une simple évaporation de l'excès de chlorure de thionyle suivie d'une recristallisation donne le chlorure de sulfonyle **III.65** avec un rendement de 97% (schéma 159).

La sulfonamine **III.66** est obtenue par action d'ammoniac gazeux sur le chlorure de sulfonyle **III.65** dans le toluène avec un rendement de 65%, **III.66** n'étant pas soluble dans le toluène. Après barbotage de l'ammoniac, la solution est filtrée et l'opération est renouvelée directement sur les eaux mères jusqu'à ce que le précipité n'apparaisse plus. L'action d'une base forte, le méthanolate de sodium, fournit la sulfonimine cyclique **III.67** après recristallisation avec un rendement de 92% et sa réduction au LiAlH_4 donne accès au sultame d'Oppolzer **III.64** avec un rendement de 94%. Ainsi le sultame d'Oppolzer a pu être synthétisé à partir de l'acide-(+)-camphorsulfonique en 4 étapes avec un rendement global de 55% (Schéma 160).



Cette synthèse a été effectuée sur une grande quantité (à partir de 120g, d'acide-(+)-camphorsulfonique) et tous les composés sont purifiés par recristallisation. Une fois le sultame **III.64** obtenu en quantité suffisante, il est déprotoné par NaH et le chlorure de propionyle est additionné. Le centre asymétrique porteur du méthyle en C23 est introduit lors de l'étape suivante, par

action du NaHMDS puis du bromure d'allyle. Après recristallisation, le rapport diastéréoisomérique est supérieur à 98/2, le rendement peut être augmenté jusqu'à 80% en chromatographiant les eaux mères (Schéma 161).

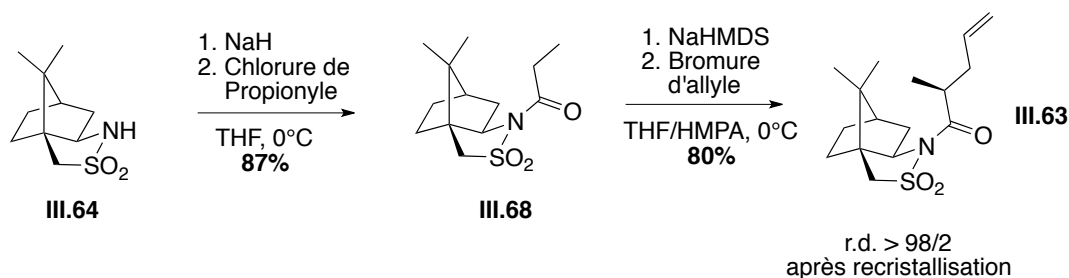


Schéma 161 : Synthèse de la sulfonamide **III.63**

L'excès diastéréoisomérique provient de la géométrie *Z* des énolates d'amide et de la chélation du cation sodium avec l'atome d'oxygène de l'énolate ainsi qu'avec un atome d'oxygène de la sulfone, ce qui encombre la face avant de l'énolate. L'électrophile est alors additionné majoritairement par la face arrière Re de l'intermédiaire **III.69** (Schéma 162).⁹²

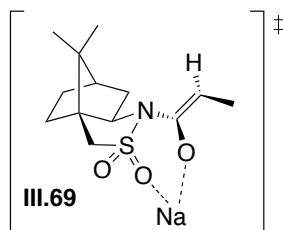


Schéma 162 : Conformation de l'énolate intermédiaire

Une fois obtenue, la sulfonamide α -méthylée est réduite, libérant l'alcool **III.9** isolé par distillation avec un rendement de 75% et régénérant le sultame **II.64** à hauteur de 70% (Schéma 163). La configuration absolue de l'alcool a pu être démontrée par mesure de son pouvoir rotatoire.²⁰⁹ La volatilité de l'alcool **III.9** impose de travailler avec des quantités importantes de **III.63** afin de faciliter la distillation de **III.9**.

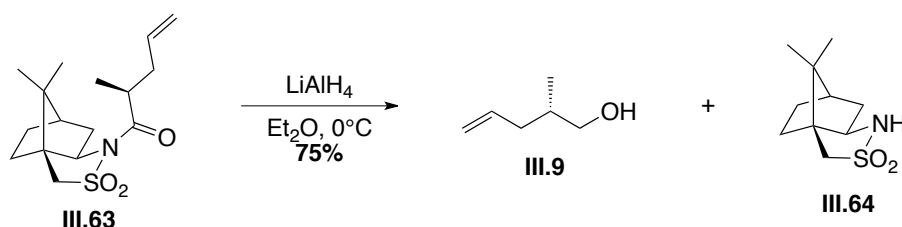


Schéma 163 : Réduction de la sulfonamide **III.63**

Ainsi l'alcool **III.9** a pu être obtenu à partir de l'acide-(+)-camphorsulfonique *via* le sultame d'Oppolzer en 7 étapes avec un rendement global de 37%. Grâce au noyau camphre de tous les intermédiaires, chaque

²⁰⁹ Evans, D. A.; Bender, S. L.; Morris, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (8), 2506-2526.

composé est purifié par recristallisation ce qui permet de travailler plus facilement sur de grandes quantités. Cette séquence a permis la synthèse de trois grammes d'alcool **III.9**.

III.4.2. Métathèse croisée

L'alcool **III.9** en main, la synthèse du second synthon de la métathèse croisée débute à partir de l'octane-1,7-diène qui sera mono-oxydé et la fonction hydroxyle résultante protégée.

i. Oxydation de l'octanediène

L'oxydation de l'octan-1,7-diène ne peut pas s'effectuer par l'oxydation d'un borane après hydroboration, procédé classique d'oxydation des doubles liaisons terminales, car l'oxydation avec le peroxyde d'hydrogène est incompatible avec la présence d'une seconde double liaison terminale au sein de la molécule.

Une mono-hydroalumination, par action du DIBAL-H et catalysée par le tétrachlorure de zirconium, suivi par un traitement à l'oxygène et une hydrolyse par un acide fort permet la mono-oxydation de l'octane-1,7-diène.²¹¹ Le DIBAL-H s'additionne sur le tétrachlorure de zirconium créant l'hydrure réactif intermédiaire **III.70** qui pourra s'additionner sur la double liaison terminale, transférant l'hydrure sur le carbone le plus encombré, le zirconium se liant au carbone le plus accessible. Le tétrachlorure de zirconium est régénéré donnant le composé organo-aluminium **III.73** par transmétallation de l'atome de zirconium par l'atome d'aluminium au niveau du carbone terminal. Un traitement à l'oxygène du milieu réactionnel incorpore un atome d'oxygène dans la liaison carbone-aluminium, puis un traitement à l'acide sulfurique hydrolyse la liaison oxygène-aluminium pour conduire à l'alcool **III.74** (Schéma 164).

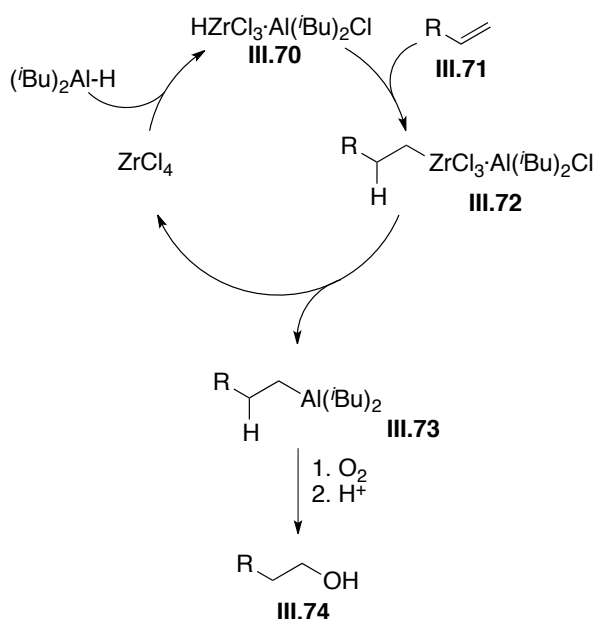
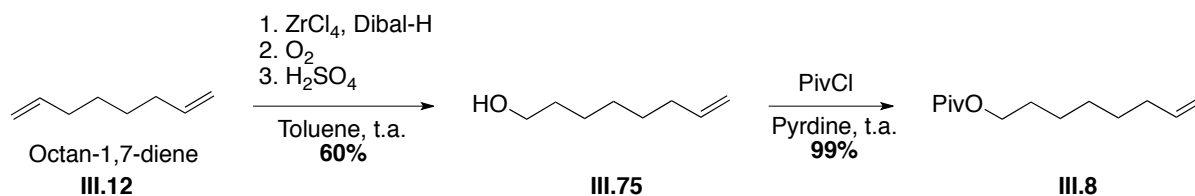


Schéma 164 : Mécanisme de la mono-hydroalumination du diène **III.71**²¹⁰

²¹⁰ Sato, F.; Sato, S.; Sato, M. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *122* (2), C25-C27.

L'octane-1,7-diène est alors oxydé par hydroalumination pour donner l'alcool **III.75** avec un rendement modéré, inférieur à celui de la littérature (74%²¹¹) ; la réaction n'est pas totale, une quantité non négligeable de diène est récupérée lors de la distillation. Cependant, la réaction peut s'effectuer sur plusieurs dizaines de grammes ce qui permet de contrebalancer ce rendement moyen. La fonction alcool est ensuite protégée par un ester de pivaloyle **III.8** dans des conditions classiques (Schéma 165).²¹²

Schéma 165 : Synthèse du composé **III.8**

²¹¹ Ishmuratov, G.; Yakovleva, M.; Tambovtsev, K.; Legostaeva, Y.; Kravchenko, L.; Ishmuratova, N.; Tolstikov, G. *Chemistry of Natural Compounds* **2008**, *44* (1), 74-76.

²¹² Robins, M. J.; Hawrelak, S. D.; Kanai, T.; Siefert, J. M.; Mengel, R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44* (8), 1317-1322.

ii. Métathèse croisée entre III.8 et III.9ii.a. Généralités

Depuis la découverte des catalyseurs au molybdène et au ruthénium au début des années 1990, la métathèse croisée est devenu un outil usuel pour la synthèse d'oléfines substituées à partir d'alcènes plus simples et a connu un réel essor lors du développement de catalyseurs de métathèses (Schéma 166) offrant des activités variées, tel le catalyseur de Grubbs première génération **III.76**,²¹³ le catalyseur de Grubbs seconde génération **III.77**,²¹⁴ le catalyseur de Schrock **III.79**²¹⁵ ou encore le catalyseur d'Hoveyda-Grubbs **III.78**.²¹⁶

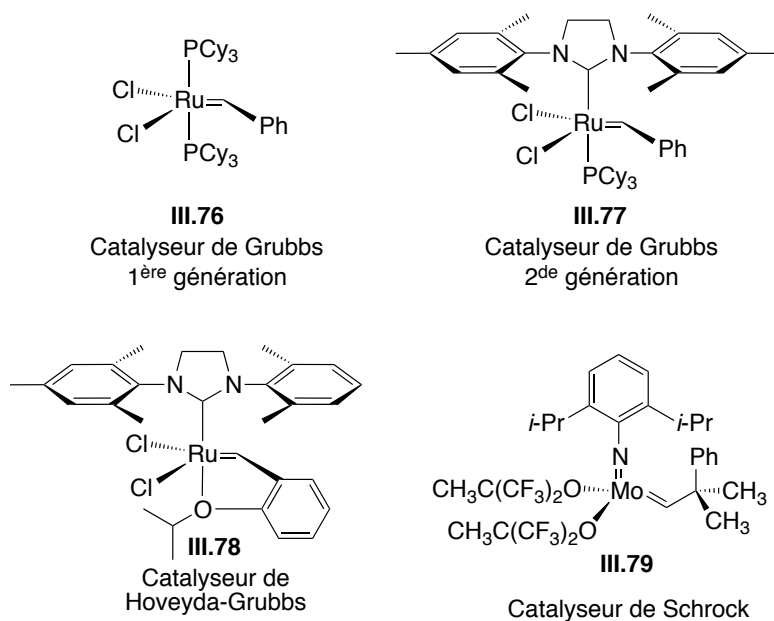


Schéma 166 : Structure de différents catalyseurs de métathèse

²¹³ a) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34* (18), 2039-2041. b) Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (1), 100-110. c) Belderrain, T. R.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **1997**, *16* (18), 4001-4003.

²¹⁴ a) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1* (6), 953-956. b) Sanford, M. S.; Love, J. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (27), 6543-6554.

²¹⁵ a) Bazan, G. C.; Khosravi, E.; Schrock, R. R.; Feast, W. J.; Gibson, V. C.; O'Regan, M. B.; Thomas, J. K.; Davis, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (23), 8378-8387. b) Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (10), 3875-3886. c) Bazan, G. C.; Oskam, J. H.; Cho, H. N.; Park, L. Y.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (18), 6899-6907.

²¹⁶ Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (34), 8168-8179.

La métathèse croisée de deux oléfines terminales permet leur couplage. Deux aspects sont à maîtriser lors d'une métathèse croisée : l'efficacité de la métathèse croisée et sa sélectivité (Schéma 167).²¹⁷

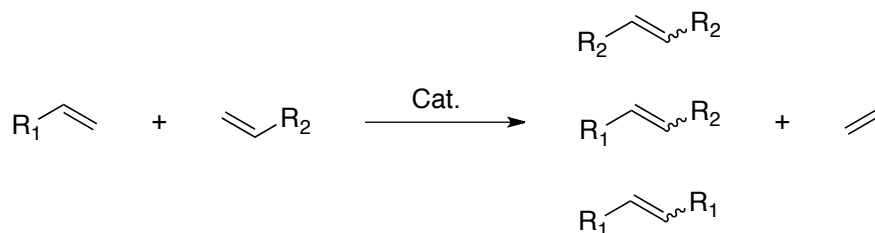


Schéma 167 : Réaction générale de métathèse croisée entre deux oléfines terminales

R.H. Grubbs a établi les principes généraux de la métathèse croisée, basés sur la capacité des oléfines à s'homodimériser,²¹⁸ permettant ainsi d'adapter les conditions et le catalyseur à utiliser. Ainsi, les oléfines sont classées en quatre catégories :

- Type I : homodimérisation rapide
- Type II : homodimérisation lente
- Type III : non-homodimérisable
- Type IV : oléfines inertes en métathèse croisée

Chaque catalyseur de métathèse possède son propre classement d'oléfine, cependant, quel que soit le catalyseur utilisé, les oléfines terminales comme **III.8** et **III.9** sont de type I, ce qui engendre une répartition de métathèse croisée purement statistique.

Pour une répartition statistique, la métathèse croisée est en compétition avec l'homodimérisation, l'excès d'une des deux oléfines plafonne le rendement maximal de métathèse croisée (Schéma 168).

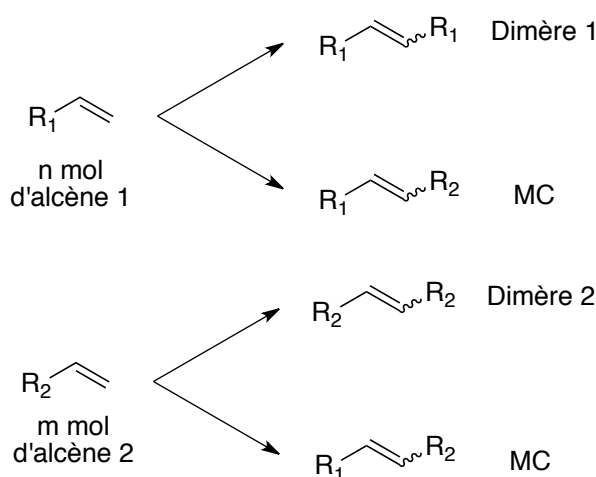


Schéma 168 : Répartition d'une métathèse croisée statistique

²¹⁷ Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42* (17), 1900-1923.

²¹⁸ Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (37), 11360-11370.

L'analyse statistique montre que pour une réaction de métathèse croisée entre n mol d'alcène 1 et m mol d'alcène 2, la répartition statistique se fait de la façon suivante :

- nombre de mol de dimère 1 = $\frac{n \times n}{2(n+m)}$
- nombre de mol de dimère 2 = $\frac{m \times m}{2(n+m)}$
- nombre de mol de MC = $\frac{m \times n}{n+m}$

Ceci permet de calculer le rendement maximal de métathèse croisée théorique (Tableau 10), en fonction de l'excès de l'une des oléfines, résultats confirmés par R.H. Grubbs.²¹⁸

R1:R2	rendement maximal de métathèse croisée
1:1	50%
2:1	67%
3:1	75%
4:1	80%
5:1	83%
10:1	91%
20:1	95%

Tableau 10 : Rendement maximal de métathèse croisée en fonction de l'excès d'une oléfines

Ces résultats montrent clairement que le rendement maximal de métathèse croisée est très vite plafonné aux alentours de 80%, et de très larges excès sont nécessaires afin d'atteindre des rendements élevés. En termes de rentabilité de la réaction, le rendement maximal doit être pris en compte, mais également le coût de l'oléfine mise en excès.

ii.b. Résultats

L'oléfine mise en excès lors de la métathèse croisée a été **III.8**, composé le moins évolué et le plus facile d'accès. Quel que soit le catalyseur, les deux oléfines appartiennent aux oléfines de type I, le catalyseur n'aura que peu d'impact sur les performances de cette métathèse ; le catalyseur de Grubbs de seconde génération, le plus usuel pour ce type de métathèse, a été utilisé (Schéma 169 et Tableau 11).

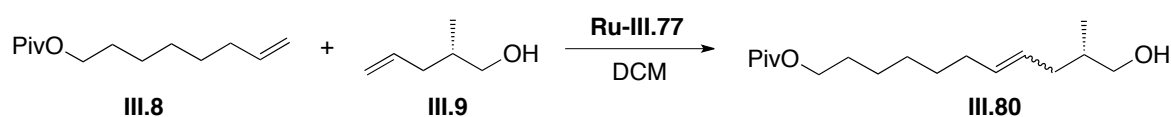


Schéma 169 : Synthèse de **III.80**

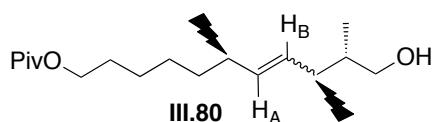
Entrée	Equiv. III.9	Equiv. III.8	Equiv. Ru-III.77	Solvent / température	Temps	Rdt	E/Z
1	1	3	0.05	DCM r.t.	12h	60%	4.6/1
2	1	1	0.05	DCM r.t.	12h	33%	5/1
3	1	3	0.05	DCM, reflux	12h	55%	1/1
4	1	3	0.01	DCM r.t.	36h	40%	14/1
5	1	5	3x0.005	DCM r.t.	7 jours	68%	16/1

Tableau 11 : Conditions réactionnelles de métathèse croisée.

Les résultats de couplage par métathèse croisée montrent bien l'influence de l'excès d'une des deux oléfines, un rendement maximum de 68% est obtenu pour un rapport **III.9/III.8** de 1:5.

La double liaison résultant de la métathèse sert ensuite à installer le diol-1,2 *syn* par dihydroxylation de Sharpless,⁵⁷ pour laquelle la configuration *E* de la double liaison est essentielle. La formation de la double liaison *E* est thermodynamiquement favorisée, ralentir la réaction de métathèse la favorisera. Les facteurs influençant la vitesse de réaction sont principalement la température, la concentration des réactifs et la quantité de catalyseur. L'essai 5, réalisé à température ambiante, hautement dilué et par addition de très faible quantité de catalyseur sur 3 fois en six jours, pour un temps total de réaction d'une semaine, permet d'atteindre un rapport *E/Z* de 16/1.

La stéréochimie de la double liaison de **III.80** a pu être déterminée après irradiation en RMN ¹H des protons en α de la double liaison ; les deux protons vinyliques n'étant plus couplés qu'entre eux (Schéma 170).

Schéma 170 : Irradiation en RMN ¹H de **III.80**

L'irradiation permet d'isoler le système AB des protons vinyliques, et ainsi de calculer la constante de couplage ³J_{HA-HB} permettant de déterminer la configuration de la double liaison ; ³J_{HA-HB} = 7-12 Hz pour une géométrie *Z* et ³J_{HA-HB} = 13-18 Hz pour une géométrie *E*. Ainsi, dans le cas de **III.80** ³J_{HA-HB} = 15,2 Hz démontre la configuration *E* de la double liaison de l'isomère majoritaire (Figure 3).

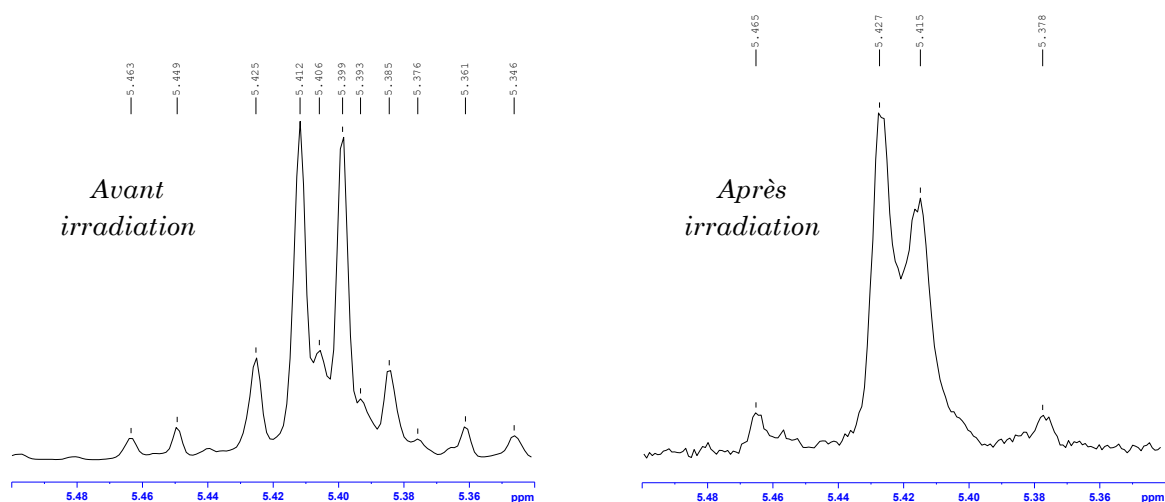


Figure 3 : Spectre 400 MHz RMN 1H des protons vinyliques avant et après irradiation

La métathèse croisée entre **III.9** et **III.8** a ainsi fourni les résultats escomptés, un rendement correct de 68% (soit 82% du rendement maximal, théoriquement de 83%) et un excellent ratio *E/Z* de 16/1 déterminé sur le spectre RMN ¹H. La faible quantité de catalyseur, ajouté sur plusieurs jours, nous a permis d'améliorer la stéréosélectivité de la réaction mais empêche certainement la réaction d'être complète.

ii.c. Oxydation

Une fois le produit de métathèse croisée **III.80** obtenu, la fonction alcool doit être oxydée en aldéhyde afin de pouvoir subir l'attaque nucléophile d'un anion de 2-lithio-1,3-dithiane.

Une oxydation à l'acide-2-iodoxybenzoïque (IBX) a tout d'abord été effectuée. L'IBX peut-être obtenu par oxydation de l'acide-2-iodobenzoïque par l'oxone dans l'eau,²¹⁹ procédé plus sûr que celui utilisant du bromate de potassium et de l'acide sulfurique (Schéma 171).²²⁰

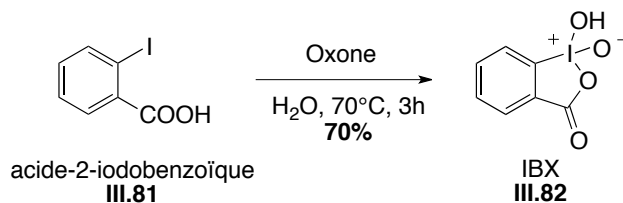
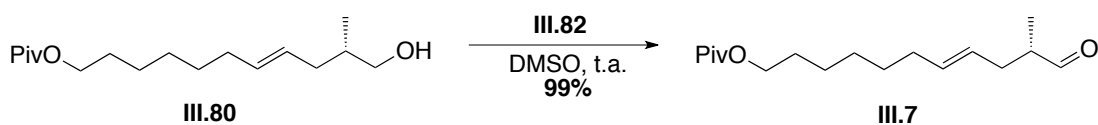


Schéma 171 : Synthèse de l'IBX en condition douce

La fonction alcool de **III.80** est alors oxydée par l'IBX **III.82** préalablement synthétisé avec d'excellents rendements (Schéma 172).

²¹⁹ Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (12), 4537-4538.

²²⁰ Boeckman, R. K. J.; Shao, P.; Mullins, J. J. *Organic Syntheses* **2000**, *77*, 141.

Schéma 172 : Oxydation de **III.80** en aldéhyde **III.7** par action de l'IBX

Le mécanisme admis de l'oxydation des alcools primaires et secondaires par l'IBX veut que la fonction alcool s'additionne sur l'iode hypervalent tout en éliminant une molécule d'eau, puis le carbonyle est éliminé tout en réduisant l'iode **III.83** (Schéma 173).²²¹

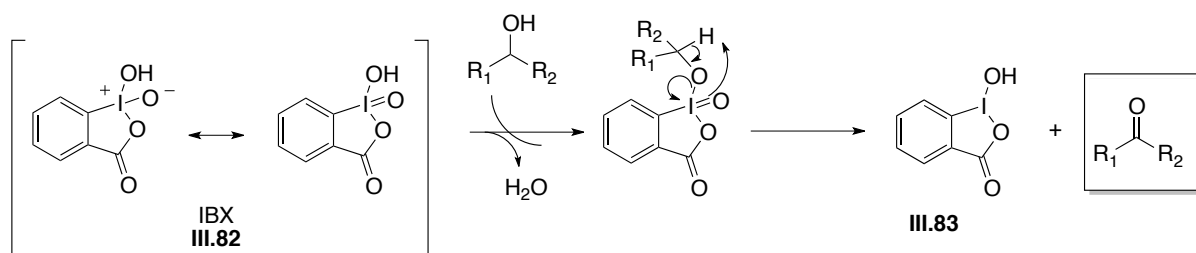
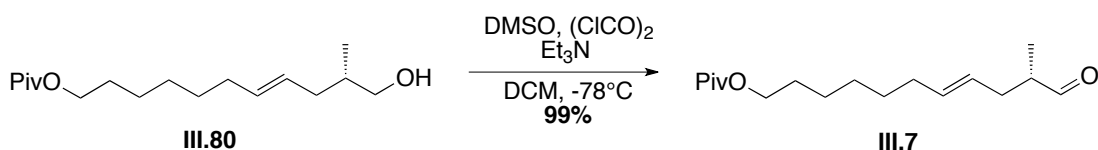


Schéma 173 : Mécanisme d'oxydation des alcools en cétones par l'IBX

Cependant cette voie d'oxydation de l'alcool **III.80** a été abandonnée à cause du haut taux d'hydratation de l'aldéhyde suite au traitement aqueux et à la chromatographie nécessaire. Une co-évaporation au benzène n'a pas permis de réduire le taux d'hydratation de l'aldéhyde en dessous de 15%.

Plusieurs méthodes permettent d'oxyder un alcool primaire en aldéhyde en absence d'eau. L'utilisation onéreuse d'IBX ou de DMP supporté aurait pu être une solution, mais l'oxydation de Swern a plutôt été choisie. D. Swern a rapporté que le traitement du DMSO par l'anhydride trifluoroacétique (TFAA) formait le trifluoroacétate de trifluoroacétoxydiméthylsulfonium qui permettait l'oxydation des alcools primaires et secondaires en aldéhydes ou cétones correspondants.²²² Par la suite il a été montré que le chlorure d'oxalyle, le plus utilisé actuellement, était plus réactif que le TFAA.⁸⁵⁻²²³

L'oxydation de Swern permet de travailler en milieu anhydre. Une simple filtration sur silice suffit à éliminer le chlorhydrate de triéthylammonium. L'oxydation de **III.80** suivie de quatre co-évaporations au benzène sec fournit l'aldéhyde **III.7** avec d'excellents rendements et un faible taux d'hydratation visible par RMN (Schéma 174).

Schéma 174 : Oxydation de Swern de **III.80**

²²¹ Su, J. T.; Goddard, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (41), 14146-14147.

²²² Omura, K.; Sharma, A. K.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41* (6), 957-962.

²²³ Huang, S. L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43* (23), 4537-4538.

III.4.3. Synthèse du dithiane III.11 et couplage avec l'aldéhyde III.83

Parallèlement à la synthèse de l'aldéhyde **III.7**, la synthèse du dérivé du 1,3-dithiane **III.11** a été mise au point.

Comme énoncé précédemment, l'addition de l'anion lithié du 2-*tert*-butyl-1,3-dithiane **III.44** peut mener à des réactions successives mettant en jeu deux électrophiles différents et le réarrangement de Brook. La séquence envisagée serait alors l'ouverture d'un époxyde **III.14** par l'anion lithié **III.84** suivi du réarrangement de Brook après ajout de HMPA et de l'addition de l'aldéhyde **III.7** pour fournir le produit de couplage **III.87** (Schéma 175).

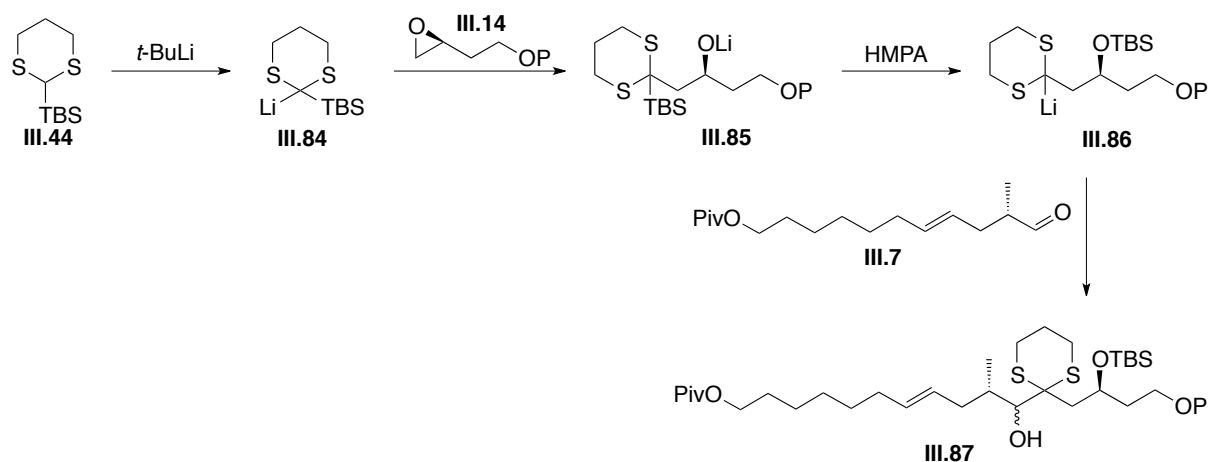


Schéma 175 : Couplage de double addition successive envisagé

Les réactions successives après l'ouverture d'un époxyde par le carbanion **III.84** sont largement décrites dans la littérature, notamment avec un époxyde ou un halogénure d'alkyle comme second électrophile. Cependant peu d'exemples sont décrits l'utilisation d'un aldéhyde comme second électrophile.^{183b}

La synthèse de l'époxyde **III.14** porteur du centre stéréogène C27 sera réalisée en utilisant un sulfoxyde comme inducteur de chiralité ou à partir de l'acide-*L*-malique.

i. Synthèse de l'époxyde utilisant un sulfoxyde comme auxiliaire de chiralité

A partir de la β -propiolactone **III.89**, le centre stéréogène C27 serait issu d'une réduction diastéréosélective d'un β -céto sulfoxyde énantiomériquement pur, et la fonction sulfoxyde serait éliminée après réduction et alkylation, permettant la formation de l'époxyde **III.14** (Schéma 176).

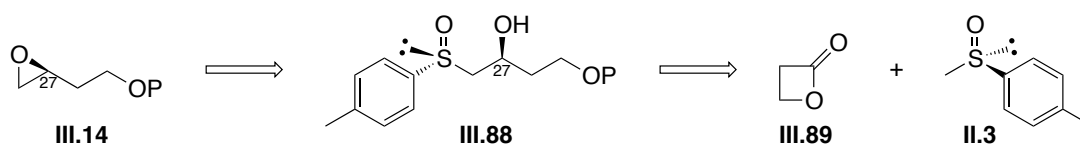


Schéma 176 : Rétrosynthèse envisagée pour la synthèse de l'époxyde **III.14**

i.a. Introduction du sulfoxyde et réduction diastéréosélective

La première étape de la synthèse de l'époxyde est l'ouverture de la β -propiolactone **III.89** par l'anion lithié du méthyl-*para*-tolylsulfoxyde **II.3**. Cette réaction a déjà été étudiée au laboratoire sur les lactones à 5 et 6 chaînons pour préparer des β -céto sulfoxydes.²²⁴ Dans le cas de la β -propiolactone **III.89**, deux sites électrophiles, un dur en α et un mou en β , peuvent mener à deux ouvertures de cycles différentes (Schéma 177).²²⁵

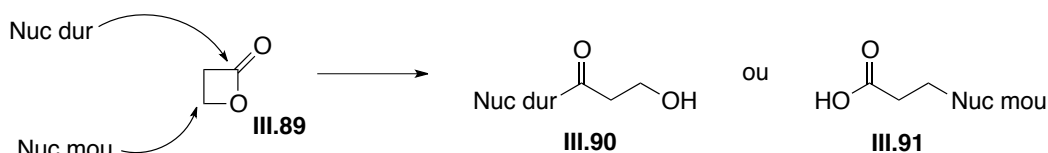


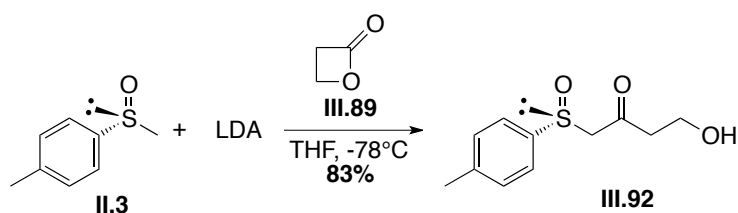
Schéma 177 : Possibilités d'ouverture de la β -propiolactone

L'anion lithié du sulfoxyde **II.3** est un nucléophile dur et devrait mener uniquement à l'ouverture en α de la β -propiolactone **III.89**. Effectivement, l'ouverture de la lactone s'effectue uniquement en α , aucune trace d'acide n'est observée dans le brut réactionnel, donnant accès au sulfoxyde **III.92** (Schéma 178). 2 équivalents de **II.3** et de LDA sont utilisés en raison de l'acidité des protons en α des fonctions sulfoxydes et des cétones. **III.92** est un composé extrêmement polaire et difficile à purifier par chromatographie, faisant grandement chuter le rendement. Les meilleurs résultats ont été obtenus lors de purifications sur silice démétaillée.²²⁶

²²⁴ Lanners, S.; Khiri, N.; Solladié, G.; Hanquet, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (4), 619-622

²²⁵ Jedlinski, Z.; Kowalczyk, M. *Macromolecules* **1989**, *22* (8), 3242-3244.

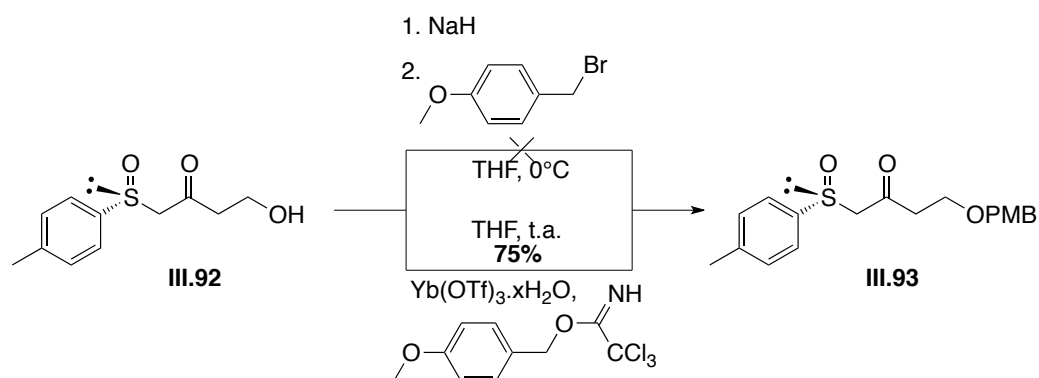
²²⁶ Hubbard, J. S.; Harris, T. M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2566.

Schéma 178 : Ouverture de la β -propiolactone **III.92** par l'anion lithié de **II.3**

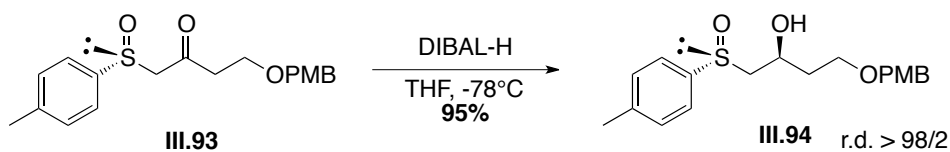
La fonction hydroxyle terminale doit ensuite être protégée pour la suite de la synthèse. Cette protection doit être orthogonale au pivaloate en position C14 et aux autres protections de fonctions envisagées pour les fonctions hydroxyles de la chaîne, à savoir des *tert*-butyl-diméthylsilyles (TBS). Une protection par un PMB semble tout à fait appropriée.

Une première protection, à l'aide d'hydrure de sodium et du bromure du *para*-méthoxybenzyle **III.90**, préalablement synthétisé par action du tribromure de phosphore sur l'alcool *para*-méthoxybenzylique, n'a pas fourni le composé **III.89** attendu, mais un mélange complexe dû à l'acidité des protons en α du sulfoxyde (Schéma 179).

Les réactions de protection par les trichloroacétamides sont des conditions réactionnelles beaucoup plus douces. Elles peuvent être catalysées soit par un acide, couramment l'acide triflique, ou par un acide de Lewis, communément le triflate d'ytterbium hydraté ou anhydre. Ainsi la fonction alcool a été protégée en présence de triflate d'ytterbium hydraté par le trichloroacétamide de *para*-méthoxybenzyle, préparé par action de l'hydrure de sodium et de trichloroacétonitrile sur l'alcool *para*-méthoxybenzylique (Schéma 179).

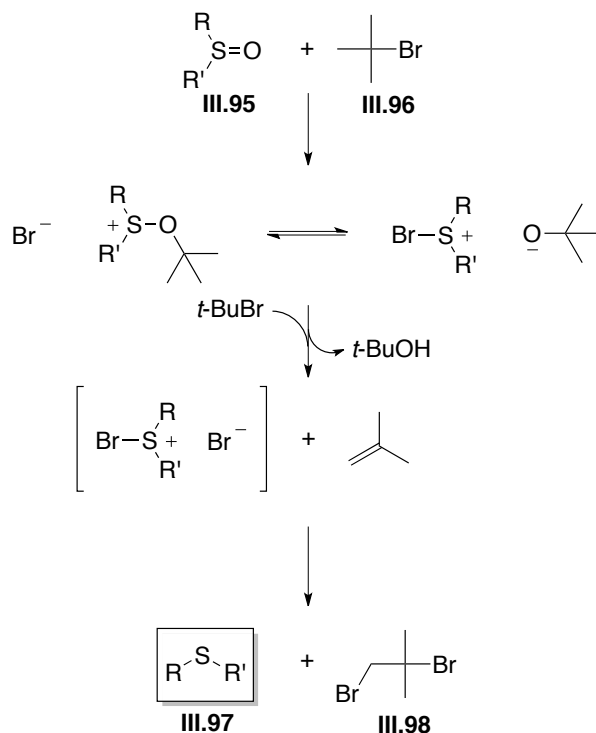
Schéma 179 : Protection de la fonction hydroxyle de **III.92**

De façon identique à la stratégie précédente (chapitre 2), le β -cétoalcoyle **III.93** est réduit diastéréosélectivement par action du DIBAL-H avec un excellent rapport diastéréoisomérique, supérieur à 98/2, un seul diastéréomère est obtenu (Schéma 180).

Schéma 180 : Réduction diastéréosélective du β-cétosulfoxyde **III.93**

i.b. Réduction de la fonction sulfoxyde

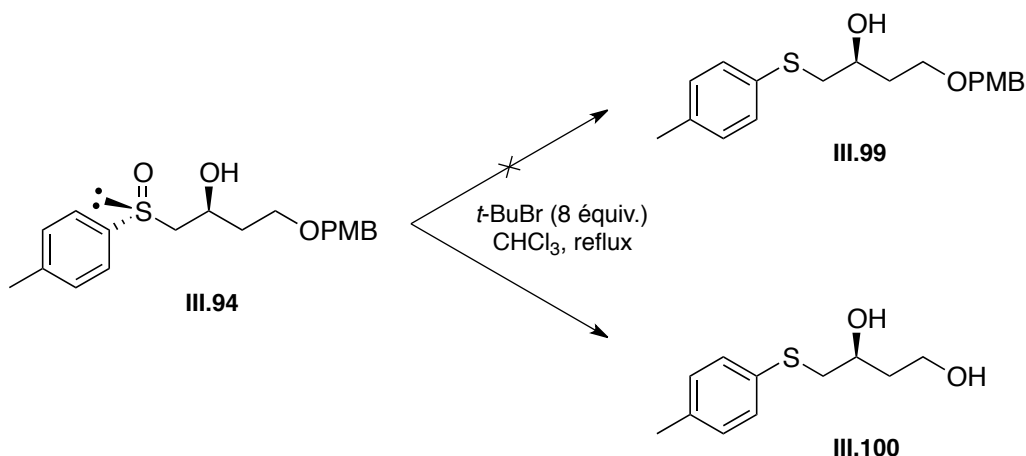
L'étape suivante de la synthèse est la réduction de la fonction sulfoxyde de **III.94** en thioéther. Une des méthodes les plus douces et les plus utilisées est la réduction par le bromure de *tert*-butyle²²⁷ qui a déjà été utilisée avec succès pour la réduction de β-hydroxysulfoxydes.²²⁸ Le mécanisme de réduction montre le besoin d'utiliser le bromure de *tert*-butyle en excès ; tous les sous-produits formés ainsi que l'excès de bromure de *tert*-butyle sont volatils et donc éliminés lors du traitement de la réaction (Schéma 181).

Schéma 181 : Mécanisme de réduction des sulfoxydes en thioéthers par *t*-BuBr

Ces conditions appliquées à notre substrat **III.94** n'ont pas donné les résultats escomptés. En effet, l'excès de bromure de *tert*-butyle, en plus de réduire la fonction sulfoxyde, déprotège le groupement PMB, menant au diol **III.100** (Schéma 182).

²²⁷ Tenca, C.; Dossena, A.; Marchelli, R.; Casnati, G. *Synthesis* **1981**, (2), 141-142.

²²⁸ Solladié, G.; Hutt, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28 (7), 797-800.


 Schéma 182 : Echec de la réduction de **III.94** par le *t*-BuBr

Les déprotections des groupements PMB par le *t*-BuBr ne sont pas décrites dans la littérature. Une étude plus approfondie a démontré que ces conditions mènent bel et bien à la déprotection de groupements PMB et est consignée dans l'annexe de ce travail.

La fonction sulfoxyde a donc dû être réduite en utilisant d'autres conditions douces. L'utilisation du trichlorosilane **III.101** est très respectueuse des molécules sensibles et s'applique uniquement aux fonctions sulfoxydes portant au moins un substituant aromatique. Le trichlorosilane **III.101** donne avec les sulfoxydes aliphatiques un mélange de thioéthers et de thioacétals.²²⁹ Le mécanisme de réduction est similaire à celui de la réduction des phosphines oxydes (Schéma 183).²³⁰

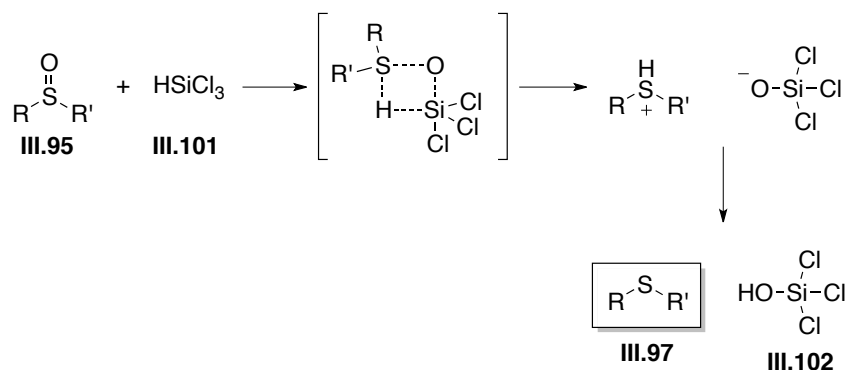
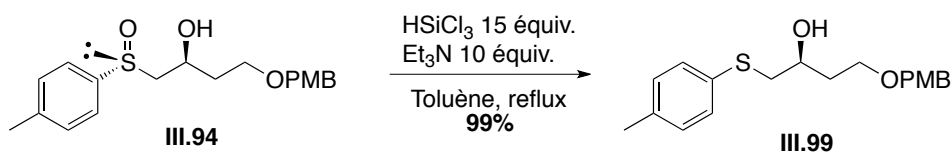


Schéma 183 : Mécanisme de réduction des sulfoxydes par le trichlorosilane

Le sulfure **III.94** a pu être réduit avec succès en thioéther **III.99**, par ce procédé (Schéma 184).


 Schéma 184 : Réduction de **III.94** par le trichlorosilane

²²⁹ Chan, T.-H.; Melnyk, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92* (12), 3718-3722.

²³⁰ Jedlinski, Z.; Kowalczyk, M. *Macromolecules* **1989**, *22* (8), 3242-3244.

i.c. Formation de l'époxyde

L'utilisation de sel de Meerwein Me_3OBF_4 sur les β -hydroxysulfures permet de former *in situ* un sel de sulfonium qui, en présence d'une base faible telle que le carbonate de potassium, subit une substitution nucléophile pour conduire à l'époxyde correspondant (Schéma 185).²³¹

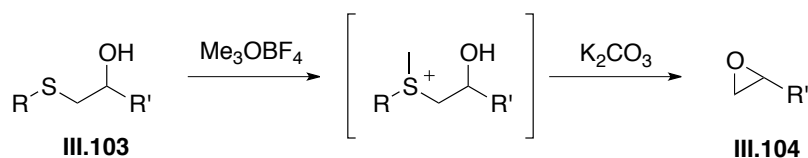


Schéma 185 : Mécanisme d'époxydation des β -hydroxysulfures

Malheureusement, ces conditions ne permettent pas d'isoler l'époxyde **III.105** voulu ; aucune trace en RMN ^1H et ^{13}C de la chaîne carbonée ne sont présentes dans le brut réactionnel (Schéma 186).



Schéma 186 : Échec de l'obtention de l'époxyde **III.105**

La difficulté de purification des composés **III.92** et **III.93**, rendant très difficile tout scale-up, la toxicité de la β -propiolactone, ainsi que l'impossibilité de former l'époxyde dans les conditions classiques nous ont conduits à envisager un autre chemin synthétique en vue de la synthèse de l'époxyde **III.105**.

²³¹ a) Armer, R.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (2), 363-366. b) Solladié, G.; Salom-Roig, X. J.; Hanquet, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (4), 551-554. c) Lanners, S.; Norouzi-Arasi, H.; Salom-Roig, X. J.; Hanquet, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46* (37), 7086-7089.

ii. Synthèse de l'époxyde à partir de l'acide-*L*-malique

La synthèse de l'époxyde **III.105** porteur d'un éther *para*-méthoxybenzylique a été décrite par C.L. Willis à partir de l'acide-*L*-malique par un jeu de protections/déprotections des fonctions hydroxyles après réduction de l'acide-malique.²³²

ii.a. Synthèse de l'époxyde

L'acide-*L*-malique **III.15** est réduit par le BMS.THF en présence de triméthyl borate selon le procédé de S. Hanessian.²³³ La présence de triméthyl borate accélère la réaction de réduction par le BMS.²³⁴

La protection par un acétonide du diol-1,2 n'est pas sélective et est accompagnée de l'acétonide du diol-1,3 **III.112** difficilement séparable par chromatographie au cours de la synthèse. Concrètement, **III.108** subit les mêmes transformations chimiques que **III.107** tout au long de la séquence et son dérivé est éliminé lors de l'étape d'époxydation, le cycle à quatre chaînons ne pouvant se faire dans ces conditions.

L'alcool primaire de **III.107** est protégé sous forme d'un PMB dans les conditions classiques par action d'hydrure de sodium et de bromure de *para*-méthoxybenzyle puis le diol-1,2 est déprotégé par catalyse acide. La fonction hydroxyle primaire de **III.110** est alors activée sélectivement par le chlorure de 2,4,6-triisopropylbenzènesulfonyle **III.111**. Finalement, l'époxyde est formé par catalyse basique générale avec du carbonate de potassium sur le sulfonate **III.112**, donnant accès à l'époxyde **III.105** (Schéma 187).

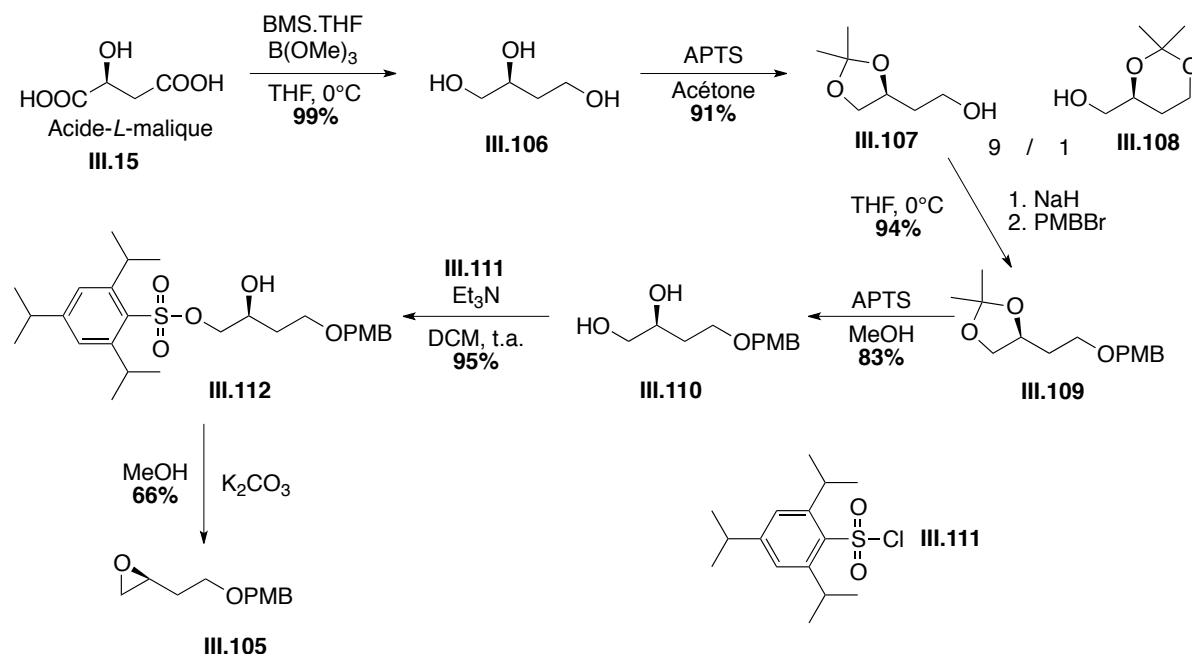


Schéma 187 : Synthèse de l'époxyde **III.105** à partir de l'acide-*L*-malique

²³² Simpson, T. J.; Smith, R. W.; Westaway, S. M.; Willis, C. L.; Buss, A. D.; Cannell, R. J. P.; Dawson, M. J.; Rudd, B. A. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (30), 5367-5370.

²³³ Hanessian, S.; Ugolini, A.; Dubé, D.; Glamyan, A. *Can. J. Chem.* **1984**, *62* (11), 2146-2147.

²³⁴ Lane, C. F.; Myatt, H. L.; Daniels, J.; Hopps, H. B. *J. Org. Chem.* **1974**, *39* (20), 3052-3054.

Cette synthèse est un accès rapide et efficace à l'époxyde **III.105** à partir de l'acide-*L*-malique **III.15** en 6 étapes. Le principal défaut de cette voie, est la formation inévitable de **III.108** lors de la protection du diol-1,2 de **III.106** par un acétonide. Il est possible de limiter la formation de l'acétal-1,3 en utilisant la pentan-3-one, menant à un diéthylacétal, non favorisé pour les diols-1,3 en raison de la position axiale d'un des groupements éthyles. La proportion de protection diol-1,2/diol-1,3 passe ainsi de 9/1 à 99/1 (Schéma 188).

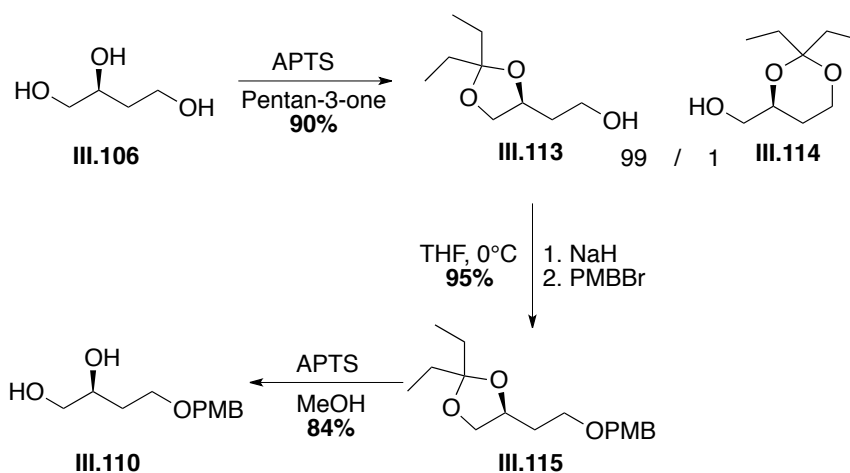


Schéma 188 : Synthèse de **III.110** via la protection par la pentan-3-one

L'époxyde **III.105** est alors obtenu à partir de l'acide-*L*-malique en six étapes par un jeu de protection/déprotection et une fermeture de cycle par l'élimination d'un sulfonate. Cette voie de synthèse est robuste, toutes les étapes ont été réalisées à l'échelle de 25 grammes pour la réduction de l'acide-*L*-malique et de 4 grammes pour l'obtention de l'époxyde **III.105** sans aucune incidence au niveau du rendement.

iii. Préparation du dithiane pour le couplage avec l'aldéhyde III.7

iii.a. Synthèse du dithiane III.117 et couplage avec un aldéhyde

L'époxyde **III.105** obtenu à partir de l'acide-*L*-malique peut être ouvert par le 2-lithio-2-*tert*-butyl-1,3-dithiane **III.84** à basse température, l'ajout ensuite de HMPA permet la migration du groupement TBS de la base du dithiane à l'oxygène de l'alcoolate (Schéma 189).

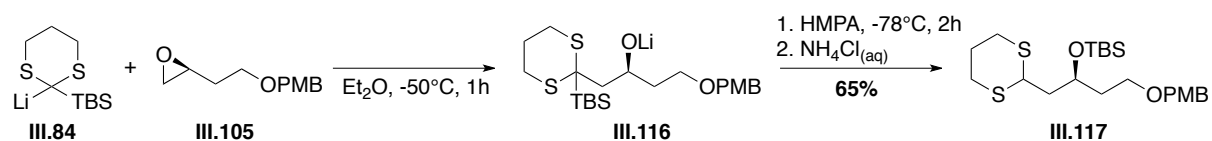


Schéma 189 : Ouverture de l'époxyde **III.105** suivi du réarrangement de Brook

La réaction s'effectue avec un rendement correct de 65% ; lorsque le réarrangement n'est pas complet, et qu'une portion non négligeable de **III.116** hydrolysée **III.118** est isolée lors de la chromatographie, une simple reprise de celui-ci dans Et₂O à -78 °C par action de *t*-BuLi en présence de HMPA donne accès à **III.117** (Schéma 190).

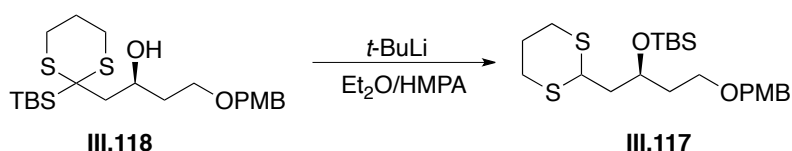


Schéma 190 : Réarrangement de Brook de **III.118**

Comme énoncé précédemment §III.3.3.ii, le réarrangement de Brook régénère le carbanion lithié adjacent aux deux atomes de soufre du dithiane, et permet ainsi l'addition d'un second électrophile.²³⁵ Les premiers essais de double addition ont été effectués avec un mime de l'aldéhyde **III.7**, le 2-méthyl-valéraldéhyde **III.120** (Schéma 191).

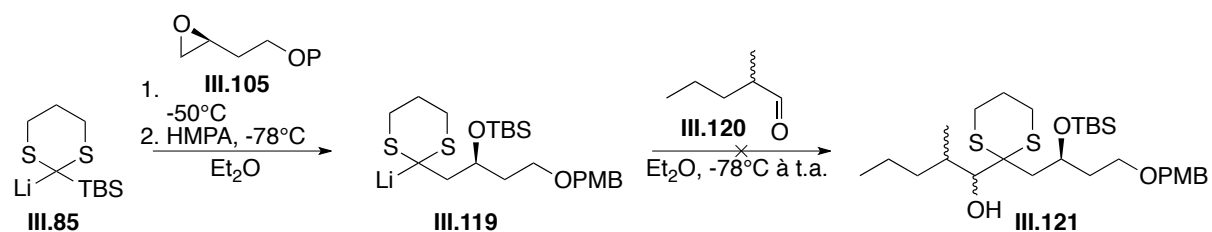


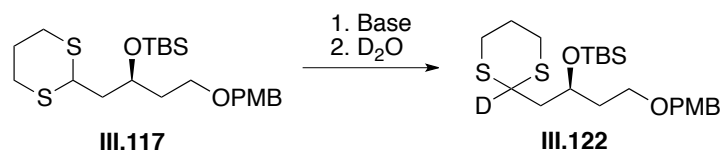
Schéma 191 : Tentative de réactions successives

²³⁵ Smith, A. B.; Pitram, S. M.; Boldi, A. M.; Gaunt, M. J.; Sfougataki, C.; Moser, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (47), 14435-14445.

Dans les conditions classiques de réactions multicomposés successives, aucune trace de **III.121** n'a jamais été observée, mais uniquement la formation du produit d'hydrolyse **III.119**, le dithiane **III.117**. Un essai de réaction combinée a été tenté avec l'iodure de méthyle, sans aucun résultat positif. La formation de **III.117** montre clairement la réalisation du réarrangement de Brook, la charge négative doit vraisemblablement être relocalisée au pied de la fonction dithiane. Le fait même que l'iodure de méthyle ne s'additionne pas, pourrait démontrer une faible nucléophilie de cet anion.

iii.b. Essais de déprotonation du dithiane III.117

Étant donné la non-réactivité de l'intermédiaire **III.119** observée vis-à-vis des substrats testés précédemment, des essais de déprotonation suivie d'une deutération ont été réalisés afin de déterminer l'acidité du proton du dithiane adjacent aux deux atomes de soufre, ainsi que la nucléophilie du carbanion éventuellement formé (Schéma 192 et Tableau 12).

Schéma 192 : Deutération du dithiane **III.117**

Entrée	Base	Température	Solvant	Co-solvant	Temps	% deutération
1	<i>t</i> -BuLi	-78°C	THF	/	1h	< 5%
2	<i>t</i> -BuLi	-78°C	THF	HMPA	1h	< 10%
3	<i>t</i> -BuLi	-30°C	Et ₂ O	/	2h30	50%
4	<i>t</i> -BuLi	-30°C	Et ₂ O	/	5h	50%
5	<i>n</i> -BuLi	-30°C	Et ₂ O	/	2h30	< 5%
6	<i>n</i> -BuLi	-30°C	Et ₂ O	/	5h	18%
7	<i>n</i> -BuLi	-30°C	Et ₂ O	/	6h30	25%
8	<i>n</i> -BuLi	0°C	Et ₂ O	/	1h	< 5%
9	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK	-78°C	THF/pentane	/	1h	0%
10	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuONa	-78°C	THF/hexane	/	1h	0%

Tableau 12 : Essais de deutération de **III.117**

Les essais de déprotonation montrent clairement la très faible acidité du proton adjacent aux deux atomes de soufre. Les meilleurs résultats ont été obtenus pour des temps de réaction très longs, excédant les temps de déprotonation des dérivés de 1,3-dithianes classiques. Plus surprenant, la super base de Schlosser²³⁶ ne mène pas au composé deutéré **III.122**, ni même le mélange *n*-BuLi/*t*-BuONa pourtant utilisé dans les cas les plus difficiles.¹⁵³

Les conditions les plus favorables de déprotonation utilisant le *t*-BuLi et le *n*-BuLi, entrées 3 et 7, ont été appliquées au couplage entre le dithiane **III.117** et le 2-méthylvaléraldéhyde **III.120**, mais aucune trace de produit de couplage **III.121** n'a été observée.

²³⁶ Schlosser, M. *Pure & Appl. Chem.* **1988**, 60 (11), 1627-1634.

Suite aux échecs de couplage et de deutération, en contradiction avec les résultats présentés dans la littérature, les groupements protecteurs TBS et PMB sont directement incriminés.

Avant de modifier les groupements protecteurs, les conditions optimales de couplage entre un dérivé de 1,3-dithiane et un aldéhyde α -méthylé doivent être mises au point. Comme utilisé précédemment, l'aldéhyde modèle sera le 2-méthylvaléraldéhyde **III.120** et les premiers essais seront effectués sur un dithiane simple qui sera par la suite de plus en plus complexifié afin de se rapprocher au maximum du dithiane **III.117**.

iv. Mise au point du couplage entre un dithiane et l'aldéhyde modèle III.120

iv.a. Premiers essais de couplage entre des dithianes et l'aldéhyde modèle

Un premier dithiane est synthétisé à partir de l'heptanal **III.123** par action du 1,3-propanedithiol **III.32** en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Schéma 193).

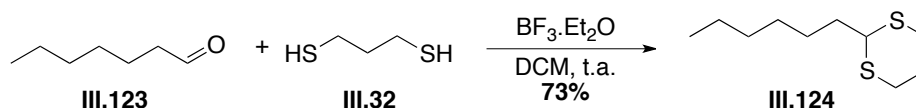


Schéma 193 : Synthèse du dithiane **III.124**

Dans ces conditions réactionnelles, il semble que soit l'anion lithié du dithiane ne se forme pas à -78°C ou qu'il y ait réversibilité de la réaction de couplage (Schéma 194).

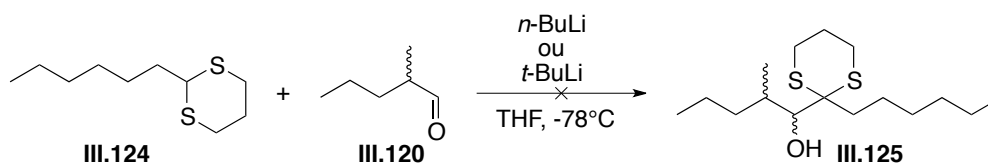


Schéma 194 : Essais de couplage à -78°C

Par manque de matière un second dithiane est synthétisé à partir du butyraldéhyde **III.126** dans les mêmes conditions que précédemment. Le rendement très faible s'explique par la difficulté de séparation de l'aldéhyde et du dithiane (Schéma 195).

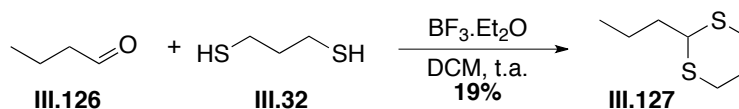


Schéma 195 : Synthèse du dithiane **III.127**

Lors d'une seconde série d'essais, la formation de l'anion lithié du dithiane **III.127** est réalisée à 0°C puis l'aldéhyde modèle **III.127** est ajouté à -78°C et après 1 heure d'agitation, du MOMCl est ajouté afin de piéger l'alcoolate formé. Le produit de couplage protégé **III.128** est alors obtenu avec un bon rendement de 80%, sous la forme d'un mélange de quatre diastéréomères (Schéma 196).

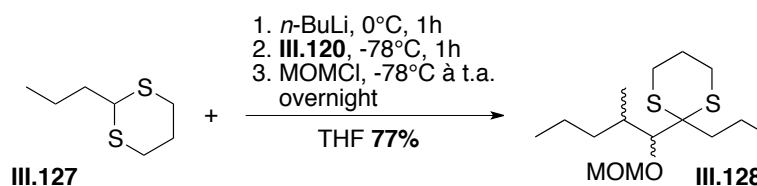
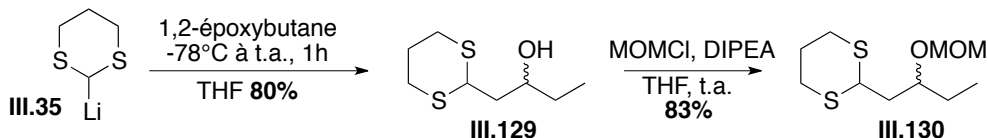
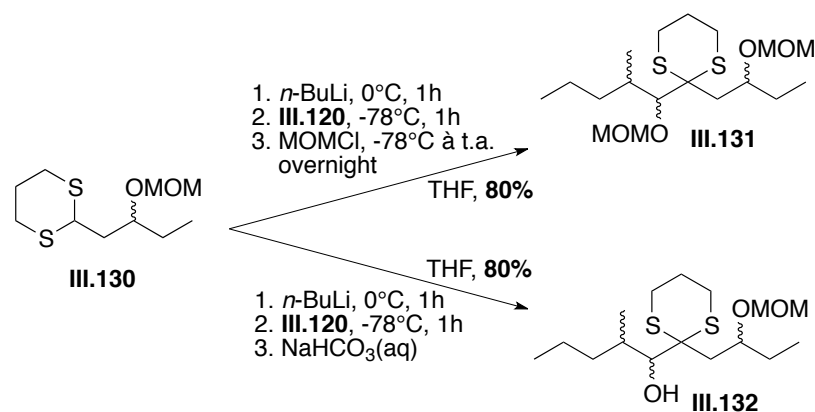


Schéma 196 : Couplage entre **III.127** et **III.120**

Ces mêmes conditions sont ensuite appliquées à un substrat plus complexe, afin de mimer au mieux le dithiane **III.117**. Le 1,2-époxybutane est ouvert par le 2-lithio-1,3-dithiane **III.35**, puis la fonction hydroxyle est protégée par un MOM (Schéma 197).

Schéma 197 : Synthèse de **III.130**

Le dithiane modèle **III.130** se rapproche de **III.117** avec la fonction hydroxyle en β du dithiane. Le groupement MOM ne devrait pas pouvoir interagir avec une charge négative au pied du dithiane. Les mêmes conditions opératoires que précédemment sont appliquées. Afin de montrer si la réaction est réversible, un essai a été quenché avec le MOMCl pour capter l'alcoolate, un autre simplement hydrolysé (Schéma 198).

Schéma 198 : Coupplages entre **III.130** et **III.120**

Le dithiane **III.130** a alors été couplé avec l'aldéhyde modèle **III.120** ; que l'alcoolate soit piégé avec le MOMCl **III.131** ou simplement hydrolysé **III.132**, les produits de couplage sont obtenus avec le même rendement que précédemment, et sous la forme d'un mélange de huit diastéréomères. Le fait que les deux rendements soient identiques montre que ces conditions favorisent la réaction de couplage.

iv.b. Essais entre le dithiane III.117 et l'aldéhyde modèle III.120

Les conditions de couplage mises au point entre les dithianes modèles et l'aldéhyde modèle sont ensuite appliquées au substrat **III.117** (Schéma 199).

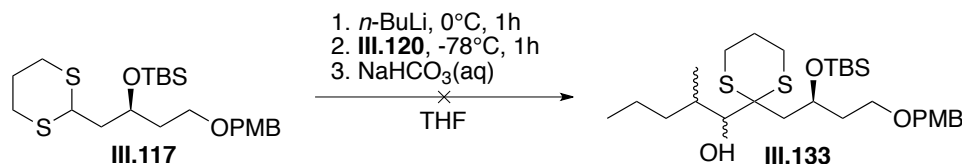


Schéma 199 : Tentative de couplage entre **III.117** et **III.120**

Aucun produit de couplage **III.133** n'est observé alors que la seule différence avec le dithiane modèle **III.130** se trouve dans la protection de la fonction hydroxyle en β du dithiane (TBS au lieu du MOM) et dans la présence ou non d'un éther de *para*-méthoxybenzyle en fin de chaîne. Les groupements protecteurs de **III.117** sont directement incriminés dans l'échec de la réaction de couplage. Afin de déterminer lequel des groupements protecteurs annihile l'acidité du proton adjacent aux deux atomes de soufre et/ou la nucléophilie de l'anion lithié du dithiane, chacun des groupements protecteurs doit être changé indépendamment.

iv.c. Modification des groupements protecteurs TBS et PMB

Deux nouveaux dithianes sont alors préparés, un dont la fonction PMB est remplacée par un groupement méthyle et un second dont la fonction TBS est remplacée par un groupement MOM. Ainsi, chacun des deux groupements protecteurs de **III.117** est individuellement remplacé par un autre groupement protecteur.

Dans un premier temps, le groupement PMB de **III.117** est déprotégé de façon classique par le DDQ²³⁷ avec un rendement de 65%, puis l'alcool primaire est protégé par un méthoxy par action de l'iodure de méthyle précédé d'une déprotonation par l'hydrure de sodium,²³⁸ donnant accès au dithiane **III.135** avec un rendement modeste de 50% (Schéma 200).

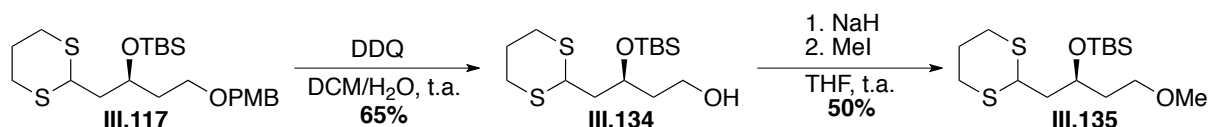
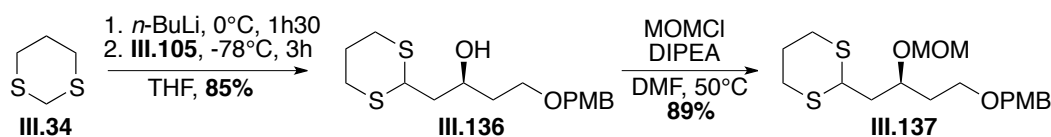


Schéma 200 : Synthèse de **III.135**

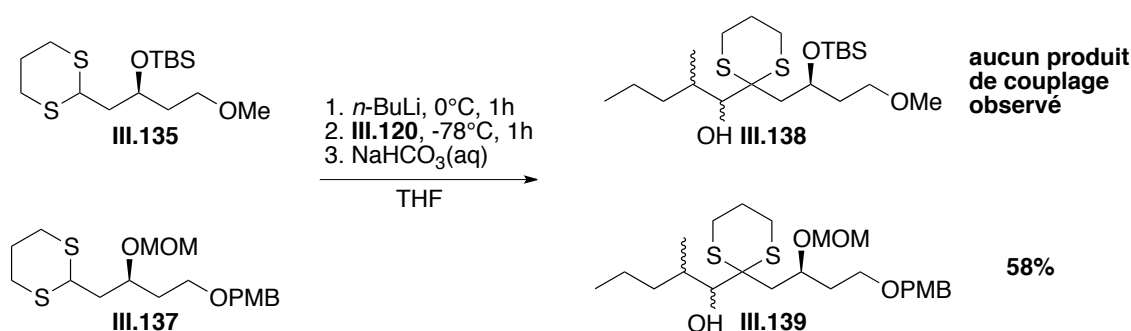
²³⁷ Horita, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **1986**, *42* (11), 3021-3028.

²³⁸ Jung, M. E.; Kaas, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (6), 641-644.

Dans un second temps, l'époxyde **III.105** est ouvert par le 2-lithio-1,3-dithiane, puis la fonction hydroxyle secondaire est protégée par un groupement MOM, donnant le dithiane **III.137** (Schéma 201).

Schéma 201 : Synthèse de **III.137**

Une fois les deux dithianes **III.135** et **III.137** obtenus, les conditions de couplages précédemment mises au point sont appliquées à leur couplage respectif avec l'aldéhyde modèle **III.120** (Schéma 202).

Schéma 202 : Essais de couplage des dithianes **III.135** et **III.137**

Lorsque le groupement TBS est présent au niveau de la fonction hydroxyle en β du dithiane **III.135**, aucun produit de couplage n'est observé. Lorsque le groupement TBS est remplacé par un groupement MOM **III.137**, la réaction de couplage s'effectue avec un rendement de 58%. Ces résultats montrent bien l'influence du groupement TBS dans l'annihilation de la nucléophilie de l'anion lithié du dithiane.

Une interaction semblable au réarrangement de Brook pourrait expliquer la non-nucléophilie de l'anion lithié du dithiane dans **III.135** ; l'atome de silicium pourrait interagir avec la charge négative au pied du dithiane et annihiler sa nucléophilie.

iv.d. Essais de couplage du dithiane III.137 avec l'aldéhyde II.7 et essai de protection avec le groupement MTM

Les conditions mises au point sur les composés modèles ont permis le couplage entre le dithiane III.137 et le 2-méthylvaléraldéhyde III.120 dès que le groupement TBS était remplacé par un groupement MOM III.137. Ces mêmes conditions ont été ensuite appliquées au couplage entre le dithiane III.137 et l'aldéhyde III.7 nécessaire pour notre synthèse du fragment C14-C29 (Schéma 230).

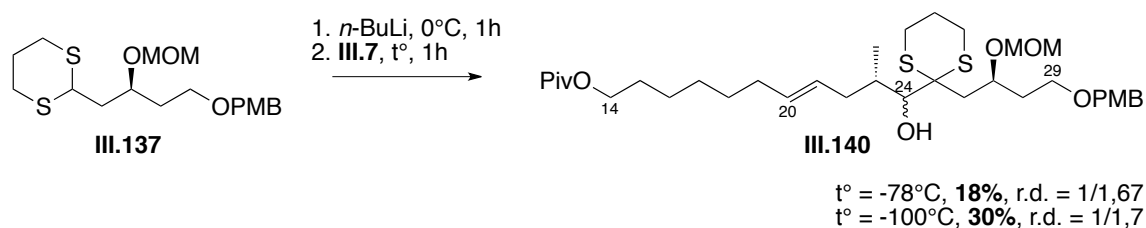


Schéma 203 : Couplage entre le dithiane III.137 et l'aldéhyde III.7

La réaction de couplage ne donne pas le résultat escompté, les rendements sont très faibles et les excès diastéréoisomériques ne sont pas satisfaisants, quelque soit la température d'addition à -78°C et -100°C .

De plus le groupement protecteur MOM n'est pas idéal pour notre stratégie, car les conditions de clivage peuvent être très drastiques, à l'aide d'acide concentré.²³⁹ Parallèlement aux essais de couplage avec le dithiane III.137, un groupement similaire au MOM, l'éther méthylthiométhyl (MTM) avait attiré notre attention, car sa grande similarité avec le groupement dithiane pourrait permettre une hydrolyse du dithiane et une déprotection simultanée du groupement MTM. Ainsi ce groupement protecteur, peu utilisé dans la synthèse de molécules naturelles pourrait avoir un grand intérêt synthétique dans notre synthèse conduisant au 1,3-diol *syn* par la réduction de la β -hydroxycétone en utilisant les conditions de Prasad-Narasaka (Schéma 204).

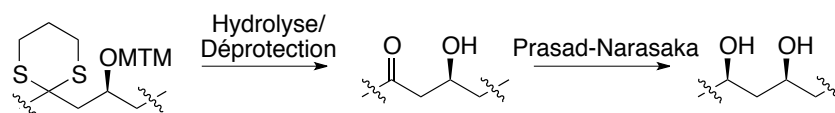
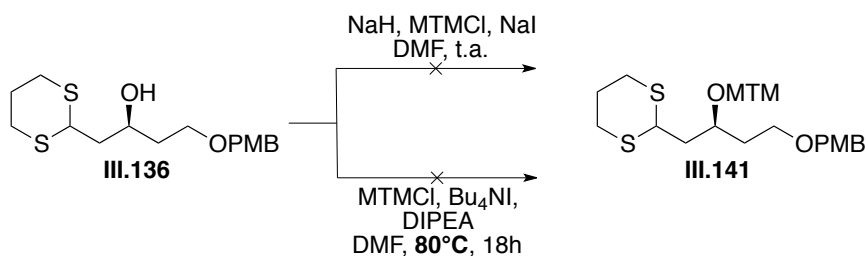


Schéma 204 : Intérêt synthétique du groupement MTM

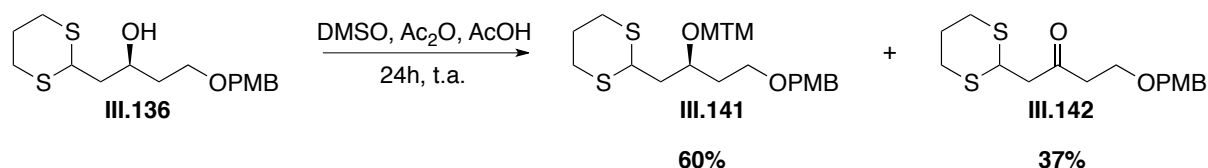
Cependant, il est très difficile de protéger un alcool de façon classique par le groupement MTM, c'est à dire par action d'un alcoolate ou par assistance basique sur l'halogénure de méthyle-thio-méthyle. Les essais réalisés dans ces conditions ont échoué (Schéma 205).²⁴⁰

²³⁹ a) Meyers, A. I.; Durandetta, J. L.; Munavu, R. *J. Org. Chem.* **1975**, *40* (14), 2025-2029. b) Bremmer, M. L.; Khatri, N. A.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48* (21), 3661-3666.

²⁴⁰ Corey, E. J.; Bock, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16* (38), 3269-3270.

Schéma 205 : Echec de protection de **III.136** par le groupement MTM

Une méthode, basée sur l'oxydation des alcools par le DMSO et l'anhydride acétique, permet la protection des alcools par le groupement MTM. Cependant, cette protection est en concurrence avec la réaction d'oxydation de l'alcool (Schéma 206).

Schéma 206 : Essai de protection de **III.136** par un groupement MTM

Le rendement est relativement faible et est dû à l'obtention concomitante du produit d'oxydation de l'alcool **III.142**, réaction qui ne peut être évitée. Ainsi, l'intermédiaire **III.144**, sulfoxyde acylé, similaire aux intermédiaires des oxydations de Moffatt et de Swern (la protection d'alcool par un MTM est souvent un produit secondaire de ces oxydations), peut évoluer selon deux voies. La voie A, celle de l'oxydation de l'alcool en cétone **III.147**, passe par la formation de l'ion alkoxy-sulfonium **III.146** qui est réversible. L'ajout d'un excès d'acide acétique déplace l'équilibre et favorise la voie B. La formation de l'intermédiaire **III.148**, *via* une élimination, est irréversible et peut subir l'attaque nucléophile de la fonction alcool (Schéma 207).²⁴¹

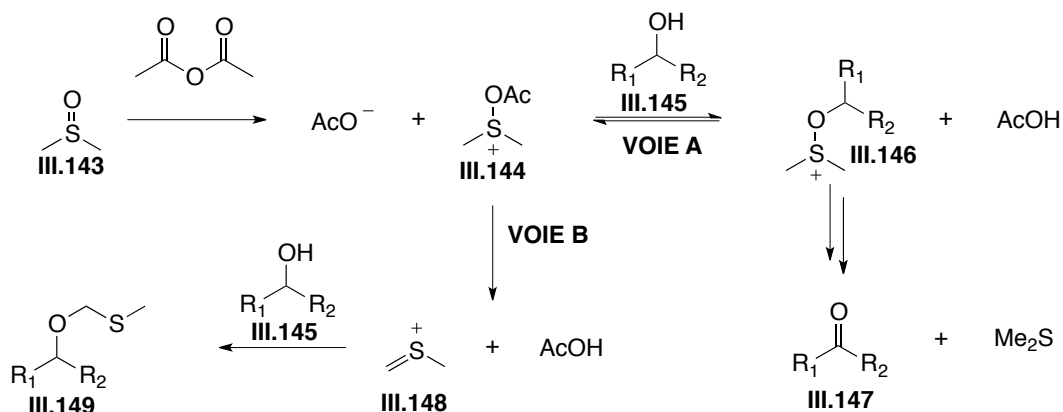


Schéma 207 : Compétition protection/oxydation d'un alcool secondaire

²⁴¹ a) Albright, J. D.; Goldman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87* (18), 4214-4216. b) Albright, J. D.; Goldman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (10), 2416-2423.

Ainsi cette méthode de protection de l'alcool semble plus adaptée pour les fonctions hydroxyles tertiaires non-oxydables.

Nous avons alors abandonné la protection (MTM) en raison du faible rendement de protection de **III.136** et la perte de matière par l'oxydation de sa fonction hydroxyle.

iv.e. Mise en évidence de l'interaction entre l'éther *para*-méthoxybenzylique et le dithiane

Les rendements des couplages entre le dithiane **III.137** et les aldéhydes **III.7** et **III.120** sont bien plus faibles que ceux obtenus lors des essais avec les dithianes modèles et l'aldéhyde **III.120**. Des travaux de M.A. Brimble concernant le couplage de dithianes sur des électrophiles, menés parallèlement aux nôtres, ont montré qu'un groupement PMB terminal dans cette position peut fortement diminuer voire annihiler l'acidité du proton du dithiane adjacent aux deux atomes de soufre.²⁴² Ces résultats font écho aux observations effectuées par A.B. Smith qui a montré l'interaction entre les électrons π d'une double liaison terminale en position 5 et l'orbitale σ^* de la liaison C-S du dithiane.²⁴³ Dans les cas décrits par A.B. Smith, ces interactions étaient sublimées par un effet Thorpe-Ingold.

L'acidité du proton adjacent aux deux atomes de soufre d'un dithiane provient de la stabilité de la base conjuguée due à l'hyperconjugaison entre l'orbitale n du carbanion et l'orbitale σ^* de la liaison C-S, comme énoncé au §III.3.1. Dans notre cas, comme dans celui décrit par M.A. Brimble et de façon similaire à ceux décrits par A.B. Smith, les électrons π du groupement PMB interagissent avec l'orbitale σ^* vide de la liaison C-S, qui perd ainsi son rôle de stabilisation du carbanion. L'acidité du proton du dithiane s'en trouve alors extrêmement diminuée (Schéma 208).

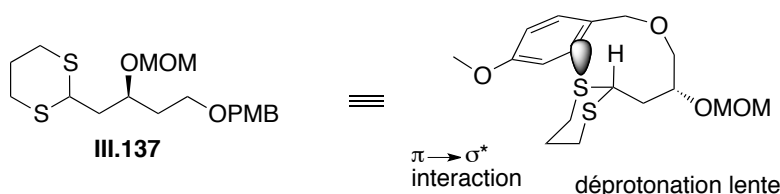


Schéma 208 : Interaction entre les électrons π du groupement PMB et l'orbital σ^*

En plus du groupement TBS qui annihilait complètement la réactivité du dithiane **III.117**, les faibles rendements de couplage ainsi que la grande similarité des problèmes de déprotonation rencontrés par M.A. Brimble et A.B. Smith, montrent que le groupement PMB en cette position ne permettrait pas de réaliser le couplage avec de hauts rendements. La déprotonation quantitative du dithiane nécessite alors de nouveaux groupements protecteurs. Si A.B. Smith a résolu le problème dans le cadre de la synthèse totale des Calyculins A et B²⁴⁴ en changeant d'équivalent d'anion acyle (anion vinylique) nous avons pour notre part opté pour le changement de groupements protecteurs.

²⁴² Chen, J. L.-Y.; Brimble, M. A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (22), 9417-9428.

²⁴³ Smith, A. B.; Friestad, G. K.; Barbosa, J.; Bertounesque, E.; Hull, K. G.; Iwashima, M.; Qiu, Y.; Salvatore, B. A.; Spoons, P. G.; Duan, J. J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (45), 10468-10477.

²⁴⁴ a) Smith, A. B., III; Friestad, G. K.; Barbosa, J.; Bertounesque, E.; Hull, K. G.; Iwashima, M.; Qui, Y.; Salvatore, B. A.; Spoons, G.; Duan, J. J.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10468-10477. b) Smith, A. B., III; Friestad, G. K.; Barbosa, J.; Bertounesque, E.; Duan, J. J.-W.; Hull, K. G.; Iwashima, M.; Qui, Y.; Spoons, G.; Salvatore, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10478-10486.

iv.f. Synthèse du dithiane protégé par un benzylidène et couplage avec l'aldéhyde III.7

Une nouvelle synthèse de dithiane, avec de nouveaux groupements protecteurs a alors dû être mise au point. Cependant, le groupement PMB est très intéressant d'un point de vue synthétique pour notre synthèse, puisqu'orthogonal aux autres protections de fonctions envisagées (pivaloate et éther silylé).

La fonction *para*-méthoxybenzylidène permettrait de protéger le diol-1,3 tout en conservant la protection de fonction PMB. En effet, les hydroxyles primaires ou secondaires peuvent être sélectivement déprotégés, l'utilisation de DIBAL-H mènera au groupement PMB sur l'hydroxyle le plus encombré²⁴⁵ alors que l'utilisation de $\text{Bu}_3\text{SnH.MgBr}_2$ ²⁴⁶ ou NaCNBH_3 /acide de Lewis²⁴⁷ conduira au PMB sur l'alcool primaire (Schéma 209).

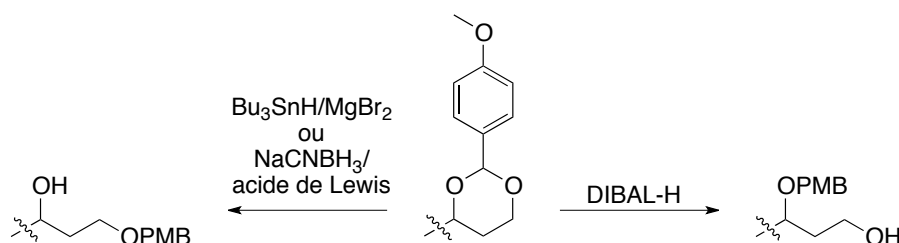


Schéma 209 : Régiosélectivité de la déprotection de *para*-méthoxybenzylidène

Le dithiane protégé sous forme d'un *para*-méthoxybenzylidène et porteur du centre stéréogène C27 sera alors obtenu à partir de l'acide-*L*-malique, comme lors de la voie synthétique précédente.

Ainsi la synthèse débute par la réduction de l'acide-*L*-malique **III.15**, de façon identique à la synthèse du dithiane **III.117**. Le diol-1,3 du triol **III.106** est protégé par action de l'acétal de diméthylanisaldéhyde en milieu acide dans la DMF et sous vide d'une pompe à membrane afin d'éliminer le méthanol et de déplacer l'équilibre de la réaction de protection avec un rendement de 82%. La fonction hydroxyle primaire restante est ensuite oxydée en aldéhyde **III.151** par oxydation de Swern (Schéma 210).

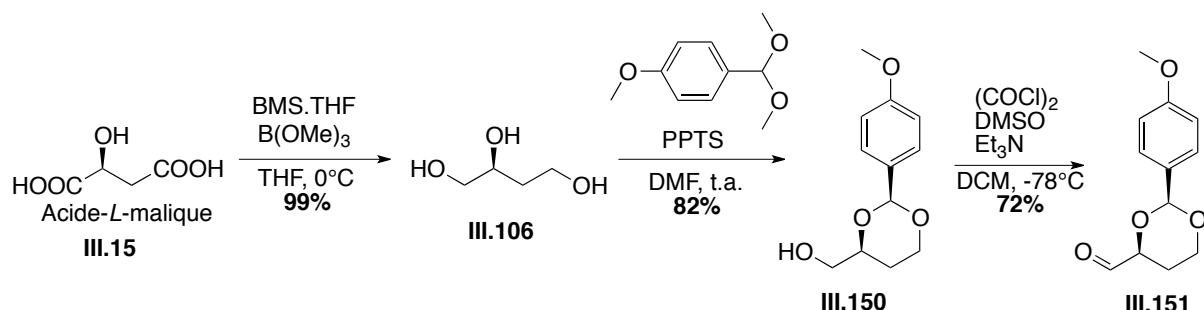


Schéma 210 : Synthèse de **III.151** à partir de l'acide-*L*-malique

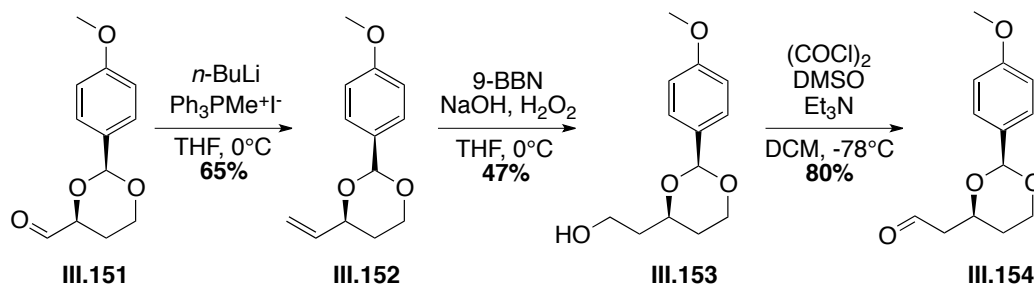
²⁴⁵ Breuilles, P.; Odon, G.; Uguen, D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (37), 6607-6610.

²⁴⁶ Zheng, B.-Z.; Yamauchi, M.; Dei, H.; Kusaka, S.-i.; Matsui, K.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (33), 6441-6445.

²⁴⁷ Gustafsson, T.; Schou, M.; Almqvist, F.; Kihlberg, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (25), 8694-8701.

La protection du triol **III.106** génère un nouveau centre stéréogène, totalement contrôlé. En effet, l'acétal adopte une conformation cyclohexane chaise avec les groupements CH₂OH et PMP positionnés en équatorial.²⁴⁵

Une oléfination de Wittig²⁴⁸ permet d'homologuer l'aldéhyde **III.151** en alcène terminal par action d'un ylure de méthylphosphonium. Une hydroboration au 9-BBN suivie de l'oxydation du borane correspondant conduit à l'alcool primaire qui est oxydé en aldéhyde **III.154** par oxydation de Swern (Schéma 211).²²³

Schéma 211 : Synthèse de l'aldéhyde **III.154**

Cependant, la thioacétalisation devant mener de l'aldéhyde **III.154** au dithiane correspondant n'a pas donné les résultats escomptés. En effet, il aurait pu être prévisible, que dans les conditions de thioacétalisation classiques, à savoir le propanedithiol **III.32** en présence de BF₃.Et₂O ou de diiode, la *trans*acétalisation du *para*-méthoxybenzaldéhyde par le biais de **III.32** conduisant à **III.155** serait favorisée par rapport à la formation du dithiane. Des traces de dithiane possédant le diol-1,3 déprotégé **III.156** sont observées alors que le produit majoritaire obtenu est **III.155**, montrant alors que l'acétalisation de l'anisaldéhyde s'effectue avant la formation du dithiane (Schéma 212).

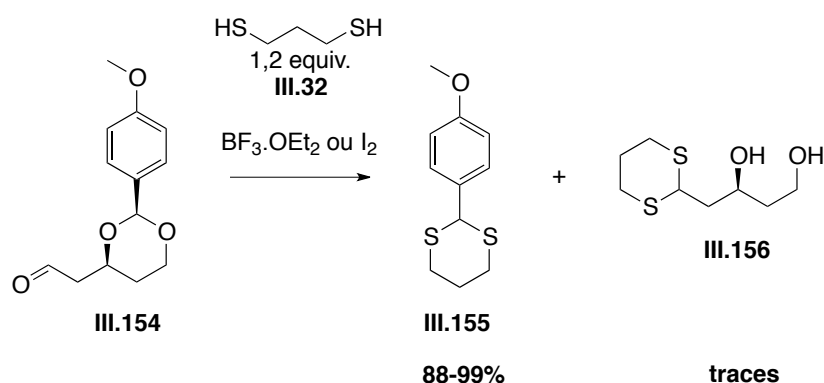


Schéma 212 : Échec de la thioacétalisation

La formation du dithiane s'effectuant après la *trans*acétalisation de l'anisaldéhyde par le biais de **III.32**, un excès de propane-1,3-dithiol **III.32** permet l'obtention du dithiane **III.156** dont le diol-1,3 peut être reprotégé par un

²⁴⁸ Schöllkopf, U. *Angew. Chem.* **1959**, 71 (8), 260-273.

para-méthoxybenzylidène. Les rendements sont peu élevés, mais ces réactions n'ont pas été optimisées et ont été réalisées une seule fois (Schéma 213).

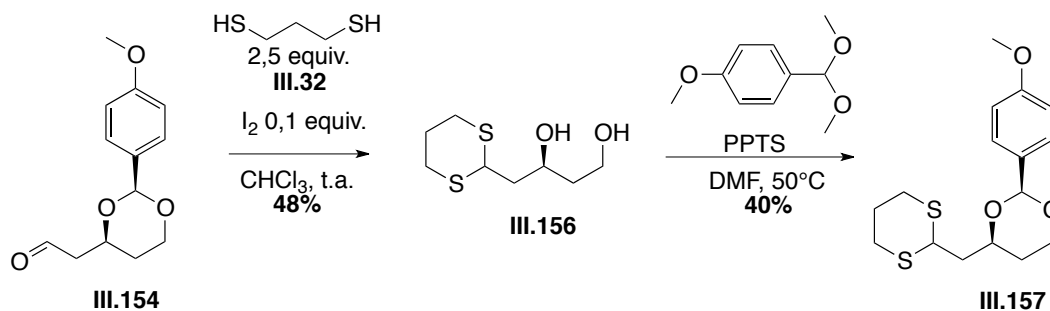


Schéma 213 : Synthèse du dithiane III.157

Des cristaux de III.157 ont pu être obtenus démontrant ainsi la configuration absolue *S* du groupement *para*-méthoxyphényle de l'acétal. La structure cristalline démontre parfaitement que les groupements CH₂-dithiane et phényle sont en position *cis* diéquatoriale (Figure 4).

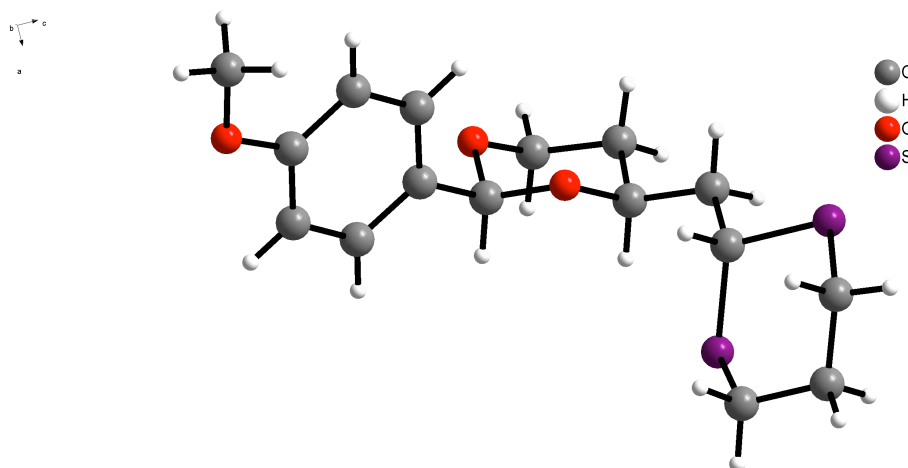


Figure 4 : Structure cristalline du dithiane III.157

Le dithiane III.157 peut alors être condensé sur l'aldéhyde III.7 dans les conditions réactionnelles mises au point auparavant. La structure rigide du *para*-méthoxybenzylidène devrait empêcher toute interaction des électrons π du cycle aromatique avec les orbitales du dithiane. Le rendement de couplage s'en trouve augmenté à 82% par rapport au dithiane III.137. Le rapport diastéréomérique n'est absolument pas constant, allant de 1/1 à 2,1/1 d'un couplage à l'autre (Schéma 214).

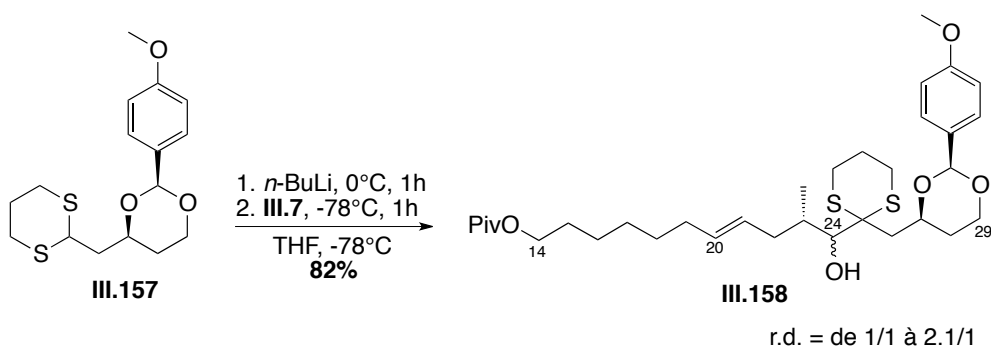


Schéma 214 : Couplage du dithiane **III.157** et de l'aldéhyde **III.7**

Malheureusement lors de la déprotection du *para*-méthoxybenzylidène, l'utilisation d'un équivalent de DIBAL-H mène à un mélange entre le composé de déprotection du pivaloate et le composé de déprotection de l'alcool primaire du *para*-méthoxybenzylidène (Schéma 215).

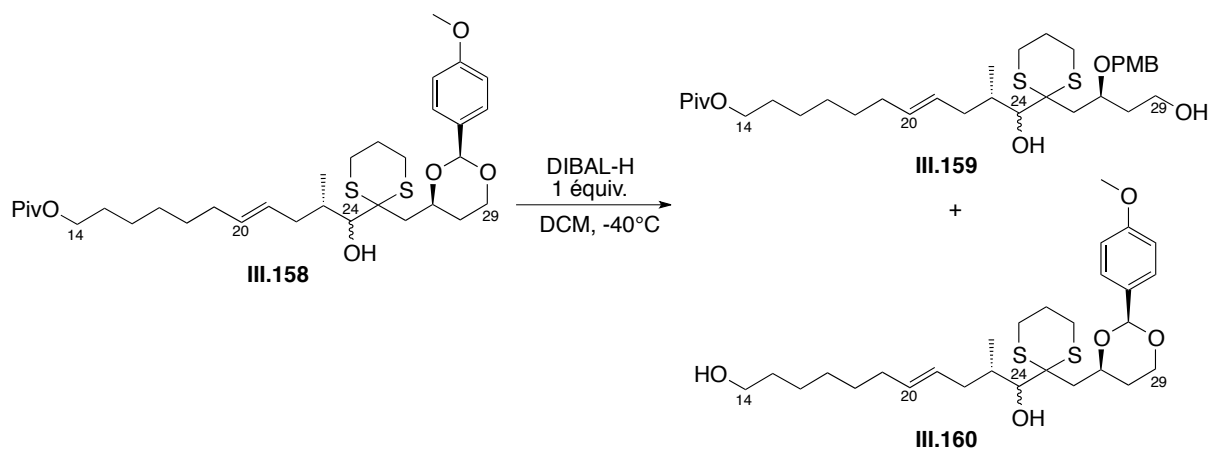


Schéma 215 : Déprotection non sélective entre *para*-méthoxybenzylidène et le pivaloate

iv.g. Synthèse du dithiane *via* une alkylation d'un halogénure et couplage avec l'aldéhyde III.7

Tout d'abord, la synthèse du dithiane **III.166** doit être révisée car il n'est pas accessible efficacement par la voie de synthèse précédente. Une voie de synthèse plus rapide et plus efficace a alors été mise au point. La iodation de l'alcool **III.150** activé par la triphénylphosphine et par action du diiode mène au composé **III.161** avec un rendement de 70%. Le 2-lithio-1,3-dithiane **III.34**, généré préalablement peut s'ajouter sur l'iodure **III.161** donnant accès au dithiane **III.157** (Schéma 216).

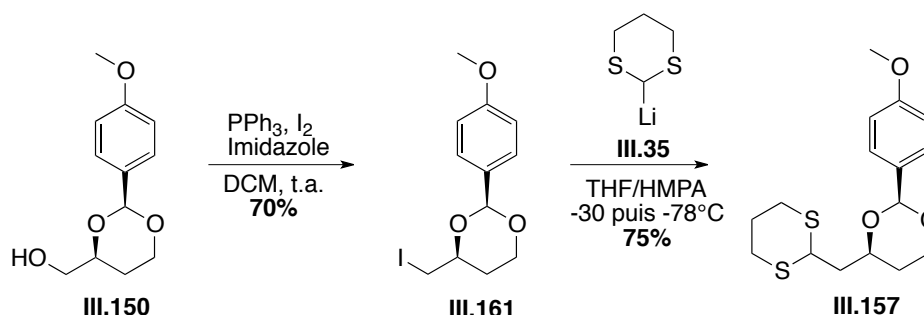


Schéma 216 : Second voie d'accès du dithiane **III.157**

Les groupements *para*-méthoxybenzylidène et pivaloate n'étant pas orthogonaux vis-à-vis du DIBAL-H, la déprotection du *para*-méthoxybenzylidène doit alors être effectuée avant la réaction de couplage (Schéma 217).

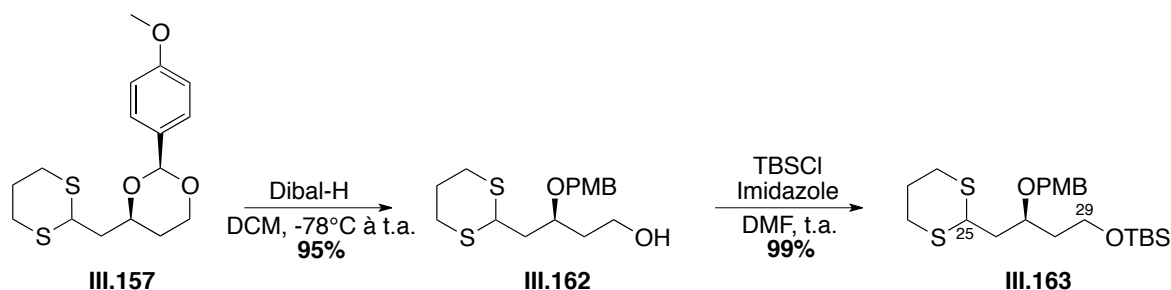
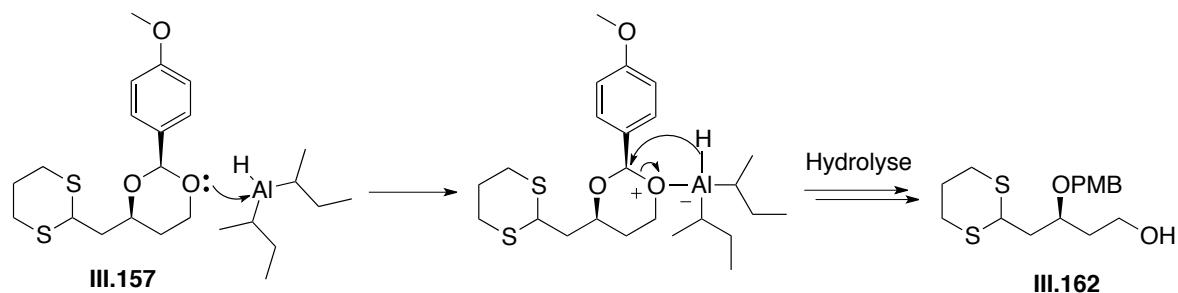


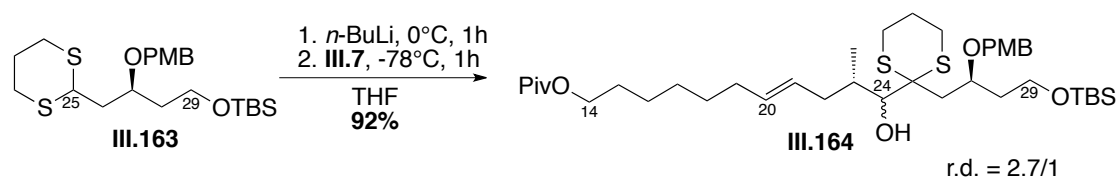
Schéma 217 : Synthèse de **III.163**

L'action du DIBAL-H permet la déprotection de la fonction hydroxyle primaire, l'alcool secondaire se trouve alors protégé sous forme de PMB. L'atome d'aluminium du DIBAL-H se coordine à l'atome d'oxygène le moins encombré du *para*-méthoxybenzylidène transférant son hydrure au carbone de l'acétal. La régiosélectivité de la réduction est supérieure à 98/2, le composé de réduction dans lequel l'alcool secondaire est libre n'est pas observé par RMN. L'hydroxyle primaire **III.162** est ensuite protégé sous forme d'un TBS dans les conditions classiques²⁴⁹ pour fournir **III.163** avec un excellent rendement (Schéma 218).

²⁴⁹ Solladié, G.; Demailly, G.; Greck, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26* (4), 435-438.

Schéma 218 : Mécanisme de la réduction du *para*-méthoxybenzylidène par le DIBAL-H

Le couplage entre le dithiane **III.163** et l'aldéhyde **III.7** s'effectue alors avec un excellent rendement de 92% à -78°C avec un rapport diastéréomérique de 2,7/1, bien meilleur que ceux obtenus précédemment. Les deux diastéréomères **III.184** obtenus ne sont pas séparables par chromatographie lors de cette étape (Schéma 219).

Schéma 219 : Couplage entre le dithiane **III.163** et l'aldéhyde **III.7**

Le haut rendement de couplage de 92% et la diastéréosélectivité correcte (r.d. = 2,7/1), du même ordre de grandeur qu'un grand nombre de couplages entre un dithiane et un aldéhyde décrits dans la littérature permettent de continuer la synthèse de la partie polyhydroxyle de l'AM3.

La sélectivité de la réaction de couplage est dictée par les règles de Felkin-Anh, le centre asymétrique C24 du diastéréomère majoritaire doit alors posséder la configuration *R* de l'AM3. Le rapport diastéréoisomérique faible peut s'expliquer par la taille semblable de l'aldéhyde et du dérivé de 1,3-dithiane ne permettant pas une bonne différenciation lors de l'approche du réactif.

III.4.4. Hydrolyse du dithiane III.164

De nombreuses méthodes d'hydrolyse de dithianes sont disponibles dans la littérature, comme énoncé lors du §III.3.4. Cependant, le composé de couplage **III.164** possède une double liaison, ainsi qu'un éther silylé primaire sensible aux conditions acides. Les conditions d'hydrolyse devront être les plus douces possible afin de respecter toutes les fonctions. **III.164** se présente sous la forme d'un mélange de deux diastéréomères **III.165** non séparables par chromatographie ; l'hydrolyse du dithiane et la création d'une liaison hydrogène entre la fonction hydroxyle et la fonction cétone devrait permettre la séparation des deux diastéréomères (Schéma 220 et Tableau 13).

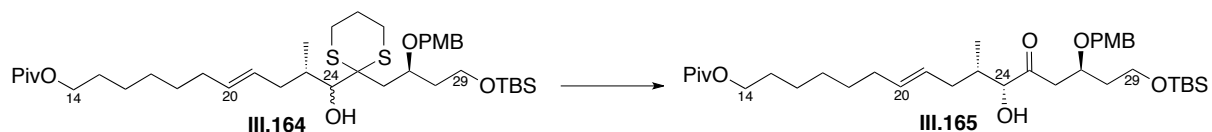


Schéma 220 : Hydrolyse du dithiane **III.164** et séparation des diastéréomères

Entrée	Réactifs	Conditions	Solvants	Résultats
1	CuO/CuCl ₂	t.a., 1h	Acétone/H ₂ O	Hydrolyse du dithiane, divers produits obtenus
2	I ₂ /NaHCO ₃	t.a. 1h	Acétone/H ₂ O	Divers produits obtenus
3	HgCl ₂ /CaCO ₃	reflux, 3h	CH ₃ CN/H ₂ O	Rendement aléatoire, 10-92%
4	HgO/HgCl ₂	t.a., overnight	MeOH/ <i>i</i> PrOH/H ₂ O	Rendement 16%
5	NBS/lutidine	t.a., 15 min	CH ₃ CN/H ₂ O	Hydrolyse du dithiane, absence de double liaison
6	NCS/AgNO ₃	t.a., 15 min	CH ₃ CN/H ₂ O	Hydrolyse du dithiane, divers produits obtenus
7	PIFA	t.a., 1 min	MeOH/H ₂ O	Rendement 94%

Tableau 13 : Essais d'hydrolyse de **III.164**

De nombreuses méthodes ont été testées afin d'hydrolyser la fonction dithiane de **III.164**. L'une des conditions les plus douces et souvent utilisée pour la synthèse de composés naturels est l'utilisation d'iodure de méthyle, mais la présence d'un alcool libre n'est pas compatible.

Lors de l'utilisation d'oxyde de cuivre CuO en présence de chlorure de cuivre CuCl₂, aucune trace de dithiane n'est présente dans le brut de la réaction, mais une multitude de produits est observée. Il en est de même avec le diiode qui mène à de nombreux produits, certainement dû à la présence de la double liaison et à la possibilité de créer un pont iodonium.

Malgré leur très grande toxicité, les sels de mercure restent la voie la plus utilisée pour hydrolyser les dithianes, à cause de la grande affinité des atomes de mercure pour les atomes de soufre. L'utilisation du chlorure de mercure HgCl₂

dans des conditions basiques, donne des résultats aléatoires, certainement dus à la présence de la double liaison alors que le mélange oxyde de mercure HgO/chlorure de mercure HgCl₂ conduit à des rendements très faibles. Les rendements peuvent être augmentés en suivant la réaction très fréquemment par chromatographie sur couche mince (CCM) afin d'arrêter la réaction dès que **III.164** est consommé et d'éliminer les sels de mercure par filtrations successives sur silice. Malgré ces grandes précautions, les rendements d'hydrolyse par HgCl₂ en milieu basique oscillent entre 40 et 92%. D'autres techniques d'hydrolyse ont dû être testées à cause de la toxicité des sels de mercure et de la non-maîtrise des rendements.

Les essais d'hydrolyses oxydantes au N-bromosuccinimide (NBS) et N-chlorosuccinimide (NCS) n'ont pas été concluants. Dans le cas du NBS, le brut de réaction ne présente ni le dithiane, ni les protons vinyliques ; l'utilisation de NCS hydrolyse le dithiane mais les protons vinyliques sous-intègrent largement dans le spectre RMN ¹H et de nombreux produits sont générés, **III.165** est présent à l'état de traces.

Le meilleur rendement a été obtenu par l'utilisation d'iode hypervalent, le bis-(trifluoroacetoxy)-iodobenzène (PIFA) qui mène très rapidement à l'hydrolyse de la fonction dithiane de **III.164** au carbonyle **III.165** avec un rendement de 94%. Cette réaction est très sélective et nécessite un temps de réaction très court car un suivi CCM minute par minute a montré l'apparition de nombreux sous-produits au fil des minutes.

L'hydrolyse du mélange de diastéréomères permet leur séparation par chromatographie.

III.4.5. Accès au fragment C14-C29

Une fois le produit d'hydrolyse **III.165** isolé, plusieurs options ont été disponibles afin d'implanter les derniers centres asymétriques : soit introduire tout d'abord le diol-1,2 *trans* C20-C21 par dihydroxylation puis le centre asymétrique C25 par réduction de la cétone soit l'inverse.

La configuration absolue de la fonction hydroxyle C25 peut être contrôlée soit par réduction de Prasad-Narasaka grâce à la configuration de l'alcool en C27, soit par réduction au borohydrure de zinc $Zn(BH_4)_2$ grâce à la configuration de l'alcool en C24.

i. Dihydroxylation suivie d'une réduction diastéréosélective

Le groupement PMB en position C27 est compatible avec notre stratégie de synthèse, mais peut rajouter une étape de déprotection en toute fin de synthèse, ce qui doit être au maximum évité. Une réduction de Prasad-Narasaka nous oblige à déprotéger le PMB mais permettra une re-protection plus compatible avec notre stratégie, spécialement lors de la déprotection finale de toutes les fonctions d'alcool.

Afin d'économiser le nombre d'étapes, la double liaison peut être dihydroxylée selon le procédé de Sharpless,⁵⁷ puis les trois fonctions hydroxyles protégées sous forme de TBS, avant de réduire diastéréosélectivement la fonction cétone en C25.

La dihydroxylation asymétrique de Sharpless permet de dihydroxyler une double liaison suivant deux faces distinctes, la face α et la face β , avec de très hauts excès énantiomériques (Schéma 221).²⁵⁰

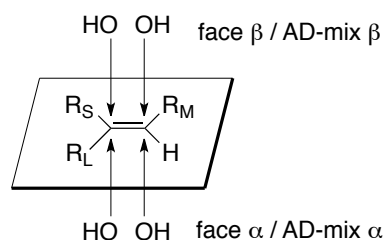


Schéma 221 : Face d'attaque de la dihydroxylation de Sharpless

L'AD-mix est un mélange entre une quantité catalytique de dihydrate d'osmate de potassium ($K_2OsO_4(OH)_4$) et stœchiométrique d'oxydant, le ferricyanure de potassium ($K_3Fe(CN)_6$), permettant de régénérer le dérivé d'osmium, hautement toxique. La présence catalytique d'un ligand chiral, $(DHQ)_2PHAL$ pour la face α , $(DHQD)_2PHAL$ pour la face β , permet d'accélérer la réaction et d'induire la sélectivité. D'après ce modèle, afin d'obtenir le diol-1,2 *syn*

²⁵⁰ Sharpless, K. B.; Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S. *Chem. Rev.* **1994**, *94* (8), 2483-2547.

C20-C21 de configuration absolue *S,S*, **III.165** devra être dihydroxylé avec l'AD-mix α (Schéma 22).

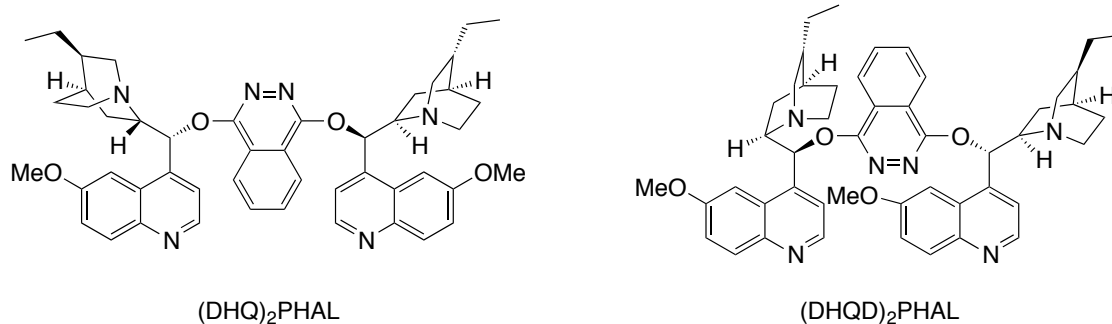


Schéma 222 : Structure des ligands (DHQ)₂PHAL et (DHQD)₂PHAL

Du point de vue mécanistique, le dérivé de tétraoxyde d'osmium, *via* un mécanisme concerté [3+2],²⁵¹ s'additionne sur un alcène de type **III.166**, suivi d'une hydrolyse fournissant le diol-1,2 *syn* **III.168** (dans le cas d'AD-mix α), une oxydation régénérant le tétraoxyde d'osmium (Schéma 223).

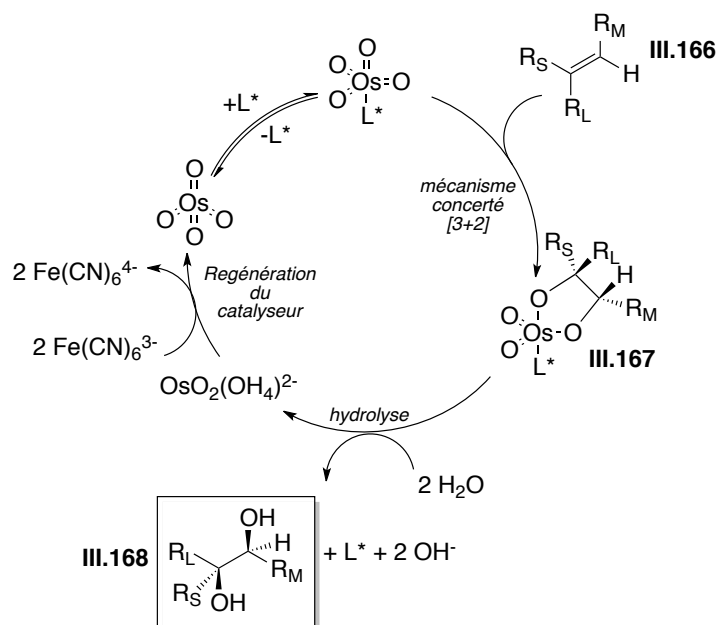
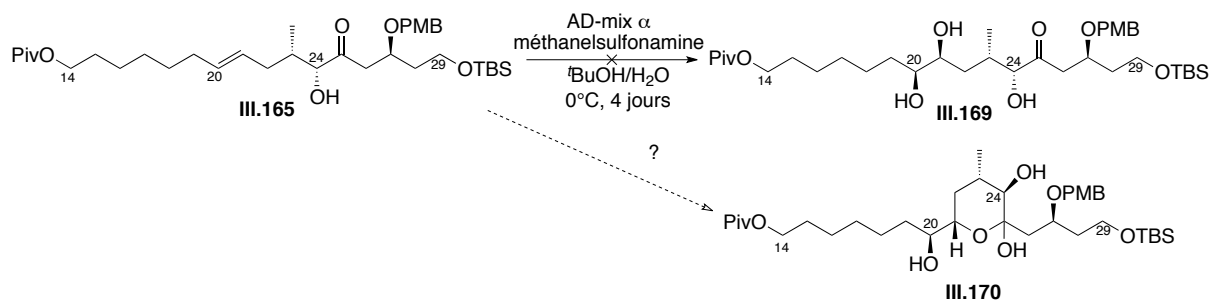


Schéma 223 : Mécanisme concerté [3+2] de la dihydroxylation de Sharpless

²⁵¹ a) Corey, E. J.; Noe, M. C.; Grogan, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37 (28), 4899-4902. b) DelMonte, A. J.; Haller, J.; Houk, K. N.; Sharpless, K. B.; Singleton, D. A.; Strassner, T.; Thomas, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119 (41), 9907-9908.

Dans le cas de la dihydroxylation de **III.165**, un produit majoritaire est isolé ($\approx 90\%$), certainement **III.170**, de même masse que **III.166**, mais de nombreuses incohérences sont présentes dans le spectre RMN ^1H et ^{13}C (Schéma 224).

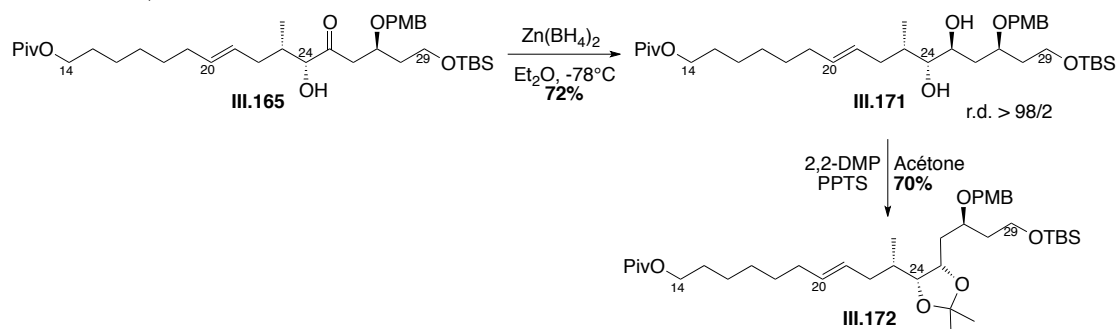
Schéma 224 : Dihydroxylation de **III.165**

Des essais de protection des fonctions hydroxyles ont été effectués ; l'action du TBSCl en présence d'imidazole n'a donné aucun résultat alors que le TBSOTf en présence de lutidine mène à la protection d'une seule fonction hydroxyle supplémentaire et à diverses dégradations.

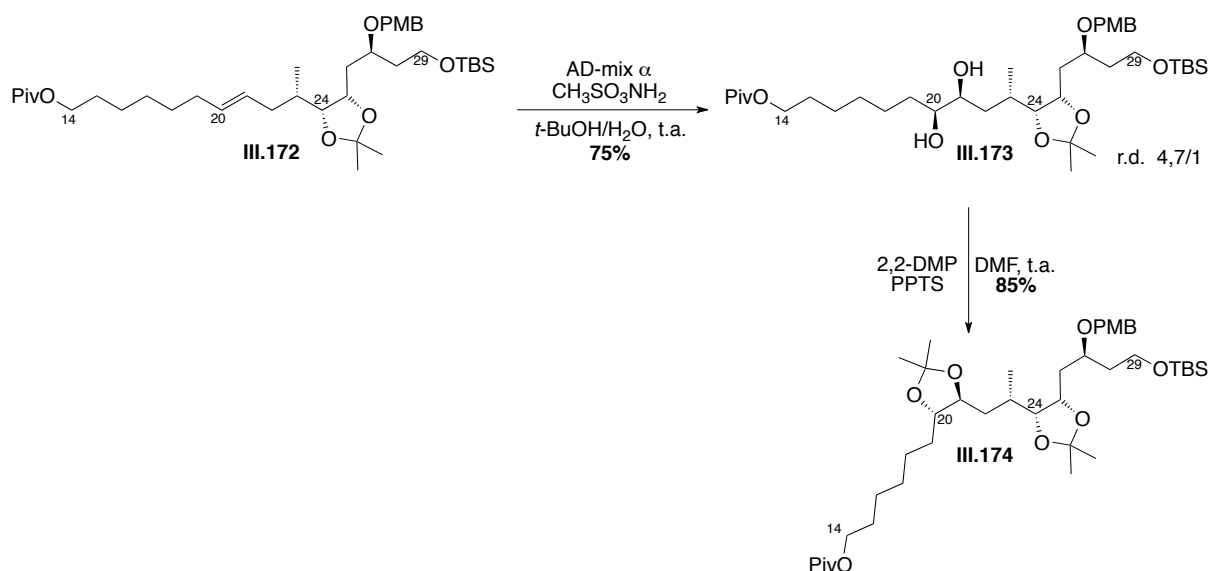
Ne pouvant attester de la structure du composé d'hydroxylation de **III.165**, il semble probable que la présence de la cétone en C25 ne soit pas compatible avec celle du diol-1,2 en position C20-C21 pouvant conduire au THP **III.170**. Afin d'éviter de probables cyclisations, la cétone doit être réduite diastéréosélectivement avant de préparer le diol-1,2.

ii. Réduction diastéréosélective et dihydroxylation asymétrique

Pour la réduction diastéréosélective de la cétone C25 du composé **III.165**, deux stratégies sont envisageables comme énoncé auparavant : une réduction au borohydrure de zinc ou une réduction de Prasad-Narasaka. Comme la fonction hydroxyle C24 est libre, la fonction cétone peut être directement réduite diastéréosélectivement par le borohydrure de zinc. La réduction de **III.165** mène ainsi au diol-1,2 *trans* **III.171** avec un excellent rapport diastéréomérique (r.d. > 98/2), un seul diastéréomère étant présent en RMN ^1H et ^{13}C , avec un rendement de 72%. Le diol-1,2 *trans* peut être par la suite protégé sous forme d'un acétone (Schéma 225).

Schéma 225 : Réduction diastéréosélective de **III.165** suivie de la protection du diol-1,2 de **III.171**

Une fois la cétone réduite diastéréosélectivement et le diol-1,2 protégé, une dihydroxylation asymétrique de Sharpless du composé **III.172**⁵⁷ permet d'introduire le diol-1,2 *trans* en C20-C21 **III.173** avec un rapport diastéréomérique évalué sur le spectre RMN ¹H à 4,7/1 et un rendement de 75%. A l'exception de la synthèse présentée lors du chapitre 2, le diol-1,2 *trans* C20-C21 a toujours été introduit par dihydroxylation de Sharpless par tous les groupes ayant publiés la synthèse de ce fragment (Schéma 226).

Schéma 226 : Fin de synthèse de **III.174**

Cette dernière séquence permet l'instauration des derniers centres asymétriques du synthon C14-C29 de l'AM3. Le diol-1,2 généré **III.173** est alors protégé sous forme d'un acétone **III.174**.

III.4.6. Perspectives

i. Synthèse de la chaîne polyhydroxyle C1-C29

Une fois le synthon C14-C29 **III.174** obtenu, quatre étapes sont nécessaires afin d'obtenir le précurseur de métathèse croisée **III.175**. La fonction alcool en C14 doit être déprotégée par action du DIBAL-H, puis oxydée en aldéhyde *via* une oxydation de Swern. L'addition du vinyl Grignard suivie d'une réoxydation devrait donner accès à la vinyl cétone **III.175** (Schéma 227).

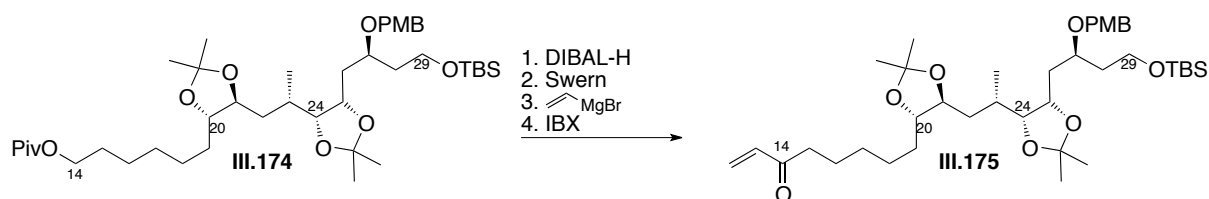


Schéma 227 : Voie de synthèse de la vinyl cétone **III.175**

La suite de la synthèse peut être très similaire à celle décrite par Rychnovsky.^{42a} Une métathèse croisée entre le fragment **G** et **III.175** donnera une cétone- α - β -insaturée comportant le squelette C1-C29, qui après une réduction de Corey-Bakshi-Shibata⁷⁷ ou une hydrogénation diastéréosélective de Noyori,²⁵² conduira diastéréosélectivement à l'alcool allylique correspondant. Une hydrogénation grâce au catalyseur de Noyori,⁷⁸ dirigée par la fonction alcool, hydrogénera régiosélectivement l'alcool allylique et la protection de l'alcool conclura la synthèse du fragment polyol **III.176** (Schéma 228).

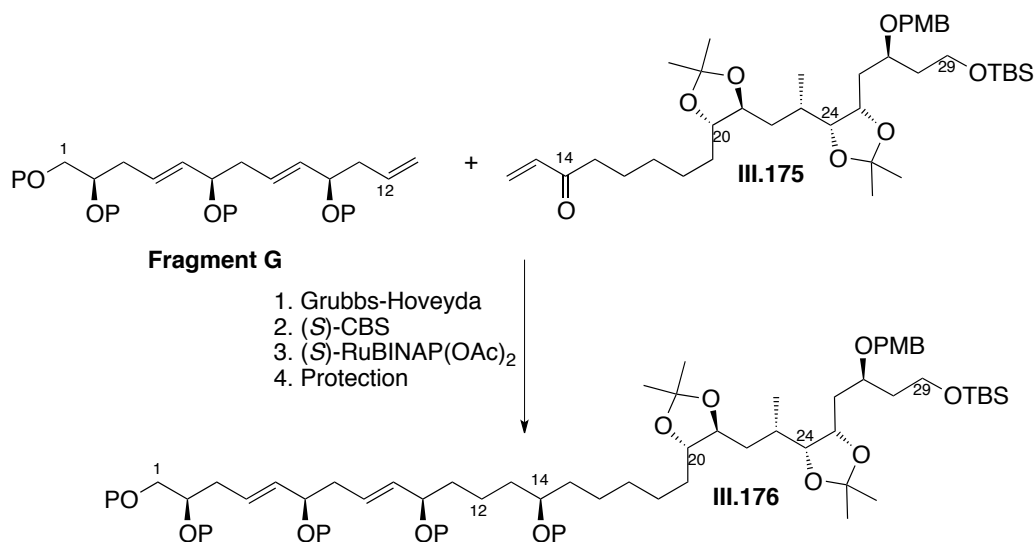


Schéma 228 : Synthèse du fragment polyhydroxyle C1-C29 **III.176**

²⁵² Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (19), 5856-5858.

ii. *Travaux de Charlélie Bensoussan*

Dans le cadre de notre collaboration, C. Bensoussan a réalisé son doctorat dans le laboratoire du Professeur J. Cossy, encadré par le Dr S. Reymond et le Pr J. Cossy. Ses travaux de recherche ont porté sur le fragment C30-C52, dernier synthon manquant de l'AM3 à nos deux laboratoires.

Les disconnections envisagées sont similaires à celles prévues et/ou décrites par L.A. Paquette,^{43a} W.R. Roush^{41a-c} et M. Murata.⁴⁶ Ainsi, un corps central **III.178** C41-C42, équivalent de dianion, serait couplé au synthon **III.180** par ouverture régiosélective d'un époxyde en C40 et au synthon C43-C52 **III.179** *via* une addition sur un aldéhyde en C43. Les deux fragments **III.179** et **III.180** seraient issus d'un même synthon **III.181** qui pourrait être obtenu à partir du *L*-mannose **III.182**. Une homologation permettrait d'allonger le fragment **III.182** jusqu'en C30 de manière à réaliser le couplage avec notre fragment **III.177** C1-C29 (Schéma 229).

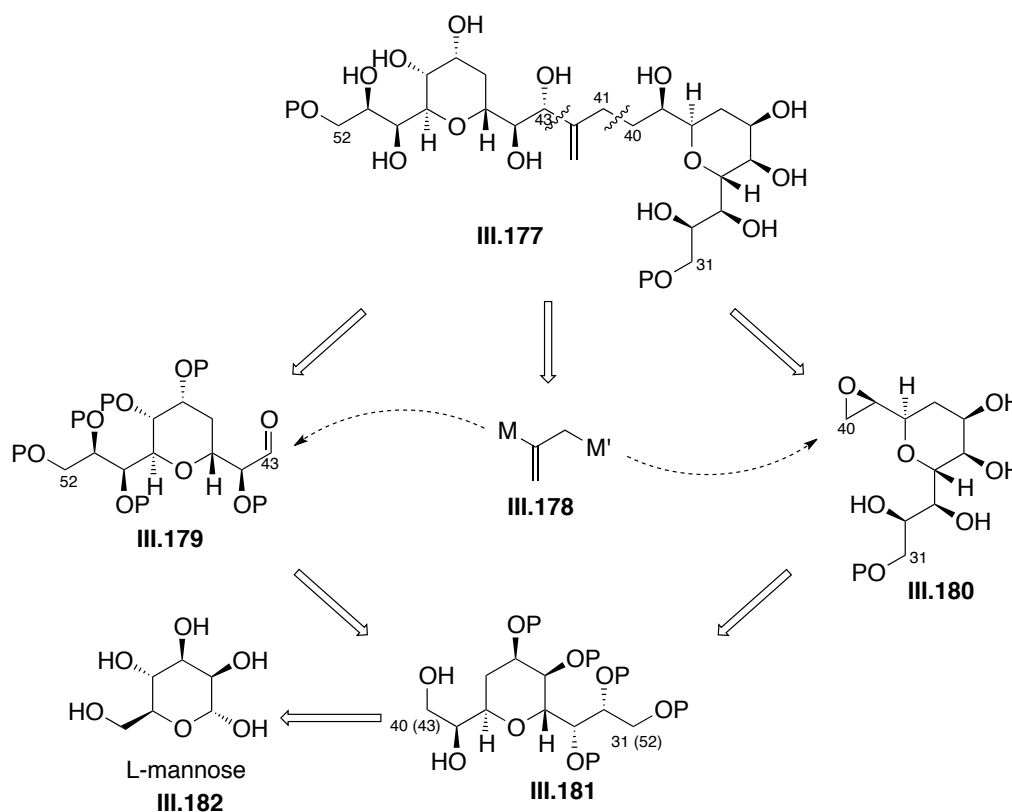


Schéma 229 : Rétrosynthèse du fragment tétrahydropyranique envisagé par le groupe de J. Cossy

Cependant, le *L*-mannose est l'énantiomère du *D*-mannose naturel et est donc extrêmement coûteux comparé au *D*-mannose. De plus, avec la controverse au niveau de la stéréochimie de la partie tétrahydropyranique,²² J. Cossy *et al.* ont trouvé intéressant de développer la synthèse de l'énantiomère du corps central de l'AM3 à partir du *D*-mannose.

Ainsi, le motif commun aux deux cycles tétrahydropyraniques **III.187** a été synthétisé par C. Bensoussan en 19 étapes avec un rendement global de 4,5% à partir du D-mannose **III.183** (Schéma 230).

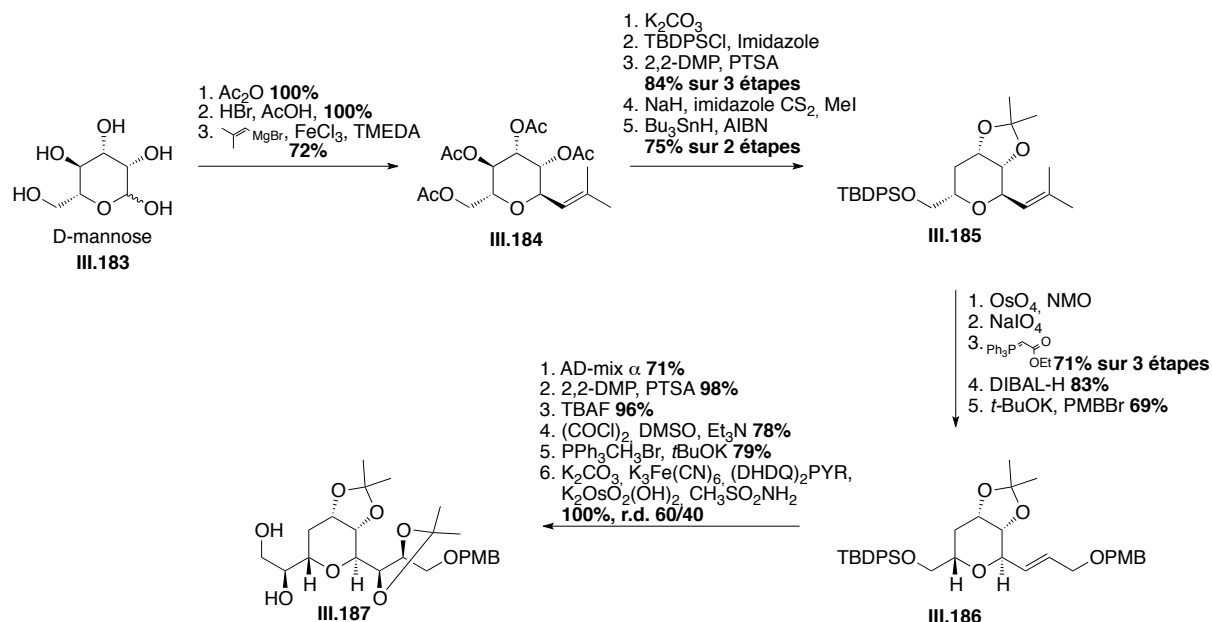


Schéma 230 : Synthèse du motif commun **III.187**

A partir du composé **III.187**, le fragment C31-C42 **III.189** a été obtenu en 4 étapes, *via* l'époxyde **III.188**. Le fragment C43-C52 n'a pas pu être obtenu, mais néanmoins, le composé **III.190** a été synthétisé à partir de **III.187** ; il reste 3 étapes pour obtenir **III.191** (Schéma 231).

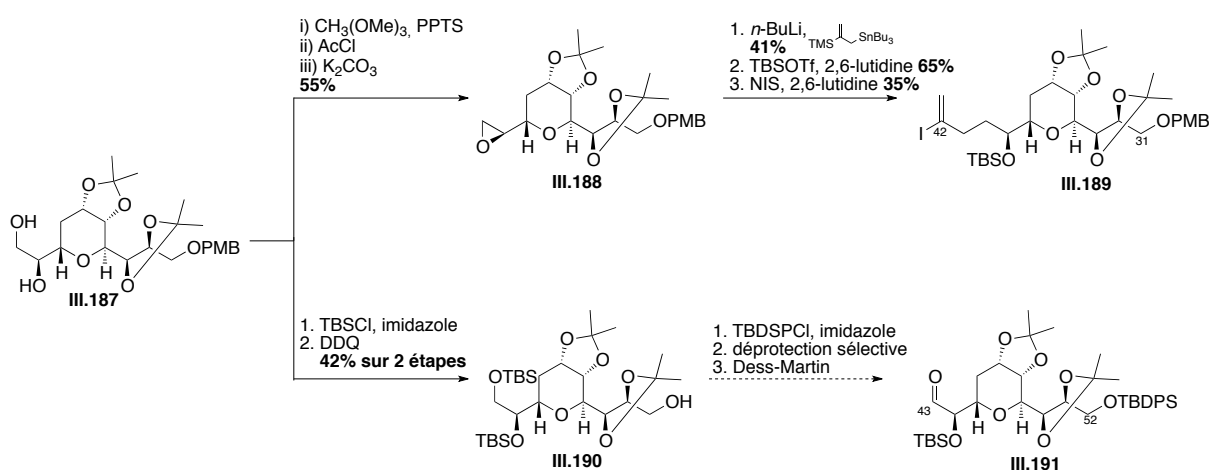


Schéma 231 : Synthèse des synthons C31-C42 et C43-C52

C. Bensoussan a tenté de réaliser le couplage sur des composés modèles **III.192** et **III.193** mais sans succès quelque soit les conditions utilisées (Schéma 232).

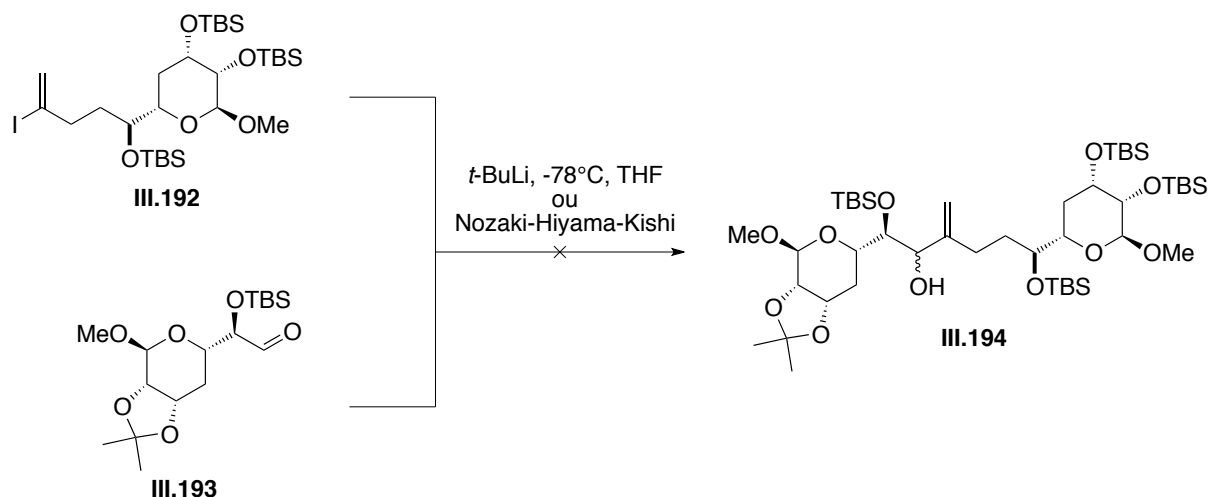


Schéma 232 : Tentative de couplage avec mimes des fragments C31-C42 et C43-C52

Ce couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi a été réalisé par L.A. Paquette lors de la synthèse du corps central de l'AM3. Cette réaction semble longue et difficile à optimiser et à maîtriser. Lorsque cette réaction probablement peu diastéréosélective entre **III.189** et **III.191** sera maîtrisée, la fonction hydroxyle devra être réoxydée, puis réduite diastéréosélectivement comme lors de la synthèse de L.A. Paquette pour contrôler la configuration absolue du carbinol en position 43.

Afin d'homologuer le synthon, la fonction alcool en C31 devra être déprotégée puis oxydée en aldéhyde. La procédure de Corey-Fuchs²⁵³ devrait homologuer la chaîne et fournir le méthyle alcyne terminal qui serait hydrozirconaté régiosélectivement puis quenché au diiode²⁵⁴ pour fournir le précurseur du couplage de Suzuki-Miyaura.

Durant ces travaux de thèse, C. Bensoussan a ainsi tenté de mettre au point une voie de synthèse convergente de la partie tétrahydropyrane de l'AM3 à partir du mannose. Pour une question de coût du *L*-mannose et de controverse quant à la configuration des tétrahydropyranes de l'AM3, leur stratégie a été appliquée à partir du *D*-mannose pour la synthèse de l'énantiomère de la partie tétrahydropyranique.

C. Bensoussan a développé une synthèse très efficace du motif commun aux deux cycles THP qui lui permet d'avoir accès aux synthons C31-C42 et C43-C52 en peu d'étapes à partir de **III.187**. Seul le fragment C31-C42 a été obtenu mais le fragment C43-C52 serait facile d'accès. Cependant, le couplage entre les fragments C31-C42 et C43-C52 envisagé n'a pas pu être mis au point sur des mimes jusqu'à présent.

²⁵³ Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13 (36), 3769-3772.

²⁵⁴ Panek, J. S.; Hu, T. *J. Org. Chem.* **1997**, 62 (15), 4912-4913.

iii. Couplage de type Suzuki-Miyaura

Le couplage de Suzuki-Miyaura pallado-catalysé entre un organoborane et un halogénure (sulfonate ou triflate) d'aryle ou d'alkenyle en présence de base et de ligand est une voie efficace de création de liaison carbone-carbone. D'un point de vue mécanistique, la base a deux fonctions différentes : réagir avec l'organoborane formant le complexe ate correspondant, qui serait l'espèce active lors de la réaction de couplage et substituer l'halogénure d'arylpalladium formant l'alkoxyarylpalladium correspondant.²⁵⁵

Dans le cas de l'utilisation d'un borane dérivé du 9-BBN, l'ajout d'un équivalent de MeOM (M = Li, Na, K, MgX) sur le 9-R-9-BBN mène quantitativement au complexe ate **III.197**, qui transfère de manière rapide et efficace le groupement R lors d'un couplage de Suzuki avec un arylhalogénure. Le complexe ate **III.197** peut aussi être obtenu par addition organométallique d'un réactif de type R-M (M = Li, Na, K, MgX) sur une solution de 9-MeO-9-BBN **III.196**. Cette méthode permet ainsi de transférer des groupements R sur l'atome de bore du 9-BBN afin de réaliser le couplage de Suzuki de ce groupement R avec un arylhalogénure (Schéma 233).

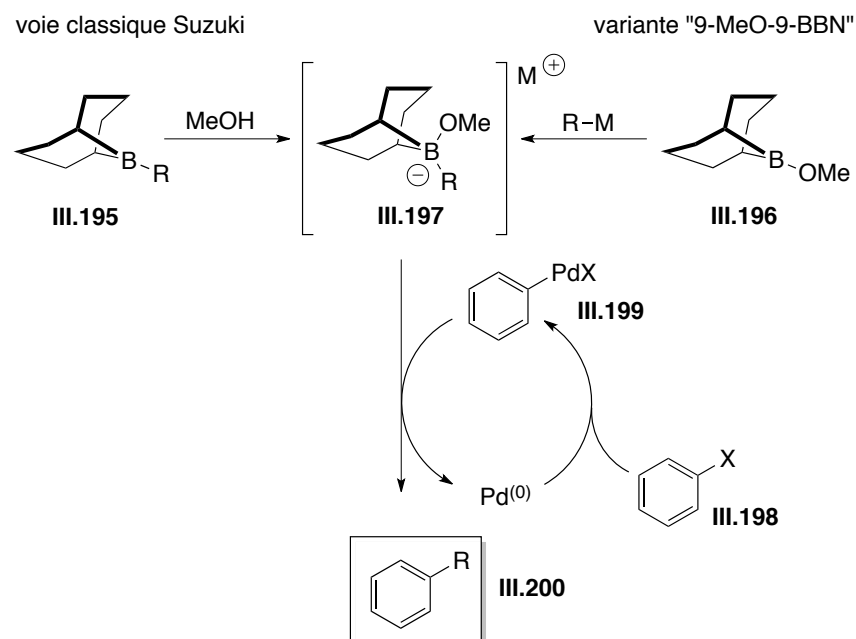


Schéma 233 : Formation du complexe ate soit par la voie Suzuki soit par le 9-MeO-9-BBN

Cette méthode de formation du complexe ate, développé par J.A. Soderquist et A. Fürstner,²⁵⁶ permet ainsi le couplage d'une très grande variété

²⁵⁵ a) Smith, G. B.; Dezeny, G. C.; Hughes, D. L.; King, A. O.; Verhoeven, T. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (26), 8151-8156. b) Matos, K.; Soderquist, J. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (3), 461-470.

²⁵⁶ Seidel, G.; Fürstner, A. *Chemical Communications* **2012**, *48* (15), 2055-2070.

de groupements R avec des halogénures d'aryl ou d'alkyl, élargissant ainsi le domaine d'application du couplage palladocatalysé de Suzuki (Schéma 234).

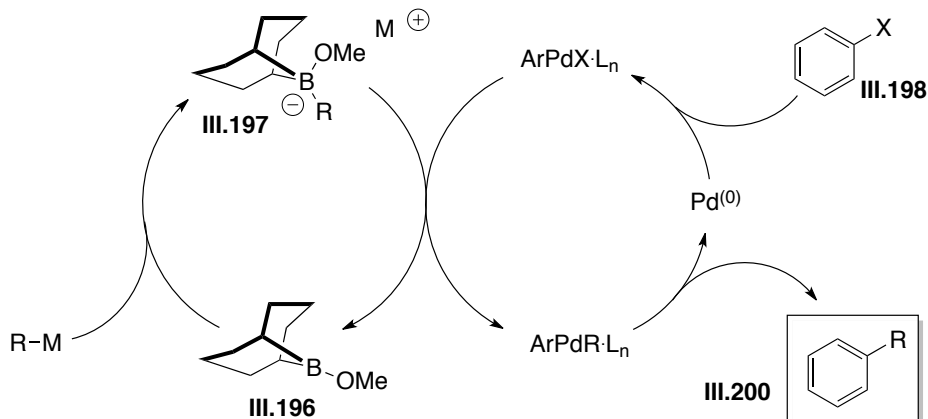


Schéma 234 : Mécanisme du couplage Suzuki-Miyaura

Comme il a été énoncé lors de la rétrosynthèse §III.2, un couplage de type Suzuki-Miyaura est envisagé entre les carbones C29 et C30 afin de raccorder la partie polyhydroxyle et tétrahydropyranique. Ce couplage permettra de contrôler totalement la configuration de la double liaison C30-C31 mais également de s'éloigner quelque peu des cycles THP et de leur encombrement stérique. De plus, le couplage de Suzuki-Miyaura en utilisant la méthodologie au 9BBN développée par Fürstner a démontré son efficacité lors de nombreuses synthèses totales (Schéma 235).²⁵⁷

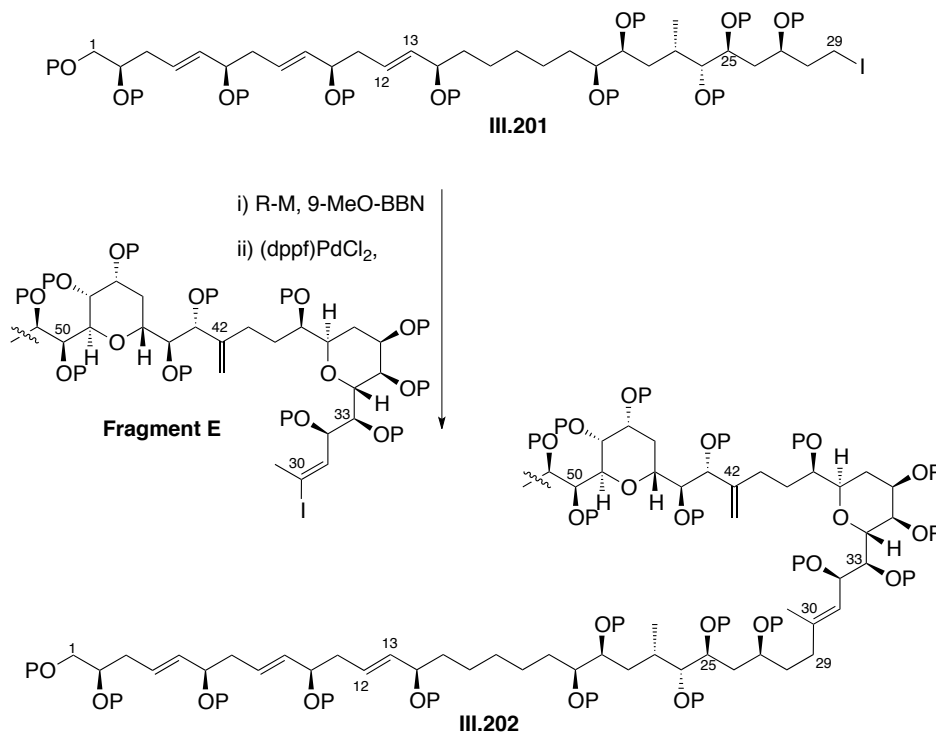


Schéma 235 : Couplage de type Fürstner-Suzuki envisagé

²⁵⁷ a) de Lemos, E.; Porée, F.-H.; Commerçon, A.; Betzer, J.-F.; Pancrazi, A.; Ardisson, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46* (11), 1917-1921. b) Kuranaga, T.; Ohtani, N.; Tsutsumi, R.; Baden, D. G.; Wright, J. L. C.; Satake, M.; Tachibana, K. *Org. Lett.* **2011**, *13* (4), 696-699.

III.5. Conclusion

Lors de cette synthèse du fragment C14-C29, tous les centres asymétriques ont pu être instaurés et leurs configurations maîtrisées.

Le carbone asymétrique en position C23, dont la configuration absolue n'était pas contrôlée lors de la stratégie précédente, a pu être mis en place grâce à l'utilisation de l'auxiliaire de chiralité développé par W. Oppolzer à savoir le sultame **III.64** préparé à partir de l'acide (+)-camphorsulfonique. Une courte mise au point a été nécessaire afin de réaliser ensuite la métathèse croisée entre l'alcool **III.9** et l'alcène **III.8**. Comme il a été montré par R.H. Grubbs, et confirmé par une étude statistique, la répartition est purement statistique, et nécessite alors un très large excès d'un des deux alcènes mis en jeu. La stéréosélectivité de la géométrie de la double liaison a pu être sublimé en diminuant grandement la quantité de catalyseur.

L'objectif suivant était alors la synthèse du dithiane en vue du couplage avec l'aldéhyde **III.7**. La première voie de synthèse, à partir de la β -propiolactone et utilisant la chimie des sulfoxydes n'a pas permis la synthèse du dithiane. La synthèse s'est avérée difficile avec des rendements moyens et les conditions classiques de formation d'un époxyde à partir d'un α -hydroxy-thioéther par action du sel de Meerwein n'ont pas permis l'obtention de l'époxyde voulu.

Un changement de voie de synthèse nous a tourné vers l'acide-*L*-malique, possédant le carbinol asymétrique correspondant à l'alcool en C27. La stratégie initiale, voulant mettre à profit le réarrangement de Brook permettant de faire migrer un groupement silylé à la base d'un dithiane à un alcoolate en α , β ou γ , tout en régénérant la charge négative au pied du 1,3-dithiane afin de l'additionner sur un autre électrophile n'a donné aucun résultat. Une étude approfondie des couplages entre un 1,3-dithiane protégé par un PMB et un TBS et un aldéhyde α -méthylé a montré des interactions défavorables entre l'orbitale σ^* de la liaison C-S du dithiane et les électrons π du groupement PMB en position 5 de la chaîne ainsi qu'entre le carbanion et le groupement TBS en β .

La modification de ces deux groupements protecteurs a permis d'éliminer toutes interactions perturbatrices et de réaliser le couplage avec l'aldéhyde **III.7**, dans les conditions mises au point sur des composés modèles, pour fournir le produit de couplage **III.164** avec un excellent rendement et bon rapport diastéréomérique.

Afin de séparer les deux diastéréomères, l'hydrolyse du dithiane doit s'effectuer lors de l'étape suivante. La présence d'une double liaison, ainsi que d'un TBS primaire sensible aux conditions acides, complique l'hydrolyse du dithiane qui se réalise généralement par action de sels de mercure. La meilleure méthode s'est avérée être l'utilisation d'iode hypervalent, par le biais de PIFA.

Afin de mettre en place les derniers centres asymétriques, plusieurs voies sont envisageables à partir de la cétone **III.165**. La dihydroxylation de la double liaison mène à un produit non caractérisé, certainement de cyclisation avec la cétone. Finalement, la réduction de la cétone, orienté par la configuration de l'alcool libre en α et par action du borohydrure de zinc, suivie de la dihydroxylation asymétrique de la double liaison contrôlée par le réactif permet l'implantation de tous les centres asymétriques de la portion C14-C29 de l'AM3.

De toutes les stratégies publiées de la synthèse du fragment C14-C29, ou équivalent, notre stratégie est celle qui met le plus à profit le pool-chiral. Ainsi l'acide-*L*-malique possède le centre asymétrique C27 alors que l'acide-(+)-camphorsulfonique permet de maîtriser la configuration du méthyle asymétrique en C23.

La synthèse du fragment C14-C29 est alors réalisé en 19 étapes avec un rendement global de 2.3%. Tous les centres asymétriques sont maîtrisés, soit par pool chiral, soit par oxydation ou réduction asymétrique (dihydroxylation de Sharpless et borohydrure de zinc), soit par approche Felkin-Anh pour l'hydroxyle en position C24. Jusqu'à l'hydrolyse du 1,3-dithiane, toutes les étapes ont pu être réalisées sur une échelle de plusieurs grammes, voir plusieurs centaines de grammes pour la synthèse du sultame de W. Oppolzer, ce qui démontre la robustesse de cette voie de synthèse.

De toutes les voies de synthèse publiée, et contrairement à W.R. Roush nous avons pu implanter tous les centres asymétriques du synthon C14-C29 et également tous les maîtriser. L.A. Paquette présente une synthèse apparemment plus courte mais qui part d'un intermédiaire hautement fonctionnalisé nécessitant au moins cinq à six étapes supplémentaires qu'il ne décrit pas. Notre voie de synthèse est très convergente et est particulièrement efficace en termes de sélectivité.

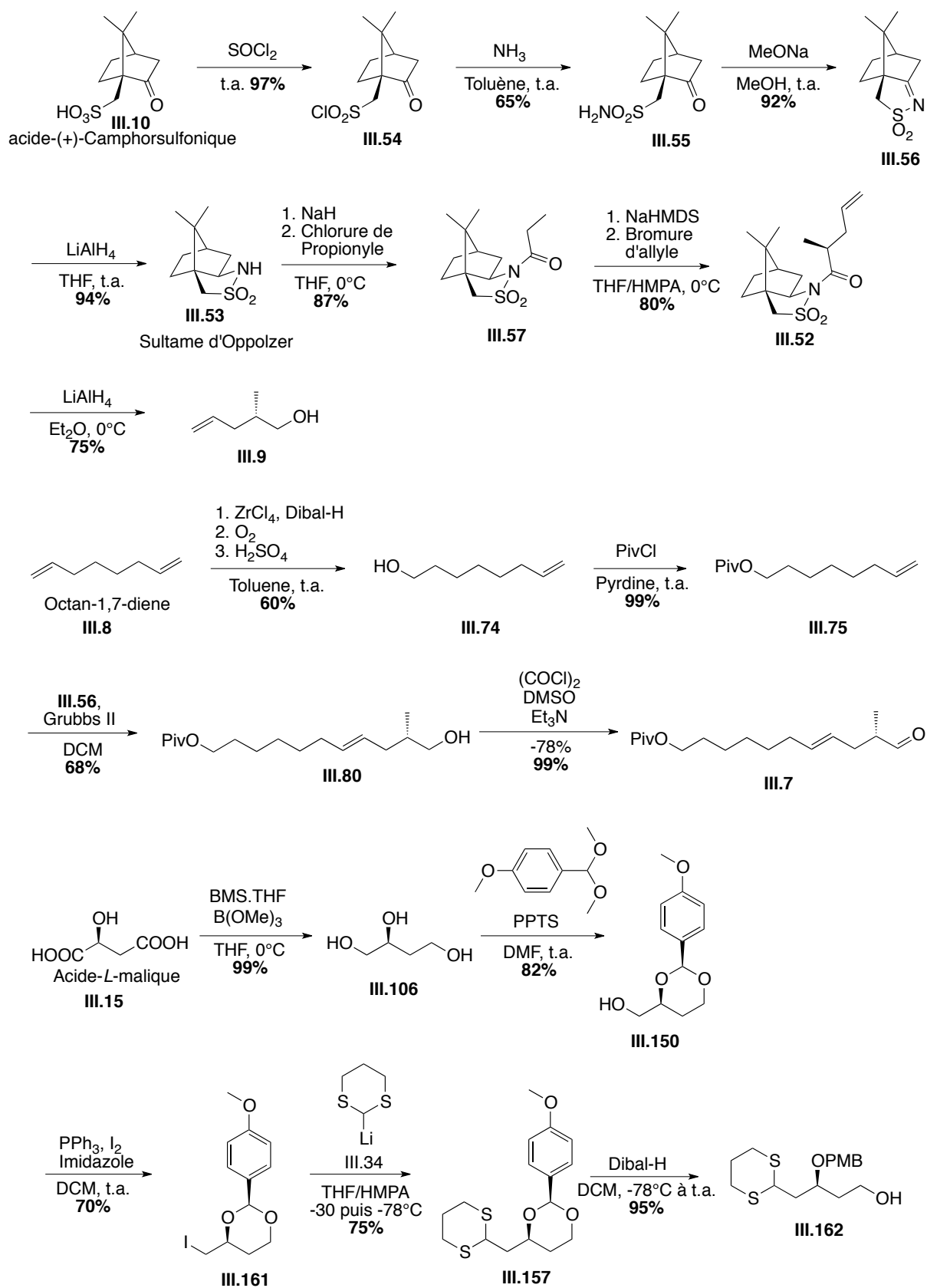
Les groupements protecteurs ont été l'élément clef de cette synthèse. Nous avons pu montrer que les interactions entre un éther de PMB en position 5 ou un éther silylé en position β du 1,3-dithiane peuvent affecter la nucléophilie de l'anion adjacent aux deux atomes de soufre du 1,3-dithiane. Ses problèmes d'interactions ont pu être résolus en modifiant les deux protections, limitant ainsi toute interaction.

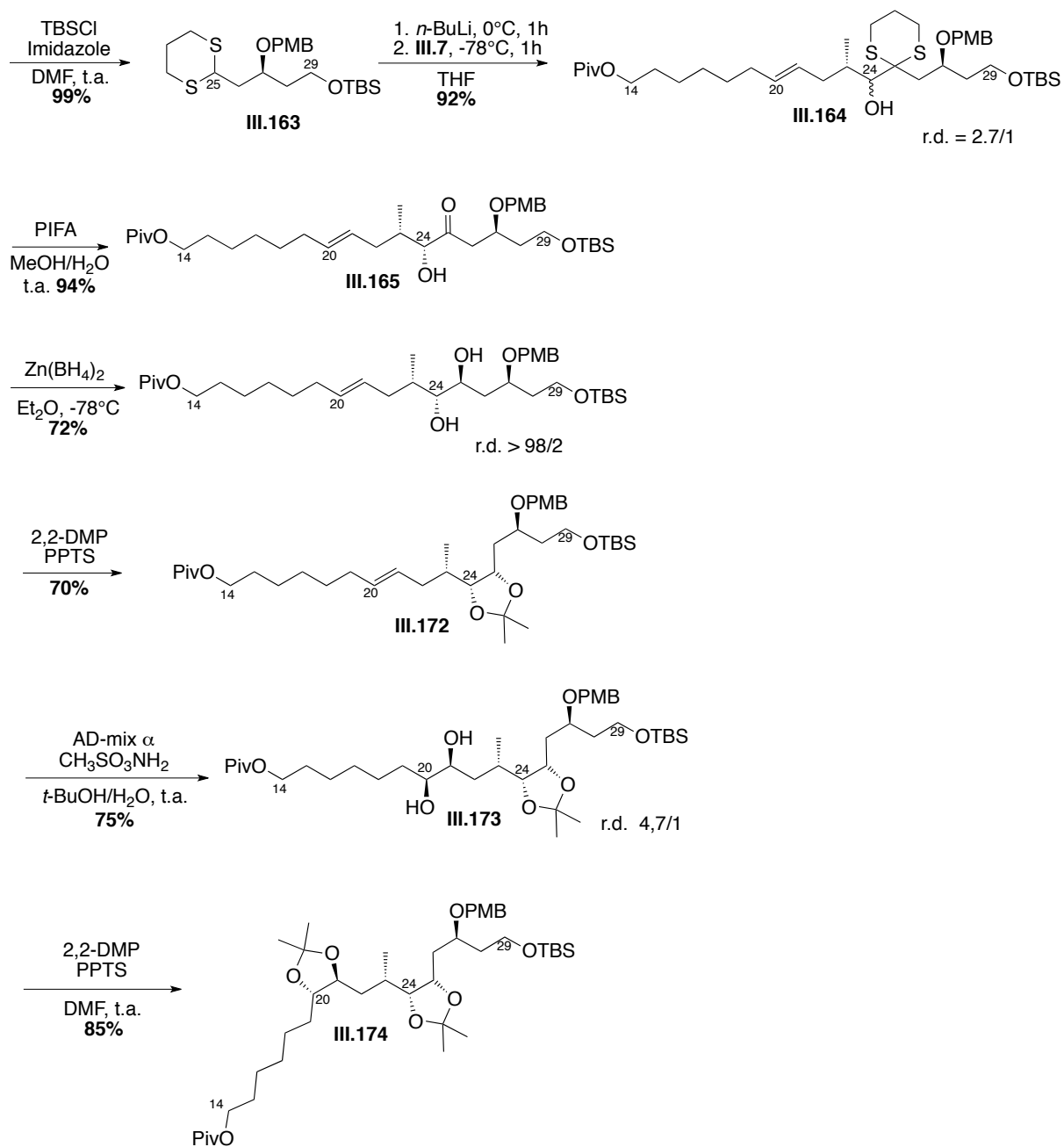
Une vraie plus-value aurait pu être apportée par une déprotection de la fonction hydroxyle C27 lors de l'hydrolyse du 1,3-dithiane en C25, donnant une β -hydroxy-cétone précurseur d'une réduction de Prasad-Narasaka. Un groupement protecteur tel l'éther méthyle-thiométhyle (MTM), permettant une déprotection simultanée lors de l'hydrolyse du 1,3-dithiane par des sels de mercure n'a cependant jamais pu être implanté sur la fonction hydroxyle. Il aurait également

été intéressant de tenter l'hydrolyse du 1,3-dithiane par le DDQ, déprotégeant également l'éther de PMB en C27.

Quelques étapes au niveau du carbone C14 sont encore nécessaires avant de coupler ce synthon avec le fragment synthétisé par J. Cossy *via* une métathèse croisée. Un couplage de type Suzuki-Miyaura couplerait les parties polyhydroxyle et tétrahydropyranique.

III.6. Schéma récapitulatif





III.7. Bibliographie

147. Corey, E. J.; Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1965**, *4* (12), 1075-1077.
148. Gilman, H.; Webb, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62* (4), 987-988.
149. Lehn, J. M.; Wipff, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98* (24), 7498-7505.
150. a) Eliel, E. L.; Hutchins, R. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91* (10), 2703-2715.
b) Eliel, E. L.; Hartmann, A. A.; Abatjoglou, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96* (6), 1807-1816.
c) Abatjoglu, A. G.; Eliel, E. L.; Kuyper, L. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99* (25), 8262-8269.
151. Streitwieser, A.; Williams, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97* (1), 191-192.
152. Seebach, D.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40* (2), 231-237.
153. Lipshutz, B. H.; Garcia, E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (50), 7261-7264.
154. Reich, H. J.; Borst, J. P.; Dykstra, R. R. *Tetrahedron* **1994**, *50* (20), 5869-5880.
155. a) Ralls, J. W.; Dodson, R. M.; Riegel, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71* (10), 3320-3325.
b) Seebach, D.; Erickson, B. W.; Singh, G. *J. Org. Chem.* **1966**, *31* (12), 4303-4304.
c) Kumar, V.; Dev, S. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24* (12), 1289-1292.
156. Marshall, J. A.; Belletire, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12* (13), 871-874.
157. Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Kimura, T.; Yoshida, T. *J. Org. Chem.* **1986**, *51* (9), 1427-1431.
158. Kim, S.; Kim, S. S.; Lim, S. T.; Shim, S. C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52* (10), 2114-2116.
159. Page, P. C. B.; Klair, S. S.; Brown, M. P.; Harding, M. M.; Smith, C. S.; Maginn, S. J.; Mulley, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29* (35), 4477-4480.
160. Juaristi, E.; Jimenez-Vazquez, H. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (4), 1623-1630.
161. Vakalopoulos, A.; Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.* **2001**, *3* (6), 929-932.
162. van der Klein, P. A. M.; Boons, G. J. P. H.; Veeneman, G. H.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (40), 5477-5480.
163. Richter, P. K.; Tomaszewski, M. J.; Miller, R. A.; Patron, A. P.; Nicolaou, K. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, (9), 1151-1152.
164. Hungerbühler, E.; Naef, R.; Wasmuth, D.; Seebach, D.; Loosli, H.-R.; Wehrli, A. *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63* (7), 1960-1970.
165. Braun, M.; Seebach, D. *Chem. Ber.* **1976**, *109* (2), 669-691.
166. Brook, A. G. *Organosilicon Compounds* **1974**, *7*, 77-84.
167. Brook, A. G.; Chrusciel, J. J. *Organometallics* **1984**, *3* (8), 1317-1318.
168. Smith, A. B.; Boldi, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (29), 6925-6926.
169. Bulman Page, P. C.; van Niel, M. B.; Prodger, J. C. *Tetrahedron* **1989**, *45* (24), 7643-7677.
170. Dumont, W.; Lucchetti, J.; Krief, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, (2), 66-68.

171. Fukuda, H.; Tetsu, M.; Kitazume, T. *Tetrahedron* **1996**, *52* (1), 157-164.
172. Khanapure, S. P.; Manna, S.; Rokach, J.; Murphy, R. C.; Wheelan, P.; Powell, W. S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (6), 1806-1813.
173. Tyrrell, E.; Skinner, G. A.; Jones, J. *Synlett* **2002**, 1073-1076.
174. Nicolaou, K. C.; Seitz, S. P.; Sipio, W. J.; Blount, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101* (14), 3884-3893.
175. Talaty, E. R.; Clague, A. R.; Behrens, J. M.; Agho, M. O.; Burger, D. H.; Hendrixson, T. L.; Korst, K. M.; Khanh, T. T.; Kell, R. A.; Dibaji, N. *Synthetic Communications* **1981**, *11* (6), 455-461.
176. Ogura, K.; Tsuchihashi, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96* (6), 1960-1962.
177. Yamamori, T.; Adachi, I. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21* (18), 1747-1750.
178. Khatri, H. N.; Walborsky, H. M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43* (4), 734-736.
179. Kundig, E. P.; Simmons, D. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, (22), 1320-1322.
180. Tietze, L. F.; Geissler, J. A.; Gewert, U. J. *Synlett* **1994**, *7*, 511-512.
181. Shinokubo, H.; Miura, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (12), 1951-1954.
182. Shinokubo, H.; Miura, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron* **1996**, *52* (2), 503-514.
183. a) Smith Iii, A. B.; Lin, Q.; Nakayama, K.; Boldi, A. M.; Brook, C. S.; McBriar, M. D.; Moser, W. H.; Sobukawa, M.; Zhuang, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (50), 8675-8678.
b) Smith, A. B.; Kim, W.-S.; Wuest, W. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47* (37), 7082-7086
184. Spangenberg, T.; Aubry, S.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (13), 1782-1785.
185. Burghardt, T. E. *Journal of Sulfur Chemistry* **2005**, *26* (4-5), 411-427.
186. Fischer, E. *Ber.* **1894**, *27* (1), 673-679.
187. Vedejs, E.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1971**, *36* (2), 366-367.
188. Degani, I.; Fochi, R.; Regondi, V. *Synthesis* **1981**, *1*, 51-53.
189. Fujita, E.; Nagao, Y.; Kaneko, K. *CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN* **1978**, *26* (12), 3743-3751.
190. Smith, A. B.; Zhu, W.; Shirakami, S.; Sfougataki, C.; Doughty, V. A.; Bennett, C. S.; Sakamoto, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5* (5), 761-764.
191. Reece, C. A.; Rodin, J. O.; Brownlee, R. G.; Duncan, W. G.; Silverstein, R. M. *Tetrahedron* **1968**, *24* (11), 4249-4256.
192. Sutherland, J. A.; Sutherland, J. K.; Crowley, P. J. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1996**, 349-352.
193. a) Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Furusato, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (24), 8641-8642.
b) Suenaga, K.; Araki, K.; Sengoku, T.; Uemura, D. *Org. Lett.* **2001**, *3* (4), 527-529.
c) Araki, K.; Suenaga, K.; Sengoku, T.; Uemura, D. *Tetrahedron* **2002**, *58* (10), 1983-1995.
194. Vakalopoulos, A.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.* **2001**, *3* (14), 2185-2188.
195. a) Corey, E. J.; Erickson, B. W. *J. Org. Chem.* **1971**, *36* (23), 3553-3560.

- b) Ramachandran, P. V.; Rudd, M. T.; Burghardt, T. E.; Ram Reddy, M. V. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (24), 9310-9316.
196. Russell, G. A.; Ochrymowycz, L. A. *J. Org. Chem.* **1969**, *34* (11), 3618-3624.
197. Stork, G.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (3), 287-290.
198. Corey, E. J.; Kang, M. C.; Desai, M. C.; Ghosh, A. K.; Houpis, I. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (2), 649-651.
199. Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2003**, *5* (4), 575-578.
200. Smith, A. B.; Dorsey, B. D.; Visnick, M.; Maeda, T.; Malamas, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (11), 3110-3112.
201. Tanemura, K.; Dohya, H.; Imamura, M.; Suzuki, T.; Horaguchi, T. *Chemistry Letters* **1994**, *23* (5), 965-968.
202. Solladié, G.; Berl, V. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 568.
203. Wang Chang, H.-L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13* (19), 1989-1990.
204. Fetizon, M.; Jurion, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, (7), 382-383.
205. Stahl, I. *Synthesis* **1981**, (2), 135-137.
206. Enders, D.; Schüßeler, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (19), 3467-3470.
207. Sasson, R.; Hagooly, A.; Rozen, S. *Org. Lett.* **2003**, *5* (5), 769-771.
208. Oppolzer, W.; Vandewalle, M.; Van der Eycken, J.; Vullioud, C. *Tetrahedron* **1986**, *42* (14), 4035-4043.
209. Evans, D. A.; Bender, S. L.; Morris, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (8), 2506-2526.
210. Sato, F.; Sato, S.; Sato, M. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *122* (2), C25-C27.
211. Ishmuratov, G.; Yakovleva, M.; Tambovtsev, K.; Legostaeva, Y.; Kravchenko, L.; Ishmuratova, N.; Tolstikov, G. *Chemistry of Natural Compounds* **2008**, *44* (1), 74-76.
212. Robins, M. J.; Hawrelak, S. D.; Kanai, T.; Siefert, J. M.; Mengel, R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44* (8), 1317-1322.
213. a) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34* (18), 2039-2041.
 b) Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (1), 100-110.
 c) Belderrain, T. R.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **1997**, *16* (18), 4001-4003.
214. a) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1* (6), 953-956.
 b) Sanford, M. S.; Love, J. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (27), 6543-6554.
215. a) Bazan, G. C.; Khosravi, E.; Schrock, R. R.; Feast, W. J.; Gibson, V. C.; O'Regan, M. B.; Thomas, J. K.; Davis, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (23), 8378-8387.
 b) Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (10), 3875-3886.
 c) Bazan, G. C.; Oskam, J. H.; Cho, H. N.; Park, L. Y.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (18), 6899-6907.
216. Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (34), 8168-8179.

217. Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42* (17), 1900-1923.
218. Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (37), 11360-11370.
219. Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (12), 4537-4538.
220. Boeckman, R. K. J.; Shao, P.; Mullins, J. J. *Organic Syntheses* **2000**, *77*, 141.
221. Su, J. T.; Goddard, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (41), 14146-14147.
222. Omura, K.; Sharma, A. K.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41* (6), 957-962.
223. Huang, S. L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43* (23), 4537-4538.
224. Lanners, S.; Khiri, N.; Solladié, G.; Hanquet, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (4), 619-622.
225. Jedlinski, Z.; Kowalczyk, M. *Macromolecules* **1989**, *22* (8), 3242-3244.
226. Hubbard, J. S.; Harris, T. M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46* (12), 2566-2570.
227. Tenca, C.; Dossena, A.; Marchelli, R.; Casnati, G. *Synthesis* **1981**, (2), 141-142.
228. Solladié, G.; Hutt, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28* (7), 797-800.
229. Chan, T.-H.; Melnyk, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92* (12), 3718-3722.
230. Jedlinski, Z.; Kowalczyk, M. *Macromolecules* **1989**, *22* (8), 3242-3244.
231. Armer, R.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (2), 363-366.
232. Simpson, T. J.; Smith, R. W.; Westaway, S. M.; Willis, C. L.; Buss, A. D.; Cannell, R. J. P.; Dawson, M. J.; Rudd, B. A. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (30), 5367-5370.
233. Hanessian, S.; Ugolini, A.; Dubé, D.; Glamyan, A. *Can. J. Chem.* **1984**, *62* (11), 2146-2147.
234. Lane, C. F.; Myatt, H. L.; Daniels, J.; Hopps, H. B. *J. Org. Chem.* **1974**, *39* (20), 3052-3054.
235. Smith, A. B.; Pitram, S. M.; Boldi, A. M.; Gaunt, M. J.; Sfougataki, C.; Moser, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (47), 14435-14445.
236. Schlosser, M. *Pure & Appl. Chem.* **1988**, *60* (11), 1627-1634.
237. Horita, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **1986**, *42* (11), 3021-3028.
238. Jung, M. E.; Kaas, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (6), 641-644.
239. a) Meyers, A. I.; Durandetta, J. L.; Munavu, R. *J. Org. Chem.* **1975**, *40* (14), 2025-2029.
b) Bremmer, M. L.; Khatri, N. A.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48* (21), 3661-3666.
240. Corey, E. J.; Bock, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16* (38), 3269-3270.
241. a) Albright, J. D.; Goldman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87* (18), 4214-4216.
b) Albright, J. D.; Goldman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (10), 2416-2423.
242. Chen, J. L.-Y.; Brimble, M. A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (22), 9417-9428.

243. Smith, A. B.; Friestad, G. K.; Barbosa, J.; Bertounesque, E.; Hull, K. G.; Iwashima, M.; Qiu, Y.; Salvatore, B. A.; Spoons, P. G.; Duan, J. J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (45), 10468-10477.
244. a) Smith, A. B., III; Friestad, G. K.; Barbosa, J.; Bertounesque, E.; Hull, K. G.; Iwashima, M.; Qui, Y.; Salvatore, B. A.; Spoons, G.; Duan, J. J.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10468-10477.
 b) Smith, A. B., III; Friestad, G. K.; Barbosa, J.; Bertounesque, E.; Duan, J. J.-W.; Hull, K. G.; Iwashima, M.; Qui, Y.; Spoons, G.; Salvatore, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10478-10486
245. Breuilles, P.; Oddon, G.; Uguen, D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (37), 6607-6610.
246. Zheng, B.-Z.; Yamauchi, M.; Dei, H.; Kusaka, S.-i.; Matsui, K.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (33), 6441-6445.
247. Gustafsson, T.; Schou, M.; Almqvist, F.; Kihlberg, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (25), 8694-8701.
248. Schöllkopf, U. *Angew. Chem.* **1959**, *71* (8), 260-273.
249. Solladié, G.; Demailly, G.; Greck, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26* (4), 435-438.
250. Sharpless, K. B.; Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S. *Chem. Rev.* **1994**, *94* (8), 2483-2547.
251. a) Corey, E. J.; Noe, M. C.; Grogan, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (28), 4899-4902.
 b) DelMonte, A. J.; Haller, J.; Houk, K. N.; Sharpless, K. B.; Singleton, D. A.; Strassner, T.; Thomas, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (41), 9907-9908.
252. Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (19), 5856-5858.
253. Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13* (36), 3769-3772.
254. Panek, J. S.; Hu, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (15), 4912-4913.
255. a) Smith, G. B.; Dezeny, G. C.; Hughes, D. L.; King, A. O.; Verhoeven, T. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (26), 8151-8156.
 b) Matos, K.; Soderquist, J. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (3), 461-470.
256. Seidel, G.; Furstner, A. *Chemical Communications* **2012**, *48* (15), 2055-2070.
257. a) de Lemos, E.; Porée, F.-H.; Commerçon, A.; Betzer, J.-F.; Pancrazi, A.; Ardisson, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46* (11), 1917-1921.
 b) Kuranaga, T.; Ohtani, N.; Tsutsumi, R.; Baden, D. G.; Wright, J. L. C.; Satake, M.; Tachibana, K. *Org. Lett.* **2011**, *13* (4), 696-699.

Conclusion Générale

Les amphidinols, famille de molécules biologiquement actives extraites d'algues marines (*amphidinium klebsii* et *carterae*), possèdent des activités biologiques des plus intéressantes, principalement antifongiques et hémolytiques. Leur structure est composée d'une portion polyhydroxyle, d'une portion polyènique et de deux cycles tétrahydropyraniques identiques. Cette diversité structurale faisant appel à de nombreuses connaissances en chimie de synthèse, ainsi que ces activités biologiques prometteuses, dont le mécanisme d'action n'est pas encore établi, font des amphidinols une cible de choix pour les chimistes de synthèse. De tous les amphidinols, 16 amphidinols ont été décrits dans la littérature, seul la structure de l'amphidinol-3 a été complètement déterminée, malgré une controverse au niveau de la configuration absolue des cycles tétrahydropyraniques.

De nombreux groupes ont ainsi tenté de réaliser la synthèse de l'amphidinol-3, mais aucune synthèse totale n'a été publiée. Les groupes de L.A. Paquette et de S.D. Rychnovsky ont synthétisé tous les fragments nécessaires à la synthèse de l'amphidinol-3, alors que des groupes comme celui de W.R. Roush, M. Murata et M.T. Crimmins en ont publié quelques fragments.

Dans ce contexte de concurrence internationale, notre laboratoire a décidé d'établir une collaboration avec le laboratoire de chimie organique du Professeur Janine Cossy. Cette collaboration a mené à un projet ANR, finançant les travaux de deux doctorants. Charlélie Bensoussan a donc effectué son doctorat dans le laboratoire de J. Cossy, travaillant sur la synthèse du corps central tétrahydropyranique de l'amphidinol-3, alors que mes travaux se sont concentrés sur la portion de l'amphidinol-3 contenant les centres asymétriques de C20 à C27.

Lors de ces travaux de thèse effectués dans le laboratoire de stéréochimie de l'université de Strasbourg, sous la supervision du Professeur Françoise Colobert et du Docteur Gilles Hanquet, nous avons ainsi pu mettre au point deux voies de synthèse diastéréosélectives du fragment polyhydroxylé de l'amphidinol-3 contenant tous deux les centres stéréogènes C20-C21-C23-C24-C25-C27.

Une première stratégie disconnecte cette portion polyhydroxylée de l'AM3 par deux oléfinations de Julia-Kocienski au niveau des carbones C30/C31 et C16/C17. La synthèse du fragment C17-C30 est basée sur une stratégie utilisant le sulfoxyde comme auxiliaire de chiralité et est extrêmement convergente par l'utilisation du 2-bromoallyltriméthylsilane **II.26**. Ce dernier joue le rôle de corps central de notre fragment et permet le contrôle par addition sur des aldéhydes des configurations du centre stéréogène C21 par une approche Cram-Chelate et du centre stéréogène C24 par une approche Felkin-Anh. Les configurations des centres asymétriques C20 et C25 sont contrôlés par action du DIBAL-H sur des

β -cétosulfoxydes énantiopurs, alors que la configuration de l'hydroxyle asymétrique C27 est maîtrisée par une réduction de Prasad-Narasaka. Cependant, l'hydrogénation de l'alcène en C23 ne permet pas le contrôle de la configuration absolue du méthyle résultant. En effet, le diastéréomère majoritaire possède la mauvaise configuration au niveau du centre stéréogène C23, mais la configuration absolue du fragment C17-C30 a pu être confirmée par corrélation spectrale avec un fragment identique publié par L.A Paquette.

Malgré le non-contrôle d'un centre stéréogène, cette synthèse réalisée est la seule qui instaure le diol-1,2 *syn* autrement que par dihydroxylation de Sharpless, et est l'une des seules, avec celle publiée par J. Cossy, qui instaure la totalité des centres stéréogènes. Le fragment C17-C30 est ainsi obtenu en 21 étapes avec un rendement global de 1.4 %.

Cependant, les travaux de S.D. Rychnovsky ont montré la très faible réactivité de l'aldéhyde C31 certainement due à l'encombrement stérique, rendant impossible l'oléfination de Julia-Kocienski envisagée. Des travaux de T. Tsuchiya, ancien post-doctorant dans le laboratoire de J. Cossy, a également montré la difficulté de réduire une double liaison résultante d'un couplage de Julia-Kocienski régiosélectivement au sein de la partie polyhydroxyle de l'AM3 sans fonction hydroxyle libre afin d'éventuellement orienter l'hydrogénation.

Parralèlement à cette synthèse, nous avons développé une seconde stratégie, en modifiant les disconnexions précédentes. Un couplage de Suzuki-Miyaura Sp^2 - Sp^3 au niveau de la liaison C29-C30 permet de s'éloigner de l'encombrement stérique du cycle tétrahydropyranique, alors qu'une métathèse croisée entre les carbones C12 et C13 nous donne l'assurance d'hydrogéner régiosélectivement la cétone α - β -insaturée résultante.

Cette stratégie est basée sur l'addition diastéréosélective d'un 1,3-dithiane sur un aldéhyde α -méthylé. Des interactions entre les orbitales du dithiane et les groupements protecteurs nous ont obligé à optimiser la réaction de couplage sur des mimes, ce qui nous a permis finalement d'incriminer les groupements protecteurs dans les échecs précédents.

Ainsi, dans cette stratégie, le diol-1,2 *syn* C20-C21 est introduit par dihydroxylation asymétrique de Sharpless d'une double liaison issue d'une métathèse croisée. Le centre stéréogène C23, non maîtrisé lors de la stratégie précédente, est totalement contrôlé par l'utilisation du sultame d'Oppolzer. La configuration de la fonction hydroxyle C24 est contrôlée par une approche Felkin-Anh de l'anion d'un dérivé de 1,3-dithiane sur un aldéhyde. La configuration de cet alcool C24 permet par la suite de réduire diastéréosélectivement la cétone en C25 issue de l'hydrolyse de la fonction 1,3-dithiane, formant le diol-1,2 *syn* alors que la fonction hydroxyle C27 est initialement présente dans l'acide-*L*-malique énantiopure.

Cette voie de synthèse est également hautement convergente, et contrairement à la stratégie précédente, tous les centres stéréogènes sont totalement contrôlés. Le pool chiral est mis en avant par l'utilisation de l'acide-*L*-malique comme synthon de départ, et l'acide-(+)-camphorsulfonique qui permet la synthèse du sultame d'Oppolzer. La voie de synthèse de 19 étapes avec un rendement global de 2.3 % est plus longue que la plupart des stratégies publiées par différents groupes, mais au vu de la maîtrise et de la présence de tous les centres asymétriques en fait l'une des voies d'accès les plus élégantes de la portion C20-C27.

Experimental section

V.1. General procedures

V.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 (1.6 M and 2.5 M in hexanes) was titrated following the protocol of J. Suffert.²⁵⁸

Anhydrous solvents and reagents were distilled under argon atmosphere:

- THF and Et₂O over sodium and benzophenone.
- Benzene over sodium
- CH₂Cl₂ over CaH₂
- Dimethylformamide, DMSO, acetone and toluene over molecular sieves 4 Å. Molecular sieves 4 Å were previously dried with P₂O₅.
- Acetonitrile over P₂O₅.
- Diisopropylamine, triethylamine, DIPEA, pyridine, 2,4,6-collidine and 2,6-lutidine over KOH.
- MeOH over magnesium in presence of iodine

V.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.²⁵⁹

For the purification of sensitive and polar compounds, demetaled silica gel²²⁶ was used.

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, by iodine or by treating with color reagents :

Phosphomolybdic acid solution:

- 25 g of phosphomolybdic acid
- 10 g of cerium (IV) sulfate
- 60 mL of concentrated sulfuric acid
- 940 mL of distilled water

²⁵⁸ Suffert, J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 509.

²⁵⁹ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

Mostain:

- 20 g of hexahydrate ammonium molybdate
- 0.2 g of cerium sulfate
- 400 mL of 10% sulfuric acid

Vanilline :

- 5 g of vanilline
- 100 mL of ethanol
- 400 mL of concentrated sulfuric acid

***p*-Anisaldehyde :**

- 0.5 mL of *p*-anisaldehyde
- 5 mL of concentrated sulfuric acid
- 100 mL of acetic acid
- 85 mL of methanol

KMnO₄ :

- 50 mL of 1% KMnO₄ solution
- 50 mL of 1% K₂CO₃ solution

V.1.3. Nuclear Magnetic Resonance (NMR)

The Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectra were registered in a *Bruker avance 300* apparatus (¹H NMR 300 MHz, ¹³C NMR 75 MHz) at the ECPM. *Bruker avance 400* apparatus was used (¹H NMR 400 MHz, ¹³C 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 CDCl₃: ¹H NMR, 7.27 ppm and ¹³C NMR, 77.16 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), qt. (quintuplet), m (multiplet), dd (doublet of doublets), AB (AB system), AB(ABX) (AB system of an ABX), X(ABX) (X system of an ABX) and A₂B₂ (A₂B₂ aromatic system).

V.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.

V.1.5. Specific rotations

Specific rotations (α_D) 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. Specific rotations are given by the following equation (l is the length of the glass cuvette in dm) :

$$\alpha_D = \frac{\alpha_D^{read}}{l \times c} \times 100$$

V.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 Mo-K α = 0.71073 Å. Data of diffraction were corrected by absorption and analyzed with *OpenMolen* package.

V.1.7. Microanalyses

Microanalyses were obtained at “*Service de Microanalyses*” at *institut de chimie of Strasbourg*.

V.1.8. Mass spectrometry

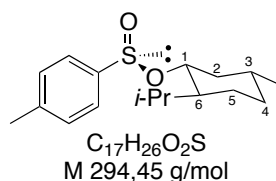
Mass spectra (ESI-MS) were obtained on a microTOF LC spectrometer (Bruker Daltonics, Bremen). High Resolution Mass (HRM) spectra were measured and fitted with calculated data.

V.1.9. Melting point

Melting points were measured on a *Büchi 535* apparatus.

V.2. Chapter 2 : Synthèse du fragment C17-C30

(-)-[1*R*,3*R*,6*S*,(*S*)*S*]-menthyl-*p*-tolylsulfinate (**II.2**)²⁶⁰



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 equiv.) was added portionwise to a solution of thionyl chloride (50 mL, 0.69 mmol, 2.5 equiv.) 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 SOCl₂/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 (43.8 g, 0.28 mmol, 1 equiv.) 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 by distilled water (100 mL). The two phases were separated and the organic phase was washed with HCl solution (10 %) (2×50 ml), brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was dissolved in acetone (100 mL) and a few drops of concentrated HCl solution 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

Yield = 90 % (75.2 g, 0.25 mmol)

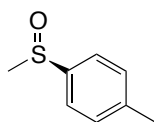
m.p. = 110 °C (Crystallized in Actone)

[α]²⁵_D : -202 (c = 2 in acetone)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.46 (A₂B₂, *J*_{AB} = 8.2 Hz, Δ*v* = 84 Hz, 4H, *Ar*), 4.12 (td, *J* = 11.0 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H, *H*₁), 2.40 (s, 3H, CH₃-*p*-Tolyl), 2.28 (dtd, *J* = 12.1 Hz, *J* = 4.5 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, *H*_{6-eq}), 2.13 (sept d, *J* = 6.9 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH-*i*-Pr), 1.74-1.64 (m, 2H, *H*_{3-a} and *H*_{4-eq}), 1.48 (m, 1H, *H*_{5-a}), 1.35 (ddd, *J* = 11.0, *J* = 3.2 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, *H*_{2-a}), 1.22 (td, *J* = 12.1 Hz, *J* = 11.0 Hz, 1H, *H*_{6-a}), 1.04 (dddd, *J* = 15.5 Hz, *J* = 11.0 Hz, *J* = 2.6 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, *H*_{3-eq}), 0.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₃), 0.92-0.82 (m, 1H, *H*_{4-a}), 0.86 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃-*i*-Pr), 0.72 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃-*i*-Pr).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 143.2 (*C*_{*p*}-Tol), 142.4 (*C*_{*p*}-Tol), 129.6 (CH-*p*-Tol), 125.0 (CH-*p*-Tol), 80.1 (CH₁), 47.9 (CH₂), 42.9 (CH₆), 31.7 (CH₅), 25.2 (CH-*i*-Pr), 23.2 (CH₃), 22.0 (CH₃), 21.5 (CH₃-*p*-Tol), 20.8 and 15.5 (CH₃-*i*-Pr).

²⁶⁰ Solladié, G.; Hutt, J.; Girardin, A.; *Synthesis*, **1987**, 173.

(+)- (R)-1-Methyl-4-(methylsulfinyl)benzene (II.3)²⁶⁰

$C_8H_{10}OS$
 $M = 154,23 \text{ g/mol}$

A solution of methyl iodide (4.17 g, 29.4 mmol, 1.32 equiv.) in 26 mL of Et_2O was added slowly at room temperature to magnesium (650 mg, 26.7 mmol, 1.20 equiv.) and stirred at room temperature for 2 h. The resulting mixture was transferred *via* syringe to a solution of (-)-(1*R*,2*S*,3*R*,*S**S*)-menthyl-*p*-tolyl-sulfinate **II.2** (6.56 g, 22.3 mmol, 1.0 equiv.) in 26 mL of toluene at 0 °C. After the addition, the mixture was stirred at room temperature for 3 h and then hydrolyzed by aqueous saturated NH_4Cl solution (30 mL). The aqueous phase was extracted by Et_2O (3x30 mL) and the combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was crystallized in hot petroleum ether and overnight storage at -10 °C. After filtration, the mother liquid was subsequently purified by flash chromatography on silica gel ($Et_2O \rightarrow EtOAc$) giving the sulfoxide.

White crystals

Yield : 85% (2.90 g, 18.8 mmol)

R_f : 0.36 ($EtOAc$)

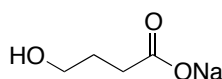
m.p. : 72 - 74 °C

$[\alpha]^{25}_D$: +197.2° ($c = 1.03 \text{ M}$ in $CHCl_3$)

1H NMR (300 MHz) ($CDCl_3$) δ 7.41 (A_2B_2 , $J_{AB} = 8.1 \text{ Hz}$, $\Delta\nu = 62.9 \text{ Hz}$, 4H, *Ar*), 2.68 (s, 3H, $SOCH_3$), 2.39 (s, 3H, $ArCH_3$).

^{13}C NMR (75 MHz) ($CDCl_3$) δ 142.4 (*Ar*), 141.4 (*Ar*), 129.9 (*Ar*), 123.4 (*Ar*), 43.9 ($SOCH_3$), 21.3 ($ArCH_3$).

IR (ATR) ν 3052, 3020, 2997, 2907, 1595, 1494, 1455, 1422, 1398, 1387, 1299, 1209, 1178, 1104, 1087, 1046, 1013, 970, 947, 848, 815, 707, 686.

Sodium 4-hydroxybutanoate (II.8)²⁶¹

$C_4H_7NaO_3$
 $M = 126,09 \text{ g/mol}$

Sodium hydroxide (7.57 g, 0.19 mol, 1.0 equiv.) was dissolved in 112 mL of $EtOH$ at room temperature and stirred for 30 min, prior to the addition of δ -butyrolactone (16.0 g, 0.186 mol, 1.0 equiv.). The resulting mixture was stirred for 2 h at room temperature, while a white precipitate

²⁶¹ Weber, A. E.; Halgren, T. A.; Doyle, J. J.; Lynch, R. J.; Siegl, P. K. S.; Parsons, W. H.; Greenlee, W. J.; Patchett, A. A. *Journal of Medicinal Chemistry* **1991**, *34* (9), 2692-2701.

has been formed. The solution was concentrated under reduced pressure and the resultant white solid was suspended in 300 mL of benzene and heated for 2 h using a Dean Stark device to remove traces of water. After evaporation of the solvent the white solid was dried under reduced pressure. Recrystallization of the crude product in EtOH furnished the sodium salt **II.8**.

White crystals

Yield : 95% (22.2 g, 0.176 mol)

¹H NMR (300 MHz) (D₂O) δ 3.58 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂COONa), 2.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂OH), 1.78 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂CH₂COONa).

¹³C NMR (75 MHz) (D₂O) δ 183.7 (CO), 62.1 (CH₂OH), 34.7 (CH₂COONa), 29.0 (CH₂CH₂COONa).

IR (ATR) ν 3318, 2960, 2944, 2878, 1555, 1475, 1450, 1437, 1407, 1361, 1329, 1248, 1273, 1228, 1173, 1157, 1066, 1052, 1015, 946, 920, 881, 869, 775, 751, 697.

Methyl 4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-butanoate (**II.9**)²⁶²



Iodomethane (6.48 mL, 104.1 mmol, 6.5 equiv.) in 12 mL of dry DMF was added to a stirred solution of sodium 4-hydroxybutanoate **II.8** (2.02 g, 16.02 mmol, 1.0 equiv.) in 44 mL of DMF. The resulting solution was stirred for 24 h prior to the addition of imidazole (2.40 g, 35.2 mmol, 2.20 equiv.) and *tert*-butyldiphenylchlorosilane (5.28 g, 19.2 mmol, 1.20 equiv.). Stirring was continued for 16 h, and the mixture was diluted with 100 mL of EtOAc, washed subsequently with distilled water, aqueous saturated Na₂S₂O₃ and brine (40 mL each), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 1/10) to afford the protected ester.

Colorless oil

Yield : 91% (5.18 g, 14.52 mmol)

R_f: 0.60 (EtOAc/Cyclohexane 1/10)

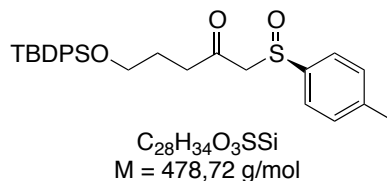
¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.64-7.71 (m, 4H, *Ar*), 7.37-7.47 (m, 6H, *Ar*), 3.71 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂OTBDPS), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 2.49 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂COO), 1.87-1.96 (m, 2H, CH₂CH₂COO), 1.08 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 174.0 (CO), 135.5 (*Ar*), 133.7 (*Ar*), 129.6 (*Ar*), 127.6 (*Ar*), 62.8 (CH₂OTBDPS), 51.4 (OCH₃), 30.6 (CH₂CH₂COO), 27.76 (CH₂CH₂COO), 26.8 (C(CH₃)₃), 19.2 (C(CH₃)₃).

²⁶² Clive, D. L. J.; Zhang, J. *Tetrahedron* **1999**, *55* (41), 12059-12068.

IR (ATR) ν 3072, 3051, 2953, 2932, 2858, 1738, 1590, 1473, 1463, 1428, 1390, 1362, 1256, 1192, 1168, 1105, 998, 967, 822, 738, 700, 688.

(R)-5-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-1-(p-tolylsulfinyl)pentan-2-one (II.11)



To a solution of diisopropylamine (1.59 mL, 11.3 mmol, 2.30 equiv.) in 15 mL of THF cooled at -78°C was added dropwise *n*-BuLi (6.48 mL, 1.60 M in hexane, 10.3 mmol, 2.10 equiv.). The resulting solution was stirred for 1 h at -78°C , prior to the addition of a solution of sulfoxide **II.3** (1.52 g, 9.87 mmol, 2.0 equiv.) in 12 mL of THF at -78°C . After stirring for 1 h at -78°C , the carbanion solution was transferred *via* transfer syringe to a -78°C cold solution of the ester (1.76 g, 4.94 mmol, 1.0 equiv.) in 18 mL of THF and stirred for 1 h. The reaction mixture was then diluted with 20 mL of Et_2O , hydrolyzed with aqueous saturated NH_4Cl (20 mL) and washed with brine (20 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on demetalated silica gel (Et_2O) to furnish the β -ketosulfoxide **II.11** and recover 40% of the excess of sulfoxide **II.3**.

Colorless oil

Yield : 99% (2.34 g, 4.89 mmol)

R_f: 0.63 (Et_2O)

[α]^{25_D}: +90.6° ($c = 1.43$ in CHCl_3)

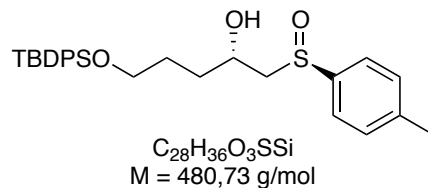
¹H NMR (300 MHz) (CDCl_3) δ 7.61-7.64 (m, 4H, *TBDPS*), 7.52 (B of A_2B_2 , $J_{AB} = 8.1 \text{ Hz}$, $\Delta\nu = 63.3 \text{ Hz}$, 2H, *p*-Tolyl), 7.35-7.45 (m, 6H, *TBDPS*), 7.31 (A of A_2B_2 , $J_{AB} = 8.1 \text{ Hz}$, $\Delta\nu = 63.3 \text{ Hz}$, 2H, *p*-Tolyl), 3.79 (AB, $J_{AB} = 13.5 \text{ Hz}$, $\Delta\nu = 34.7 \text{ Hz}$, 2H, COCH_2SO), 3.63 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H, CH_2OTBDPS), 2.60 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2.40 (s, 3H, CH_3), 1.80 (qt, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 1.04 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl_3) δ 201.4 (CO), 142.1 (*Ar*), 139.8 (*Ar*), 135.5 (*Ar*), 133.6 (*Ar*), 130.0 (*Ar*), 129.6 (*Ar*), 127.7 (*Ar*), 124.0 (*Ar*), 68.2 (CH_2SO), 62.7 (CH_2OTBDPS), 41.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 21.5 (*ArCH*₃), 19.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

IR (ATR) ν 2931, 2858, 1712, 1590, 1494, 1472, 1428, 1390, 1362, 1110, 1056, 963, 823, 810, 741, 705, 688.

HRMS ES m/z ($\text{M}+\text{Li}$)⁺: Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{LiO}_3\text{SSi}$ 485.2152, found 485.2100.

(S)-5-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-1-((R)-p-tolylsulfinyl)pentan-2-ol (II.13)



To a solution of β -ketosulfoxide **II.11** (614 mg, 1.28 mmol, 1.00 equiv.) in 10 mL of THF cooled at -78°C was added dropwise DIBAL-H (1.60 mL, 1.0 M in toluene, 1.60 mmol, 1.25 equiv.). The resulting solution was stirred for 5 h at -78°C , quenched with 2 mL of MeOH, diluted with 10 mL of EtOAc, hydrolyzed with an aqueous saturated solution of sodium-potassium tartrate (10 mL) and stirred overnight until a clear phase-separation occurred. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x20 mL) and the combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash column chromatography on demetalated silica gel (EtOAc/cyclohexane 1/1) gave the β -hydroxysulfoxide **II.13**.

Colorless oil

Yield : 99% (611 mg, 1.27 mmol)

R_f : 0.37 (EtOAc/Cyclohexane 1/1)

[α]^{25_D} : +120.0 ° (c = 1.15 in CHCl_3)

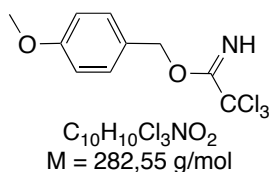
¹H NMR (300 MHz) (CDCl_3) δ 7.62-7.66 (m, 4H, TBDPS), 7.51-7.53 (m, 2H, *p*-Tolyl), 7.32-7.45 (m, 8H, Ar), 4.12 (m, 1H, CHOH), 3.61-3.69 (m, 2H, CH_2OTBDPS), 2.85 (AB(ABX), $J_{AB} = 13.4 \text{ Hz}$, $J_{AX} = 9.8 \text{ Hz}$, $J_{BX} = 2.0 \text{ Hz}$, $\Delta\nu = 102.9 \text{ Hz}$, 2H, SOCH_2), 2.42 (s, 3H, CH_3), 1.53 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 1.03 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl_3) δ 141.5 (Ar), 139.9 (Ar), 135.5 (Ar), 133.6 (Ar), 130.0 (Ar), 129.6 (Ar), 127.6 (Ar), 124.0 (Ar), 66.6 (CHOH), 63.8 (SOCH_2), 61.7 (CH_2OTBDPS), 34.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOH}$), 28.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.4 (Ar CH_3), 19.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

IR (ATR) ν 3365, 2930, 2858, 1472, 1428, 1390, 1110, 1085, 1027, 1010, 908, 823, 807, 729, 700, 687.

HRMS ES m/z (M+Li)⁺ : Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{LiO}_3\text{SSi}$ 487.2310, found 487.2274.

***p*-Methoxybenzyltrichloro-acetimidate²⁶³**



NaH (60% in mineral oil, 488.6 mg, 12.21 mmol, 0.25 equiv.) was added to a solution of *p*-methoxybenzylalcohol (98%, 6.89 g, 48.86 mmol, 1 equiv.) in Et_2O (60 mL) at 0°C and the reaction

²⁶³ Audia, J. E.; Boisvert, L.; Patten, A. D.; Villalobos, A.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54* (15), 3738-3740.

was stirred 30 min at ambient temperature. Trichloroacetonitrile (98%, 5.0 ml, 48.8 mmol, 1 equiv.) was added dropwise to the solution at 0°C and the reaction was stirred 2 h at RT. The reaction was hydrolyzed by a satd. solution of NaHCO₃, the aqueous phase was extracted three times with Et₂O. The organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated, affording the *p*-methoxybenzyltrichloro-acetimidate, used as crude.

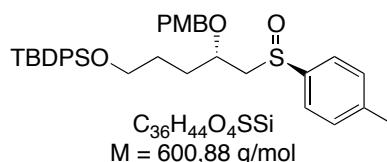
Brown oil

Yield : quantitative (13.80 g, 48.86 mmol)

R_f : 0.82 (Et₂O/Cyclohexane 3/1)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 8.37 (broad, 1H, NH), 7.16 (A₂B₂, J_{AB} = 8.7 Hz, Δν = 138.2 Hz, 4H, Ar), 5.29 (s, 2H, CH₂), 3.83 (s, 3H, CH₃).

tert-Butyl((*S*)-4-(4-methoxybenzyloxy)-5-((*R*)-*p*-tolylsulfinyl)pentyl)-diphenylsilane (**II.14**)



To a solution of β-hydroxysulfoxide **II.13** (1.84 g, 3.83 mmol, 1 equiv.) in 20 mL of THF at room temperature was added methoxybenzyl-trichloroacetimidate (1.531 g, 5.745 mmol, 1.5 equiv.) and Yb(OTf)₃·H₂O (124.0 mg, 0.20 mmol, 0.05 eq). The resulting mixture was stirred for 16 h at room temperature and hydrolyzed with 15 mL of distilled water. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x 15 mL) and the combined organic layers were washed with brine (15 mL) dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 1/1) giving the protected alcohol **II.14**.

Yellow oil

Yield : 80% (2.01 g, 3.41 mmol)

R_f : 0.29 (EtOAc/Cyclohexane 1/2)

[α]²⁵_D : +55.73° (c = 1.50 in CHCl₃)

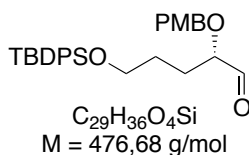
¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.6-6.7 (m, 18H, TBDPS, *p*-Tolyl, PMB), 4.52 (AB, J_{AB} = 8.7 Hz, Δν = 8.95 Hz, 2H, PMB), 3.97 (m, 1H, CH₂Ar), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.56 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂O), 2.76 (m, 2H, SOCH₂), 2.32 (s, 3H, ArCH₃), 1.40-1.70 (m, 4H, CHCH₂CH₂), 0.95 (s, 9H, TBDPS).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 159.4 (Ar), 141.6 (Ar), 141.3 (Ar), 135.5 (Ar), 133.9 (Ar), 130.2 (Ar), 130.0 (Ar), 129.7 (Ar), 129.6 (Ar), 127.6 (Ar), 123.8 (Ar), 113.9 (Ar), 72.9 (CH), 72.0 (OCH₂Ar), 64.6 (CH₂O), 63.6 (SOCH₂), 55.3 (OCH₃), 30.2 (CHCH₂CH₂), 27.7 (CH₂CH₂OSi), 26.9 (C(CH₃)₃), 21.4 (ArCH₃), 19.20 (C(CH₃)₃).

IR (ATR) ν 2931, 2857, 1726, 1612, 1587, 1513, 1494, 1463, 1427, 1390, 1359, 1302, 1246, 1174, 1109, 1085, 1033, 1013, 937, 821, 808, 741, 701, 687.

HRMS ES m/z (M+Na)⁺: Calcd for C₃₆H₄₄NaO₄SSi 623.262, found 623.262.

(S)-5-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-2-(4-methoxybenzyloxy)-pentanal (II.15)



To a solution of sulfoxide **II.14** (950 mg, 1.62 mmol, 1 equiv.) in 16 mL of MeCN cooled at 0 °C was added dropwise subsequently 2,4,6-collidine (0.6 mL, 4.88 mmol, 3 equiv.) and trifluoroacetic anhydride (1.2 mL, 8.1 mmol, 5 eq). The reaction mixture was stirred for 30 min, prior to the addition of 65 mL of satd. solution of NaHCO₃, warmed to room temperature and stirred for 1 h. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x50 mL) and the combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 1/9) to give the aldehyde **II.15**.

Brown oil

Yield : 88% (683 mg, 1.42 mmol)

R_f: 0.21 (EtOAc/Cyclohexane 1/3)

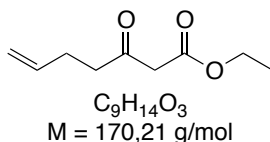
[α]²⁵_D: -19.6° (c = 1.00 in CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 9.65 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, HCO), 7.7-6.8 (m, 14H, Ar), 4.50 (AB, *J*_{AB} = 9.0 Hz, Δ*ν* = 34.15 Hz, 2H, OCH₂Ar), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (m, 1H, CHO), 3.64 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂O), 1.57-1.98 (m, 4H, CHCH₂CH₂), 1.04 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 203.7 (CO), 159.5 (Ar), 135.6 (Ar), 133.8 (Ar), 129.7 (Ar), 129.6 (Ar), 129.4 (Ar), 127.5 (Ar), 113.9 (Ar), 82.9 (CH), 72.1 (CH₂Ar), 63.2 (CH₂O), 55.3 (OCH₃), 27.7 (CH₂CH₂O), 26.9 (C(CH₃)₃), 26.4 (CHCH₂), 19.2 (C(CH₃)₃).

IR (ATR) ν 3071, 2931, 2857, 1732, 1612, 1587, 1513, 1471, 1463, 1427, 1389, 1373, 1361, 1302, 1246, 1173, 1106, 1088, 1034, 1007, 997, 937, 821, 741, 700, 687.

HRMS ES m/z (M+Na)⁺: Calcd for C₂₉H₃₆NaO₄Si 499.228, found 499.225.

Ethyl-3-oxohept-6-enoate (II.17)²⁶⁴

To a stirred solution of 4-pentenoic acid **II.16** (6.0 g, 59.3 mmol, 1 equiv.) in THF (60 mL) was added portion-wise carbonyldiimidazole (9.62 g, 59.3 mmol, 1 equiv.). The mixture was stirred 1 h at ambient temperature.

A solution of diisopropylamine (33.5 mL, 237.2 mmol, 4 equiv.) in THF (30 mL) was cooled to -78 °C and was subsequently treated with a solution of *n*-butyllithium (148.3 mL, 1.60 M in hexane, 237.2 mmol, 4 equiv.). After 30 min at -78 °C a solution of EtOAc (11.61 mL, 118.6 mmol, 2 equiv.) in 30 mL of THF was added dropwise. After 30 min at -78 °C this solution was added to the imidazolide solution cooled at -78 °C. After 15 min at -78 °C the reaction was warmed to room temperature and stirred 3 h. The reaction mixture was quenched with 300 mL of aqueous saturated NH₄Cl solution. The mixture was extracted with Et₂O (2x200 mL) and the combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane: 1/9 → 2/8) yielding the β-keto ester **II.17**.

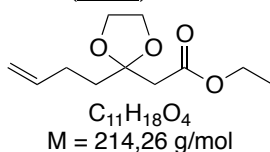
Colorless oil

Yield : 74% (7.4 g, 43.6 mmol)

R_f: 0.47 (EtOAc/Cyclohexane 1/3)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 5.42-5.89 (m, 1H, =CH), 5.04 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, =CH₂ A), 5.00 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, =CH₂ B), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 3.44 (s, 2H, COCH₂CO), 2.65 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₂CO), 2.35 (m, 2H, CH₂CH), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 201.8 (CO), 167.0 (COO), 136.4 (CH=), 115.4 (H₂C=), 61.2 (OCH₂), 49.2 (COCH₂CO), 41.9 (CH₂CH₂CO), 27.3 (CHCH₂), 14.0 (CH₃).

Ethyl 3,3-ethylenedioxy-hept-6-enoate (II.18)²⁶⁵

β-keto ester **II.17** (6.23 g, 36.6 mmol, 1 equiv.) was diluted in ethylene glycol (26.5 mL, 475 mmol, 13 equiv.) and treated subsequently at room temperature with triethyl orthoformate (15 mL, 91.5 mmol, 2.5 equiv.) and (±)-10-camphorsulfonic acid (860 mg, 3.7 mmol, 0.1 equiv.). The resulting mixture was stirred for 24 h, prior to addition of a NaHCO₃ saturated solution (100 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x100 mL) and the combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 1/9) afforded acetal **II.18**.

²⁶⁴ Vlattas, I.; Harrison, I.T.; Tokes, L.; Fried, J.H.; Cross, A.D. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 4176.

²⁶⁵ Baldwin, S.W.; Wilson, J.D.; Aube, J. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4432.

Colorless oil

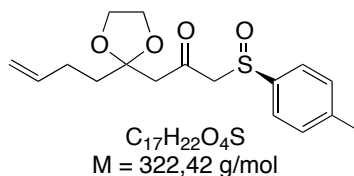
Yield : 97% (7.56 g, 35.46 mmol)

R_f : 0.26 (EtOAc/Cyclohexane 1/5)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 5.91-5.75 (m, 1H, HC=), 5.03 (dq, *J* = 18.0 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, CH₂= **A**), 4.95 (dq, *J* = 9.0 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, CH₂= **B**), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 3.98 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 2.66 (s, 2H, CCH₂COO), 2.16 (m, 2H, CCH₂CH₂), 1.92 (m, 2H, CHCH₂), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 169.4 (CO), 138.1 (CH=), 114.4 (CH₂=), 109.0 (C), 65.1 (OCH₂CH₂O), 60.5 (COOCH₂), 42.7 (CCH₂CO), 36.8 (CCH₂CH₂), 27.7 (CHCH₂), 14.1 (CH₃).

(R)-1-(2-(But-3-en-1-yl)-1,3-dioxolan-2-yl)-3-(p-tolylsulfinyl)propan-2-one (II.19)



To a solution of diisopropylamine (6.4 mL, 45.4 mmol, 2.25 equiv.) in 50 mL of THF cooled at -78 °C was added dropwise *n*-BuLi (28.4 mL, 1.60 M in hexane, 45.4 mmol, 2.25 equiv.). The resulting solution was stirred for 1 h at -78 °C, prior to the addition of a solution of (*R*)-1-methyl-4-(methylsulfinyl)-benzene **II.3** (7.0 g, 45.4 mmol, 2.25 equiv.) in 40 mL of THF at -78 °C. After stirring for 1 h at -78 °C, a solution of ester **II.18** (4.31 g, 20.17 mmol, 1 equiv.) in 40 mL of THF was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 5 h at -78 °C, hydrolyzed with an aqueous saturated solution of NH₄Cl (150 mL) and warmed to room temperature. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x100 mL) and the combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane: 1/1→7/3) afforded the sulfoxide **II.19**.

Yellow oil

Yield : 72% (4.61 g, 14.2 mmol)

R_f : 0.25 (EtOAc/Cyclohexane 1/1)

[α]²⁵_D : +135.7° (c = 0.79 in CHCl₃)

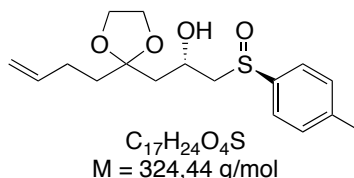
¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.41 (A₂B₂, *J*_{AB} = 8.4 Hz, Δ*v* = 63,3 Hz, 4H, *p*-Tolyl), 5.72 (m, 1H, CH=), 4.97 (dq, *J* = 17.1 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH₂= **A**), 4.91 (dq, *J* = 10.2 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH₂= **B**), 3.94 (m, 6H, OCH₂CH₂O), 2.84 (AB, *J*_{AB} = 13.5 Hz, Δ*v* = 29.7 Hz, 2H, SOCH₂), 2.40 (s, 3H, ArCH₃), 2.05 (m, 2H, CCH₂CH₂), 1.70 (m, 2H, =CHCH₂).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 199.2 (CO), 142.0 (CH=), 139.7 (*Ar*), 137.8 (*Ar*), 130.0 (*Ar*), 124.1 (*Ar*), 114.6 (CH₂=), 109.1 (C), 69.0 (SOCH₂), 64.9 (OCH₂CH₂O), 51.8 (CCH₂CO), 37.0 (CCH₂CH₂), 27.5 (=CHCH₂), 21.4 (ArCH₃).

IR (ATR) ν 2922, 1708, 1641, 1494, 1359, 1306, 1085, 1035, 950, 911, 809.

HRMS ES m/z (M+Li)⁺ : Calcd for C₁₇H₂₂LiO₄S 329.1394, found 329.1385.

(S)-1-(2-but-3-enyl-1,3-dioxolan-2-yl)-3-((R)-*p*-tolylsulfinyl)propan-2-ol (II.21)



Dibal-H (17 mL, 1.0 M in toluene, 17 mmol, 2.5 equiv.) was added dropwise to β -ketosulfoxide **II.19** (2.2 g, 6.83 mmol, 1 equiv.) dissolved in 100 mL of THF cooled at -78 °C. The resulting solution was stirred for 2 h at -78 °C, quenched with 20 mL of MeOH, diluted with 65 mL of EtOAc, hydrolyzed with a satd. sodium-potassium tartrate solution (65 mL) and stirred overnight. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x100 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane: 1/1→6/4) affording the β -hydroxysulfoxide **II.21** as a single diastereomer.

White solid

Yield : 99% (2.19 g, 6.75 mmol)

R_f: 0.46 (EtOAc/Cyclohexane 4/1)

[α]^{25_D} : +206.7° (c = 1.00 in CHCl₃)

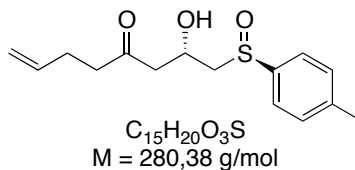
¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.43 (d, J_{AB} = 8.1 Hz, $\Delta\nu$ = 63.7 Hz, 4H, *p*-Tolyl), 5.85-5.69 (m, 1H, =CH), 4.99 (d, J = 18.3, 1H, =CH₂ A), 4.94 (d, J = 10.2, 1H, =CH₂ B), 4.53-4.42 (m, 1H, CHOH), 3.99-3.89 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 2.93-2.77 (m, 2 H, CH₂SO), 2.41 (s, 3 H, OCH₃), 2.13-2.01 (m, 2 H, =CHCH₂), 1.89-1.82 (m, 2 H, CCH₂CH), 1.61-1.73 (m, 2 H, =CHCH₂CH₂).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 141.2(=CH), 140.5 (*p*-Tolyl), 137.8 (*p*-Tolyl), 129.8 (*p*-Tolyl), 123.7 (*p*-Tolyl), 114.4 (OCO), 110.7 (CH₂=), 64.6 (OCH₂CH₂O), 64.5 (OCH₂CH₂O), 64.1 (CH₂SO), 62.7 (CHOH), 42.6 (CCH₂CH), 36.3 (=CHCH₂CH₂), 27.7 (=CHCH₂), 21.2 (CH₃).

IR (ATR) ν 3359, 2927, 1710, 1641, 1492, 1398, 1305, 1085, 1030, 911, 810.

HRMS ES m/z (M+Na)⁺ : Calcd for C₁₇H₂₄NaO₄S 347.1288, found 347.1247.

(2S)-2-Hydroxy-1-((R)-p-tolylsulfinyl)-oct-7-en-4-one (II.22)



Acetal **II.21** (1.09 g, 3.36 mmol, 1 equiv.) in 35 mL of acetone was treated with (\pm)-10-camphorsulfonic acid (170 mg, 0.73 mmol, 0.2 equiv.). The reaction was stirred 24 h and diluted with 20 mL of CH_2Cl_2 . The organic phase was washed with a satd. $NaHCO_3$ solution (2x10 mL). The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3x20 mL) and the combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure affording hydroxyketone **II.22** as a solid, which was directly used for the next step without further purification. For analysis, a sample was recrystallized from ether.

White solid

R_f: 0.45 (EtOAc/Cyclohexane 4/1)

m.p. : 73 - 75 °C

[α]^{25_D}: +228.6° (c = 0.61 in $CHCl_3$)

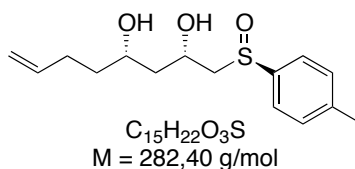
¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.36 (d, $J_{AB} = 8.4 \text{ Hz}$, $\Delta\nu = 52.4 \text{ Hz}$, 4H, *p*-Tolyl), 5.86-5.69 (m, 1H, =CH), 5.01 (d, $J = 17.1 \text{ Hz}$, 1H, $CH_2=$ **A**), 4.98 (d, $J = 10.2 \text{ Hz}$, 1H, $CH_2=$ **B**), 4.68-4.57 (m, 1H, CHOH), 4.00 (d, $J = 3.3 \text{ Hz}$, OH), 2.90 (AB(ABX), $J_{AB} = 13.5 \text{ Hz}$, $J_{AX} = 9.5 \text{ Hz}$, $J_{BX} = 2.7 \text{ Hz}$, $\Delta\nu = 86.24 \text{ Hz}$, 2H, SOCH₂), 2.70-2.64 (m, 2H, COCH₂CH), 2.56-2.45 (m, 2 H, =CHCH₂), 2.43 (s, 3 H, CH₃), 2.36-2.26 (m, 2 H, =CHCH₂CH₂).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 209.0 (CO), 141.6 (*p*-Tolyl), 136.6 (=CH), 130.1 (*p*-Tolyl), 123.9 (*p*-Tolyl), 123.9 (*p*-Tolyl), 115.5 (CH₂=), 65.8 (CHOH), 63.4 (SOCH₂), 48.6 (COCH₂CH), 42.6 (COCH₂CH₂), 27.3 (=CHCH₂), 21.4 (CH₃).

IR (ATR) ν 3361, 2907, 1710, 1641, 1494, 1376, 1049, 1038, 905, 808.

HRMS ES m/z (M+Na)⁺: Calcd for $C_{15}H_{20}NaO_3S$ 303.1025, found 303.0989.

(2S,4S)-7-(4-methoxybenzyloxy)-1-((R)-p-tolylsulfinyl)-octane-2,4-diol (II.23)



Diethylmethoxy borane (4 mL, 1.0 M in THF, 4 mmol, 1.3 equiv.) was added dropwise to crude hydroxyketone **II.22** (874 mg, 3.12 mmol, 1.0 equiv) in 40 mL of THF/MeOH (4/1) at -78 °C. The resulting mixture was stirred for 20 min, prior to the addition of sodium borohydride (138 mg, 4.06 mmol, 1.3 eq). The reaction was stirred 4 h at -78 °C and was quenched with 38 mL of acetic acid, warmed up to room temperature, diluted with EtOAc (50 mL) and treated with an saturated $NaHCO_3$ solution up to pH = 6. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x100

mL) and the combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was taken up in MeOH, heated and concentrated *in vacuo*. This procedure was repeated four times. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 6/4) affording the diol **II.23**.

White solid

Yield : 80% over two steps (704 mg, 2.49 mmol)

R_f : 0.33 (EtOAc/Cyclohexane 4/1)

m.p. : 110 – 114 °C

[α]^{25_D} : +230.3° (c = 1.00 in CHCl_3)

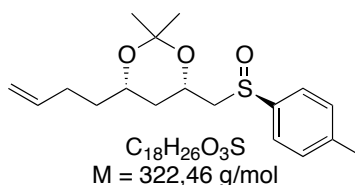
¹H NMR (300 MHz) (CDCl_3) δ 7.43 (A_2B_2 , $J_{\text{AB}} = 8.4$ Hz, $\Delta\nu = 51.5$ Hz, 4H, *p*-Tolyl), 5.88-5.71 (m, 1H, =CH), 5.01 (dd, $J = 17.3$, $J = 1.7$, 1H, $\text{CH}_2 = \text{A}$), 4.95 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2 = \text{B}$), 4.55-4.38 (m, 1H, SOCH_2CHOH), 3.97-3.81 (m, 1H, =CHCH₂CH₂CHOH), 3.61 (s broad, 2 H, OH), 2.87 (AB(ABX), $J_{\text{AB}} = 13.4$ Hz, $J_{\text{AX}} = 9.8$ Hz, $J_{\text{BX}} = 2.0$ Hz, $\Delta\nu = 126.3$ Hz, 2H, SOCH_2), 2.42 (s, 3 H, CH_3), 2.24-2.02 (m, 2 H, CHCH_2CH), 1.75-1.41 (m, 4 H, =CHCH₂CH₂).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl_3) δ 141.7 (*p*-Tolyl), 139.4 (*p*-Tolyl), 138.3 (=CH), 130.1 (*p*-Tolyl), 124.0 (*p*-Tolyl), 114.9 ($\text{CH}_2 =$), 71.3 (SOCH_2CH), 67.4 (=CHCH₂CH₂CH), 62.2 (SOCH_2), 42.7 (CHCH_2CH), 36.9 (=CCH₂CH₂), 29.6 (=CHCH₂), 21.4 (CH_3).

IR (ATR) ν 3284, 2907, 1641, 1494, 1450, 1318, 1105, 1084, 1034, 910, 810.

HRMS ES m/z ($\text{M} + \text{Li}$)⁺ : Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{LiO}_3\text{S}$ 289.1445, found 289.1407.

(4*S*,6*S*)-4-(3-(4-methoxybenzyloxy)butyl)-2,2-dimethyl-6((*R*)-*p*-tolylsulfinylmethyl)-1,3-dioxane (**II.24**)



Dimethoxypropane (4.5 mL, 36,7 mmol, 25 equiv.) and PPTS (109 mg, 433 μmol , 0.3 equiv.) were added to diol **II.23** (608 mg, 1.45 mmol, 1.0 equiv) in 14 mL of acetone at room temperature. The reaction was stirred for 16 h, hydrolyzed with 10 mL of a saturated NaHCO_3 solution and poured in 30 mL of EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x20 mL) and the combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 2/1) gave the acetal **II.24**.

White cristal

Yield : 95% (351.8 mg, 1.09 mmol)

R_f: 0.76 (EtOAc/Cyclohexane 4/1)

m.p. : 59 - 61 °C

[α]²⁵_D : +204.7° (c = 0.51 in CHCl₃)

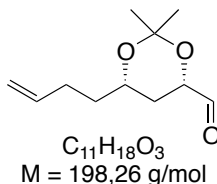
¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.43 (A₂B₂, *J*_{AB} = 8.1 Hz, Δ*v* = 66.4 Hz, 4H, *p*-Tolyl), 5.87-5.72 (m, 1H, =CH), 5.06-4.93 (m, 2H, CH₂=), 4.57-4.42 (m, 1H, SOCH₂CH), 3.97-3.85 (m, 1H, =CHCH₂CH₂CH), 2.86-2.70 (m, 2H, SOCH₂), 2.41 (s, 3H, ArCH₃), 2.252.01 (m, 2H, CHCH₂CH), 1.52 (s, 3H, CCH₃), 1.70-1.45 (m, 2H, =CHCH₂CH₂), 1.44 (s, 3H, CCH₃), 1.38-1.17 (m, 2H, =CHCH₂).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 141.6 (*p*-Tolyl), 141.3 (=CH), 138.0 (*p*-Tolyl), 130.0 (*p*-Tolyl), 123.8 (*p*-Tolyl), 114.8 (CH₂=), 99.2 (C), 67.9 (SOCH₂CH), 65.0 (=CHCH₂CH₂CH), 63.5 (SOCH₂), 36.4 (CHCH₂CH), 35.2 (=CHCH₂CH₂), 30.0 (CCH₃), 29.0 (=CHCH₂), 21.3 (ArCH₃), 19.8 (CCH₃).

IR (ATR) ν 2993, 2937, 1638, 1494, 1436, 1376, 1263, 1195, 1170, 1053, 1033, 807.

HRMS ES *m/z* (M+Li)⁺: Calcd for C₁₈H₁₆LiO₃S 329.1758, found 329.1711.

(4*S*,6*S*)-6-(3-(4-methoxybenzyloxy)butyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4-carbaldehyde (II.25)



2,4,6-collidine (0.72 mL, 5.54 mmol, 3.15 equiv.) and trifluoroacetic anhydride (1.2 mL, 8.63 mmol, 4.9 equiv.) were added dropwise to a solution of sulfoxide **II.24** (568 mg, 1.76 mmol, 1 equiv.) in 20 mL of MeCN cooled at 0 °C. The reaction mixture was stirred 45 min, prior to the addition of 20 mL of a saturated NaHCO₃ solution, warmed to room temperature and stirred for 1 h 30. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x100 mL) and the combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane: 5/95→20/80) resulted in the aldehyde **II.25**.

Colorless oil

Yield : 90% (325 mg, 1.58 mmol)

R_f: 0.37 (EtOAc/Cyclohexane 1/3)

[α]²⁵_D : -37.9° (c = 0.33 in CHCl₃)

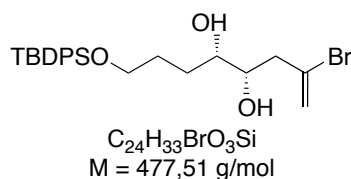
¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 9.59 (s, 1H, CHO), 5.88-5.72 (m, 1H, =CH), 5.09-4.93 (m, 2H, CH₂=), 4.28 (dd, *J* = 12.3 Hz, 3.0 Hz, 1H, COCH), 4.00-3.53 (m, 1H, =CHCH₂CH₂CH), 2.25-2.03 (m, 2H, =CHCH₂), 1.49-1.25 (m, 4H, =CHCH₂CH₂, CHCH₂CH), 1.47 (s, 3H, CCH₃), 1.46 (s, 3H, CCH₃).

^{13}C NMR (75 MHz) (CDCl_3) δ 201.3 (CO), 137.9 (=CH), 115.0 ($\text{CH}_2=$), 99.1(C), 74.1 (COCH), 67.5 (=CHCH₂CH₂CH), 35.2 (=CHCH₂CH₂), 31.0 (CHCH₂CH), 29.8 (CCH₃), 28.9 (=CHCH₂), 19.5 (CCH₃).

IR (ATR) ν 2993, 2927, 1739, 1641, 1435, 1380, 1267, 1201, 1111, 911.

HRMS ES m/z (M+Li)⁺: Calcd for C₁₁H₁₈LiO₃ 205.1411, found 205.1395.

(4S,5S)-2-bromo-8-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-oct-1-ene-4,5-diol (II.27)



To a solution of aldehyde **II.15** (253 mg, 0.53 mmol, 1.0 equiv.) in 4 mL of CH₂Cl₂ was added dropwise at -78 °C a solution of TiCl₄ **II.26** (0.5 mL, 1.0 M in CH₂Cl₂, 0.53 mmol, 1.0 eq), followed by the dropwise addition of allylsilane (100 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq). The reaction mixture was stirred for 3 h at -78 °C and hydrolyzed with a saturated solution of NH₄Cl (4 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x5mL) and the combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 1/6) giving the diol as the only *syn* diastereomer **II.27**.

Colorless oil

Yield : 85% (215 mg, 0.45 mmol)

R_f: 0.53 (EtOAc)

[α]²⁵_D: -3.23° (c = 1.07 in CHCl₃)

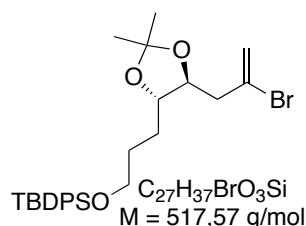
^1H NMR (300 MHz) (CDCl_3) δ 7.25-7.55 (m, 10H, TBDPS); 5.59 (d, J = 1.08 Hz, 1H, =CH₂ A), 5.40 (d, J = 1.59 Hz, 1H, =CH₂ B), 3.66 (m, 1H, CCH₂CH), 3.59 (t, J = 3.27 Hz, 2H, CH₂O), 3.40 (m, 1H, CCH₂CHCH), 2.87 (m, 1H, OH), 2.51 (m, 2H, CCH₂), 2.25 (m, 1H, OH), 1.45-1.68 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂OSi), 0.93 (s, 9H, C(CH₃)₃).

^{13}C NMR (75 MHz) (CDCl_3) δ 135.6 (Ar), 133.5 (Ar), 130.6 (C=), 129.8 (Ar), 127.7 (Ar), 119.6 (=CH₂), 72.9 (CCH₂CH), 71.7 (CCH₂CHCH), 64.2 (CH₂O), 46.0 (CCH₂), 31.0 (CH₂CH₂CH₂O), 28.7 (CH₂CH₂O), 26.9 (C(CH₃)₃), 19.2 (C(CH₃)₃).

IR (ATR) ν 3397, 2930, 2856, 1738, 1631, 1472, 1427, 1389, 1245, 1106, 889, 822, 739, 700, 687.

HRMS ES m/z (M+Na)⁺: Calcd for C₂₄H₃₃BrNaO₃Si 499.127, found 499.128.

(3-((4*S*,5*S*)-5-(2-bromoallyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)propoxy)(*tert*-butyl)-diphenylsilane (II.28)



To a solution of diol **II.27** (120 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv.) in 3 mL of acetone and 0.9 mL of dimethoxypropane was added PPTS (22 mg, 0.093 mmol, 0.37 equiv.) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 16 h, hydrolyzed with 2 mL of a saturated solution of NaHCO_3 and poured on 30 mL of EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x6mL) and the combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/ Cyclohexane 2/98) gave the acetal **II.28**.

Colorless oil

Yield : 98% (127 mg, 0.25 mmol)

R_f : 0.81 (EtOAc/Cyclohexane 1/4)

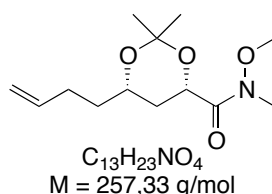
[α]²⁵_D : -12.37° (c = 1.03 in CHCl_3)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl_3) δ 7.26-7.68 (m, 10H, *TBDPS*), 5.72 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H, = CH_2 **A**), 5.50 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, = CH_2 **B**), 3.95 (td, $J = 7.68$ Hz, $J = 4.68$ Hz, 1H, CCH_2CH), 3.7 (m, 3H, CH_2O , CH_2CHCH), 2.65 (AB(**ABX**), $J_{AB} = 15$ Hz, $J_{AX} = 7.5$ Hz, $J_{BX} = 4.5$ Hz, $\Delta\nu = 43.88$ Hz, 2H, CCH_2), 1.5-1.8 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.39 (s, 3H, CCH_3), 1.37 (s, 3H, CCH_3), 1.05 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl_3) δ 135.6 (*Ar*), 134.0 ($\text{C}=\text{}$), 129.6 (*Ar*), 129.4 (*Ar*), 127.6 (*Ar*), 119.1 ($=\text{CH}_2$), 108.5 (*C*), 80.4 (CCH_2CHCH), 78.1 (CCH_2CH), 63.6 (CH_2O), 45.3 (CCH_2), 29.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 29.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 27.3 (CCH_3), 27.2 (CCH_3), 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

HRMS ES m/z ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ : Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{BrNaO}_3\text{Si}$ 539.159, found 539.159.

(4*S*,6*S*)-6-(but-3-enyl)-*N*-methoxy-*N*,2,2-trimethyl-1,3-dioxane-4-carboxamide (II.31)



To aldehyde **II.25** (148 mg, 0.75 mmol, 1 equiv.) in 14 mL of *t*-BuOH and 14 mL of water was added subsequently KH_2PO_4 (605 mg, 4.45 mmol, 5.9 equiv.), 2-methyl-2-butene (3.92 g, 6.4 mL, 56 mmol, 74.6 equiv.) and NaClO_2 (227 mg, 2.51 mmol, 3.35 equiv.). The reaction mixture was stirred 5 h 30 min then the organic solvents were removed under reduced pressure. The aqueous layer was extracted 3 times with EtOAc and the combined organic layers were washed

with brine dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude acid, which was used for the next step without purification.

To a solution of the crude acid **II.30** in 4 mL of CH_2Cl_2 was added portionwise carbonyldiimidazole (184 mg, 1.14 mmol, 1.52 equiv.). The reaction mixture was stirred 1 h at room temperature, prior to the addition of *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (110 mg, 1.13 mmol, 1.5 equiv.). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature filtered to remove insoluble materials and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane: 20/80) gave the Weinreb-amide **II.31**.

Colorless oil

Yield : 76% (146.7 mg, 0.57 mmol)

R_f: 0.4 (EtOAc/Cyclohexane 1/1)

[α]²⁵_D: -24.1° (c = 0.86 in CHCl_3)

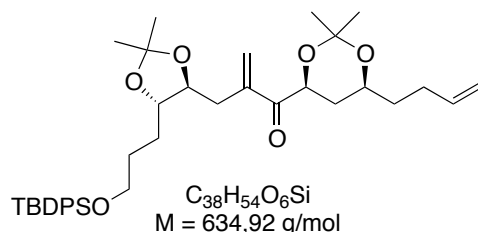
¹H NMR (300 MHz) (CDCl_3) δ 5.71-5.88 (m, 1H, =CH), 4.91-5.07 (m, 2H, CH_2 =), 4.82 (d, J = 10.2 Hz, 1H, COCH), 3.84-3.97 (m, 1H, =CHCH₂CH₂CH), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.19 (s, 3H, NCH₃), 2.03-2.24 (m, 2H, =CHCH₂), 1.49-1.87 (m, 4H, =CHCH₂CH₂, CHCH₂CH), 1.47 (s, 3H, CCH₃), 1.44 (s, 3H, CCH₃).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl_3) δ 170.9 (CO), 138.0 (=CH), 114.8, (CH₂=), 99.2 (C), 67.8 (OCH₃), 67.0 (COCH), 61.6 (=CHCH₂CH₂CH), 35.2 (CHCH₂CH), 32.3 (NCH₃), 32.0 (=CHCH₂CH₂), 30.0 (CCH₃), 29.0 (=CHCH₂), 19.4 (CCH₃).

IR (ATR) ν 2992, 2937, 1671, 1642, 1440, 1380, 1258, 1199, 1165, 1115, 972, 912.

HRMS ES m/z (M+Li)⁺: Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{LiO}_4$ 264.1782, found 264.1768.

1-((4*S*,6*S*)-6-(but-3-enyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-2-(((4*R*,5*R*)-5-(3-(tert-butyl)diphenylsilyloxy)-propyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methyl)-prop-2-en-1-one (**II.32**)



To a solution of vinylbromide **II.28** (600 mg, 1.16 mmol, 2 equiv.) in 15 mL of Et_2O cooled at -78 °C was added dropwise *t*-BuLi (1.36 mL, 1.7 M in pentane, 2.32 mmol, 4 equiv.). The reaction mixture was stirred 40 min at -78 °C and a solution of amide **II.31** (150 mg, 0.58 mmol, 1 equiv.) in 15 mL of Et_2O was added *via* cannula. The temperature was gradually increased until 0 °C during 3 h and the reaction mixture was quenched with aqueous saturated solution of NH_4Cl . The mixture was extracted 3 times with Et_2O and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material

was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/cyclohexane: 1/30) yielding the coupling compound **II.32**.

Colorless oil

Yield : 70% (246 mg, 0.40 mmol)

R_f : 0.65 (EtOAc/cyclohexane 1/6)

[α]²⁵_D : -9.41° (c = 0.505 in CHCl₃)

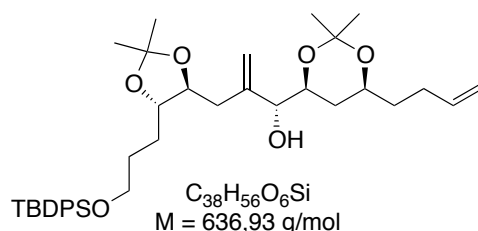
¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.3-7.7 (m, 10H, *TBDPS*), 6.24 (s, 1H, C=CH₂ **A**), 6.01 (s, 1H, C=CH₂ **B**), 5.79 (ddt, *J*_{trans} = 16.86 Hz, *J*_{cis} = 10.05 Hz, ³*J* = 6.6 Hz, 1H, CH=), 4.97 (m, 2H, CH=CH₂), 4.91 (dd, *J* = 11.64 Hz, *J* = 2.79 Hz, 1H, COCH), 3.75 (m, 1H, =CHCH₂CH₂CH), 3.45-3.7 (m, 4H, CH₂O, CHCH), 2.45 (AB(ABX), *J*_{AB} = 22.5 Hz, *J*_{AX} = 2.7 Hz, *J*_{BX} = 8.1 Hz; Δ*v* = 88.95 Hz, 2H, CCH₂), 2.1 (m, 2H, =CHCH₂), 1.80-1.50 (m, 8H, CH₂CH₂CH₂OSi, =CHCH₂CH₂, CHCH₂CH), 1.49 (s, 3H, CCH₃), 1.44 (s, 3H, CCH₃), 1.35 (s, 3H, CCH₃), 1.34 (s, 3H, CCH₃), 1.05 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 198.1 (CO), 142.5 (*Ar*), 138.1 (CH=), 135.6 (*Ar*), 134.0 (C=), 129.5 (*Ar*), 128.4 (C=CH₂), 127.6 (*Ar*), 115.0 (CH=CH₂), 108.1 (C 1,2-diol), 99.2 (C 1,3-diol), 80.6 (CCH₂CH), 78.9 (CCH₂CHCH), 71.4 (COCH), 67.9 (COCHCH₂CH), 63.7 (CH₂OSi), 35.3 (CHCH₂CH), 35.1 (CCH₂), 32.9 (CH₂), 30.2 (CH₂), 30.0 (CCH₃), 29.0 (CH₂), 27.3 (CCH₃), 27.3 (CCH₃), 26.9 (CH₂), 26.9 (C(CH₃)₃), 19.4 (CCH₃), 19.2 (C(CH₃)₃).

IR (ATR) ν 3072, 2986, 2931, 2858, 1731, 1684, 1641, 1589, 1428, 1378, 1252, 1200, 1164, 1109, 1088, 996, 962, 938, 912, 865, 822, 740, 710, 687.

HRMS ES *m/z* (M+Na)⁺ : Calcd for C₃₈H₅₄NaO₆Si 657.358, found 657.360.

(*R*)-1-((4*S*,6*S*)-6-(but-3-enyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-2-(((4*R*,5*R*)-5-(3-(tert-butyl)diphenylsilyloxy)-propyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methyl)-prop-2-en-1-ol (II.29**)**



Way A: Stereoselective reduction of enone

To a solution of enone **II.32** (173 mg, 0.273 mmol, 1 equiv.) in 10 mL of Et₂O cooled at 0 °C was added CeCl₃ (20 mg, 0.082 mmol, 0.03 equiv.) and dropwise a freshly prepared solution of Zn(BH₄)₂ (1.15 mL, 0.183 M in Et₂O, 0.210 mmol, 0.77 equiv.).²⁶⁶ The mixture was stirred 20 minutes at 0 °C and quenched with 10 mL of NH₄Cl satd. solution. The mixture was extracted 3 times with Et₂O and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and

²⁶⁶ Gensler, W. J.; Johnson, F.; Sloan, A. D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82* (23), 6074-6081.

concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane: 1/15 then 1/6) giving the alcohol as the only *trans* diastereomer **II.29**.

Yield : 40% (69 mg, 0.11 mmol)

Way B: Stereoselective addition of vinyl bromide to aldehyde in the presence of magnesium bromide.

Dibromomethane (1.25 g, 6.65 mmol, 1 equiv.) in 1.7 mL of distilled toluene was added dropwise over 30 minutes in a solution of magnesium (173 mg, 7.11 mmol, 1.07 equiv.) in 5 mL of distilled Et₂O at r.t. The reaction was stirred 30 minutes at RT and was clarified for 1h30 (solution supposed at 1 M).

t-BuLi (1.7 M in hexanes, 270 μ l, 0.457 mmol, 2.75 equiv.) was added dropwise in a solution of vinyl bromide **II.28** (107.5 mg, 0.21 mmol, 1.25 equiv.) in 3 mL of THF at -78 °C. The reaction was stirred 30 minutes at -78 °C and turned into deep yellow. MgBr₂ solution (1 M, 210 μ l, 0.210 mmol, 1 equiv.) was added at -78 °C, and the reaction was stirred 30 minutes at -78 °C. Aldehyde **II.25** (33 mg, 0.166 mmol, 1 equiv.) which was previously carefully dried by several co-evaporations with toluene, in 2 mL of dichloromethane was added *via* cannula. The reaction was stirred 1h30 at -78 °C and allowed to warm to RT.

The reaction was hydrolyzed with NH₄Cl solution, aqueous phase extracted three times with DCM. Organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtrated and evaporated. Diastereoisomers (5.5/1) were separated by flash chromatography (EtOAc/ Cyclohexane 1/6), giving the alcohol.

Yield : 55% (58 mg, 0.091 mmol)

Way C: Stereoselective addition of vinyl bromide to aldehyde

t-BuLi (1.7 M in hexanes, 173 μ l, 0.295 mmol, 4.4 equiv.) was added dropwise to a solution of vinyl bromide **II.28** (70 mg, 0.136 mmol, 2 equiv.) in 2 mL of distilled Et₂O at -78 °C. The reaction was stirred 45 minutes -78 °C, the solution turned to deep yellow. Aldehyde **II.25** (14 mg, 0.067 mmol, 1 equiv.) which was previously carefully dried by several co-evaporations with toluene, in 2 mL of Et₂O was added *via* cannula to the reaction, and the reaction was stirred 2 h at -78 °C. The reaction was allowed to warm to RT and was hydrolyzed with NH₄Cl solution. The aqueous phase was extracted three times with Et₂O, organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtrated, evaporated. The two diastereoisomers (6/1) were separated by flash chromatography (EtOAc/cyclohexane 1/6), giving the alcohol **II.29**.

Colorless oil

Yield : 62% (27 mg, 0.042 mmol)

R_f: 0.28 (EtOAc/Cyclohexane 1/6)

[α]²⁵_D: -22.71° (c = 1.03 in CHCl₃)

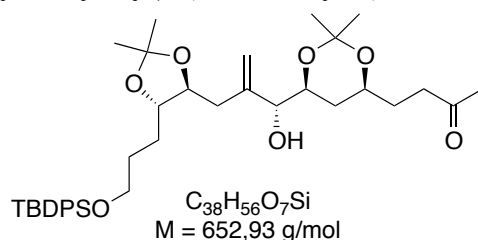
¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.30-7.70 (m, 10H, *TBDPS*), 5.79 (ddt, J_{trans} = 17.01 Hz, J_{cis} = 10.17 Hz, 3J = 6.75 Hz, 1H, CH=), 5.21 (s, 1H, C=CH₂ **A**), 5.07 (s, 1H, C=CH₂ **B**), 4.97 (m, 2H, CH=CH₂), 4.05 (m, 1H, CCH), 3.95 (m, 1H, CCHCH), 3.80 (m, 1H, =CHCH₂CH₂CH), 3.6-3.75 (m, 4H, CCH₂CHCH, CH₂OSi), 3.15 (m, 1H, OH), 2.27 (d, J = 5.7 Hz, 2H, CCH₂), 2.12 (m, 2H, =CHCH₂), 1.1-1.8 (m, 29H), 1.05 (s, 3H, CCH₃).

^{13}C NMR (75 MHz) (CDCl_3) δ 144.1 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 138.3 ($\text{CH}=\text{}$), 135.6 (*Ar*), 134.0 (*Ar*), 129.6 (*Ar*), 127.6 (*Ar*), 115.5 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 114.7 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 108.3 (*C* 1,2-diol), 98.6 (*C* 1,3-diol), 81.0 (CCH_2CH), 80.7 (CCH_2CHCH), 76.6 (CCH), 70.64 (CCHCH), 68.0 ($=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 63.6 (CH_2OSi), 35.8 (CHCH_2CH), 35.5 (CCH_2), 31.1 (CH_2), 30.1 (CCH_3), 29.2 (CH_2), 29.0 (CH_2), 28.8 (CH_2), 27.7 (CCH_3), 27.2 (CCH_3), 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.8 (CCH_3), 19.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

IR (ATR) ν 3473, 3072, 2988, 2930, 2857, 1741, 1641, 1472, 1462, 1428, 1378, 1239, 1199, 1165, 1109, 1089, 1047, 990, 909, 823, 740, 701, 687.

HRMS ES m/z ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: Calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{56}\text{NaO}_6\text{Si}$ 659.374, found 659.378.

4-((4*S*,6*S*)-6-((*R*)-2-(((4*R*,5*R*)-5-(3-(tert-butylidiphenylsilyloxy)-propyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methyl)-1-hydroxyallyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-butan-2-one (II.33)



To a solution of alcohol **II.29** (20 mg, 0.030 mmol, 1 equiv.) in a mixture of 2 mL of dimethylacetamide and 0.7 mL of water was added $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (12.8 mg, 0.065 mmol, 2.17 equiv.) and PdCl_2 (3 mg, 0.016 mmol, 0.6 equiv.). The flask was connected with a balloon of O_2 and the reaction mixture was stirred 3 days at room temperature. The reaction mixture was extracted 3 times with ethyl acetate and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel ($\text{EtOAc}/\text{Hexane}$ 1/4), giving the methyl ketone **II.33**.

Colorless oil

Yield : 85% (16.6 mg, 0.025 mmol)

R_f: 0.25 ($\text{EtOAc}/\text{Cyclohexane}$ 1/4)

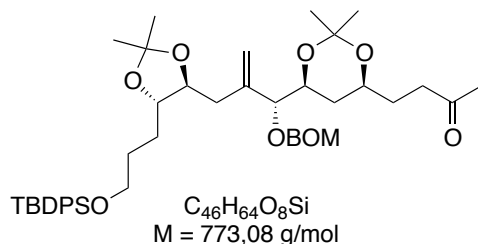
[α] $^{25}_{\text{D}}$: -21.03° ($c = 0.98$ in CHCl_3)

^1H NMR (300 MHz) (CDCl_3) δ 7.26-7.68 (m, 10H, *TBDPS*), 5.21 (s, 1H, $=\text{CH}_2$ A), 5.07 (s, 1H, $=\text{CH}_2$ B), 4.05 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, CHOH), 3.95 (m, 1H, CHCHOH), 3.80 (m, 1H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.75-3.60 (m, 4H, CH_2OSi , CCH_2CHCH), 3.14 (m, 1H, OH), 2.52 (t, $J = 2.5$ Hz, 2H, COCH_2), 2.26 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H, CCH_2), 2.13 (s, 3H, COCH_3), 1.9-1.5 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$, COCH_2CH_2), 1.45-1.20 (m, 14H, $\text{CCH}_3 \times 4$, CHCH_2CH), 1.05 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (75 MHz) (CDCl_3) δ 208.6 (CO), 144.1 ($\text{C}=\text{}$), 135.6 (*Ar*), 133.9 (*Ar*), 129.6 (*Ar*), 127.6 (*Ar*), 115.6 ($=\text{CH}_2$), 108.3 (*C* 1,2-diol), 98.6 (*C* 1,3-diol), 81.0 (CCH_2CHCH), 80.7 (CCH_2CH), 76.6 (COH), 70.6, ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 67.9 (CHOHCH), 63.6 (CH_2OSi), 39.1 (COCH_2), 35.8 (CHCH_2CH), 31.1 (CH_2), 30.3 (CH_2), 30.0 (CCH_3), 29.9 (COCH_3), 29.0 (CH_2), 28.8 (CH_2), 27.3 (CCH_3), 27.2 (CCH_3), 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.8 (CCH_3), 19.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

HRMS ES m/z ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: Calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{56}\text{NaO}_6\text{Si}$ 659.374, found 659.378.

4-((4*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-((benzyloxy)-methoxy)-2-(((4*S*,5*S*)-5-(3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)-oxy)-propyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methyl)-allyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-butan-2-one (II.34**)**



To a solution of **II.33** (30 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) in dry DCM (1 mL) was added BOMCl (90%, 62 μ L, 0.45 mmol, 9 equiv.) and DIPEA (87 μ L, 0.50 mmol, 10 equiv.) at RT. The reaction was stirred 36 h at RT and hydrolyzed by a satd. solution of Na_2CO_3 and stirred 30 min. The aqueous phase was extracted three times with DCM and organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtrated and evaporated. Excess of BOMCl was distilled with a Kugelrohr under vacuum at 100°C. The crude material was purified by chromatography (EtOAc/Cyclohexane 1/10) affording the protected alcohol **II.34**.

Incolor oil

Yield : 73% (28.2 mg, 0.037 mmol)

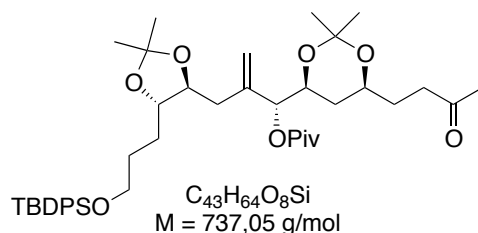
R_f : 0.82 (EtOAc/ Cyclohexane 2/3)

[α]²⁵_D : -3.62° (c = 1.06 in $CHCl_3$)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.60 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H, BOM), 7.30-7.50 (m, 13H, 10H TBDPS, 3H BOM), 5.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, =CH₂), 4.67 (AB, $J_{AB} = 6.8$ Hz, $\Delta\nu = 19.3$ Hz, 2H, OCH₂Ph), 4.57 (AB, $J_{AB} = 11.8$ Hz, $\Delta\nu = 61.6$ Hz, 2H, OCH₂O), 4.02 (m, 1H, =CCHCH), 3.97 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, CHOBOM), 3.52-3.80 (m, 6H, CH₂OSi, HCO x4), 2.40-2.48 (m, 2H, COCH₂), 2.15-2.25 (m, 2H, =CCH₂), 2.06 (s, 3H, COCH₃), 1.80-1.40 (m, 8H, CH₂CH₂CH₂OSi, COCH₂CH₂, CHCH₂CH), 1.05-1.35 (m, 12H), 0.97 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 208.7 (CO), 141.9 (C=), 135.5 (Ar), 133.9 (Ar), 129.5 (Ar), 128.4 (Ar), 127.9 (Ar), 127.6 (Ar), 116.0 (=CH₂), 108.1 (C 1,2-diol), 98.6 (C 1,3-diol), 92.1 (OCH₂O), 80.9 (=CCH₂CHCH), 79.1 (=CCH₂CH), 77.2 (CHOBOM), 70.1 (OCH₂Ph), 69.5 (=CCHCH), 67.9 (COCH₂CH₂CH), 63.6 (CH₂OSi), 39.1 (COCH₂), 38.7 (CHCH₂CH), 36.4 (=CCH₂), 30.3 (COCH₂CH₂), 30.2 (CCH₃), 30.0 (COCH₃), 29.7 (CH₂CH₂OSi), 29.1 (CH₂CH₂CH₂OSi), 27.4 (CCH₃), 27.3 (CCH₃), 27.2 (C(CH₃)₃ Piv), 26.9 (C(CH₃)₃ TBDPS), 19.6 (CCH₃), 19.2 (C(CH₃)₃).

(R)-2-(((4S,5S)-5-(3-((tert-butyldiphenylsilyl)-oxy)-propyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)-1-((4S,6S)-2,2-dimethyl-6-(3-oxobutyl)-1,3-dioxan-4-yl)-allyl pivalate (II.37**)**



To a solution of **II.33** (16 mg, 0.025 mmol, 1 equiv.) and DMAP (1 mg, 0.009 mmol, 0.35 equiv.) in pyridine (2 mL) was added pivaloyl chloride (5 μ L, 0.038 mmol, 1.5 equiv.) at 0 °C. The reaction was stirred at 70 °C for 24 hours, and then cooled down to RT and MeOH (200 μ L), was added. The reaction was stirred 1 h at RT and then concentrated under reduced pressure and diluted with EtOAc. The solution was washed respectively with 1 N HCl, saturated solution of NaHCO₃, and water. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtrated and evaporated. The crude was purified by flash chromatography (EtOAc/Hexane 1/6) affording the corresponding pivalate **II.37**.

Colorless oil

Yield : 88% (16.5 mg, 0.022 mmol)

R_f: 0.72 (EtOAc/ Cyclohexane 2/3)

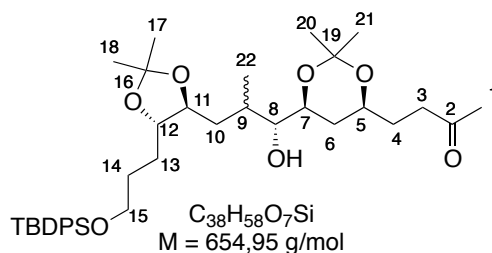
[α]^{25_D}: -14.72° (c = 1.03 in CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.30-7.61 (m, 10H, TBDPS), 5.10 (d, J = 4.8 Hz, 1H, CHOPiv), 5.05 (d, J = 3.3 Hz, 2H, =CH₂), 4.01 (m, 1H, =CCHCH), 3.55-3.76 (m, 5H, CH₂OSi, =CCH₂CHCH, COCH₂CH₂CH), 2.41-2.47 (m, 2H, COCH₂), 2.15-2.25 (m, 2H, =CCH₂), 2.07 (s, 3H, COCH₃), 1.80-1.40 (m, 8H, CH₂CH₂CH₂OSi, COCH₂CH₂, CHCH₂CH), 1.05-1.35 (m, 12H), 0.97 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 208.6 (CO), 177.0 (CO Piv), 141.9 (C=), 135.5 (Ar), 133.9 (Ar), 129.5 (Ar), 127.6 (Ar), 114.3 (=CH₂), 108.1 (C 1,2-diol), 98.6 (C 1,3-diol), 80.8 (=CCH₂CHCH), 79.3 (=CCH₂CH), 76.9 (CHOPiv), 69.3 (=CCHCH), 67.7 (COCH₂CH₂CH), 63.7 (CH₂OSi), 39.0 (COCH₂), 38.7 (CHCH₂CH), 36.4 (=CCH₂), 31.9 (COCH₂CH₂), 30.0(CCH₃), 29.9 (COCH₃), 29.7 (CH₂CH₂OSi), 29.1 (CH₂CH₂CH₂OSi), 27.4 (CCH₃), 27.3 (CCH₃), 27.2 (C(CH₃)₃ Piv), 26.9 (C(CH₃)₃ TBDPS), 19.6 (CCH₃), 19.2 (C(CH₃)₃).

HRMS ES m/z (M+Na)⁺ : Calcd for C₄₃H₆₄NaO₈Si 759.424, found 759.426.

4-((4*S*,6*S*)-6-((1*R*)-3-((4*R*,5*R*)-5-(3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)-oxy)-propyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-butan-2-one (II.36)



Pd/C (4 mg, 10% WT) was added to a solution of **II.33** (32 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) in 5 mL of MeOH in an autoclave. The autoclave was purged three times with H₂ and the reaction was stirred overnight over 80 bars of H₂ at RT. The reaction was filtrated over celite, concentrated and purified by flash chromatography (EtOAc/Hexane 1/4) affording the hydrogenated compound as a mixture of two diastereoisomers **II.36**.

Colorless oil

Yield : 99% (31 mg, 0.048 mmol)

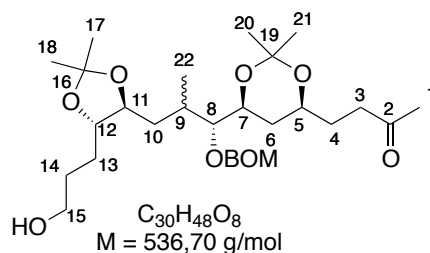
R_f: 0.41-0.44 (EtOAc/ Cyclohexane 2/3)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.36-7.68 (m, 10H, *TBDPS*), 3.50-3.95 (m), 3.31 (t, $J = 6.2$ Hz), 2.95 (m, 1H, *OH*), 2.54 (m, 2H, *COCH*₂), 2.15 (s, 3H, *COCH*₃), 1.97 (m, 2H, *CHCH*₃), 1.45-1.90 (m), 1.30-1.45 (m, 12H, *CCH*₃ x 4), 1.05 (s, 9H, (*C(CH*₃)₃), 1.10 (d, $J = 7.04$ Hz, 3H, *CHCH*₃ **A**), 0.91 (d, $J = 6.76$ Hz, 3H, *CHCH*₃ **B**).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 208.6 (*CO*-2), 208.6 (*CO*-2), 135.5 (*Ar*), 133.9 (*Ar*), 129.5 (*Ar*), 127.6 (*Ar*), 108.2 (*C*-16), 108.1 (*C*-16), 98.4 (*C*-19), 98.4 (*C*-19), 81.0 (*CH*-11), 81.3 (*CH*-11), 78.3 (*CH*-12), 79.5 (*CH*-12), 77.2 (*CH*-8), 77.2 (*CH*-8), 69.9 (*CH*-7), 69.1 (*CH*-7), 68.1(*CH*-5), 67.9 (*CH*-5), 63.5 (*CH*₂-15), 63.6(*CH*₂-15), 39.2 (*CH*₂-3), 39.1 (*CH*₂-3), 34.8 (*CH*₂-10), 32.3 (*CH*₂-9), 31.9 (*CH*₂-9), 31.7 (*CH*₂-13), 30.3 (*CH*₂-6), 30.3 (*CH*₂-6), 30.1 (*CH*₂-21), 29.9 (*CH*₃-1), 29.0 (*CH*₂-14), 28.9 (*CH*₂-4), 28.8 (*CH*₂-4), 27.3 (*CH*₂-19), 27.2 (*CH*₂-19), 26.8 (*CH*₂-15), 19.7 (*CH*₃-21), 19.6 (*CH*₃-21), 19.2 (*C*-19), 16.2 (*CH*₃-22), 14.0 (*C(CH*₃)₃).

HRMS ES m/z (M+Na)⁺ : Calcd for C₃₈H₅₈NaO₇Si 677.391, found 677.384.

4-((4*S*,6*S*)-6-((1*R*)-1-((benzyloxy)methoxy)-3-((4*S*,5*S*)-5-(3-hydroxypropyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-methylpropyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-butan-2-one (**II.40** and **II.41**)



BOMCl (75%, 25 μ L, 0.132 mmol, 3 equiv.) was added to a solution of **II.36** (28 mg, 0.044 mmol, 1 equiv.), DIPEA (50 μ L, 0.27 mmol, 6 equiv.) and Bn_4NI (2 mg, 4.4 μ mol, 0.10 equiv.) in CH_2Cl_2 (2 mL). The reaction was stirred four days at RT and then quenched with water (2 mL). The aqueous phase was extracted three times with CH_2Cl_2 ; the organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and was directly used for the next step without further purification.

TBAF (40 μ L, 1M, 0.040 mmol, 2 equiv.) was added to a solution of crude material (14 mg, 0.019 mmol, 1 equiv.) in THF (1 mL). The reaction was stirred 6 hours at RT and quenched with brine. The aqueous phase was extracted three times with EtOAc, and the organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtrated, concentrated and purified by flash chromatography (EtOAc/Hexane 1/6) affording the Paquette's *et al.* fragment.²⁶⁷

Colorless oil

Yield : 65% (13.3 mg, 0.024 mmol)

R_f: 0.12 (EtOAc/ Cyclohexane 1/6)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.29-7.22 (m, 5H, *BOM*), 4.86 (s, CH_2Ar **min**), 4.84 (s, CH_2Ar **maj**), 4.57 (AB, $J_{AB} = 9.0$ Hz, $\Delta\nu = 27.0$ Hz, 2H, OCH_2O *BOM min*), 4.56 (AB, $J_{AB} = 11.6$ Hz, $\Delta\nu = 10.0$ Hz, 2H, OCH_2O *BOM min*), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.95-3.25 (m, 9H), 2.49-2.38 (m, 2H, CH_2CO), 2.08 (s, 3H, $COCH_3$), 1.90-1.40 (m, 9H), 1.38-1.33 (m, $CH_3 \times 4$), 0.98 (d, $J = 6.6$ hz, $CHCH_3$ **maj**), 0.86 (d, $J = 6.6$ hz, $CHCH_3$ **min**).

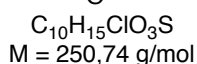
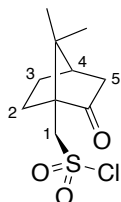
¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 208.6 ($CO-2$), 208.5 ($CO-2$), 137.7 (*Ar*), 137.8 (*Ar*), 128.5 (*Ar*), 127.6 (*Ar*), 108.2 (*C-16*), 108.1 (*C-16*), 98.4 (*C-19*), 98.4 (*C-19*), 96.0 (OCH_2O *BOM*), 95.8 (OCH_2O *BOM*), 85.3 (*CH-11*), 85.1 (*CH-11*), 84.5 (*CH-8*), 84.1 (*CH-8*), 81.3 (*CH-12*), 81.1 (*CH-12*), 70.1 (CH_2Ar *BOM*), 69.98 (CH_2Ar *BOM*) 69.4 (*CH-7*), 69.1 (*CH-7*), 68.1(*CH-5*), 67.9 (*CH-5*), 62.9 (CH_2-15), 62.6 (CH_2-15), 37.2 (CH_2-3), 37.0 (CH_2-3), 33.8 (CH_2-10), 32.7 (CH_2-9), 31.3 (CH_2-9), 31.7 (CH_2-13), 30.3 (CH_2-6), 30.3 (CH_2-6), 30.1 (CH_2-21), 29.9 (CH_3-1), 29.0 (CH_2-14), 28.9 (CH_2-4), 28.8 (CH_2-4), 27.3 (CH_2-19), 27.2 (CH_2-19), 26.8 (CH_2-15), 19.7 (CH_3-21), 19.6 (CH_3-21), 19.4 (CH_3-22), 19.2 (CH_3-22).

HRMS ES m/z ($M+Na$)⁺ : Calcd for $C_{30}H_{48}NaO_8$ 559.324, found 559.323.

²⁶⁷ Paquette, L. A.; Chang, S.-K. *Org. Lett.* **2005**, *7* (14), 3111-3114.

V.3. Chapter 3 : Synthèse du fragment C13-C29

((1*R*,4*R*)-7,7-dimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-yl)-methanesulfonyl chloride (**III.65**)



The (+)-camphor sulfonic acid **III.10** (20 g, 86 mmol, 1 equiv.) was mixed with thionyl chloride (20 mL, 258 mmol, 3 equiv.). The reaction was stirred 1h at RT and 6 h at 40 °C. The reaction was cooled down to RT and stirred for 24 h. The thionyl chloride was co-evaporated four times with toluene and the crude was dried giving the sulfonyl chloride **III.65**.

White crystals

Yield : 97% (21 g, 83.42 mmol)

R_f : 0,73 (EtOAc)

m.p. : 68-69°C (lit.²⁶⁸ 67-68 °C)

[α]²⁵_D : +30.3 (c = 1.2 in CHCl₃, Lit.²⁶⁹ +30.9°, c = 1.29 in CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 4.01 (AB, $J_{AB} = 12.0 \text{ Hz}$, $\Delta\nu = 170.2 \text{ Hz}$, 2H, H₁), 2.42-2.52 (m, 2H, H₅), 2.18 (t, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 2H, H₂), 2.08-2.16 (m, 1H, H₄), 1.76-1.83 (m, 1H, H₃), 1.47-1.54 (m, 1H, H₃), 1.16 (s, 3H, CH₃), 0.94 (s, 3H, CH₃).

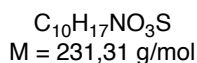
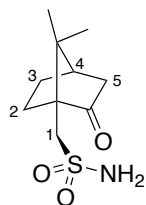
¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 212.3 (CO), 64.3 (CH₂S), 59.7 (CCH₂S), 48.1 (C(CH₃)₂), 42.8 (COCH₂CH), 42.3 (COCH₂), 26.9 (CH₂CHCO), 25.3 (CH₂CH₂CHCH₂S), 19.3 (CH₃), 19.2 (CH₃).

IR (ATR) ν 2921, 1741, 1459, 1368, 1279, 1171, 1132, 1102, 1045, 854, 768.

²⁶⁸ Aggarwal, V. K.; Fang, G.; Kokotos, C. G.; Richardson, J.; Unthank, M. G. *Tetrahedron* **2006**, *62* (49), 11297-11303.

²⁶⁹ Lewis, F. W.; McCabe, T. C.; Grayson, D. H. *Tetrahedron* **2011**, *67* (39), 7517-7528.

(+)-Camphorsulfonyl sulfonamide (III.66)²⁷⁰



A solution of sulfonyl chloride **III.65** (26 g, 103 mmol) in toluene (500 mL) at 0 °C was saturated with gaseous ammonia. The reaction was stirred at RT for few hours while a white precipitate was formed. The solution was filtrated; the precipitate was crystallized in water and co-evaporated in toluene four times, giving the sulfonamide **III.66**.

White crystals

Yield : 65% (15.2 g, 83.42 mmol)

R_f : 0,68 (EtOAc)

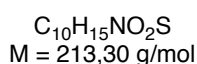
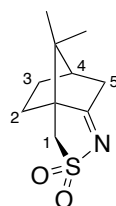
m.p. : 126-128 °C (lit.²⁷¹ 128-130 °C)

[α]^{25D} : + 22.6° (c = 0.98 in MeOH, lit.²⁷¹ +22.8 °, c = 1 in MeOH)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 5.30 (m, 2H, NH₂), 3.31 (AB, $J_{AB} = 15.2 \text{ Hz}$, $\Delta\nu = 106.9 \text{ Hz}$, 2H, H₁), 2.35 (m, 1H, H_{5A}) 1.7-2.25 (m, 5H, H₂/H₃/H_{5B}), 1.40 (m, 1H, H₄), 1.08 (s, 3H, CH₃), 0.95 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 218.2 (CO), 59.3 (CH₂S), 53.7 (CCH₂S), 49.0 (C(CH₃)₂), 43.0 (COCH₂CH), 42.7 (COCH₂), 27.0 (CH₂), 26.6 (CH₂), 19.9 (CH₃), 19.4 (CH₃).

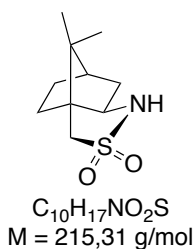
(-)-Camphorsulfonyl sulfonimine (III.67)²⁷⁰



Sodium methoxy (0.13g, 2.40mmol, 0.05 equiv.) in MeOH (5 mL) was added to a solution of sulfonamide **III.66** (13.0 g, 56.4 mmol, 1 equiv.) in MeOH (500 mL). The reaction was stirred overnight at RT while a white precipitate was formed. The solvent was evaporated and the crude was solubilized in water (100 mL) and CHCl₃ (250 mL). The phases were separated and the organic solvents were removed giving the sulfonimine **III.67**.

²⁷⁰ Oppolzer, W.; Vandewalle, M.; Van der Eycken, J.; Vulllioud, C. *Tetrahedron* **1986**, *42* (14), 4035-4043.

²⁷¹ Davis, F. A.; Jenkins, R. H.; Awad, S. B.; Stringer, O. D.; Watson, W. H.; Galloy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104* (20), 5412-5418.

White crystals**Yield** : 92% (11 g, 51.5 mmol)**R_f**: 0,68 (EtOAc)**[α]^{25_D}** : -32,1° (c = 2.0 in CHCl₃, lit.²⁷² -32.73 c = 1.89 in CHCl₃)**¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃)** δ 3.09 (AB, *J*_{AB} = 12.7 Hz, Δ*v* = 92.1 Hz, 2H, H₁), 2.77 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H₅A), 2.38 (d, *J* = 19.2 Hz, 1H, H₅B), 2.26 (m, 1H), 2.1 (m, 2H), 1.78 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 1.48 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 1.08 (s, 3H, CH₃), 0.87 (s, 3H, CH₃).**¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃)** δ 195.2 (CN), 64.4 (CCH₂S), 49.4 (CH₂S), 47.9 (C(CH₃)₂), 44.6 (CH), 35.9 (CH₂CN), 28.4 (CCH₂CH₂), 26.6 (CCH₂CH₂), 19.4 (CH₃), 18.9 (CH₃).**IR (ATR)** *v* 1652, 1340, 1168, 1133.**(-)-sultam (III.64)**²⁷⁰

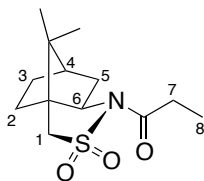
LiAlH₄ (1.6 g, 42.14 mmol, 2 equiv.) was added to a solution of **III.67** (9.0 g, 42.14 mmol, 1 equiv.) in THF (150 mL) at 0 °C. The reaction was stirred 1h at RT and quenched with water (10 mL). Phases were separated and the aqueous phase was extracted twice with CHCl₃ (2x40 mL). The organic phases were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The crude was recrystallized in ethanol, giving the sultam **III.64**.

White crystals**Yield** : 94% (8.5 g, 39.4 mmol)**m.p.** : 182-185°C (183-184°C lit.²⁷²)**R_f**: 0.75 (EtOAc/Cyclohexane 3/2)**[α]^{25_D}** : -31.2° (c = 4.05 in CHCl₃, lit.²⁷² -30.5°, c = 4.0 in CHCl₃)**¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃)** δ 4.02 (m, 1H, NH), 3.44 (m, 1H, CHN), 3.13 (AB, *J*_{AB} = 13.8 Hz, Δ*v* = 8.54 Hz, 2H, CH₂S) 1.8-1.5 (m, 5H), 1.47 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.14 (s, 3H, CH₃), 0.94 (s, 3H, CH₃).²⁷² Davis, F. A.; Towson, J. C.; Weismiller, M. C.; Lal, S.; Carroll, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (25), 8477-8482.

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 62.5 (CH₂S), 54.4 (CHN), 50.1 (CCH₂S), 47.1 (C(CH₃)₂), 44.4 (CHC(CH₃)₂), 35.7 (CH₂), 31.5 (CH₂), 26.5 (CH₂), 20.2 (CH₃), 20.1 (CH₃).

IR (ATR) ν 3340, 1340, 1312, 1135.

N-Propionylbornan-10,2-sultam (III.68)²⁷³



C₁₃H₂₁NO₃S
M = 271,38 g/mol

NaH (60% in mineral oil, 0.67 g, 27.85 mmol, 1.5 equiv.) was added to a solution of sultam **III.64** (4.0 g, 18.57 mmol, 1 equiv.) in toluene (200 mL) at 0 °C. The reaction was warmed up to RT and stirred 1h. The propionyl chloride (3.43 g, 37.14 mol, 2 equiv.) was added dropwise and the reaction was stirred 3h at RT. Water (10 mL) was added and the aqueous phase was washed twice with EtOAc (2x40 mL). Organic phases were dried over Na₂SO₄, and the crude was recrystallized from MeOH giving the alkylated sultam **III.68**.

White crystals.

Yield : 87% (4.39 g, 16.17 mmol)

m.p. : 135-136°C (lit.²⁷⁴ 153-154°C)

R_f : 0.80 (EtOAc/Cyclohexane 3/2)

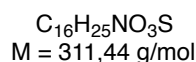
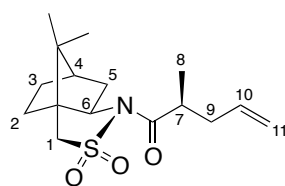
[α]²⁵_D : -102.3° (c = 2.02 in CHCl₃, lit.²⁷⁴-108.38°, c = 2.65 in CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 3.76-3.82 (dd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₆), 3.33-3.45 (AB, *J*_{AB} = 10.2 Hz, Δ*ν* = 18.3 Hz, 2H, H₁), 2.64-2.71 (qd, *J* = 4.5 Hz, *J* = 10.2 Hz, 2H, H₇), 2.10-2.01 (m, 2H, H₅), 1.80-1.87 (m, 3H, CH, H₂/H₄), 1.22-1.37 (m, 2H, H₃), 1.07-1.12 (m, 6H, CCH₃, H₈), 0.9 (s, 3H, CCH₃).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 172.7 (CO), 65.2 (CHN), 52.9 (CH₂S), 48.4 (CCH₂S), 47.7 (C(CH₃)₂), 44.6 (CHC(CH₃)₂), 38.5 (CH₂CHN), 32.8 (CH₂CCHN), 28.9 (CH₂), 26.4 (CH₂), 20.8 (CCH₃), 19.9 (CCH₃), 8.4 (CH₂CH₃).

²⁷³ Oppolzer, W.; Moretti, R.; Thomi, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (41), 5603-5606.

²⁷⁴ Oppolzer, W.; Blagg, J.; Rodriguez, I.; Walther, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (7), 2767-2772.

(2S)-1-((6R,7aR)-8,8-dimethyl-2,2-dioxidohexahydro-1H-3a,6-methanobenzo[c]isothiazol-1-yl)-2-methylpent-4-en-1-one (III.63)²⁷³

NaHMDS (1M in THF, 16.2 mL, 16.17 mmol, 1 equiv.) was added to a solution of **III.68** (4.39 g, 16,17 mmol, 1 equiv.) in THF (180 mL) at -78 °C. The reaction was stirred 1h at -78 °C and allyl bromide (4.6 mL, 48.6 mmol, 3 equiv.) and HMPA (8.36 mL, 48.6 mmol, 3 equiv.) were added dropwise over 1h at -78 °C. The reaction was stirred 10 h at -78 °C and warmed up to RT. Water (50 mL) was added and the aqueous phase was washed with Et₂O (50 mL). Organic phases were evaporated and the crude was recrystallized in MeOH giving the **III.63**.

White crystals

Yield : 80% (4.04 g, 12.96 mmol)

m.p. : 141-142°C

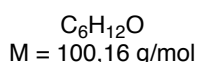
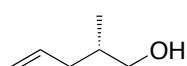
R_f: 0.75 (EtOAc/Cyclohexane 3/2)

[α]^{25_D} : -95.0 ° (c = 1.00 in CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 5.71-5.88 (m, 1H, H₁₀), 4.99-5.13 (m, 2H, H₁₁), 3.86-3.9 (m, 1H, H₇), 3.43-3.21 (m, 2H, H₁), 3.0-3,28 (m, 1H, H₆), 2.2-2.5 (m, 2H, H₉), 1.83-2.20 (m, 5H, H₂/H₄/H₅), 1.20-1.49 (m, 2H, H₃), 1.17-1.19 (m, 6H, H₈/CH₃), 0.98 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 175.7 (CO), 135.0 (HC=), 117.2 (=CH₂), 65.3 (CHN), 53.2 (CH₂SO₂), 48.2 (C), 47.7 (C), 44.6 (CHCH₃), 39.5 (CHC), 39.3 (CH₂CH=), 38.4 (CH₂), 32.9(CH₂), 26.4 (CH₂), 20.8 (CH₃), 19.9 (CH₃), 16.1 (CHCH₃).

IR (ATR) ν 2958, 1682, 1455, 1393, 1322, 1311, 1280, 1271, 1133, 1121, 1061, 991, 981, 913, 767.

(S)-2-methylpent-4-en-1-ol (III.9)

III.62 (7.57 g, 24.3 mmol, 1 equiv.) in Et₂O (150 mL) was added to a suspension of LiAlH₄ (95 %, 970 mg, 24.3 mmol, 1 equiv.) in Et₂O (150 mL) at 0 °C. The reaction was stirred 1h at RT and water was added dropwise. Aqueous phase was extracted twice with Et₂O (2x50 mL). Organic phases were dried over Na₂SO₄, filtrated over celite and solvent was distilled carefully giving the alcohol **III.9**.

Colorless liquid

Yield : 75% (1.82 g, 18.2 mmol)

R_f : 0.51 (EtOAc/Cyclohexane 1/1)

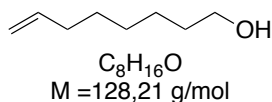
[α]²⁵_D : -2,0 ° (c = 1.00 in CHCl₃, lit.²⁷⁵ -2,3°, c = 1 in CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 5.76-5.88 (m, 1H, HC=), 4.98-5.12 (m, 2H, CH₂=), 3.44-3.55 (m, 2H, CH₂OH), 2.05-2.20 (m, 1H, CHCH₂CH A), 1.80-1.99 (m, 1H, CHCH₃), 1.68-1.80 (m, 1H, CHCH₂CH B), 0.95 (d, 3H, J = 6 Hz).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 137.0 (=CH), 116.0 (CH₂=), 67.8 (CH₂OH), 37.8 (CH₂CH=), 35.6 (CH), 16.3 (CH₃).

IR (ATR) ν 3327, 2957, 2913, 2875, 1640, 1456, 1439, 1378, 1041, 1028, 992, 909.

oct-7-en-1-ol (III.75)^{276a}



ZrCl₄ (637 mg, 2.83 mmol, 0.03 equiv.) was added to a solution of 1,7-octadiene **III.12** (10 g, 90.75 mmol, 1 equiv.) in dried hexane (100 mL) under Argon atmosphere. DIBAL-H (1M in toluene, 90.75 mL, 90.75 mmol, 1 equiv.) was added dropwise at RT (the reaction turning to brown) and the reaction was stirred 7 h at RT. The reactor was purged successively with dried air (RT, 1 h) and with O₂ (40 °C, 3h). The solution was treated with H₂SO₄ (10%, 100 mL), stirred 1h at RT, extracted with Et₂O (3x50 mL). The combined extracts were washed successively with saturated solutions of NaHCO₃ and NaCl, dried over Na₂SO₄, evaporated, and distilled to afford the alcohol **III.745**

Colorless liquid

Yield : 60% (6.9 g, 54.4 mmol)

b.p. : 66-67°C (8 mmHg) (lit.²⁷⁶ 64-66°C 7 mmHg)

R_f : 0.11 (EtOAc/Cyclohexane 1/9)

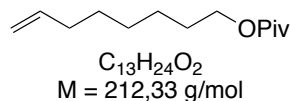
¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 5.82 (m, 1H, =CH), 4.95 (m, 2H, CH₂=), 3.67 (t, J = 6.5 Hz, 2H, CH₂OH), 2.07 (m, 2H, =CHCH₂), 1.58 (m, 2H, CH₂CH₂OH), 1.50-0.80 (m, 6H).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 139.0 (=CH), 114.2 (CH₂=), 63.1 (CH₂OH), 33.7 (=CHCH₂), 32.7 (CH₂CH₂OH), 28.8 (CH₂), 28.8 (CH₂), 25.5 (CH₂).

IR (ATR) ν 3550, 3090, 1640, 920.

²⁷⁵ Evans, D. A.; Bender, S. L.; Morris, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (8), 2506-2526.

²⁷⁶ a) Ishmuratov, G.; Yakovleva, M.; Tambovtsev, K.; Legostaeva, Y.; Kravchenko, L.; Ishmuratova, N.; Tolstikov, G. *Chemistry of Natural Compounds* **2008**, *44* (1), 74-76. b) Matsuda, H.; Yamamoto, A.; Iwamoto, N.; Matsuda, S. *J. Org. Chem.* **1978**, *43* (24), 4567-4570.

oct-7-enyl pivalate (III.8)

The alcohol **III.75** (4.3 g, 33.5 mmol, 1 equiv.) and PivCl (6.07 g, 50.3 mmol, 1.5 equiv.) were stirred in pyridine (150 mL) for two days. Pyridine was removed by distillation giving a white sirop, which was diluted in water (100 mL), extracted with EtOAc (3x50 mL). The combined extracts were washed with saturated solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , filtrated, evaporated, and purified by flash chromatography (EtOAc/ Cyclohexane 1/100) affording the protected alcohol **III.8**.

Colorless liquid

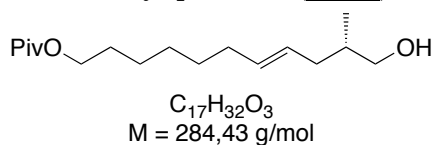
Yield : 90% (6.37 g, 30.05 mmol)

R_f: 0.15 (EtOAc/Cyclohexane 1/50)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 5.78 (m, 1H, =CH), 4.94 (m, 2H, CH₂=), 4.02 (t, $J = 6.6$ Hz, CH₂OPiv), 2.03 (m, 2H, =CHCH₂), 1.59 (m, 2H, CH₂CH₂OPiv), 1.45-1.20 (m, 6H), 1.17 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 178.6 (CO), 138.9 (=CH), 114.3 (CH₂=), 64.4 (CH₂OPiv), 38.7 (C(CH₃)₃), 33.6 (=CHCH₂), 28.7 (CH₂CH₂OH), 28.6 (CH₂), 28.5 (CH₂), 27.2 (C(CH₃)₃), 25.7 (CH₂).

IR (ATR) ν 2929, 2858, 1728, 1480, 1460, 1283, 1150, 1034, 994, 909, 771, 726.

(S,E)-11-hydroxy-10-methylundec-7-enyl pivalate (III.80)

Pivaloate **III.8** (6.2 g, 29.24 mmol, 5 equiv.) and the alcohol **III.9** (585.7 mg, 5.85 mmol, 1 equiv.) were stirred in DCM (100 mL) at RT for one week. Grubbs II catalyst **Ru-III.77** (3 x 24.8 mg, 0.087 mmol, 0.015 equiv.) was added three times every two days. The reaction was hydrolyzed with a satd. solution of $NaHCO_3$, the aqueous phase was extracted three times with DCM and the organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtrated and the solvent were evaporated. The crude were purified by chromatography (EtOAc/Cyclohexane 1/5) affording the cross-coupling product as a mixture of *E* and *Z* (*E/Z* 1/16) **III.80**.

Yield : 68% (1.12 g, 3.97 mmol)

R_f: 0.42 (EtOAc/Cyclohexane 1/3)

[α]^{25_D} : -2.6° (c = 2.31 in CHCl₃)

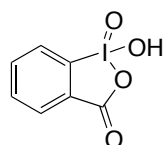
¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 5.33 (m, 2H, CH=CH), 3.97 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH₂OPiv), 3.40 (m, 2H, CH₂OH), 2.1-1.70 (m, 4H, CH₂CH=, =CHCH₂), 1.70-1.15 (m, 9H), 1.12 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CHCH₃).

^{13}C NMR (75 MHz) (CDCl_3) δ 178.7 (CO), 132.1 (CH=), 128.2 (CH=), 68.0 (CH_2OH), 64.4 (CH_2OPiv), 38.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 36.5 ($=\text{CHCH}_2\text{CH}$), 36.0 (CHCH_3), 32.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 29.3 (CH_2), 28.6 (CH_2), 28.5 (CH_2), 27.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.7 (CH_2), 16.4 (CHCH_3).

IR (ATR) ν 3389, 2928, 1728, 1284, 1153, 1035, 968.

HRMS ES m/z ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: Calcd $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{NaO}_3$ 307.224, found 307.224

2-iodoxy-benzoic acid (**III.82**)²⁷⁷



$\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_4$
M = 280,02 g/mol

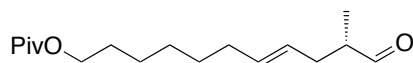
Oxone (3.22 g, 5.24 mmol, 1.3 equiv.) in water (12 mL) was treated with 2-iodobenzoic acid **III.81** (1 g, 4.03 mmol, 1 equiv.), stirred for 3h at 80 °C and 1h30 at RT. The white precipitate was washed successively with water (6x10 mL), acetone (2x10 mL) and dried at RT for 16h giving the title compound (IBX) **III.82**.

White powder

Yield : 85% (0.96 g, 3.42 mmol)

^1H NMR (300 MHz) (CDCl_3) δ 8.14 (m, 1H), 8.04-7.97 (m, 2H), 7.84 (m, 1H)

(*S,E*)-10-methyl-11-oxoundec-7-enyl pivalate (**III.7**)



$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_3$
M = 282,42 g/mol

DMSO (69.5 μL , 0.98 mmol, 2.4 equiv.) in DCM (1 mL) was added to a solution of $(\text{COCl})_2$ (42 μL , 0.49 mmol, 1.2 equiv.) in DCM (2 mL) at -78 °C. The reaction was stirred 30 min at -78 °C and the alcohol **III.80** (116 mg, 0.41 mmol, 1 equiv.) in DCM (1 mL) was added *via* cannula into the reaction. The reaction was stirred 30 min, a precipitate appeared, and Et_3N (283 μL , 2.04 mmol, 5 equiv.) was added to the solution at -78 °C and the reaction was warmed up to RT over 45 min, the precipitate disappeared. Hexane (5 mL) was added to the solution, a precipitate appeared, the solution was filtrated through a pad of silica which was washed with a mixture of EtOAc and Cyclohexane (EtOAc/Cyclohexane 1/5). The solvent were distilled under vacuum, and the crude was used without any further purification **III.7**.

Yield : 99% (113.7 mg, 0.40 mmol)

R_f : 0.85 (EtOAc/Cyclohexane 1/3)

²⁷⁷ Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (12), 4537-4538.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$: +11,6° (c = 0.81, CHCl₃)

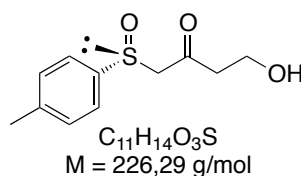
¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 9.62 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, CHO), 5.50-5.30 (m, 2H, CH=CH), 4.02 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂OPiv), 2.39 (m, 2H, =CHCH₂CH), 2.12-1.94 (m, 3H, CH, CH₂CH₂CH=), 1.58 (m, CH₂CH₂OPiv), 1.42-1.28 (m, 6H, CH₂), 1.12 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.07 (d, *J* = 6.6 Hz, CHCH₃).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 204.9 (HCO), 178.6 (CO Piv), 133.4 (CH=), 126.2 (CH=), 64.37 (CH₂OPiv), 46.3 (CHCH₃), 38.7 (C(CH₃)₃), 33.6 (=CHCH₂), 32.4 (=CHCH₂), 29.2 (CH₂), 28.6 (CH₂), 28.5 (CH₂), 27.2 (C(CH₃)₃), 25.7 (CH₂), 13.0 (CHCH₃).

IR (ATR) ν 2931, 1725, 1284, 1154, 969.

HRMS ES *m/z* (M+Na)⁺ : Calcd C₁₇H₃₀NaO₃ 305.209, found 305.207

(R)-4-hydroxy-1-(*p*-tolylsulfinyl)-butan-2-one (III.92)



Diisopropylamine (0.920 mL, 6.5 mmol, 2 equiv.) in THF at -78 °C was treated with *n*-BuLi (1.6M in THF, 4.1 mL, 6.5 mmol, 2 equiv.) and stirred 45 min at -78 °C. The (*R*)-1-methyl-4-(methylsulfinyl)benzene **II.3** (1.0 g, 6.5 mmol, 2 equiv.) in THF (15 mL) was added slowly and the solution was stirred 45 min at -78 °C. The β-propiolactone **III.89** (205 μl, 3.25 mmol, 1 equiv.) in THF (15 mL) was finally added dropwise and the reaction was stirred for 5 h at -78 °C. The reaction was hydrolysed with a saturated solution of NH₄Cl and warmed up to RT. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x15 mL) and the combined extracts were washed with saturated solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, filtrated, evaporated, and purified by flash chromatography (EtOAc/Cyclohexane 4/1, then EtOAc) affording the protected sulfoxide-alcohol **III.92** as white crystals. The product was recrystallized in EtOAc for analysis.

White Crystals.

Yield : 83 % (610 mg, 2.70mmol)

m.p. : 74 – 77 °C

R_f: 0.05 (EtOAc/Cyclohexane 3/2)

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$: -260.0 ° (c = 1.00 in CHCl₃)

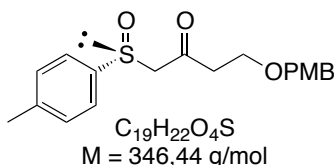
¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.44 (A₂B₂, *J*_{AB} = 6.0 Hz, Δ*v* = 53.6 Hz, 4H, *p*-Tolyl), 3.85 (m, 4H, COCH₂SO, CH₂OH), 2.75 (m, 2H, COCH₂CH₂), 2.42 (s, 3H, CH₃ *p*-Tolyl), 2.16 (m, 1H, OH).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 206.9 (C=O), 137.6 (*Ar*), 130.8, (*Ar*) 130.4 (*Ar*), 130.0 (*Ar*), 57.9 (COCH₂SO), 45.0 (CH₂OH), 42.5 (COCH₂CH₂), 21.1 (CH₃).

IR (ATR) ν 3426, 2910, 1700, 1496, 1448, 1399, 1369, 1350, 1245, 1087, 1034, 1020, 1006, 886, 850, 822, 773.

HRMS ES m/z (M+Na)⁺ : Calcd C₁₁H₁₃NaO₃S 249.056, found 249.049

(R)-4-(4-methoxybenzyloxy)-1-(*p*-tolylsulfinyl)-butan-2-one (III.93)



The hydroxy-sulfoxide **III.92** (210 mg, 0.93 mmol, 1 equiv.) in THF (5 mL) was treated successively with 4-methoxybenzyl 2,2,2-trichloroacetimidate (393.4 mg, 1.39 mmol, 1.5 equiv.) and dry ytterbium triflate (28.9 mg, 0.047 mmol, 0.05 equiv.). The solution was stirred over weekend and hydrolyzed with water (5 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x5 mL) and the combined extracts were washed with satd. solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, filtrated, evaporated, and purified by flash chromatography (EtOAc/Cyclohexane 4/1, then 1/1) affording the protected sulfoxide **III.93**.

Yellow oil

Yield : 75% (241 mg, 0.70 mmol)

R_f: 0.27 (EtOAc/Cyclohexane 3/2)

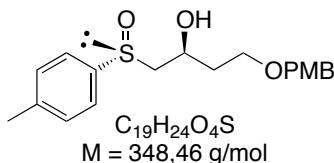
[α]^{25_D} : -241.3° (c = 1.01 in CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.41 (A₂B₂, J_{AB} = 6.0 Hz, $\Delta\nu$ = 59.7 Hz, 4H, *p*-Tolyl), 7.03 (A₂B₂, J_{AB} = 9.0 Hz, $\Delta\nu$ = 101.6 Hz, 4H, PMB), 4.40 (s, 2H, OCH₂Ar), 3.84 (AB, J_{AB} = 12.1 Hz, $\Delta\nu$ = 24.2 Hz, 2H, COCH₂SO), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.67 (t, J = 6.2 Hz, 2H, CH₂CH₂O), 2.74 (m, 2H, COCH₂CH₂), 2.35 (s, 3H, CH₃ *p*-Tolyl).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 200.3 (C=O), 159.3 (Ar), 142.1 (Ar), 139.74 (Ar), 130.1 (Ar), 129.9 (Ar), 129.4 (Ar), 113.8 (Ar), 72.9 (OCH₂Ar), 68.5 (CH₂CH₂O), 64.3 (COCH₂SO), 55.3 (OCH₃), 44.9 (COCH₂CH₂), 21.5 (ArCH₃).

IR (ATR) ν 2920, 2806, 1711, 1611, 1512, 1494, 1463, 1397, 1365, 1302, 1245, 1174, 1085, 1030, 1015, 808, 757.

HRMS ES m/z (M+Na)⁺ : Calcd C₁₉H₂₂NaO₄S 369.113, found 369.111

(S)-4-(4-methoxybenzyloxy)-1-((R)-p-tolylsulfinyl)-butan-2-ol (III.94)

The protected sulfoxide **III.93** (173 mg, 0.50 mmol, 1 equiv.) in THF (10 mL) at -78 °C was treated with Dibal-H (1 M in toluene, 1.25 mL, 1.25 mmol, 2.5 equiv.) over 30 min and the solution was stirred 3 h at -78 °C. The reaction was quenched with MeOH (2 mL) and a saturated solution of (+/-)-tartrate (10 mL) and stirred overnight. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x10 mL) and the combined extracts were washed with saturated solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, filtrated, evaporated, and purified by flash chromatography (EtOAc/Cyclohexane 3/2, then 1/1) affording the β-hydroxy-sulfoxide **III.94**.

Yellow oil.

Yield : 95% (165.5 mg, 0.475 mmol)

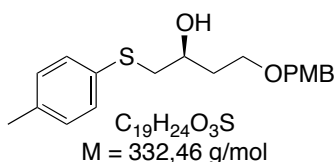
R_f : 0.11 (EtOAc/Cyclohexane 3/2)

[α]²⁵_D : -213.8 ° (c = 0.98 in CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.41 (A₂B₂, *J*_{AB} = 8.4 Hz, Δ*v* = 53.4 Hz, 4H, *p*-Tolyl), 7.03 (A₂B₂, *J*_{AB} = 8.6 Hz, Δ*v* = 99.97 Hz, 4H, PMB), 4.40 (m, 3H, CHOH, OCH₂Ar), 4.02 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, OH), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.61 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H, CH₂CH₂O), 2.85 (AB(ABX), *J*_{AX} = 9.6 Hz, *J*_{BX} = 2.3 Hz, *J*_{AB} = 13.3 Hz, Δ*v* = 77.9 Hz, 2H, SOCH₂CH) 2.41 (s, 3H, ArCH₃), 1.80 (m, 2H, CHCH₂CH₂).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 159.3 (*Ar*), 141.4 (*Ar*), 140.1 (*Ar*), 130.0 (*Ar*), 129.9 (*Ar*), 123.9 (*Ar*), 123.5 (*Ar*), 113.8 (*Ar*), 72.9 (OCH₂Ar), 67.5 (CH), 66.0 (CH₂CH₂O), 62.8 (SOCH₂CH), 55.3 (OCH₃), 36.4 (CHCH₂CH₂), 21.4 (ArCH₃).

HRMS ES *m/z* (M+Na)⁺ : Calcd C₁₉H₂₄NaO₄S 371.129, found 371.129

(S)-4-(4-methoxybenzyloxy)-1-(p-tolylthio)-butan-2-ol (III.99)

The β-hydroxy-sulfoxide **III.94** (112 mg, 0.32 mmol, 1 equiv.) in toluene (10 mL) was successively treated with dry triethylamine (0.45 mL, 3.2 mmol, 10 equiv.) and trichlorosilane (651.7 mg, 0.485 mL, 4.82 mmol, 15 equiv.) and stirred at reflux for 3h. The solution was treated with DCM (5 mL) and NaOH (10%, 5 mL) and the aqueous phase extracted with DCM (3x5 mL). The combined extracts were washed with saturated solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, filtrated, evaporated, and purified by flash chromatography (EtOAc/Cyclohexane 1/4) affording the thio-ether **III.99**.

Yellow oil

Yield : 99.5% (105.8 mg, 0.318 mmol)

R_f : 0.78 (EtOAc/Cyclohexane 3/2)

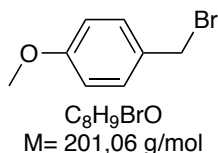
[α]²⁵_D : -22.5° (c = 1.00 in CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.17 (A₂B₂, *J*_{AB} = 8.3 Hz, Δ*v* = 56.7 Hz, 4H, *p*-Tolyl), 7.03 (A₂B₂, *J*_{AB} = 8.6 Hz, Δ*v* = 106.2 Hz, 4H, PMB), 4.41 (s, 2H, OCH₂Ar), 3.86 (m, 1H, CH), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.61 (m, 2H, CH₂CH₂O), 2.92 (AB(ABX), *J*_{AX} = 5.3 Hz, *J*_{BX} = 7.3 Hz, *J*_{AB} = 13.6 Hz, Δ*v* = 28.4 Hz, 2H, SCH₂), 2.31 (s, 3H, ArCH₃), 1.82 (m, 2H, CHCH₂CH₂).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 159.3 (*Ar*), 136.5 (*Ar*), 131.8 (*Ar*), 130.4 (*Ar*), 130.0 (*Ar*), 129.8 (*Ar*), 129.3 (*Ar*), 113.8 (*Ar*), 72.9 (OCH₂Ar), 69.0 (CH), 68.0 (CH₂CH₂O), 55.3 (OCH₃), 41.9 (SCH₂), 35.3 (CHCH₂CH₂), 21.0 (ArCH₃).

HRMS ES *m/z* (M+Na)⁺ : Calcd C₁₉H₂₄NaO₃S 355.134, found 355.135

para-methoxybenzyl bromide



Neat *para*-methoxybenzylalcohol (122.4 g, 0.88 mol, 1 equiv.) was added dropwise to a solution of PBr₃ (129.6 g, 0.48 mol, 0.55 equiv.) in diethyl ether (500 mL) at RT. After complete addition, stirring was continued for 2 h before the mixture was poured on ice (1 L). The ether layer was separated, washed with satd. NaHCO₃, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*, giving *para*-methoxybenzyl bromide.

Colorless oil.

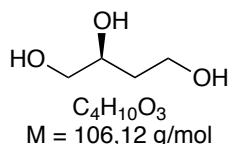
Yield : 89% (158.5 g, 0.788 mol)

R_f : 0.50 (Et₂O/Cyclohexane 2/3)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.33 (A₂B₂, *J*_{AB} = 8.7 Hz, Δ*v* = 137.1 Hz, 4H, *Ar*), 4.52 (s, 2H, CH₂), 3.82 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 159.68 (*Ar*), 130.45 (*Ar*), 129.96 (*Ar*), 129.42 (*Ar*), 114.22 (*Ar*), 113.79 (*Ar*), 55.33(CH₃), 33.98 (CH₂).

IR (ATR) ν 3003, 3004, 2858, 2934, 2908, 2836, 1608, 1510, 1228, 1173, 828.

(S)-butane-1,2,4-triol (III.106)²⁷⁸

A solution of *L*-Malic acid **III.15** (6,0 g, 45 mmol, 1equiv.) in dry THF (50 mL) was added slowly to BMS.THF (30 mL, 5M in THF, 150 mmol, 3,33 equiv.) and trimethyl borate (15,4 mL, 135 mmol, 3 equiv.) at 0 °C. The reaction was stirred overnight and then quenched with MeOH (50 mL). Solvents were evaporated and the crude was co-evaporated with MeOH four times. The crude was then purified by chromatography (DCM/MeOH 9/1), giving the triol **III.106**.

Colorless oil

Yield : 99% (4.67 g, 44 mmol)

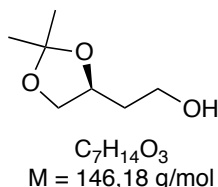
R_f : 0.05 (EtOAc)

[α]²⁵_D : -23.3° (c = 1.00 in MeOH, lit.²⁷⁹ **[α]²⁷_D :** -25.0°, c = 2.6M in MeOH)

¹H NMR (300 MHz) (DMSO) δ 4.7 (t, *J* = 5.7Hz, 1H, OCH₂CH), 4.37 (m, 2H, OCH₂CH), 3.45 (m, 3H, OH), 3.26 (td, *J* = 2.4 Hz, *J* = 5.7 Hz, 2H, OCH₂CH₂), 1.50 (m, 2H, CHCH₂CH₂).

¹³C NMR (75 MHz) (DMSO) δ 68.7 (CH), 66.0 (OCH₂CH), 58.0 (OCH₂CH₂), 36.6 (OCH₂CH₂).

IR (ATR) ν 3306, 2937, 2884, 1497, 1949.

(S)-2-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-ethanol (III.107)²⁸⁰

Para-toluene sulfonic acid (775 mg, 4.5 mmol, 0.05 equiv.) was added to a stirred solution of triol **III.106** (9.5 g, 89.6 mmol, 1 equiv.) in dry acetone (250 mL). The reaction was stirred overnight at room temperature and quenched with Et₃N (0.25 mL). The solvents are removed and the crude is filtrated through a plug of SiO₂ with EtOAc/Cyclo 7/3, giving the protected 1,2-diol, containing 10% of the corresponding 2,4-isopropylidene derivative **III.107**.

Colorless oil

Yield : 91% (11.91 g, 81.5 mmol)

R_f : 0.5 (EtOAc)

[α]²⁵_D : -3.1° (c = 1.00 in CHCl₃)

²⁷⁸ Hanessian, S.; Ugolini, A.; Dubé, D.; Glamyan, A. *Can. J. Chem.* **1984**, *62* (11), 2146-2147.

²⁷⁹ Tang, K.-C.; Tropp, B. E.; Engel, R. *Tetrahedron* **1978**, *34* (19), 2873-2878.

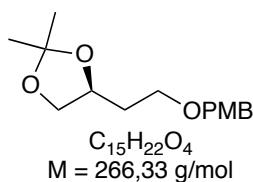
²⁸⁰ Simpson, T. J.; Smith, R. W.; Westaway, S. M.; Willis, C. L.; Buss, A. D.; Cannell, R. J. P.; Dawson, M. J.; Rudd, B. A. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (30), 5367-5370.

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 4.20 (m, 1H, CH), 4.05 (m, 1H, OCH₂CH A), 3.70 (m, 2H, CH₂OH), 3.53 (m, 1H, OCH₂CH B), 2.76 (m, 1H, OH), 1.74 (m, 2H, OCH₂CH₂CH), 1.36 (s, 3H, CH₃), 1.34 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 109.2 (C), 76.6 (CH), 69.5 (OCH₂CH), 60.4 (OCH₂CH₂), 35.7 (OCH₂CH₂), 26.9 (CH₃), 25.7 (CH₃).

IR (ATR) ν 2985, 2936, 2863, 1613, 1513.

(S)-4-(2-(4-methoxybenzyloxy)ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (III.109)²⁸⁰



The protected 1,2-diol **III.107** (2.0 g, 13.8 mmol, 1 equiv.) was stirred in dry THF (20 mL) at 0 °C. NaH (60% in mineral oil, 666 mg, 16.6 mmol, 1.2 equiv.) was added and the reaction was stirred 30 minutes at RT. PMB-Br (2.20 mL, 16.6 mmol, 1.2 equiv.) and Bu₄NI (770 mg, 2.1 mmol, 0.15 equiv.) diluted in dry THF (20 mL) were added and the reaction was stirred for 6 h at RT. The reaction was hydrolysed with NH₄Cl (30 mL), the aqueous phase was extracted three times with EtOAc (30 mL). The organic phases were washed with a saturated solution of Na₂S₂O₃ and brine, dried with Na₂SO₄, filtrated and evaporated. The crude was purified by chromatography (EtOAc/Cyclo 1/4) affording the protecting alcohol **III.109**.

Pale yellow oil

Yield : 94% (3.39 g, 12.9 mmol)

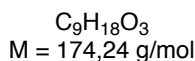
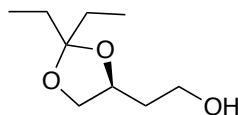
R_f: 0.45 (EtOAc/Cyclohexane 1/3)

[α]²⁵_D : -8,3° (c = 1.00 in CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 6.98 (A₂B₂, J_{AB} = 7,7Hz, 4H, PMB), 4.40 (s, 2H, OCH₂Ar), 4.22 (qt, J = 6.3 Hz, 1H, CH), 4.07 (dd, J = 5.7 Hz, J = 5.7 Hz, 1H, OCH₂CH A), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.56 (m, 3H, CH₂OPMB, OCH₂CH B), 1.90 (tdfd, J = 18.0 Hz, J = 6.9 Hz, J = 1.8 Hz, 2H, OCH₂CH₂), 1.36 (s, 3H, CH₃), 1.32 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 159.2 (Ar), 130.4 (Ar), 129.2 (Ar), 113.7 (Ar), 108.5 (C), 73.9 (CH), 72.7 (OCH₂Ar), 69.7 (OCH₂CH), 66.8 (OCH₂CH₂), 55.2 (OCH₃), 33.8 (OCH₂CH₂), 26.9 (CCH₃), 25.8 (CCH₃).

IR (ATR) ν 2985, 2863, 1612, 1512, 1456, 1368, 1244, 1088, 1034, 819.

(S)-2-(2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-ethanol (III.113)

Para-toluene sulfonic acid (365 mg, 2 mmol, 0.05 equiv.) was added to a stirred solution of triol **III.106** (4.50 g, 46 mmol, 1 equiv.) in dry 3-pentanone (80 mL). The reaction was stirred overnight at room temperature and quenched with Et₃N (0.25 mL). The solvent was removed and the crude was filtrated through a plug of SiO₂ with EtOAc/Cyclohexane 7/3, giving the protected 1,2-diol **III.113**, containing less than 1% of the corresponding protected 1,3-diol **III.114**.

Pale yellow oil

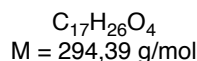
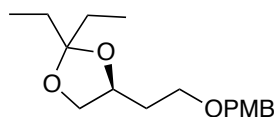
Yield : 90% (6.5 g, 38.23 mmol)

R_f: 0.30 (EtOAc/Cyclohexane 7/3)

[α]²⁵_D: +2.2° (c = 1.27 in CHCl₃, lit.²⁸¹ **[α]²⁷_D**: +2.2°, c = 1.27 in CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 4.20 (m, 1H, CH), 4.06 (m, 1H, OCH₂CH **A**), 3.74 (tfd, *J* = 5.7 Hz, *J* = 1.2 Hz, 2H, OCH₂CH₂), 3.49 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, OCH₂CH **B**), 2.65 (m, 1H, OH), 1.78 (m, 2H, OCH₂CH₂), 1.59 (qt, *J* = 7.5 Hz, 4H, CH₂CH₃), 0.85 (td, *J* = 7.5 Hz, *J* = 3.0 Hz, 6H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 112.9 (C), 75.2 (CH), 70.1 (OCH₂CH), 60.4 (CH₂OH), 35.5 (CH₂CH₂OH), 29.9 (CH₂CH₃ **A**), 29.6 (CH₂CH₃ **B**), 8.1 (CH₃ **A**), 7.9 (CH₃ **B**).

(S)-2,2-diethyl-4-(2-(4-methoxybenzyloxy)-ethyl)-1,3-dioxolane (III.115)

The protected 1,2-diol **III.113** (6.5g, 38.2 mmol, 1 equiv.) was stirred in dry THF (100 mL) at 0 °C. NaH (60% in mineral oil, 1.83 g, 45.88 mmol, 1.2 equiv.) was added and the reaction was stirred 30 minutes at RT. PMB-Br (9.25 mL, 45.88 mmol, 1.2 equiv.) and Bu₄NI (2.1 g; 5.73 mmol, 0.15 equiv.) diluted in dry THF (100 mL) were added and the reaction was stirred for 6h at RT. The reaction was hydrolysed with NH₄Cl (100 mL), the aqueous phase was extracted three times with EtOAc (100 mL). The organic phases were washed with a saturated solution of Na₂SO₃ and brine, dried with Na₂SO₄, filtrated and evaporated. The crude was purified by chromatography (EtOAc/Cyclohexane 1/4) giving the protected alcohol **III.115**.

Pale yellow oil

Yield : 95% (10.68 g, 36.3 mmol)

²⁸¹ Hiroya, K.; Takahashi, T.; Shimomae, K.; Sakamoto, T. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **2005**, *53* (2), 207-213.

R_f : 0.69 (EtOAc/Cyclohexane 1/3)

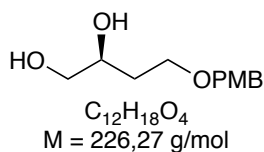
$[\alpha]^{25}_D$: +8.2° (c = 1.14 in CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 6.97 (A₂B₂, J_{AB} = 8.7 Hz, $\Delta\nu$ = 111.5 Hz, 4H, PMB), 4.40 (s, 2H, OCH₂Ar), 4.10 (qtd, J = 6.3 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, CH), 3.97 (dd, J = 6.0 Hz, J = 6.0 Hz, 1H, OCH₂CH A), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.44 (m, 3H, OCH₂CH₂, OCH₂CH B), 1.85 (m, 2H, OCH₂CH₂), 1.59 (td, J = 7.5 Hz, J = 4.5 Hz, 4H, CH₂CH₃), 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 159.2 (Ar), 132.0 (Ar), 129.4 (Ar), 113.8 (Ar), 112.3 (C), 74.2 (CH), 72.7 (OCH₂Ar), 70.3 (OCH₂CH), 66.8 (OCH₂CH₂), 55.2 (OCH₃), 33.7 (OCH₂CH₂), 30.0 (CH₂CH₃), 29.8 (CH₂CH₃), 8.3 (CH₂CH₃), 8.0 (CH₂CH₃).

HRMS ES m/z (M+Na)⁺ : Calcd for C₁₇H₂₆NaO₄ 317.172, found 317.169.

(S)-4-(4-Methoxybenzyloxy)-butane-1,2-diol (III.110)²⁸⁰



PTSA (350 mg, 1.83 mmol, 0.2 equiv.) was added into a solution of **III.109** (2.4 g, 9.2 mmol, 1 equiv.) in MeOH (30 mL). The reaction was stirred 5 h at RT. Water (10 mL) was added and the reaction was stirred 4 h at RT. Brine (50 mL) and EtOAc (50 mL) were added. The aqueous phase was extracted three times with EtOAc and the organic phases were washed with a satd. solution of NaHCO₃ (50 mL), dried with Na₂SO₄, filtrated and evaporated. The crude was purified by chromatography (EtOAc/Cyclo 4/1) giving the diol **III.110**.

White crystallin solid

Yield : 83% (1.70 g, 7.65 mmol)

R_f : 0.15 (EtOAc/Cyclohexane 4/1)

$[\alpha]^{25}_D$: -5,2° (c = 2.00 in CHCl₃, lit.²⁸² $[\alpha]^{27}_D$: -5,2°, c = 2.00 in CHCl₃)

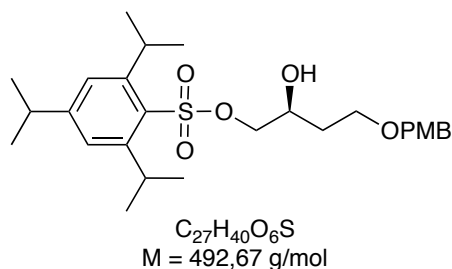
¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.05 (A₂B₂, J_{AB} = 7,7 Hz, $\Delta\nu$ = 109.8 Hz, 4H, PMB), 4.24 (s, 2H, OCH₂Ar), 3.85 (m, 1H, CH), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.60 (m, 2H, OCH₂CH₂), 3.51 (AB(ABX), J_{AX} = 3.6 Hz, J_{BX} = 6.3 Hz, J_{AB} = 11.4 Hz, $\Delta\nu$ = 42.0 Hz, 2H, OCH₂CH), 3.16 (s, 2H, OH), 1.72 (m, 2H, OCH₂CH₂).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 159.3 (Ar), 129.93 (Ar), 129.4 (Ar), 113.9 (Ar), 72.9 (OCH₂Ar), 71.1 (CH), 67.7 (CH₂OH), 66.6 (OCH₂CH₂), 55.3 (OCH₃), 32.8 (OCH₂CH₂).

IR (ATR) ν 3256, 2990, 2942, 2863, 1613, 1513.

²⁸² Sharma, G. V. M.; Veera Babu, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18* (18), 2175-2184.

(S)-2-Hydroxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-butyl 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonate
(III.112)²⁸⁰



Triethylamine (470 μL , 3.4 mmol, 1.5 equiv.) was added to a solution of diol **III.110** (500 mg, 2.25 mmol, 1 equiv.) in dry DCM at RT. The sulfonyl chloride **III.111** (1.05 g, 3.4 mmol, 1.5 equiv) was then added; the reaction was allowed to warm to RT and stirred for 36 h. The reaction was hydrolysed with water (2 mL) and stirred for 1 h at RT. The organic phases were washed consequently with water (10 mL), H_2SO_4 1M (10 mL), water (10 mL) and NaHCO_3 (10 mL). The organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtrated and evaporated. The crude oil was purified by chromatography (EtOAc/Cyclo 1/4), giving the sulfonate **III.113**.

White crystals

Yield : 95% (1.02 g, 2.14 mmol)

R_f : 0,2 (EtOAc/Cyclohexane 1/4)

[α]^{25_D} : -7.3° ($c = 1.03$ in CHCl_3)

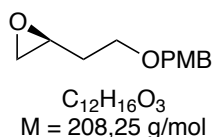
¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.18 (s, 2H, *Ar* Tosylate), 7.03 (A₂B₂, $J_{AB} = 8,7 \text{ Hz}$, $\Delta\nu = 103.7 \text{ Hz}$, 4H, *PMB*), 4.42 (s, 2H, OCH_2Ar), 4.1x (m, 5H, *CH*, SOCH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ *ortho*), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.64 (m, 2H, PMBOCH_2), 2.91 (septet, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ *para*), 1.80 (m, 2H, OCH_2CH_2), 1.25 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 18H, CH_3).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 159.3 (*Ar* *PMB*), 153.8 (*Ar* Tosylate), 150.8 (*Ar* Tosylate), 129.8 (*Ar* *PMB*), 129.3 (*Ar* *PMB*), 129.1 (*Ar* Tosylate), 123.8 (*Ar* Tosylate), 113.9 (*Ar* *PMB*), 73.0 (SOCH_2), 72.2 (OCH_2Ar), 68.8 (*CH*), 67.4 (CH_2OPMB), 55.3 (OCH_3), 34.2(CHCH_3), 32.6 (OCH_2CH_2), 29.6 (CHCH_3), 24.73 (CHCH_3), 24.71 (CHCH_3), 23.5 (CHCH_3).

IR (ATR) ν 3437, 2959, 1614, 1514, 1423, 1337, 1256, 1178, 1072, 1030, 964, 894, 818, 811, 792, 664.

HRMS ES m/z (M+Na)⁺ : Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{NaO}_6\text{S}$ 515.244, found 515.243.

(S)-2-(2-(4-Methoxybenzyloxy)-ethyl)-oxirane (III.105)²⁸⁰



K_2CO_3 (940 mg, 6.8 mmol, 2 equiv.) was added to a stirred solution of **III.112** (1.67 g, 3.4 mmol, 1 equiv.) in dry MeOH. The reaction was stirred overnight at RT. The solvent was

removed, giving a pale orange solide. The solide was filtrated four times with hot hexanes, and the filtrates were dried. The crude was purified by chromatography (DCM), giving the epoxide **III.105**.

Pale yellow oil

Yield : 66% (472 mg, 2.26 mmol)

R_f : 0.30 (DCM)

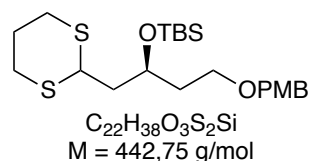
[α]²⁵_D : -14.4° (c = 1.0 in CHCl₃, lit.²⁸³ **[α]²⁷_D :** -13.9°, c = 1.0 in CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.07 (A₂B₂, *J*_{AB} = 8.4 Hz, Δ*v* = 114.6 Hz, 4H, *PMB*), 4.46 (s, 2H, OCH₂Ar), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.59 (t, *J* = 6.3 Hz, CH₂OPMB), 3.05 (m, 1H, CH), 2.77 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, OCH₂CH A), 2.51 (dd, *J* = 2.7 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H, OCH₂CH B), 1.82 (m, 2H, OCH₂CH₂).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 159.2 (*PMB*), 130.4 (*PMB*), 129.2 (*PMB*), 113.8 (*PMB*), 72.7 (OCH₂Ar), 66.7 (CH₂OPMB), 55.3 (OCH₃), 50.1 (CH), 47.1 (OCH₂CH), 32.6 (OCH₂CH₂).

IR (ATR) ν 2859, 1612, 1512, 1244, 1173, 1087, 1032, 818.

(S)-(1-(1,3-Dithian-2-yl)-4-(4-methoxybenzyloxy)-butan-2-yloxy)-(tert-butyl)-dimethylsilane (III.117)



To a solution of 1-*tert*-butyl-dimethyl silyl-1,3-dithiane (450 mg, 1.85 mmol, 1 equiv.) in THF (6 mL) at -78 °C was added *tert*-BuLi (1.7M in heptane, 1.1mL, 1.85 mmol, 1 equiv.). The reaction was stirred 1h at -50 °C and the reaction was cooled down to -78 °C. The epoxide **III.105** (390 mg, 1.85 mmol, 1 equiv.) in THF (6 mL) was added dropwise and the reaction was stirred 1h at -50 °C and cooled to -78 °C. HMPA (4 mL) was added; the reaction was stirred at RT for 2 h and quenched with a saturated solution of NH₄Cl. The aqueous phase was extracted twice with dichloromethane (2x10 mL) and the organic phases were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The crude was purified by flash chromatography (EtOAc/Cyclohexane 1/9) giving the dithiane **III.117**.

Pale orange oil

Yield : 65% (533 mg, 1.20 mmol)

R_f : 0,5 (EtOAc/Cyclohexane 1/4)

[α]²⁵_D : +8.1° (c = 1.02 in CHCl₃)

²⁸³ Roy, S.; Spilling, C. D. *Org. Lett.* **2010**, *12* (22), 5326-5329.

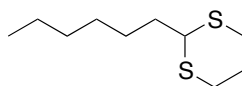
^1H NMR (300 MHz) (CDCl_3) δ 7.08 (A_2B_2 , $J_{\text{AB}} = 8.6$ Hz, $\Delta\nu = 116.0$ Hz, 4H, *PMB*), 4.43 (s, 2H, OCH_2Ar), 4.10 (m, 2H, *SCHS*, *CHO*), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.52 (t, $J = 6.6$ Hz, OCH_2CH_2), 2.82 (m, 2H, SCH_2 , SCH_2), 1.90 (m, 6H, SCH_2CH_2 , CHCH_2CH , OCH_2CH_2), 0.90 (s, 9H, *t*-Bu), 0.12 (s, 3H, SiCH_3), 0.08 (s, 3H, SiCH_3).

^{13}C NMR (75 MHz) (CDCl_3) δ 159.1 (*Ar*), 130.6 (*Ar*), 129.3 (*Ar*), 113.8 (*Ar*), 72.7 (OCH_2Ar), 66.4 (*OCH*), 66.3 (OCH_2CH_2), 55.3 (OCH_3), 43.9 (*SCHS*), 42.9 (CHCH_2CH), 37.3 (OCH_2CH_2), 30.5 (SCH_2), 30.1 (SCH_2), 26.0 (SCH_2CH_2), 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.0 (*C*), -4.5 (SiCH_3), -4.6 (SiCH_3).

IR (ATR) ν 2929, 2855, 2118, 1613, 1513, 1463, 1360, 1248, 1172, 1094, 1039, 928, 835, 775.

HRMS ES m/z ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{NaO}_3\text{S}_2\text{Si}$ 465.192, found 465.192.

2-Hexyl-dithiane-1,3 (**III.124**)²⁸⁴



$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{S}_2$
M = 204.40 g/mol

Heptanal **III.124** (5.0 g, 43.78 mmol, 1 equiv.), 1,3-propanedithiol **III.31** (5.5 g, 50.34 mmol, 1.15 equiv.) and $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (26.7 g, 24 mL, 188.25 mmol, 4.3 equiv.) was mixed in dry DCM (100 mL). The reaction was stirred overnight and hydrolyzed with 50 mL of NaOH 1 M and 50 mL of water. Aqueous phase was extracted three times with DCM, organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtrated, evaporated. The crude was purified by chromatography (EtOAc/Cyclohexane 5/95) giving the dithiane **III.124**.

Colorless oil

Yield : 73% (6.60 g, 32.1 mmol)

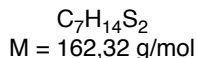
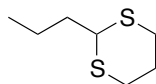
R_f: 0.85 (EtOAc/Cyclohexane 5/95)

^1H NMR (300 MHz) (CDCl_3) δ 4.06 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, *SCH*), 2.92-2.77 (m, 4H, SCH_2 , SCH_2), 2.17-2.03 (m, 1H, SCH_2CH_2 **A**), 1.95-1.80 (m, 1H, SCH_2CH_2 **B**), 1.78-1.69 (m, 2H, CHCH_2), 1.56-1.44 (m, 2H, CHCH_2CH_2), 1.40-1.20 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.81 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz) (CDCl_3) δ 47.7 (*SCH*), 35.5 (CHCH_2), 31.5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.5 (SCH_2 , SCH_2), 28.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 26.6 (SCH_2CH_2), 26.1 (CHCH_2CH_2), 22.5 (CH_2CH_3), 14.0 (CH_3).

²⁸⁴ Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Kimura, T.; Yoshida, T. *J. Org. Chem.* **1986**, *51* (9), 1427-1431.

2-Propyl-dithiane-1,3 (III.127)²⁸⁵



A solution of propane-1,3-dithiol **III.31** (1.2 mL, 12.0 mmol, 1 equiv.), butyraldehyde **III.126** (1.1 mL, 12.0 mmol, 1 equiv.) and $BF_3 \cdot OEt$ (6.1 mL, 51.60 mmol, 4.3 equiv.) was stirred overnight at RT and then quenched with NaOH 10%. The aqueous phase was extracted three times with EtOAc (20 mL). The organic phase was washed with NaCl (2x20 mL), dried over Na_2SO_4 , filtrated and evaporated. The crude was purified by chromatography (EtOAc/Cyclohexane 1/99) giving the dithiane **III.127**.

Colorless oil

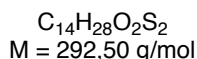
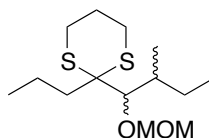
Yield : 19 % (379 mg, 2,40 mmol)

R_f : 0.50 (EtOAc/Cyclohexane 1/99)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 3,99 (t, 1 H, *J* = 6,9 Hz, SCHS), 2,71-2,83 (m, 4H, SCH₂, SCH₂), 2,11-2,14 (m, 1H, SCH₂CH₂ A), 1,86 (m, 1H, SCH₂CH₂ B), 1,73 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂CH₃), 1,53 (m, 2H, CHCH₂), 0,94 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 47.3 (SCHS), 37.5 (CHCH₂), 30.5 (SCH₂), 26.1 (SCH₂CH₂), 19.9(CH₂CH₃), 13.7 (CH₃).

2-(1-(Methoxymethoxy)-2-methylbutyl)-2-propyl-dithiane-1,3 (III.128)



To a solution of 2-propyl-dithiane-1,3 **III.127** (200 mg, 1.20 mmol, 1 equiv.) in THF (10 mL) at -78 °C was added *n*-BuLi (1.50 M in hexanes, 1.00 mL, 1.50 mmol, 1.2 equiv.). The reaction was stirred 1h at -10 °C and the reaction was cooled down to -78 °C. The 2-methylpentanal **III.120** (130 μL, 1.50 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise and the reaction was stirred 1h at -78 °C. MOM-Cl (113 μL, 1.50 mmol, 1.2 equiv.) was added; the reaction was allowed to warm to RT, stirred for 16 h and then quenched with a saturated solution of NH_4Cl . The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x10 mL), the organic phases were washed with a saturated solution of NH_4Cl (2x10 mL), brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 and evaporated. The crude was purified by chromatography (EtOAc/Cyclohexane 5/95) giving the desired product **III.128** (a mixture of 4 stereoisomers).

Colorless oil

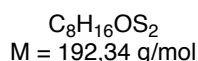
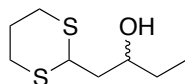
Yield : 77 % (573 mg, 0.93 mmol)

²⁸⁵ Abad, J.-L.; Fabriás, G.; Camps, F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (25), 8582-8588.

R_f : 0,52-0,70 (4 stereoisomers) (EtOAc/Cyclohexane 1/4)

^1H NMR and ^{13}C NMR : complex mixture of stereoisomers.

1-(1,3-Dithian-2-yl)butan-2-ol (III.129)²⁸⁶



To a solution of 1,3-dithiane (996 mg, 8.20 mmol, 1.2 equiv.) in THF (10 mL) at -78°C was added *n*-BuLi (1.50 M in Hexane, 7.0 mL, 14.0 mmol, 1.5 equiv.). The reaction was stirred 1h at RT. and the reaction was cooled down to -78°C . The 1,2-epoxybutane (600 μL , 7.00 mmol, 1 equiv.) was added dropwise, the reaction was stirred 1h at RT. Then, 10 mL of NH_4Cl solution was added and the solution was stirred for 16h at RT. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x10 mL), the organic phases were washed with a satd. solution of NH_4Cl (2x10 mL), brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 and evaporated. The crude was purified by chromatography (Cyclohexane/EtOAc 4/1) giving the product **III.129**.

White crystals

Yield : 80 % yield (1.1 g, 6.0 mmol)

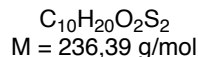
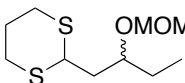
R_f : 0,25 (EtOAc/Cyclohexane 1/4)

^1H NMR (300 MHz) (CDCl_3) 4.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, SCHS), 3.80 (m, 1H, CHOH), 2.81 (m, 4H, SCH₂, SCH₂), 2.03 (m, 1H, SCH₂CH₂ A), 1.79 (m, 3H, SCH₂CH₂ B, CHCH₂CH), 1.45 (m, 2H, CHCH₂CH₃), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz) (CDCl_3) δ 70.0 (CHOH), 44.4 (SCHS), 42.3 (CHCH₂CH), 30.4 (SCH₂), 30.4 (SCH₂), 30.1 (CHCH₂CH₃), 25.9 (SCH₂CH₂), 9.8 (CH₃).

IR (ATR) 3222, 2956, 2931, 2901, 1422, 1411, 1269, 1243, 1114, 1050, 953.

2-(2-(Methoxymethoxy)-butyl)-dithiane-1,3 (III.130)



To **III.129** (233 mg, 1.20 mmol, 1 equiv.) in DCM (10 mL) at 0°C was added DIPEA (845 μL , 4.90 mmol, 4 equiv.) and MOM-Cl (183 μL , 2.42 mmol, 2 equiv.). The reaction was stirred 16 h at RT. The solvents were evaporated. The crude was purified by chromatography (EtOAc/Cyclohexane 1/4) giving the protected compound **III.130**.

²⁸⁶ Stossel, D.; Chan, T. H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53* (21), 4901-4908.

Colorless oil

Yield : 83 % (238 mg, 1.0 mmol)

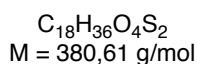
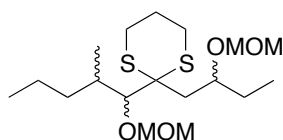
R_f : 0,7 (EtOAc/Cyclohexane 1/4)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 4.68 (AB, *J*_{AB} = 6.9 Hz, Δ*v* = 6.23 Hz, 2H, OCH₂O), 4.17 (dd, *J* = 5.4 Hz, *J* = 5.4 Hz, 1H, SCHS), 3.77 (m, 1H, CHO), 3.40 (s, 3H, OCH₃), 2.95-2.79 (m, 4H, SCH₂, SCH₂), 2.05 (m, 1H, SCH₂CH₂ A), 1.98-1.79 (m, 3H, SCH₂CH₂ B, SCHCH₂), 1.53-1.49 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.86 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 96.0 (OCH₂O), 75.5 (CHO), 55.7 (OCH₃), 43.9 (SCHS), 40.0 (CHCH₂CH), 30.5 (SCH₂), 30.1 (SCH₂), 27.3 (CH₂CH₃), 26.0 (SCH₂CH₂), 9.2 (CH₂CH₃).

IR (ATR) 2933, 2896, 1737, 1422, 1030, 915.

2-(1-(Methoxymethoxy)-2-methylpentyl)-2-(2-(methoxymethoxy)-butyl)-dithiane-1,3 (III.133)



To a solution of 2-(2-(methoxymethoxy)-butyl)-dithiane-1,3 **III.130** (300 mg, 1.30 mmol, 1 equiv.) in THF (10 mL) at -78 °C was added *n*-BuLi (1.50 M in Hexane, 1 mL, 1.50 mmol, 1.2 equiv.). The reaction was stirred 1 h at -10 °C and the reaction was cooled down to -78 °C. The 2-methyl-pentanal **III.120** (130 μL, 1.50 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise, the reaction was stirred 1 h at -78 °C. MOM-Cl (113 μL, 1.50 mmol, 1.5 equiv.) was added; the reaction was allowed to warm to RT, stirred for 16 h and then quenched with a saturated solution of NH₄Cl. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x10 mL), the organic phases were washed with a satd. solution of NH₄Cl (2x10 mL), brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The crude was purified by chromatography (Cyclohexane/EtOAc 97.5/2.5) giving the coupling products (as a mixture of 8 stereoisomers).

Colorless oil

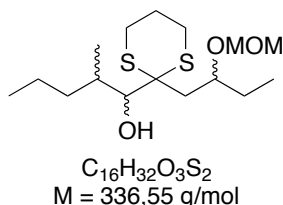
Yield : 80 % (640 mg, 3.36 mmol)

R_f : 0,18-0,33 (mixture of 8 stereoisomers) (EtOAc/Cyclohexane 2.5/97.5)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 4.70-4.51 (m, 4H, mixture of AB OCH₂O), 3.97-3.62 (m, 2H, CHO), 3.42-3.27 (m, 3H, OCH₃), 2.95-2.78 (m, 2H, SCH₂), 2.74-2.50 (m, 2H, SCH₂), 2.25-1.50 (m), 1.46-1.25 (m), 1.12-0.81 (m, 9H, CH₂CH₃ x 2, CHCH₃).

IR (ATR) 2956, 2929, 1731, 1463, 1153, 1030, 917.

HRMS ES *m/z* (M+Na)⁺ : Calcd for C₁₈H₃₆NaO₄S₂ 403.195, found 403.197.

1-(2-(2-(Methoxymethoxy)-butyl)-1,3-dithian-2-yl)-2-methylpentan-1-ol (III.134)

n-BuLi (1.5 M in Hexane, 650 μ L, 0.978 mmol, 1.23 equiv.) was added to a solution of dithiane **III.130** (210 mg, 0.795 mmol, 1 equiv.) in THF (5 mL) at -78°C . The reaction was stirred 1h30 at -10°C , turned to deep yellow, and cooled down to -78°C . 2-methyl-valeraldehyde **III.120** (120 μ L, 0.978 mmol, 1.23 equiv.) in THF (2 mL) was added *via* cannula into the reaction and the reaction was stirred 2h at -78°C . The reaction was hydrolyzed with a satd. solution of NaHCO_3 , the aqueous phase was extracted three times with EtOAc. The organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtrated and evaporated. The crude was purified by chromatography (EtOAc/Cyclohexane 5/95) giving the coupling compounds as a mixture of 8 stereoisomers **III.134**.

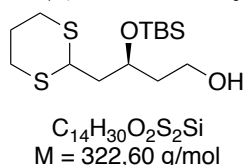
Colorless oil

Yield : 80% (213 mg, 0.63 mmol)

R_f: 0.18-0.45 (8 stereoisomers) (EtOAc/Cyclohexane 1/9)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 4.82-4.53 (m, 2H, mixture of AB OCH₂O), 3.98-3.55 (m, 2H, CHOH, CHOMOM), 3.32 (s, 3H, OCH₃), 2.97-2.50 (m, 4H, SCH₂ x2), 2.30-1.15 (m), 1.15-0.71 (m, 9H, CH₂CH₃ x 2, CHCH₃)

HRMS ES *m/z* (M+Na)⁺ : Calcd for C₁₆H₃₂NaO₃S₂ 359.169, found 356.167

(S)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy)-4-(1,3-dithian-2-yl)-butan-1-ol (III.134)

To a solution of **III.117** (80 mg, 0.22 mmol, 1 equiv.) in DCM (5 ml) were added DDQ (62 mg, 0.28 mmol, 1.25 equiv.) and 0.5 ml of water at RT. The reaction was stirred at RT for 1 h and the solution turned from yellow to green. The reaction was added to a cold satd. solution of NaHCO_3 . The aqueous phase was extracted three times with DCM and the organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtrated, and evaporated. The crude was purified by chromatography (EtOAc/Cyclohexane 2/8) giving the alcohol **III.134**.

Colorless oil

Yield : 65% (34.7 mg, 0.14 mmol)

R_f: 0,12 (EtOAc/Cyclohexane 1/9)

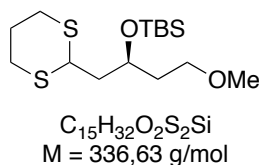
¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 4.09 (qt, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 1H, CHOTBS), 3.93 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1H, SCHS), 3.62 (m, 2H, CH₂OH), 2.85-2.66 (m, 4H, SCH₂ x2), 2.05-1.95 (m, 1H, SCH₂CH₂ A), 1.90-

1.50 (m, 5H, SCH₂CH₂ **B**, CHCH₂CH, CH₂CH₂O) 0.78 (s, 9H, C(CH₃)₃ TBS), 0.02 (s, 3H, CH₃ TBS), -0.01 (s, 3H, CH₃ TBS).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 71.2 (OCH), 60.3 (CH₂OH), 45.9 (CHCH₂CH), 42.5 (SCHS), 35.3 (OCH₂CH₂), 30.2 (SCH₂), 30.0 (SCH₂), 25.8 (SCH₂CH₂), 25.9 (C(CH₃)₃), 18.0 (C), -4.5 (SiCH₃), -4.6 (SiCH₃).

HRMS ES *m/z* (M+Na)⁺ : Calcd for C₁₄H₃₀NaO₂S₂Si₂ 345.135, found 345.137.

(S)-((1-(1,3-dithian-2-yl)-4-methoxybutan-2-yl)-oxy)-(tert-butyl)-dimethylsilane (III.135)



NaH (60% in mineral oil, 5 mg, 0.126 mmol, 1.2 equiv.) was added to a stirring solution of alcohol **III.134** (34 mg, 0.105 mmol, 1 equiv.) in THF (5 mL) at RT. The solution was stirred 1h30 at RT, and MeI (8 μL, 0.126 mmol, 1.1 equiv.) was added to the solution. The reaction was stirred overnight and hydrolyzed with a satd. solution of NaHCO₃. The aqueous phase was extracted three times with EtOAc, and the organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtrated and evaporated. The crude was purified by flash chromatography giving the methylated alcohol **III.135**.

Pale yellow oil

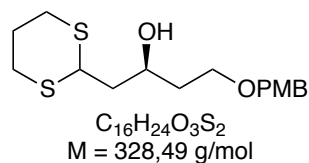
Yield : 50% (17 mg, 0.0505 mmol)

R_f: 0.55 (EtOAc/Cyclohexane 1/9)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 4.02 (m, 2H, SCHS, CHOTBS), 3.36 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, CH₂OMe) 3.22 (s, 3H, OCH₃), 2.90-2.68 (m, 4H, SCH₂ x2), 2.10-1.95 (m, 1H, SCH₂CH₂ **A**), 1.90-1.50 (m, 5H, SCH₂CH₂ **B**, CHCH₂CH, CH₂CH₂O), 0.81 (s, 9H, C(CH₃)₃ TBS), 0.03 (s, 3H, CH₃ TBS), -0.01 (s, 3H, CH₃ TBS).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 70.4 (OCH), 67.5 (CH₂OMe), 45.8 (CHCH₂CH), 43.1 (SCHS), 35.7 (OCH₂CH₂), 30.0 (SCH₂), 29.9 (SCH₂), 25.6 (SCH₂CH₂), 25.9 (C(CH₃)₃), 18.0 (C), -4.3 (SiCH₃), -4.4 (SiCH₃).

HRMS ES *m/z* (M+Na)⁺ : Calcd for C₁₅H₃₂NaO₂S₂Si₂ 359.151, found 359.149.

(S)-1-(1,3-dithian-2-yl)-4-((4-methoxybenzyl)-oxy)-butan-2-ol (III.136)

To a solution of dithiane-1,3 (689 mg, 5.74 mmol, 3 equiv.) in THF (5 mL) at -78 °C was added *n*-BuLi (1.55 M in Hexane, 7.4 mL, 11.48 mmol, 6 equiv.) and DMPU (1.4 mL, 11.48 mmol, 6 equiv.). The reaction was stirred 2 h at 0 °C. The reaction was then cooled down to -78 °C. The epoxyde **III.105** (402 mg, 1.91 mmol, 1 equiv.) in THF (5 mL) was added dropwise, the reaction was stirred 1,5h at -78 °C and then 1 h; at -10 °C. The reaction was quenched with 10 mL of satd. NH₄Cl. The aqueous phase was then extracted with EtOAc (3x10 mL), the organic phases were washed with a satd. NH₄Cl (2x10 mL), brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The crude was purified by chromatography (Cyclohexane/EtOAc 4/1) giving the alcohol **III.136**.

Pale yellow oil

Yield : 85 % (532 mg, 1.62 mmol).

R_f: 0,11 (EtOAc/Cyclohexane 1/4)

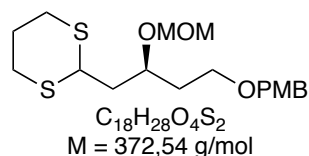
[α]²⁵_D : +1.8° (c = 1,02 in CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.05 (A₂B₂, *J*_{AB} = 8.7 Hz, Δ*v* = 110.6 Hz, 4H, PMB), 4.43 (s, 2H, OCH₂Ar), 4.28 (dd, *J* = 5.1 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H, SCHS), 4.11 (m, 1H, OCH), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.64 (m, 2H, CH₂OPMB), 2.85 (m, 4H, SCH₂, SCH₂), 1.90 (m, 6H, SCH₂CH₂, CHCH₂CH, OCH₂CH₂).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 159.3 (Ar), 129.9 (Ar), 129.3 (Ar), 113.8 (Ar), 73.0 (OCH₂Ar), 68.6 (CH₂OPMB), 68.0 (OCH), 55.3 (OCH₃), 44.0 (SCHS), 42.8 (CHCH₂CH), 36.4 (OCH₂CH₂), 30.5 (SCH₂), 30.1 (SCH₂), 26.0 (SCH₂CH₂).

IR (ATR) ν 3452, 2932, 2902, 1611, 1511, 1421, 1301, 1244, 1173, 1083, 1031, 908, 818, 758, 665.

HRMS ES *m/z* (M+Na)⁺ : Calcd for C₁₆H₂₄NaO₃S₂ 351.106, found 351.106.

(S)-2-(4-((4-methoxybenzyl)-oxy)-2-(methoxymethoxy)-butyl)-dithiane-1,3 (III.137)

To a solution of alcohol **III.136** (500 mg, 1.52 mmol, 1 equiv.) in DMF (20 mL) was added DIPEA (2.1 mL, 12.12 mmol, 8 equiv.), *n*-Bu₄NI (565 mg, 1.52 mmol, 1 equiv.) and MOM-Cl (460 μL, 6.08 mmol, 4 equiv.). The reaction was stirred 16h at 50 °C and then quenched with 10 mL of satd. NH₄Cl. The aqueous phase was then extracted with EtOAc (3x10 mL) and organic phases were washed with a satd. NH₄Cl (2x10 mL), brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The crude was purified by chromatography (Cyclohexane/EtOAc 9/1) affording the protected alcohol **III.137**.

Colorless oil

Yield : 89% (503 mg, 1.31 mmol)

R_f : 0,31 (EtOAc/Cyclohexane 1/4)

[α]²⁵_D : +2.2° (c = 0.96 in CHCl₃)

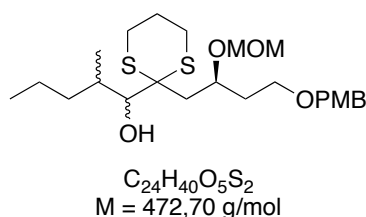
¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.05 (A₂B₂, *J*_{AB} = 8.7 Hz, Δ*v* = 116.9 Hz, 4H, *PMB*), 4.62 (AB, *J*_{AB} = 6.9 Hz, Δ*v* = 6.2 Hz, 2H, OCH₂O), 4.41 (s, 2H, OCH₂Ar), 4.15 (dd, *J* = 5.7 Hz, *J* = 5.7 Hz, 1H, SCHS), 3.99 (m, 1H, OCH), 3.78 (s, 3H, ArOCH₃), 3.52 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH₂OPMB), 3.36 (s, 3H, CH₂OCH₃), 2.82 (m, 4H, SCH₂, SCH₂), 1.95 (m, 6H, SCH₂CH₂, CHCH₂CH, OCH₂CH₂).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 159.1 (*Ar*), 130.4 (*Ar*), 129.3 (*Ar*), 113.8 (*Ar*), 96.3 (OCH₂O), 72.9 (OCH₂Ar), 72.6 (OCH), 66.3 (CH₂OPMB), 55.7 (CH₂OCH₃), 55.3 (ArOCH₃), 43.6 (SCHS), 40.9 (CHCH₂CH), 35.0 (OCH₂CH₂), 30.3 (SCH₂), 30.0 (SCH₂), 25.7 (SCH₂CH₂).

IR (ATR) ν 2931, 1512, 1244, 1093, 1030, 916, 818.

HRMS ES *m/z* (M+Na)⁺ : Calcd for C₁₈H₂₈NaO₄S₂ 395.132, found 395.132.

1-(2-((S)-4-((4-methoxybenzyl)-oxy)-2-(methoxymethoxy)-butyl)-1,3-dithian-2-yl)-2-methylpentan-1-ol (III.139)



n-BuLi (1.6 M in hexane, 375 μL, 0.56 mmol, 3.75 equiv.) was added over three minutes to a solution of dithiane **III.137** (112 mg, 0.30 mmol, 2 equiv.) at -78°C. The reaction was stirred and warmed up to RT over 1 h. 2-Methylvaleraldehyde **III.120** (19 μL, 0.15 mmol, 1 equiv.) was added *via* cannula to the stirring solution of 2-lithiodithiane at -100 °C and the reaction was stirred 1 h at -100°C. The reaction was hydrolyzed with a satd. solution of NH₄Cl, and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. Organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtrated, concentrated. The crude material was purified by chromatography (EtOAc/Cyclohexane 1/9 then 1.5/8.5) affording the coupling products as a mixture of 4 diastereoisomers **III.139**.

Colorless oil

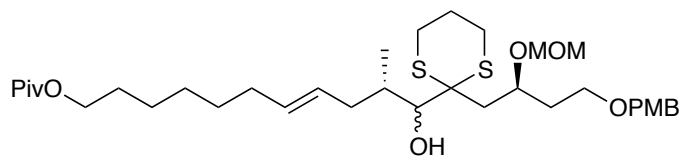
Yield : 58% (41.5 mg, 0.088 mmol)

R_f : 0,12 (EtOAc/Cyclohexane 1/9)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.08 (A₂B₂, *J*_{AB} = 8.7 Hz, Δ*v* = 120.3 Hz, 4H, *PMB*), 4.97-4.6 (mixt of AB, 2H, OCH₂O), 4.44 (mixt of AB, 2H, OCH₂Ar), 4.10 (m, 1H, CHOH), 3.80 (s, 3H, ArOCH₃),

3.58 (t, $J = 6.6$ Hz, CH_2OPMB), 3.38 (s, 3H CH_2OCH_3), 3.0-2.55 (m, 4H, $\text{SCH}_2 \times 2$), 2.37-2.17 (m), 2.08-1.78 (m), 1.76-1.50 (m), 1.50-1.25 (m), 1.12-0.82 (mixture of d and t, 6H, CH_2CH_3 , CHCH_3).

(10*S*,*E*)-11-hydroxy-11-(2-((*S*)-4-((4-methoxybenzyl)-oxy)-2-(methoxymethoxy)-butyl)-1,3-dithiane-2-yl)-10-methylundec-7-en-1-yl pivalate (III.140**)**



$\text{C}_{35}\text{H}_{58}\text{O}_7\text{S}_2$
M = 654,96 g/mol

n-BuLi (1,6M in hexane, 240 μL , 0.38 mmol, 2.2 equiv.) was added to a stirring solution of dithiane **III.137** (130 mg, 0.347 mmol, 2 equiv.) in dry THF (5 mL) at -78 $^\circ\text{C}$ and the solution was turned to yellow. The reaction was stirred 1h at 0 $^\circ\text{C}$, turned to pale yellow solution and cooled down to -78 $^\circ\text{C}$. The aldehyde **III.7** (49 mg, 0.173 mmol, 1 equiv.) in THF (1 mL) was added *via* cannula into the solution and the reaction was stirred 1h at -78 $^\circ\text{C}$. The reaction was hydrolyzed by a satd. solution of NaHCO_3 , the aqueous phase was extracted three times with EtOAc. The organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtrated and the solvents were removed. The crude was purified by chromatography (EtOAc/Cyclohexane 5/95) affording the desired coupling product as a mixture of diastereoisomers (r.d. 1/1.67) **III.140**.

Pale yellow oil

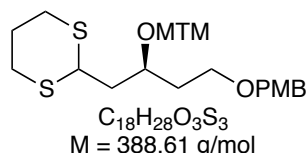
Yield : 18% (20.4 mg, 0.031 mmol)

R_f: 0.52 (EtOAc/Cyclohexane 3/7)

^1H NMR (300 MHz) (CDCl_3) δ 6.99 (A₂B₂, $J_{AB} = 8.6$ Hz, $\Delta\nu = 120.7$ Hz, 4H, *PMB*), 5.36 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.75-4.58 (m, 2H, OCH_2O), 4.36 (s, 2H, OCH_2Ar), 4.02 (m, 1H, CHOMOM), 3.96 (t, $J = 6.6$ Hz, CH_2OPiv), 3.76 (m, 1H, CHOH), 3.73 (s, 3H, ArOCH_3), 3.51 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH_2OPMB), 3.31/3.30 (s, 3H, OCH_2OCH_3), 2.90-2.45 (m, 4H, SCH_2 , SCH_2), 2.40-1.7 (m, 7H, SCH_2CH_2 , SCCH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPMB}$, CHCH_3), 1.54 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{HC}=\text{CHCH}_2$), 1.26 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPiv}$), 1.12 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CHCH_3 **A**), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CHCH_3 **B**).

HRMS ES m/z ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ : Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{58}\text{NaO}_7\text{S}_2$ 677.352, found 677.347.

(*S*)-2-(4-((4-methoxybenzyl)-oxy)-2-((methylthio)-methoxy)-butyl)-dithiane-1,3 (III.141**)**



$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{S}_3$
M = 388,61 g/mol

The alcohol **III.136** (100 mg, 0.30mmol) was stirred 24h at RT in AcOH/Ac₂O/DMSO (2/2/2 mL). The reaction was hydrolyzed with satd. solution on Na_2CO_3 and the aqueous phase was extracted three times with EtOAc. Organic phases were washed with water until the pH reach 7, then washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtrated and evaporated. The crude was purified by

flash chromatography affording the protected alcohol **III.141** in low yield and the ketone **III.142** resulting of the oxidation of the alcohol.

Colorless oil

Yield : 42% (70 mg, 0.182 mmol).

R_f : 0.43 (EtOAc/Cyclohexane 1/4)

[α]²⁵_D : +15.1° (c = 1.05 in CHCl₃)

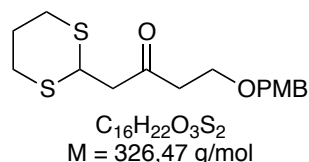
¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.06 (A₂B₂, *J*_{AB} = 8.7 Hz, Δ*v* = 118.2 Hz, 4H, *PMB*), 4.62 (AB, *J*_{AB} = 11.4 Hz, Δ*v* = 9.7 Hz, 2H, OCH₂S), 4.42 (s, 2H, OCH₂Ar), 4.17 (dd, *J* = 5.7 Hz, *J* = 5.7 Hz, 1H, SCHS), 4.00 (qt, *J* = 5.7 Hz, 1H, OCH), 3.79 (s, 3H, ArOCH₃), 3.52 (td, *J* = 6.3 Hz, *J* = 2.4 Hz, 2H, CH₂OPMB), 2.82 (m, 4H, SCH₂CH₂, SCH₂CH₂), 2.17 (s, 3H, SCH₃), 1.95 (m, 6H, SCH₂CH₂, CHCH₂CH, OCH₂CH₂).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 159.2 (*Ar*), 130.4 (*Ar*), 129.3 (*Ar*), 113.8 (*Ar*), 74.0 (OCH₂S) 72.7 (OCH₂Ar), 72.1 (OCH), 66.2 (CH₂OPMB), 55.3 (ArOCH₃), 43.6 SCHS), 40.5 (CHCH₂CH), 34.3 (OCH₂CH₂), 30.4 (SCH₂), 30.1 (SCH₂), 25.9 (SCH₂CH₂), 14.5 (SCH₃).

IR (ATR) ν 2899, 1611, 1511, 1422, 1301, 1244, 1172, 1091, 1034, 818, 679.

HRMS ES *m/z* (M+Na)⁺ : Calcd for C₁₈H₂₈NaO₃S₃ 411.109, found 411.110.

1-(1,3-dithian-2-yl)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)butan-2-one (III.142**)**



The ketone **III.142** is a side product of the preparation of **III.141**.

Yellow oil

Yield : 37% (36 mg, 0.11 mmol)

R_f : 0.22 (EtOAc/Cyclohexane 1/4)

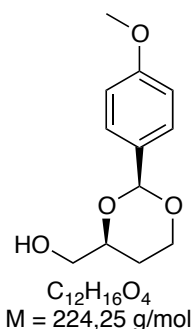
¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.05 (A₂B₂, *J*_{AB} = 8.7 Hz, Δ*v* = 110.9 Hz, 4H, *PMB*), 4.49 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, SCHS), 4.43 (s, 2H, OCH₂Ar), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH₂OPMB), 2.90 (m, 4H, SCH₂, SCH₂), 2.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, COCH₂CH), 2.71 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, COCH₂CH₂), 2.10 (m, 1H, SCH₂CH₂ A), 1.87 (m, 1H, SCH₂CH₂ B).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 204.5 (CO), 159.2 (*Ar*), 130.1 (*Ar*), 129.4 (*Ar*), 113.8 (*Ar*), 72.9 (OCH₂Ar), 64.7 (CH₂OPMB), 55.3 (OCH₃), 48.3 (CHCH₂CO), 43.7 (COCH₂CH₂), 40.9 (CH), 30.1 (SCH₂, SCH₂), 25.2 (SCH₂CH₂).

IR (ATR) ν 2900, 1715, 1612, 1512, 1421, 1365, 1301, 1245, 1173, 1094, 1032, 819.

HRMS ES m/z ($M+Na$)⁺ : Calcd for C₁₆H₂₂NaO₃S₂ 349.090, found 349.090.

((4*S*)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxan-4-yl)-methanol (III.150**)**



p-Anisaldehyde dimethyl acetal (5.75 mL, 33.74 mmol, 0.95 equiv.) and APTS (337 mg, 1.77 mmol, 0.05 equiv.) was added to a stirring solution of (*S*)-butane-1,2,4-triol **III.106** (3.78 g, 35.5 mmol, 1 equiv.) in dry DMF (75 mL) at RT. The reaction was stirred under vacuum (15 mbar) until the reaction was complete (1h). Et₂O (75 mL) was added and the organic phase was washed subsequently three times with a satd. solution of NaHCO₃, a satd. solution of NH₄Cl and finally brine. Organic phase was dried over Na₂SO₄, filtrated and evaporated. The crude was purified by chromatography (EtOAc/Cyclohexane 2/8 then 6/4) affording the protected 1,3-diol **III.150**.

Pale Yellow oil

Yield : 82% (6.94 mg, 29.1 mmol)

m.p. : 43 – 45 °C

R_f: 0.22 (EtOAc/Cyclohexane 1/4)

[α]²⁵_D : +7.8 ° (c = 1.3 in CHCl₃, lit.²⁸⁷ **[α]²⁷_D**: +7.2°, c = 1.3 in CHCl₃)

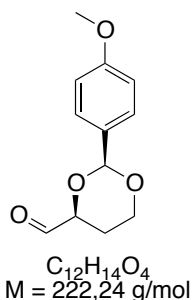
¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.15 (A₂B₂, *J*_{AB} = 8.7 Hz, Δ*v* = 156.9 Hz, 4H, *PMB*), 5.50 (s, 1H, *CHAr*), 4.28 (ddfd, *J* = 11.1 Hz, *J* = 4.8 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H, *CHO*), 3.98 (m, 2H, *CH₂O*), 3.80 (s, 3H, *OCH₃*), 3.67 (m, 2H, *CH₂OH*), 2.11 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, *OH*), 1.91 (qd, *J* = 12.9 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H, *OCHCH₂CH₂O A*), 1.43 (m, 1H, *OCHCH₂CH₂O B*).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 160.0 (*Ar*), 131.0 (*Ar*), 127.5 (*Ar*), 113.6 (*Ar*), 101.2 (*OCHO*), 77.6 (*CHO*), 66.6 (*CH₂CH₂O*), 65.6 (*CH₂OH*), 55.3 (*OCH₃*), 26.8 (*OCHCH₂CH₂*).

IR (ATR) ν 3433, 2930, 2856, 1614, 1517, 1244, 1172, 1101, 1067, 1027, 825, 777.

²⁸⁷ Goldring, W. P. D.; Pattenden, G.; Rimmington, S. L. *Tetrahedron* **2009**, *65* (33), 6670-6681.

(4S)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxane-4-carbaldehyde (III.151)



Dry DMSO (456 μL , 6.5 mmol, 2.4 equiv.), in DCM (5 mL) was added dropwise to a solution of oxalyl chloride (276 μL , 3.2 mmol, 1.2 equiv.) in DCM (15 mL) at -78°C . The reaction was stirred 10 min at -78°C and the alcohol **III.150** (558 mg, 2.68 mmol, 1 equiv.) in DCM (10 mL) was added *via* cannula to the reaction. The reaction was stirred 30 min at -78°C and Et_3N (1.8 mL, 13.4 mmol, 5 equiv.) was added and the reaction was warm up to RT on 45 min. 30 mL of hexane were added, the white precipitate was removed by filtration and washed twice with Et_2O . The solvents were evaporated and the crude was purified by chromatography (EtOAc/Cyclohexane 1/9) affording the aldehyde **III.151**.

Colorless oil

Yield : 72% (397 mg, 1.92 mmol)

R_f: 0.45 (EtOAc/Cyclohexane 1/1)

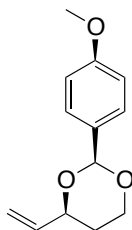
[α]^{25_D}: -0.92° ($c = 0.92$ in CH_3Cl)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 9.72 (s, 1H, CHO), 7.18 (A₂B₂, $J_{AB} = 8.7 \text{ Hz}$, $\Delta\nu = 161.7 \text{ Hz}$, 4H, Ar), 5.56 (s, 1H, CHAr), 4.33 (m, 2H, CH₂O), 4.00 (td, $J = 12 \text{ Hz}$, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H, CHO), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 1.99 (qd, $J = 12.0 \text{ Hz}$, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1H, CH₂CH₂O A), 1.80 (m, 1H, CH₂CH₂O B).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 200.6 (C=O), 160.2 (Ar), 130.2 (Ar), 127.4 (Ar), 113.7 (Ar), 101.2 (OCHO), 80.4 (CHO), 66.4 (CH₂CH₂O), 55.3 (OCH₃), 25.9 (OCHCH₂CH₂).

IR (ATR) ν 3420, 2926, 1683, 1603, 1512, 1256, 1167, 1024, 831, 771.

HRMS ES m/z (M+Na)⁺ : Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NaO}_4$ 245.078, found 245.078.

(4S)-2-(4-methoxyphenyl)-4-vinyl-1,3-dioxane (III.152)

$C_{13}H_{16}O_3$
 $M = 220,26 \text{ g/mol}$

n-BuLi (1.6 M, 756 μ L, 1.21 mmol, 1.1 equiv.) was added to a solution of PPh_3MeI (490 mg, 1.38 mmol, 1.25 equiv.) in THF (7 mL) at 0 °C and the solution turned to dark orange. The reaction was stirred 20 min at 0 °C and the aldehyde **III.151** (262 mg, 1.1 mmol, 1 equiv.) in THF (5 mL) was added via cannula into reaction. The reaction was stirred 2h30 at RT and was hydrolyzed by a satd. solution of NH_4Cl . The aqueous phase was extracted three times with Et_2O and the organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtrated and evaporated. The crude was purified by chromatography ($EtOAc/Cyclohexane$ 1/9) affording the desired product **III.152**.

Pale yellow oil.

Yield : 65% (168 mg, 0.71 mmol)

R_f : 0.85 ($EtOAc/Cyclohexane$ 1/1)

$[\alpha]^{25}_D$: +23.0 ° ($c = 0.31$ in $CHCl_3$)

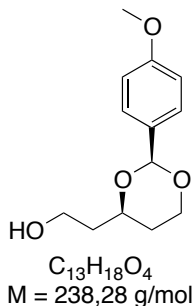
1H NMR (300 MHz) ($CDCl_3$) δ 7.15 (A_2B_2 , $J_{AB} = 8.7 \text{ Hz}$, $\Delta\nu = 166.8 \text{ Hz}$, 4H, *PMB*), 5.95 (m, 1H, $CH=CH_2$), 5.54 (s, 1H, $CHAr$), 5.25 (dd, $J = 51.9 \text{ Hz}$, $J = 17.4 \text{ Hz}$, 2H, $CH=CH_2$), 4.36 (m, 1H, CH_2O A), 4.27 (dd, $J = 11.4 \text{ Hz}$, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H, CHO), 3.99 (td, $J = 12.0 \text{ Hz}$, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H, CH_2O B), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 1.92 (qd, $J = 12.6 \text{ Hz}$, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1H, $OCHCH_2CH_2O$ A), 1.59 (m, 1H, $OCHCH_2CH_2O$ B).

^{13}C NMR (75 MHz) ($CDCl_3$) δ 160.0 (*Ar*), 137.9 ($=CH$) 131.2 (*Ar*), 127.4 (*Ar*), 117.5 ($CH_2=$), 113.7 (*Ar*), 101.1 ($OCHO$), 77.5 (CHO), 66.6 (CH_2CH_2O), 55.3 (OCH_3), 30.3 ($OCHCH_2CH_2$).

IR (ATR) ν 2956, 2839, 1615, 1518, 1249, 1104, 1031, 827.

HRMS ES m/z ($M+Na$)⁺ : Calcd for $C_{13}H_{16}NaO_3$ 243.099, found 243.099.

2-((4*R*)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxan-4-yl)-ethanol (III.153**)**



9-BBN (0.5 M, 2.64 mL, 1.32 mmol, 2 equiv.) was added to a stirring solution of **III.152** (153 mg, 0.66 mmol, 1 equiv.) in THF (2 mL) at 0 °C. The reaction was stirred 12h at RT; NaOH (3 N, 150 μ l), and H₂O₂ (30%, 240 μ l) was subsequently added and the solution was stirred 6h at RT. The aqueous phase was extracted three times with Et₂O; organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtrated and solvents were removed. The crude was purified by chromatography (EtOAc/Cyclohexane 1/1) giving the corresponding alcohol **III.153**.

Pale yellow oil

Yield : 47% (78 mg, 0.31 mmol)

R_f : 0.28 (EtOAc/Cyclohexane 1/1)

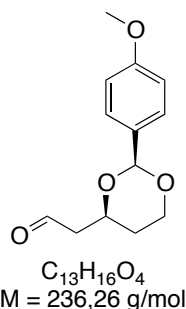
[α]²⁵_D : +7.8 ° (c = 1.3 in CH₃Cl, lit.²⁸⁷ **[α]²⁷_D :** +7.2°, c = 1.3 in CH₃Cl)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.13 (A₂B₂, $J_{AB} = 9.0 \text{ Hz}$, $\Delta\nu = 153.6 \text{ Hz}$, 4H, PMB), 5.49 (s, 1H, CHAr), 4.25 (ddfd, $J = 11.4 \text{ Hz}$, $J = 4.8 \text{ Hz}$, $J = 0.9 \text{ Hz}$, 1H, CHO), 4.10 (m, 1H, CH₂OCHAr A), 3.97 (td, $J = 12.0 \text{ Hz}$, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H, CH₂OCHAr B), 3.83 (m, 2H, CH₂OH), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 2.21 (m, 1H, OH), 1.82 (m, 3H, CH₂CH₂OH, OCHCH₂CH₂O A), 1.50 (m, 1H, OCHCH₂CH₂O B).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 160.0 (Ar), 131.1 (Ar), 127.3 (Ar), 113.6 (Ar), 101.2 (OCHO), 76.5 (CHO), 67.0 (CH₂OCHAr), 60.3 (CH₂OH), 55.3 (OCH₃), 38.1 (CH₂CH₂OH), 30.2 (CH₂CH₂OCHAr).

IR (ATR) ν 3362, 2926, 1702, 1606, 1516, 1248, 1169, 1098, 1030, 828.

HRMS ES m/z (M+Na)⁺ : Calcd for C₁₃H₁₈NaO₄ 261.110, found 261.108.

2-((4S)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxan-4-yl)-acetaldehyde (III.154)

Dry DMSO (60 μL , 0.85 mmol, 2.4 equiv.), in DCM (1 mL) was added dropwise to a solution of oxalyl chloride (30 μL , 0.35 mmol, 1.2 equiv.) in DCM (5 mL) at -78°C . The reaction was stirred 10 min at -78°C and the alcohol **III.153** (70 mg, 0.29 mmol, 1 equiv.) in DCM (2 mL) was added via cannula to the reaction. The reaction was stirred 30 min at -78°C and Et_3N (200 μL , 1.45 mmol, 5 equiv.) was added and the reaction was warm up to RT on 45 min. 30 mL of Hexane were added, the white precipitate was removed by filtration and washed twice with cold Et_2O . The solvents were evaporated and the crude was purified by chromatography (EtOAc/Cyclohexane 2/8) affording the aldehyde **III.154**.

Colorless oil

Yield : 80% (55 mg, 0.23 mmol)

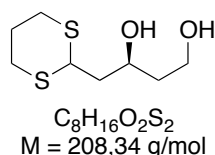
R_f: 0.76 (EtOAc/Cyclohexane 1/1)

[α]^{25_D}: -8.2° ($c = 0.98$ in CHCl_3)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 9.83 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, *HCO*), 7.11 (A_2B_2 , $J_{AB} = 8.7$ Hz, $\Delta\nu = 152.7$ Hz, 4H, *PMB*), 5.51 (s, 1H, *CHAr*), 4.41 (m, 1H, *CH₂O A*), 4.26 (ddfd, $J = 11.4$ Hz, $J = 4.8$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, *CHO*), 3.99 (td, $J = 12.0$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H, *CH₂O B*), 3.79 (s, 3H, *OCH₃*), 2.71 ($AB(\text{ABX})_d$, $J_{AX} = 7.2$ Hz, $J_{BX} = 5.1$ Hz, $J_{AB} = 16.8$ Hz, $\Delta\nu = 61.95$ Hz, $J = 2.1$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 2H, *OHCH₂*), 1.86 (qd, $J = 12.9$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, *CH₂CH₂O A*), 1.61 (m, 1H, *CH₂CH₂O B*).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 200.3 (*C=O*), 160.0 (*Ar*), 130.8 (*Ar*), 127.3 (*Ar*), 113.6 (*Ar*), 101.2 (*OCHO*), 72.2 (*CHO*), 66.7 (*CH₂O*), 55.3 (*OCH₃*), 49.5 (*CH₂C=O*) 31.0 (*CH₂CH₂O*).

IR (ATR) ν 3440, 2924, 1723, 1614, 1517, 1246, 1171, 1098, 1030, 825, 751.

(S)-4-(1,3-dithian-2-yl)-butane-1,3-diol (III.156)

The aldehyde **III.154** (50 mg, 0.21 mmol, 1 equiv.) was dissolved in DCM (3 mL) and iodine (6 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv.) and 1,3-propanedithiol (52 μL , 0.5 mmol, 2.5 equiv.) were added at RT. The reaction was stirred 2h and hydrolyzed with a satd. solution of NaS_2O_3 (3 mL) and NaOH 10% (3 mL). The aqueous layer was extracted twice with CH_3Cl and the organic phases

were dried over Na_2SO_4 , filtrated and evaporated. A flash chromatography afforded the diol **III.156**.

Colorless oil

Yield : 48% (21 mg, 0.148 mmol)

R_f : 0.18 (EtOAc/Cyclohexane 1/1)

[α]^{25_D} : -1.4° (c = 0.96 in CHCl_3)

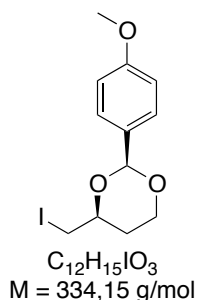
¹H NMR (300 MHz) (CDCl_3) δ 4.21 (dd, $J = 3.3$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 1H, SCHS), 4.17 (m, 1H, CHOH), 3.88 (m, 2H, CH_2OH), 2.86 (m, 4H, SCH_2 , SCH_2), 1.97 (m, 4H, CHCH_2CH , SCH_2CH_2), 1.72 (q, $J = 6.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl_3) δ 69.0 (CHOH), 61.5 (CH_2OH), 44.1 (SCHS), 42.8 (CHCH_2CH), 38.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 30.3 (SCH_2), 30.1 (SCH_2), 25.8 (SCH_2CH_2).

IR (ATR) ν 3355, 2900, 1422, 1275, 1260, 1172, 1051, 908, 802.

HRMS ES m/z ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ : Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NaO}_2\text{S}_2$ 231.048, found 231.048.

(4S)-4-(iodomethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxane (III.161**)**



Triphenyl Phosphine (1.20 g, 4.59 mmol, 1.03 equiv.) and imidazole (364 mg, 5.35 mmol, 1.2 equiv.) were stirred in DCM (10 mL) at 0 °C. Iodine (1.16 g, 4.59 mmol, 1.03 equiv.) was added at 0 °C, the solution turned to dark brown, and the reaction was stirred 40 min at RT. The alcohol **III.150** (1.0 g, 4.46 mmol, 1 equiv.) in DCM (10 mL) was added *via* cannula into the stirring solution and the reaction was stirred 12h at RT. The reaction was hydrolyzed with a satd. solution of NaHCO_3 and a satd. solution of Na_2SO_3 . The aqueous phase was extracted three times with Et_2O , the organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtrated and evaporated. The crude was filtrated through a pad of silica (EtOAc/Cyclohexane 1/4) affording the desired compound **III.161**. This compound was highly unstable and was directly used in the next reaction few hours after been synthesized.

Colorless oil

Yield : 70% (31 mg, 0.148 mmol)

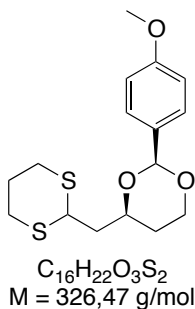
R_f : 0.89 (EtOAc/Cyclohexane 1/1)

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$: +33.6° (c = 1.03 in CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.16 (A₂B₂, J_{AB} = 8.4 Hz, $\Delta\nu$ = 161.5 Hz, 4H, PMB), 5.48 (s, 1H, CHAr), 4.27 (ddfd, J = 11.4 Hz, J = 4.8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, CHO), 3.94 (m, 2H, CH₂O), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.27 (AB(ABX), J_{AX} = 6.0 Hz, J_{BX} = 6.0 Hz, J_{AB} = 9.9 Hz, $\Delta\nu$ = 29.3 Hz, 2H, CH₂I), 1.82 (m, 2H, CH₂CH₂O).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 158.9 (Ar), 130.8 (Ar), 126.4 (Ar), 112.5 (Ar), 100.1 (OCHO), 75.3 (CHO), 65.5 (CH₂O), 54.1 (OCH₃), 30.1 (CH₂CH₂O), 6.8 (CH₂I).

(4S)-4-((1,3-dithian-2-yl)-methyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxane (III.157)



Path A

1,3-dithiane (3.28 g, 27.3 mmol, 2.44 equiv.) was dissolved in THF/HMPA (10mL/0.25mL) and the solution was cooled down to -30 °C. *t*-BuLi (1.7 M in hexane, 16.0 mL, 27.3 mmol, 2.44 equiv.) was added dropwise and the solution turned to dark yellow. The reaction was stirred 1.5h at -30 °C and the iodide **III.161** (3.74 g, 11.2 mmol, 1 equiv.) in THF (5 mL) was added *via* cannula to the reaction at -78 °C. The reaction was stirred 45 min at -78 °C, turned to dark brown, and was hydrolyzed with a satd. solution of NH₄Cl. The aqueous layer was extracted three times with Et₂O, dried over Na₂SO₄, filtrated and evaporated. The crude was then purified by chromatography giving the corresponding dithiane **III.57**.

Yield : 75% (2.74 g, 08.4 mmol)

Path B

Para-anisaldehyde dimethyl acetal (95 μL, 0.67 mmol, 1.5 equiv.) and APTS (4.3 mg, 0.022 mmol, 0.05 equiv.) was added to a stirring solution of (*S*)-4-(1,3-dithian-2-yl)butane-1,3-diol **III.156** (95 g, 0.45 mmol, 1 equiv.) in dry DMF (5 mL) at RT. The reaction was stirred under vacuum (15 mbar) overnight. Et₂O (10 mL) was added and the organic phase was treated subsequently three times with a satd. solution of NaHCO₃, a satd. solution of NH₄Cl and brine. Organic phase was dried over Na₂SO₄, filtrated and evaporated. The crude was purified by chromatography (EtOAc/Cyclohexane 2/8 then 6/4) affording the dithiane **III.157**.

Yield : 79% (58.7 mg, 0.18 mmol)

White cristal

R_f: 0.42 (EtOAc/Cyclohexane 1/4)

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$: +44.21° (c = 1.02 in CHCl₃)

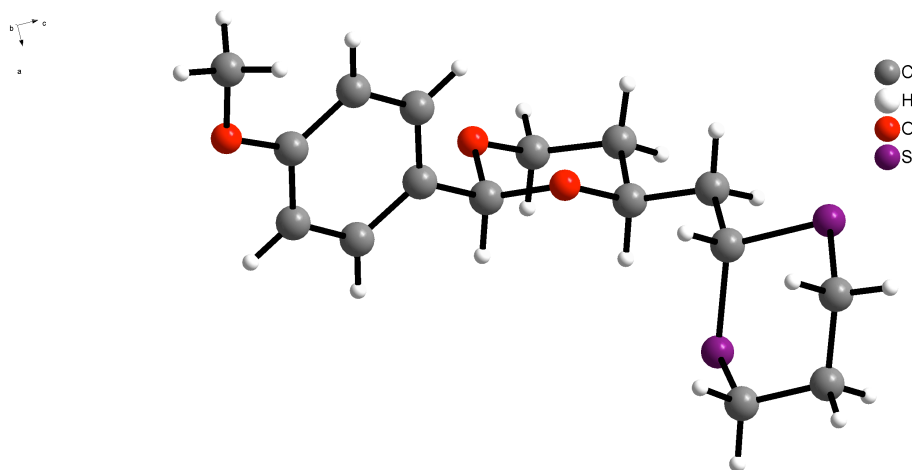
^1H NMR (300 MHz) (CDCl_3) δ 7.16 (A_2B_2 , $J_{\text{AB}} = 8.7$ Hz, $\Delta\nu = 159.0$ Hz, 4H, *PMB*), 5.48 (s, 1H, *CHAr*), 4.26 (td, $J = 9.9$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H, *SCHS*), 4.15 (m, 2H, *CHO*, *CH}_2\text{O A}*) 3.95 (td, $J = 12.0$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H, *CH}_2\text{O B}*), 3.80 (s, 3H, *OCH}_3*), 2.85 (m, 4H, *SCH}_2*, *SCH}_2*), 2.11 (m, 2H, *CHCH}_2\text{CH}*), 1.88 (m, 3H, *SCH}_2\text{CH}_2*, *CH}_2\text{CH}_2\text{O A}*), 1.52 (m, 1H, *CH}_2\text{CH}_2\text{O B}*).

^{13}C NMR (75 MHz) (CDCl_3) δ 159.9 (*Ar*), 131.3 (*Ar*), 127.8 (*Ar*), 113.5 (*Ar*), 101.0 (*OCHO*), 73.1 (*CHO*), 66.8 (*CH}_2\text{O}*), 55.3 (*OCH}_3*), 42.8 (*SCHS*), 41.7 (*CHCH}_2\text{CH}*), 31.3 (*CH}_2\text{CH}_2\text{O}*), 30.2 (*SCH}_2*), 29.8 (*SCH}_2*), 26.0 (*SCH}_2\text{CH}_2*).

IR (ATR) ν 2926, 1611, 1517, 1428, 1301, 1246, 1172, 1138, 1088, 1030, 1013, 969, 835, 818, 768.

HRMS ES m/z ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NaO}_3\text{S}_2$ 349.090, found 349.091.

Single crystal analysis data



$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}_2$	
$M_r = 326.46$	$D_x = 1.317 \text{ Mg m}^{-3}$
Orthorhombic, $P2_12_12_1$	
Hall symbol: $P\ 2ac\ 2ab$	Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$a = 6.3390 (1) \text{ \AA}$	Cell parameters from 7616 reflections
$b = 11.8959 (5) \text{ \AA}$	$\theta = 1.0\text{--}27.5^\circ$
$c = 21.8354 (9) \text{ \AA}$	$\mu = 0.33 \text{ mm}^{-1}$
$V = 1646.57 (10) \text{ \AA}^3$	$T = 193 \text{ K}$
$Z = 4$	Prism, colorless
$F(000) = 696$	$0.50 \times 0.35 \times 0.20 \text{ mm}$

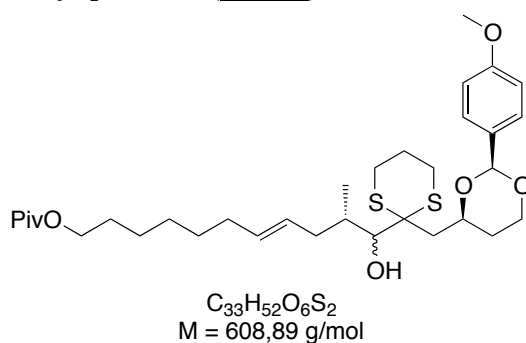
Data collection

<u>KappaCCD</u> <u>diffractometer</u>	<u>3404</u> reflections with $I > 2\sigma(I)$
Radiation source: <u>sealed tube</u>	$R_{\text{int}} = \underline{0.047}$
<u>graphite</u>	$\theta_{\text{max}} = \underline{27.5^\circ}$, $\theta_{\text{min}} = \underline{1.9^\circ}$
Detector resolution: <u>? pixels mm⁻¹</u>	$h = \underline{-6 \rightarrow 8}$
<u>phi and ω scans</u>	$k = \underline{-15 \rightarrow 9}$
<u>8165</u> measured reflections	$l = \underline{-20 \rightarrow 28}$
<u>3714</u> independent reflections	

Refinement

Refinement on F^2	Hydrogen site location: <u>inferred from neighbouring sites</u>
Least-squares matrix: <u>full</u>	<u>H-atom parameters constrained</u>
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = \underline{0.034}$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0419P)^2 + 0.4483P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$wR(F^2) = \underline{0.097}$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0.001$
$S = \underline{1.09}$	$\Delta\rho_{\text{max}} = \underline{0.24} \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
<u>3714</u> reflections	$\Delta\rho_{\text{min}} = \underline{-0.29} \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
<u>191</u> parameters	Extinction correction: <u>none</u>
<u>0</u> restraints	Extinction coefficient: <u>?</u>
<u>? constraints</u>	Absolute structure: <u>Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876-881</u>
Primary atom site location: <u>structure-invariant direct methods</u>	Flack parameter: <u>0.04 (7)</u>
Secondary atom site location: <u>difference Fourier map</u>	

(10*S,E*)-11-hydroxy-11-(2-(((4*S*)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-1,3-dithian-2-yl)-10-methylundec-7-en-1-yl pivalate (III.158**)**



n-BuLi (1.6M in hexane, 342 μ L, 0.55 mmol, 2.5 equiv.) was added dropwise to a stirring solution of dithiane **III.157** (179 mg, 0.55 mmol, 2.5 equiv.) in THF (5 mL) at -78 °C and the reaction was stirred 1h at -10 °C. The freshly prepared aldehyde (62 mg, 0.22 mmol, 1 equiv.) in THF (5 mL) was added dropwise *via* cannula to the reaction at -78 °C and the reaction was stirred 2h at -78 °C. The reaction was hydrolyzed by a satd. solution of NaHCO₃ and the aqueous layer was extracted three times with Et₂O. The organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtrated and evaporated; the crude was purified by chromatography (EtOAc/Cyclohexane 1/9) affording the coupling product as a mixture of non-separable diastereoisomers **III.158**.

Pale Yellow oil

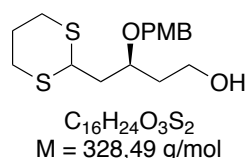
Yield : 82% (109 mg, 0.18 mmol)

R_f: 0.37 (EtOAc/Cyclohexane 1/4)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.12 (A₂B₂, $J_{AB} = 8.7 \text{ Hz}$, $\Delta\nu = 150.6 \text{ Hz}$, 4H, *PMB*), 5.50 (s, 1H, *CHAr DIA_{min}*), 5.48 (s, 1H, *CHAr DIA_{maj}*), 5.39 (m, 2H, *CH=CH*), 4.27 (m, 2H, *CH₂OCHAr*), 4.03 (m, 3H, *CH₂OPiv*, *CHOCHAr*), 3.79 (m, 4H, *OCH₃*, *CHOH*), 3.25 (d, $J = 3.9 \text{ Hz}$, 1H, *OH*), 2.75 (m, 4H, *SCH₂*, *SCH₂*), 2.44 (m, 1H, *CHCH₃*), 2.1 (m, 8H, *SCH₂CH₂*, *SCCH₂*, *=CHCH₂*, *=CHCH₂*), 1.4 (m, 10H, *OCHCH₂CH₂O*, 8 *CH₂* aliphatic), 1.12 (s, 9H, *C(CH₃)₃*), 1.03 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, *CH₃ DIA_{min}*), 0.98 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, *CH₃ DIA_{maj}*).

HRMS ES *m/z* (M+Na)⁺ : Calcd for C₃₃H₅₂NaO₆S₂ 631.310, found 631.303.

(*S*)-4-(1,3-dithian-2-yl)-3-((4-methoxybenzyl)-oxy)-butan-1-ol (III.162**)**



DIBAL-H (1 M in toluene, 3.0 mL, 3.0 mmol, 6 equiv.) was added dropwise to a solution of dithiane **III.162** (169 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) in DCM (12 mL) at -40 °C and the reaction was stirred 4 h at -40 °C until starting material disappeared on TLC. The reaction was hydrolyzed with a satd. solution of sodium tartrate and the solution is stirred until the two phases were clear. Aqueous layer was extracted three times with DCM, organic phases were washed with

brine, dried over Na_2SO_4 , filtrated and evaporated. The crude was purified by chromatography (EtOAc/Cyclohexane 3/7) affording the corresponding free primary alcohol **III.162**.

Colorless oil

Yield : 95% (163 mg, 0.49 mmol)

R_f: 0.36 (EtOAc/Cyclohexane 1/1)

[α]²⁵_D: -11.2° (c = 1.00 in CHCl_3)

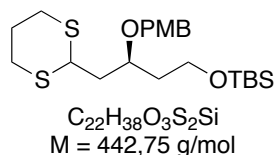
¹H NMR (300 MHz) (CDCl_3) δ 7.08 (A_2B_2 , $J_{\text{AB}} = 8.4$ Hz, $\Delta\nu = 119.2$ Hz, 4H, *PMB*), 4.52 (AB, $J_{\text{AB}} = 11.1$ Hz, $\Delta\nu = 12.6$ Hz, 2H, OCH_2Ar), 4.10 (m, 1H, *SCHS*), 3.93 (m, 1H, *CHO*), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (m, 2H, CH_2OH), 2.83 (m, 4H, *SCH}_2*, *SCH}_2*), 2.0 (m, 6H, SCH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CHCH_2CH).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl_3) δ 159.3 (*Ar*), 130.3 (*Ar*), 129.7 (*Ar*), 113.9 (*Ar*), 74.4 (*CHO*), 71.3 (OCH_2Ar), 60.1 (CH_2OH), 55.3 (OCH_3), 43.9 (*SCHS*), 40.0 (CHCH_2CH), 36.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 30.4 (SCH_2), 30.3 (SCH_2), 25.9 (SCH_2CH_2).

IR (ATR) ν 3434, 2934, 1612, 1513, 1247, 1174, 1034, 821, 772.

HRMS ES m/z ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ : Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NaO}_3\text{S}_2$ 351.106, found 351.103.

(S)-(4-(1,3-dithian-2-yl)-3-((4-methoxybenzyl)-oxy)-butoxy)-(tert-butyl)-dimethylsilane (III.163)



TBSCl (462 mg, 3.06 mmol, 1.5 equiv.) and imidazole (347 mg, 5.1 mmol, 2.5 equiv.) was added to a stirring solution of alcohol **III.162** (700 mg, 2.04 mmol, 1 equiv.) in dry DMF (10 mL) at RT and the reaction was stirred overnight. Et_2O (15 mL) was added to the solution and the organic phase was washed three times with a satd. solution of NaHCO_3 , once with a satd. solution of NH_4Cl and once with brine. Organic phase was dried over Na_2SO_4 , filtrated and evaporated. The crude was purified by chromatography giving the protected alcohol **III.163**.

Colorless oil

Yield : 99% (924 mg, 2.02 mmol)

R_f: 0.27 (EtOAc/Cyclohexane 5/95)

[α]²⁵_D: -17.6° (c = 1.07 in CHCl_3)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl_3) δ 7.08 (A_2B_2 , $J_{\text{AB}} = 8.7$ Hz, $\Delta\nu = 121.2$ Hz, 4H, *PMB*), 4.49 (AB, $J_{\text{AB}} = 10.8$ Hz, $\Delta\nu = 10.8$ Hz, 2H, OCH_2Ar), 4.14 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H, *SCHS*), 3.86 (m, 1H, *CHO*), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (td, $J = 6.6$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 2H, CH_2OTBS), 2.81 (m, 4H, *SCH}_2*,

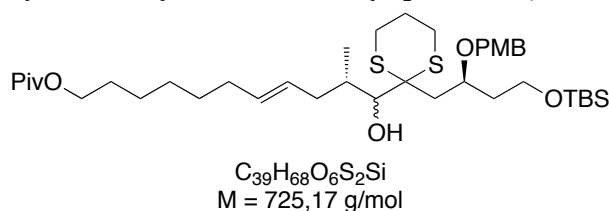
SCH₂), 1.85 (m, 6H, SCH₂CH₂, CH₂CH₂O, CHCH₂CH), 0.89 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.05 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 159.2 (Ar), 131.0 (Ar), 129.5 (Ar), 113.8 (Ar), 72.8 (CHO), 71.4 (OCH₂Ar), 59.4 (CH₂O), 55.3 (OCH₃), 44.0 (SCHS), 40.6 (CHCH₂CH), 37.6 (CH₂CH₂O), 30.4 (SCH₂), 30.1 (SCH₂), 26.0 (SCH₂CH₂), 25.9 (C(CH₃)₃), 18.2 (C(CH₃)₃), -5.3 (SiCH₃), -5.3 (SiCH₃).

IR (ATR) ν 2929, 1612, 1513, 1246, 1172, 1089, 1035, 832, 774.

HRMS ES *m/z* (M+H)⁺ : Calcd for C₂₂H₃₉O₃S₂Si 443.210, found 443.210.

(10*S*,*E*)-11-(2-((*S*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy)-2-((4-methoxybenzyl)-oxy)-butyl)-1,3-dithian-2-yl)-11-hydroxy-10-methylundec-7-en-1-yl pivalate (III.164)



n-BuLi (1.6M in hexane, 1.2 mL, 0.76 mmol, 2.5 equiv.) was added dropwise to a stirring solution of dithiane **III.163** (337 mg, 0.76 mmol, 2.5 equiv.) in THF (7 mL) at -78 °C and the reaction was stirred 1h at -10 °C. The freshly prepared aldehyde **III.7** (86 mg, 0.304 mmol, 1 equiv.) in THF (5 mL) was added dropwise *via* cannula to the reaction at -78 °C and the reaction was stirred 2h at -78 °C. The reaction was hydrolyzed by a satd. solution of NaHCO₃ and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtrated and evaporated; the crude was purified by chromatography (EtOAc/Cyclohexane 1/9) affording the coupling product as a mixture of non-separable diastereoisomers **III.164** (r.d. 1/2.7).

Pale Yellow oil

Yield : 92% (203 mg, 0.28 mmol)

R_f: 0.65 (EtOAc/Cyclohexane 1/4)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.05 (A₂B₂, *J*_{AB} = 8.4 Hz, Δ*v* = 117.9 Hz, 4H, PMB), 5.42 (m, 2H, HC=CH), 4.52 (AB, *J*_{AB} = 10.5 Hz, Δ*v* = 46.5 Hz, 2H, CH₂Ar **DI**_{Amin}), 4.45 (AB, *J*_{AB} = 10.5 Hz, Δ*v* = 17.1 Hz, 2H, CH₂Ar **DI**_A), 4.03 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂OPiv), 3.99 (m, 1H, CHOPMB), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (m, 3H, CH₂OTBS, CHOH), 3.58 (d, *J* = 4.5 Hz, OH), 2.73 (m, 4H, SCH₂, SCH₂), 2.28 (m, 3H, SCCH₂, CHCH₃), 1.88 (m, 8H, SCH₂CH₂, CH₂CH₂OTBS, =CHCH₂CH, =CHCH₂CH₂), 1.60 (m, 2H, CH₂CH₂OPiv), 1.32 (m, 6H, PivOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃ Piv), 1.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CHCH₃ **DI**_{Amin}), 0.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CHCH₃ **DI**_A), 0.91 (s, 9H, C(CH₃)₃ TBS), 0.07 (s, 6H, SiCH₃ **DI**_A), 0.06 (s, 6H, SiCH₃ **DI**_{Amin}).

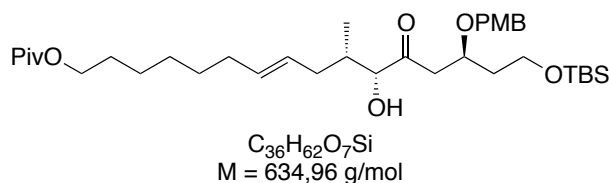
¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 178.6 (CO Piv), 132.0 (Ar), 130.9 (HC=) 130.0 (Ar), 129.4 (HC=) 113.8 (Ar), 74.8 (CHOH), 74.7 (CHOPMB), 70.7 (CH₂ PMB), 64.4 (CH₂OTBS), 59.7 (CH₂OPiv), 59.6 (SCS), 55.24 (CH₃ PMB), 41.3 (SC(S)CH₂), 40.4 (CH₂CH₂OTBS), 38.7 (C(CH₃)₃ Piv), 37.6 (=CHCH₂), 33.8 (CH₂CH=), 33.6 (HCH₃), 29.6 (SCH₂), 28.8 (SCH₂), 28.6 (SCH₂CH₂), 27.3 (C(CH₃)₃

Piv), 26.0 (CH₂), 25.9 (C(CH₃)₃ TBS), 25.8 (CH₂), 25.6 (CH₂), 25.0 (CH₂), 18.3 (C(CH₃)₃ TBS), 15.7 (CHCH₃), -5.29 (SiCH₃).

IR (ATR) ν 3460, 2929, 2856, 1726, 1514, 1248, 1155, 1091, 1036, 834, 775.

HRMS ES m/z (M+Na)⁺ : Calcd C₃₀H₆₈NaO₆S₂Si 747.412, found 747.406.

(10*S*,11*R*,14*S*,*E*)-16-((*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy)-11-hydroxy-14-((4-methoxybenzyl)-oxy)-10-methyl-12-oxohexadec-7-en-1-yl pivalate (III.165**)**



Dithiane **III.164** (30 mg, 0.041 mmol, 1 equiv.) was dissolved in CH₃OH (0.2 mL), water (0.2 mL) and THF (2 mL). PIFA (27 mg, 0.06 mmol, 1.5 equiv.) was added, the reaction was stirred one minute, and the reaction was hydrolyzed with satd. solution of Na₂SO₃. The aqueous phase was extracted three times with EtOAc. Organic phases dried over Na₂SO₄, filtrated, evaporated. The crude was purified by chromatography (EtOAc/Cyclohexane 5/95) giving the ketone as a single diastereoisomer **III.165**.

Colorless oil

Yield: 95% (29.6 mg, 0.045 mmol)

R_f: 0.59 (EtOAc/Cyclohexane 1/4)

[α]²⁵_D: -19.8 ° (c = 1.01 in CHCl₃)

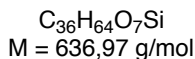
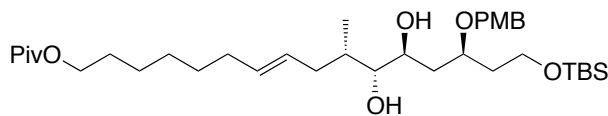
¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.02 (A₂B₂, J_{AB} = 8.7 Hz, $\Delta\nu$ = 106.4 Hz, 4H, PMB), 5.45 (m, 2H, HC=CH), 4.45 (AB, J_{AB} = 11.1 Hz, $\Delta\nu$ = 9.17 Hz, 2H, OCH₂Ar), 4.14 (m, 2H, CHOH, CHOPMB), 4.03 (t, J = 6.6 Hz, CH₂OPiv), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (t, J = 5.7 Hz, 2H, CH₂OTBS), 3.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H, OH), 2.70 (AB (ABX), J_{AX} = 7.5 Hz, J_{BX} = 4.8 Hz, J_{AB} = 16.2 Hz, $\Delta\nu$ = 72.6 Hz, 2H, COCH₂), 2.0 (m, 6H, CHCH₃, =CHCH₂, =CHCH₂), 1.65 (m, 4H, CH₂CH₂OPiv, CH₂CH₂OTBS), 1.33 (m, 6H, PivOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1.19 (s, 9H, C(CH₃)₃ Piv), 0.89 (s, 9H, C(CH₃)₃ TBS), 0.66 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH₃), 0.04 (s, 6H, SiCH₃).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 211.4 (CO), 179.1 (CO Piv), 159.2 (Ar), 133.0 (HC=), 130.3 (Ar), 129.4 (Ar), 127.9 (=CH), 113.7 (Ar), 78.7 (CHOH), 72.5 (CHOPMB), 71.7 (OCH₂Ar), 64.4 (CH₂OPiv), 59.2 (CH₂OTBS), 55.2 (OCH₃), 43.7 (COCH₂), 38.7 (C(CH₃)₃ Piv), 37.2 (CH₂CH₂OTBS), 36.4 (CHCH₃), 32.5 (=CHCH₂CH), 29.7 (CH₂), 29.4 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.6 (CH₂), 27.2 (C(CH₃)₃ Piv), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 25.8 (CH₂), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 12.6 (CH₃), -5.3 (SiCH₃).

IR (ATR) ν 2929, 2856, 1727, 1514, 1462, 1249, 1156, 1092, 836, 776.

HRMS ES m/z (M+Na)⁺ : Calcd C₃₆H₆₂NaO₇Si 657.416, found 657.416.

(10S,11R,12S,14S,E)-16-((tert-butyldimethylsilyl)-oxy)-11,12-dihydroxy-14-((4-methoxybenzyl)-oxy)-10-methylhexadec-7-en-1-yl pivalate (III.171)



Zn(BH₄)₂ (260 μL, 0.183 mmol/mL, 0.047 mmol, 1 equiv.) was added dropwise to a solution of the ketone **III.165** (32 mg, 0.047 mmol, 1 equiv.) in Et₂O (2 mL) at -10 °C. The reaction was stirred 2h at -10 °C. The reaction was hydrolyzed with water (5 mL). The aqueous phase was extracted three times with Et₂O and the organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtrated and evaporated. The crude was purified by chromatography (EtOAc/Cyclohexane 1/9) affording the *trans* 1,2-diol as a single diastereoisomer (r.d. > 98/2) **III.171**.

Colorless oil

Yield : 72% (22.7 mg, 0.033 mmol)

R_f : 0.25 (EtOAc/Cyclohexane 1/4)

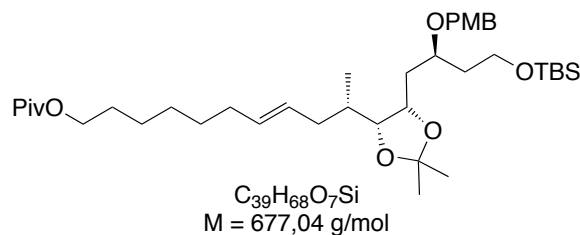
[α]²⁵_D : +18.6 ° (c = 1.13 in CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.00 (A₂B₂, *J*_{AB} = 8.7 Hz, Δ*v* = 114.8 Hz, 4H, *PMB*), 5.33 (m, 2H, *HC=CH*), 4.44 (AB, *J*_{AB} = 10.8 Hz, Δ*v* = 61.1 Hz, 2H, *CH*₂*Ar*), 3.98 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, *CH*₂*OPiv*), 3.83 (m, 1H, *CHOPMB*), 3.73 (s, 3H, *OCH*₃), 3.65 (m, 3H, *CH*₂*OTBS*, *CHOH*), 3.29 (m, 1H, *CHOH*), 2.05-1.50 (m, 11H, *PivOCH*₂*CH*₂, *CH*₂*CH*₂*OTBS*, =*CHCH*₂ x2, *CH*₃*CH*, *CH(OH)CH*₂*CH(OPMB)*) 1.25 (m, 6H, *PivOCH*₂*CH*₂*CH*₂*CH*₂*CH*₂), 1.13 (s, 9H, *C(CH*₃)₃ *Piv*), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, *CHCH*₃), 0.84 (s, 9H, *C(CH*₃)₃ *TBS*), -0.02 (s, 6H, *SiCH*₃).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 178.6 (*CO Piv*), 159.4 (*Ar*), 132.2 (*HC=*), 129.8 (*Ar*), 129.6 (*Ar*), 128.1 (=CH), 114.0 (*Ar*), 77.4 (*CH*₃*CHCHOH*), 76.8 (*CHOPMB*), 72.4 ((*PMBO*)*CHCH*₂*CH*), 70.6 (*OCH*₂*Ar*), 64.4 (*CH*₂*OPiv*), 59.2 (*CH*₂*OTBS*), 55.2 (*OCH*₃), 38.7 (*C(CH*₃)₃ *Piv*), 37.0 (*CHCH*₂*CH*₂(*OPMB*)), 36.8 (*CH*₂*CH*₂*OTBS*), 36.1 (=CH*CH*₂*CH*), 33.9 (*CHCH*₃), 32.5 (=CH*CH*₂*CH*₂), 29.4 (*CH*₂), 28.7 (*CH*₂), 28.6 (*CH*₂), 27.2(*C(CH*₃)₃ *Piv*), 25.9 (*SiC(CH*₃)₃), 25.8 (*CH*₂), 18.2 (*SiC(CH*₃)₃), 13.9 (*CH*₃), -5.3 (*SiCH*₃).

IR (ATR) ν 3473, 2928, 2856, 1727, 1514, 1462, 1285, 1249, 1156, 1089, 1036, 835, 775.

HRMS ES *m/z* (M+Na)⁺ : Calcd C₃₆H₆₄NaO₇Si 659.431, found 659.430.

(*S,E*)-10-((4*R,5S*)-5-((*S*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy)-2-((4-methoxybenzyl)-oxy)-butyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-undec-7-en-1-yl pivalate (III.172**)**

PPTS (0.9 mg, 0.003 mmol, 0.1 equiv.) was added to a solution of 1,2-Diol **III.171** (22.7 mg, 0.034 mmol, 1 equiv.) in 2,2-DMP (1 mL) at RT. The reaction was stirred overnight at RT and hydrolyzed with a satd. solution of NaHCO₃. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc, the organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtrated, evaporated. The crude was purified by chromatography (EtOAc/Cyclohexane 1/9) giving the protected 1,2-diol **III.172**.

Colorless oil

Yield : 70% (16.0 mg, 0.024 mmol)

R_f : 0.64 (EtOAc/Cyclohexane 1/3)

[α]²⁵_D : -22.6 ° (c = 0.99 in CHCl₃)

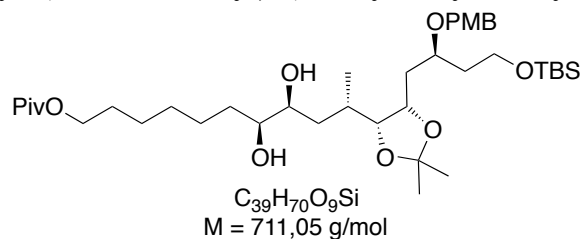
¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ 7.05 (A₂B₂, *J*_{AB} = 6.6 Hz, Δ*v* = 117.7 Hz, 4H, *PMB*), 5.34 (m, 2H, *HC=CH*), 4.43 (AB, *J*_{AB} = 8.4 Hz, Δ*v* = 28.5 Hz, 2H, *CH*₂Ar), 4.11 (m, 1H, (CH₃)CHCH(O)) 4.09 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, *CH*₂OPiv), 3.79 (s, 3H, *OCH*₃), 3.65 (m, 4H, *CH*₂OTBS, *CHCH*₂CHOPMB), 2.05-1.70 (m, 5H, *CHCH*₃, =*CHCH*₂ x2), 1.70-1.50 (m, 6H, PivOCH₂CH₂, *CH*₂CH₂OTBS, (O)CHCH₂CH(OPMB)), 1.43 (CCH₃), 1.25 (m, 6H, PivOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1.23 (CCH₃) 1.19 (s, 9H, C(CH₃)₃ Piv), 0.99 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H, *CHCH*₃), 0.89 (s, 9H, C(CH₃)₃ TBS), 0.04 (s, 6H, SiCH₃).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ 178.6 (CO Piv), 159.4 (*Ar*), 132.6 (HC=), 131.0 (*Ar*), 129.4 (*Ar*), 127.2 (=CH), 113.8 (*Ar*), 107.4 (OCO), 81.9 (CH₃CHCHO), 74.4 (CHOPMB), 73.4 ((PMB)CHCH₂CH), 70.7 (OCH₂Ar), 64.4 (CH₂OPiv), 59.8 (CH₂OTBS), 55.3 (OCH₃), 38.7 (C(CH₃)₃ Piv), 37.0 (CH₂CH₂OTBS), 34.1 (=CHCH₂CH), 33.1 (CHCH₃), 32.5 (CHCH₂CH₂(OPMB)), 29.7 (CH₂) 29.4 (CH₂), 28.3 (CCH₃), 28.6 (CH₂), 28.4 (CCH₃), 27.2 (C(CH₃)₃ Piv), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 25.8 (CH₂), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 13.7 (CH₃), -5.2 (SiCH₃).

IR (ATR) ν 2929, 1729, 1514, 1461, 1249, 1158, 1091, 837, 775.

HRMS ES *m/z* (M+Na)⁺ : Calcd C₃₉H₆₈NaO₇Si 699.463, found 699.458.

(7*S*,8*S*,10*S*)-10-((4*R*,5*S*)-5-((*S*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy)-2-((4-methoxybenzyl)-oxy)-butyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-7,8-dihydroxyundecyl pivalate (III.173**)**



AD-mix α (31 mg) and $CH_3SO_2NH_2$ (2 mg) were added to a solution of alkene **III.172** (16 mg, 0.022 mmol, 1 equiv.) in *t*-BuOH/ H_2O (0.5/0.5 mL) at RT and the reaction was stirred at RT 6 days. The reaction was stopped by addition of sodium sulfite and the yellow color disappeared. Aqueous phase was extracted three times with EtOAc, the organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtrated and evaporated. The crude was purified by chromatography (EtOAc/Cyclohexane 1/4) affording the *trans* 1,2-diol as a mixture of diastereoisomers (1/4.7) **III.173**.

Incolor oil

Yield: 75% (12.0 mg, 0.017 mmol)

R_f: 0.05 (EtOAc/Cyclohexane 1/3)

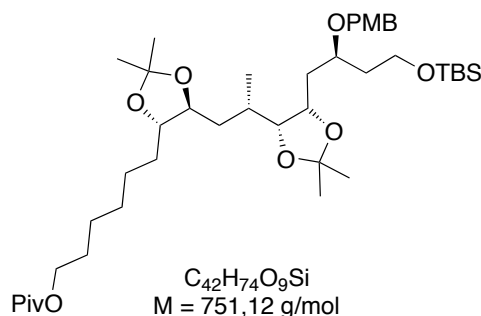
[α]²⁵_D: -19.1 ° (c = 0.45 in $CHCl_3$)

¹H NMR (300 MHz) ($CDCl_3$) δ 7.01 (A₂B₂, $J_{AB} = 8.7 \text{ Hz}$, $\Delta\nu = 109.7 \text{ Hz}$, 4H, PMB), 4.40 (AB, $J_{AB} = 11.1 \text{ Hz}$, $\Delta\nu = 25.9 \text{ Hz}$, 2H, CH_2Ar), 4.17 (m, 1H, $(CH_3)CHCH(O)$) 4.09 (t, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 2H, CH_2OPiv), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.68 (m, 4H, CH_2OTBS , $CHCH_2CHOPMB$), 3.48 (m, 1H, $CHOH$), 3.27 (m, 1H, $CHOH$), 2.05-1.55 (m, 11H, $CHCH_3$, $C(OH)CH_2 \times 2$, $PivOCH_2CH_2$, CH_2CH_2OTBS , $(O)CHCH_2CH(OPMB)$), 1.40 (CCH_3), 1.25 (m, 6H, $PivOCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$), 1.20 (CCH_3) 1.14 (s, 9H, $C(CH_3)_3 Piv$), 1.00 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 3H, $CHCH_3$), 0.84 (s, 9H, $C(CH_3)_3 TBS$), 0.00 (s, 6H, $SiCH_3$).

¹³C NMR (75 MHz) ($CDCl_3$) δ 178.8 (CO Piv), 159.2 (*Ar*), 131.9 (*Ar*), 129.4 (*Ar*), 113.8 (*Ar*), 107.8 (OCO), 82.5 (CH_3CHCHO), 75.3 ($CHOPMB$), 74.5 ((PMBO) $CHCH_2CH$), 73.35 (CH_3CHCH_2CH), 71.88 (CH_3CHCH_2CHCH), 70.6 (OCH_2Ar), 64.4 (CH_2OPiv), 59.8 (CH_2OTBS), 55.3 (OCH_3), 38.80 ($C(CH_3)_3 Piv$), 38.0 (CH_2CH_2OTBS), 37.1 (CH_2), 33.6 (CH_2), 29.7 (CH_2) 29.4 ($CHCH_3$), 29.3 (CH_2), 28.3 (CCH_3), 28.6 (CH_2), 28.1 (CCH_3), 27.3 ($C(CH_3)_3 Piv$), 26.0 ($SiC(CH_3)_3$), 25.6 (CH_2), 18.3 ($SiC(CH_3)_3$), 16.1 (CH_3), -5.2 ($SiCH_3$).

IR (ATR) ν 3445, 2931, 2857, 2324, 1728, 1514, 1463, 1249, 1158, 1093, 1039, 836, 776.

6-((4*S*,5*S*)-5-((*S*)-2-((4*R*,5*S*)-5-((*S*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy)-2-((4-methoxybenzyl)-oxy)-butyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-propyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-hexyl pivalate (III.174**)**



To a solution of **III.173** (9.0 mg, 0.012 mmol, 1 equiv.) in acetone (1 mL) were added PPTS (0.3 mg, 0.001 mmol, 0.1 equiv.) and 2,2-DMP (15 μ L, 0.12 mmol, 10 equiv.) at room temperature. The reaction was stirred 12 hours and hydrolyzed with a satd. solution of NaHCO_3 . The aqueous phase was extracted three times with EtOAc, and the organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtrated and concentrated. The crude was purified by chromatography (EtOAc/Cyclohexane 1/9) affording the compound **III.174**.

Colorless oil

Yield: 85% (8.0 mg, 0.010 mmol)

R_f: 0.48 (EtOAc/Cyclohexane 1/4)

[α]^{25_D}: -0.13 ° (c = 0.15 in CHCl_3)

¹H NMR (300 MHz) (CDCl_3) δ 7.05 (A₂B₂, $J_{AB} = 8.7 \text{ Hz}$, $\Delta\nu = 118.5 \text{ Hz}$, 4H, PMB), 4.44 (AB, $J_{AB} = 11.1 \text{ Hz}$, $\Delta\nu = 39.9 \text{ Hz}$, 2H, CH_2Ar), 4.17 (m, 1H, $(\text{CH}_3)\text{CHCH}(\text{O})$), 4.04 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H, CH_2OPiv), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.76-3.55 (m, 5H, CH_2OTBS , $\text{CHCH}_2\text{CHOPMB}$, CHO), 3.46 (m, 1H, CHO), 2.05-1.55 (m, 11H), 1.44 (s, 3H, CH_3), 1.36 (s, 3H, CH_3), 1.35 (s, 3H, CH_3), 1.32 (s, 3H, CH_3), 1.25 (m, 6H, $\text{PivOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.19 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ Piv), 1.04 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3H, CHCH_3), 0.88 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ TBS), 0.00 (s, 6H, SiCH_3).

¹³C NMR (75 MHz) (CDCl_3) δ 178.6 (CO Piv), 159.1 (Ar), 131.1 (Ar), 129.3 (Ar), 113.7 (Ar), 108.1 (OCO), 107.5 (OCO), 82.5 (CH_3CHCHO), 81.3 ($\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}$), 77.2 ($\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CHCH}$), 74.6 (CHOPMB), 73.5 ((PMBO) CHCH_2CH), 70.4 (OCH_2Ar), 64.3 (CH_2OPiv), 59.9 (CH_2OTBS), 55.3 (OCH_3), 38.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$ Piv), 37.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 37.2 (CH_2), 33.6 (CH_2), 32.5 (CH_2), 31.9 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.4 (CHCH_3), 29.3 (CH_2), 28.9 (CCH_3), 28.6 (CH_2), 28.1 (CCH_3), 27.4 (CH_3), 27.3 (CH_3), 27.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$ Piv), 26.10, 26.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.9, 25.7 (CH_2), 18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 16.1 (CH_3), 14.1 (CH_3), -5.2 (SiCH_3).

IR (ATR) ν 2927, 2855, 1730, 1514, 1462, 1248, 1157, 1093, 836, 775.

HRMS ES m/z ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ : Calcd $\text{C}_{42}\text{H}_{74}\text{NaO}_9\text{Si}$ 773.499, found 773.497.

Annexe

Nouvelles conditions de déprotection d'éthers de *para*-méthoxybenzyle

La gestion des groupements protecteurs est un des problèmes clefs de toute synthèse multi-étapes et les chimistes sont toujours avides soit de nouveaux groupements protecteurs, soit de nouvelles conditions de mises en place et de déprotections sélectives les plus douces possibles. Nombre de ces conditions ont été développées à partir de problèmes de chimio- et ou de régiosélectivité non planifiés au départ d'une synthèse totale. Ainsi, nos travaux synthétiques sur l'AM3 nous ont amené à mettre en évidence de nouvelles conditions de déprotection des éthers *para*-méthoxybenzyles et ainsi de capitaliser une réaction secondaire inattendue.

Le groupement *para*-méthoxybenzyle est un groupement protecteur d'alcools très répandu de part sa stabilité vis-à-vis d'un large panel de conditions réactionnelles et parce qu'il peut être introduit facilement dans les conditions de Williamson²⁸⁸ et clivé sélectivement en présence d'éthers de benzyle non substitués.

Habituellement, les éthers *para*-méthoxybenzyles sont déprotégés dans des conditions oxydantes par action du DDQ,²⁸⁹ ou du CAN.²⁹⁰ Très récemment la déprotection sélective d'éther *para*-méthoxybenzyles par catalyse photoredox a été mise au point.²⁹¹ Bien que les éthers *para*-méthoxybenzyles soient relativement stables en milieu acide, ils peuvent être clivés en présence d'acides forts comme par exemple, l'acide trifluoroacétique avec ou sans anisole dans le CH₂Cl₂,^{292a} l'acide trifluoroacétique ou méthanesulfonique en présence de 1,3-diméthoxybenzène dans le toluène,^{292b} ou l'acide triflique (0,5 équiv.) également en présence de diméthoxybenzène dans CH₂Cl₂,²⁹³ mais aussi par combinaison d'un acide de Lewis avec un acide faible comme AlCl₃-EtSH, MgBr₂-Me₂S, CeCl₃.7H₂O-NaI, SnCl₄-PhSH, NaCNBH₃-BF₃.Et₂O, ZrCl₄-CH₃CN ou enfin TMSCl-SnCl₂-anisole.²⁹⁴

Comme présenté dans le chapitre III, la réduction du sulfoxyde **III.94** en thioéther correspondant par action d'un excès de bromure de *tert*-butyle dans le chloroforme à reflux²⁹⁵ a été accompagnée de la déprotection du groupement *para*-méthoxybenzyle pour conduire au diol **III.100** (Schéma 236).

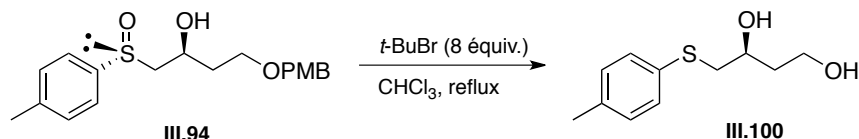


Schéma 236 : Déprotection inattendue de l'éther *para*-méthoxybenzyle

²⁸⁸ Wutz, P.G/M. dans *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, ed. L.A. Paquette, John Wiley and Sons, New York, vol.5, p 3326 et p 3329.

²⁸⁹ Horita, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **1986**, *42* (11), 3021-3028.

²⁹⁰ Johansson, R.; Samuelsson, B. *J. Chem., Perkin Trans. 1*, **1984**, 2371

²⁹¹ Tucker, J. W.; Narayanam, J. M. R.; Shah, P. S.; Stephenson, C. R. *J. Chem. Commun.* **2011**, *47* (17), 5040-5042.

²⁹² a) Hodgetts, K. J.; Wallace, T. W. *Synth. Commun.* **1994**, *24* (8), 1151-1155 ; De Medeiros, E. F.; Herbert, J. M.; Taylor, R. J. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, (11), 2725-2730. ; b) Davidson, J. P.; Sarma, K.; Fishlock, D.; Welch, M. H.; Sukhtankar, S.; Lee, G. M.; Martin, M.; Cooper, G. F. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14* (2), 477-480.

²⁹³ Jung, M. E.; Koch, P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (46), 6051-6054

²⁹⁴ Bouzide, A.; Sauvé, G. *Synlett* **1997**, 1153-1154 ; Srikrishna, A.; Viswajanani, R.; Sattigeri, J. A.; Vijaykumar, D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (18), 5961-5962.

²⁹⁵ Tenca, C.; Dossena, A.; Marchelli, R.; Casnati, G. *Synthesis* **1981**, (2), 141-142.

Ces conditions de déprotection des éthers *para*-méthoxybenzyliques n'étant pas décrites dans la littérature, il nous a semblé intéressant d'examiner d'un peu plus près cette réaction et d'en déterminer les conditions optimales et le champ d'application. Les conditions initiales étant relativement douces, nous pouvions nous attendre à avoir en main une nouvelle réaction de déprotection des éthers de *para*-méthoxybenzyle compatible avec les fonctions sensibles en milieu acide.

Nous avons alors décidé de réaliser la mise au point des conditions opératoires tout d'abord sur un éther de *para*-méthoxybenzyle primaire **A.1** dérivé du *n*-dodécanol (Schéma 237).

Lors de ces essais de déprotection, nous avons modifié la plupart des paramètres de la réaction, notre point de départ étant les conditions de réduction du sulfoxyde **III.94** dans les conditions de la littérature à savoir 8 équivalents de bromure de *tert*-butyle dans le chloroforme à reflux (entrée 6, tableau 14). Les résultats sont consignés dans le Tableau 14 :

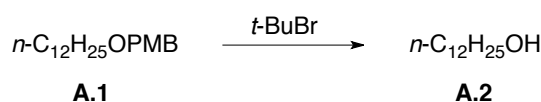


Schéma 237 : Réaction de déprotection de **A.1**

Entrée	<i>t</i> -BuBr Équiv.	Solvant	Temps de réaction	Température	Rdt
1	8	CH ₃ CN	12h	t.a.	15%
2	8	DMF	12h	t.a.	12%
3	8	Et ₂ O	12h	Reflux	0%
4	8	DCM	12h	Reflux	20%
5	20	/	12h	Reflux	3%
6	8	CHCl ₃	12h	40°C	20%
7	8	CH ₃ CN	12h	Reflux	77%
8	8	CH ₃ CN	72h	Reflux	50%
9	8	DMF	12h	40°C	12%
10	5	CH ₃ CN	12h	Reflux	70%
11	5	CH ₃ CN	36h	Reflux	60%
12	2	CH ₃ CN	12h	Reflux	70%
13	1,1	CH ₃ CN	1h	Reflux	92%
14	0,5	CH ₃ CN	1h	Reflux	30%

Tableau 14 : Mise au point des conditions de déprotection sur l'éther **A.1**

Il ressort de ces résultats que :

- Les rendements sont faibles voir nuls dans les cas de l'utilisation comme solvant du diéthyl éther (entrée 3), du dichlorométhane (entrée 4), du diméthylformamide (entrées 2 et 9) et du chloroforme (entrée 6) pour lequel nous nous attendions à une bien meilleure conversion compte tenu du résultat du schéma 237. L'acétonitrile est clairement le solvant qui donne de meilleurs résultats.

- Dans l'acétonitrile, de meilleurs rendements sont obtenus lorsque la réaction est menée à reflux du solvant plutôt qu'à 25 °C, 77% contre 15% (entrées 1 et 7).
- Dans l'acétonitrile, une quantité proche de la stoechiométrie (1,1 équiv.) en bromure de *tert*-butyle est suffisante et donne le meilleur rendement en alcool **A.2**, 92% (entrée 13). L'addition substoechiométrique de réactif (0,5 équiv.) mène à un mélange de plusieurs produits dont 30% d'alcool **A.2**.
- Le temps de réaction optimum est de 1 heure, au delà un produit secondaire non déterminé apparaît au cours du temps faisant chuter le rendement (entrées 7 et 8, ainsi que 10 et 11 puis 13).

Ainsi, les meilleures conditions de déprotection du dérivé **A.1** sont 1,1 équiv. de bromure de *tert*-butyle, dans l'acétonitrile à reflux pendant 1h (avec suivi CCM).

Ces conditions ont été validées avec un éther secondaire **A.3** dérivé du décane-2-ol et un éther tertiaire **A.5** dérivé de l'adamantane-1-ol (Schéma 238). Les alcools correspondants **A.4** et **A.6** sont respectivement isolés quantitativement et avec 91% de rendement.

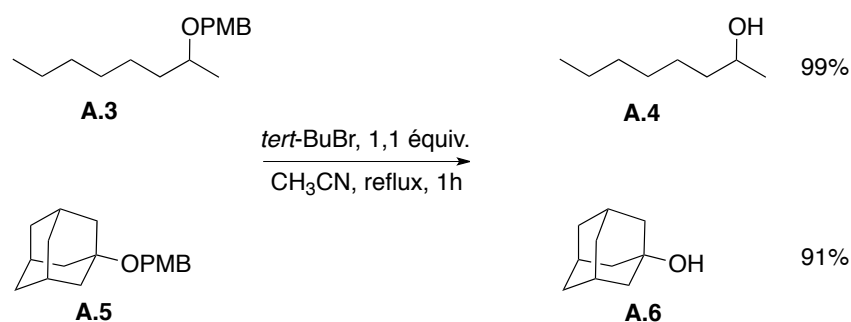


Schéma 238 : Applications des conditions mises au point sur un éther secondaire **A.3** et tertiaire **A.5**

Nous avons voulu vérifier dans un deuxième temps si les conditions mises au point étaient compatibles avec un alcool secondaire encombré comme **A.7** dérivé du (-)-menthol et des substrats possédant un centre stéréogène racémisable en conditions acides comme **A.9** et **A.11**. Les résultats sont consignés dans le schéma 239.

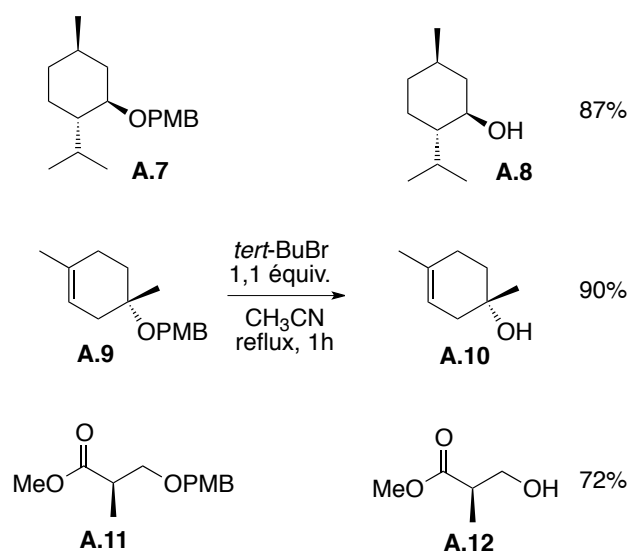


Schéma 239 : Déprotection d'éthers de *para*-méthoxybenzyle énantiomériquement purs encombrés ou possédant un centre stéréogène racémisable

La conversion en alcool est pour les trois substrats bonne à excellente et on note une rétention de configuration lors de la déprotection des ethers **A.7**, **A.9** et **A.11**.

Nous avons ensuite tenté la déprotection d'éther de *para*-méthoxybenzyle sur des substrats fonctionnalisés tels que **A.13**, **A.15** et **A.17** (Schéma 240).

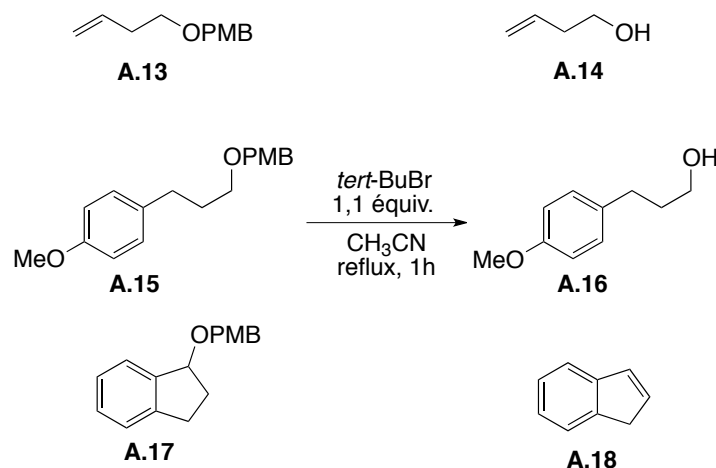


Schéma 240 : Déprotection d'éthers de *para*-méthoxybenzyle de substrats fonctionnalisés.

L'éther **A.13** possédant une double liaison terminale ou un groupement *para*-méthoxy-phenyl **A.15** sont déprotégés sélectivement pour conduire aux alcools correspondants **A.14** et **A.16** avec d'excellents rendements respectivement de 93 et 98%. En revanche, dans le cas de l'éther dérivé du 1-indanole **A.17**, l'action du bromure de *tert*-butyle conduit à la formation quantitative de l'indène résultant d'une élimination **A.18** (Schéma 240).

Enfin, nous avons testé la déprotection chimiosélective d'un éther de *para*-méthoxybenzyle primaire ou secondaire en présence d'un alcool ou d'une amine différemment protégés. Les résultats sont consignés dans le tableau 15.

Concernant la déprotection des éthers de PMB primaires possédant un autre alcool primaire protégé, des rendements très intéressants ont été obtenus avec l'acétonide, 88% (entrée 1), pourtant sensible en milieu acide, l'acétate, 76% (entrée 2), le benzyle, 88% (entrée 6) et le TBDPS, 85% (entrée 4) qui donnent quantitativement les alcools correspondants. Dans le cas du TBS, plus sensible en milieu acide, la sélectivité est moins bonne et on observe 50% du produit de déprotection de l'éther de PMB et 25% d'éther de PMB désilylé (entrée 3). Enfin, la présence du groupement MOM n'est pas compatible avec nos conditions puisqu'on observe dans la formation du diol (entrée 5).

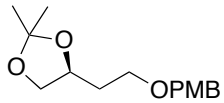
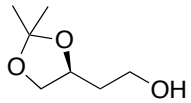
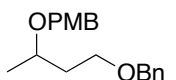
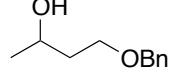
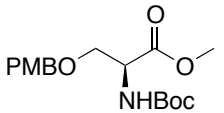
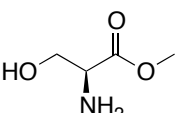

Entrée	Composés	Produits	Rdt	Remarque
1			88%	/
2	AcO(CH ₂) ₅ OPMB	AcO(CH ₂) ₅ OH	76%	/
3	TBSO(CH ₂) ₅ OPMB	TBSO(CH ₂) ₅ OH	50%	25% HO(CH ₂) ₅ OPMB
4	TBDPS(CH ₂) ₅ OPMB	TBDPS(CH ₂) ₅ OH	85%	/
5	MOMO(CH ₂) ₅ OPMB	HO(CH ₂) ₅ OH	Échec	/
6	BnO(CH ₂) ₅ OPMB	BnO(CH ₂) ₅ OH	88%	/
7			89%	/
8	BocHN(CH ₂) ₄ OPMB	H ₂ N(CH ₂) ₄ OH	/	Double déprotection
9			/	Double déprotection
10		/	/	Composé de départ

Tableau 15 : Essais de déprotection d'éthers de PMB en présence d'un alcool ou d'une amine différemment protégés. Revoir le tableau

La déprotection des éthers de PMB secondaires possédant un autre alcool primaire protégé ont donné des résultats plus mitigés puisque seul celui ayant un éther de benzyle a donné une déprotection sélective (entrée 7). La présence

d'alcools primaires protégés par un TBS, un TBDPS, un MOM, un THF ont conduit au diol sans aucune sélectivité.

La présence d'une amine protégée par un *tert*-butylcarbonyloxy (Boc) n'est pas non plus compatible puisque dans les deux cas étudiés, l'aminoalcool est isolé quantitativement (entrées 8 et 9).

Etant donné que lors de l'étude de déprotection des éthers primaire **A.1** et secondaire **A.3**, le suivi par ccm montrait un avancement de réaction au cours du temps relativement proche, voire même plus important dans le cas de l'éther secondaire **A.3**, nous avons préparé le diéther **A.19**. Ce dernier a été placé en présence d'1,1 équivalent de bromure de *tert*-butyle dans l'acétonitrile à reflux pendant une heure pour réaliser une déprotection compétitive et voir si une régiosélectivité pouvait être observée (Schéma 241). Les résultats n'indiquent pas de sélectivité primaire/secondaire dans ces conditions de déprotection. Nous avons parallèlement placé un équivalent de chaque éther **A.1** et **A.3** dans les mêmes conditions et là encore nous constatons la déprotection totale de l'alcool secondaire et à hauteur de 50% pour l'alcool primaire.

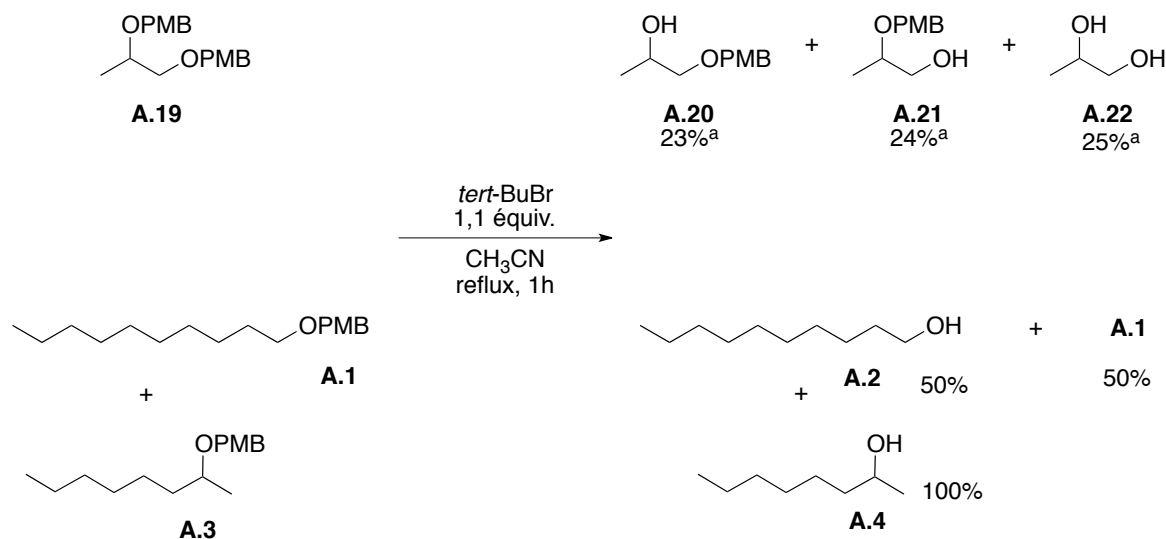


Schéma 241 : Déprotections compétitives d'éthers de *para*-méthoxybenzyle primaires et secondaires. a) conversions mesurées en GC.

Les différentes sélectivités observées précédemment laissent à penser que la réaction de déprotection s'effectue sous catalyse acide, suffisamment douce pour ne pas hydrolyser un acétone par exemple.

Dans ce cadre, nous avons réalisé les deux réactions décrites dans le schéma 7. La première a consisté à réaliser la déprotection de l'éther **A.3** en présence de 1,8-bis(diméthylamino)naphthalène qui a les propriétés de capter les protons et la déprotection de l'éther **A.23** possédant une fonction époxyde susceptible de réagir en présence d'acide.

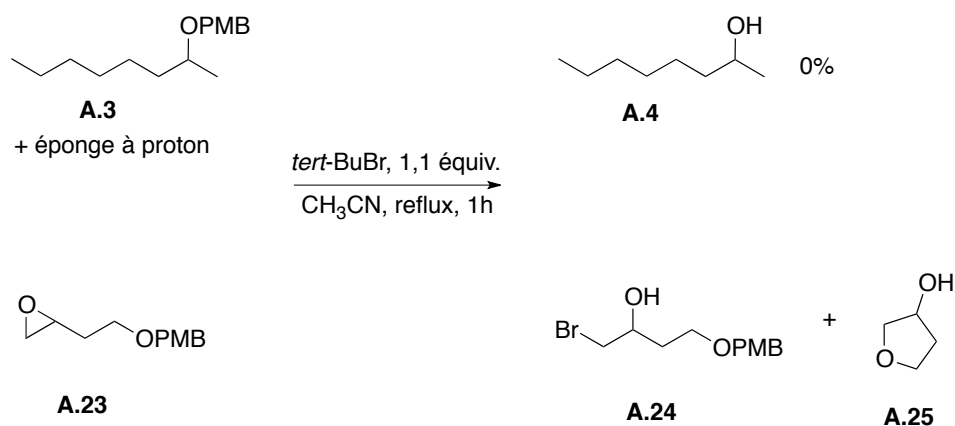


Schéma 242 : Déprotections de l'éther de *para*-méthoxybenzyle A.3 en présence d'un équivalent d'éponge à proton et de l'éther de *para*-méthoxybenzyle A.23

Les deux expériences vont dans le sens d'une catalyse acide puisque la présence de l'éponge à proton bloque la réaction de déprotection et que les deux produits **A.24** et **A.25** formés à partir de **A.23** résulte probablement de l'action de HBr sur l'époxyde. Le produit **A.25** peut soit venir d'une substitution nucléophile de la bromhydrine par l'alcool terminal ou plutôt par attaque 5-exo-tet de ce dernier sur l'époxyde protoné.

L'hypothèse de la catalyse acide est confortée par le résultat de l'entrée 10 du tableau 15 pour lequel l'amine tertiaire joue le rôle de base et bloque ainsi la réaction de déprotection. Ce dernier résultat peut être utile en cas de déprotection sélective d'un éther de *para*-méthoxybenzyle en présence d'une amine secondaire protégée par un PMB.

Il faut noter également que lors de la déprotection, le suivi ccm montre la formation d'un produit apolaire dont le R_f est comparable à celui du bromure de benzyle qui est ensuite hydrolysé en alcool benzylique après le traitement (solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium) de la réaction.

L'origine de l'acide catalysant la réaction de déprotection peut être simplement la formation d'HBr et d'isoprène lorsqu'on place le bromure de *tert*-butyle à reflux dans l'acétonitrile. Ce solvant polaire stabilise la formation du carbocation par rupture de la liaison C-Br et n'ayant pas de nucléophile fort dans le milieu, le bromure (**I**, voie A) ou le substrat (**I**, voie B) joue le rôle de base dans une élimination E1 pour générer l'isobutène et HBr (**I**, voie A) ou l'isobutène et le substrat protoné (**I**, voie B) (schéma 243). Le substrat protoné dans les deux cas subit une S_N1 donnant l'alcool et le bromure de *para*-méthoxybenzyle (Voies A et B). La voie **II** considère que l'éther de *para*-méthoxybenzyle est suffisamment nucléophile pour réagir en S_N1 avec le réactif *t*-BuBr puis après élimination de l'isobutène et une nouvelle substitution de type S_N1 conduit finalement aux mêmes intermédiaires à savoir l'alcool déprotégé et le bromure de *para*-méthoxybenzyle.

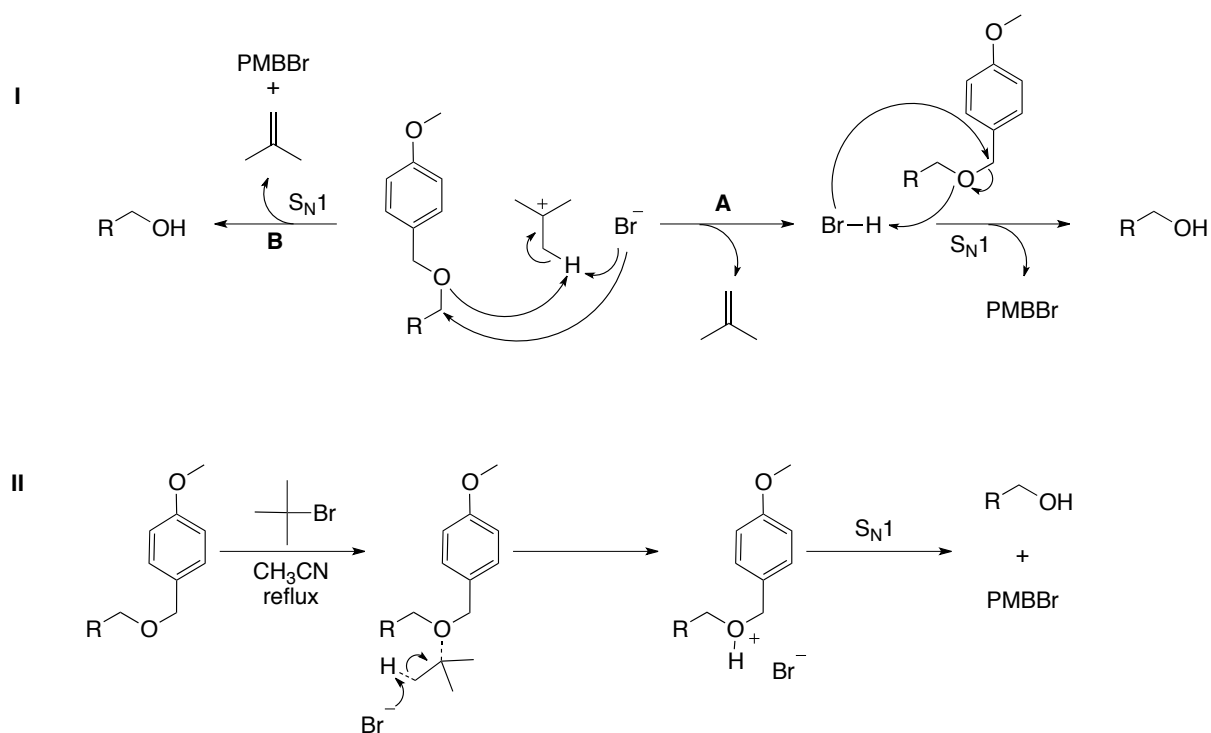


Schéma 243 : Origines possibles de la catalyse acide lors de la déprotection des éthers de *para*-méthoxybenzyle par *t*-BuBr dans l'acétonitrile.

Cette étude méthodologique nous a alors permis de mettre au point une nouvelle réaction de déprotection des éthers de *para*-méthoxybenzyle dans des conditions relativement douces. Malgré quelques limites de sélectivité, l'action du bromure de *tert*-butyle permet la déprotection des éthers de *para*-méthoxybenzyle et a montré une orthogonalité très prometteuse envers l'éther benzylique ou les acétonides.

**Communications et publications
scientifiques**

Communication par affiche

Rival, N.; Hanquet, G.; Colobert F.
Vers la synthèse totale de l'amphidinol-3
Grand-Est, mai 2010, Strasbourg (France)

Rival, N.; Hanquet, G.; Colobert F.
Towards the total synthesis of the amphidinol-3
JCO, septembre 2010, Strasbourg (France)

Rival, N.; Hanquet, G.; Colobert F.
Towards the total synthesis of the amphidinol-3
BAYER, août 2011, Cologne (Allemagne)

Communication orale

Rival, N.; Hanquet, G.; Colobert F.
Vers la synthèse totale de l'amphidinol-3
Grand-Est, mai 2010, Strasbourg (France)

Rival, N.; Hanquet, G.; Colobert F.
Vers la synthèse totale de l'amphidinol-3
Midi jeune chercheur, janvier 2011, Strasbourg (France)

Rival, N.; Hanquet, G.; Colobert F.
Vers la synthèse totale de l'amphidinol-3
SECO48, mai 2011, Agde (France)

Publication scientifique

Rival, N.; Hazelard, D.; Hanquet, G.; Kreuzer, T.; Bensoussan, C.; Reymond, S.; Cossy, J.; Colobert, F. *Org. Biomol. Chem.* **2012**.

Nicolas RIVAL

Vers la synthèse totale de l'amphidinol-3

Résumé

Les amphidinols sont une nouvelle classe de molécules naturelles de type polycétide dont l'amphidinol-3 est la seule molécule possédant sa structure entièrement établie. L'amphidinol-3 exhibe les meilleures activités biologiques de cette famille, principalement antifongique et hémolytique.

La synthèse du fragment C17-C30 a été le premier objectif de ces travaux de thèse. Cette synthèse est basée sur l'utilisation du *para*-tolylsulfoxyde comme auxiliaire de chiralité et d'un bromoallylsilane comme corps central. Tous les centres asymétriques sont contrôlés avec de très hauts rapports diastéréomériques à l'exception de la configuration du méthyle en C23. La non-maîtrise de ce centre, ainsi que des difficultés probables de couplage nous ont obligés à repenser notre stratégie.

Suite au changement rétrosynthétique, la synthèse du fragment C13-C29 a été réalisée. L'étape clef de cette voie synthétique est alors le couplage entre l'anion lithié d'un dérivé de 1,3-dithiane avec un aldéhyde α -branché. Après de nombreux ajustements de groupements protecteurs, le fragment C13-C29 est obtenu avec tous ses centres asymétriques maîtrisés.

Mots clés : synthèse totale asymétrique, sulfoxydes chiraux, 1,3-dithiane

Résumé en anglais

Amphidinols are a new class of polyketide extracted from dinoflagellates and exhibit promising biological activities, such as antifungal and hemolytic. The amphidinol-3 is the only amphidinol possessing its fully elucidated structure and is the most biologically potent.

The C17-C30 fragment is the first goal of our research. The synthesis is based on sulfoxide as chiral auxiliary and on a bromoallylsilane as bifunctional central core. All stereogenic centers are fully controlled with high diastereomeric ratios except the one bearing a methyl in C23 position. The lack of selectivity during the hydrogenation affording the C23 stereogenic center and plausible failures of fragment couplings force us to explore a new retrosynthesis.

Our second goal is the synthesis of C13-C29 fragment. The new strategy is based on a coupling between a 1,3-dithiane derivative and an α -branched aldehyde. After protecting group optimization, the C13-C29 fragment is synthesized with all its stereogenic centers fully controlled.

Key words : total asymmetric synthesis, chiral sulfoxide, 1,3-dithiane