



Une approche vers la synthèse des leustroducsines par réaction de nitroso Diels-Alder

Anaïs Mirault Rousseau

► To cite this version:

Anaïs Mirault Rousseau. Une approche vers la synthèse des leustroducsines par réaction de nitroso Diels-Alder. Chimie organique. Université Paris Saclay (COmUE), 2016. Français. NNT : 2016SACLS287 . tel-01616845

HAL Id: tel-01616845

<https://theses.hal.science/tel-01616845>

Submitted on 15 Oct 2017

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.

NNT : 2016SACLS287

THESE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY
PREPAREE A
L'UNIVERSITE PARIS-SUD

ECOLE DOCTORALE N° 571
Sciences chimiques : molécules, matériaux, instrumentation et biosystèmes

Chimie

Par

Madame Anaïs Rousseau

Une approche vers la synthèse des leustroducsines par réaction de nitroso Diels-Alder

Thèse présentée et soutenue à Orsay, le 13 octobre 2016 :

Composition du Jury :

Monsieur Jean-Marie Beau	Professeur, Université Paris-Sud	Président
Madame Janick Ardisson	Professeur, Université Paris Descartes	Rapporteur
Madame Véronique Bellosta	Professeur, ESPCI ParisTech	Rapporteur
Madame Isabelle Gillaizeau	Professeur, Université d'Orléans	Examinatrice
Monsieur Guillaume Vincent	Chargé de recherche, Université Paris-Sud	Examineur
Monsieur Cyrille Kouklovsky	Professeur, Université Paris-Sud	Directeur de thèse

Remerciements

Le travail présenté dans ce manuscrit porte sur la synthèse totale des leustroducsines en utilisant une réaction originale de nitroso Diels-Alder. En premier lieu, je veux remercier les professeurs Janick Ardisson et Véronique Bellosta d'avoir accepté de juger ce travail en tant que rapporteurs. Je souhaite également remercier les professeurs Jean-Marie Beau et Isabelle Gillaizeau, examinateurs de mon jury.

Je tiens bien évidemment à remercier le Professeur Cyrille Kouklovsky de m'avoir accueillie dans son équipe et surtout de m'avoir fait confiance pour développer ce beau projet, de m'avoir laissée proposer mes idées ainsi qu'une grande liberté d'organisation. Merci également d'avoir partagé votre expérience et vos connaissances étendues de la chimie organique et pour vos conseils avisés. J'ai apprécié votre gentillesse et votre patience lorsque la chimie ne se déroulait pas comme prévu, merci de m'avoir permis de vivre ces trois années dans les meilleures conditions possibles.

Je souhaite ensuite bien sûr remercier le Docteur Guillaume Vincent qui a participé conjointement avec Cyrille à mon encadrement. Merci de m'avoir aidée pour mes débuts au laboratoire, tout en me laissant prendre mes marques et de m'avoir laissée libre de m'organiser. Merci également pour nos petites réunions d'équipe tous les trois, qui m'ont été très utiles pour envisager de nouvelles stratégies. Je te remercie aussi pour ta patience et ta disponibilité qui m'ont permis de ne pas hésiter à venir demander conseil en cas de besoin.

Je remercie également toute l'équipe du MS&MT d'avoir contribué à la bonne ambiance pendant ces trois années. Les permanents, les thésards et post-docs ont largement participé à une bonne humeur générale, et je vais essayer de n'oublier personne : Dominique, Valérie, Nicolas, Antoine, Annie, Natacha, Rodolphe, Andrii, Terry, Baby, Pauline, Vincent, Antonin, Raj, Rémy, Yang, Aurélien, Marie et enfin le maître des blagues Didier. Surtout merci d'avoir laissé les chansons Disney pendant la préparation du pot, vous êtes au top ;)

Pour finir, je remercie mon mari. Nous avons débuté notre thèse en même temps et je suis très heureuse que nous ayons pu partager nos bons (et mauvais) résultats. Nous avons eu beaucoup de chance de trouver des laboratoires aussi proches, ces trois années n'auraient pas été les mêmes sans toi.

Table des matières

Liste des abréviations	9
Chapitre I : Bibliographie.....	15
I- Introduction : leustroducsines, phoslactomycines, fostriécine	15
1- Isolement et propriétés biologiques	16
a- Fostriécine	16
b- Phoslactomycines.....	17
c- Leustroducsines	18
2- Synthèses précédentes.....	20
a- Création de l'alcool tertiaire en C-8	21
a1- Désymétrisation enzymatique d'un diol.....	21
a2- Addition organométallique sur une cétone	21
a3- Dihydroxylation et époxydation asymétrique de Sharpless	24
a4- Séquence Reformatsky/Brook/Claisen.....	26
b- Introduction de l'azote	27
c- Formation de la lactone α,β -insaturée	29
c1- Cas des phoslactomycines et leustroducsines	29
c2- Cas des fostriécines	34
d- Conclusion	36
II- Notre stratégie	40
III- La réaction de nitroso Diels-Alder	42
1- Généralités	42
2- Régiosélectivité de la réaction de nitroso Diels-Alder	45
3- Etude préliminaire de la régiosélectivité au laboratoire	46
Chapitre II : Synthèse du fragment dihydrooxazinone des phoslactomycines et leustroducsines	53
I- Version racémique : X= Br.....	53
1- Synthèse de la <i>gem</i> -dibromooléfine 156	53
2- Couplage palladocatalysé de la <i>gem</i> -dibromooléfine 156	54
a- Couplage de Negishi	55
b- Couplage de Suzuki-Miyaura avec le vinyltrifluoroborate.....	56
3- Déprotection de l'alcool.....	58
4- Réaction de nitroso Diels-Alder racémique	58

5- Transformation en dihydrooxazinone	59
a- Passage par une énamine.....	59
b- Transmétallation-oxydation <i>one-pot</i>	61
II- Version racémique : X= OPO(OEt) ₂	63
1- Contexte bibliographique.....	63
2- Synthèse de l'énol	66
3- Oxydation en énone	66
4- Synthèse du diène phosphaté	67
5- Déprotection de l'alcool.....	68
6- Réaction de nitroso Diels-Alder racémique	68
7- Clivage du phosphate d'énol.....	69
a- Premier essai avec du carbonate de potassium	69
b- Essais avec K ₂ CO ₃ sur les cycloadduits protégés	70
c- Essais d'autres conditions de clivage du phosphate.....	70
8- Préparation d'autres diènes phosphatés	73
a- Diène phosphaté protégé par un benzyle	73
b- Diène phosphaté protégé par un triisopropylsilyle	75
III- Version asymétrique	76
1-Etat de l'art.....	76
a- Dérivés nitrosos avec une copule chirale	76
b- Version catalytique asymétrique.....	82
2- Choix de l' α -chloronitroso de Wightman	90
3- Cycloaddition de nitroso Diels-Alder énantiosélective	93
4- Clivage du phosphate d'énol en cétone	95
Chapitre III : Synthèse du fragment lactone des phoslactomycines et leustroducsines	99
I- Etat de l'art : synthèse d'aldols <i>syn</i>	99
1- Généralités	99
2- Aldolisation de Mukaiyama.....	101
3- Aldolisation d'Evans.....	104
3- Modification de l'aldolisation d'Evans par Crimmins.....	108
4- Aldolisation d'Oppolzer.....	110
5- Aldolisation de Masamune	111
6- Utilisation d'aldéhydes α -chiraux	113

7- Utilisation d'acides de Lewis chiraux.....	115
8- Cycloaddition [2+2] de Nelson.....	120
II- Synthèse de la lactone α,β -insaturée.....	121
1- Synthèse de l'aldéhyde silylé.....	122
2- Synthèse du catalyseur de Nelson.....	123
3- Cycloaddition [2+2].....	125
4- Obtention du bromure de butanoyle.....	125
5- Ouverture de la β -lactone.....	126
6- Condensation de Claisen.....	127
7- Fin de synthèse de la lactone α,β -insaturée.....	129
a- Réduction de la cétone.....	129
b- Lactonisation et déshydratation en <i>one-pot</i>	129
III- Préparation de la lactone avant couplage.....	130
1- Détermination de l'excès énantiomérique.....	130
2- Clivage du triméthylsilyle.....	131
3- Transformation de l'alcyne de la lactone 373 en iodure de vinyle.....	132
4- Protection de la lactone en cétal.....	133
5- Transformation de l'alcyne du cétal 82 en iodure de vinyle.....	134
Chapitre IV : Couplage des fragments et suite de la synthèse.....	139
I- Réactions de couplage.....	139
1- Couplage avec la cyclohexanone comme modèle.....	139
a- Réduction de l'alcyne et couplage <i>one-pot</i>	139
b- Addition de l'alcynure sur la cyclohexanone.....	141
c- Réduction stéréosélective de l'alcyne 385	142
d- Protection de la lactone.....	142
e- Réduction de l'alcyne 388	143
f- Reformation de la lactone.....	143
2- Couplage du fragment central et du fragment lactone 373 avec LiHMDS.....	144
3- Couplage du fragment central et du cétal 82 avec LiHMDS.....	146
4- Couplage du fragment central et du iodure de vinyle 14	147
a- Bibliographie succincte sur ce type de couplage.....	147
b- Couplage <i>via</i> un organozincique intermédiaire.....	150
c- Couplage <i>via</i> un organolithien intermédiaire.....	151

d- Couplage <i>via</i> un organocérium intermédiaire.....	154
e- Réduction et couplage en <i>one-pot</i>	156
5- Couplage du fragment central et du cétal 82 avec du butyllithium	158
6- Réduction de l'alcyne 394	159
II- Avancées vers la synthèse des produits naturels	159
1- Oxydation directe du cétal 409	160
2- Formation de la lactone 417 en deux étapes	161
a- Clivage du méthoxy	161
b- Oxydation de l'hémicétal 418	162
3- Clivage de la liaison N-O.....	169
a- Hexacarbonyle de molybdène	169
b- Monochlorure de titanocène	170
c- Amalgame d'aluminium.....	171
d- Zinc en milieu acide.....	172
e- Indium	173
f- Iodure de samarium	174
III- Détermination de la configuration absolue en C-8	176
Conclusion et perspectives	183
Partie expérimentale.....	191
I- Généralités	191
II- Synthèse du fragment dihydrooxazinone	192
III- Synthèse du fragment lactone	216
IV- Réactions de couplage et suite.....	227
Bibliographie.....	235

Liste des abréviations

(aq)	Aqueux
°C	Degré Celsius
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonane
Å	Ångström
Ac	Acétyle
acac	Acétylacétonate
ADP	Adénosine diphosphate
AL	Acide de Lewis
All	Allyle
Alloc	Allyloxy-carbonyle
AOM	<i>p</i> -Anisyloxy-méthyle
APTS	Acide <i>p</i> -toluènesulfonique
Ar	Aryle
ATP	Adénosine triphosphate
BINAL-H	Hydruure de 2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphtyllithium aluminium
BINAP	2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
Boc	<i>tert</i> -Butoxy-carbonyle
Bn	Benzyle
Bu	Butyle
Bz	Benzoyle
c	Concentration
CAN	Nitrate d'ammonium cérique
Cbz	Carboxybenzyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
Cp	Cyclopentadiényle
CSA	Acide camphre-sulfonique
CSF	Facteur de stimulation de colonies
Cy	Cyclohexyle
DAIB	Diacétate d'iodobenzène
dba	Dibenzylidèneacétone
DCM	Dichlorométhane
de	Excès diastéréoisomérique

Liste des abréviations

DEAD	Azodicarboxylate de diéthyle
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité
(DHQD) ₂ -AQR	(Anthraquinone-1,4-diyl) diéther d'hydroquinidine
(DHQD) ₂ PHAL	1,4-Phthalazinediyl diéther d'hydroquinidine
(DHQD) ₂ PYR	2,5-Diphényl-4,6-pyridinyl diéther d'hydroquinidine
DIAD	Azodicarboxylate de diisopropyle
DIBAL	Hydruure de diisobutylaluminum
DIEA	Diisopropyléthylamine
DIPT	Diisopropyl tartrate
DMAP	Diméthylaminopyridine
DMB	Diméthoxybenzyle
DME	Diméthoxyéthyle
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMP	Diméthoxyphényle
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DPPA	Azoture de diphénylphosphoryle
dppf	Diphénylphosphinoferrocène
dr	Ratio diastéréoisomérique
ee	Excès énantiomérique
Et	Ethyle
éq	Equivalent
h	Heure
HMDS	Hexaméthylidisilazane
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HRMS	Spectrométrie de masse haute résolution
Ipc	Isopinocampheyl
<i>i</i> -Pr	Isopropyle
j	Jour
LDA	Diisopropylamidure de lithium
M	Molarité
MAD	Bis(2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylphénoxy)méthylaluminium
Maj.	Majoritaire
Me	Méthyle

Liste des abréviations

min	Minute
MOM	Méthoxyméthyle
Ms	Mésyle
MTBE	Méthyl <i>tert</i> -butyl éther
NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimide
NMO	Oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
Nu	Nucléophile
PCC	Chlorochromate de pyridinium
PDC	Dichromate de pyridinium
Pent	Pentyle
Pf	Point de fusion
Ph	Phényle
Piv	Pivaloyle
PMB	<i>p</i> -Méthoxybenzyle
PMP	<i>p</i> -Méthoxyphényle
PP	Protéine phosphatase
PPTS	<i>p</i> -Toluènesulfonate de pyridinium
PROPHOS	Dithiophosphate de <i>O</i> -éthyle et de <i>S,S</i> -dipropyle
Py	Pyridine
quant.	Quantitatif
Rdt	Rendement
Red-Al [®]	Hydruure de sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminium
Rf	Facteur de rétention
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
<i>s</i> -Bu	<i>sec</i> -Butyle
salen	<i>N,N'</i> -Ethylènebis(salicylimine)
SEGPPOS	4,4'-Bi-1,3-benzodioxole-5,5'-diylbis(diphénylphosphane)
T	Température
t	Temps
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyle
T _{amb}	Température ambiante
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyle
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium

Liste des abréviations

TBAI	Iodure de tétrabutylammonium
TBHP	Hydroperoxyde de <i>tert</i> -butyle
TBS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
TDA	Tris[2-(2-méthoxyéthoxy)éthyl]amine
TEMPO	(2,2,6,6-Tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl
TES	Triéthylsilyle
Tf	Trifluorométhanesulfonyle
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TIPS	Triisopropylsilyle
TMS	Triméthylsilyle
TPAP	Perruthénate de tétrapropylammonium
Tr	Trityle
Ts	Tosyle
TTPU	Triisobutylphosphatane
Walphos	(1 <i>S</i>)-1-[(1 <i>R</i>)-1-(Diphénylphosphino)éthyl]-2-[2-(diphénylphosphino)phényl]ferrocène

Chapitre I

Bibliographie

Chapitre I : Bibliographie

I- Introduction : leustroducsines, phoslactomycines, fostriécine

La régulation de l'activité des protéines, et tous les processus cellulaires qui en découlent (croissance cellulaire, transmission des signaux, division mitotique, apoptose...), se fait principalement *via* leur phosphorylation/déphosphorylation. Cela consiste à transférer/enlever un groupement phosphate sur un acide aminé. Cette modification permet d'activer ou au contraire de désactiver une enzyme ou un récepteur. La phosphorylation est catalysée par des protéines kinases, le donneur de phosphate étant l'ATP, et la déphosphorylation par des protéines phosphatases (Schéma 1).

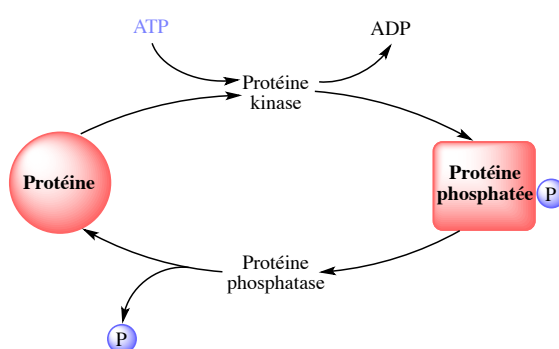


Schéma 1 : Phosphorylation/déphosphorylation d'une protéine

De nombreux cancers ont pour origine un dysfonctionnement de ces enzymes ; c'est pourquoi de multiples recherches portent sur l'inhibition des protéines kinases. Le premier inhibiteur utilisé de cette catégorie contre les tumeurs solides est l'imatinib **1** (Glivec®) (Figure 1), traitement de référence de la leucémie myéloïde chronique.¹ En revanche, peu de recherches sont menées sur les protéines phosphatases (PP), en partie parce qu'il existe peu d'inhibiteurs spécifiques : par exemple, l'acide okadaïque **2** (Figure 1) inhibe de la même façon PP1 et PP2A aux concentrations nécessaires à leur étude biologique.² Cependant, des inhibiteurs spécifiques de PP2A et/ou PP4 existent, et notamment trois familles de substances naturelles isolées de souches de *Streptomyces* : la fostriécine, les phoslactomycines et les leustroducsines.

¹ Boutayeb, S.; Zakkouri, F. Z.; Aitelhaj, M.; Mesmoudi, M.; Boutayeb, A.; Boutayeb, W.; Mrabti, H.; Errihani, H. *Pathol. Biol.* **2012**, *60*, 229–233.

² Usui, T.; Marriott, G.; Inagaki, M.; Swarup, G.; Osada, H. *J. Biochem.* **1999**, *125*, 960–965.

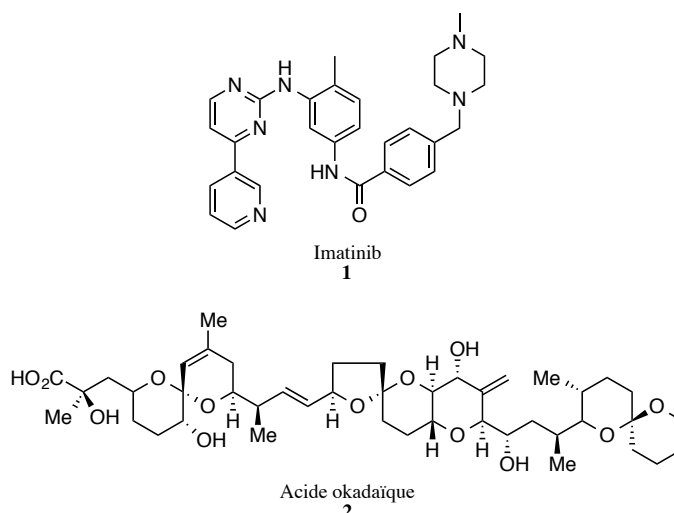


Figure 1 : Structures de l'imatinib et de l'acide okadaïque

1- Isolement et propriétés biologiques

a- Fostriécine

La fostriécine **3** a été extraite de l'actinomycète *Streptomyces pulveraceus* subsp. *fostreus* pour la première fois en 1983.^{3,4} Elle a montré une inhibition de la croissance *in vitro* de cellules de la leucémie lymphocytaire murine L1210 (IC_{50} = 0,21 $\mu\text{g.mL}^{-1}$) et de cellules atteintes d'adénocarcinome du côlon humain HCT-8 (IC_{50} = 2,3 $\mu\text{g.mL}^{-1}$).⁵

Il a été prouvé que la fostriécine inhibait sélectivement les sérine/thréonine protéines phosphatases PP2A (IC_{50} = 1,5 nM) et PP4 (IC_{50} = 3 nM). Après traitement par la fostriécine, une augmentation de cellules tétraploïdes a été observée. Une hypothèse plausible est donc que, PP2A et PP4 étant impliquées dans la régulation du cycle cellulaire, leur inhibition prolonge la durée de la mitose et empêche l'alignement des chromosomes. Ceci a pour effet de bloquer la cytodierèse (séparation des deux cellules) et provoque une accumulation de cellules tétraploïdes qui finissent par mourir.^{6,7} Un autre résultat important est que PP2A étant

³ Tunac, J. B.; Graham, B. D.; Dobson, W. E. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1595–1600.

⁴ Stampwala, S. S.; Bunge, R. H.; Hurley, T. R.; Willmer, N. E.; Brankiewicz, A. J.; Steinman, C. E.; Smitka, T. A.; French, J. C. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1601–1605.

⁵ Leopold, W. R.; Shillis, J. L.; Mertus, A. E.; Nelson, J. M.; Roberts, B. J.; Jackson, R. C. *Cancer Res.* **1984**, *44*, 1928–1932.

⁶ Lewy, D. S.; Gauss, C.-M.; Soenen, D. R.; Boger, D. L. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 2005–2032.

⁷ Theobald, B.; Bonness, K.; Musiyenko, A.; Andrews, J. F.; Urban, G.; Huang, X.; Dean, N. M.; Honkanen, R. E. *Mol. Cancer Res.* **2013**, *11*, 845–855.

impliqué dans la transcription et la régulation du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (HIV-1), son inhibition par la fostriécine diminue la croissance du virus.⁸

Les éléments structuraux nécessaires à l'activité de la fostriécine envers PP2A/4 ont pu être identifiés et il apparaît que le groupement phosphate est essentiel puisqu'il interagit avec un site métallique dinucléaire de l'enzyme. De plus, le méthyle et l'alcool en C-8 servent de mime de la phosphothréonine qui est un substrat connu. La lactone α,β -insaturée a également un rôle important puisqu'elle constitue un site électrophile avec lequel le thiol de la cystéine 269 peut réagir par addition conjuguée. Le segment comportant la suite de trois insaturations est hydrophobe et peut donc interagir avec la partie hydrophobe du site actif. En ce qui concerne l'alcool secondaire, il forme une liaison hydrogène avec l'arginine 214. Quant à l'alcool primaire, aucun rôle ne lui a été attribué (Figure 2).⁹

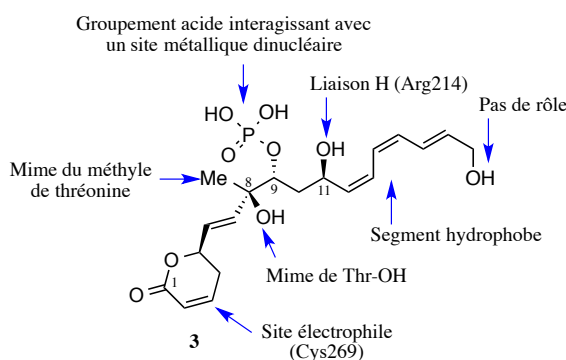


Figure 2 : Relations structure-activité de la fostriécine avec PP2A

Des tests cliniques ont été menés en phase I. Cependant ils ont été arrêtés avant que la dose tolérée maximum ne soit déterminée, la raison étant l'instabilité de la fostriécine ainsi que des impuretés présentes aléatoirement dans les échantillons.¹⁰

b- Phoslactomycines

La famille des phoslactomycines compte six composés de A à F (Figure 3). Ils ont été extraits d'une souche de *Streptomyces nigrescens* en 1989 et ont montré une forte activité

⁸ Faulkner, N. E.; Lane, B. R.; Bock, P. J.; Markovitz, D. M. *J. Virol.* **2003**, 77, 2276–2281.

⁹ Buck, S. B.; Hardouin, C.; Ichikawa, S.; Soenen, D. R.; Gauss, C.-M.; Hwang, I.; Swingle, M. R.; Bonness, K. M.; Honkanen, R. E.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15694–15695.

¹⁰ de Jong, R. S.; Mulder, N. H.; Uges, D. R.; Sleijfer, D. T.; Höppener, F. J. P.; Groen, H. J. M.; Willemse, P. H. B.; van der Graaf, W. T. A.; de Vries, E. G. E. *Br. J. Cancer* **1999**, 79, 882–887.

antifongique.^{11,12} La phoslactomycine B **4b** a aussi été extraite d'une culture de *Streptomyces hygroscopicus* sous le nom de phospholine. Sa cytotoxicité a été déterminée *in vitro* contre des lignées de cellules tumorales L1210 (IC_{50} = 3,37 $\mu\text{g.mL}^{-1}$), P388 (IC_{50} = 2,00 $\mu\text{g.mL}^{-1}$) et EL4 (IC_{50} = 1,99 $\mu\text{g.mL}^{-1}$).¹³

Tout comme la fostriécine, les phoslactomycines ont montré une inhibition sélective de PP2A *in vitro* (IC_{50} = 3,7, 5,8, 4,9, 4,0 et 4,7 μM pour A, B, C, D et F respectivement). Il est possible que la présence de l'amine fasse diminuer l'activité inhibitrice en interférant avec le groupement phosphate par liaison hydrogène. De plus, il a été prouvé que la phoslactomycine A se liait sur la Cys269 de PP2A, tout comme le fait la fostriécine.^{2,14} Il est donc envisageable que les relations structure-activité de la fostriécine s'appliquent aussi aux phoslactomycines.

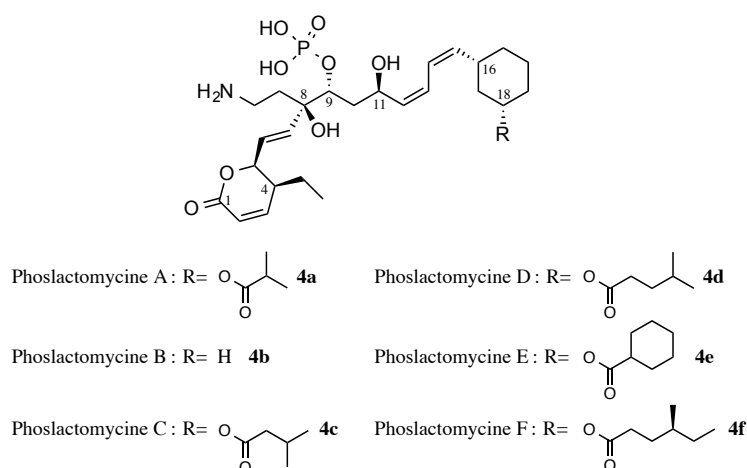


Figure 3 : Phoslactomycines A-F

c- Leustroducsines

Les leustroducsines sont très similaires aux phoslactomycines et leur structure ne varie que de par le substituant porté par le cyclohexane (Figure 4). Il en existe trois (A-C) qui ont été extraites de *Streptomyces platensis* en 1993^{15,16} et une synthétique (H)¹⁷. Elles ont montré

¹¹ Fushimi, S.; Nishikawa, S.; Shimazu, A.; Seto, H. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1019–1025.

¹² Fushimi, S.; Furihata, K.; Seto, H. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1026–1036.

¹³ Ozasa, T.; Suzuki, K.; Sasamata, M.; Tanaka, K.; Kobori, M.; Kadota, S.; Nagai, K.; Saito, T.; Watanabe, S.; Iwanami, M. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1331–1338.

¹⁴ Teruya, T.; Simizu, S.; Kanoh, N.; Osada, H. *FEBS Lett.* **2005**, *579*, 2463–2468.

¹⁵ Kohama, T.; Enokita, R.; Okazaki, T.; Miyaoka, H.; Torikata, A.; Inukai, M.; Kaneko, I.; Kagasaki, T.; Sakaida, Y.; Satoh, A.; Shiraishi, A. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1503–1511.

une activité antifongique et induisent en plus la production de cytokines, en particulier de facteurs de stimulation de colonies (CSF) tels que les granulocytes CSF dans les cellules de moelle osseuse KM-102 *in vitro* (ED_{50} = 197, 40 et 53 ng.mL⁻¹ pour A, B et C respectivement). Les CSF stimulent la prolifération et la différenciation des cellules sanguines et sont utilisés pour restaurer le nombre de globules blancs dans des cas de leucopénie. La cytotoxicité de la leustroductine B (molécule naturelle la plus active) a été déterminée sur des cellules du cancer du col de l'utérus HeLa et sur les cellules KM-102 (IC_{50} = 59 ± 10 et 93 ± 5 ng.mL⁻¹ respectivement).¹⁵

L'utilisation de la leustroductine B a provoqué une augmentation de la résistance *in vivo* de souris contre la bactérie *Escherichia coli* en induisant la production de la cytokine interleukine-6 qui, à son tour, a renforcé l'activité des phagocytes.¹⁸ De plus, il a été remarqué que la leustroductine B stimulait la thrombopoïèse (élaboration des plaquettes sanguines) *in vivo* chez les souris, ce qui la rend intéressante pour soigner des déficiences en nombre de plaquettes.¹⁹ De façon similaire aux phoslactomycines, la leustroductine H a montré une inhibition sélective de PP2A (IC_{50} = 0,13 µM) ; des études *in vivo* ont prouvé une augmentation des cellules tueuses naturelles suite à l'injection de leustroductine H, provoquant ainsi une inhibition des métastases pulmonaires sans aucune toxicité.²⁰

Des études sur les relations structure-activité ont été menées sur les leustroductines et ont montré que le groupement amine n'était pas important mais que le phosphate était essentiel pour l'activité sur la thrombopoïèse.¹⁷ Les similitudes structurales avec la fostriécine laissent à penser que les mêmes motifs sont nécessaires pour l'inhibition de PP2A.

¹⁶ Kohama, T.; Nakamura, T.; Kinoshita, T.; Kaneko, I.; Shiraishi, A. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1512–1519.

¹⁷ Shibata, T.; Kurihara, S.; Oikawa, T.; Ohkawa, N.; Shimazaki, N.; Sasagawa, K.; Kobayashi, T.; Kohama, T.; Asai, F.; Shiraishi, A.; Sugimura, Y. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1518–1520.

¹⁸ Kohama, T.; Katayama, T.; Inukai, M.; Maeda, H.; Shiraishi, A. *Microbiol. Immunol.* **1994**, *38*, 741–745.

¹⁹ Kohama, T.; Maeda, H.; Sakai, J. I.; Shiraishi, A.; Yamashita, K. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 91–94.

²⁰ Kawada, M.; Kawatsu, M.; Masuda, T.; Ohba, S.; Amemiya, M.; Kohama, T.; Ishizuka, M.; Takeuchi, T. *Int. Immunopharmacol.* **2003**, *3*, 179–188.

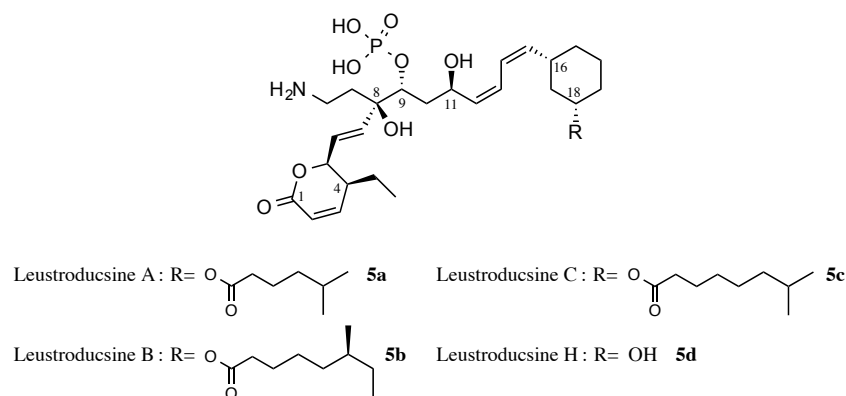


Figure 4 : Leustroducsines répertoriées

2- Synthèses précédentes

Plusieurs groupes de recherche se sont intéressés à la synthèse de la fostriécine, des phoslactomycines et des leustroducsines du fait de leurs propriétés biologiques intéressantes. Ces molécules possèdent plusieurs centres asymétriques, une chaîne polyinsaturée, un groupement phosphate ainsi qu'une lactone α,β -insaturée. Dans les cas des phoslactomycines et leustroducsines, elles ont en plus une chaîne latérale avec une amine primaire. La première synthèse totale de la fostriécine **3** a été effectuée en 2001 par l'équipe de Boger²¹, celle de la leustroducsine B **5b** en 2003 par le groupe de Fukuyama²², et celle de la phoslactomycine B **4b** en 2006 par l'équipe de Kobayashi²³. Nous nous attarderons donc sur trois étapes clé : la création de l'alcool tertiaire en C-8, l'introduction de l'atome d'azote et enfin la formation de la lactone α,β -insaturée (Figure 5).

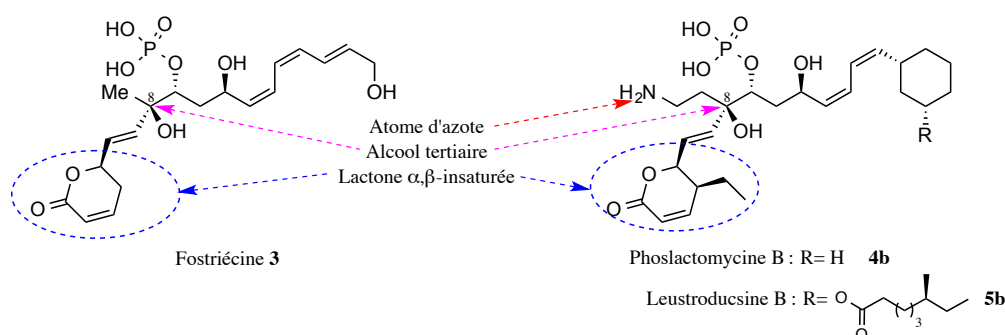


Figure 5 : Défis synthétiques pour la fostriécine, phoslactomycine B et leustroducsine B

²¹ Boger, D. L.; Ichikawa, S.; Zhong, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4161–4167.

²² Shimada, K.; Kaburagi, Y.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4048–4049.

²³ Wang, Y. G.; Takeyama, R.; Kobayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3320–3323.

a- Création de l'alcool tertiaire en C-8

a1- Désymétrisation enzymatique d'un diol

La première synthèse totale de la leustroducsine B a été achevée par l'équipe de Fukuyama en 2003.²² Dans ce cas, la désymétrisation enzymatique par monoacétylation énantiosélective du diol **6** permet d'obtenir la configuration absolue désirée en C-8 (Schéma 2).

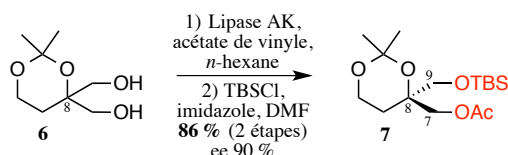


Schéma 2 : Alcool tertiaire créé par désymétrisation enzymatique d'un diol

a2- Addition organométallique sur une cétone

L'alcool tertiaire en C-8 peut également être créé par l'addition diastéréosélective d'un réactif organométallique commercial sur une cétone. La configuration absolue du centre stéréogène créé en C-8 dépendra de celle du carbone asymétrique adjacent. L'ajout de méthyllithium en présence de chlorure de cérium sur la cétone **8**, selon le modèle de Felkin-Anh (Figure 6), permet d'obtenir le composé **9**, intermédiaire de fin de synthèse de la fostriécine, avec un ratio diastéréoisomérique de 3:1.²¹ Du bromure de vinylmagnésium peut être additionné sur la molécule **10**, selon le modèle de Cram-chélate (Figure 6), pour obtenir l'intermédiaire **11** de la synthèse de la phoslactomycine B, et un seul diastéréoisomère est obtenu (contrairement à l'utilisation de vinylolithium)²³ (Schéma 3).



Figure 6 : Addition organométallique selon les modèles de Felkin-Anh et de Cram chélate

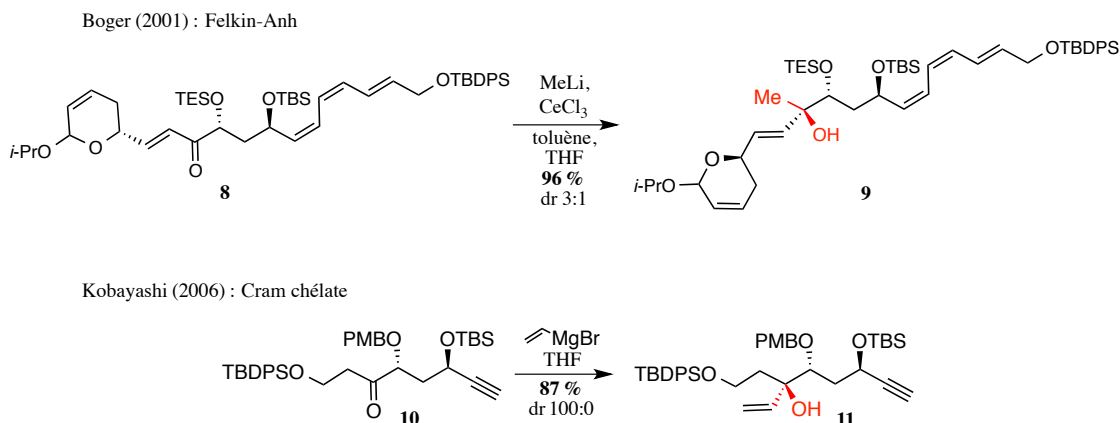


Schéma 3 : Addition d'un réactif organométallique sur une cétone

Il est aussi possible de coupler directement un fragment de la lactone α,β -insaturée (protégé en acétal) avec un fragment comportant une cétone. Cela peut se faire par le biais de la formation préalable d'un organozincique puis addition sur le deuxième fragment cétone, selon le modèle de Cram chélate, pour former un intermédiaire de synthèse de la fostriécine²⁴ ou de la leustroducsine B²⁵ avec de bons ratios diastéréoisomériques (Schéma 4).

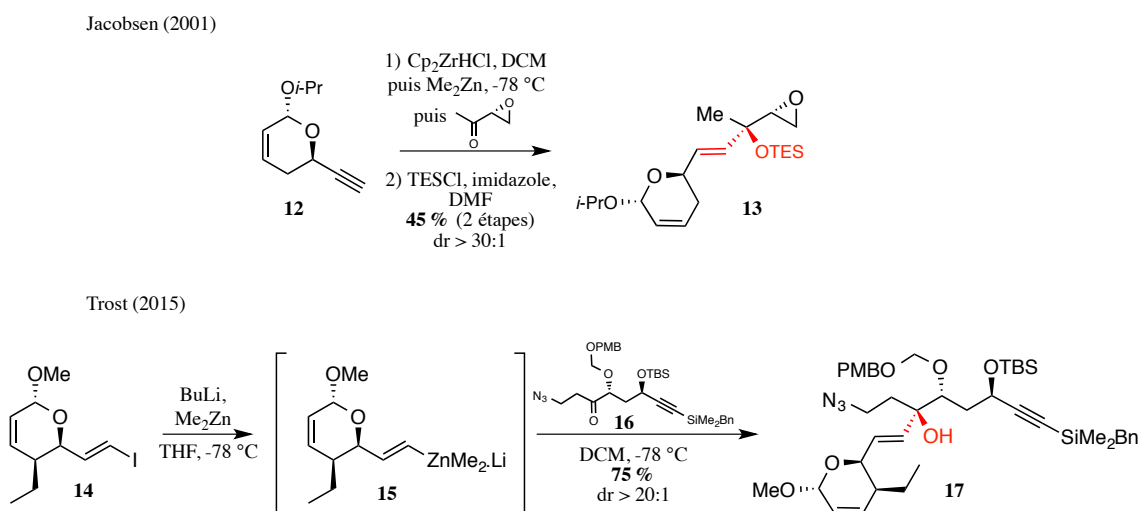


Schéma 4 : Couplage Cram chélate entre une cétone et un organozincique fonctionnalisé

L'addition d'un réactif organomagnésien fonctionnalisé, précurseur de la lactone, est aussi envisageable et se fait selon le modèle Cram chélate. Elle a été réalisée à partir d'un

²⁴ Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3667–3670.

²⁵ Trost, B. M.; Biannic, B.; Brindle, C. S.; Keefe, B. M. O.; Hunter, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 11594–11597.

dérivé iodure de vinyle lors de la synthèse de la fostriécine^{26,27} et d'un alcyne pour la leustroducsine B^{28,29} (Schéma 5).

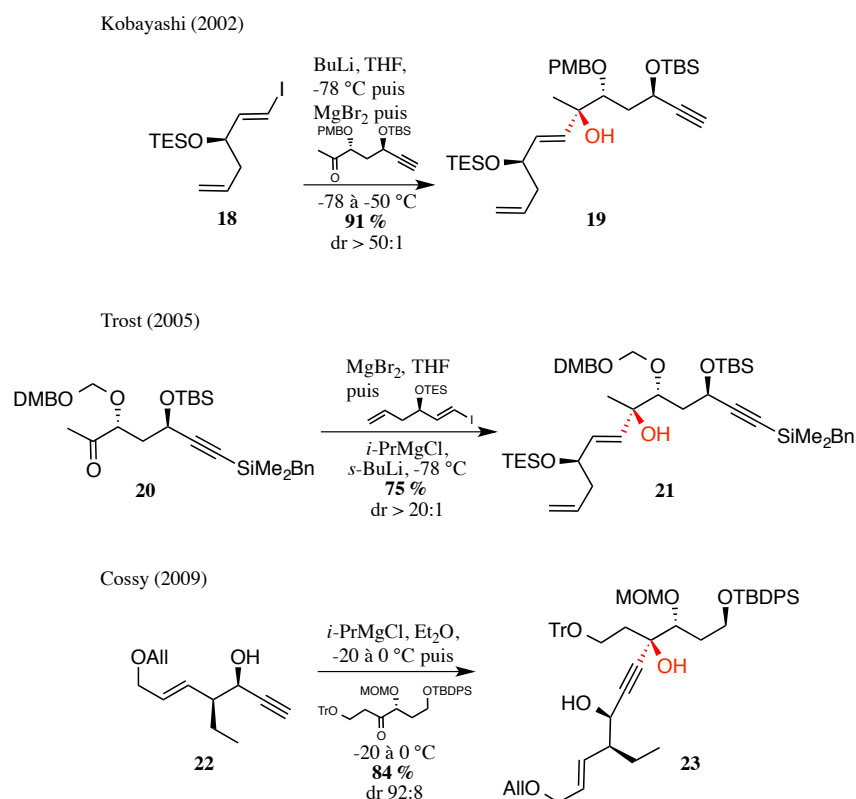


Schéma 5 : Couplage Cram chélate d'un réactif de Grignard fonctionnalisé avec une cétone

Une autre possibilité utilisée par l'équipe de Shibasaki est d'ajouter du cyanure de triméthylsilyle sur une cétone en présence d'un catalyseur chiral à base de titane **26**.³⁰ Le titane agit comme acide de Lewis pour activer la cétone et l'oxyde de phosphine comme une base de Lewis pour activer le cyanure de triméthylsilyle. La position de la cétone est définie pour qu'il y ait le moins de gêne stérique possible avec le groupement benzoyle, donc ici le méthyle est vers l'arrière (Figure 7). Ceci permet d'obtenir le carbone quaternaire à 85 % d'excès énantiomérique avec la configuration absolue désirée (Schéma 6). La fonction nitrile est ensuite réduite en aldéhyde pour la suite de la synthèse.

²⁶ Wang, Y.-G.; Kobayashi, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4615–4618.

²⁷ Trost, B. M.; Frederiksen, M. U.; Papillon, J. P. N.; Harrington, P. E.; Shin, S.; Shireman, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3666–3667.

²⁸ Druais, V.; Hall, M. J.; Corsi, C.; Wendeborn, S. V.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 935–938.

²⁹ Druais, V.; Hall, M. J.; Corsi, C.; Wendeborn, S. V.; Meyer, C.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6358–6375.

³⁰ Fujii, K.; Maki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 733–736.

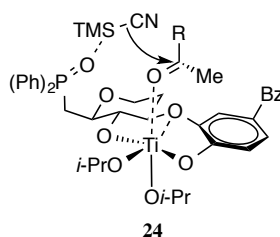


Figure 7 : Etat de transition de la cyanosilylation

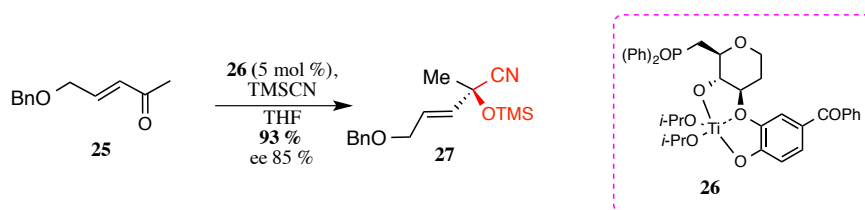


Schéma 6 : Cyanosilylation énantiosélective de cétone

a3- Dihydroxylation et époxydation asymétrique de Sharpless

Une méthode simple pour obtenir un alcool tertiaire est d'employer une dihydroxylation asymétrique de Sharpless sur un alcène trisubstitué. L'équipe d'Imanishi l'a utilisée pour construire l'alcool tertiaire en C-8 lors de la synthèse de la fostriécine³¹ et de la leustroductine B^{32,33} (Schéma 7).

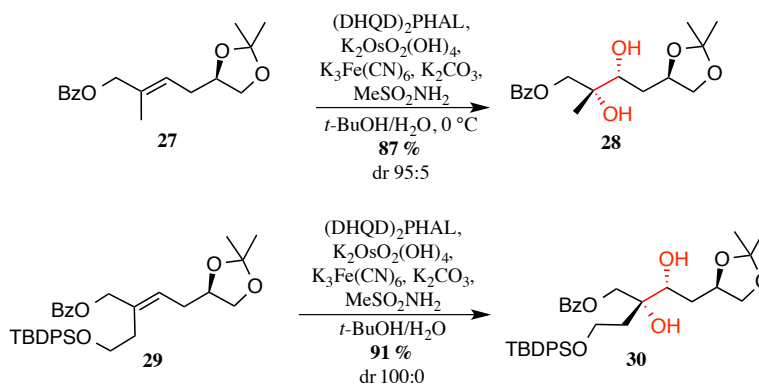


Schéma 7 : Dihydroxylation asymétrique par l'équipe d'Imanishi

³¹ Miyashita, K.; Ikejiri, M.; Kawasaki, H.; Maemura, S.; Imanishi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8238–8243.

³² Miyashita, K.; Tsunemi, T.; Hosokawa, T.; Ikejiri, M.; Imanishi, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3829–3833.

³³ Miyashita, K.; Tsunemi, T.; Hosokawa, T.; Ikejiri, M.; Imanishi, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5360–5370.

La même méthode a été utilisée par plusieurs laboratoires sur des composés très similaires avant la construction de la lactone. Dans ces trois cas, ils ont obtenu un mélange de diastéréoisomères avec une sélectivité de 3:1 pour la synthèse de la fostriécine³⁴, 9:1 pour la phoslactomycine A³⁵ et l'autre régioisomère est obtenu majoritairement (1:1,7) pour la synthèse formelle de la leustroducsine B par Cossy³⁶ (Schéma 8).

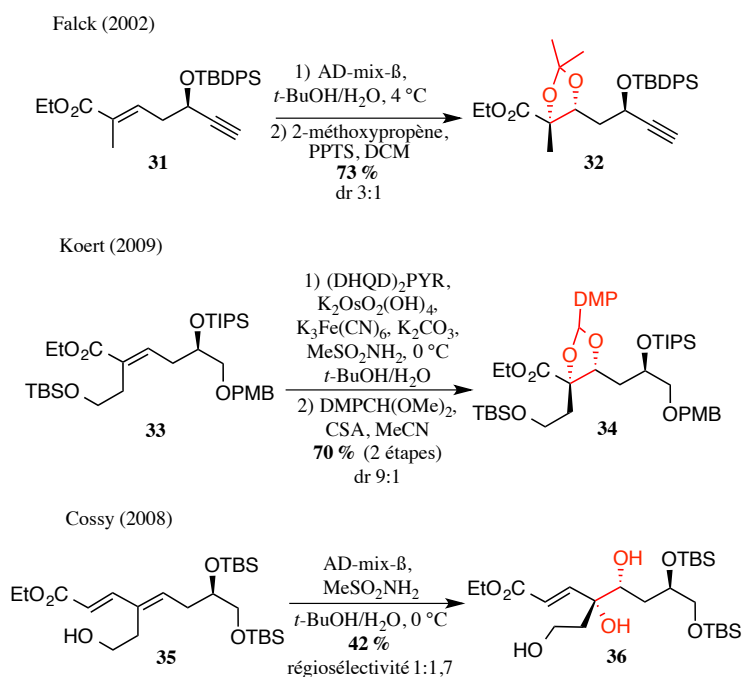


Schéma 8 : Dihydroxylation de Sharpless avant introduction de la lactone

Cette dihydroxylation asymétrique peut également se faire une fois la lactone en place comme l'a fait l'équipe d'Hatakeyama pour ses synthèses de la fostriécine et de la phoslactomycine B (Schéma 9). Sur les trois doubles liaisons que contiennent le précurseur, seule la plus substituée réagit. Il est à noter que dans le cas de la fostriécine les régio- et diastéréosélectivités sont totales alors que pour la phoslactomycine B, un mélange de régioisomères 87:13 est obtenu.^{37,38,39}

³⁴ Reddy, Y. K.; Falck, J. R. *Org. Lett.* **2002**, 4, 969–971.

³⁵ König, C. M.; Gebhardt, B.; Schleth, C.; Dauber, M.; Koert, U. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2728–2731.

³⁶ Moise, J.; Sonawane, R. P.; Corsi, C.; Wendeborn, S. V.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. *Synlett* **2008**, 2617–2620.

³⁷ Esumi, T.; Okamoto, N.; Hatakeyama, S. *Chem. Commun.* **2002**, 3042–3043.

³⁸ Shibahara, S.; Fujino, M.; Tashiro, Y.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2139–2142.

³⁹ Shibahara, S.; Fujino, M.; Tashiro, Y.; Okamoto, N.; Esumi, T.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Synthesis* **2009**, 2935–2953.

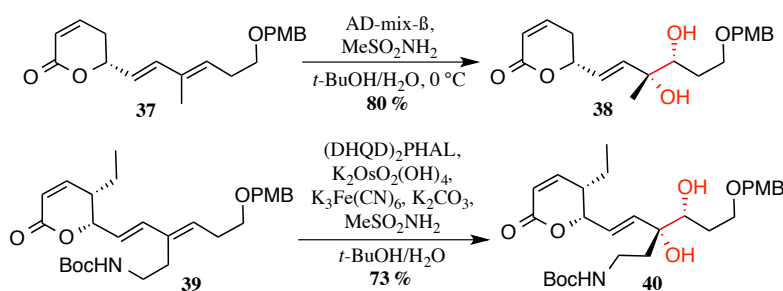


Schéma 9 : Dihydroxylation par l'équipe d'Hatakeyama

L'équipe d'Hatakeyama a ensuite modifié sa stratégie en introduisant le centre stéréogène en C-8 par une époxydation asymétrique de Sharpless. L'intermédiaire **42** obtenu peut alors être engagé à la fois dans la synthèse de la fostriécine et de la phoslactomycine B (Schéma 10).⁴⁰

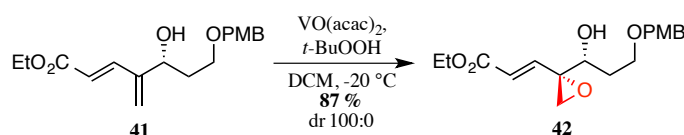


Schéma 10 : Epoxydation asymétrique de Sharpless en C-8

a4- Séquence Reformatsky/Brook/Claisen

Il a été rapporté, par l'équipe de Johnson, un couplage original à trois composés par des réactions tandem diastéréosélectives de Reformatsky/Brook/Claisen lors de la synthèse formelle leustroducsine B. En effet, l'addition d'un réactif de Reformatsky sur l' α -cétoester **43** mène à l'énolate de zinc (*E*)-**48**, qui est thermodynamiquement plus stable. L'approche de la β -lactone **44** se fait telle que la gêne stérique entre l'alcyne et le groupement triéthylsilyloxy soit minimale (Schéma 12), ce qui contrôle la configuration de l'alcool tertiaire. L'utilisation d'une β -lactone énantioenrichie permet donc de réaliser une synthèse énantiosélective (Schéma 11).⁴¹

⁴⁰ Sarkar, S. M.; Wanzala, E. N.; Shibahara, S.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Chem. Commun.* **2009**, 5907–5909.

⁴¹ Greszler, S. N.; Malinowski, J. T.; Johnson, J. S. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3206–3209.

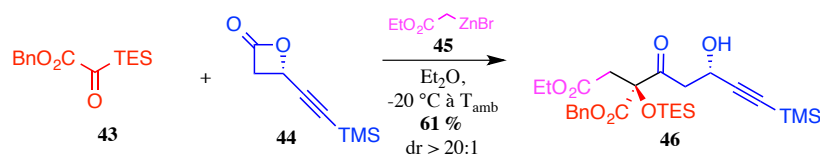


Schéma 11 : Séquence de Reformatsky/Brook/Claisen pour générer l'alcool tertiaire

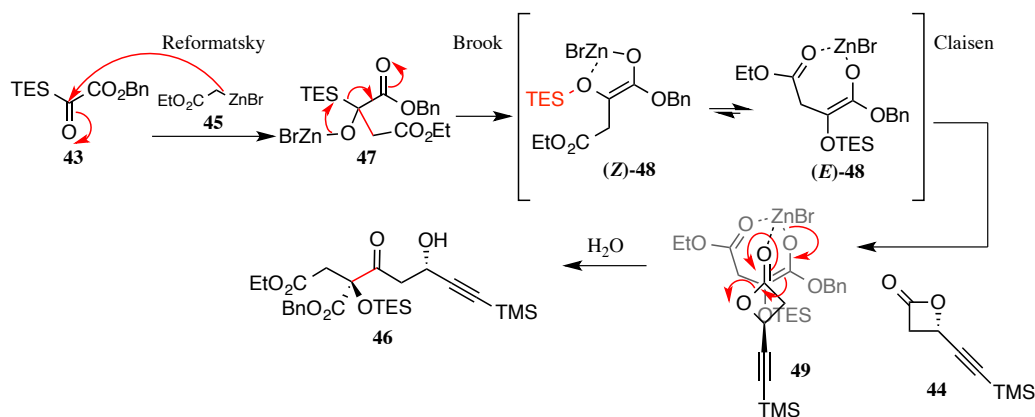
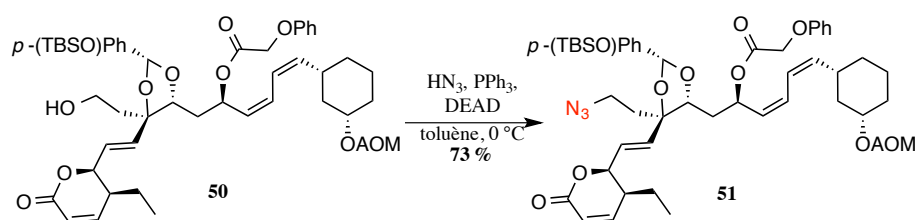


Schéma 12 : Mécanisme de la séquence Reformatsky/Brook/Claisen

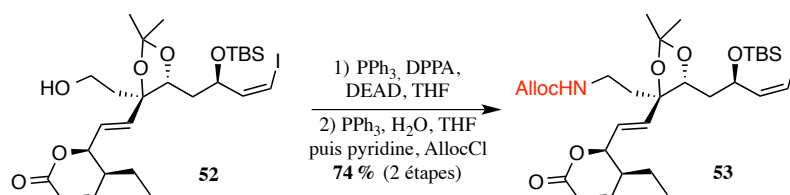
b- Introduction de l'azote

La méthode la plus utilisée pour introduire l'atome d'azote est d'utiliser les conditions de Mitsunobu sur un alcool primaire afin de le transformer soit en azoture^{22,32,33,35} soit en carbamate²³. Les équipes de Fukuyama, Imanishi, Kobayashi et Koert ont utilisé cette stratégie plutôt en fin de synthèse, quand la construction de la molécule était bien avancée (Schéma 13).

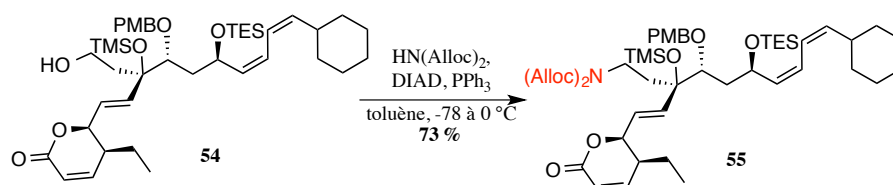
Fukuyama (2003)



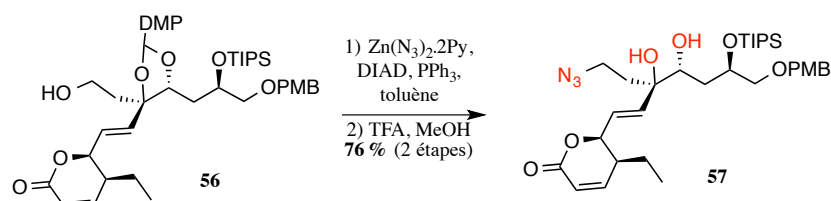
Imanishi (2007)



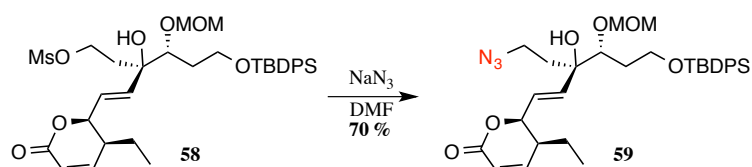
Kobayashi (2006)



Koert (2009)

**Schéma 13** : Introduction de l'azote en conditions de Mitsunobu

De façon similaire, l'alcool peut être d'abord transformé en mésylate puis substitué par de l'azoture de sodium, comme l'a fait l'équipe de Cossy (Schéma 14).^{28,29}

**Schéma 14** : Azote introduit par substitution d'un mésylate

Une autre méthode employée par l'équipe d'Hatakeyama consiste à introduire une chaîne carbonée portant une amine protégée par un couplage de Suzuki-Miyaura entre le iodure de vinyle **60** et le 9-(*N*-Boc-aminoéthyl)-9-BBN (Schéma 15).³⁸

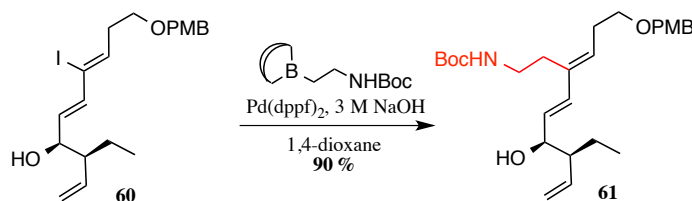


Schéma 15 : Couplage de Suzuki-Miyaura pour incorporer l'azote

Dans leur deuxième stratégie pour obtenir la phoslactomycine B, l'équipe d'Hatakeyama a ouvert l'époxyde **62** par du cyanure. Ceci permet d'introduire l'azote et l'amine peut être obtenue ultérieurement par réduction au LiAlH_4 (Schéma 16).⁴⁰

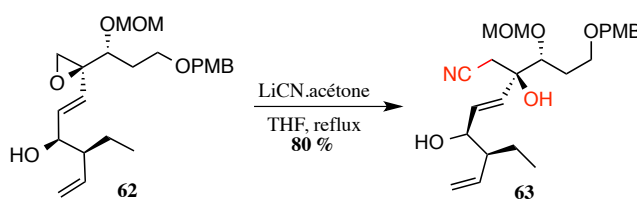


Schéma 16 : Ouverture d'un époxyde par l'ion cyanure

L'atome d'azote peut être introduit directement sur une chaîne carbonée en réalisant l'addition en 1,4 d'azoture de sodium sur une cétone α,β -insaturée comme décrit dans la synthèse de Trost (Schéma 17).²⁵

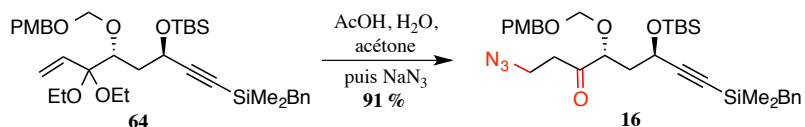


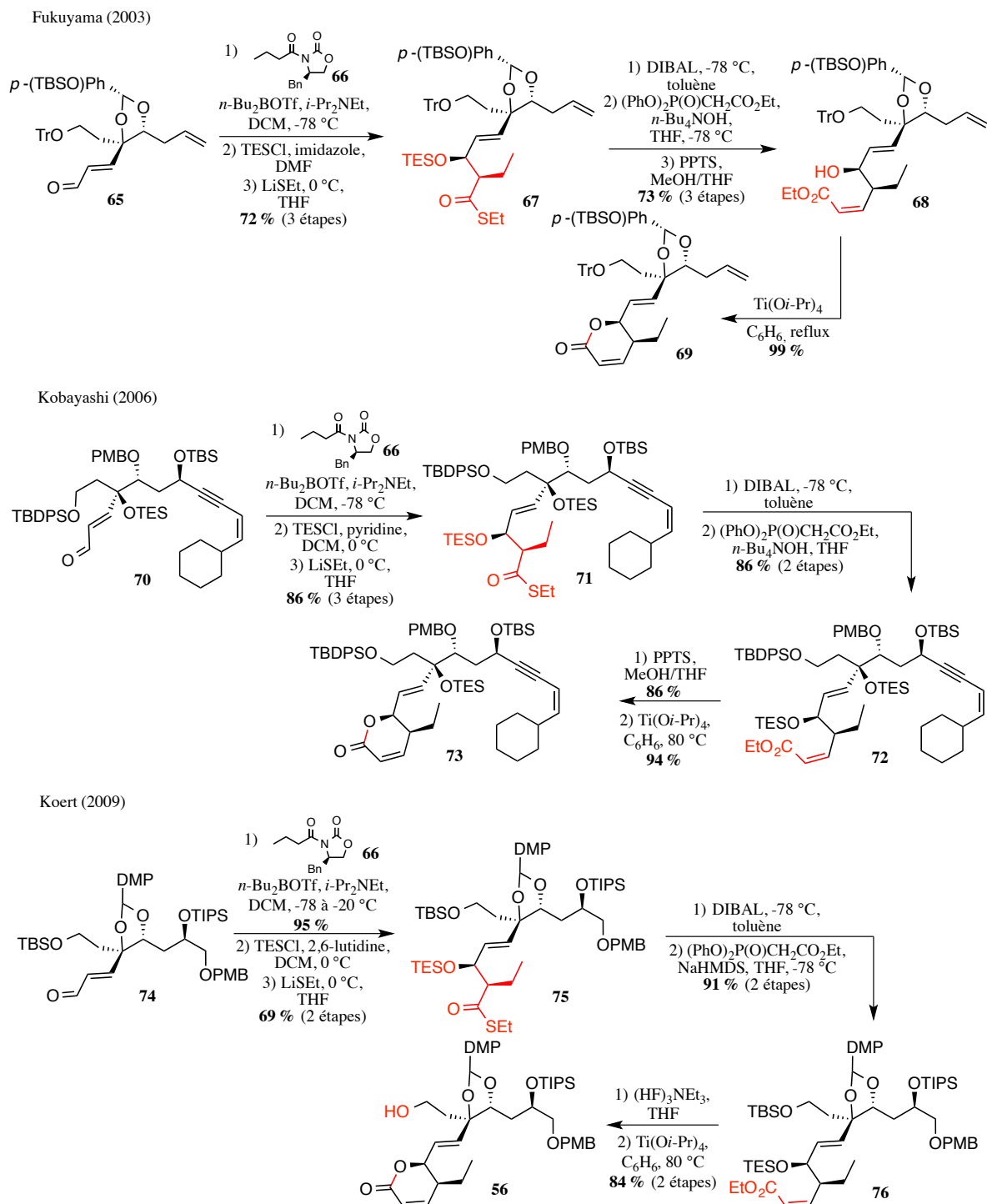
Schéma 17 : Insertion de l'azote par addition de Michael

c- Formation de la lactone α,β -insaturée

c1- Cas des phoslactomycines et leustroducsines

La méthode la plus utilisée pour introduire les deux substituants de la lactone en relation *cis* est la réaction d'aldolisation asymétrique au bore avec l'aide de l'auxiliaire chiral

d'Evans **66**. Un ester α,β -insaturé de configuration *Z* est ensuite formé par une réaction d'Horner-Emmons⁴² ou de Wittig puis l'étape de cyclisation est effectuée en conditions acides pour obtenir la lactone désirée (Schéma 18).^{22,23,25,35}



⁴² Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1934–1939.

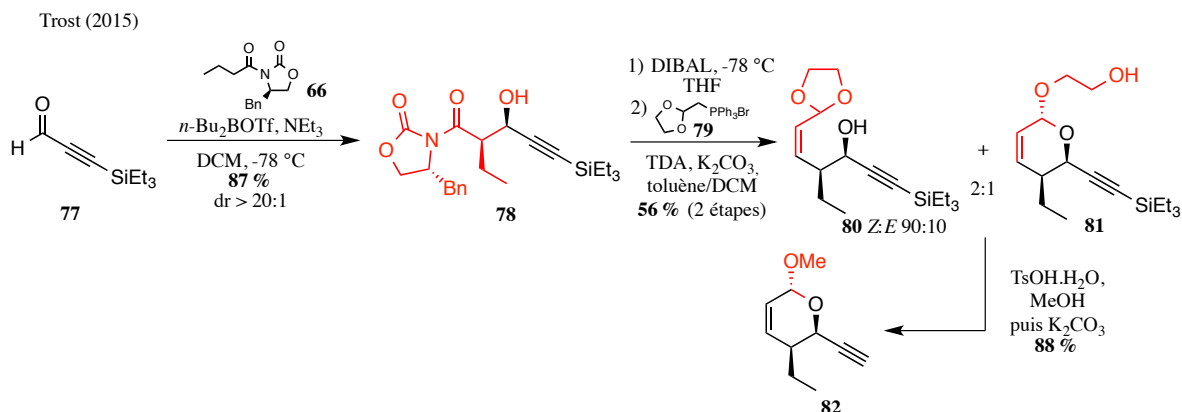


Schéma 18 : Utilisation de la copule chirale d'Evans pour générer les deux centres *syn*

L'équipe d'Imanishi a utilisé une toute autre méthode pour concevoir cette lactone. Grâce à une époxydation asymétrique de Sharpless suivie d'une ouverture en *anti* par un alcynure d'aluminium, les deux centres stéréogènes sont créés. La triple liaison alors introduite peut être réduite en alcène. Après un couplage de Julia, il ne reste plus qu'à réaliser une oxydation au TEMPO pour former la lactone **87**.³²

Afin d'améliorer le rendement de cette séquence, une autre stratégie a été testée. Elle commence avec une résolution cinétique catalysée par une lipase⁴³ pour donner le composé **89**. Un ester α,β -insaturé est introduit *via* une réaction d'Horner-Emmons et, après cinq étapes, l'aldéhyde **91** est obtenu. S'ensuit alors un couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi qui fournit deux diastéréoisomères. Le majoritaire étant le composé *anti* **94**, celui-ci peut être engagé dans une réaction de Mitsunobu pour inverser la configuration de l'alcool et conduire au composé désiré **93** (Schéma 19).³³

⁴³ Panek, J. S.; Jain, N. F. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2747–2756.

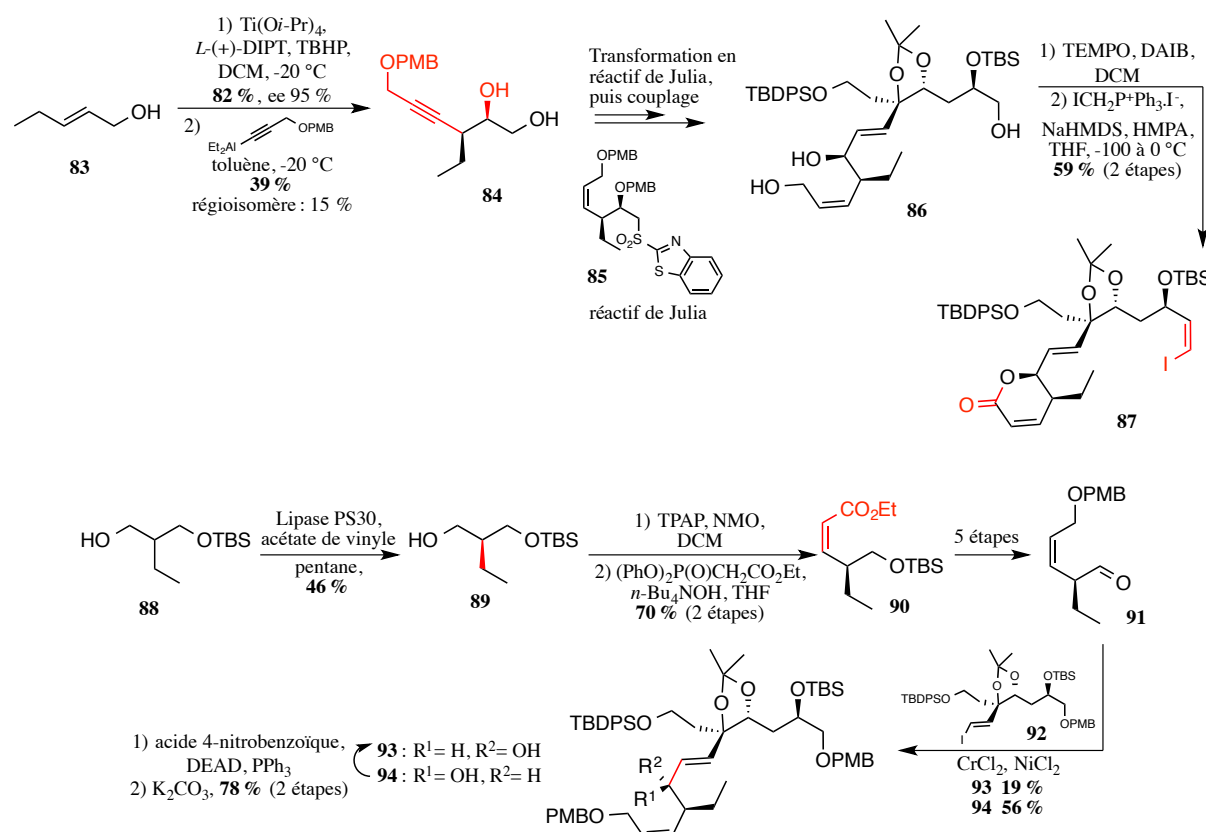
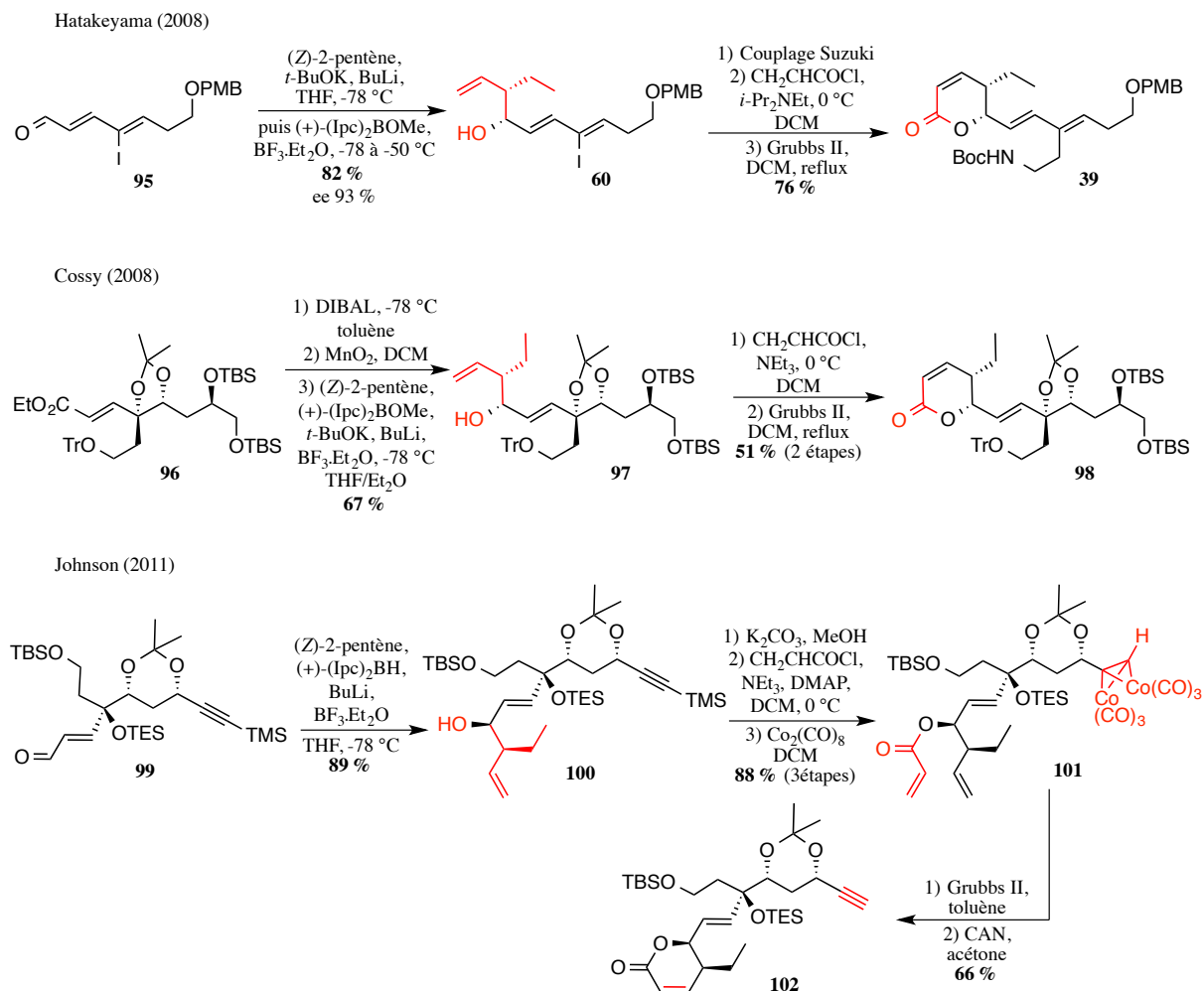
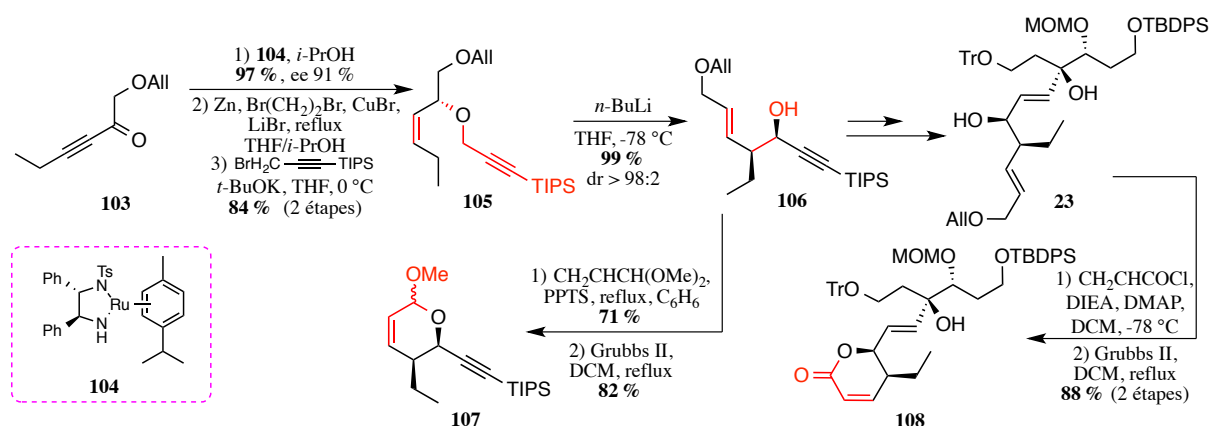


Schéma 19 : Stratégies du groupe d'Imanishi pour créer la lactone

Plusieurs groupes ont utilisé la penténylation asymétrique de type Brown pour former les deux centres chiraux *syn*, ce qui introduit également un alcène. Une acryloylation de l'alcool suivie d'une cyclisation par métathèse permet de former la lactone désirée (Schéma 20).^{36,38,41}

Schéma 20 : Centres chiraux *cis* générés par penténylation asymétrique

L'équipe de Cossy quant à elle, s'est servie d'une réduction énantiosélective sur la cétone **103** pour obtenir un alcool propargylique qui, après réduction de l'alcyne en alcène et alkylation de l'alcool, donne le composé **105**. Le transfert de chiralité par réaction de [2,3]-Wittig permet de contrôler la formation des deux centres stéréogènes contigus de **106**. Il reste enfin à faire réagir l'alcool restant avec du chlorure d'acryloyle ou du diméthylacétal d'acroléine et effectuer la cyclisation par métathèse (Schéma 21).^{28,29}

Schéma 21 : Réduction énantiosélective puis [2,3]-Wittig pour former les centres *syn*

c2- Cas des fostriécines

Les fostriécines sont un cas à part car leur lactone α,β -insaturée ne comporte qu'un seul carbone asymétrique. Ceci permet l'utilisation d'autres types de réactions comme, par exemple dans la synthèse de Jacobsen, une réaction d'hétéro-Diels-Alder énantiosélective catalysée par un complexe de chrome. Celle-ci fournit le centre asymétrique et un acétal α,β -insaturé. Celui-ci peut être clivé en milieu acide puis oxydé pour donner la lactone attendue (Schéma 22).²⁴

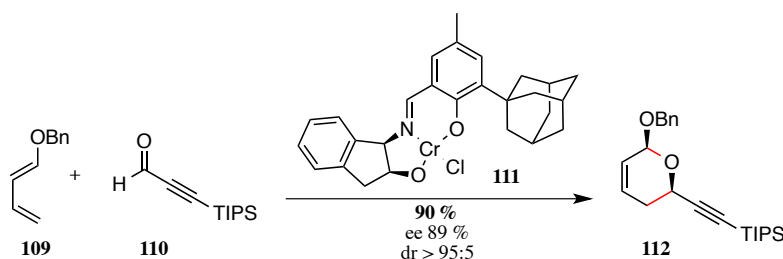


Schéma 22 : Hétéro-Diels-Alder énantiosélective

Quatre équipes ont utilisé la même stratégie pour former la lactone : allylation asymétrique de Brown ou de Yamamoto pour créer le centre chiral et introduire l'alcène puis acryloylation et cyclisation par métathèse (Schéma 23).^{27,30,34,37}

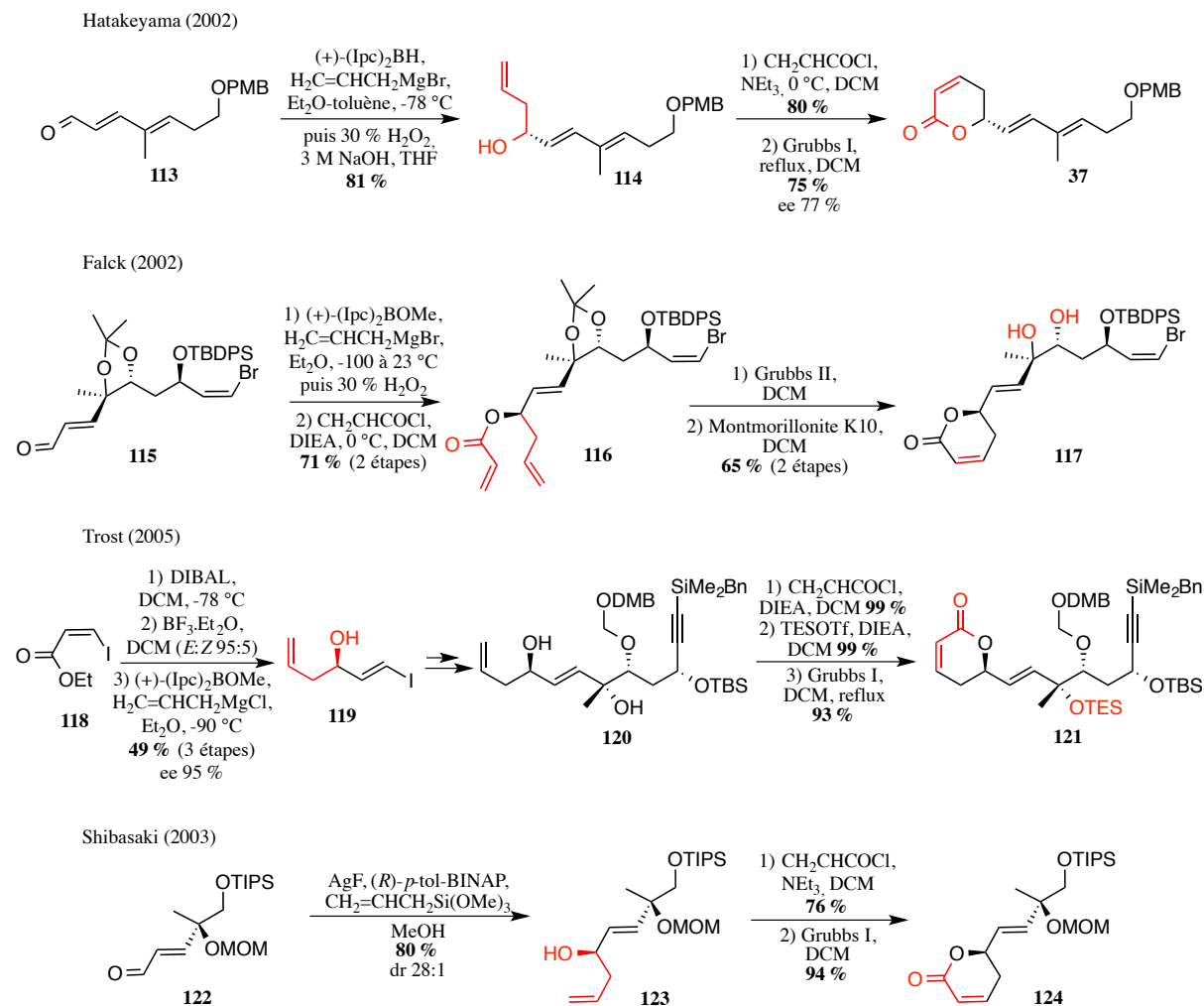


Schéma 23 : Alkylation asymétrique, acryloylation et cyclisation par métathèse

Dans la synthèse de la fostriécine par Kobayashi, l'alcool racémique **rac-125** est séparé par résolution cinétique avec une époxydation asymétrique de Sharpless-Katsuki. La lactone **128** est ensuite formée grâce à une acryloylation puis une cyclisation par métathèse (Schéma 24).²⁶

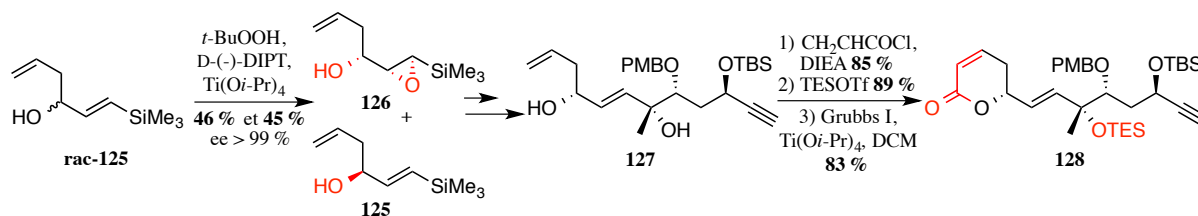


Schéma 24 : Résolution cinétique sur l'alcool racémique

L'équipe de Boger a réalisé une dihydroxylation asymétrique de Sharpless pour donner l'alcool désiré **130** avec 90 % d'excès énantiomérique. Une lactonisation est alors effectuée en milieu acide ; ensuite l'introduction de phénylsélényle en α de la lactone **131** suivi de son oxydation en sélénosyde et élimination permet d'obtenir l'alcène **132** (Schéma 25).⁴⁴

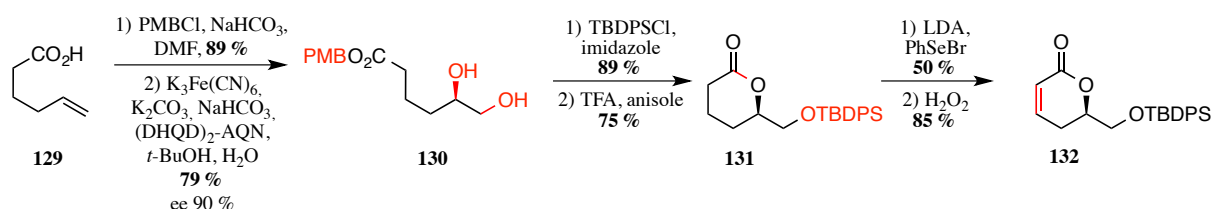


Schéma 25 : Dihydroxylation asymétrique pour créer le centre chiral

La réduction stéréosélective de la cétone **133** pour créer le carbone asymétrique a été employée par l'équipe d'Imanishi. Elle est suivie d'une lactonisation en milieu acide puis le passage par un α -phénylsélénide donne l'alcène **135** après oxydation et élimination (Schéma 26).³¹

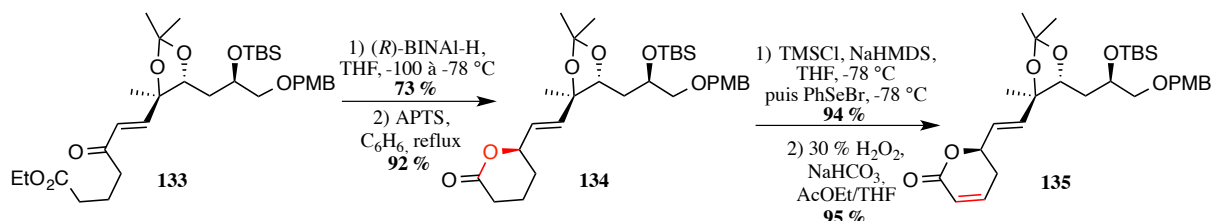


Schéma 26 : Introduction de l'alcool par réduction stéréosélective d'une cétone

d- Conclusion

Le Tableau 1 et la Figure 8 résument les différentes stratégies utilisées pour accéder à la fostriécine, aux phoslactomycines et surtout à la leustroducsine B. Il existe quatre méthodes pour créer l'alcool tertiaire en C-8. Deux ont été largement employées lors des synthèses précédentes : l'addition d'un composé organométallique sur une cétone^{21,23-30} ainsi que la dihydroxylation asymétrique de Sharpless³¹⁻³⁸. Il a également été rapporté la désymétrisation enzymatique d'un diol²² de même que la réaction de Reformatsky/Claissen⁴¹.

⁴⁴ Boger, D. L.; Hikota, M.; Lewis, B. M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1748–1753.

En ce qui concerne l'introduction de l'azote, la majorité des équipes a recouru à la réaction de Mitsunobu^{22,23,32,33,35} ou de manière similaire à la substitution d'un mésylate^{28,29}. Il est aussi possible de réaliser l'addition en 1,4 d'une cétone α,β -insaturée²⁵ ou un couplage de Suzuki-Miyaura⁴¹.

A propos de la formation de la lactone α,β -insaturée, il faut séparer les cas des phoslactomycines et leustroducsines de celui de la fostriécine qui ne comporte qu'un carbone asymétrique. La stratégie la plus utilisée pour la fostriécine est une allylation ou penténylation asymétrique sur une cétone, suivie d'une acryloylation et enfin cyclisation par métathèse.^{27,30,34,37} En commençant par une résolution cinétique, la même stratégie (acryloylation, métathèse) peut être suivie.²⁶ Le carbone asymétrique peut aussi être créé par une dihydroxylation asymétrique de Sharpless ou une réduction énantiosélective de cétone, s'ensuit alors une lactonisation en milieu acide et le passage par un sélénosénoxyde puis son élimination.^{31,44} Une autre façon de construire la lactone est l'emploi de la réaction d'hétéro-Diels-Alder pour former un acétal α,β -insaturé, qui est clivé en milieu acide puis oxydé.²⁴

Concernant la lactone α,β -insaturée des phoslactomycines et leustroducsines, plusieurs stratégies peuvent être employées pour créer les deux centres de configuration relative *syn*. La plus utilisée est une aldolisation asymétrique d'Evans, suivie d'une réaction de Wittig ou Horner-Emmons et enfin une lactonisation en milieu acide.^{22,23,25,35} Une autre stratégie a été beaucoup appliquée : une penténylation asymétrique de Brown, puis une acryloylation et cyclisation par métathèse.^{36,38,41} Il est aussi faisable de commencer par une réduction énantiosélective de cétone puis une [2,3]-Wittig et terminer par une acryloylation et métathèse cyclisante.^{28,29} De façon différente, il a été mentionné une époxydation asymétrique de Sharpless suivie d'une cyclisation au TEMPO.³² La dernière méthode rapportée est une résolution cinétique enzymatique qui fournit un des deux centres asymétriques puis un couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi pour le deuxième ; la lactonisation est ensuite effectuée en milieu acide³³ (Figure 8).

Il est à noter que le meilleur rendement pour la synthèse de la fostriécine a été obtenu par l'équipe d'Hatakeyama avec 3,6 % pour 25 étapes. Quant à la leustroducsine B, c'est l'équipe de Johnson qui a eu les meilleurs résultats avec 0,13 % pour 40 étapes (Tableau 1). Notons que dans ce cas, la configuration absolue du carbone 8 a été contrôlée grâce une séquence particulièrement originale de Reformatsky/Brook/Claisen.

Equipe/Molécule	Alcool tertiaire	Azote	Lactone	Etapes	Rendement
Boger ^{21,44} fostriécine	Addition de MeLi sur cétone	X	Dihydroxylation asymétrique de Sharpless, lactonisation en milieu acide, passage par sélénioxyde puis élimination	38	0,18 %
Jacobsen ²⁴ fostriécine	Addition fragment lactone zincique sur fragment cétone	X	Hétéro-Diels-Alder forme acétal α,β -insaturé, clivé en milieu acide puis oxydé	22	0,28 %
Falck ³⁴ fostriécine	Dihydroxylation asymétrique de Sharpless	X	Allylation asymétrique sur une cétone, acryloylation et cyclisation par métathèse	22	0,28 %
Hatakeyama ³⁷ fostriécine	Dihydroxylation asymétrique de Sharpless	X	Penténylation asymétrique de Brown, acryloylation et cyclisation par métathèse	25	3,6 %
Kobayashi ²⁶ fostriécine	Addition organomagnésien sur fragment cétone	X	Résolution cinétique sur l'alcool, acryloylation puis cyclisation par métathèse	39	1,7 %
Imanishi ³¹ fostriécine	Dihydroxylation asymétrique de Sharpless	X	Réduction énantiosélective de cétone, lactonisation en milieu acide, passage par sélénioxyde puis élimination	35	0,91 %
Shibasaki ³⁰ fostriécine	Cyanosilylation énantiosélective de cétone	X	Allylation asymétrique sur une cétone, acryloylation et cyclisation par métathèse	40	0,0013 %
Trost ²⁷ fostriécine	Addition organomagnésien sur fragment cétone	X	Allylation asymétrique sur une cétone, acryloylation et cyclisation par métathèse	29	0,27 %
Fukuyama ²² leustroducsine B	Désymétrisation enzymatique de diol	Réaction de Mitsunobu	Aldolisation asymétrique d'Evans, Horner-Emmons, lactonisation en milieu acide	47	0,072 %
Kobayashi ²³ phoslactomycine B	Addition de bromure de vinylmagnésium sur fragment cétone	Réaction de Mitsunobu	Aldolisation asymétrique d'Evans, Horner-Emmons, lactonisation en milieu acide	40	0,44 %
Imanishi ^{32,33} leustroducsine B	Dihydroxylation asymétrique de Sharpless	Réaction de Mitsunobu	Epoxydation asymétrique de Sharpless, cyclisation au TEMPO ou Résolution cinétique enzymatique, Nozaki-Hiyama-Kishi, lactonisation en milieu acide	49 ou 52	0,00044 % ou 0,0026 %
Cossy ³⁶ leustroducsine B	Dihydroxylation asymétrique de Sharpless	Réaction de Mitsunobu	Penténylation asymétrique de Brown, acryloylation et cyclisation par métathèse	37	0,020 %

Equipe/Molécule	Alcool tertiaire	Azote	Lactone	Etapes	Rendement
Hatakeyama ^{38,40} phoslactomycine B	Dihydroxylation asymétrique de Sharpless ou Epoxydation asymétrique de Sharpless	Couplage de Suzuki-Miyaura ou Ouverture époxyde par cyanure	Penténylation asymétrique de Brown, acryloylation et cyclisation par métathèse	26 ou 32	1,6 % ou 0,51 %
Cossy ^{28,29} phoslactomycine B	Addition organomagnésien sur fragment cétone	Substitution de mésylate par un azoture	Réduction énantiosélective de cétone, [2,3]-Wittig, acryloylation et cyclisation par métathèse	41	0,098 %
Koert ³⁵ phoslactomycine A	Dihydroxylation asymétrique de Sharpless	Réaction de Mitsunobu	Aldolisation asymétrique d'Evans, Horner-Emmons, lactonisation en milieu acide	42	0,28 %
Johnson ⁴¹ leustroducsine B	Séquence Reformatsky/Brook/Claisen	Réaction de Mitsunobu	Penténylation asymétrique de Brown, acryloylation et cyclisation par métathèse	40	0,13 %
Trost ²⁵ leustroducsine B	Addition fragment lactone zincique sur fragment cétone	Addition azoture en 1,4 d'une cétone α,β -insaturée	Aldolisation asymétrique d'Evans, Wittig, lactonisation en milieu acide	38	0,0050 %

Tableau 1 : Récapitulatif des stratégies utilisées lors des synthèses totales

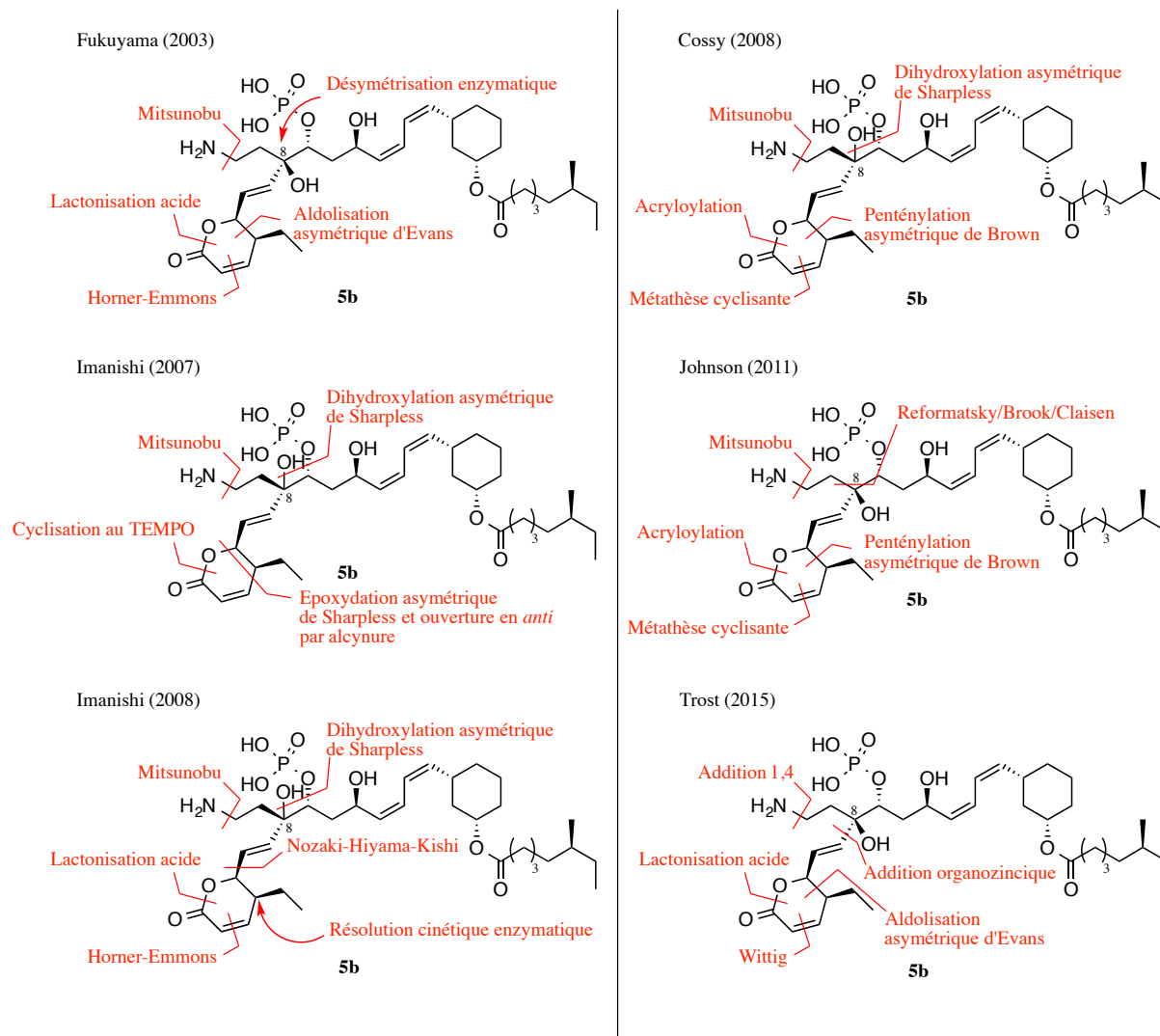


Figure 8 : Stratégies employées pour la synthèse de la leustroducsine B

L'utilisation d'une cétone acyclique nécessite donc de nombreuses optimisations pour obtenir l'alcool tertiaire avec une bonne sélectivité. L'azote est le plus souvent introduit en fin de synthèse par substitution nucléophile. Pour finir, l'ester α,β -insaturé de configuration *Z*, utilisé pour l'obtention de la lactone, risque de s'isomériser. Nous désirons proposer une stratégie qui permette de s'affranchir de ces difficultés.

II- Notre stratégie

L'idée principale pour introduire la configuration adéquate en C-8 est de réaliser une addition nucléophile sur une cétone hétérocyclique de type dihydrooxazinone. Cet hétérocycle servira également de groupement protecteur à la fois à l'azote et à l'oxygène. De plus, l'azote

sera ainsi introduit dès le début de la synthèse, ce qui permettra de le différencier des hydroxyles.

Nous proposons donc de préparer et de coupler trois fragments : un fragment lactone, une dihydrooxazinone et un fragment cyclohexanique (Schéma 27).

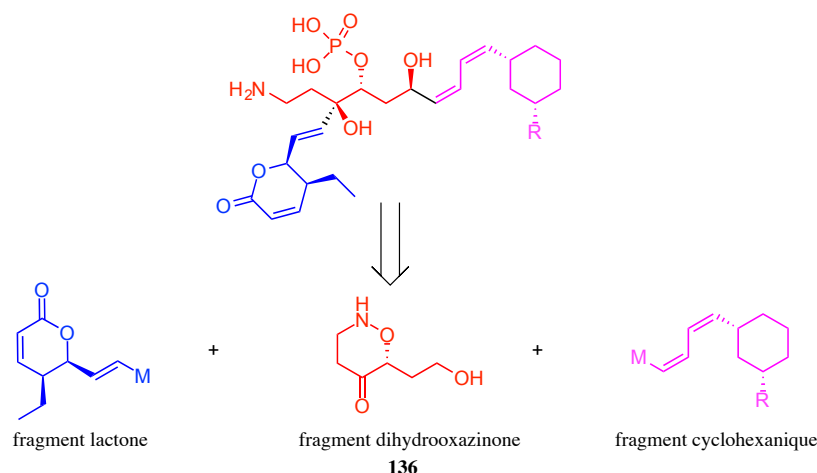


Schéma 27 : Rétrosynthèse proposée

Les fragments lactone et cyclohexanique seront donc additionnés sur la dihydrooxazinone, la stéréosélectivité étant contrôlée par la conformation de cette dernière (Schéma 28). Ainsi, l'attaque axiale d'un nucléophile sur la dihydrooxazinone devrait être prépondérante (afin de minimiser les effets de torsion), et une addition nucléophile sur l'aldéhyde pourrait être contrôlée par l'utilisation d'un métal chélatant. Cette rétrosynthèse est donc convergente et flexible puisque les trois fragments peuvent être synthétisés séparément, couplés dans différents ordres et la coupure de la liaison N-O peut être envisagée avant l'addition du fragment lactone.

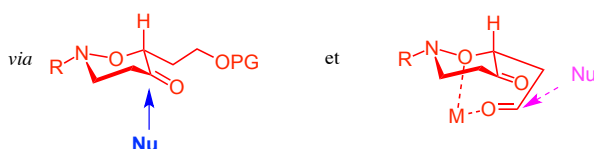


Schéma 28 : Contrôle de la stéréosélectivité par la conformation de la dihydrooxazinone

Nous possédons alors de nombreuses solutions de repli avec : l'addition du fragment lactone avant ou après le cyclohexanique, la coupure de la liaison N-O à différentes étapes et

la possibilité d'intercepter un intermédiaire d'une synthèse totale pour achever une synthèse formelle.

La dihydrooxazinone est donc cruciale pour contrôler la stéréosélectivité d'addition des deux autres fragments et sera obtenue par la réaction de nitroso Diels-Alder, bien connue au laboratoire, qui devra être régio- et stéréosélective. Cette réaction constitue donc la clé de notre stratégie.

III- La réaction de nitroso Diels-Alder

1- Généralités

La réaction de nitroso Diels-Alder appartient à la catégorie des hétérocycloadditions (classe particulière des réactions de cycloaddition impliquant des hétéroatomes) et fait plus précisément partie des réactions de cycloaddition de Diels-Alder. En effet, cette cycloaddition [4+2] s'effectue entre un diène et un diénophile ; ce dernier étant un dérivé nitroso dans les réactions de nitroso Diels-Alder, il contient les deux hétéroatomes oxygène et azote. Les premières réactions de nitroso Diels-Alder ont été effectuées en 1947 par Wichterle.⁴⁵ Cette réaction est en général à demande normale : le diène est riche en électrons alors que le diénophile est pauvre en électrons. Elle permet d'accéder rapidement à des 3,6-dihydro-1,2-oxazines, hétérocycles insaturés contenant une liaison azote-oxygène (Schéma 29).

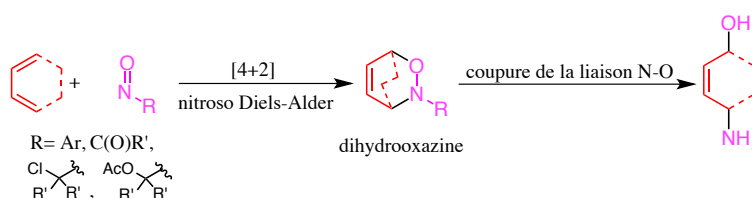


Schéma 29 : Cycloaddition de nitroso Diels-Alder

La liaison azote-oxygène peut être coupée grâce à des réactifs réducteurs, conduisant ainsi à la formation d'un hydroxyle et d'une amine. Il existe de nombreuses applications synthétiques qui incorporent la séquence nitroso Diels-Alder/coupure de la liaison N-O comme étape clé dans la synthèse de composés polyfonctionnalisés.^{46,47} De plus, la liaison

⁴⁵ Wichterle, O. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1947**, *12*, 292–304.

⁴⁶ Kirby, G. W. *Chem. Soc. Rev.* **1977**, *6*, 1–24.

⁴⁷ Vogt, P. F.; Miller, M. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1317–1348.

azote-oxygène peut aussi servir de protection et permettre d'autres transformations fonctionnelles avant la libération des fonctions hydroxyle et amine.

Plusieurs dérivés nitroso ont été décrits dans la littérature. Les alkylnitrosos sont généralement exclus pour cause de tautomérie en oxime en solution.⁴⁶ Les plus importants sont les arylnitroso, chloronitroso, acylnitroso et plus récemment acétoxynitroso. La nature du substituant influe sur leur réactivité et leur stabilité, et il faut également prendre en compte le clivage du substituant de l'azote (Figure 9).

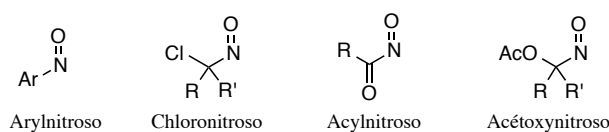


Figure 9 : Dérivés nitroso

➤ Les arylnitrosos

Les arylnitrosos sont caractérisés par la présence d'un substituant aromatique ou hétéroaromatique en α du nitroso. Le plus connu est le nitrosobenzène et il a été montré que la nature électronique du substituant de l'aromatique influe grandement sur la vitesse de réaction. Par exemple, le *p*-nitronitrosobenzène électroattracteur réagit 3500 fois plus vite que le *p*-méthoxynitrosobenzène électrodonneur avec le 1,3-cyclohexadiène.⁴⁸ Les dérivés nitrosos aromatiques sont donc stables et faciles à utiliser, mais leur réactivité dépend des effets électroniques du substituant. Cependant, la difficulté à retirer le noyau aromatique après la cycloaddition limite leur utilisation en synthèse.

➤ Les α -chloronitrosos

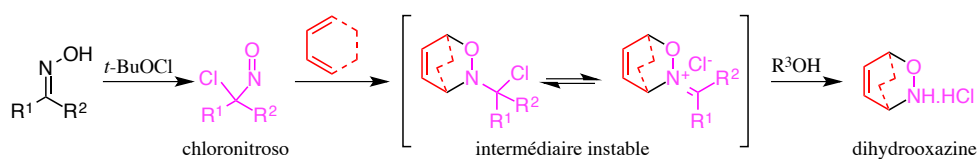
Ceux-ci peuvent être facilement préparés par l'action d'hypochlorite de *tert*-butyle sur l'oxime correspondante.⁴⁹ Ils sont plutôt stables et plus réactifs que les arylnitrosos grâce à la présence de substituants électroattracteurs.⁵⁰ Leur grand avantage est l'obtention de la dihydrooxazine, non substituée sur l'azote, lorsqu'ils sont utilisés dans un solvant protique⁵¹ (Schéma 30).

⁴⁸ Kresze, G.; Firl, J.; Zimmer, H.; Wollnik, U. *Tetrahedron* **1964**, 20, 1605–1611.

⁴⁹ Kresze, G.; Ascherl, B.; Braun, H.; Felber, H. *Org. Prep. Proced. Int.* **1987**, 19, 329–426.

⁵⁰ Boysen, M. M. K. *Carbohydrates - Tools for Stereoselective Synthesis*; Boysen, M. M. K., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2013.

⁵¹ Weinreb, S. M.; Staib, R. R. *Tetrahedron* **1982**, 38, 3087–3128.

Schéma 30 : Réaction de nitroso Diels-Alder avec un α -chloronitroso

➤ *Les acylnitrosos*

Ce sont les composés les plus utilisés pour la réaction de nitroso Diels-Alder, étant donné leur grande réactivité. En effet, ils sont si réactifs qu'ils doivent être préparés *in situ* en présence du diène.⁴⁶ Ils sont obtenus aisément par oxydation d'un acide hydroxamique grâce à du periodate de sodium (ou de tétrabutylammonium) (Schéma 31). Néanmoins, cette oxydation en présence du diène peut poser des problèmes de compatibilité fonctionnelle dans le cas où ce dernier possède des fonctions sensibles.

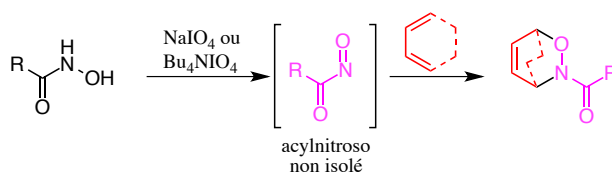


Schéma 31 : Réaction de nitroso Diels-Alder avec un acylnitroso

Le dérivé acylnitroso le plus populaire est le Boc-nitroso, qui est donc facilement obtenu par oxydation de la *N*-Boc hydroxylamine. Hormis leur grande réactivité, les acylnitrosos ont aussi l'avantage d'une déprotection aisée de l'azote du cycloadduit.

➤ *Les α -acétoxynitrosos*

Ces composés ont été développés pour la réaction de nitroso Diels-Alder dans notre laboratoire.⁵² Ils peuvent être obtenus par addition d'iode hypervalent sur une oxime. Ils sont un peu moins réactifs que les acylnitrosos, mais donc plus stables et isolables. De plus, d'autres esters que l'acétate peuvent être utilisés pour modifier leur structure et donc leur réactivité. Ainsi, le composé **137** réagit en 30 min avec le 1,3-cyclohexadiène dans l'eau⁵³ (Schéma 32).

⁵² Calvet, G.; Dussaussois, M.; Blanchard, N.; Kouklovsky, C. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2449–2451.

⁵³ Calvet, G.; Guillot, R.; Blanchard, N.; Kouklovsky, C. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4395–4401.

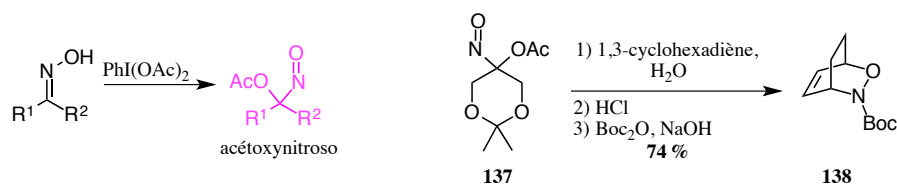


Schéma 32 : Formation d'α-acétoxynitrosos et réaction avec le 1,3-cyclohexadiène

2- Régiosélectivité de la réaction de nitroso Diels-Alder

Comme le diénophile est dissymétrique, s'il réagit avec un diène lui aussi dissymétrique, il devient important de s'intéresser à la régiosélectivité de la réaction de nitroso Diels-Alder. En effet, suivant les substituants portés par le diène et par le dérivé nitroso, il est possible d'obtenir quatre isomères. Parmi ceux-ci, deux régioisomères sont identifiables : un isomère proximal et un isomère distal.

L'isomère proximal correspond à celui dont l'atome d'oxygène est le plus proche du substituant de plus haute priorité du diène selon les règles de Cahn-Ingold-Prelog, et l'isomère distal correspond à son opposé (Schéma 33).⁵⁴

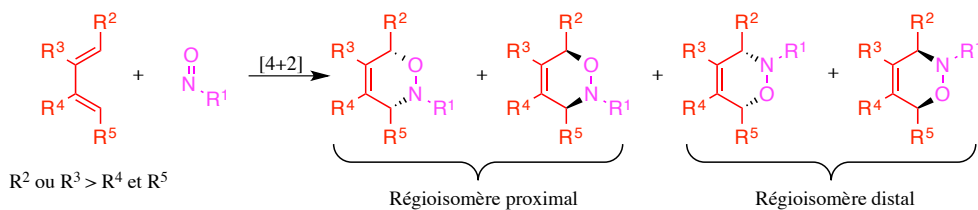


Schéma 33 : Isomères de la réaction de nitroso Diels-Alder

Afin de rationaliser prévoir la régiosélectivité de la réaction de nitroso Diels-Alder, des calculs DFT ont été effectués par Leach et Houk. En combinant les résultats théoriques et expérimentaux, ils ont pu en ressortir des règles générales s'appliquant aux diènes monosubstitués (Tableau 2).⁵⁵

⁵⁴ Boger, D. L.; Patel, M.; Takusagawa, F. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1911–1916.

⁵⁵ Leach, A. G.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5192–5200.

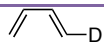
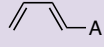
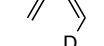
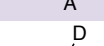
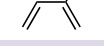
Entrée	Diène	Alkyl- et arylnitroso		Acylnitroso	
		Régioisomère	Effet	Régioisomère	Effet
1		proximal	moyen	proximal	fort
2		proximal	fort	proximal	fort
3		distal	faible	-	-
4		proximal	fort	-	-
5		proximal	faible	distal	moyen
6		distal	moyen	distal	faible

Tableau 2 : Prédiction de la régiosélectivité pour des diènes monosubstitués (D : électrodonneur, A : électroattracteur)

Ainsi, l'isomère proximal est majoritairement obtenu quand le diène substitué en position 1 est *E*, indépendamment de l'effet électronique (entrées 1,2) ; mais s'il est de configuration *Z*, l'isomère majoritaire sera distal dans le cas d'un substituant électrodonneur (entrée 3) et proximal avec un substituant électroattracteur (entrée 4). Concernant les diènes substitués en position 2, c'est l'isomère distal qui sera principalement obtenu dans le cas d'une cycloaddition avec un acylnitroso, peu importe l'effet électronique ; alors qu'avec un alkyl- ou arylnitroso, si le substituant est électrodonneur l'isomère proximal sera majoritaire, et s'il est électroattracteur ce sera l'isomère distal (entrées 5, 6).

Cependant des exceptions existent ; par exemple, la cycloaddition entre l'isoprène et le nitrosobenzène donne uniquement l'isomère distal.⁵⁶ De plus, cette étude ne s'applique qu'aux diènes monosubstitués et il n'est pas certain que les effets soient additifs dans le cas des diènes polysubstitués.

La régiosélectivité de la réaction de nitroso Diels-Alder reste donc peu évidente à prédire. Les précédents travaux du laboratoire portent alors sur l'étude de la régiosélectivité de cette réaction, en particulier sur les diènes 1,2-disubstitués.

3- Etude préliminaire de la régiosélectivité au laboratoire⁵⁷

La régiosélectivité de la réaction de nitroso Diels-Alder a tout d'abord été étudiée sur des diènes substitués en position 1 avec le Boc-nitroso. Pour cela, l'hydroxylamine *N*-Boc est d'abord oxydée *in situ* par du periodate puis réagit avec le diène choisi. Un mélange de

⁵⁶ Sasaki, T.; Eguchi, S.; Ishii, T.; Yamada, H. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 4273–4275.

⁵⁷ Galvani, G.; Lett, R.; Kouklovsky, C. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15604–15614.

cycloadduits proximal et distal est alors obtenu. La régiosélectivité est largement en faveur de l'isomère proximal lorsque R= H (10/1) et s'inverse lorsque R= Piv ou R= TBS (Schéma 34).

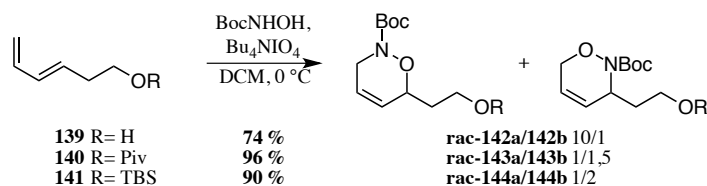


Schéma 34 : Régiosélectivité avec un diène substitué en position 1

Ces deux derniers substituants ayant des effets électroniques opposés, il est envisageable que la régiosélectivité observée soit due à des effets stériques. En effet, les états de transition générés par modélisation moléculaire montrent des gênes stériques dans tous les cas, sauf pour l'isomère proximal **145a** avec le substituant hydroxyle. Ce qui explique la bonne régiosélectivité en faveur de celui-ci. Les régiosélectivités observées dans les deux autres cas sont faibles car il existe des interactions stériques lors de la formation des deux isomères. La gêne est cependant plus importante avec le *tert*-butyle du Boc (isomère proximal **146a**) qu'avec l'oxygène (isomère distal **146b**) ; ceci peut expliquer les régiosélectivités observées (Schéma 35).

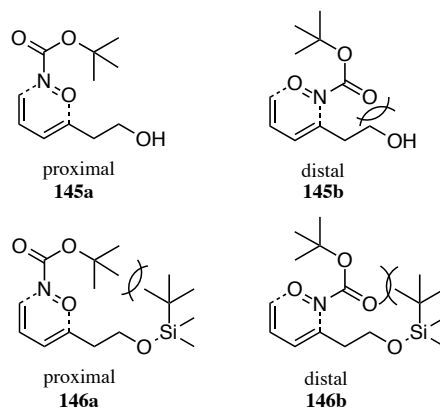


Schéma 35 : Etats de transition proposés lors de la cycloaddition avec un diène substitué en position 1

Une autre hypothèse permettrait d'expliquer la régiosélectivité observée : une liaison hydrogène intermoléculaire entre l'hydroxyle du diène et l'oxygène du nitroso. De cette façon, l'oxygène du nitroso se place près du substituant du diène et la formation de l'isomère proximal est favorisée (Schéma 36).

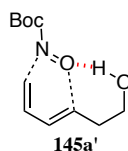


Schéma 36 : Liaison hydrogène intermoléculaire

Cette hypothèse est renforcée par les résultats de l'équipe de Masson, où des calculs DFT confirment l'existence de liaisons hydrogènes intermoléculaires entre trois partenaires : un diène portant un carbamate, un arylnitroso et un acide phosphorique chiral comme catalyseur. La présence de ce catalyseur permet d'inverser complètement la régiosélectivité grâce à la protonation de l'azote du nitroso, qui crée une forte interaction avec le catalyseur, et grâce à la liaison hydrogène intermoléculaire entre le carbamate et l'acide phosphorique (Schéma 37).⁵⁸

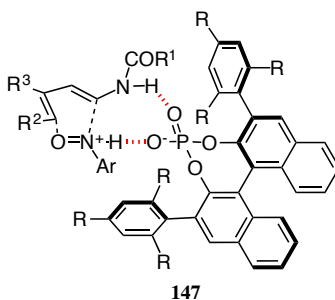


Schéma 37 : Etat de transition avec un acide phosphorique

Ces nouvelles informations en main, la réaction de nitroso Diels-Alder avec des diènes 1,2-substitués a ensuite été étudiée. Selon les règles de Leach et Houk, la cycloaddition entre un acylnitroso et un diène substitué en position 2 donnerait préférentiellement l'isomère distal. Comme il a été montré au paragraphe précédent qu'un substituant hydroxyéthyle en position 1 du diène favorisait l'isomère proximal, il est intéressant de comparer les effets des deux substituants afin de définir lequel est majoritaire.

Ainsi, différents diènes ont été engagés dans une réaction de nitroso Diels-Alder avec le Boc-nitroso. Il en ressort qu'un diène avec la chaîne latérale protégée par un *tert*-butyldiméthylsilyle (favorisant l'isomère distal) et un substituant électrodonneur *tert*-butylsilyloxy en position 2 mène majoritairement à l'isomère distal avec une bonne sélectivité

⁵⁸ Pous, J.; Courant, T.; Bernadat, G.; Iorga, B. I.; Blanchard, F.; Masson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11950–11953.

(1/7). Cependant, si ce substituant en position 2 est remplacé par un phosphate plus électroattracteur, la régiosélectivité est inversée et plus faible (2/1). Laisser la chaîne latérale déprotégée sous forme d'hydroxyle (favorisant l'isomère proximal) avec ce même substituant phosphate conduit à une régiosélectivité bien meilleure en faveur de l'isomère proximal (10/1). De plus, si le groupement phosphate est remplacé par un brome, qui a un effet inductif attracteur plus important, la cycloaddition mène exclusivement à l'isomère proximal (Schéma 38).

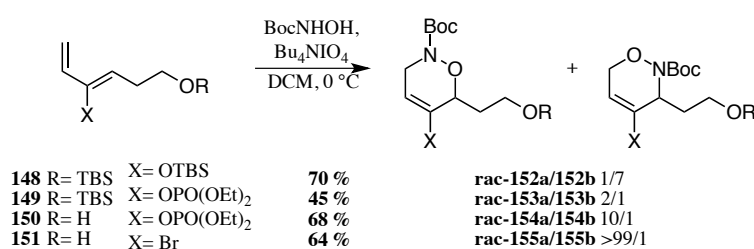


Schéma 38 : Régiosélectivité avec des diènes 1,2-substitués

Ces résultats nous permettent d'identifier quelques règles :

- un substituant encombré en position 1 associé à un groupement électrodonneur en position 2 mène majoritairement à l'isomère distal
- un substituant non-encombré en position 1 associé à un groupement électroattracteur en position 2 conduit principalement à l'isomère proximal.

Ces résultats nous ont conduit à faire le choix d'obtenir notre dihydrooxazinone en passant par la réaction de nitroso Diels-Alder avec un diène portant une chaîne hydroxyéthyle en position 1 ainsi un groupement électroattracteur (OPO(OEt)₂ ou Br) en position 2 (Schéma 39).

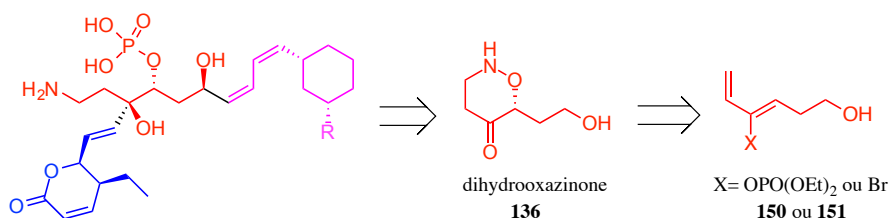


Schéma 39 : Rétrosynthèse du fragment central

De cette manière, l'isomère proximal désiré sera le produit majoritaire de la réaction de nitroso Diels-Alder (10/1 ou >99/1), clé de notre synthèse.

Chapitre II

Synthèse du fragment dihydrooxazinone des phoslactomycines et leustroducsines

Chapitre II : Synthèse du fragment dihydrooxazinone des phoslactomycines et leustroducsines

I- Version racémique : X= Br

Le diène bromé **151** ayant donné les meilleurs résultats en terme de régiosélectivité pour la réaction de nitroso Diels-Alder (exclusivement l'isomère proximal est obtenu), c'est avec celui-ci que nous avons voulu commencer notre synthèse. Ce diène proviendra d'un couplage palladocatalysé avec la *gem*-dibromooléfine **156** qui, quant à elle, résultera d'une réaction de Corey-Fuchs après transformation préalable du diol **157** en aldéhyde (Schéma 40).

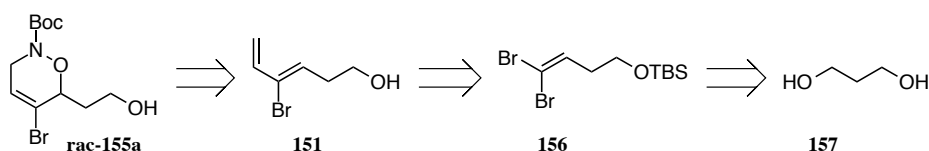


Schéma 40 : Rétrosynthèse du cycloadduit bromé

1- Synthèse de la *gem*-dibromooléfine **156**

La synthèse commence avec la monosilylation du 1,3-propanediol. Grâce à la méthode de McDougal⁵⁹, l'alcool monosilylé **158** a pu être obtenu avec un rendement de 96 % sans traces du composé bisilylé. Celui-ci est donc utilisé brut dans la prochaine étape d'oxydation. Les conditions de Swern ont ensuite été utilisées pour obtenir l'aldéhyde **159** avec un bon rendement de 96 % (Schéma 41). La RMN ¹H de l'aldéhyde **159** brut a montré quelques traces d'impuretés mais le produit a été utilisé tel quel pour la suite en raison de son instabilité.

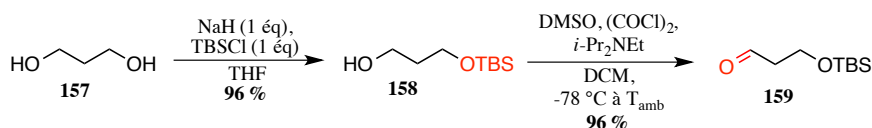


Schéma 41 : Monosilylation puis oxydation du 1,3-propanediol

⁵⁹ McDougal, P. G.; Rico, J. G.; Oh, Y.-I.; Condon, B. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388–3390.

Celui-ci a alors subi une réaction de Corey-Fuchs⁶⁰, apparentée aux réactions de Wittig, qui permet d'obtenir des *gem*-dibromooléfines à partir d'aldéhydes *via* la formation du réactif de Wittig dibromé⁶¹ **161** (Schéma 42).

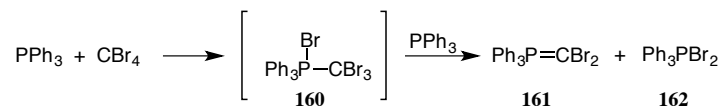


Schéma 42 : Réaction entre la triphénylphosphine et le tétrabromure de carbone

La réaction est conduite en présence de triéthylamine puisque le travail préliminaire du laboratoire a montré la formation du composé tribromé **163** sans cet additif (Schéma 43). Il semblerait que celui-ci réagisse avec la dibromotriphénylphosphine **162**, empêchant ainsi l'échange alcool-brome.

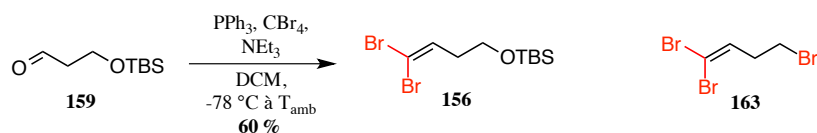


Schéma 43 : Formation de **156** par réaction de Corey-Fuchs

2- Couplage palladocatalysé de la *gem*-dibromooléfine **156**

Il existe de nombreuses méthodes pour effectuer des couplages organométalliques catalysés par du palladium. Les plus connues sont les réactions de Miyaura-Suzuki, Stille ou encore Negishi, suivant les composés organométalliques utilisés. Le mécanisme de cette réaction a été largement décrit et commence avec l'addition oxydante du Pd (0) sur le composé R¹X, devenant ainsi du Pd^{II}. S'ensuit alors une étape de transmétalement avec l'organométallique R²M. La dernière étape d'élimination réductrice régénère le Pd (0) et libère le produit de couplage R¹R² (Schéma 44).^{62,63}

⁶⁰ Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769–3772.

⁶¹ Ramirez, F.; Desai, N. B.; McKelvie, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 1745–1747.

⁶² Yin, L.; Liebscher, J. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 133–173.

⁶³ Li, J. J.; Gribble, G. W. In *Palladium in heterocyclic chemistry — A guide for the synthetic chemist*; Elsevier Science Ltd: Oxford, UK, 2000; pp 1–33.

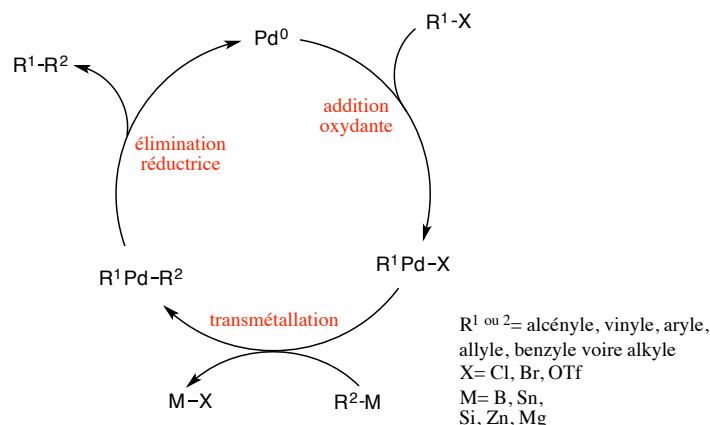


Schéma 44 : Mécanisme des couplages palladocatalysés

a- Couplage de Negishi

Nous avons continué la synthèse avec le couplage de Negishi, méthode utilisée précédemment au laboratoire pour obtenir le diène bromé **164**.⁶⁴ En effet, cette réaction permet d'accéder à des oléfines *Z* car le Pd (0) s'insère dans la liaison C-Br la moins encombrée pour éviter une gêne stérique.⁶⁵

Le couplage fait intervenir du bromure de vinylzinc. Celui-ci peut-être préparé *in situ* à partir de chlorure de vinylmagnésium, en additionnant du bromure de zinc. Il est à noter que de nombreuses optimisations de ce couplage ont été précédemment faites au laboratoire, le meilleur résultat étant l'obtention du produit de couplage avec 70 % de rendement.⁶⁴

La réaction de Negishi a donc été réalisée en suivant les conditions décrites précédemment (Schéma 45). Cette réaction souffrait déjà de non-reproductibilité à l'époque, et nous n'avons pas réussi à réitérer ce bon résultat. Diverses conditions ont été testées et sont répertoriées dans le Tableau 3, où *t* est le temps d'agitation après l'addition du vinylzincique. Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, un mélange est toujours obtenu. Il est constitué du produit de couplage désiré **164** en présence de produit de départ **156** ou de triène **165** et une deuxième purification ne fait que diminuer le rendement global (essai 6). Des temps de réaction beaucoup plus longs tout en rajoutant du composé organozincique n'ont pas provoqués d'augmentation du rendement ni de conversion totale (essai 3). La quantité de Pd(PPh₃)₄ a été doublée, mais nous n'avons pas observé d'effet positif sur le rendement (essai 5). Augmenter la quantité d'organozincique introduite dès le

⁶⁴ Galvani, G. Approche de Synthèse de la Leustroducsine B via une Réaction de Nitroso Diels-Alder Asymétrique et Etude de la Réactivité d'Oxazines-1,2, Université Paris-Sud, 2009.

⁶⁵ Minato, A.; Suzuki, K.; Tamao, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1257–1258.

départ permet de diminuer la proportion de produit de départ, voire d'arriver à une conversion totale avec l'obtention du sous-produit **165** (essais 7-10). Cependant nous avons obtenu au maximum 49 % de rendement (essai 1), résultat non-reproductible (essai 4), et jamais le produit de couplage n'a pu être isolé pur. Cette non-reproductibilité pourrait venir du fait que l'organozincique préparé n'est pas totalement solubilisé.

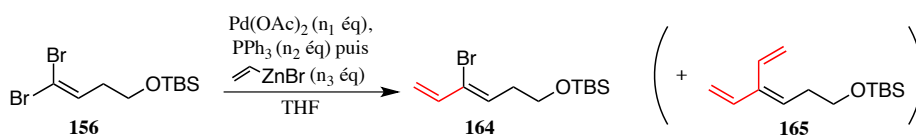


Schéma 45 : Couplage de Negishi

Essai	n ₁	n ₂	n ₃	t	Rendement (%) ^a		
					164	156	165
1	0,1	0,4	2,2	1h	49	12	-
2	0,1	0,4	2,2	1h30	29	13	-
3	0,1	0,4	2,2	18h	47	10	-
			+ 0,5 + 0,5	24h 3h			
4	0,1	0,4	2,2	1h	34	8	-
5	0,2	0,8	2,2	1h	32	11	-
6	0,1	0,4	3	1h	34 (27) ^b	-	15 (11) ^b
7	0,1	0,4	2,6	1h	42	8	-
8	0,1	0,4	2,6	1h	41	-	8
9	0,1	0,4	2,6	1h	39	-	3
10	0,1	0,4	2,3	1h	28	4	-

^a Rendements après purification, estimés par RMN ¹H ^b Rendement après une deuxième purification

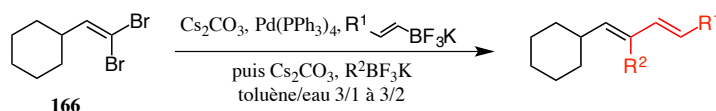
Tableau 3 : Essais de couplage de Negishi

b- Couplage de Suzuki-Miyaura avec le vinyltrifluoroborate

Afin de s'affranchir des problèmes d'insolubilité du partenaire organométallique, nous nous sommes tournés vers les organotrifluoroborates. Ces espèces dérivées d'acide boronique sont plus stables à l'air et à l'humidité que les composés organozinciques, organomagnésiens et organoboranes correspondants.⁶⁶ Des couplages de ces organotrifluoroborates ont, de plus, été décrits par Molander avec des *gem*-dibromooléfines et une très bonne sélectivité (le

⁶⁶ Molander, G. A.; Figueroa, R. *Aldrichim. Acta* **2005**, 38, 49–56.

premier réactif s'additionnant toujours en *trans*) ; quelques exemples figurent dans le Tableau 4 et la réaction tolère donc des substituants nitrile, chlore, ester ou cétone.⁶⁷



Entrée	R ¹	R ²	Rdt (%)
1	NC(CH ₂) ₃	PivO(CH ₂) ₄	91
2	Cl(CH ₂) ₃	CH ₃ CO(CH ₂) ₄	89
3	C ₈ H ₁₇	Ph(CH ₂) ₂	85

Tableau 4 : Couplages avec des organotrifluoroborates

La formation du vinyltrifluoroborate **167** peut se faire facilement en additionnant du bromure de vinylmagnésium sur une solution de triméthylborate, suivi de l'ajout de bifluorure de potassium.⁶⁸ Nous n'avons cependant obtenu qu'un rendement de 57 %, loin des 93 % de la littérature (Schéma 46).

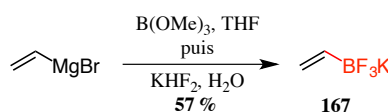


Schéma 46 : Formation du vinyltrifluoroborate

La réaction a donc été effectuée dans les conditions décrites par Molander⁶⁷ et nous avons bien observé la solubilisation du vinyltrifluoroborate **167**. Néanmoins le temps de réaction a été augmenté dès le premier essai, car la conversion n'était pas totale en CCM. Ce premier résultat est très décevant puisque le rendement a chuté, et la proportion de produit de départ **156** dans le mélange isolé a augmenté (Schéma 47).

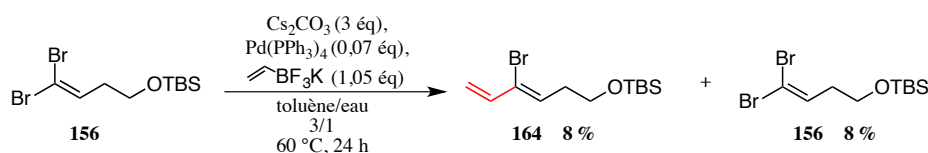


Schéma 47 : Couplage avec le vinyltrifluoroborate

⁶⁷ Molander, G. A.; Yokoyama, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2493–2498.

⁶⁸ Molander, G. A.; Felix, L. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3950–3956.

Deux autres essais ont été réalisés en présence de $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ au lieu de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Le premier a été conduit à 60 °C 18 h puis à 80 °C 3 h, et le deuxième à 80 °C 5 h puis à température ambiante 16h après un deuxième ajout de vinyltrifluoroborate (0,5 équivalents). Cependant les résultats n'ont pas été concluants puisque, dans le premier cas, la RMN ^1H du brut montrait à nouveau la même proportion en produit de départ/couplage, et dans le deuxième cas il y a eu dégradation.

Cette méthode n'a donc pas été poursuivie, les résultats étant meilleurs dans le cas du couplage de Negishi.

3- Déprotection de l'alcool

En vue de la réaction de nitroso Diels-Alder, l'alcool doit être déprotégé afin d'obtenir le cycloadduit proximal. Cela a été réalisé en traitant le mélange précédemment obtenu par du fluorure de tétrabutylammonium (Schéma 48). Celui-ci a été utilisé brut pour l'étape suivante.

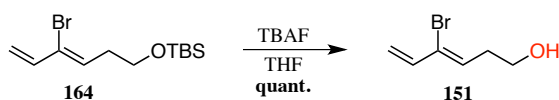


Schéma 48 : Déprotection de l'alcool par du TBAF

4- Réaction de nitroso Diels-Alder racémique

Avec le diène déprotégé **151** en main, nous avons donc pu effectuer la réaction de nitroso Diels-Alder avec le Boc-nitroso. Celui-ci est formé *in situ* par l'oxydation de la *N*-Boc hydroxylamine grâce à du periodate de tétrabutylammonium. Il réagit ensuite avec le diène **151** pour donner uniquement le cycloadduit proximal désiré **rac-155a** avec 53 % de rendement (Schéma 49).

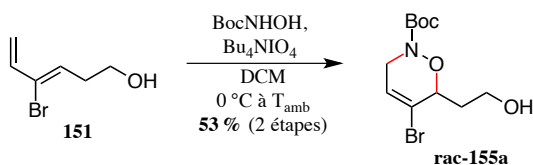


Schéma 49 : Nitroso Diels-Alder racémique avec le diène bromé

Maintenant que le cycloadduit **rac-155a** a été obtenu, il reste à le transformer en cétone afin de le coupler au fragment lactone.

5- Transformation en dihydrooxazinone

a- Passage par une énamine

Pour obtenir la dihydrooxazinone **169** à partir du brome vinylique **rac-155a**, une méthode en deux temps consiste à passer par l'énamine **168**, grâce à un couplage de Buchwald-Hartwig, puis obtenir la cétone après hydrolyse (Schéma 50).

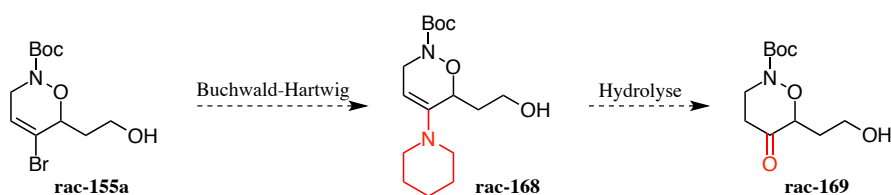


Schéma 50 : Obtention de la cétone à partir du bromure de vinyle

L'amination de Buchwald-Hartwig a été décrite au départ entre divers aromatiques bromés et amines secondaires en présence d'un catalyseur au palladium et d'une base (Schéma 51).^{69,70}

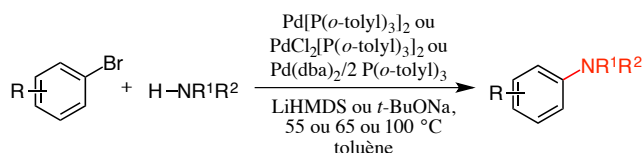


Schéma 51 : Amination de Buchwald-Hartwig

Cette réaction a été moins développée sur les halogénures de vinyle, mais il existe tout de même des exemples intéressants comme la substitution du brome du composé **170** par un azote, suivi de l'hydrolyse par simple passage sur silice (Schéma 52).⁷¹ Cette réaction est

⁶⁹ Louie, J.; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3609–3612.

⁷⁰ Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 1348–1350.

⁷¹ Boyd, D. R.; Sharma, N. D.; Kaik, M.; Bell, M.; Berberian, M. V.; McIntyre, P. B. A.; Kelly, B.; Hardacre, C.; Stevenson, P. J.; Allen, C. C. R. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2455–2465.

basée sur les travaux de Verkade qui utilise le TTPU **173** (commercial) comme ligand du palladium.⁷²

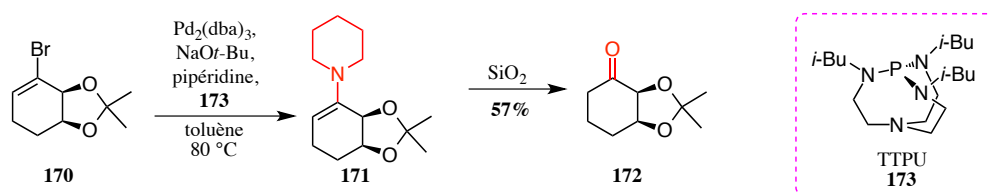
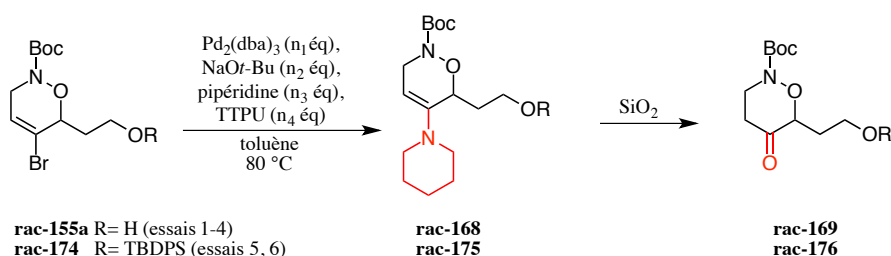


Schéma 52 : Exemple de substitution sur un bromure de vinyloxy

Cet exemple montre que la stratégie que nous avons envisagée est réalisable. Nous avons donc décidé d'employer les mêmes conditions sur notre composé **rac-155a**. Ainsi, nous avons effectué plusieurs essais (Tableau 5). Nous avons d'abord travaillé sur le composé avec l'alcool libre (essais 1-4). Aucun composé n'a pu être isolé après une purification sur colonne de gel de silice (essai 1). Les mêmes conditions de couplage ont donc été réitérées mais, la conversion n'étant pas totale, de la base a été ajoutée pour que le composé de départ soit entièrement consommé ; après filtration sur silice, une dégradation a été observée par RMN ¹H (essai 2). Nous avons donc additionné 7 équivalents de base dès le début mais un traitement plus classique (lavage à l'eau) ou une plaque préparative n'ont mené qu'à des produits de dégradation (essais 3 et 4). Nous avons alors choisi de protéger l'alcool par un *tert*-butyldiphénylsilyle (groupe très résistant), mais les 7 équivalents de base additionnés au début n'ont, cette fois-ci, pas suffi à observer une conversion totale. De la pipéridine a alors été ajoutée et il n'y avait plus de produit de départ après 64h ; cependant cet essai n'a conduit qu'à une dégradation du milieu (essai 5). Nous sommes donc revenus sur les conditions standards mais au bout de 5 jours, la réaction n'avait toujours pas avancée ; un deuxième lot de réactifs a alors été ajouté mais après 3 jours, il n'y avait aucune trace du produit de couplage (essai 6).

⁷² Reddy, C. R. V.; Urgaonkar, S.; Verkade, J. G. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4427–4430.



Essai	n ₁	n ₂	n ₃	n ₄	t	Traitement	Résultat
1	0,01	1,4	1,1	0,02	3h30	Evaporation puis chromatographie	Aucun composé collecté
2	0,01	1,4 +2,8 +2,8	1,1	0,02	4h 1h 1h	Filtration sur silice	Dégradation
3	0,01	7	1,1	0,02	4h30	Lavage à l'eau, extractions à l'éther	Dégradation
4	0,01	7	1,1	0,02	2h	Evaporation puis plaque préparative	Dégradation
5	0,01	7	1,1 +1,1	0,02	2h 68h	Evaporation	Dégradation
6 ^a	0,01 +0,01	1,4 +1,4	1,1 +1,1	0,02 +0,5	5j 3j	Evaporation	Composé de départ

^a Effectuée à 70 °C

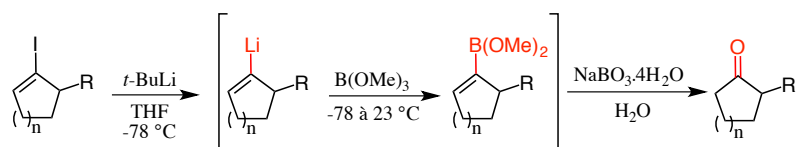
Tableau 5 : Essais de couplage de Buchwald-Hartwig

Tous ces essais infructueux nous ont donc poussés à adopter une autre stratégie.

b- Transmétallation-oxydation *one-pot*

Une méthode *one-pot*, décrite sur les iodures vinyliques, consiste à échanger l'iode avec du lithium, réaliser une transmétallation avec du triméthylborate, puis oxyder le composé intermédiaire pour donner un énol, dont la forme cétone est la plus stable. L'équipe de Knochel l'a étudiée sur différents iodures de vinyle cycliques avec de bons rendements (Tableau 6).⁷³

⁷³ Soorukram, D.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3686–3689.



Entrée	n	R	Rdt (%)
1	2	<i>i</i> -Pr	90
2	3	cyclohexyle	86
3	2	(CH ₂) ₂ Ph	61
4	1	Me, Pent	70

Tableau 6 : Exemples de iodures vinyliques menant à une cétone

Ils ont également utilisé cette réaction pour des composés plus complexes, comme l'intermédiaire **177** lors de la synthèse formelle de l'estrone (Schéma 53).⁷⁴

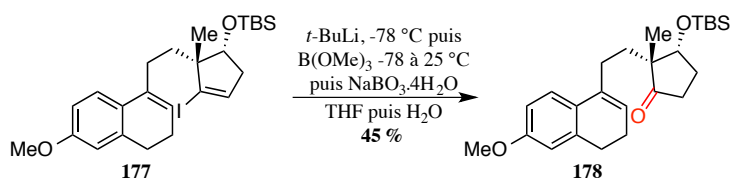


Schéma 53 : Formation d'un intermédiaire de la synthèse de l'estrone

Constatant que la réaction fonctionne sur différents substrats, nous avons donc décidé de l'appliquer à notre cycloadduit après protection de l'alcool par un *tert*-butyldiphénylsilyle (Schéma 54).

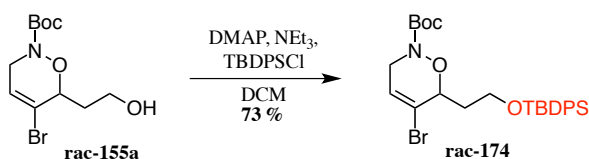


Schéma 54 : Protection de l'alcool par un TBDPS

Notre composé **rac-174** a donc été engagé dans les conditions de réaction décrites par Knochel mais cela n'a mené qu'à l'alcène **rac-179** avec 26 % de rendement. Ainsi, cela signifiait que l'échange brome-lithium avait bien lieu, mais que l'étape de transmétallation avec le bore ne fonctionnait pas. Nous avons alors retenté la réaction, avec 0,5 équivalents de

⁷⁴ Soorukram, D.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1021–1023.

triméthylborate en plus, pour arriver au même résultat : pas de transmétallation avec le bore (Schéma 55).

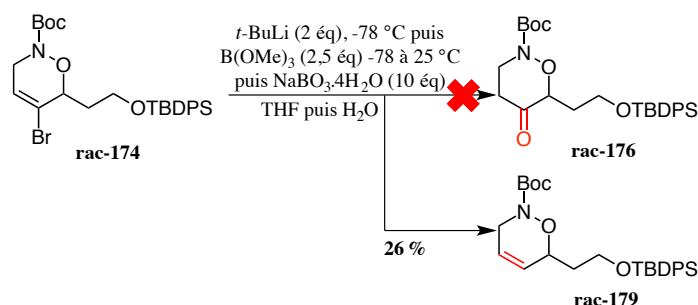


Schéma 55 : Application de la méthode de Knochel

Ces deux résultats n'étant pas concluants et décevants en termes de rendement, nous avons choisi d'abandonner cette voie et de nous concentrer sur la synthèse d'un cycloadduit possédant une fonction phosphate d'énol comme précurseur de cétone.

II- Version racémique : X= OPO(OEt)₂

1- Contexte bibliographique

Les phosphates d'énol sont des esters vinyliques d'acides phosphoriques ; ils sont utilisés en synthèse comme équivalents stables d'énols et comme substitués d'éthers d'énol silylés ou d'esters d'énols. Comme ils sont moins réactifs que ces derniers, leur principal avantage réside dans leur plus grande stabilité et facilité de préparation. Ils peuvent être obtenus par phosphorylation d'énolates en milieu basique (Schéma 56).^{75,76} Les phosphates d'énols les plus stables sont ceux où le substituant R³ est un aryle.

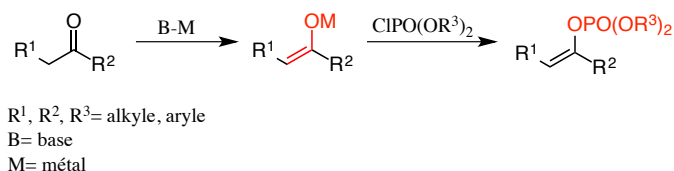


Schéma 56 : Préparation de phosphates d'énols

⁷⁵ Ding, Y.; Wang, W.; Liu, Z. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1996**, 118, 113–116.

⁷⁶ Kerr, W. J.; Lindsay, D. M.; Patel, V. K.; Rajamanickam, M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 10131–10135.

Concernant la réactivité des phosphates d'énols, ils ont été largement employés comme substrats lors de couplages avec des réactifs organométalliques (magnésiens, cuprates, zinciques...). Leur utilisation peut être étendue à des réactions palladocatalysées telles que celles de Heck, Stille ou Suzuki et plus récemment à des couplages avec des phosphanes-boranes.^{77,78,79} S'ils sont moins réactifs que les triflates d'énol, ils sont plus stables et plus faciles à purifier. Cependant, l'insertion de Pd (0) dans la liaison carbone-oxygène conduit à de meilleurs résultats quand le précurseur est une lactone ou un lactame. En général, des groupements phényloxy substituent le phosphore (Schéma 57).

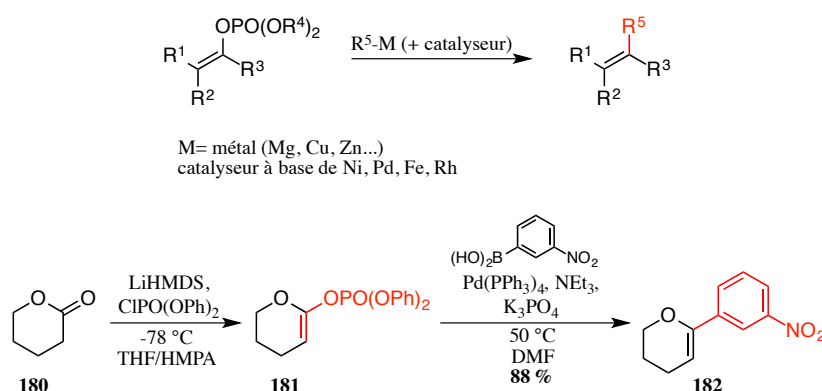


Schéma 57 : Couplage avec un phosphate d'énol

Les phosphates d'énol diéniques, préparés à partir de carbonyles α,β -insaturés, se sont révélés être d'excellents diènes pour des réactions de cycloaddition de Diels-Alder. Par rapport aux éthers d'énol silylés, ils sont plus électroattracteurs mais aussi plus stables en conditions acides.⁸⁰ Au cours d'études menées au laboratoire portant sur les cycloadditions d'oxazolines α,β -insaturées en présence d'anhydride trifluoroacétique, il a été constaté que le phosphate d'énol **186** analogue du diène de Danishefsky⁸¹ réagissait avec de bons rendements, tandis que son équivalent silylé **185** n'était pas stable dans ces conditions (Schéma 58).⁸²

⁷⁷ Sellars, J. D.; Steel, P. G. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5170–5180.

⁷⁸ Cieslikiewicz, M.; Bouet, A.; Jugé, S.; Toffano, M.; Bayardon, J.; West, C.; Lewinski, K.; Gillaizeau, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1101–1106.

⁷⁹ Whitehead, A. Multivalent activation in temporary phosphate tethers: A new tether for small molecule synthesis, University of Kansas, 2007.

⁸⁰ Calogeropoulou, T.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2295–2299.

⁸¹ Danishefsky, S.; Kitahara, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7807–7808.

⁸² Kouklovsky, C.; Pouilhès, A.; Langlois, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6672–6679.

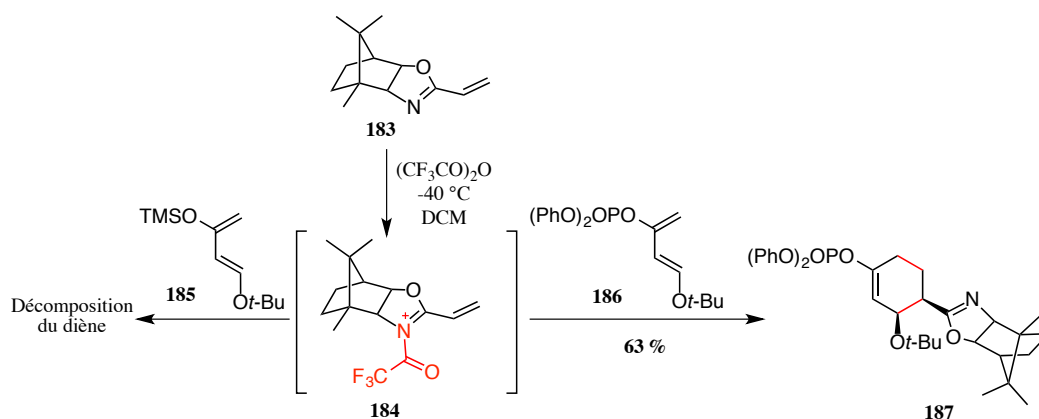


Schéma 58 : Cycloaddition de Diels-Alder entre une oxazoline α,β -insaturée et un phosphate d'énol

Les phosphates d'énol diéniques constituent donc d'excellents partenaires pour des réactions de Diels-Alder avec divers diénophiles. Plus stables que les éthers d'énol silylés, ils sont facilement manipulables et purifiables. Leur réactivité ainsi que leur stabilité peuvent être modulées par la nature des substituants sur le phosphore. De plus, les phosphates d'énols peuvent être hydrolysés en cétones dans des conditions très diverses : hydrolyse basique (conditions les plus souvent utilisées), hydrolyse acide voire réduction.⁸³

Compte tenu des conditions dans lesquelles sont effectuées les réactions de nitroso Diels-Alder (conditions oxydantes avec les acylnitroso, conditions acides avec les chloronitroso), nous avons porté notre choix sur l'emploi de phosphate d'énol comme fonction précurseur de cétone pour la cycloaddition.

Ainsi, le cycloadduit phosphaté **rac-154a** sera obtenu après une réaction de nitroso Diels-Alder avec le diène phosphaté **150**. Celui-ci proviendra de la cétone α,β -insaturée **188** *via* réaction de l'énolate. Un vinylmagnésien sera additionné sur l'aldéhyde **189** obtenu à partir du 1,4-butanediol **190** (Schéma 59).

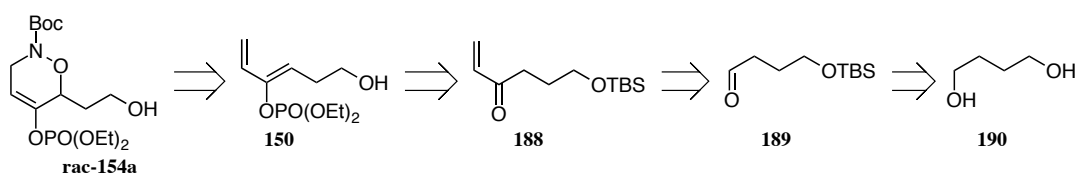


Schéma 59 : Rétrosynthèse du cycloadduit phosphaté

⁸³ Lichtenthaler, F. W. *Chem. Rev.* **1961**, 61, 607–649.

2- Synthèse de l'énol

Pour commencer, le 1,4-butanediol doit être monosilylé. Pour cela, nous avons à nouveau appliqué la méthode de McDougal⁵⁹ et obtenu l'alcool monosilylé **191** avec un rendement de 79 %. L'alcool n'ayant pas réagi est alors oxydé par la méthode de Swern. Néanmoins la base encombrée diisopropyléthylamine a été utilisée au lieu de la triéthylamine, ce qui limite la formation de produits secondaires.⁸⁴ Ainsi, l'aldéhyde **189** a été obtenu avec 99 % de rendement et engagé brut par la suite. Du chlorure de vinylmagnésium a alors été ajouté sur l'aldéhyde **189** conduisant à l'énol **192** avec un rendement brut de 98 % (Schéma 60).

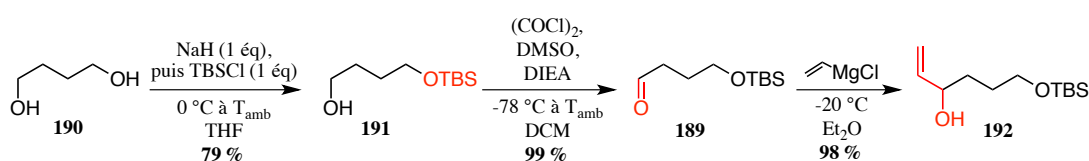


Schéma 60 : Obtention de l'énol **192** à partir du 1,4-butanediol

3- Oxydation en énone

L'énol **192** doit maintenant être oxydé en énone **188**, précurseur de phosphate d'énol. La première solution fonctionnant bien est l'utilisation de periodinane de Dess-Martin.⁵⁷ En effet, cette méthode permet d'obtenir facilement et rapidement (15 min) l'énone **188** désirée avec un rendement brut de 99 % (Schéma 61).

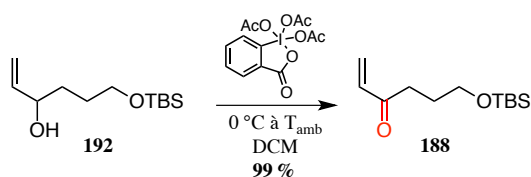


Schéma 61 : Oxydation par le periodinane de Dess-Martin

Malgré la facilité de mise œuvre de cette réaction, le periodinane de Dess-Martin est un réactif assez cher (environ 100 € les 5 grammes), et nous en avons besoin en grande quantité pour ce début de synthèse. Nous nous sommes alors tournés vers une solution moins onéreuse, plus longue à mettre en place, mais déjà utilisée pour cette synthèse : l'oxydation de

⁸⁴ Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651–1660.

Swern. L'énone **188** est formée avec un rendement similaire, quoique des traces d'impuretés soient visibles en RMN ¹H (Schéma 62).

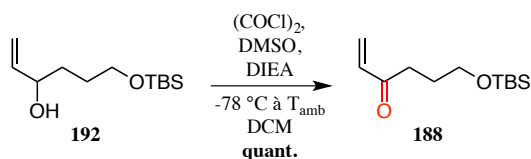


Schéma 62 : Oxydation par la méthode de Swern

4- Synthèse du diène phosphaté

Cette réaction a déjà été étudiée au laboratoire, et il en ressort que les meilleurs résultats étaient un rendement de 30 % pour cette étape (18 % depuis l'alcool monosilylé **191**) et des traces du triène **193** comme sous-produit (Schéma 63).⁵⁷ La formation de ce triène est due à une β -élimination du groupement *tert*-butylsilyloxy.

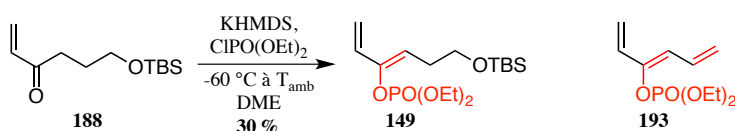


Schéma 63 : Conditions de phosphatation mises au point précédemment

Il est cependant assez difficile d'obtenir du DME anhydre. En effet, lorsque cette réaction a été reproduite, seul un rendement de 2 % a été obtenu. Le DME a donc été remplacé par du THF et la température baissée à -78 °C. Ainsi, le rendement de cette étape n'a pas excédé 21 %, soit 20 % à partir de l'alcool monosilylé **191**, ce qui concorde avec les résultats précédents (Schéma 64).

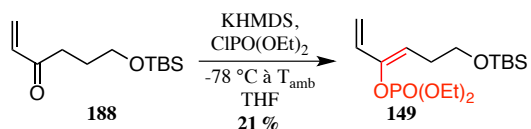


Schéma 64 : Phosphatation de l'énone **188**

Il est à noter que cette réaction s'effectue généralement sur 800 mg ; effectivement, un essai sur 1,6 g n'a donné qu'un rendement de 6 %.

5- Déprotection de l'alcool

Le groupement *tert*-butylsilyle est clivé grâce au fluorure de tétrabutylammonium. Nous constatons un rendement moyen pour cette réaction car des traces de l'énone **188** sont aussi formées, dues au clivage du phosphate d'énol (Schéma 65).

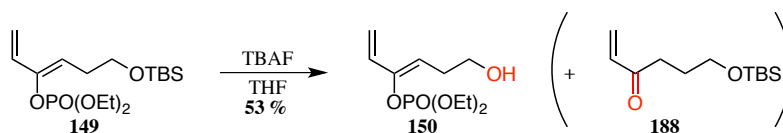


Schéma 65 : Déprotection de l'alcool

Le fluorure de tétrabutylammonium contenant des traces d'eau, il est probable que ce soit des ions hydroxyles qui provoquent le clivage du phosphate d'énol. Pour être dans des conditions plus anhydres, nous avons donc fait un essai avec du fluorure de césium. Cependant, le temps de réaction était beaucoup plus long, avec un chauffage à 40 °C, et il a fallu ajouter 6 équivalents au total pour arriver à une conversion quasi complète du produit de départ. Au final, le rendement observé était similaire (56 %), même s'il n'y avait pas de traces de l'énone sur la RMN ¹H du brut.

Nous avons donc gardé la méthode au fluorure de tétrabutylammonium, plus rapide et moins toxique.

6- Réaction de nitroso Diels-Alder racémique

Notre diène est désormais prêt pour la réaction de nitroso Diels-Alder en version racémique. Nous l'avons donc engagé dans les conditions décrites précédemment⁵⁷ avec le réactif Boc-nitroso préparé *in situ* et, étrangement, uniquement l'isomère proximal est obtenu d'après la RMN ¹H avec un rendement de 86 % (Schéma 66). Les résultats antérieurs du laboratoire avaient montrés un mélange 10/1 proximal/distal pour un rendement de 68 %.

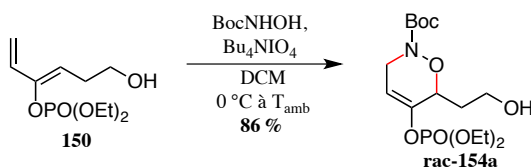


Schéma 66 : Cycloaddition racémique avec le diène phosphaté

La prochaine étape consiste donc à cliver le phosphate d'énol pour libérer une cétone.

7- Clivage du phosphate d'énol

a- Premier essai avec du carbonate de potassium

La première méthode que nous avons testée est l'utilisation de carbonate de potassium (6 équivalents) dans du méthanol à température ambiante. Cependant, le produit isolé après conversion totale et purification n'est pas celui attendu mais l'hémicétal **rac-194** avec un rendement modeste de 30 % (Schéma 67).

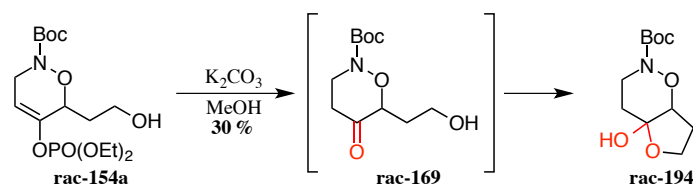
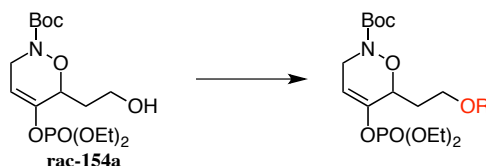


Schéma 67 : Clivage du phosphate d'énol avec l'alcool libre

La suite logique était donc de reproduire cette réaction avec un alcool protégé. Pour cela, nous avons donc mis en œuvre plusieurs réactions de protection (Tableau 7).



Entrée	R	Conditions	Solvant	Rdt (%)
1	TBDPS	DMAP, NEt ₃ , TBDPSCI	DCM	75
2	PMB	NaH, PMBBR	THF	Dégradation
3	PMB	NaH, PMBCl	THF/DMF	Dégradation
4	PMB	NaH, PMBCl	THF	Dégradation
5	PMP	PMPOH, PPh ₃ , DIAD	THF	Traces
6	Tr	DMAP, NEt ₃ , TrCl	DCM	61
7	Bn	BnBr, TBAI, Ag ₂ O	DCM	71
8	TIPS	DMAP, NEt ₃ , TIPSCI	DCM	76

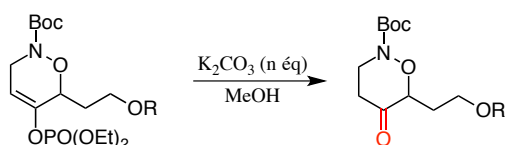
Tableau 7 : Protection de l'alcool du cycloadduit

Ainsi, les cycloadduits protégés par *tert*-butyldiphénylsilyle, trityle, benzyle ou triisopropylsilyle ont été obtenus avec de bons rendements (entrées 1, 6, 7, 8). Les tentatives de protection sous forme d'éther de *p*-méthoxybenzyle n'ont pas conduit au produit désiré, probablement en raison du milieu trop basique avec l'hydrure de sodium qui dégrade notre

substrat. La réaction de Mitsunobu avec l'alcool *p*-méthoxyphényle n'a été testée qu'une seule fois.

b- Essais avec K₂CO₃ sur les cycloadduits protégés

Tous les cycloadduits protégés obtenus ont alors été traités par du carbonate de potassium dans du méthanol à température ambiante (Tableau 8). Aucun des essais n'a permis d'isoler le produit attendu. Au regard des résultats, cette méthode ne fait que dégrader le composé de départ.



Entrée	R	n	t	Résultat
1	TBDPS	6	3h +2h30	Produit de départ ^a Dégradation ^b
2	Bn	6 +6	18h +15'	Produit de départ ^a Traces + dégradation ^b
3	Tr	6	2h30	Dégradation ^b
4	TIPS	6	4h	Dégradation ^b
5	Bn	6	2h	Produit de départ + dégradation ^c

^a Observé par CCM ^b RMN après chromatographie sur colonne ^c RMN du brut

Tableau 8 : Essais de clivage du phosphate par K₂CO₃ sur un cycloadduit protégé

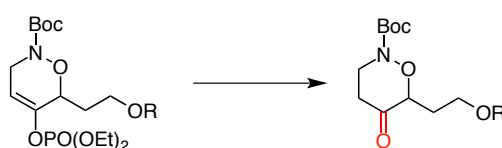
Cette méthode ne menant à aucun résultat satisfaisant, nous avons alors cherché d'autres conditions.

c- Essais d'autres conditions de clivage du phosphate

Nous n'avons pas effectué d'autres essais sur le cycloadduit protégé par un trityle, celui-ci étant trop sensible. Diverses conditions ont alors été testées pour cliver le groupement phosphate (Tableau 9). Nous avons d'abord essayé avec l'hydroperoxyde de lithium, qui est une espèce plus nucléophile et moins basique que l'hydroxyde de lithium. Comme il n'y avait pas de réaction au bout de 48h, une base a été rajoutée : le carbonate de potassium. Après 64h sans réaction observée, une base plus forte a été additionnée : l'hydroxyde de sodium ; mais après 5h de plus, uniquement le produit de départ a été récupéré (entrée 1).

Nous nous sommes ensuite concentrés vers des réactifs alcalins. L'utilisation de soude ou de méthoxyde de sodium n'ont mené qu'à une dégradation du milieu réactionnel (entrées 2, 3). Nous avons alors essayé de l'hydroxyde de lithium, et cette fois-ci il n'y a pas eu de réaction (entrée 4).

Les méthodes basiques n'étant pas satisfaisantes, nous nous sommes tournés vers un réactif réducteur commercial : Red-Al[®]. En effet, celui-ci a déjà été utilisé dans la littérature pour cliver un phosphate d'énol et mener à une cétone avec un bon rendement (Schéma 68).⁸⁵ Un premier essai avec le Red-Al[®] nous a conduit à un mélange de produit de départ et de la cétone attendue, ainsi que de la cétone réduite (entrée 5).



Entrée	R	Réactif	éq	Solvant	t	T	Résultat
1	TBDPS	LiOOH	5	THF/H ₂ O	24h	0 °C à T _{amb}	Produit de départ
		+LiOOH	+5		+24h	0 °C à T _{amb}	
		+K ₂ CO ₃	+6		+64h	T _{amb}	
		+NaOH	+2		+5h	T _{amb}	
2	TBDPS	NaOH	2,5	MeOH	1h	T _{amb}	Dégradation
			+2,5		+3h		
3	TBDPS	MeONa	6	MeOH	1h	T _{amb}	Dégradation
			+6		+1h		
4	Bn	LiOH	5	THF/H ₂ O	1h	0 °C	Produit de départ
					+30h	T _{amb}	
5	TIPS	Red-Al [®]	1,3	THF	0,5h	0°C	Produit de départ + cétone + cétone réduite
			+10		1h	T _{amb}	

Tableau 9 : Essais de différentes conditions de clivage du phosphate

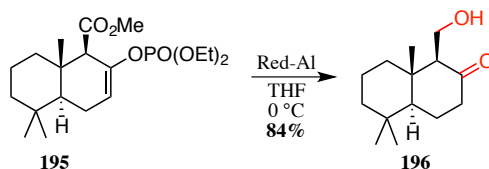


Schéma 68 : Exemple de clivage de phosphate d'énol

⁸⁵ José Cano, M.; Bouanou, H.; Tapia, R.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Chahboun, R.; Alvarez-Manzaneda, E. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 9196–9204.

Comme cette dernière méthode donne un mélange avec la cétone réduite, nous avons tout de même essayé d'autres conditions, non réductrices, qui permettraient de l'acquérir en une étape. Il a été décrit dans la littérature le clivage d'un phosphate de diéthyle grâce à de l'éthoxyde de sodium, et la réaction se fait rapidement à température ambiante avec de très bons rendements (Schéma 69).⁸⁶

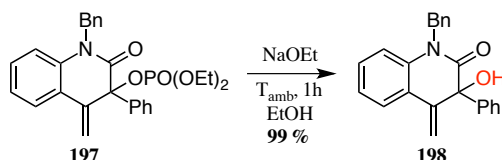


Schéma 69 : Exemple de clivage de phosphate par de l'éthoxyde de sodium

Une autre méthode du même type est l'utilisation de soude aqueuse à 0,5 N, elle permet de cliver le phosphate de diéthyle de la molécule **199** rapidement et avec un bon rendement (Schéma 70).⁸⁷

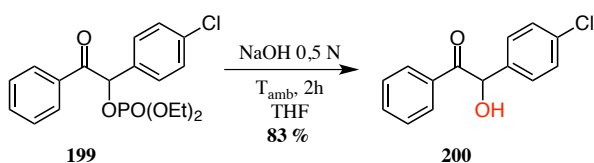
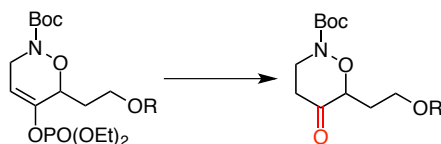


Schéma 70 : Utilisation de soude pour cliver un phosphate

Nous avons donc essayé ces deux conditions sur notre cycloadduit phosphaté (Tableau 10). L'utilisation d'éthoxyde de sodium à température ambiante a conduit à la dégradation de notre composé de départ (entrée 1). Nous avons alors réalisé un deuxième essai en baissant la température et en arrêtant la réaction au bout de 20 min ; il n'y a pas eu de cétone formée mais uniquement de la dégradation du produit de départ (entrée 2). Une réaction avec de la soude a ensuite été effectuée mais, contrairement à notre référence de littérature, n'était pas terminée au bout de 2h. Cependant, en la laissant toute une nuit, tout le composé de départ s'est dégradé (entrée 3).

⁸⁶ Kondoh, A.; Aoki, T.; Terada, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3528–3531.

⁸⁷ Kurihara, T.; Santo, K.; Harusawa, S.; Yoneda, R. *Chem. Pharm. Bull* **1987**, *35*, 4777–4788.



Entrée	R	Réactif	éq	Solvant	T	t	Résultat
1	H	NaOEt	23	EtOH	T _{amb}	45 min	Dégradation
2	TIPS	NaOEt	24	EtOH	0 °C	20 min	Produit de départ + dégradation
3	TIPS	NaOH 1 M	2,5 +5	THF	T _{amb}	2h + 15h	Produit de départ Dégradation

Tableau 10 : Essais de clivage du phosphate d'énol en milieu basique

Les conditions basiques ne sont vraisemblablement pas appropriées. Une optimisation des conditions réductrices est alors nécessaire et, par la suite, nous avons choisi de ne pas travailler avec le *tert*-butyldiphénylsilyle car il est plus difficile à déprotéger.

En vue d'effectuer la réaction de nitroso Diels-Alder en version énantiosélective, nous sommes alors passés à la synthèse des diènes phosphatés protégés soit par un triisopropylsilyle, soit par un benzyle.

8- Préparation d'autres diènes phosphatés

Pour ces synthèses, nous avons employé la même stratégie que décrite précédemment pour le diène protégé par un *tert*-butyldiméthylsilyle.

a- Diène phosphaté protégé par un benzyle

La première étape est donc la monobenzylation du 1,4-butanediol. Nous avons repris les conditions décrites par Altmann⁸⁸ et obtenu l'alcool monobenzylé désiré avec 96 % de rendement (Schéma 71).

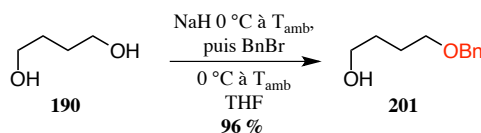


Schéma 71 : Monobenzylation du 1,4-butanediol

⁸⁸ Neuhaus, C. M.; Liniger, M.; Stieger, M.; Altmann, K.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 5866–5870.

L'alcool a ensuite été oxydé par la méthode de Swern, puis du bromure de vinylmagnésium a été additionné, comme décrit dans la littérature⁸⁹. Ensuite, une nouvelle oxydation de Swern donne accès à l'énone **202** avec 38 % de rendement sur ces trois étapes (Schéma 72). En réalité, c'est la troisième étape d'oxydation qui fait chuter le rendement. Effectivement, une partie du composé récupérée après une purification par chromatographie sur colonne était contaminée par des restes d'aldéhyde n'ayant pas réagi avec le bromure de vinylmagnésium.

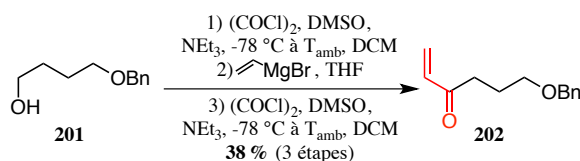


Schéma 72 : Obtention de l'énone benzylée

Il ne reste maintenant plus qu'à synthétiser le phosphate d'énol benzylé. Pour cela, strictement les mêmes conditions que pour l'énone protégée par un *tert*-butyldiméthylsilyle ont été employées. Cependant, ce n'est pas le phosphate d'énol désiré **203** qui a été obtenu, mais le produit d'élimination **193**, avec 23 % de rendement (Schéma 73).

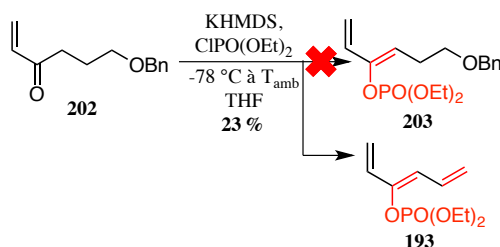


Schéma 73 : Essai de phosphatation avec un benzyle comme groupement protecteur

Cette méthode n'est donc clairement pas applicable à l'énone benzylée **202**. Néanmoins, une autre stratégie permet d'accéder au phosphate d'énol benzylé **203**. Elle consiste à benzyler le diène phosphaté déprotégé **150**, qui peut donc être obtenu à partir du dérivé silylé, et le diène phosphaté benzylé **203** est obtenu avec un bon rendement de 84 % (Schéma 74).

⁸⁹ Venkatesham, A.; Nagaiah, K. *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, 23, 1186–1197.

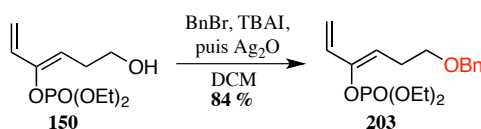


Schéma 74 : Benzylation du diène phosphaté déprotégé

Cela nous pousse donc à réaliser deux étapes supplémentaires (déprotection du *tert*-butyldiméthylsilyle puis protection par un benzyle), situation qui n'est pas idéale. C'est pourquoi nous n'avons pas poursuivi la synthèse avec un benzyle comme groupement protecteur.

b- Diène phosphaté protégé par un triisopropylsilyle

La monoprotection du 1,4-butanediol par un triisopropylsilyle a déjà été décrite dans la littérature.⁹⁰ Ainsi l'alcool monosilylé **204** a été obtenu avec un très bon rendement de 90 % (Schéma 75).

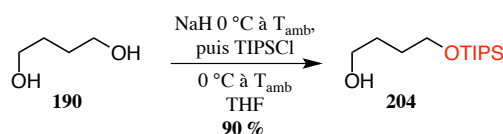
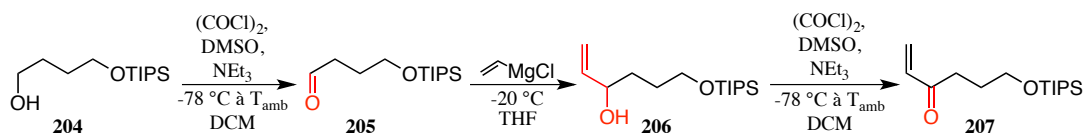


Schéma 75 : Monosilylation du 1,4-butanediol

L'alcool primaire a ensuite été oxydé en aldéhyde par la méthode de Swern. L'addition de chlorure de vinylmagnésium donne accès à l'alcool allylique **206**. S'ensuit alors une autre oxydation de Swern afin d'obtenir l'énone **207** (Schéma 76). Tous ces composés ont été utilisés bruts car ils ne montraient pas d'impuretés en RMN ¹H.

Schéma 76 : Synthèse de l'énone **207**

L'étape de phosphorylation dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment a mené à l'obtention de 13 % du diène phosphaté désiré ainsi que 27 % de

⁹⁰ Ishiyama, H.; Takemura, T.; Tsuda, M.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **1999**, 55, 4583–4594.

triène. Nous avons pu remédier à ce problème en diminuant la quantité de base KHMDs utilisée (de 1,5 à 1,2 équivalents). Ainsi, le diène phosphaté **208** est obtenu avec 26 % de rendement à partir de l'alcool monosilylé **204** (Schéma 77).

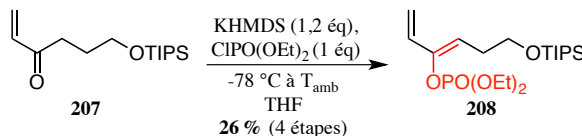


Schéma 77 : Phosphorylation de l'énone **207**

Ayant désormais accès au diène phosphaté **208**, il devient intéressant de développer la réaction de nitroso Diels-Alder en version énantiosélective.

III- Version asymétrique

1-Etat de l'art

Plusieurs groupes se sont intéressés à développer une version stéréosélective de la réaction de nitroso Diels-Alder. Il existe deux moyens pour y parvenir (sans introduire de chiralité sur le diène) : soit l'utilisation d'une copule chirale sur le dérivé nitroso, soit la catalyse asymétrique.

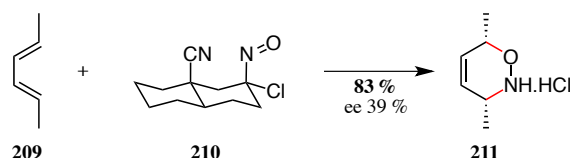
a- Dérivés nitrosos avec une copule chirale

Dans cette catégorie, trois types de dérivés nitrosos ont été utilisés : α -chloronitroso, *N*-acylnitroso et *N*-arylnitroso.

➤ Les α -chloronitrosos

C'est en 1976 que le premier α -chloronitroso chiral **210**, dérivé d'un stéroïde, a été synthétisé par l'équipe de Kresze. Ainsi, celui-ci réagit avec le (*E,E*)-2,4-hexadiène **209** pour donner le chlorhydrate **211** avec un excès énantiomérique modeste de 39 % (Schéma 78).⁹¹

⁹¹ Nitsch, H.; Kresze, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 760.

Schéma 78 : Première utilisation d'un α -chloronitroso chiral

La même équipe a ensuite développé l' α -chloronitroso **213**, dérivé de l'épiandrostérone, plus rigide que le précédent. Ils ont alors obtenu de très bons résultats lors de la cycloaddition avec le cyclohexadiène : un excès énantiomérique de 95 % et un rendement de 69 % (Schéma 79).⁹²

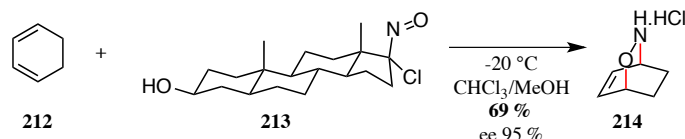


Schéma 79 : Réaction de nitroso Diels-Alder entre le cyclohexadiène et le dérivé de l'épiandrostérone

Il est également possible d'utiliser des α -chloronitrosos dérivés de sucre, présentant l'avantage d'y accéder à bas coût. Ainsi, Vasella et Kresze ont synthétisé le composé **215** dérivé du D-mannose. Celui-ci réagit avec des diènes différemment substitués (électrodonneurs ou électroattracteurs) pour donner les cycloadduits correspondants avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques (Schéma 80).^{93,94} La présence de l'oxygène et du chlore en α du nitroso appauvrissent la liaison N-O et, par conséquent, rendent le diénophile plus réactif.

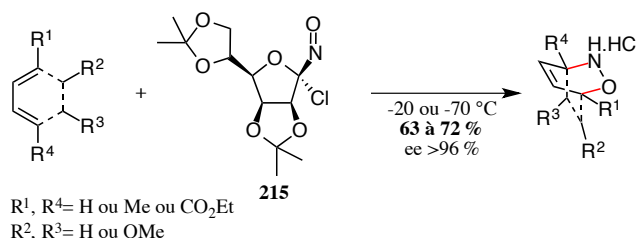


Schéma 80 : Cycloadditions avec un dérivé du D-mannose

⁹² Sabuni, M.; Kresze, G.; Braun, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5377–5380.

⁹³ Felber, H.; Kresze, G.; Prewo, R.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 1137–1146.

⁹⁴ Braun, H.; Charles, R.; Kresze, G.; Sabuni, M.; Winkler, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 1129–1130.

Les mêmes auteurs ont également montré que l'utilisation du nitroso dérivé du D-ribose **217** permettait d'accéder à l'autre énantiomère que celui obtenu lors de la cycloaddition des diènes précédents avec le nitroso **215**. Cette fois encore, de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques ont été obtenus (Schéma 81).⁹⁵

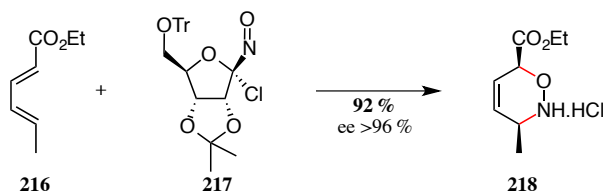


Schéma 81 : Exemple de réaction de nitroso Diels-Alder avec un dérivé du D-ribose

Dans la même série d' α -chloronitrosos dérivés de sucre, l'équipe de Wightman a développé le nitroso **219** à partir du D-xylose, moins cher que le D-mannose et D-ribose. Par exemple, les premières réactions de nitroso Diels-Alder avec le cyclohexadiène et le cycloheptadiène, permettent d'obtenir des excès énantiomériques supérieurs à 96 % (Schéma 82).⁹⁶

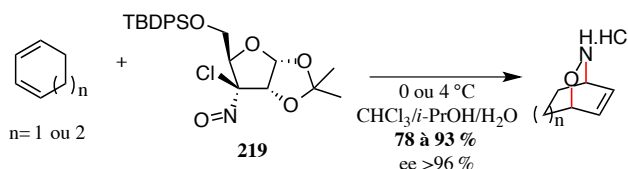


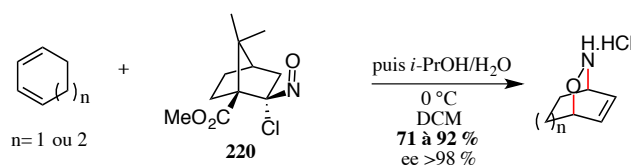
Schéma 82 : Cycloaddition avec un nitroso dérivé du D-xylose

Hormis les dérivés de stéroïdes et de sucres, il est également possible d'utiliser un α -chloronitroso dérivé du camphre. En effet, l'équipe de Yan a montré que le nitroso **220** pouvait réagir avec le cyclohexadiène et le cycloheptadiène donnant d'excellents excès énantiomériques (Schéma 83).⁹⁷

⁹⁵ Braun, H.; Felber, H.; Kresze, G.; Schmidtchen, F. P.; Prewo, R.; Vasella, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 261–268.

⁹⁶ Hall, A.; Bailey, P. D.; Rees, D. C.; Rosair, G. M.; Wightman, R. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 329–342.

⁹⁷ Wang, Y.-C.; Lu, T.-M.; Elango, S.; Lin, C.-K.; Tsai, C.-T.; Yan, T.-H. *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, 13, 691–695.

Schéma 83 : Utilisation d'un α -chloronitroso dérivé du camphre➤ *Les acylnitrosos*

Un acylnitroso dérivé de l'acide mandélique a été utilisé pour la première fois par l'équipe de Streith.⁹⁸ Des études comparatives ont ensuite été effectuées par le groupe de Kirby ; les résultats montrent qu'un meilleur excès diastéréoisomérique est obtenu quand un groupe hydroxyle est présent en α de l'acylnitroso. En effet, si c'est un substituant méthoxy, l'excès est de 35 %, contre 56 % pour un substituant hydroxyle (Schéma 84).⁹⁹

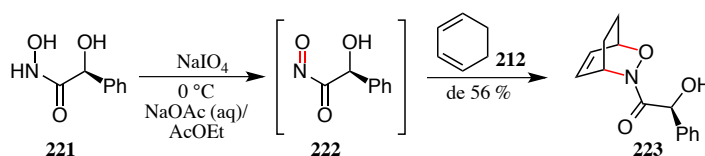


Schéma 84 : Réaction de nitroso Diels-Alder avec un dérivé de l'acide mandélique

Des calculs de modélisation moléculaire ont montré qu'une liaison hydrogène entre l'hydroxyle et l'oxygène du nitroso existait, forçant ainsi le diène à se positionner en *anti* par rapport au groupement aryle (Figure 10).¹⁰⁰

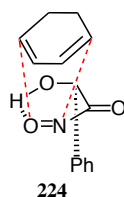


Figure 10 : Etat de transition avec le nitroso dérivé de l'acide mandélique

Il est également possible d'utiliser des acides aminés comme précurseurs de dérivés nitrosos. Les premières réactions ont été effectuées entre des dérivés de la L-proline et le

⁹⁸ Defoin, A.; Fritz, H.; Schmidlin, C.; Streith, J. *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 554–569.

⁹⁹ Kirby, G. W.; Nazeer, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6173–6174.

¹⁰⁰ Miller, A.; Procter, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1041–1042.

cyclohexadiène. Cependant, les excès diastéréoisomériques sont moyens avec 63 % au maximum pour le composé **227** (Figure 11).¹⁰¹

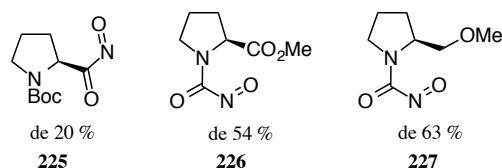


Figure 11 : Composés nitrosos dérivés de la L-proline

Ainsi, le groupe de Ghosez a cherché à améliorer l'excès diastéréoisomérique en développant d'autres composés nitrosos dérivés de la proline. L'idée étant que la rotation autour de la liaison C-N soit responsable d'une baisse de diastéréosélectivité, cette rotation a été limitée en utilisant des composés de symétrie C₂. Ainsi, la cycloaddition du nitroso **228** avec le cyclohexadiène **212** donne le composé **229** avec un excès diastéréoisomérique supérieur à 98 % (Schéma 85).¹⁰² Grâce à la modélisation moléculaire, les auteurs expliquent que la conformation la plus stable est celle où l'acyle et le nitroso sont en relation *syn* ; l'approche *endo* du diène conduit donc à une sélectivité faciale totale.

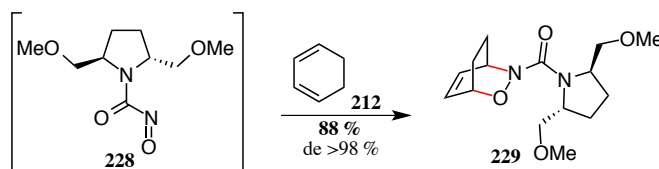


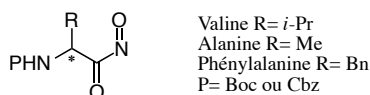
Schéma 85 : Réaction de nitroso Diels-Alder avec un dérivé de la L-proline

Des essais ont été effectués avec des nitrosos dérivés d'autres acides aminés. Ainsi, des composés dérivés de la L-valine, L-alanine, D-alanine et L-phénylalanine ont été mis en réaction avec le cyclopentadiène (Figure 12). Cependant, les rapports diastéréoisomériques observés sont plutôt faibles et vont de 1/1,5 à 1/4. Un résultat intéressant est l'inversion totale de ce rapport suivant l'utilisation de la L- ou D-alanine.¹⁰³

¹⁰¹ Brouillard-Poichet, A.; Defoin, A.; Streith, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7061–7064.

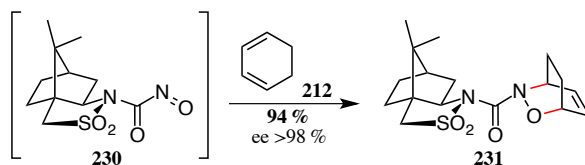
¹⁰² Gouverneur, V.; Ghosez, L. *Tetrahedron Asymmetry* **1990**, 1, 363–366.

¹⁰³ Ritter, A. R.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4602–4611.

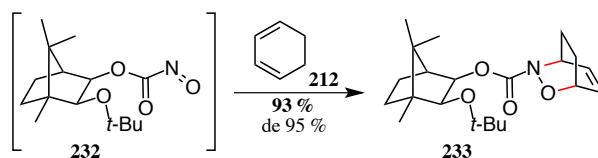
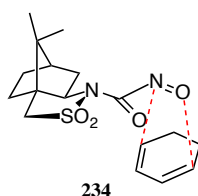
**Figure 12** : Composés nitrosos dérivés d'acides aminés

Comme pour les α -chloronitrosos, des dérivés du camphre ont été synthétisés pour les acylnitrosos. Les équipes de Ghosez et Martin ont chacun utilisé un dérivé du camphre différent pour la nitroso Diels-Alder avec le cyclohexadiène. Tous deux ont obtenu de très bonnes sélectivités : 95 et >98 % (Schéma 86).^{104,105} Tout comme dans le cas du dérivé de la L-proline, l'approche *endo* est favorisée et se fait du côté du diénophile le moins encombré (Figure 13).

(Ghosez 1991)



(Martin 1992)

**Schéma 86** : Cycloadditions de nitrosos dérivés du camphre avec le cyclohexadiène**Figure 13** : Approche *endo* du diène du côté le moins encombré du diénophile

➤ Les arylnitrosos

Pour le moment, il n'existe qu'un seul moyen de réaliser des cycloadditions asymétriques en présence d'un auxiliaire chiral non porté par le diénophile. Il s'agit de

¹⁰⁴ Gouverneur, V.; Dive, G.; Ghosez, L. *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, 2, 1173–1176.

¹⁰⁵ Martin, S. F.; Hartmann, M.; Josey, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3583–3586.

l'utilisation d'un ester d'acide tartrique qui permet de former l'intermédiaire **237** grâce aux atomes de zinc et qui dirige l'approche du réactif nitroso. Il existe peu d'exemples de cette réaction, mais le meilleur résultat a été obtenu pour la cycloaddition entre le nitrosobenzène et le diénol **236** avec 92 % d'excès énantiomérique (Schéma 87).^{106,107}

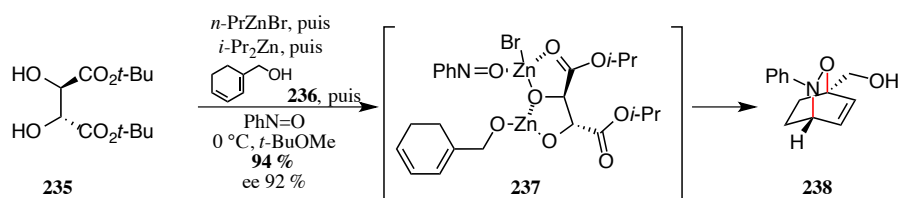


Schéma 87 : Réaction de nitroso Diels-Alder en présence d'un auxiliaire chiral

Il est à noter que la réaction s'effectue dans des conditions très diluées pour limiter la dimérisation du nitrosobenzène (Schéma 88).^{108,109}

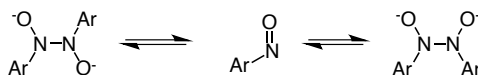


Schéma 88 : Equilibre de dimérisation d'un dérivé nitroso

b- Version catalytique asymétrique

➤ Acylnitroso

L'équipe de Whiting a commencé par développer une réaction de nitroso Diels-Alder avec des acylhydroxylamines catalysée par un complexe de ruthénium.¹¹⁰ Encouragée par des résultats positifs, elle a ensuite essayé de mettre au point une version asymétrique de cette réaction. Pour cela, des ligands chiraux dérivés du BINAP ou du PROPHOS ont été employés pour complexer le ruthénium. Cependant, aucune induction asymétrique significative n'a été remarquée. Afin de mieux coordonner le nitroso et le catalyseur au ruthénium, le complexe chiral Ru-salen **241** a été synthétisé (Schéma 89).

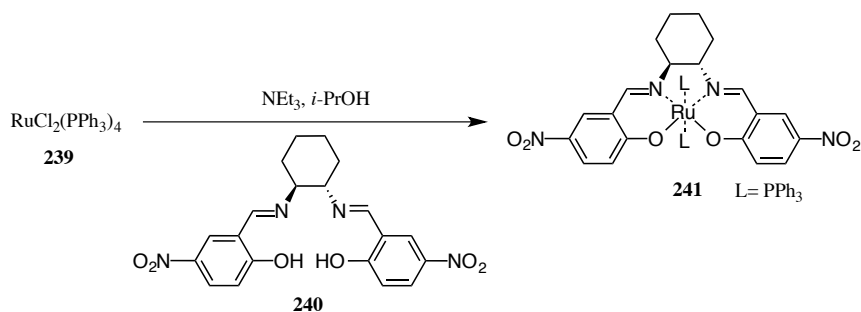
¹⁰⁶ Ding, X.; Ukaji, Y.; Fujinami, S.; Inomata, K. *Chem. Lett.* **2003**, 32, 582–583.

¹⁰⁷ Sakai, H.; Ding, X.; Yoshida, T.; Fujinami, S.; Ukaji, Y.; Inomata, K. *Heterocycles* **2008**, 76, 1285–1300.

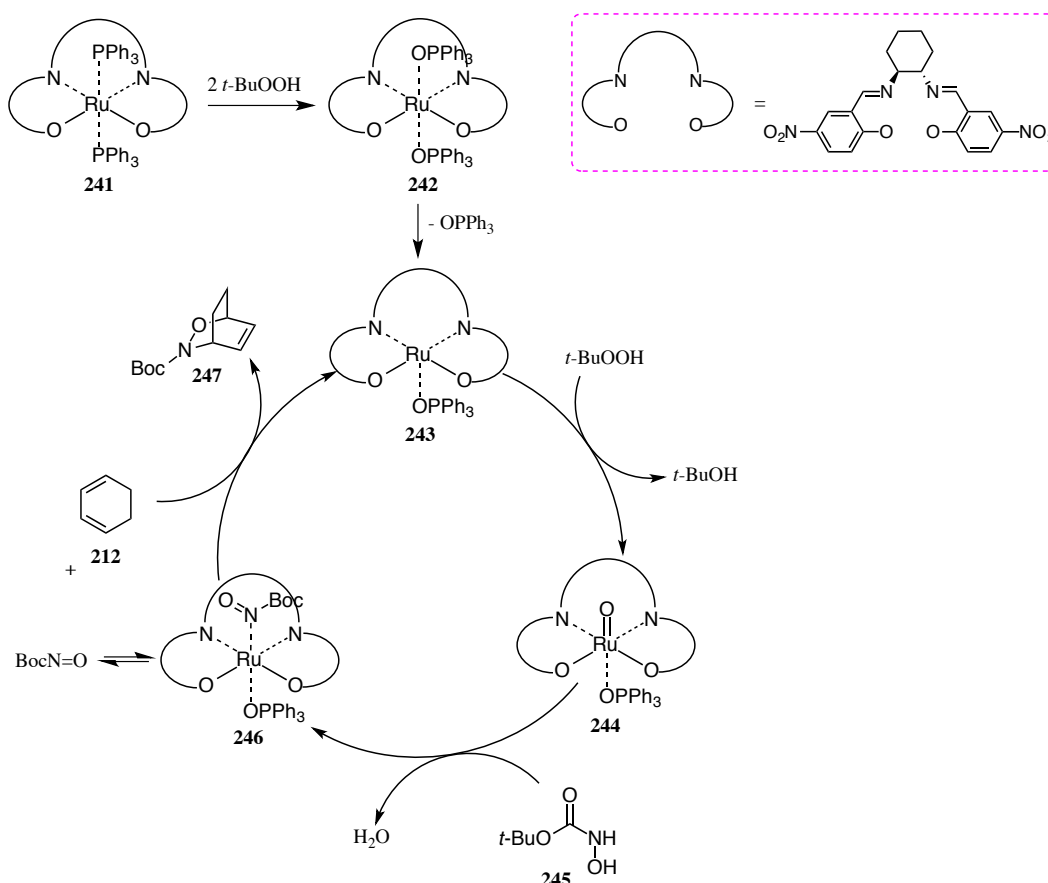
¹⁰⁸ Zuman, P.; Shah, B. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1621–1641.

¹⁰⁹ Trisler, J. C.; Deland, P. H.; Goodgame, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 3125–3128.

¹¹⁰ Flower, K. R.; Lightfoot, A. P.; Wan, H.; Whiting, A. *Chem. Commun.* **2001**, 1812–1813.



Pourtant, même si l'intermédiaire nitroso-ruthénium **246** se forme, il semblerait que celui-ci ne soit pas assez stable pour délivrer le nitroso au diène due à sa rapide dissociation, et donc ne permet pas d'induction asymétrique (Schéma 90). Les acylnitrosos seraient alors de mauvais ligands pour de tels complexes de ruthénium.¹¹¹



¹¹¹ Flower, K. R.; Lightfoot, A. P.; Wan, H.; Whiting, A. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2058–2064.

Ils ont ensuite cherché à améliorer la coordination du nitroso au ligand. Dans ce but, ils ont testé plusieurs catalyseurs à base de fer, ruthénium et chrome, complexés au ligand **248**. Ils espéraient ainsi chélater le métal avec le dérivé nitroso pour former un intermédiaire de type **249** ou **250** (Figure 14). Malheureusement, aucune induction asymétrique n'a été provoquée par ces catalyseurs. Ainsi, même si ces acylnitrosos pourraient être des ligands bidentés d'un métal, le complexe nitroso-métal n'est encore une fois pas assez stable pour contrôler la cycloaddition.¹¹²

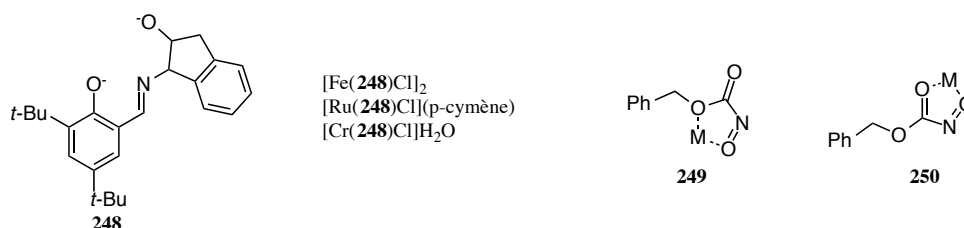


Figure 14 : Catalyseurs utilisés pour complexer la *N*-CBz-hydroxylamine

Inspirés par les travaux de Whiting, Shea et Chow ont utilisé le complexe Ru-salen **241** pour effectuer une nitroso Diels-Alder intramoléculaire. Leur premier résultat a montré un excès énantiomérique de 9 % ; pour stabiliser le complexe nitroso-ruthénium, ils ont alors ajouté des substituants électroattracteurs sur le ligand salen. Ainsi, avec des substituants nitro et en diminuant la concentration, ils sont parvenus à un rendement de 82 % et un bon excès énantiomérique de 75 % (Schéma 91). Cet exemple montre que les acylnitrosos peuvent bien être chélatés par des métaux ; la sélectivité observée est due à la cycloaddition qui se fait plus rapidement de manière intramoléculaire et donc le complexe métallique avec le nitroso n'a pas le temps de se dissocier.¹¹³

¹¹² Howard, J. A. K.; Ilyashenko, G.; Sparkes, H. A.; Whiting, A. *Dalt. Trans.* **2007**, 2108–2111.

¹¹³ Chow, C. P.; Shea, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3678–3679.

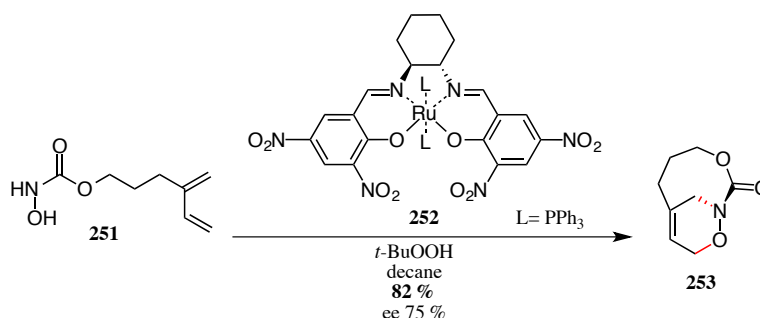


Schéma 91 : Réaction de nitroso Diels-Alder intramoléculaire avec un complexe de ruthénium

Il est donc possible de réaliser des réactions de nitroso Diels-Alder avec des acylnitrosos, mais uniquement de façon intramoléculaire à ce jour.

➤ Arylnitroso

L'équipe de Whiting a voulu mettre au point une réaction de nitroso Diels-Alder énantiosélective avec des arylnitrosos, catalysée par un acide de Lewis. Pour cela, ils ont mis en réaction l'*o*-méthoxynitrosobenzène **254** avec le cyclohexadiène **212**, en présence de différents acides de Lewis, ligands et solvants. Cependant, à aucun moment ils n'ont observé de différence de rendement ou de vitesse avec ou sans acide de Lewis. Ayant réussi à isoler le complexe scandium-nitroso **257**, ils l'ont également testé avec le cyclohexadiène et, une fois encore, n'ont observé aucune inhibition ou accélération de la réaction. Ceci montre bien que les acides de Lewis utilisés sont spectateurs et ne jouent aucun rôle dans la cycloaddition. L'explication tient au fait que les arylnitrosos existent sous la forme de monomères en solution mais sont également en équilibre avec leur forme dimérique, d'où l'isolement du complexe **257**. Néanmoins, l'équilibre entre ce complexe et le dimère est, lui aussi, rapide. De par le fait, l'étape limitante est la cycloaddition avec le monomère **254** et aucune induction asymétrique n'est possible (Schéma 92).¹¹⁴

¹¹⁴ Lightfoot, A. P.; Pritchard, R. G.; Wan, H.; Warren, J. E.; Whiting, A. *Chem. Commun.* **2002**, 2072–2073.

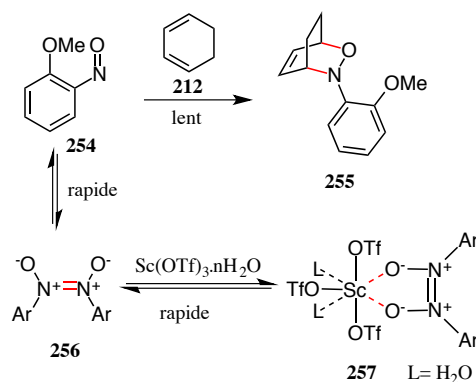


Schéma 92 : Réaction de nitroso Diels-Alder d'un arylnitroso en présence d'un acide de Lewis

Afin de générer un complexe monomérique arylnitroso-acide de Lewis, le groupe de Yamamoto a effectué plusieurs essais en utilisant un complexe chiral de cuivre et différentes 2-nitrosopyridines. Il est remarquable que, quand la position 6 n'est pas substituée, un excès énantiomérique moyen (59 %) soit obtenu. En revanche, l'utilisation d'un substituant méthyle conduit à un bon excès de 87 % (Schéma 93).¹¹⁵

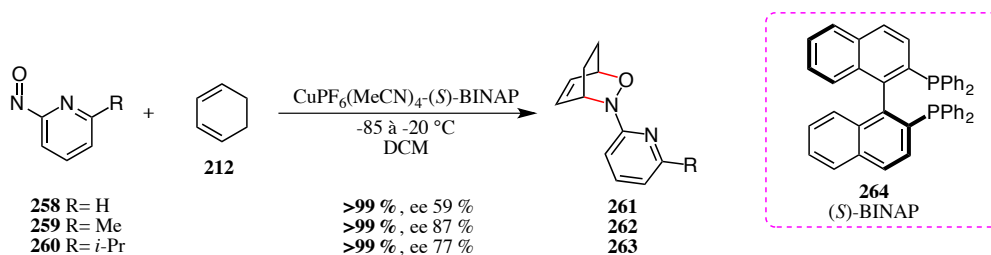


Schéma 93 : Cycloadditions entre des 2-nitrosopyridines et le cyclohexadiène

Les auteurs expliquent ces résultats par la formation du chélate **265**, le substituant R permet alors de fixer l'environnement chiral du (S)-BINAP **264** autour du nitroso par effet stérique, d'où un excès énantiomérique moyen quand celui-ci est un hydrogène (Figure 15).

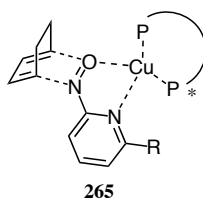


Figure 15 : Coordination du complexe de cuivre aux nitrosopyridines

¹¹⁵ Yamamoto, Y.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4128–4129.

Par la suite, ils ont cherché quel était le meilleur ligand pour la réaction entre la 6-méthyl-2-nitrosopyridine et le cyclohexadiène. Un très bon excès énantiomérique de 92 % a été obtenu avec le (*S*)-SEGPPOS **266** (Figure 16).

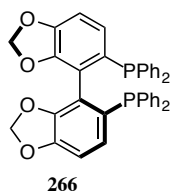


Figure 16 : (*S*)-SEGPPOS

Les auteurs se sont ensuite attelés à changer le diène. Leurs essais ont été conduits uniquement sur des diènes cycliques diversement substitués. D'excellents rendements et excès énantiomériques sont alors obtenus, le meilleur étant de 97 % pour le 2-phényl-1,3-cyclohexadiène **270** qui conduit au régioisomère distal **274** (Schéma 94).

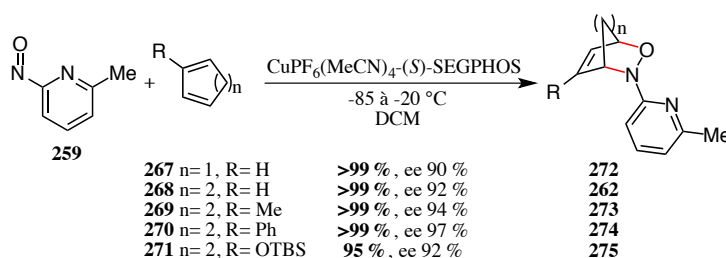


Schéma 94 : Différents diènes cycliques testés en cycloaddition

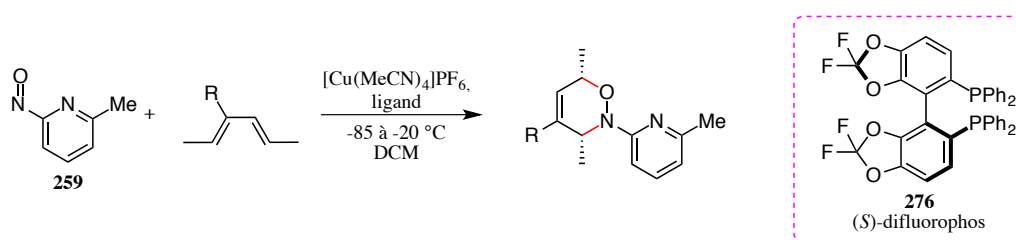
Après avoir publiés leurs résultats, le groupe de Yamamoto ainsi que de Studer ont retravaillés cette réaction en étudiant à nouveau le sel métallique, le ligand (Studer a utilisé le Walphos), le dérivé nitroso hétérocyclique et le diène pour améliorer l'excès énantiomérique déjà très bon.^{116,117}

L'équipe de Yamamoto s'est intéressée à l'utilisation d'un diène acyclique. Le premier essai a été effectué avec le pentadiène dans les mêmes conditions que le Schéma 94, mais n'a donné qu'un excès énantiomérique de 10 % ainsi qu'un mélange 3/1 de dérivés 1- et 4-amino.

¹¹⁶ Jana, C. K.; Grimme, S.; Studer, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9078–9084.

¹¹⁷ Maji, B.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15957–15963.

C'est pourquoi des diènes plus réactifs ont été employés : le 2,4-hexadiène a été substitué en position 3 par des groupements silyloxy. L'utilisation d'un triméthylsilyloxy a donné un excès énantiomérique décevant de 16 % de l'isomère distal (entrée 1). L'augmentation de la taille du substituant silylé a provoqué une augmentation de l'excès énantiomérique (entrées 2 et 3). De plus, en changeant le ligand (*S*)-SEGPPOS **266** par le (*S*)-difluorophos **276**, le diène substitué par un triisopropylsilyloxy réagit pour donner le cycloadduit avec une excellente énantiosélectivité (entrée 4) (Tableau 11).¹¹⁸



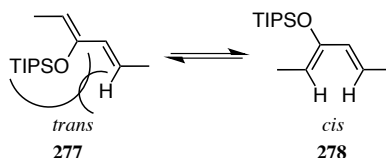
Entrée	R	Ligand	Rdt (%)	ee (%)
1	OTMS	(<i>S</i>)-SEGPPOS	86	16
2	OTBS	(<i>S</i>)-SEGPPOS	88	84
3	OTIPS	(<i>S</i>)-SEGPPOS	93	98
4	OTIPS	(<i>S</i>)-difluorophos	95	>99

Tableau 11 : Premiers essais de nitroso Diels-Alder avec un diène acyclique

Les auteurs ont alors appliqué ces conditions sur des diènes substitués en position 2 par un triisopropylsilyloxy et en position 1 et 4 par des groupements de différentes natures (cyclohexyle, phényle, furane, ester...). Les cycloadduits sont obtenus avec de très bons rendements (84 à 97 %) et excès énantiomériques (81 à 99 %).

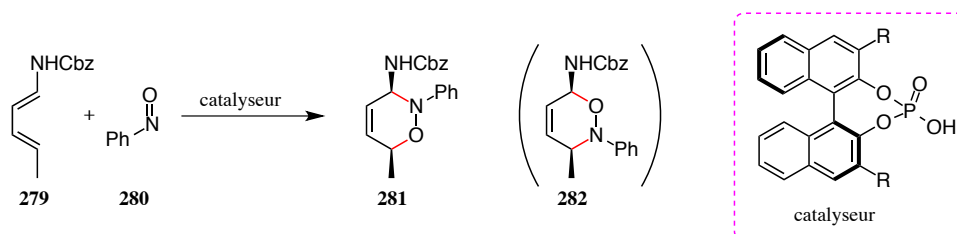
Pour comprendre pourquoi le diène substitué par un triméthylsilyloxy réagit plus lentement que pour un substituant triisopropoxy, ils les ont fait réagir en compétition avec ou sans catalyseur. Les résultats montrent que le diène triisopropylsilyloxy réagit bien plus vite que le triméthylsilyloxy puisqu'un mélange >99/<1 % est obtenu. Ceci met en évidence que la grande taille du triisopropyle force le diène à adopter une conformation *cis* **278**, plus stable que la *trans* **277** (Schéma 95). Ainsi, le diène a déjà la bonne conformation *cis* pour la cycloaddition [4+2].

¹¹⁸ Yamamoto, Y.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7082–7085.

Schéma 95 : Equilibre entre les conformations *cis* et *trans*

Cette méthode reste tout de même limitée à des diènes riches en électrons et avec un substituant assez encombrant en position 2.

Récemment, une version organocatalysée de la réaction de nitroso Diels-Alder a été développée par le laboratoire de Masson. Ainsi, divers acides phosphoriques dérivés du BINOL ont été utilisés pour catalyser la cycloaddition entre le diène carbamate **279** et le nitrosobenzène **280** qui conduit au cycloadduit distal **281** (Tableau 12). L'encombrement de l'acide phosphorique influe grandement sur l'énantiosélectivité : les meilleurs résultats sont obtenus pour le triisopropylphényle comme groupement R (entrées 4 et 5). Après optimisation, un excès énantiomérique de 98 % est obtenu (entrée 5). Il est également remarquable que cette même réaction effectuée sans catalyseur conduise au régioisomère proximal **282** (entrée 6).⁵⁸



Entrée	R	Solvant	T (°C)	t (h)	Rdt (%)	ee (%)
1	C ₆ H ₅	DCM	-30 °C	3	60	20
2	SiPh ₃	DCM	-30 °C	3	80	65
3	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	DCM	-30 °C	3	47	17
4	2,4,6-(<i>i</i> -Pr) ₃ C ₆ H ₂	DCM	-30 °C	3	98	90
5	2,4,6-(<i>i</i> -Pr) ₃ C ₆ H ₂	toluène	-50 °C	16	80	98
6	sans catalyseur	toluène	T _{amb}	3	80 (282)	

Tableau 12 : Essais de différents acides phosphoriques dérivés du BINOL

Les conditions optimales ont ensuite été appliquées à une variété de substrats : des arylnitrosos portant des substituants électroattracteurs ou électrodonneurs (chlore, méthoxy,

ester...), ainsi que des diènes carbamates possédant des groupements alkyle, aryle, silyle, alcool.

Des calculs DFT ont alors été effectués pour expliquer la régio- et la stéréosélectivité observées. Il en résulte que la réaction de nitroso Diels-Alder procède selon un mécanisme concerté, l'état de transition impliquant une double activation des substrats par le catalyseur *via* un réseau de liaisons hydrogènes. De plus, les calculs montrent un transfert de proton de l'acide phosphorique à l'azote du composé nitroso. Par conséquent, la réaction en présence du catalyseur se fait plus rapidement et l'isomère distal est obtenu (Schéma 96).

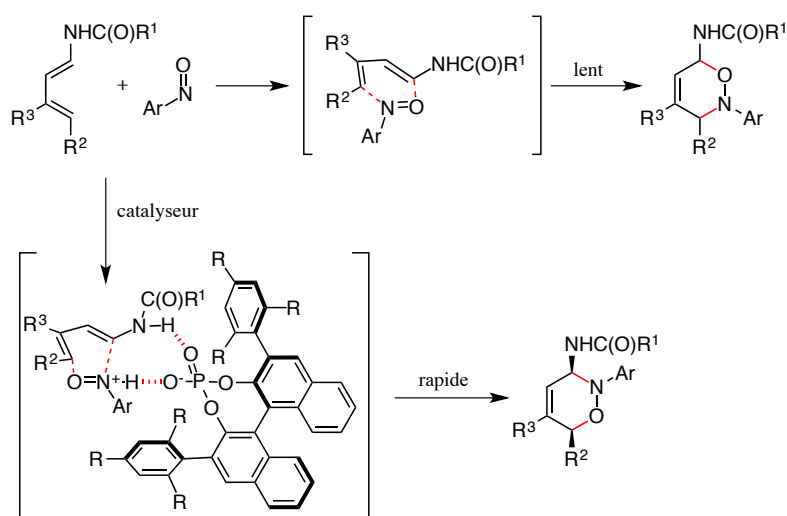


Schéma 96 : Etats de transition avec ou sans catalyseur d'acide phosphorique

2- Choix de l' α -chloronitroso de Wightman

Plusieurs choix s'offrent à nous pour réaliser la réaction de nitroso Diels-Alder de façon asymétrique. L'utilisation d'un catalyseur chiral est limitée car elle ne s'applique qu'aux acylnitrosos pour une cycloaddition intramoléculaire (ce qui n'est pas notre cas suivant la stratégie prévue), ainsi qu'aux arylnitrosos, non employables dans notre cas du fait de la difficulté à cliver la liaison entre l'aromatique et l'azote.

L'usage d'un dérivé nitroso portant une copule chirale est donc plus approprié à notre stratégie. Les α -chloronitrosos présentent l'avantage de pouvoir retirer l'auxiliaire chiral par hydrolyse *in situ* pour libérer directement l'oxazine dont l'azote peut ensuite être protégé par divers groupements. Les dérivés de sucre sont intéressants car ils sont peu chers et accessibles. Le dérivé du D-mannose **215** développé par Kresze n'est pas exploitable dans notre synthèse, car il conduirait à la configuration absolue inverse que celle nécessaire pour la leustroducsine B. Quant au dérivé du D-xylose **219** mis au point par Wightman, il mènerait à

la configuration absolue requise pour notre synthèse. C'est pourquoi celui-ci a été choisi pour réaliser la réaction de nitroso Diels-Alder asymétrique (Schéma 97).

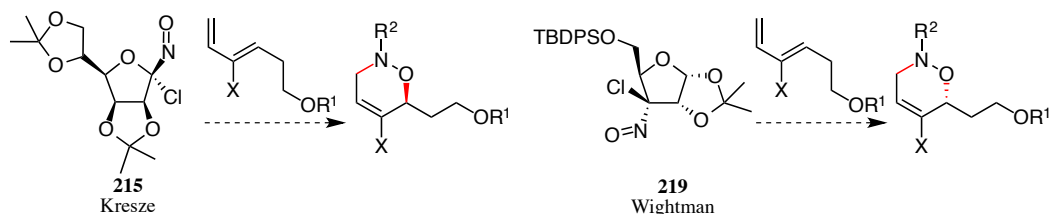
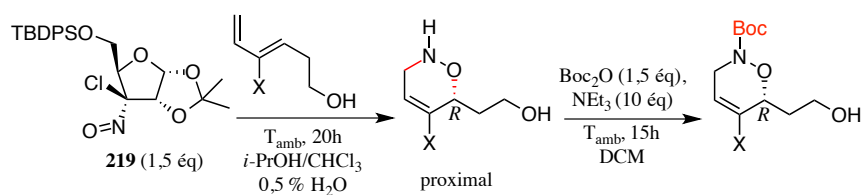


Schéma 97 : Configurations obtenues suivant le dérivé de sucre utilisé

Des études préliminaires ont été réalisées au laboratoire pour valider l'utilisation du nitroso chiral de Wightman **219**. Celui-ci réagit avec différents diènes déprotégés pour donner exclusivement le régioisomère proximal avec d'excellents excès énantiomériques et une régiosélectivité totale (Tableau 13).⁵⁷



Entrée	X	Rdt (%)	ee (%)
1	H	71	>98
2	OPO(OEt) ₂	56	>98
3	Br	40	91

Tableau 13 : Premiers essais avec le réactif de Wightman

La régiosélectivité observée peut s'expliquer de par la présence d'une chaîne latérale sur le diène en position 1. En effet, une interaction stérique apparaît dans l'état de transition **283** menant à l'isomère distal entre cette chaîne latérale et l'acétal du nitroso. L'état de transition **284** conduisant à l'isomère proximal est donc favorisé (Figure 17).

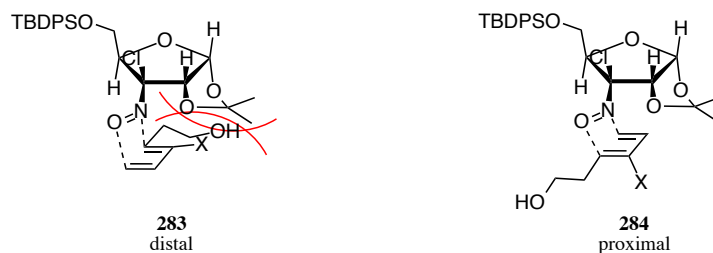


Figure 17 : Etats de transition menant aux isomères distal et proximal

Concernant la stéréosélectivité très majoritairement *R* observée, elle peut être rationalisée en analysant les quatre différents états de transition possibles. La modélisation moléculaire montre que l'interaction entre le chlore du nitroso et un des hydrogènes du diène défavorise les états de transition **285** et **286**, les distances entre ces deux atomes étant respectivement de 2,37 et 2,63 Å. L'état de transition **287** est quant à lui principalement défavorisé par répulsion stérique entre un oxygène de l'acétal et un hydrogène du diène (distance de 1,87 Å) ; la distance entre le chlore et l'hydrogène n'étant que de 3,54 Å. Par conséquent, seul le dernier état de transition **288** semble ne pas montrer d'interaction stérique notable, et conduit donc à l'isomère proximal de configuration *R* (Schéma 98).⁶⁴

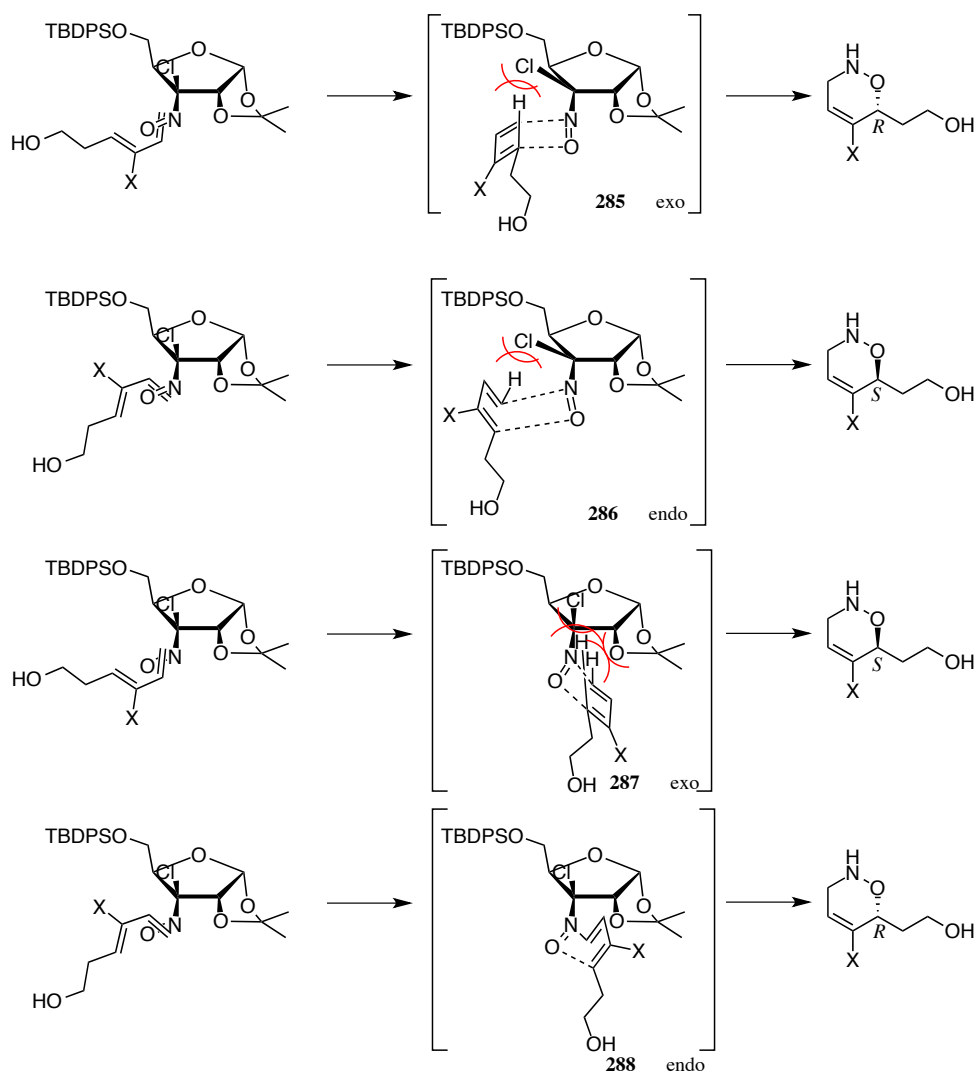


Schéma 98 : Etats de transition possibles pour l'isomère proximal

En conclusion, le dérivé nitroso chiral de Wightman nous semble être un candidat idéal pour réaliser la cycloaddition avec le diène **208** de manière énantiosélective.

3- Cycloaddition de nitroso Diels-Alder énantiosélective

Le diène **208** a alors été mis en réaction avec le dérivé nitroso de Wightman **219** dans les conditions décrites précédemment au laboratoire : une première étape de cycloaddition pour récupérer le sel d'ammonium, suivie d'une étape de protection de l'azote sous forme de carbamate. Cependant, il semblerait que le traitement acide qui sert à protoner l'azote pour extraire le sel d'ammonium en phase aqueuse provoque la déprotection de l'alcool primaire par génération d'acide chlorhydrique lors du clivage *in situ* de l'auxiliaire chiral. Ainsi, le cycloadduit **154a** est obtenu avec 34 % de rendement (Schéma 99).

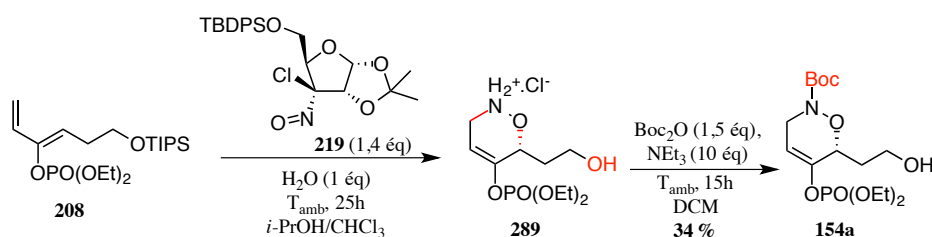


Schéma 99 : Nitroso Diels-Alder avec le réactif de Wightman dans les conditions précédentes

Pour éviter la déprotection de l'alcool primaire, la réaction de nitroso Diels-Alder a alors été tentée en ajoutant de la triéthylamine (2 éq) et sans traitement à la fin de cette première étape (hormis l'évaporation du milieu). Malheureusement, cela n'a conduit qu'à la dégradation du milieu réactionnel. C'est pourquoi du carbonate de calcium a été employé dans l'étape de cycloaddition, et la protection de l'azote a ensuite été réalisée *in situ* dans des conditions développées au laboratoire pour des diènes sensibles et sans utilisation de triéthylamine.¹¹⁹ Cette méthode permet d'obtenir le cycloadduit désiré avec un rendement de 73 % et un bon excès énantiomérique de 86 % (Schéma 100).

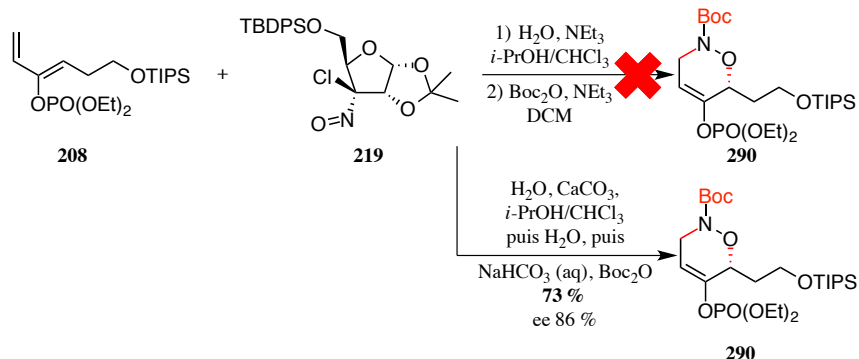


Schéma 100 : Optimisation de la réaction de nitroso Diels-Alder énantiosélective

Le rendement de cette étape a donc pu être amélioré comparé au diène déprotégé (73 au lieu de 56 %), mais en contrepartie l'excès énantiomérique a légèrement diminué (86 au lieu de 98 %). Néanmoins, cette méthode a été validée et il reste une étape avant d'obtenir le fragment dihydrooxazinone.

¹¹⁹ Sancibrao, P.; Gori, D.; Kouklovsky, C.; Vincent, G. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5557–5560.

4- Clivage du phosphate d'énol en cétone

Nous avons vu précédemment qu'un premier essai de clivage du phosphate d'énol avec le Red-Al[®], nous a conduit à un mélange de la cétone désirée en présence de la cétone réduite en alcool, ainsi que de produit de départ. Quelques optimisations ont alors été réalisées sur cette réaction et il a été remarqué que : la solution de Red-Al[®] devait être ajoutée en excès rapidement pour avoir une conversion totale (des ajouts successifs ne permettent pas de consommer tout le composé de départ) et un excès trop important de Red-Al[®] ou un temps de réaction trop long mènent à la dégradation du milieu. Ainsi, nous avons déterminé les meilleures conditions comme étant l'ajout rapide de 4 équivalents de Red-Al[®] à 0 °C et un temps de réaction de 30 min, suivi d'une étape d'oxydation de Swern de l'alcool résiduel pour donner le fragment cétone **291** avec un rendement de 84 % (Schéma 101).

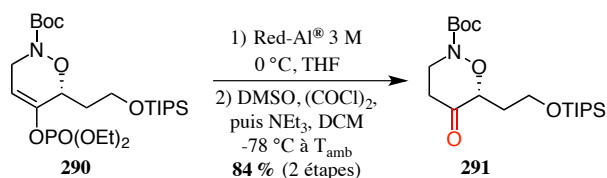


Schéma 101 : Clivage du phosphate d'énol

Nous obtenons donc la cétone **291** en deux étapes avec, premièrement, le clivage du phosphate d'énol et, deuxièmement, l'oxydation de l'alcool résiduel.

La synthèse de notre premier fragment est désormais achevée, et nous pouvons passer à la synthèse du deuxième fragment : la lactone.

Chapitre III

Synthèse du fragment lactone des phoslactomycines et leustroducsines

Chapitre III : Synthèse du fragment lactone des phoslactomycines et leustroducsines

I- Etat de l'art : synthèse d'aldols *syn*

Notre fragment lactone possède deux carbones asymétriques adjacents en relation *syn*. Comme l'un de ces carbones est substitué par un oxygène et l'autre porte une insaturation en position vinylique, nous pouvons imaginer que ces stéréocentres soient créés par une réaction d'aldolisation asymétrique (Schéma 102).

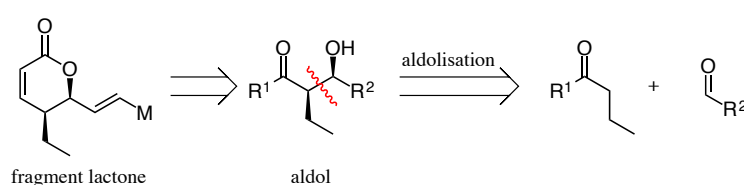


Schéma 102 : Fragment lactone obtenu par aldolisation

1- Généralités

La réaction d'aldolisation a été découverte simultanément mais indépendamment par Wurtz en Allemagne et Borodin en Russie en 1872. La formation d'un aldol a été observée par Wurtz en ajoutant de l'acide chlorhydrique sur de l'éthanal en solution aqueuse ; alors que Borodin a effectué cette réaction sur du pentanal en conditions basiques (Schéma 103).^{120,121}

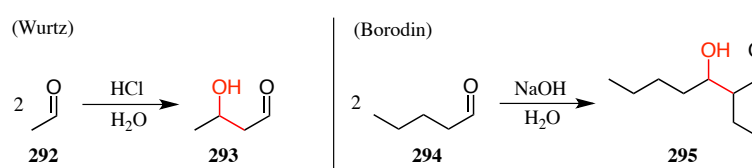


Schéma 103 : Découverte de la réaction d'aldolisation

Lors de cette réaction, deux centres stéréogènes sont créés si le carbonyle est substitué en α . Ceux-ci peuvent donc se trouver en relation *anti* ou *syn*. En 1957, Zimmerman et Traxler proposent un état de transition chaise entre l'énolate **296** et le benzaldéhyde **297**.

¹²⁰ Wurtz, A. *C. r. hebd. séances Acad. sci.* **1872**, 74, 1361–1367.

¹²¹ Halton, B. *Chem. New Zeal.* **2014**, 78, 41–47.

Ainsi, la chaise possédant les deux substituants phényles en position équatoriale est favorisée et conduit majoritairement à l'aldol *anti* **300** (Schéma 104).¹²²

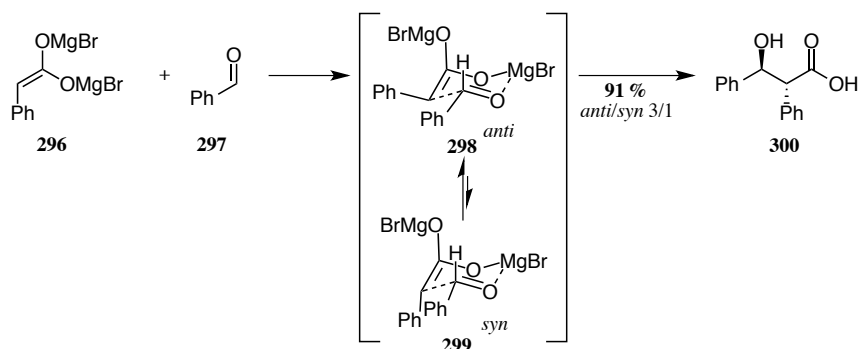


Schéma 104 : Etat de transition proposé par Zimmerman et Traxler

Néanmoins, si l'énolate n'est pas symétrique, il est alors possible de former l'isomère *E* ou *Z*. L'équipe d'Heathcock a corrélé l'isomérisation de cet énolate avec la diastéréosélectivité observée. Ils ont ainsi montré que les énolates *E* conduisaient majoritairement au produit d'aldolisation *anti*, alors que les énolates *Z* donnaient principalement l'aldol *syn*.¹²³ Ceci s'explique par les états de transition Zimmerman-Traxler où le substituant R^3 de l'aldéhyde doit se placer en position équatoriale, de sorte que l'interaction 1,3-diaxiale avec le substituant R^1 soit minimale (Schéma 105).

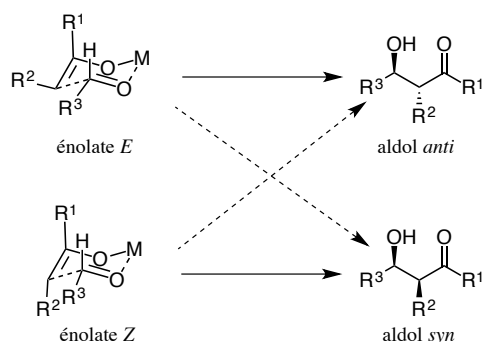


Schéma 105 : Diastéréosélectivité selon l'énolate employé

Il est possible de former préférentiellement l'énolate *E* ou *Z* suivant la taille des substituants du métal employé. Par exemple, dans le cas de la propiophénone **301**, l'utilisation

¹²² Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920–1923.

¹²³ Heathcock, C. H.; Buse, C. T.; Kleschick, W. A.; Pirrung, M. C.; Sohn, J. E.; Lampe, J. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1066–1081.

de groupements encombrants comme un cyclohexyle, conduit à l'énolate *E* **302** et donc majoritairement à l'aldol *anti* **303**. Alors que le 9-BBN, dont la gêne stérique est plus faible, mène à l'énolate *Z* **304** et ainsi l'aldol *syn* **305** est majoritaire (Schéma 106).¹²⁴

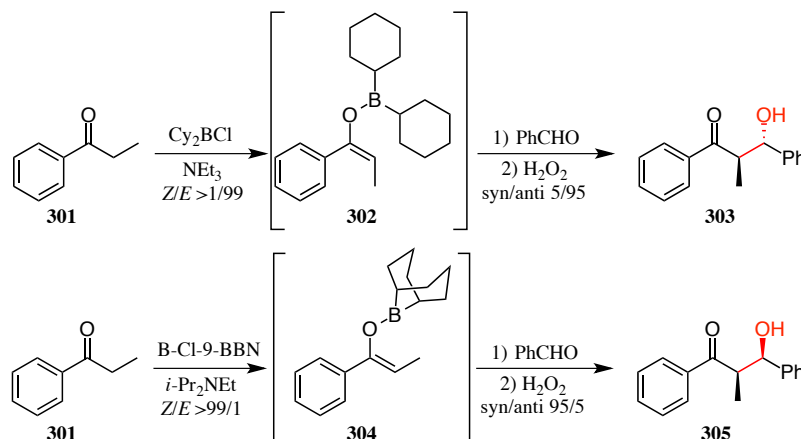


Schéma 106 : Effet de l'encombrement du métal sur la sélectivité de formation de l'énolate

2- Aldolisation de Mukaiyama

Par la suite, Mukaiyama a développé des aldolisations en employant des éthers d'énol silylés, des aldéhydes simples et un acide de Lewis (principalement du tétrachlorure de titane).¹²⁵ Cette réaction a été beaucoup étudiée par la suite, et il s'avère que l'état de transition ne passe pas par une forme chaise, mais par une forme ouverte. Ainsi, il est possible d'obtenir la même sélectivité *syn* en partant des éthers d'énol silylés de configuration opposées (Schéma 107).¹²⁶

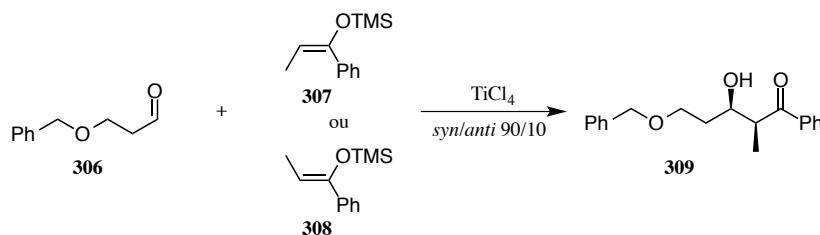


Schéma 107 : Aldolisation de Mukaiyama

¹²⁴ Brown, H. C.; Dhar, R. K.; Bakshi, R. K.; Pandiarajan, P. K.; Singaram, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3441–3442.

¹²⁵ Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503–7509.

¹²⁶ Reetz, M. T.; Kessler, K.; Jung, A. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4327–4336.

Cette sélectivité s'explique par les états de transition en forme ouverte (Schéma 108). Les états de transition **311**, **312** et **314** sont toujours défavorisés à cause de l'interaction stérique entre l'acide de Lewis et R^3 dans **311**, et de l'interaction dipôle-dipôle dans **312** et **314**. Tout dépend ensuite de la taille des substituants R^2 et R^3 . Ainsi, si R^2 est petit et R^3 est gros, **313** sera défavorisé par l'interaction entre R^1 et R^3 et **315** sera défavorisé par l'interaction entre l'oxygène et R^3 ; ceci mènera donc au diastéréoisomère *trans*. Alors que si R^2 est un gros substituant, **310** et **315** seront défavorisés du fait de l'interaction entre R^1 et R^2 , et ce sera donc l'isomère *syn* qui sera majoritaire.¹²⁷

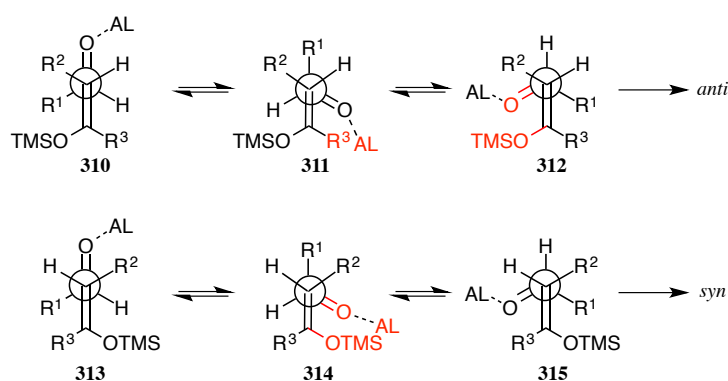
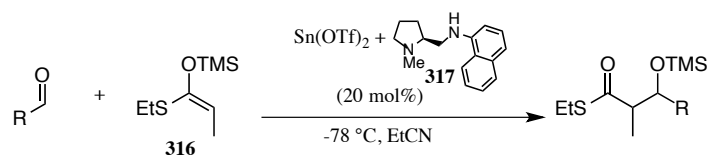


Schéma 108 : États de transition possibles lors de l'aldolisation de Mukaiyama

Cette réaction de Mukaiyama a ensuite été développée de manière énantiosélective. Ainsi, l'éther d'énol silylé **316** réagit sur un aldéhyde activé par un catalyseur chiral d'étain diaminé (Tableau 14). Les rendements sont bons et le diastéréoisomère *syn* est toujours majoritaire. Les meilleurs résultats sont obtenus avec l'octanal et le cyclohexanal : le diastéréoisomère *syn* est exclusivement obtenu avec un excès énantiomérique supérieur à 98 % (entrées 5 et 6).¹²⁸

¹²⁷ Mahrwald, R. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1095–1120.

¹²⁸ Kobayashi, S.; Fujishita, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1990**, 19, 1455–1458.



Entrée	R	Rdt (%)	<i>syn/anti</i>	ee (%)
1	Ph	77	93/7	90
2	<i>p</i> -MePh	75	89/11	91
3	<i>E</i> -MeCH=CH	76	96/4	93
4	<i>E</i> -PrCH=CH	73	97/3	93
5	Heptyle	80	100/0	>98
6	Cy	71	100/0	>98

Tableau 14 : Aldolisation de Mukaiyama énantiosélective

Les auteurs proposent un cycle catalytique où le catalyseur organométallique chiral se fixe sur l'aldéhyde, favorisant ainsi l'addition de l'éther d'énol silylé. Il se forme alors l'intermédiaire de type aldol **319** accompagné de triflate de triméthylsilyle. L'étape clé est l'échange du métal entre l'intermédiaire **319** et le triflate de triméthylsilyle. En effet, si cette étape est trop lente, le triflate de triméthylsilyle va promouvoir l'aldolisation qui se fera donc de manière achirale et provoquera une diminution de l'énantiosélectivité. L'utilisation d'un solvant adéquat (propionitrile) permet d'accélérer cet échange pour mener à un aldol silylé de façon énantiosélective (Schéma 109).¹²⁹

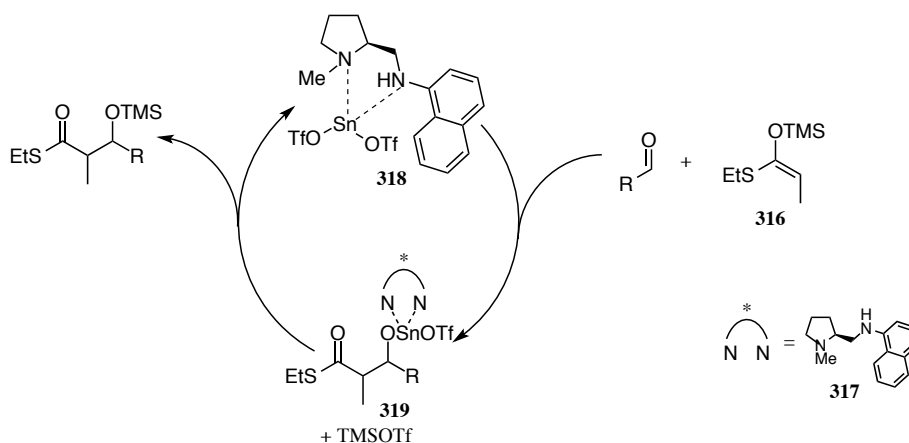


Schéma 109 : Cycle catalytique de l'aldolisation énantiosélective de Mukaiyama

¹²⁹ Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Shiina, I.; Mukaiyama, T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1761–1772.

Par la suite, d'autres équipes ont travaillé sur cette réaction et développé différents catalyseurs chiraux. Un exemple intéressant est l'obtention d'aldols *anti* par le groupe d'Evans. En effet, l'utilisation du dérivé d'étain **321** pour catalyser la réaction entre le pyruvate de méthyle **320** et des éthers d'énol silylés conduit aux aldols correspondants avec d'excellentes dia- et énantiosélectivités (Schéma 110).¹³⁰

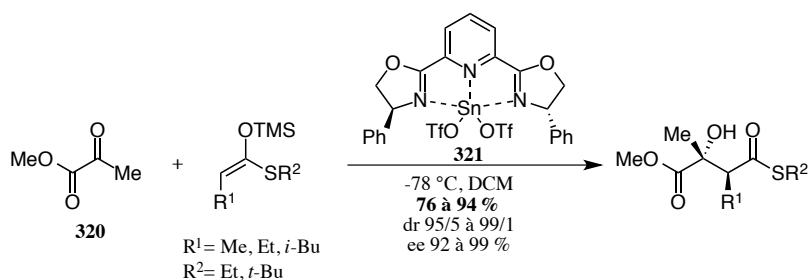


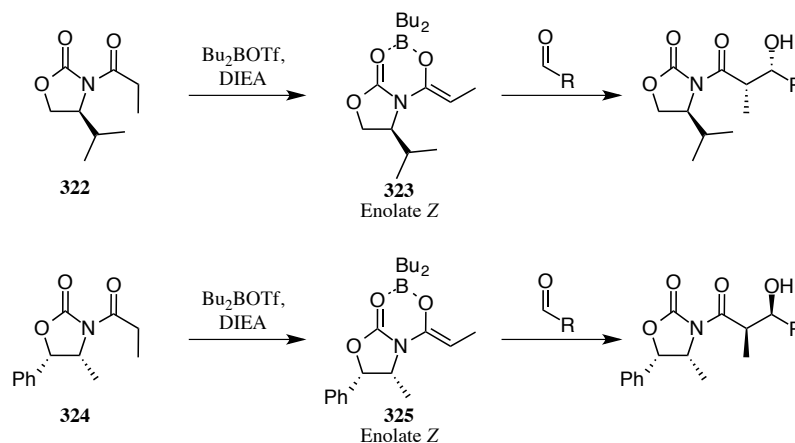
Schéma 110 : Obtention de l'isomère *R*, *trans* par l'aldolisation de Mukaiyama

3- Aldolisation d'Evans

Le principe de l'aldolisation d'Evans est d'utiliser une copule chirale de type oxazolidinone pour induire une diastéréosélectivité. Ainsi, l'énolisation des imides **322** ou **324** en présence de triflate de dibutylborane conduit exclusivement à l'énolate *Z*. L'addition d'un aldéhyde sur cet énolate se fait ensuite de manière stéréosélective : les premiers essais montrent qu'il est possible d'obtenir sélectivement un des deux diastéréoisomères de l'aldol *syn* suivant la configuration de l'oxazolidinone (Tableau 15). Cette réaction s'effectue avec de bons rendements et d'excellents ratios diastéréoisomériques (pour l'aldol *syn*).¹³¹

¹³⁰ Evans, D. A.; MacMillan, D. W. C.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10859–10860.

¹³¹ Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129.



Entrée	Imide	R	Rdt (%)	dr <i>syn</i>
1	322	<i>i</i> -Pr	78	497/1
2	324	<i>i</i> -Pr	91	>500/1
3	322	<i>n</i> -Bu	75	141/1
4	324	<i>n</i> -Bu	95	>500/1
5	322	Ph	88	>500/1
6	324	Ph	89	>500/1

Tableau 15 : Aldolisation d'Evans avec deux différentes oxazolidinones

Deux raisons expliquent ces très bons résultats. Tout d'abord, l'énolate *Z* est exclusivement formé. Ceci s'explique par la conformation qu'adopte la molécule en présence du bore, avant l'énolisation. En effet, le bore vient faire le lien entre les deux oxygènes des carbonyles et, pour éviter une interaction stérique entre le substituant de l'oxazolidinone et celui de la cétone, le composé se place suivant l'état de transition **327** (Schéma 111).¹³² Par conséquent, l'énolate *Z* est largement favorisé.

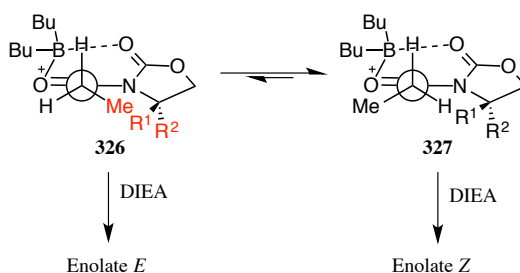


Schéma 111 : Obtention préférentielle de l'énolate *Z*

¹³² Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. In *Topics in Stereochemistry*; Allinger, N. L., Eliel, E. L., Wilen, S. H., Eds.; Hoboken, NJ, USA, 1982; Vol. 13, pp 1–115.

Une fois cet énolate **323** formé, s'il n'y a qu'un équivalent de borane, celui-ci va activer l'aldéhyde sans se coordonner simultanément à l'oxazolidinone. Ainsi, les états de transition possibles sont ceux définis par Zimmerman et Traxler (sous forme chaise). Par exemple pour l'énolate **323**, l'attaque sur l'aldéhyde peut se faire soit sur la face *Si*, soit sur la face *Ré*. Concernant l'addition sur la face *Ré*, l'oxazolidinone doit se positionner de façon à éviter l'interaction entre l'isopropyle et l'aldéhyde ; cet état de transition **328** est défavorisé car il impose une interaction dipôle-dipôle entre les carbonyles. Alors que l'état de transition **329** avec l'attaque de l'énolate sur la face *Si* de l'aldéhyde ne montre pas cette interaction dipôle-dipôle et est donc favorisé (Schéma 112).¹³³

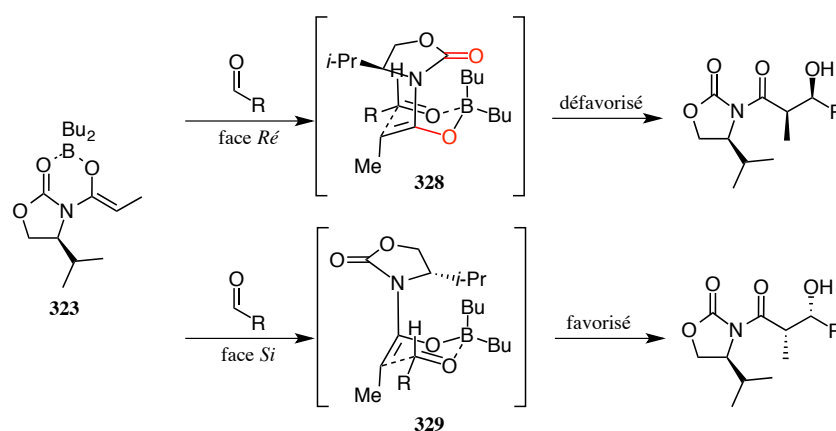


Schéma 112 : Etats de transition de Zimmerman-Traxler pour l'aldolisation d'Evans

Il est nécessaire de contrôler rigoureusement la quantité d'acide de Lewis ajoutée. En effet, avec plus d'un équivalent de celui-ci, le premier équivalent va activer l'aldéhyde mais le deuxième sera chélaté par les oxygènes de l'oxazolidinone et de l'énolate. Par conséquent, l'état de transition ne sera pas de type Zimmerman-Traxler mais de type ouvert. C'est ce qui a été remarqué par l'équipe d'Heathcock : l'utilisation d'un petit acide de Lewis tel que du tétrachlorure de titane conduit majoritairement à l'aldol *syn* non-Evans (le méthyle de configuration *R*, contrairement à l'aldolisation d'Evans classique) ; l'utilisation d'un gros acide de Lewis comme du chlorure de diéthylaluminium mène principalement à l'aldol *anti* non-Evans (car le méthyle est aussi de configuration *R*) (Schéma 113).¹³⁴

¹³³ Danda, H.; Hansen, M. M.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 173–181.

¹³⁴ Walker, M. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5747–5750.

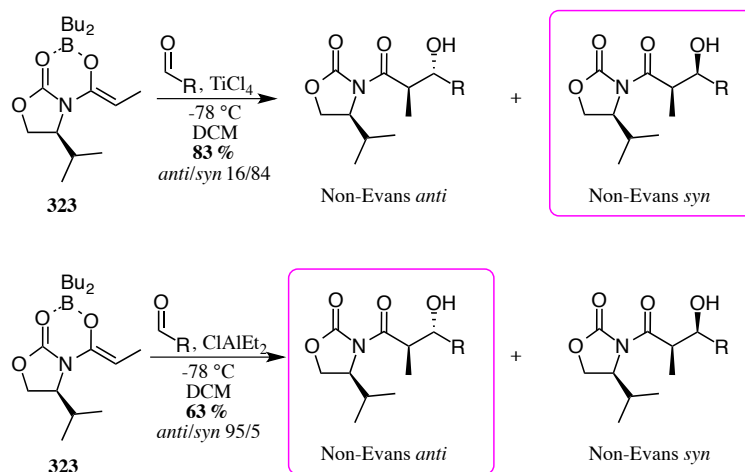


Schéma 113 : Isomères obtenus en ajoutant un acide de Lewis lors de l'aldolisation d'Evans

Comme indiqué précédemment, ces résultats s'expliquent par le fait que les états de transition sont de type ouverts. Ainsi, si l'acide de Lewis est petit, l'interaction gauche entre le substituant R de l'aldéhyde et le méthyle de l'énolate sera minimisée et conduit à l'état de transition **330** qui forme l'aldol non-Evans *syn*. Cependant, si l'acide de Lewis est gros, c'est l'interaction entre celui-ci et le méthyle de l'énolate qui doit être minimale et la réaction passe donc par l'état de transition **331**, d'où l'aldol non-Evans *trans* (Schéma 114).

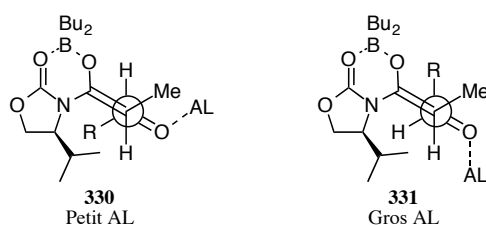


Schéma 114 : Etats de transition suivant la taille de l'acide de Lewis

Une fois l'aldolisation réalisée, il faut alors éliminer l'auxiliaire chiral de type oxazolidinone. Plusieurs méthodes ont été développées pour former différents groupes fonctionnels : ester, acide carboxylique, alcool primaire, amide, amide de Weinreb, thioester et aldéhyde (Schéma 115). Il est possible de récupérer l'oxazolidinone après ces transformations.^{135,136,137,138,139,140}

¹³⁵ Evans, D. A.; Bender, S. L.; Morris, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506–2526.

¹³⁶ Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6141–6144.

¹³⁷ Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737–1739.

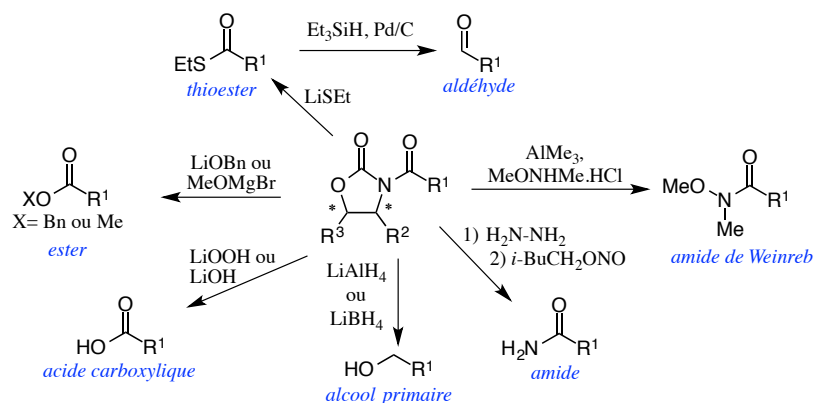


Schéma 115 : Clivages de l'oxazolidinone

3- Modification de l'aldolisation d'Evans par Crimmins

L'équipe de Crimmins a cherché à améliorer la diastéréosélectivité de l'aldolisation d'Evans pour obtenir des aldols non-Evans *syn*. L'idée est de forcer le système à adopter la conformation chaise normalement défavorisée par l'emploi d'une copule chirale qui va se coordonner à l'acide de Lewis, lui-même chélaté par l'aldéhyde et l'énolate. C'est pourquoi des auxiliaires chiraux de type thiazolidinethione ou oxazolidinethione ont été utilisés en présence de tétrachlorure de titane comme acide de Lewis. En effet, le soufre a une meilleure affinité pour le titane que l'oxygène¹⁴¹ et va donc se complexer avec l'acide de Lewis pour passer par état de transition de type Zimmerman-Traxler. Ainsi, l'aldol non-Evans *syn* sera majoritairement obtenu (Schéma 116). Il est à noter que de meilleurs rendements sont obtenus dans le cas des thiazolidinethiones, probablement car le thiocarbonyle y est plus nucléophile que dans le cas des oxazolidinethione.^{142,143}

¹³⁸ Bock, M. G.; Dipardo, R. M.; Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Boger, J. S.; Freidinger, R. M.; Veber, D. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 109–110.

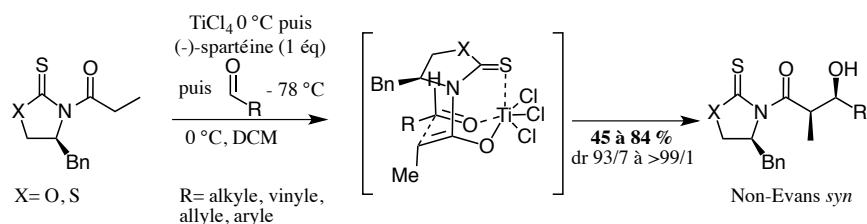
¹³⁹ Evans, D. A.; Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7151–7157.

¹⁴⁰ Evans, D. A.; Ng, H. P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2229–2232.

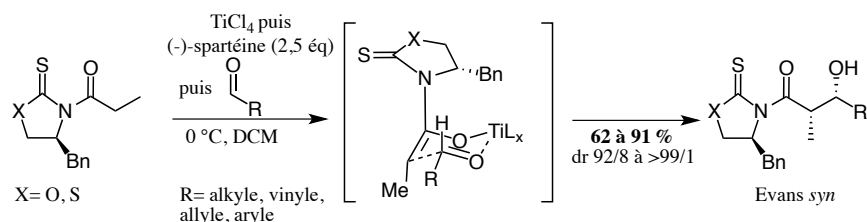
¹⁴¹ Fowles, G. W. A.; Rice, D. A.; Wilkins, J. D. *J. Chem. Soc.* **1971**, 1920–1923.

¹⁴² Crimmins, M. T.; Chaudhary, K. *Org. Lett.* **2000**, 2, 775–777.

¹⁴³ Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chaudhary, K. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 894–902.

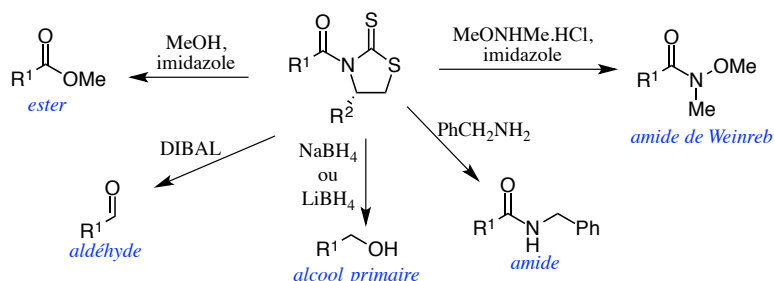


Pendant leur étude, l'équipe de Crimmins a augmenté le nombre d'équivalents de base aminée et a remarqué qu'avec 2,5 équivalents, ce n'était plus l'aldol non-Evans *syn* mais l'aldol Evans *syn* qui était majoritaire. Ceci peut s'expliquer par la coordination de l'amine excédentaire au titane, empêchant ainsi sa chélation au thiocarbonyle (Schéma 117).



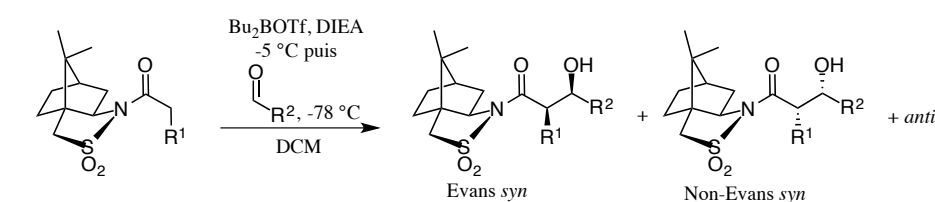
Il est ainsi possible d'obtenir les deux différents produits aldols *syn* en modifiant la quantité la base aminée utilisée.

L'équipe de Crimmins a également montré que le clivage de l'auxiliaire chiral pouvait mener à différents produits selon les réactifs utilisés. Il est ainsi possible d'obtenir des esters, aldéhydes, alcools primaires, amides et amides de Weinreb tout en pouvant récupérer l'auxiliaire chiral à la fin de la réaction de clivage (Schéma 118).



4- Aldolisation d'Oppolzer

D'autres auxiliaires chiraux peuvent être utilisés pour réaliser une aldolisation asymétrique. Par exemple, l'équipe d'Oppolzer a employé du sultame de camphre et l'aldolisation s'effectue en faveur de l'aldol Evans *syn* en présence de triflate de dibutylborane. D'excellentes diastéréosélectivités sont obtenues avec de bons rendements (Tableau 16). Il est à noter que l'excès diastéréoisomérique devient supérieur à 99 % après cristallisation.¹⁴⁴



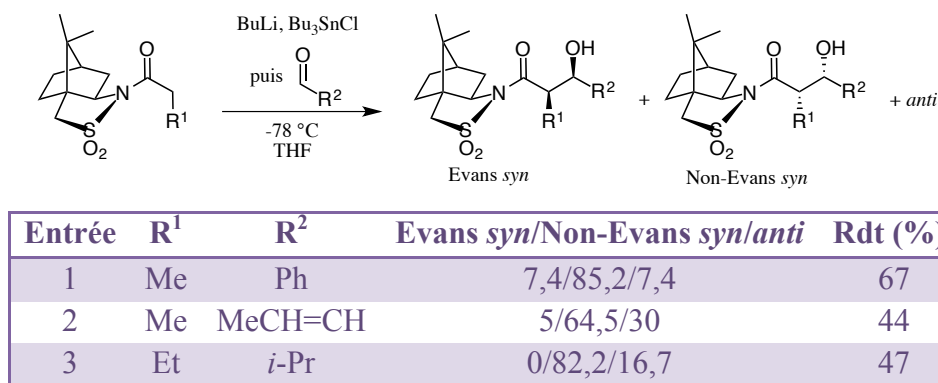
Entrée	R ¹	R ²	Evans <i>syn</i> /Non-Evans <i>syn</i> / <i>anti</i>	Rdt (%)
1	Me	Me	>99/1/0	78
2	Me	MeCH=CH	>98/2/0	59
3	Me	(<i>p</i> -OMe)Ph	97,5/2,5/0	48 ^a
4	Et	<i>i</i> -Pr	98,9/1,1/0	80

^a Rendement obtenu par cristallisation

Tableau 16 : Aldolisation d'Oppolzer en présence de triflate de dibutylborane

En changeant le bore par de l'étain, l'aldolisation s'effectue selon la sélectivité opposée et conduit majoritairement à l'aldol non-Evans *syn* (Tableau 17). Une fois encore, les excès diastéréoisomériques augmentent après cristallisation pour devenir supérieurs à 95 % avec l'aldol non-Evans *syn*.

¹⁴⁴ Oppolzer, W.; Blagg, J.; Rodriguez, I.; Walther, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2767–2772.



^a Rendement obtenu par cristallisation

Tableau 17 : Aldolisation d'Oppolzer en présence de chlorure de tributylétain

Ces résultats peuvent être mis en corrélation avec les travaux de Crimmins : le dialkylborane (III) ne peut pas se coordonner simultanément avec trois oxygènes alors que c'est tout à fait possible pour le tributylétain (IV). Ainsi, l'aldolisation en présence de bore s'effectue selon un état de transition de Zimmerman-Traxler classique où le bore est chélaté par les oxygènes de l'énolate et de l'aldéhyde ; ceci mène à l'aldol Evans *syn*. Alors que l'étain va pouvoir se complexer avec les oxygènes de l'énolate, de l'aldéhyde ainsi que de la sulfone et donc passer par un état de transition de Zimmerman-Traxler où l'auxiliaire chiral est placé de la même façon que dans l'aldolisation de Crimmins ; cet état conduit donc principalement à l'aldol non-Evans *syn* (Figure 18).

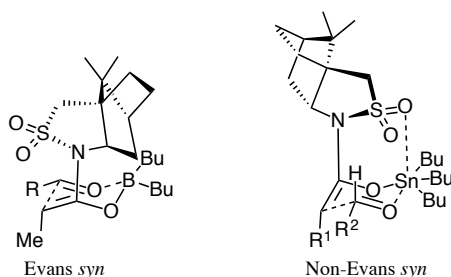
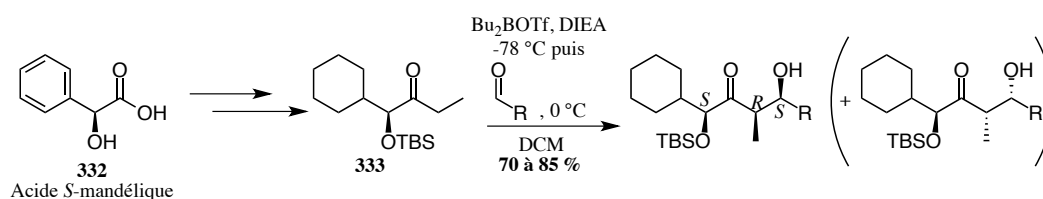


Figure 18 : Etats de transition de l'aldolisation d'Oppolzer

5- Aldolisation de Masamune

L'équipe de Masamune a montré que l'utilisation d' α -hydroxycétones chirales permettait d'induire une sélectivité lors de l'aldolisation. En trois étapes à partir de l'acide *S*-mandélique **332** (commercial), l' α -hydroxycétone **333** de configuration *S* est obtenue. La formation de l'énolate *Z* est réalisée grâce à la diisopropyléthylamine en présence de triflate

de dibutylborane. L'addition d'un aldéhyde mène alors à un aldol *syn*, avec d'excellents excès diastéréoisomériques en faveur de l'aldol 1*S*,3*R*,4*S* (Tableau 18).¹⁴⁵



Entrée	R	de (%)
1	Ph	97,6
2	Et	98
3	(CH ₂) ₂ OBn	96,6
4	<i>i</i> -Pr	>99

Tableau 18 : Aldolisation de Masamune

En partant de l'acide *R*-mandélique, c'est l'autre diastéréoisomère *syn* qui est majoritaire. Ces résultats sont tout à fait cohérents avec les états de transition de Zimmerman-Traxler, en considérant que l'aldéhyde se place de façon à éviter la gêne stérique avec le cyclohexyle (Schéma 119).

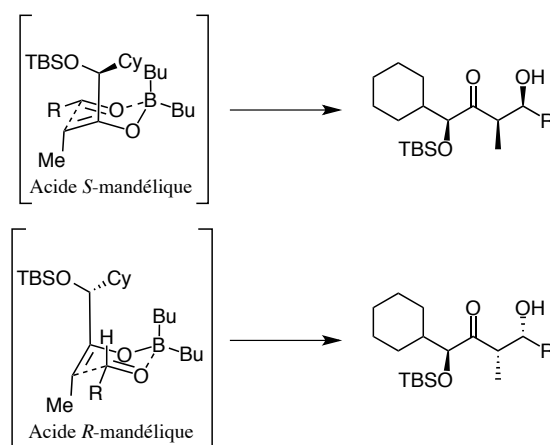


Schéma 119 : Etats de transition de l'aldolisation de Masamune

La stéréosélectivité peut également être induite en introduisant, cette fois ci, un substituant en α de l'aldéhyde.

¹⁴⁵ Masamune, S.; Choy, W.; Kerdesky, F. A. J.; Imperiali, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1566–1568.

6- Utilisation d'aldéhydes α -chiraux

Concernant les aldéhydes α -chiraux, deux modèles pour prédire la stéréosélectivité de l'addition d'un nucléophile existent : Felkin-Anh et Cram-chélate. Ainsi, selon le modèle Felkin-Anh, le groupement le plus gros se place perpendiculairement à l'aldéhyde pour limiter la gêne stérique ; de cette façon, le nucléophile approchera à l'opposé de ce gros substituant et vers l'hydrogène pour éviter toute interaction avec R_M . Par conséquent, le modèle de Felkin-Anh conduit majoritairement au composé *syn*. Cependant, si le gros groupement R_L peut se coordonner au métal employé pour activer l'aldéhyde (par exemple R_L = alkoxy), alors le nucléophile n'aura d'autre choix que d'attaquer du même côté que celui-ci, l'autre côté étant encombré par le substituant R_M . C'est pourquoi le modèle de Cram chélate mène principalement au produit *anti* (Schéma 120).¹³²

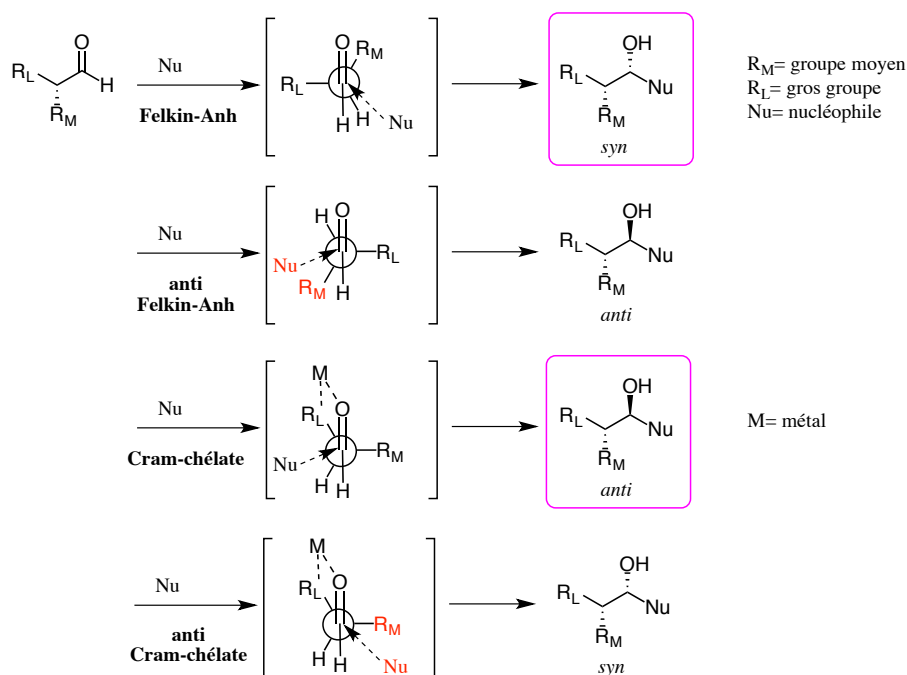
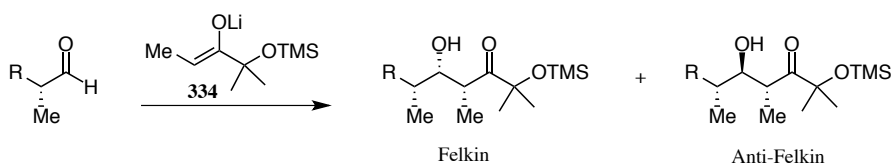


Schéma 120 : Addition d'un nucléophile selon les modèles Felkin-Anh et Cram chélate

En général, ces modèles prédisent bien la stéréosélectivité lors d'une aldolisation impliquant des énolates *E*. Néanmoins, des exceptions subsistent lorsque des énolates *Z* sont employés (Tableau 19). Ainsi, les entrées 1-3 montrent une préférence pour la formation de l'aldol Felkin, alors que les entrées 4-8 conduisent à l'aldol anti-Felkin. Pour les entrées 4, 5, 7 et 8 où l'aldéhyde porte un groupement avec un oxygène, les résultats obtenus peuvent être rationalisés par l'implication du modèle Cram chélate. Cependant, aucun de ces deux modèles

ne permettent d'expliquer la sélectivité en faveur de l'aldol anti-Felkin lorsque l'aldéhyde est substitué par un cyclohexyle (entrée 6).¹⁴⁶



Entrée	R	Felkin/Anti-Felkin
1	Me ₂ C=CH	94/6
2	Ph	81/19
3	CH ₂ =CH	75/25
4	MeOOCCH(Me)CH ₂	45/55
5	BnOCH ₂	33/67
6	Cy	27/73
7	AcOCH ₂	23/77
8	TBSOCH ₂	21/79

Tableau 19 : Exemples d'aldolisation avec un énolate Z

Il est intéressant de noter qu'il existe d'autres exemples similaires à l'entrée 6. Ainsi, le stéréoisomère anti-Felkin **338** peut-être obtenu en additionnant l'énolate Z boré **336** sur l'aldéhyde **335** (Schéma 121).¹⁴⁷ Pourtant ce résultat ne peut pas être expliqué par le modèle de Cram chélate car un dialkylborane est incapable de coordonner trois oxygènes simultanément.

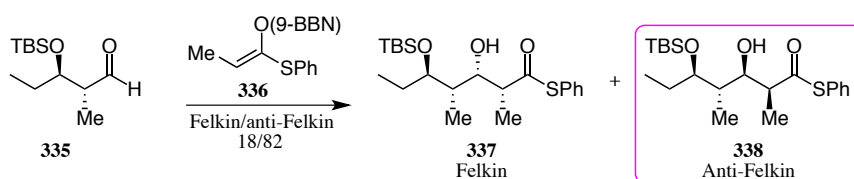


Schéma 121 : Exemple de sélectivité anti-Felkin

L'aldolisation entre un aldéhyde α -chiral et un énolate Z a alors été plus largement étudiée et il s'avère qu'en observant l'état de transition chaise pour une addition de type Felkin, une interaction *syn* pentane apparaît entre le méthyle de l'énolate et les substituants en

¹⁴⁶ Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4151–4157.

¹⁴⁷ Masamune, S. In *Organic Synthesis Today and Tomorrow*; Trost, B. M., Hutchinson, C. R., Eds.; Elsevier: New York, 1981; pp 197–215.

α de l'aldéhyde. Alors que l'état de transition chaise menant à l'aldol anti-Felkin n'implique pas d'interaction stérique aussi déstabilisante qu'une *syn* pentane, cet état de transition sera donc privilégié. C'est tout le contraire en ce qui concerne les énolates *E* : l'état de transition chaise pour une addition de type Felkin ne montre aucune interaction qui le déstabiliserait ; tandis que, pour une addition de type anti-Felkin, l'interaction *syn* pentane entre le méthyle de l'énolate et le groupement R de l'aldéhyde défavorise l'obtention de l'aldol anti-Felkin. C'est pourquoi les énolates *Z* conduisent principalement aux aldols anti-Felkin (si R est plus gros que méthyle), contrairement aux énolates *E* qui mènent presque exclusivement aux aldols Felkin (Schéma 122).¹⁴⁶

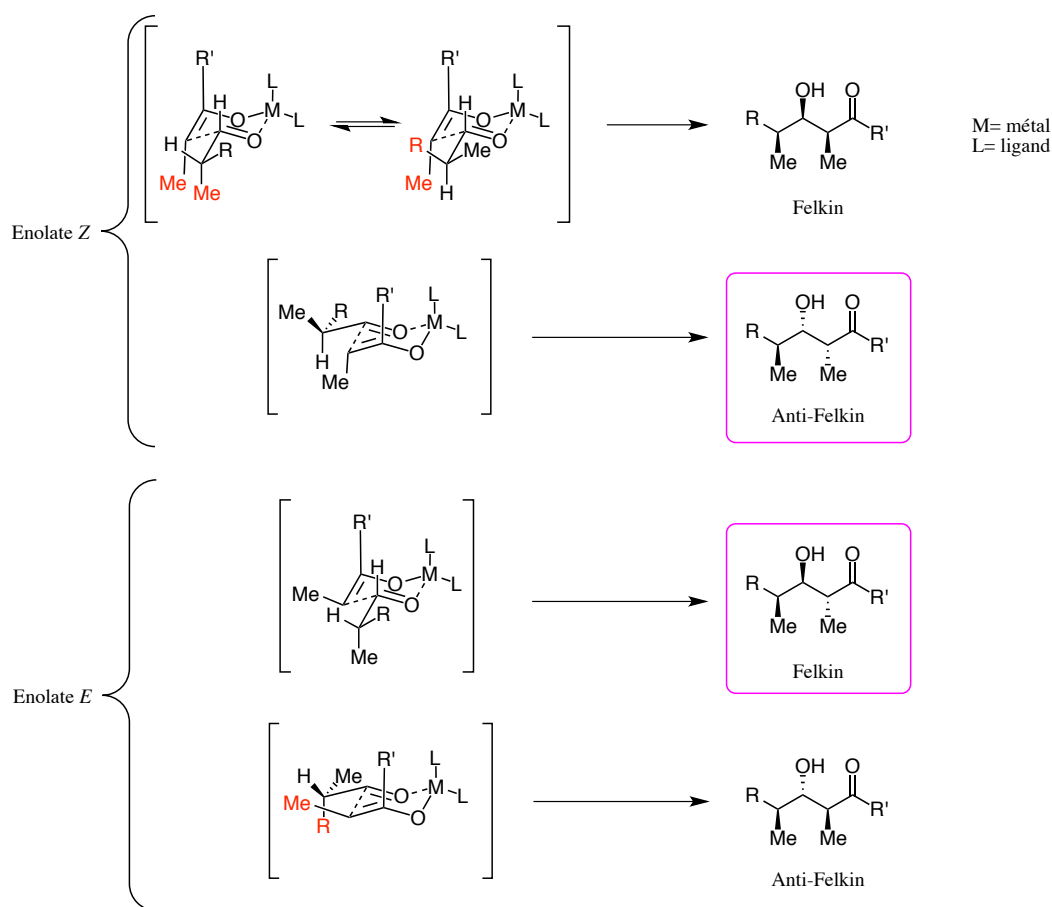
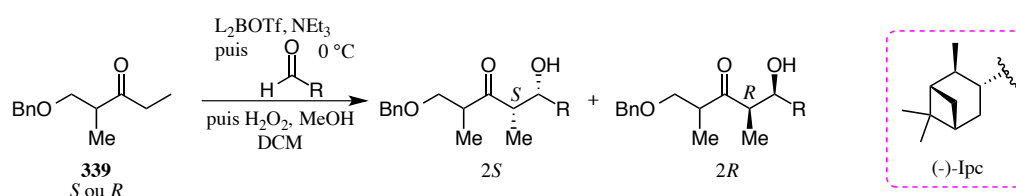


Schéma 122 : Etats de transition Felkin et anti-Felkin impliquant un énolate *Z* ou *E*

7- Utilisation d'acides de Lewis chiraux

Il est possible de générer des aldols *syn* en contrôlant l'énantiosélectivité grâce à l'emploi d'acides de Lewis chiraux. Par exemple, l'utilisation de triflate de diisopinocampheylborane a donné de très bons résultats dans le cas de l'aldolisation avec **339** étudiée par l'équipe de Paterson (Tableau 20). Ainsi la réaction d'aldolisation conduit

principalement aux composés 1,2-*anti* lorsqu'elle est effectuée en présence de ligands achiraux comme un butyle (entrée 1). Néanmoins, si des ligands chiraux (+)-Ipc sont employés, ce sont les aldols 1,2-*syn* qui deviennent majoritaires, le composé 2*R* étant prépondérant (entrée 2). En utilisant le ligand énantiomère (-)-Ipc, ce sont toujours les aldols 1,2-*syn* qui sont obtenus, mais la sélectivité est opposée : le diastéréoisomère 2*S* est majoritaire (entrée 3). De plus, cette diastéréosélectivité est également guidée par la configuration de l' α -méthylcétone puisqu'en partant de la *R*-méthylcétone et avec les ligands (-)-Ipc, c'est l'aldol 2*R* qui est principalement obtenu (entrée 4). Il est remarquable que le substituant de l'aldéhyde ne change pas la diastéréosélectivité si les mêmes ligands sont engagés (entrées 2/5 et 3/6).¹⁴⁸



Entrée	Cétone	R	L	2 <i>S</i> (%)	2 <i>R</i> (%)	Rdt (%)
1 ^a	<i>S</i>	2-Méthylvinyle	Bu	<2	4	57
2	<i>S</i>	2-Méthylvinyle	(+)-Ipc	7	93	74
3	<i>S</i>	2-Méthylvinyle	(-)-Ipc	93	7	62
4	<i>R</i>	2-Méthylvinyle	(-)-Ipc	13	87	82
5	<i>S</i>	2-Furyle	(+)-Ipc	10	90	64
6	<i>S</i>	2-Furyle	(-)-Ipc	92	8	60

^aProduits 1,2-*anti* majoritaires (94 %)

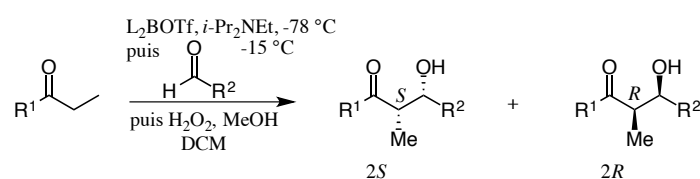
Tableau 20 : Contrôle de la stéréosélectivité d'aldolisation par des ligands chiraux

L'acide de Lewis chiral contrôle donc l'énolisation en faveur de l'isomère *Z* pour conduire aux aldols *syn*, mais également la sélectivité d'addition sur l'aldéhyde car des résultats opposés sont obtenus suivant l'énantiomère utilisé.

Comme la configuration de l' α -cétone influe sur le stéréoisomère préférentiellement obtenu, il est intéressant de savoir quel est l'énantiomère majoritaire si la cétone est achirale. C'est pourquoi l'équipe de Paterson a poursuivi son étude sur l'usage de triflate de diisopinocampheylborane en employant cette fois-ci des cétones achirales.

¹⁴⁸ Paterson, I.; Lister, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 585–588.

Tout d'abord, il a été montré par RMN ^1H que l'énolate *Z* était formé avec une sélectivité supérieure à 97 % grâce à l'utilisation de triflate de diisopinocampheylborane. La réaction d'aldolisation qui s'ensuit conduit alors très majoritairement à l'aldol *syn* (Tableau 21). La cétone et l'aldéhyde ont été substitués par différents groupements, et il s'avère que l'usage des ligands (-)-Ipc conduit majoritairement à l'énantiomère *2S* avec de bons excès énantiomériques (entrées 1, 2, 4 et 5). Cependant, si les ligands sont remplacés par (+)-Ipc la sélectivité s'inverse en faveur de l'aldol *syn 2R*, toujours avec une bonne énantiosélectivité (entrée 3). Il est également remarquable que l'énolisation s'effectue régiosélectivement du côté le moins encombré, donc par un contrôle cinétique (entrées 5 et 6).¹⁴⁹



Entrée	R ¹	R ²	L	<i>syn/anti</i>	Maj.	ee (%)	Rdt (%)
1	Et	Me	(-)-Ipc	97/3	<i>2S</i>	82	91
2	Et	2-Furyle	(-)-Ipc	96/4	<i>2S</i>	80	84
3	Et	2-Furyle	(+)-Ipc	96/4	<i>2R</i>	80	86
4	Ph	2-Méthylvinyle	(-)-Ipc	98/2	<i>2S</i>	91	97
5	<i>i</i> -Pr	2-Méthylvinyle	(-)-Ipc	95/5	<i>2S</i>	88	99
6	<i>i</i> -Bu	2-Méthylvinyle	(-)-Ipc	97/3	<i>2S</i>	86	79

Tableau 21 : Aldolisation stéréosélective par l'emploi de ligands chiraux

Cette énantiosélectivité peut être rationalisée par les états de transition chaise de Zimmerman-Traxler. Effectivement, en considérant les ligands (-)-Ipc, si l'énolate attaque sur la face *Ré* de l'aldéhyde alors une interaction stérique entre le groupement R¹ et le ligand apparaît, défavorisant l'obtention de l'aldol *2R*. Cette interaction est minimisée lorsque l'énolate attaque la face *Si* de l'aldéhyde et conduit à la formation de l'aldol *2S* de manière prépondérante (Schéma 123).

¹⁴⁹ Paterson, I.; Goodman, J. M.; Lister, M. A.; Schumann, R. C.; McClure, C. K.; Norcross, R. D. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4663–4684.

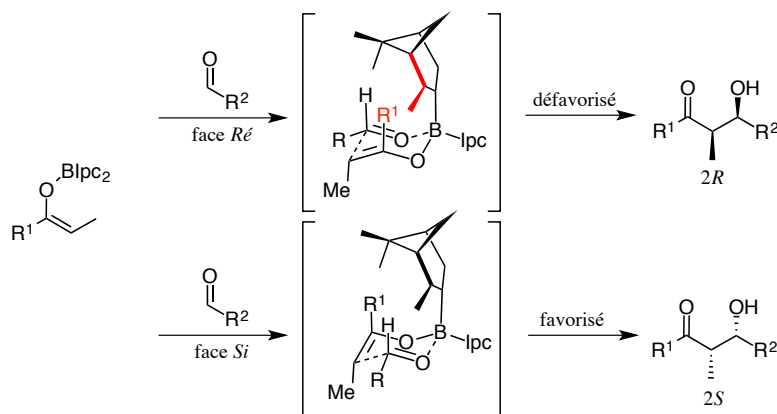
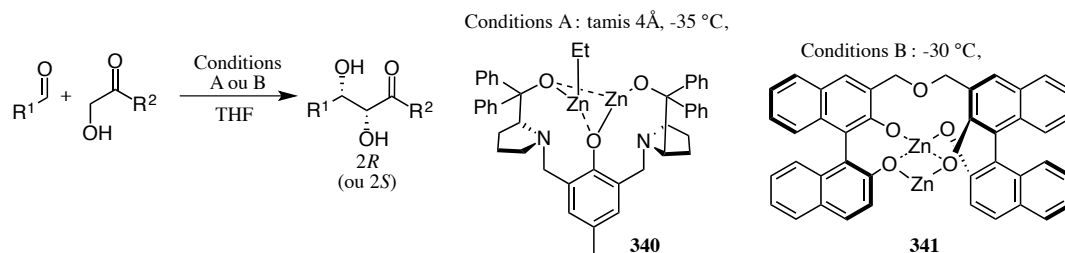


Schéma 123 : Etats de transition de Zimmerman-Traxler avec les ligands (-)-Ipc

Des études ont aussi été réalisées sur les α -hydroxycétones en présence d'un catalyseur chiral de zinc. Il apparaît que quel que soit le catalyseur chiral utilisé, le diastéréoisomère *syn* est toujours le produit majoritaire mais il est possible d'obtenir préférentiellement un des deux énantiomères en faisant varier la structure du catalyseur (Tableau 22). Les catalyseurs **340** et **341** ont été développées par Trost et Shibasaki respectivement (conditions A et B respectivement). Ainsi, le catalyseur **340** mène principalement à l'aldol *syn* $2S$ tandis que c'est l'autre énantiomère qui est majoritaire avec le catalyseur **341** ; les deux étant obtenus avec des excès énantiomériques allant de 91 à 98 %.^{150,151}

¹⁵⁰ Trost, B. M.; Ito, H.; Silcoff, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3367–3368.

¹⁵¹ Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Yoshikawa, N.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1539–1542.



Entrée	R ¹	R ²	Conditions	<i>syn/anti</i>	Maj.	ee (%)	Rdt (%)
1	Cy	Ph	A	97/3	2 <i>S</i>	92	83
2	<i>i</i> -Bu	Ph	A	97/3	2 <i>S</i>	94	65
3	CH ₂ Bn	Ph	A	90/10	2 <i>S</i>	91	78
4	Cy	(2-OMe)Ph	B	97/3	2 <i>R</i>	98	95
5	<i>i</i> -Bu	(2-OMe)Ph	B	84/16	2 <i>R</i>	93	84
6	CH ₂ Bn	(2-OMe)Ph	B	89/11	2 <i>R</i>	92	94

Tableau 22 : Aldolisation énantiosélective en présence de catalyseurs chiraux de zinc

Les auteurs proposent pour le catalyseur **340** un modèle d'état de transition où l'énolate de l' α -hydroxycétone sert de ligand bidenté pour relier les deux atomes de zinc. Dans cette position, l'aldéhyde se placera de façon à limiter les interactions stériques entre son substituant R¹ et l'aromatique de l'énolate. Concernant le catalyseur **341**, les auteurs expliquent que le groupement naphthyle derrière l'énolate empêche l'approche de l'aldéhyde de ce côté, d'où l'aldol 2*R*. De plus, la gêne stérique entre le substituant R¹ de l'aldéhyde et l'aromatique de l'énolate favorise la formation de l'aldol *syn* (Schéma 124).

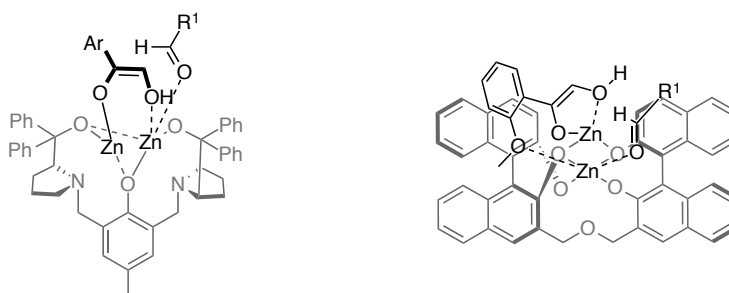


Schéma 124 : Modèles des états de transition avec les catalyseurs à base de zinc

Il est à noter que la réaction d'aldolisation organocatalysée par de la proline conduit aux produits aldols *anti* et n'est donc pas discutée dans cette partie.^{152,153}

¹⁵² Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7386–7387.

¹⁵³ Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6798–6799.

Des méthodes alternatives ont été développées pour obtenir des motifs aldols sans passer par la réaction d'aldolisation entre un énolate et un aldéhyde. Cela permet de s'affranchir du contrôle de la stéréochimie de l'énolate, d'employer des conditions plus douces pour des substrats sensibles ou d'utiliser des cétones au lieu d'aldéhydes.

8- Cycloaddition [2+2] de Nelson

Il s'agit d'une méthode alternative à la séquence énoilation-addition sur un aldéhyde décrite par l'équipe de Nelson. Il s'agit d'une cyclocondensation entre un bromure d'acyle et un aldéhyde. Cette réaction procède de manière énantiosélective en présence catalyseur chiral d'aluminium **344** *via* la formation *in situ* d'un cétène et produit des β -lactones qui peuvent être ouvertes pour libérer l'aldol correspondant (Schéma 125).¹⁵⁴

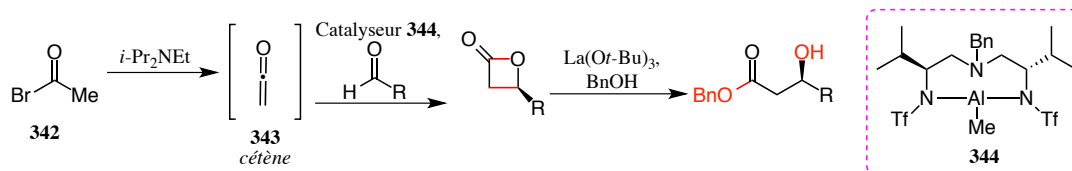
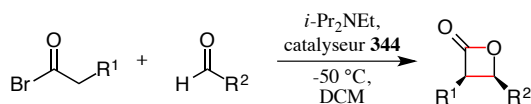


Schéma 125 : Cyclocondensation de Nelson

Cette méthode a ensuite été appliquée à des bromures d'acyle α -substitués pour former des β -lactones *cis* avec de bonnes énantiosélectivités (Tableau 23). Les premiers essais ont été effectués à partir de bromure de propionyle avec des aldéhydes portant des groupements alkoxy, alcyne ou électroattracteur aromatique (entrées 1-4). Le bromure d'acyle peut également être substitué par un triméthylsilyle ou un benzyle (entrées 5, 6).¹⁵⁵

¹⁵⁴ Nelson, S. G.; Peelen, T. J.; Wan, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9742–9743.

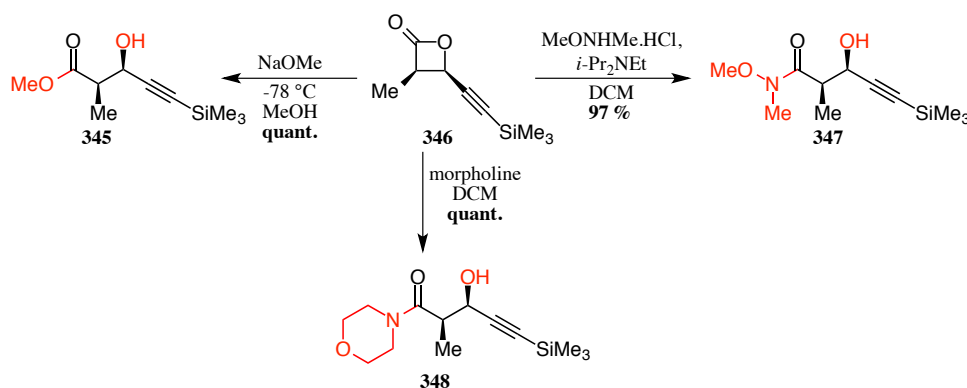
¹⁵⁵ Nelson, S. G.; Wan, Z. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1883–1886.



Entrée	R ¹	R ²	<i>cis/trans</i>	ee (%)	Rdt (%)
1	Me	CH ₂ OBn	88/12	94	78
2	Me	C≡CC ₅ H ₁₁	98/2	93	85
3	Me	C≡CSiMe ₃	>99/1	93	90
4	Me	4-(NO ₂)Ph	>99/1	>98	90
5	TMS	CH ₂ OBn	90/10	92	90
6	Bn	C≡CSiMe ₃	>99/1	93	86

Tableau 23 : Exemples de cycloadditions menant à des β-lactones *cis*

Le catalyseur à base d'aluminium **344** sert à activer l'aldéhyde et de par son environnement chiral induit l'énantiosélectivité observée. Les β-lactones obtenues peuvent ensuite être ouvertes pour mener à des aldols *syn* sous forme d'ester, amide ou amide de Weinreb (Schéma 126).

Schéma 126 : Ouverture en aldols *syn*

Nous disposons désormais d'un large choix de réactions pour former des aldols *syn*, et nous pouvons maintenant nous atteler à la synthèse du fragment lactone.

II- Synthèse de la lactone α,β-insaturée

Pour introduire les deux centres asymétriques en relation *syn*, nous avons fait le choix de la cycloaddition [2+2] de Nelson car c'est une méthode originale, simple à mettre en œuvre, qui ne nécessite pas l'emploi d'une copule chirale (donc évite les étapes supplémentaires de greffage et de clivage) et qui tolère des aldéhydes α,β-insaturés. De plus,

le cycloadduit **346**, très similaire à notre intermédiaire de synthèse, a déjà été décrit. Par conséquent, le fragment lactone sera obtenu par lactonisation et déshydratation du composé **349** (après réduction de la cétone), lui-même provenant de l'ouverture de la β -lactone **350**. Ce cycloadduit proviendra donc de la cyclocondensation de Nelson entre du chlorure de butanoyle **351** et l'aldéhyde silylé **352** (Schéma 127).

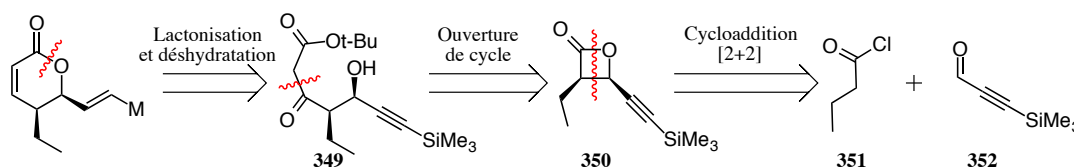


Schéma 127 : Rétrosynthèse du fragment lactone

Notre synthèse commence donc avec la formation de l'aldéhyde silylé **352**.

1- Synthèse de l'aldéhyde silylé

Plusieurs méthodes existent pour synthétiser l'aldéhyde silylé **352**. Il peut par exemple être formé en *one-pot* à partir d'un alcyne terminal avec du diméthylformamide comme agent formylant : cette réaction a été décrite sur l'alcyne silylé **353** et l'aldéhyde correspondant est obtenu avec 98 % de rendement (Schéma 128).¹⁵⁶

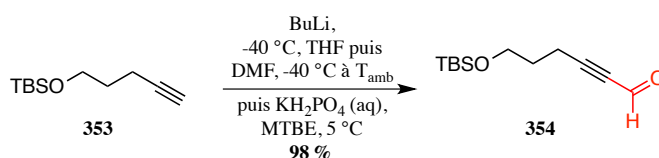


Schéma 128 : Formation d'un aldéhyde en *one-pot*

L'aldéhyde **352** peut aussi se faire en deux étapes : une première étape de silylation de l'alcool propargylique suivie d'une étape d'oxydation. Nous avons opté pour cette solution car elle a déjà été décrite dans la littérature pour obtenir le même composé.¹⁵⁷ Quelques ajustements ont été faits quant à la purification de l'alcool en utilisant, lors de la chromatographie sur gel de silice, l'éluant éther/pentane au lieu d'acétate

¹⁵⁶ Journet, M.; Cai, D.; DiMichele, L. M.; Larsen, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6427–6428.

¹⁵⁷ Hu, M.; Li, J.; Yao, S. Q. *Org. Lett.* **2008**, 10, 5529–5531.

d'éthyle/cyclohexane car celui-ci, volatil, n'a pas pu être isolé sans cyclohexane. Ainsi l'alcool propargylique silylé **356** est obtenu avec 94 % de rendement (Schéma 129).

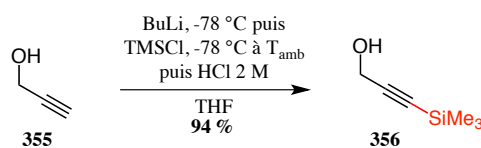


Schéma 129 : Silylation de l'alcool propargylique

L'alcool est alors oxydé par la méthode de Swern et, si les temps d'addition sont suffisamment lents, l'aldéhyde **352** est obtenu sans purification nécessaire du brut avec 88 % de rendement (Schéma 130).

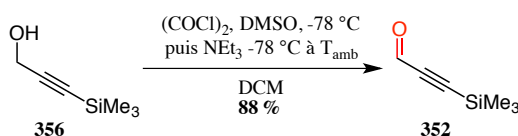


Schéma 130 : Oxydation de l'alcool propargylique

Celui-ci doit être ensuite engagé dans réaction de cycloaddition [2+2] assez rapidement de par sa faible stabilité. Il faut donc préalablement préparer le catalyseur de Nelson.

2- Synthèse du catalyseur de Nelson

La séquence commence avec la réduction de la L-Valine **357** commerciale grâce à du borohydrure de sodium en présence d'iode.¹⁵⁸ Le valinol **358** est alors obtenu avec un rendement quantitatif (Schéma 131).

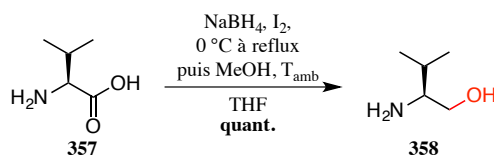


Schéma 131 : Réduction de la valine

¹⁵⁸ McKenon, M. J.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3568–3571.

Le *S*-valinol est ensuite mis en réaction avec de la triéthylamine et de l'anhydride triflique pour former l'aziridine **359**.¹⁵⁹ Celle-ci est obtenue avec 95 % de rendement et engagée brute par la suite (Schéma 132).

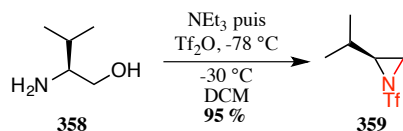


Schéma 132 : Formation de l'aziridine **359**

L'ouverture de l'aziridine **359** est ensuite réalisée par de la benzylamine qui pourra donc réagir sur deux équivalents d'aziridine pour donner le composé **360** avec 51 % de rendement (Schéma 133). Cependant nous n'avons jamais réussi à atteindre les 80 % de rendement annoncés par les auteurs.¹⁶⁰

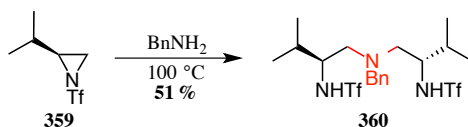


Schéma 133 : Ouverture de l'aziridine par de la benzylamine

Pour terminer la synthèse du catalyseur de Nelson, il ne reste plus qu'à faire réagir le composé **360** sur du triméthylaluminium. Le groupe de Nelson a décrit deux protocoles similaires pour obtenir ce catalyseur sous forme de cristaux.^{154, 161} Toutefois les deux méthodes ont été testées et nous avons toujours récupéré le produit de départ (Schéma 134).

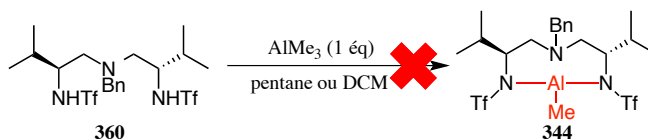


Schéma 134 : Formation du catalyseur de Nelson

¹⁵⁹ Cernerud, M.; Skrinning, A.; Bérigère, I.; Moberg, C. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, 8, 3437–3441.

¹⁶⁰ Nelson, S. G.; Mills, P. M. *Org. Synth.* **2005**, 82, 170.

¹⁶¹ Nelson, S. G.; Kim, B.-K.; Peelen, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9318–9319.

Néanmoins, celui-ci peut-être formé *in situ* juste avant la réaction de cyclocondensation et nous avons donc opté pour ce second choix.

3- Cycloaddition [2+2]

Des conditions décrites dans la littérature¹⁶² ont été appliquées à notre cas : l'aldéhyde silylé **352** a été mis en réaction avec du chlorure de butanoyle **351** en présence de diisopropyléthylamine et du catalyseur de Nelson préalablement formé *in situ*. Une légère modification du protocole a été effectuée avec un lavage supplémentaire par une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium pour éliminer l'acide butanoïque en excès. La cycloaddition s'effectue bien avec 63 % de rendement à l'échelle de deux grammes (Schéma 135). L'excès énantiomérique sera déterminé plus loin dans la synthèse.

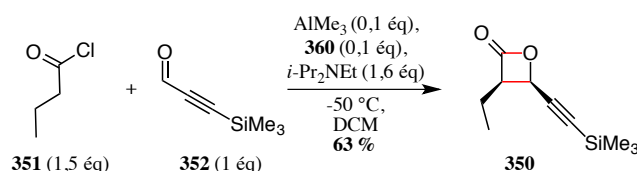


Schéma 135 : Cycloaddition [2+2] entre le chlorure de butanoyle et l'aldéhyde **352**

Ce rendement est inférieur à celui publié pour le bromure de propanoyle (Tableau 23, entrée 3) qui est de 90 %. Comme les bromures d'acyle sont de meilleurs précurseurs que les chlorures d'acyles,¹⁵⁵ il est probable que ce soit la cause de ce rendement moyen. Cependant, le bromure de butanoyle n'étant pas accessible commercialement, nous avons envisagé plusieurs méthodes de synthèse.

4- Obtention du bromure de butanoyle

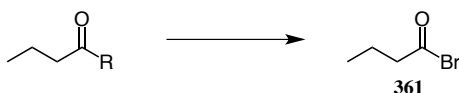
Le bromure de butanoyle peut être préparé soit à partir d'acide butanoïque, soit à partir de chlorure de butanoyle. Nous avons essayé plusieurs conditions (Tableau 24) et il s'avère que l'utilisation de triphénylphosphine en présence de *N*-bromosuccinimide¹⁶³ ne permet pas la bromation de l'acide butanoïque (entrée 1). L'emploi de bromure de thionyle sur l'acide butanoïque¹⁶⁴ a mené à un mélange de composés qui s'est dégradé lors de la distillation

¹⁶² Crane, E. A.; Zabawa, T. P.; Farmer, R. L.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9112–9115.

¹⁶³ Frøyen, P. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1995**, 102, 253–259.

¹⁶⁴ Chaudhuri, S.; MacDougall, J.; Peters, J.; Ramsbottom, J. Creatine-fatty acids. CA 2577439, 2007.

(entrée 2). Un autre essai sur l'acide butanoïque a été réalisé avec du tribromure de phosphore¹⁶⁵ mais le milieu s'est dégradé (essai 3). Nous avons ensuite fait réagir du bromure de lithium sur du chlorure de butanoyle¹⁶⁶ et obtenu le composé attendu avec des traces de composé de départ (essai 4).



Entrée	R	Conditions	Résultat
1	OH	PPh ₃ , NBS, dioxane	Composé de départ + P(O)Ph ₃
2	OH	SOBr ₂	Dégradation lors de la distillation
3	OH	PBr ₃	Dégradation
4	Cl	LiBr, DCM	Bromure de butanoyle + traces chlorure

Tableau 24 : Essais de préparation du bromure de butanoyle

Le bromure de butanoyle en main, nous avons réalisé la réaction de cycloaddition [2+2] dans les mêmes conditions que celles employées pour le chlorure de butanoyle. Malheureusement, celle-ci n'a pas fonctionné et conduit à de la dégradation (Schéma 136).

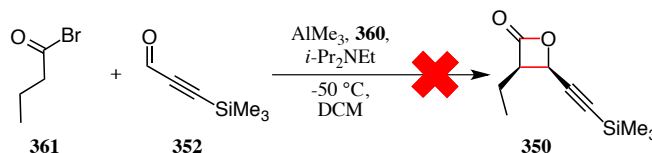


Schéma 136 : Cyclocondensation de Nelson avec du bromure de butanoyle

Compte tenu de l'instabilité du bromure de butanoyle et de l'échec de ce premier essai, nous avons préféré garder le chlorure de butanoyle commercial qui donnait un rendement satisfaisant pour cette étape de cyclocondensation.

5- Ouverture de la β -lactone

Nous nous sommes ensuite tournés vers la transformation de cette β -lactone en δ -lactone. Une séquence intéressante de la littérature montre l'obtention d'une lactone α,β -insaturée à partir d'un aldol *syn* et sans épimérisation. Ainsi, une réaction de Claisen entre les

¹⁶⁵ Wang, S.; Zhu, Y. *Langmuir* **2009**, 25, 13448–13455.

¹⁶⁶ Almen, T.; Andersson, S.; Wistrand, L.-G.; Golman, K.; Antonsen, O.; Fossheim, R.; Wiggen, U. N.; Wikstrom, H.; Klingstedt, T.; Luenbach, I.; Berg, A.; Dugstad, H. Iodinated X-ray contrast media. US 6310243, 2001.

composés **362** et **363** est tout d'abord réalisée. Elle est suivie par la réduction de la cétone **364** obtenue en alcool **365** et enfin, en milieu acide, une déshydratation ainsi qu'une lactonisation ont lieu pour former la lactone α,β -insaturée **366** (Schéma 137).¹⁶⁷

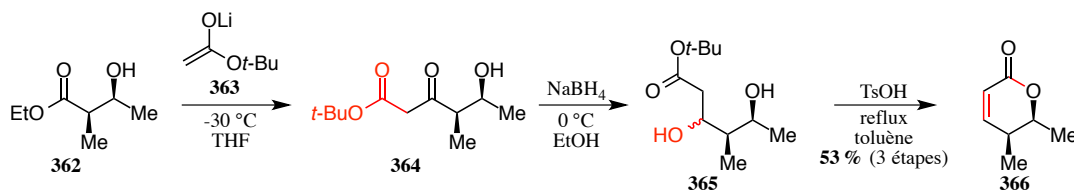


Schéma 137 : Exemple de séquence menant à une lactone α,β -insaturée

Comme l'équipe de Nelson a décrit l'ouverture d'une β -lactone (très similaire à la nôtre) avec du méthanolate de sodium pour former l'ester méthylique correspondant (Schéma 126), nous avons appliqué le même protocole mais en employant de l'éthanol au lieu du méthanol. La β -lactone **350** est ainsi ouverte avec 69 % de rendement pour donner l'ester éthylique **367** attendu (Schéma 138).

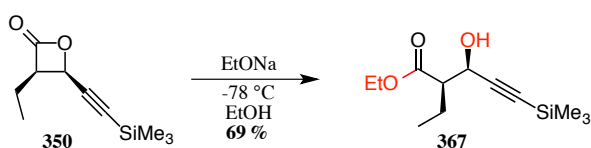


Schéma 138 : Ouverture de la β -lactone par de l'éthanolate de sodium

6- Condensation de Claisen

Pour suivre la séquence décrite au Schéma 137, nous avons alors essayé de réaliser la condensation de Claisen de notre composé **367** avec de l'acétate de *tert*-butyle. Pour cela, une solution de diisopropylamide de lithium est utilisée pour déprotoner l'acétate de *tert*-butyle puis l'ester est ajouté.¹⁶⁸ Un premier essai a conduit à un mélange inséparable par chromatographie sur colonne de l'ester **367** et du composé attendu **349**, signifiant que la réaction n'était pas terminée (Schéma 139).

¹⁶⁷ Ji, A.; Wolberg, M.; Hummel, W.; Wandrey, C.; Müller, M. *Chem. Commun.* **2001**, 57–58.

¹⁶⁸ Sabitha, G.; Gopal, P.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, 20, 1493–1499.

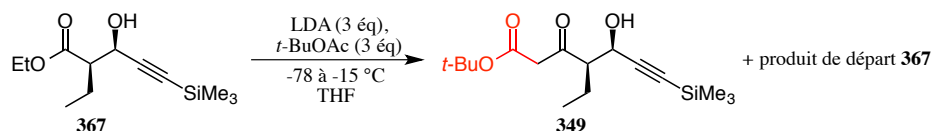


Schéma 139 : Premier essai de condensation de Claisen

Comme ces deux composés ont le même rapport frontal, il n'est pas possible de suivre l'avancée de la réaction par CCM. Nous avons donc pensé à une méthode plus directe qui consiste à effectuer la réaction de Claisen sur la β -lactone. Dans la littérature, l'équipe de Nelson a effectué ce type de réaction lors de la synthèse totale de la (-)-pironétine. L'acétate de *tert*-butyle est ainsi mis en réaction avec du KHMDS puis du dibromure de magnésium étherate avant l'ajout de la β -lactone **368** et le produit désiré **369** est obtenu avec un rendement de 66 % (Schéma 140).¹⁶⁹

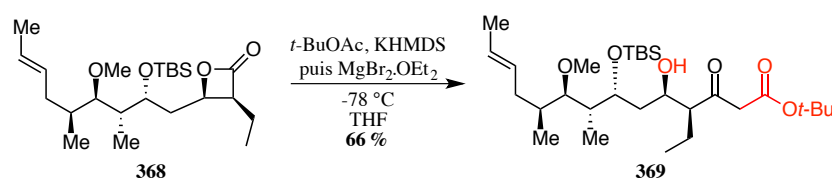
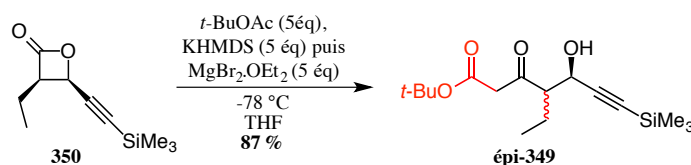


Schéma 140 : Exemple de réaction de Claisen par l'équipe de Nelson

Malheureusement, lorsque nous avons appliqué les mêmes conditions à notre β -lactone **350**, la réaction a bien fonctionné mais il y a eu épimérisation du centre en α de l'alcool (Schéma 141).

Schéma 141 : Ouverture de la β -lactone dans les conditions décrites par Nelson

Nous sommes donc revenus aux conditions employées lors de la condensation de Claisen avec l'ester **367** et les avons directement appliquées à la β -lactone **350**. Cette fois-ci,

¹⁶⁹ Shen, X.; Wasmuth, A. S.; Zhao, J.; Zhu, C.; Nelson, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7438–7439.

aucune épimérisation n'a été observée par RMN ^1H et le produit attendu **349** est obtenu avec un rendement de 76 % (Schéma 142).

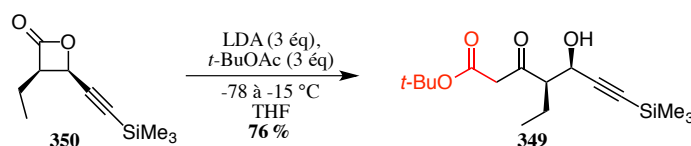


Schéma 142 : Ouverture de la β -lactone par l'acétate de *tert*-butyle

7- Fin de synthèse de la lactone α,β -insaturée

a- Réduction de la cétone

Le β -cétoester **349** précédemment obtenu est alors réduit à l'aide de borohydrure de sodium pour donner le composé **370** (Schéma 143). Celui-ci est utilisé brut par la suite.

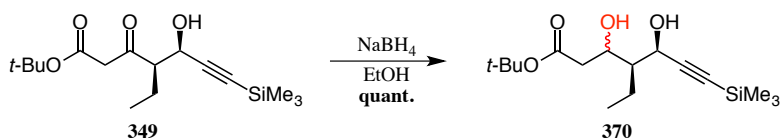
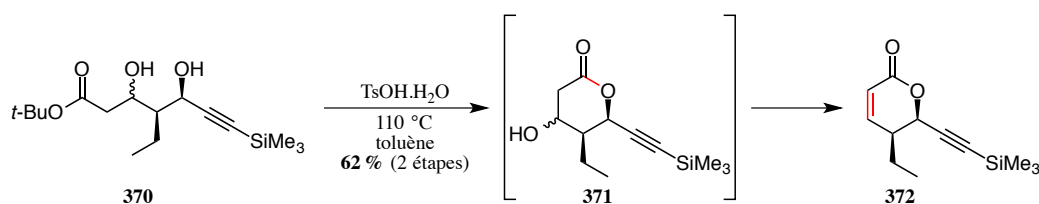


Schéma 143 : Réduction du β -cétoester **349**

Il ne reste maintenant plus qu'à effectuer la lactonisation et la déshydratation pour obtenir la lactone α,β -insaturée désirée.

b- Lactonisation et déshydratation en *one-pot*

Comme vu précédemment, la lactonisation/déshydratation peut se faire en *one-pot* en milieu acide. Par conséquent, nous avons utilisé une quantité catalytique d'acide *p*-toluènesulfonique à reflux dans le toluène sur le composé **370** pendant 2h. La première réaction ayant lieu est la lactonisation, prouvé par une RMN ^1H lorsque la réaction est arrêtée au bout d'une heure, suivi de la déshydratation pour former la lactone α,β -insaturée **372** attendue avec 62 % de rendement à partir du β -cétoester **349** (Schéma 144).

Schéma 144 : Synthèse de la lactone α,β -insaturée **372**

La lactone α,β -insaturée **372** étant obtenue, il reste maintenant à déterminer l'excès énantiomérique ainsi qu'à préparer la molécule en vue du couplage avec le fragment cétone **291**.

III- Préparation de la lactone avant couplage

1- Détermination de l'excès énantiomérique

Pour déterminer l'excès énantiomérique, la lactone α,β -insaturée **372** a dû être synthétisée sous forme racémique. Pour cela, la cycloaddition [2+2] entre le chlorure de butanoyl et l'aldéhyde **352** a tout d'abord été réalisée dans les mêmes conditions que décrites précédemment mais sans l'ajout du catalyseur chiral de Nelson. Seul le diastéréoisomère *cis* a été isolé (détermination par RMN ^1H) mais avec un faible rendement de 15 % (Schéma 145).

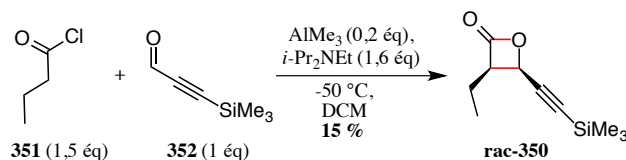


Schéma 145 : Cycloaddition [2+2] de Nelson en conditions racémiques

Pour la suite, nous avons suivi la même séquence que celle mise au point précédemment. La β -lactone **rac-350** obtenue est ouverte avec de l'acétate de *tert*-butyle puis la cétone formée est réduite en alcool et la lactone α,β -insaturée **rac-372** est obtenue après lactonisation et déshydratation en milieu acide (Schéma 146).

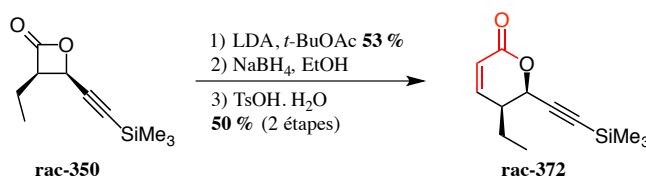


Schéma 146 : Synthèse de la lactone racémique

Nous avons ainsi pu déterminer un excès énantiomérique de 90 % par HPLC chirale. La lactone α,β -insaturée **372** a également été recristallisée et une analyse par rayons X a confirmé les configurations relatives et absolues comme étant celles désirées (Figure 19).

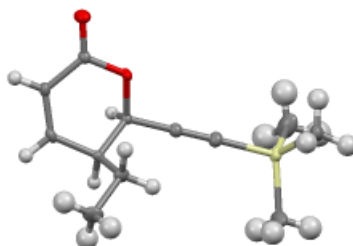


Figure 19 : Analyse par rayons X de la lactone α,β -insaturée **372**

2- Clivage du triméthylsilyle

Nous avons tout d'abord pensé à cliver le triméthylsilyle pour pouvoir, par la suite, additionner l'alcynure sur une cétone. En premier lieu, nous avons employé du fluorure de tétrabutylammonium, réactif classique pour se séparer d'un groupement silylé. Cependant le rendement est moyen, et un produit secondaire non identifié s'apparentant à un di- ou trimère a pu être isolé (Schéma 147).

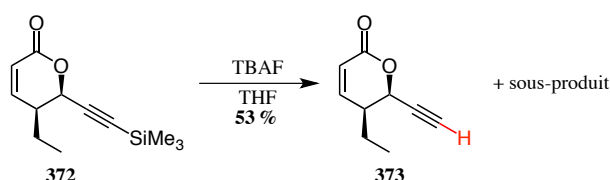


Schéma 147 : Clivage du triméthylsilyle par du TBAF

Etant donné que les solutions commerciales de fluorure de tétrabutylammonium contiennent un peu d'eau, nous avons essayé des conditions plus anhydres. Par conséquent, la lactone silylée **372** a été mise en réaction avec du fluorure de césium dans de l'acétonitrile anhydre¹⁷⁰ et cette fois-ci aucun sous-produit n'a été observé et le rendement a été amélioré jusqu'à 77 % (Schéma 148). Un autre essai a été effectué avec de l'acétonitrile non distillé et

¹⁷⁰ Hutchinson, J. H.; Roppe, J. R.; Parr, T. A.; Seiders, T. J. Inhibitors of 5-lipoxygenase. WO2011109679, 2011.

dans ce cas, des traces de sous-produit sont visibles en RMN ^1H et le rendement descend à 56 %.

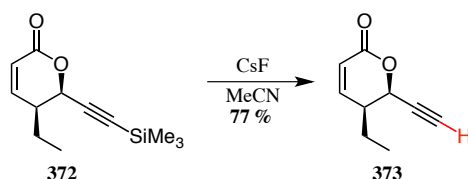
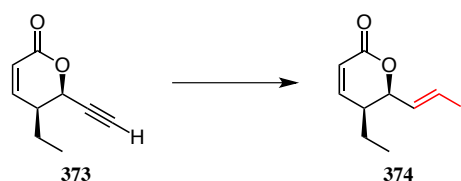


Schéma 148 : Clivage du triméthylsilylène par du CsF

3- Transformation de l'alcyne de la lactone **373** en iodure de vinyle

Il est également possible d'ajouter un organométallique vinylique sur une cétone. C'est pourquoi nous avons voulu synthétiser la lactone avec un motif iodure de vinyle. La transformation d'alcynes en iodures de vinyle est le plus souvent décrite dans la littérature par une séquence en *one-pot* d'hydrozirconation suivie d'une iodation.¹⁷¹ Cela permet d'obtenir des iodures de vinyle de stéréochimie *E*. Nous avons donc réalisés plusieurs essais sur la lactone **373** (Tableau 25). En appliquant les conditions de la littérature (chlorohydrure de zirconocène et diiode), la lactone s'est dégradée (entrée 1). Nous avons donc diminué les quantités de réactifs, mais dans ce cas un mélange de produits de départ et de dégradation est obtenu (entrée 2). Un dernier essai en remplaçant le diiode par du *N*-iodosuccinimide a conduit au même résultat (entrée 3).



Entrée	Réactifs	éq	t	T	Résultat
1	Cp ₂ ZrHCl	1,5	30 min	0 °C à T _{amb}	Dégradation
	puis I ₂	2	2h	-15 °C à T _{amb}	
2	Cp ₂ ZrHCl	1	1h	0 °C à T _{amb}	Composé de départ + dégradation
	puis I ₂	1	2h30	0 °C à T _{amb}	
3	Cp ₂ ZrHCl	1,5	40 min	T _{amb}	Composé de départ + dégradation
	puis NIS	1,5	15h		

Tableau 25 : Essais d'hydrozirconation/iodation *one-pot*

¹⁷¹ Lu, H.-H.; Raja, A.; Franke, R.; Landsberg, D.; Sasse, F.; Kalesse, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 13549–13552.

Cette méthode n'est vraisemblablement pas adaptée à notre lactone **373**. C'est pourquoi nous avons décidé de la protéger sous forme de cétal.

4- Protection de la lactone en cétal

La première étape consiste à réduire la lactone **373** en lactol **375**. Ceci a été achevé avec de l'hydrure de diisobutylaluminium pour un rendement brut de 90 % sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (Schéma 149).

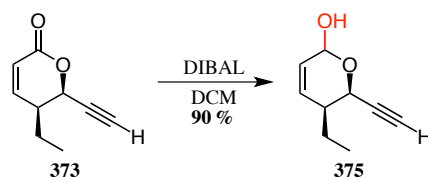


Schéma 149 : Réduction de la lactone **373**

La deuxième étape est la protection sous forme de cétal. Dans ce but, le lactol **375** a été mis en réaction avec du *p*-toluènesulfonate de pyridinium dans du méthanol mais sans succès (Schéma 150). En effet, nous n'avons pas réussi à extraire de composé organique de la phase aqueuse lors du premier essai, et la deuxième tentative sans traitement aqueux (neutralisation par de la triéthylamine puis évaporation) a conduit à de la dégradation.

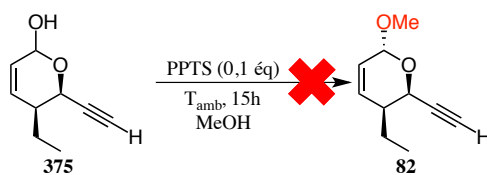
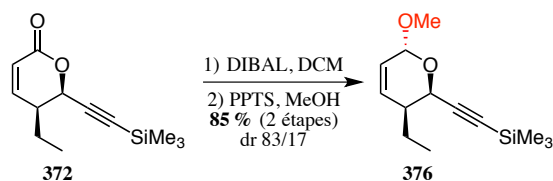
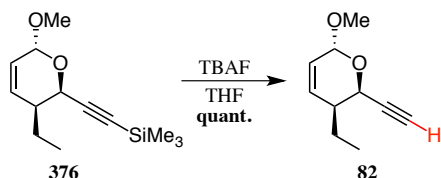


Schéma 150 : Tentative de protection du lactol **375**

C'est pourquoi nous avons envisagé de réaliser ces deux étapes sur la lactone **372** encore silylée. Cette séquence fonctionne bien et le cétal **376** est obtenu avec 85 % de rendement pour un ratio diastéréoisomérique de 83/17 (Schéma 151).

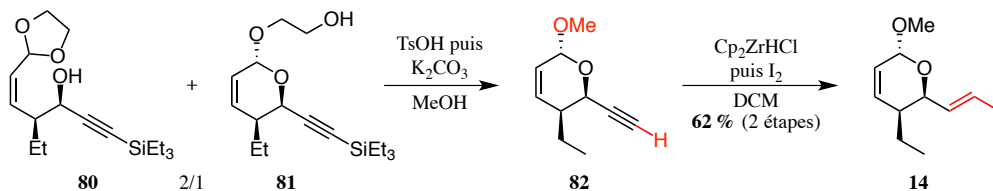
Schéma 151 : Protection de la lactone silylée **372**

Le groupement silylé peut maintenant être clivé pour libérer l'alcyne vrai. Etonnamment, les conditions de clivage optimales utilisées pour la lactone **372** (fluorure de césium, acétonitrile anhydre) n'ont pas permis d'obtenir une conversion totale du composé **376**. Nous avons donc utilisé du fluorure de tétrabutylammonium pour obtenir l'alcyne **82** avec un rendement brut quantitatif (Schéma 152).

Schéma 152 : Clivage du triméthylsilyle sur le cétal **376**

5- Transformation de l'alcyne du cétal **82** en iodure de vinyle

Peu après que nous ayons obtenu le cétal **82**, Trost a publié une séquence réactionnelle qui permet d'obtenir le iodure de vinyle **14** ciblé. Ainsi, en faisant réagir le mélange de composés **80** et **81** avec de l'acide *p*-toluènesulfonique dans du méthanol suivi de l'addition de carbonate de potassium, il obtient le cétal **82**. Il décrit ensuite une hydrozirconation/iodation pour obtenir le composé **14** attendu avec 62 % de rendement sur ces deux étapes (Schéma 153).²⁵

Schéma 153 : Séquence décrite par Trost pour obtenir le iodure de vinyle **14**

Nous avons donc appliqué les conditions *one-pot* pour obtenir le cétal désilylé **82** après réduction de la lactone **372** et obtenu un très bon rendement de 94 % sur ces deux étapes (Schéma 154).

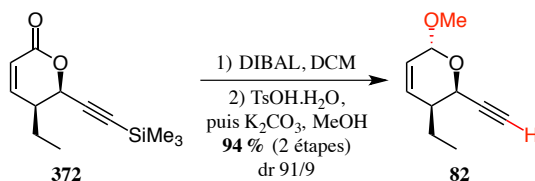


Schéma 154 : Amélioration de la synthèse du cétal **82**

Les mêmes conditions décrites par Trost pour obtenir le iodure de vinyle **14** ont ensuite été appliquées et nous avons observé un rendement de 65 % (Schéma 155), ce qui concorde avec les résultats de Trost.

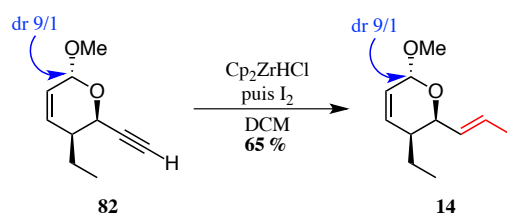


Schéma 155 : Hydrozirconation/iodation du cétal **82**

Ce rendement étant plutôt moyen nous avons essayé d'utiliser du *N*-iodosuccinimide^{172, 173} pour l'améliorer. Cependant, un mélange inséparable du produit attendu et du produit de départ (en proportions 92/8) a été obtenu avec 28 % de rendement (Schéma 156). Nous avons donc gardé les conditions précédentes pour la synthèse du fragment lactone.

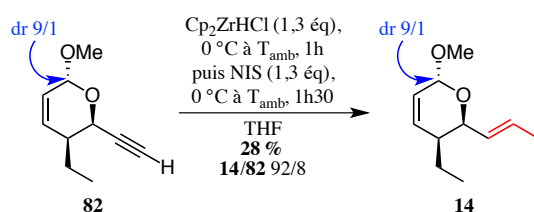


Schéma 156 : Iodation avec du NIS

¹⁷² Barbier, J.; Gerth, K.; Jansen, R.; Kirschning, A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8298–8307.

¹⁷³ Dayaker, G.; Durand, T.; Balas, L. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2879–2887.

Une cycloaddition [2+2] diastéréo- et énantiosélective entre un cétène et un aldéhyde nous a permis d'obtenir rapidement et efficacement le fragment lactone désiré. Nous disposons désormais de ce fragment lactone sous différentes formes : la lactone **373**, le cétal **82**, et le iodure de vinyle **14**, et pouvons envisager des réactions de couplage avec le fragment cétone **291** (Schéma 157).

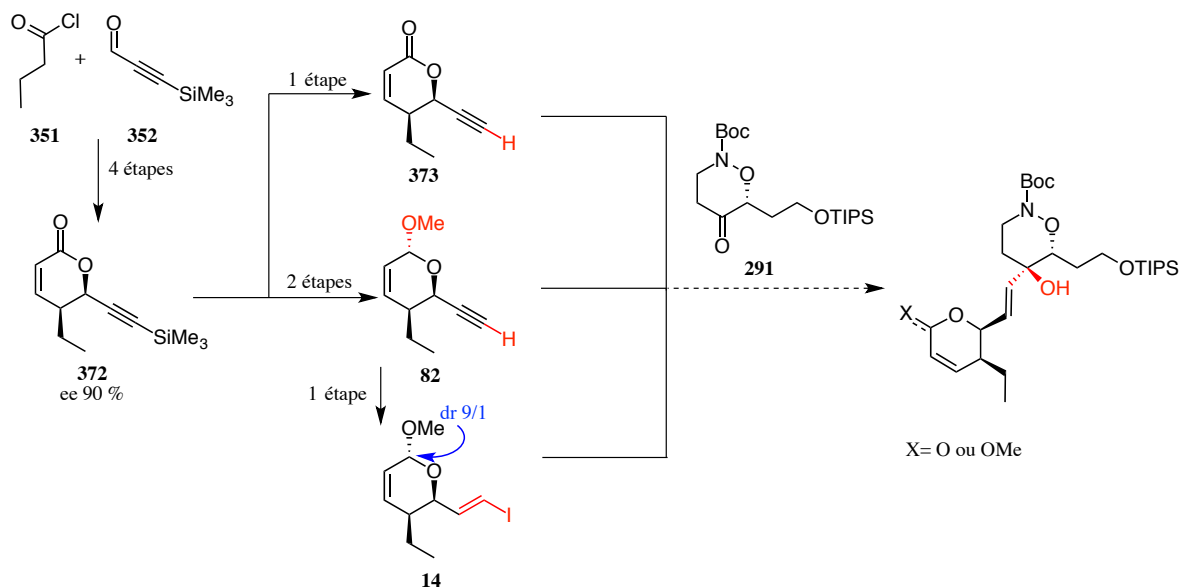


Schéma 157 : Possibilités de couplage avec le fragment cétone

Chapitre IV

Couplage des fragments et suite de la synthèse

Chapitre IV : Couplage des fragments et suite de la synthèse

I- Réactions de couplage

1- Couplage avec la cyclohexanone comme modèle

Afin d'optimiser les conditions de couplage entre les deux fragments, nous avons d'abord décidé de travailler avec la cyclohexanone comme modèle du fragment cétone.

a- Réduction de l'alcyne et couplage *one-pot*

Notre première idée était d'effectuer la réaction de couplage avec un intermédiaire métallique qui serait formé *in situ* après une hydrozirconation (Schéma 158).

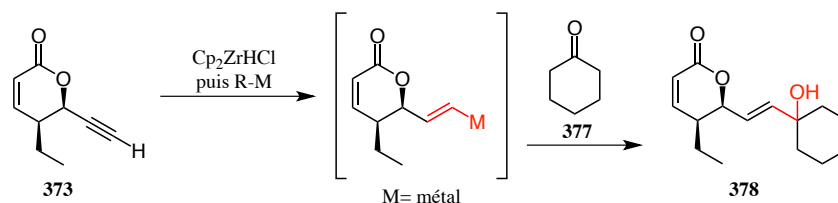
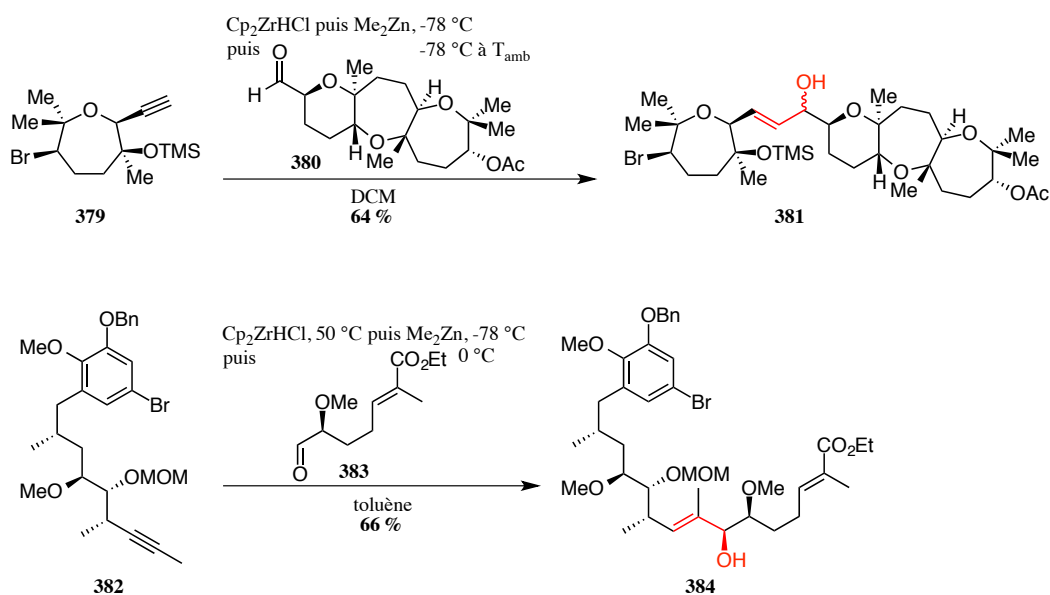


Schéma 158 : Première stratégie de couplage envisagée avec la cyclohexanone

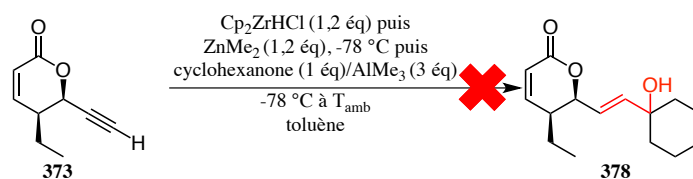
Dans la littérature, ce type de réaction a déjà été réalisé mais le plus souvent avec un aldéhyde comme partenaire. Nous nous sommes donc inspirés de deux résultats où les rendements sont satisfaisants et le couplage s'effectue après une transmétaallation avec du diméthylzinc (Schéma 159).^{174,175}

¹⁷⁴ Underwood, B. S.; Tanuwidjaja, J.; Ng, S.-S.; Jamison, T. F. *Tetrahedron* **2013**, 69, 5205–5220.

¹⁷⁵ Bian, C.; Yan, R.; Yu, X. *Tetrahedron* **2014**, 70, 2982–2991.

Schéma 159 : Exemples d'hydrozirconation/transmétallation/couplage *one-pot*

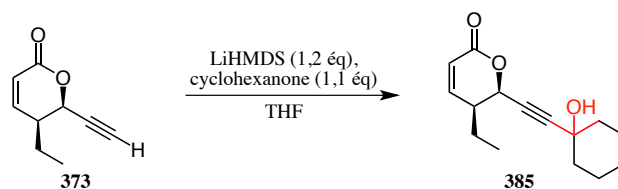
Nous avons donc réalisé notre premier essai en faisant réagir le chlorohydrure de zirconocène sur la lactone **373** pendant 5h, suivi de l'addition de diméthylzinc ainsi que d'un mélange préalablement préparé de cyclohexanone et de triméthylaluminium. Après agitation la nuit, nous avons pu isoler un peu de lactone de départ ainsi que de nombreux sous-produits non identifiés issus de la lactone. Nous avons alors tenté un deuxième essai en diminuant le temps de réaction de l'hydrozirconation de 5h à 30 min mais, une fois encore, la conversion n'était pas totale et nous avons isolé deux sous-produits de la lactone dont la structure n'a pas été déterminée (Schéma 160).

Schéma 160 : Essai d'hydrozirconation/transmétallation/couplage sur la lactone **373**

C'est certainement la première étape d'hydrozirconation qui ne fonctionne pas lorsque la lactone n'est pas protégée sous forme de cétal. C'est pourquoi nous avons envisagé de coupler directement l'alkyne **373** afin de déterminer la chimiosélectivité d'addition entre la cyclohexanone et la lactone.

b- Addition de l'alcynure sur la cyclohexanone

Dans la littérature, plusieurs exemples montrent l'utilisation de LiHMDS pour additionner un alcyne sur une cétone dans le THF.^{176,177} Nous avons donc employé les mêmes conditions afin de coupler notre lactone **373** à la cyclohexanone (Tableau 26). Pour notre premier essai, nous avons ajouté le LiHMDS en premier, laissé quelques minutes le temps que la déprotonation se fasse, puis additionné la cyclohexanone. La conversion est totale et nous obtenons un rendement de 36 %, ce qui laisse supposer que de la dégradation a eu lieu (entrée 1). Nous avons alors changé l'ordre d'addition et additionné le LiHMDS un court instant après la cyclohexanone. De cette manière, le rendement est amélioré à 64 % (entrée 2). Celui-ci a pu atteindre 73 % en diminuant le temps de réaction avec le LiHMDS de 1h à 30 min (entrée 3).



Entrée	Ordre d'addition	T	t	Rdt (%)
1	LiHMDS	-78 °C	20 min	36
	Cyclohexanone	-78 °C à T _{amb}	1h15	
2	Cyclohexanone	-78 °C	5 min	64
	LiHMDS	-78 °C	1h	
3	Cyclohexanone	-78 °C	5 min	73
	LiHMDS	-78 °C	30 min	

Tableau 26 : Conditions de couplage de la lactone **373** avec la cyclohexanone

Aucun signal du produit de l'addition de la lactone **373** sur elle-même n'a été identifié sur la RMN ¹H du brut. Par conséquent, nous disposons désormais d'une méthode chimiosélective pour additionner la lactone **373** sur la cyclohexanone.

¹⁷⁶ Trost, B. M.; Rudd, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4763–4776.

¹⁷⁷ Huang, W.; Zheng, P.; Zhang, Z.; Liu, R.; Chen, Z.; Zhou, X. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6845–6848.

c- Réduction stéréosélective de l'alcyne **385**

Il a été montré que les alcynes en α d'un hydroxyle pouvaient être réduits stéréosélectivement par l'utilisation de Red-Al[®]. Par exemple, cette méthode ne réduit pas l'ester du composé **386** et conduit à l'alcène *E* (Schéma 161).¹⁷⁸

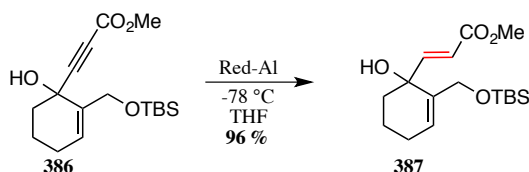


Schéma 161 : Exemple de réduction d'un alcyne en alcène *E*

Nous avons donc appliqué ces mêmes conditions à notre alcyne **385** mais il a cependant fallu augmenter la température pour observer une conversion totale. Malheureusement le produit **378** n'a pas pu être isolé et nous avons pu déterminer par spectrométrie de masse la présence de différents composés : la molécule **385** + 4H ainsi que +6H. Ceci montre que le Red-Al[®] réagit sur la lactone α,β -insaturée du composé **385** (Schéma 162).

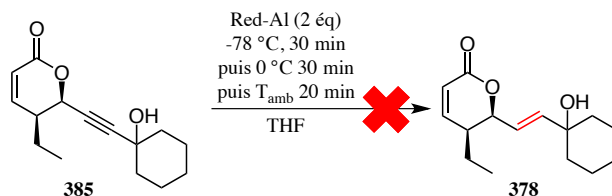


Schéma 162 : Essai de réduction de l'alcyne **385**

Cette méthode n'est donc pas appropriée pour réduire l'alcyne de notre molécule **385**. C'est pourquoi la lactone doit être protégée sous forme de cétal.

d- Protection de la lactone

La lactone est donc protégée en cétal en deux étapes : une première étape de réduction par de l'hydruure de diisobutylaluminium suivie d'une étape de cétalisation par de

¹⁷⁸ Imagawa, H.; Saijo, H.; Yamaguchi, H.; Maekawa, K.; Kurisaki, T.; Yamamoto, H.; Nishizawa, M.; Oda, M.; Kabura, M.; Nagahama, M.; Sakurai, J.; Kubo, M.; Nakai, M.; Makino, K.; Ogata, M.; Takahashi, H.; Fukuyama, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 2089–2093.

l'isopropanol en milieu acide. Le composé désiré **388** est obtenu avec 61 % de rendement sur ces deux étapes (Schéma 163).

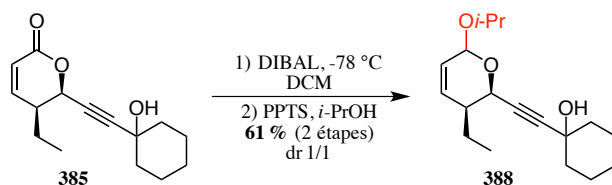


Schéma 163 : Protection sous forme de cétal **388**

La lactone étant désormais protégée, nous allons pouvoir essayer de réduire l'alcyne.

e- Réduction de l'alcyne **388**

Nous avons donc réessayé d'utiliser le Red-Al[®] pour réduire l'alcyne, maintenant que la lactone est protégée. Cette réaction fonctionne bien avec 73 % de rendement (Schéma 164). Notons cependant que le produit **389** n'est pas stable, même au congélateur, et doit donc être utilisé rapidement.

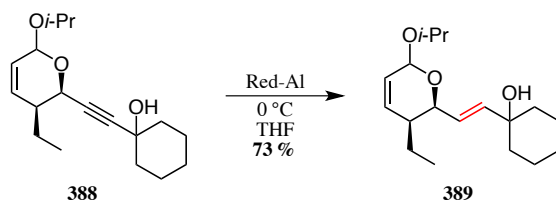


Schéma 164 : Réduction de l'alcyne **388**

Nous avons montré qu'il était possible d'additionner la lactone **373** sur la cyclohexanone, puis d'obtenir l'alcène **389** après protection de la lactone. Voyons s'il est désormais possible de reformer la lactone.

f- Reformation de la lactone

Une réaction d'oxydation en milieu acide a été réalisée sur un composé très similaire au nôtre par l'équipe de Hanson. L'action de chlorochromate de pyridinium en présence

d'acide acétique sur le céral **390** conduit ainsi à la lactone **391** avec 74 % de rendement (Schéma 165).¹⁷⁹

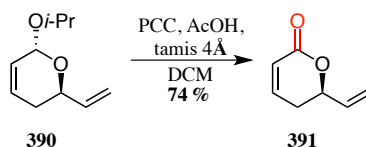


Schéma 165 : Exemple d'oxydation en milieu acide

Nous avons donc appliqué les mêmes conditions à notre céral **389** et il s'avère qu'après une chromatographie sur colonne, un mélange de composés est obtenu. En combinant les résultats de RMN ¹H et de spectrométrie de masse, il semblerait que celui-ci soit constitué de la lactone **378** attendue ainsi que des deux diastéréoisomères de l'époxyde **392** (Schéma 166).

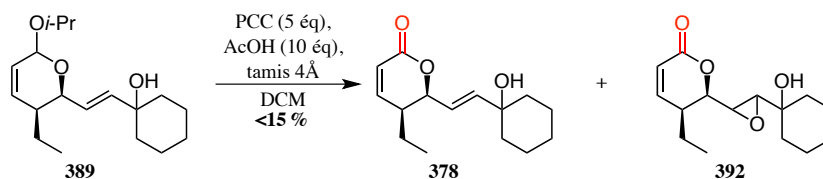


Schéma 166 : Essai d'oxydation du céral **389** en milieu acide

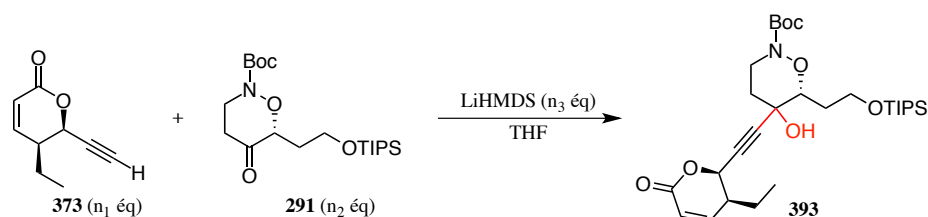
Le céral **389** étant instable, cela peut expliquer le mauvais rendement observé. Comme il n'est pas certain que le produit de couplage entre les fragments central et lactone réagisse de la même manière, nous avons décidé de commencer l'étude du couplage entre ces deux fragments.

2- Couplage du fragment central et du fragment lactone **373** avec LiHMDS

Nous avons réalisé plusieurs essais de couplage entre nos deux fragments central et lactone en présence de LiHMDS (Tableau 27). Nous avons commencé avec les mêmes conditions que pour le couplage avec la cyclohexanone et avons remarqué que la quantité nécessaire de LiHMDS devait être plus importante pour parvenir à une conversion complète ; mais le produit de couplage désiré n'a pas pu être isolé (entrée 1). Pour notre deuxième essai, nous avons donc augmenté légèrement la quantité de base introduite au départ et avons obtenu

¹⁷⁹ Jayasinghe, S.; Venukadasula, P. K. M.; Hanson, P. R. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 122–125.

le produit de couplage avec environ 20 % de rendement (entrée 2). Cependant, en appliquant rigoureusement les mêmes conditions lors d'un nouvel essai, la conversion n'était pas complète et nous n'avons pas détecté le produit attendu (entrée 3). Nous avons donc décidé d'augmenter la quantité de cétone mais, à nouveau, la conversion n'était pas complète (entrée 4). Le fragment cétone **291** a donc été placé en réactif limitant et nous avons isolé le produit de couplage avec environ 40 % de rendement (entrée 5). Néanmoins, en diminuant ou en augmentant le temps de réaction à -78 °C, le milieu s'est dégradé (entrées 6 et 7). Le même résultat est observé en diminuant la quantité de fragment lactone (entrée 8).



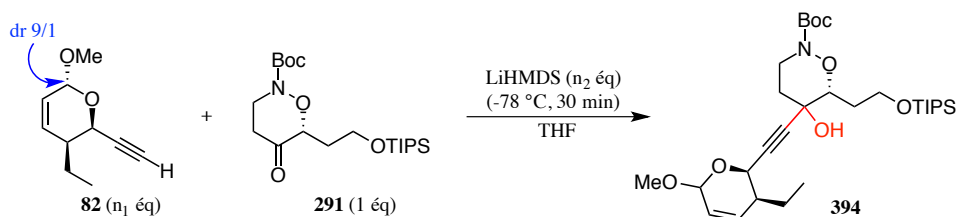
Entrée	n_1	n_2	n_3	T	t	Résultat
1	1	1,1	1,2	-78 °C	1h15	Conversion non complète Traces détectées par HRMS
				T_{amb}	16h	
			+1,2	-78 °C	2h30	
2	1	1,1	1,4	-78 °C	3h	≈20 % 393 , présence d'impuretés
3	1	1,1	1,4	-78 °C	3h	Conversion non complète, pas de traces de 393
4	1	2	1,4	-78 °C	2h	Conversion non complète, pas de traces de 393
				T_{amb}	1h	
5	2	1	2,1	-78 °C	1h	≈40 % 393 , présence d'impuretés
				T_{amb}	2h	
6	2	1	2,1	-78 °C	5 min	Dégradation
				T_{amb}	10 min	
7	2	1	2,1	-78 °C	2h	Dégradation
				-30 °C	1h	
8	1,5	1	2,1	-78 °C	1h30	Dégradation
				T_{amb}	1h30	

Tableau 27 : Essais de couplage de la lactone **373** et du fragment cétone **291**

A la vue des résultats obtenus, nous pouvons donc conclure que cette réaction n'est pas reproductible. En effet, en appliquant strictement les mêmes conditions, le même résultat n'a pas été obtenu (entrées 2 et 3). Ceci est peut-être dû à la stabilité du fragment lactone, c'est pourquoi nous avons décidé de poursuivre nos recherches avec le céta **82**.

3- Couplage du fragment central et du cétal **82** avec LiHMDS

Etant donné qu'il n'y a pas de risque d'addition du cétal sur lui-même, nous avons mené tous nos essais en faisant réagir d'abord le LiHMDS sur le cétal **82** à -78 °C pendant 30 min et ensuite l'ajout du fragment cétone **291** (Tableau 28). Pour notre premier essai, nous avons utilisé un excédent de cétal **82** et avons obtenu le produit de couplage **394** attendu avec un rendement d'environ 39 % car des impuretés inséparables étaient présentes (entrée 1). Nous avons ensuite augmenté légèrement la quantité de base mais avons constaté une baisse du rendement à 24 % (entrée 2). Nous pouvons donc supposer qu'un trop grand excès de LiHMDS diminue le rendement et nous avons alors introduit les deux fragments en même quantité et utilisé moins de base ; ceci permet d'obtenir le produit de couplage **394** sans impuretés mais avec seulement 16 % de rendement (entrée 3). Pour accélérer la réaction, nous avons décidé d'ajouter du triméthylaluminium et il s'avère que son utilisation provoque la dégradation du milieu réactionnel (entrées 4 et 5). Nous avons ensuite réutilisé les conditions de l'entrée 3 (puisque le produit attendu avait été isolé sans impuretés) mais la conversion n'était pas totale après le même temps de réaction ; d'où un deuxième ajout de cétal **82** et de LiHMDS qui a conduit à environ 21 % de rendement du produit de couplage **394** avec des impuretés non séparables (entrée 6).



Entrée	n_1	n_2	T	t	Résultat
1	1,5	1,6	-78 °C T_{amb}	2h 4h	$\approx 39\%$ 394 , présence d'impuretés
2	1,5	1,8	-78 à 0°C T_{amb}	2h 3h	$\approx 24\%$ 394 , présence d'impuretés
3	1	1,2	-78 °C T_{amb}	1h40 18h	16 % 394
4 ^a	1	1	-78 °C T_{amb}	1h40 16h	Dégradation
5 ^b	1	1,2	-78 °C T_{amb}	2h 16h	Conversion incomplète+dégradation
6	+1	+1,2	-78 °C	1h20	Conversion incomplète
			T_{amb}	18h	
			-78 °C T_{amb}	15 min 8h	$\approx 21\%$ 394 , présence d'impuretés

^a AlMe_3 (2 éq) ajouté à T_{amb} à la cétone **291** avant son addition ^b AlMe_3 (1,2 éq) ajouté au milieu avant l'addition de **291**

Tableau 28 : Essais de couplage du cétal **82** et du fragment cétone **291**

Les entrées 3 et 6 montrent donc que les résultats ne sont pas reproductibles avec le cétal **82**. Nous nous sommes alors tournés vers l'étude du couplage entre le fragment central **291** et le iodure de vinyle **14**.

4- Couplage du fragment central et du iodure de vinyle **14**

a- Bibliographie succincte sur ce type de couplage

Il existe de nombreux moyens pour faire un couplage entre un iodure de vinyle et une cétone. Pour commencer, nous avons pensé à la réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi qui fait intervenir un mélange de chlorure de nickel et de chlorure de chrome. Cette réaction est principalement décrite sur les aldéhydes et fonctionne avec une quantité catalytique de nickel (II) qui est réduit en nickel (0) par du chrome (II) et réalise alors une addition oxydante sur l'halogénure de vinyle. Une transméallation avec du chrome (III) forme un organochrome

qui réagit alors sur un aldéhyde pour former le produit de couplage correspondant (Schéma 167).¹⁸⁰

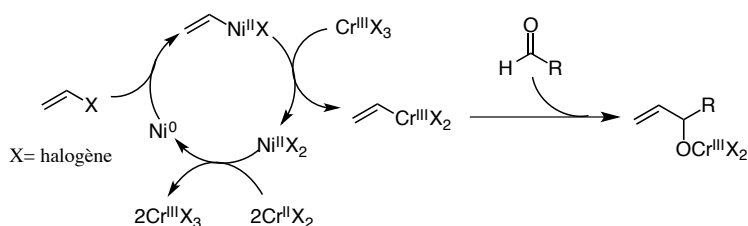


Schéma 167 : Mécanisme de la réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi

Cette réaction est tout de même possible avec une cétone car il a été décrit la synthèse du composé **396** par une réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi intramoléculaire avec un rendement de 76 % (Schéma 168).¹⁸¹

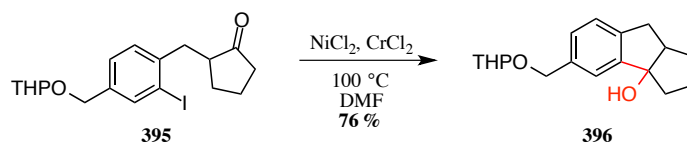


Schéma 168 : Exemple de réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi intramoléculaire sur une cétone

Nous avons également trouvé un exemple de réaction intermoléculaire mais en présence uniquement de chlorure de chrome. Ainsi, le iodure vinyle **397** s'additionne sur la cyclohexanone *via* l'intermédiaire organochrome correspondant (Schéma 169).¹⁸²

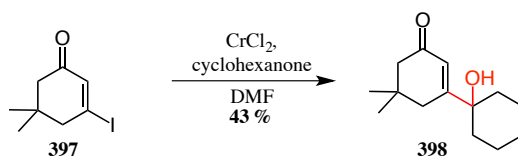


Schéma 169 : Exemple de réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi sur une cétone

Il est également possible d'engager directement l'organozirconocène formé après réduction de l'alcyne, pour peu que la cétone soit activée par un acide de Lewis. Plusieurs

¹⁸⁰ Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048–6050.

¹⁸¹ Nicolaou, K. C.; Wang, J.; Tang, Y.; Botta, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11350–11363.

¹⁸² Knochel, P.; Janakiram Rao, C. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 29–48.

exemples ont été réalisés par l'équipe de Murakami dont un a retenu notre attention car il s'effectue avec une cétone cyclique : la cyclopentanone. Ainsi, une hydrozirconation du 1-octyne **399** forme l'organozirconium **400** intermédiaire qui réagit ensuite sur la cyclopentanone activée par du triflate de triméthylsilyle en *one-pot* pour donner le produit de couplage **401** avec un très bon rendement (Schéma 170).¹⁸³

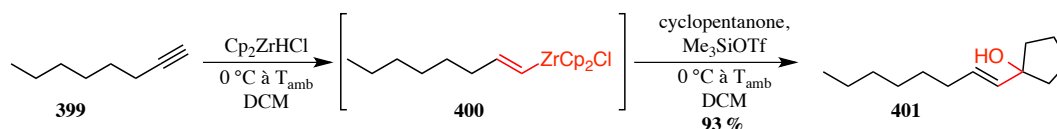


Schéma 170 : Exemple d'addition d'un organozirconium sur une cétone cyclique

Nous pouvons aussi envisager le même type de réaction en réalisant une étape de transméallation intermédiaire de l'organozircononocène formé par du diméthylzinc. L'équipe de Walsh a décrit plusieurs réactions suivant cette stratégie hydrozirconation/transméallation/addition d'une cétone et en particulier avec l'alcyne **402** et la cétone cyclique **404**. La cétone est ici activée par un catalyseur chiral au titane et un excès énantiomérique de 94 % est obtenu (la configuration absolue n'a pas été déterminée) (Schéma 171).^{184,185}

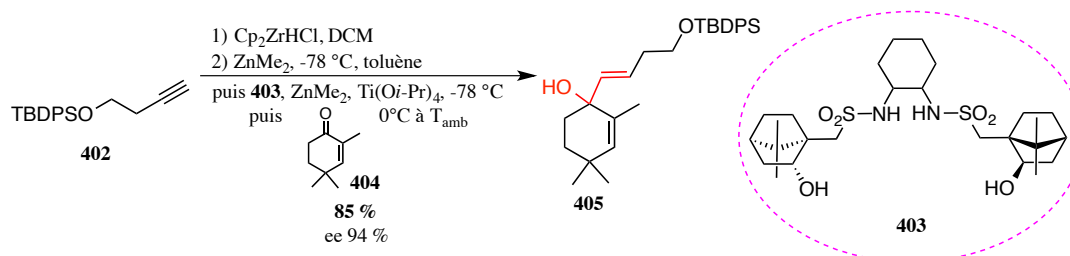


Schéma 171 : Hydrozirconation/transméallation/addition sur une cétone

Néanmoins, un organozincique intermédiaire peut également être formé à partir d'un iodure de vinyle. C'est la méthode utilisée par Trost dans sa synthèse de la leustroducsine B pour coupler le iodure de vinyle **14** et la cétone acyclique **16**. Il effectue d'abord un échange halogène-métal entre l'iode et du lithium, puis une transméallation avec du diméthylzinc et

¹⁸³ Murakami, T.; Furusawa, K. *Synthesis* **2004**, 1566–1572.

¹⁸⁴ Betancort, J. M.; García, C.; Walsh, P. J. *Synlett* **2004**, 749–760.

¹⁸⁵ Li, H.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6538–6539.

enfin l'addition de la cétone **16**. Ceci conduit au produit de couplage **17** avec un excellent ratio diastéréoisomérique (Schéma 172).²⁵

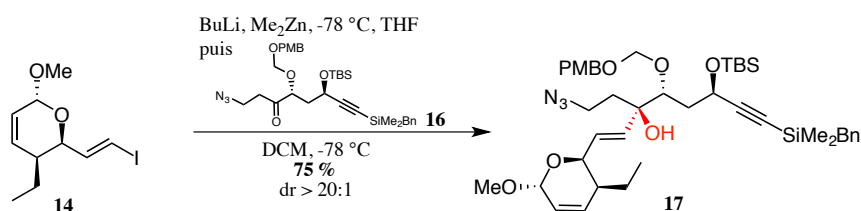


Schéma 172 : Addition d'un organozincique sur une cétone acyclique par Trost

La transmétallation avec du zinc n'est pas forcément nécessaire. En effet, de bonnes sélectivités peuvent être obtenues par l'addition d'un organolithien sur une cétone cyclique α -substituée comme le montre l'exemple de Thomson : l'iode du composé **406** est échangé avec du lithium (par la réaction du butyllithium) et l'addition sur la cétone **407** donne le produit de couplage **408** avec un excès énantiomérique de 94 % (Schéma 173).¹⁸⁶

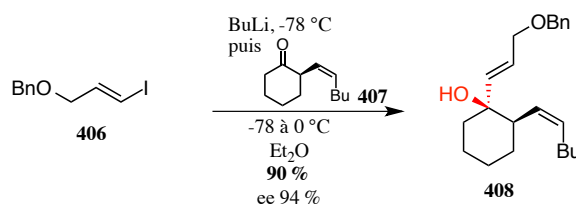


Schéma 173 : Addition d'un organolithien sur une cétone cyclique

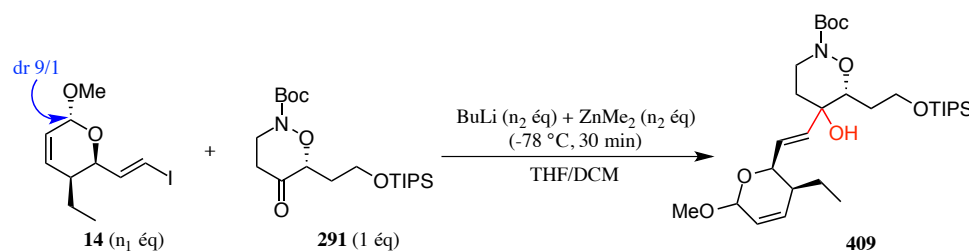
Nous avons décidé de commencer notre étude par la méthode de Trost (employant un organozincique formé intermédiairement) car nous disposons du même iodure de vinyle **14** et il serait intéressant de comparer les résultats avec son addition sur notre fragment cétone cyclique **291**.

b- Couplage *via* un organozincique intermédiaire

Nous avons donc tenté de réaliser le couplage de nos fragments **14** et **291** par la méthode de Trost (Tableau 29). Lors de nos essais, le butyllithium et le diméthylzinc sont additionnés à -78 °C sur le cétal **14** puis la réaction est agitée 30 min. Pour notre premier essai nous avons, après l'ajout de la cétone **291**, agité la réaction à -78 °C pendant 20h, puis à

¹⁸⁶ Hu, D. X.; Clift, M. D.; Lazarski, K. E.; Thomson, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1799–1804.

température ambiante car la conversion était incomplète ; il s'avère que le milieu finit par se dégrader si la réaction est laissée trop longtemps (entrée 1). Nous avons alors augmenté la température à -30 °C après l'ajout de la cétone mais, une fois encore, la conversion était incomplète même après sept jours à température ambiante (entrée 2). Le diméthylzinc a ensuite été remplacé par du triméthylaluminium pour donner le même résultat que précédemment (entrée 3).



Entrée	n ₁	n ₂	T	t	Résultat
1	2	1,8	-78 °C	20h	Conversion incomplète
			T _{amb}	8h	Conversion incomplète
				4j	Dégradation
2	2	2	-30 °C	18h	Conversion incomplète
			T _{amb}	7j	Conversion incomplète, pas de 409
3 ^a	2	1,8	-78 °C	18h	Conversion incomplète
		+1,8 ^b	-78 à -5 °C	20h	Conversion incomplète, pas de 409

^a Utilisation d'AlMe₃ au lieu de ZnMe₂ et ajout juste après la cétone ^b Ajout uniquement d'AlMe₃

Tableau 29 : Essais de couplage selon la méthode de Trost

Ces premiers essais nous ont poussés à réfléchir à une autre méthode car, visiblement, notre cétone cyclique **291** n'est pas aussi réactive que la cétone acyclique **16**. C'est pourquoi nous avons décidé d'étudier un système plus simple qui ferait intervenir uniquement du butyllithium pour former un organolithien qui pourra s'additionner sur la cétone **291**.

c- Couplage *via* un organolithien intermédiaire

Nous avons réutilisé les conditions décrites par Trost mais sans utiliser de diméthylzinc. Ainsi, le butyllithium a été additionné sur le céto-cyclopropane **14** à -78 °C et la cétone **291** est ajoutée après 30 min. La réaction a été menée 24h à -78 °C puis progressivement remontée à 0 °C (sur 7h) et enfin mise à température ambiante. Cependant, le milieu s'est dégradé et nous n'avons pu observer que des traces de produit de couplage **409** sur la RMN ¹H du brut (Schéma 174).

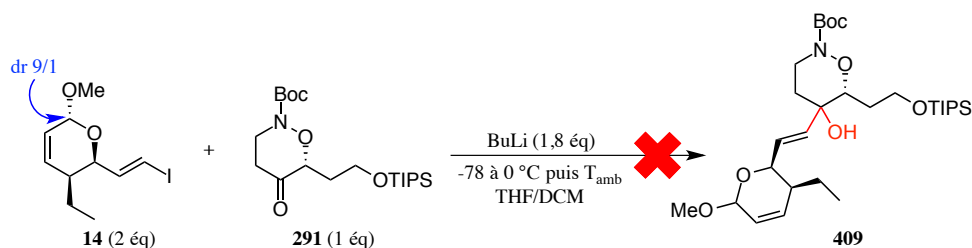


Schéma 174 : Essai de couplage avec un organolithien

Il est tout de même étonnant d'observer de si mauvais résultats pour l'addition d'un réactif organométallique sur une cétone. En cherchant dans la littérature, nous avons trouvé une publication faisant état de l'utilisation de toluène au lieu de THF pour l'addition de réactifs organolithiens sur des cétones encombrées et/ou énolisables. Par exemple, l'addition de phényllithium sur la cétone **410** dans l'éther ne donne le produit **411** qu'avec 31 % de rendement, alors que dans le toluène le rendement augmente à 83 % (Schéma 175).¹⁸⁷

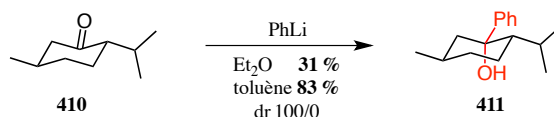


Schéma 175 : Addition de phényllithium sur une cétone encombrée dans différents solvants

En effet, les auteurs expliquent que l'état d'agrégation des organolithiens n'est pas le même suivant le solvant employé, ce qui a une influence sur le mécanisme de l'addition. Ainsi, dans un solvant polaire, l'organolithien est en équilibre entre une forme monomérique et une forme dimérique ; alors que dans un solvant apolaire l'état d'agrégation est plus important. Par conséquent, le monomère s'additionne directement sur la cétone alors qu'un agrégat va d'abord former un complexe avec la cétone pour ensuite se réarranger et donner le produit de couplage (Schéma 176).¹⁸⁸

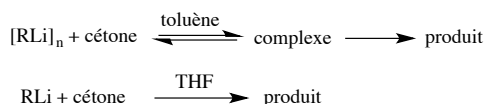


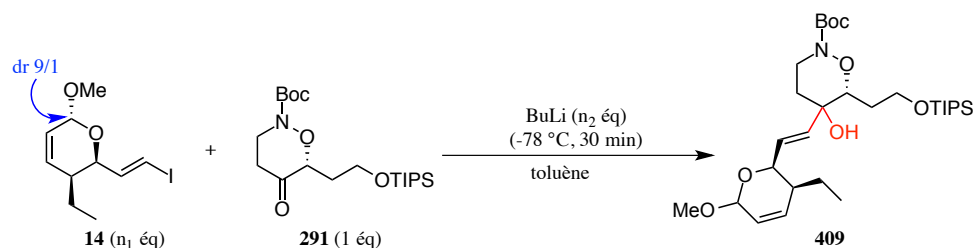
Schéma 176 : Mécanismes d'addition différents suivant la polarité du solvant

¹⁸⁷ Lecomte, V.; Stéphane, E.; Jaouen, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3463–3465.

¹⁸⁸ Lecomte, V.; Stéphane, E.; Le Bideau, F.; Jaouen, G. *Tetrahedron* **2003**, 59, 2169–2176.

En conclusion, l'addition d'un monomère est défavorisée de par la nature encombrée de la cétone, alors que l'agrégat va former un complexe avec l'oxygène du carbonyle et rendre possible la formation d'un produit d'addition.

C'est pourquoi nous avons choisi de continuer notre étude en employant le toluène comme solvant (Tableau 30). Tous nos essais commencent avec l'addition de butyllithium sur le céral **14** à -78 °C, suivie d'une agitation de 30 min avant l'ajout de la cétone **291**. Lors de notre premier essai, nous avons obtenu un résultat encourageant avec un rendement d'environ 28 % (entrée 1). Comme le temps de réaction était assez long, nous avons essayé d'augmenter la température mais, dans ce cas, le milieu se dégrade (entrée 2). La réaction est reproductible comme le montrent les entrées 1 et 3. Nous avons ensuite augmenté la quantité de matière utilisée au départ et diminué légèrement la quantité d'organolithien, ce qui permet d'atteindre un rendement d'environ 48 % avec la présence de quelques impuretés (entrée 4). En changeant l'éluant pour la purification par chromatographie sur colonne, ces impuretés ont pu être éliminées (entrées 5 à 9). Nous avons pu atteindre un rendement de 46 % de produit **409** propre en laissant la réaction se faire d'abord 45h à -78 °C puis 20h à température ambiante (entrée 7). Cependant, si le temps de réaction à -78 °C est diminué et si celui à température ambiante est augmenté, le rendement diminue à 35 % (entrée 8). Un résultat similaire est observé lorsqu'une quantité double de butyllithium est employée, ce qui montre qu'il n'est pas nécessaire de l'introduire en excès par rapport à la quantité de iodure de vinyle **14** (entrée 9).



Entrée	n_1	n_2	T	t	Résultat
1	2	2	-78 °C à T_{amb}	68h	$\approx 28\%$ 409 , présence d'impuretés
2 ^a	2	2	0 °C	2h	Conversion incomplète Dégradation
			T_{amb}	2h	
			30 °C	64h	
3	2	2	-78 °C à T_{amb}	68h	$\approx 28\%$ 409 , présence d'impuretés
4 ^b	1,8	1,8	-78 °C à T_{amb}	68h	$\approx 48\%$ 409 , présence d'impuretés
5 ^c	1,7	1,7	-78 °C	48h	32 % 409
			T_{amb}	24h	
6 ^c	2	1,8	-78 °C	48h	41 % 409
			T_{amb}	24h	
7 ^c	1,8	1,7	-78 °C	45h	46 % 409
			T_{amb}	20h	
8 ^c	1,8	1,7	-78 °C	24h	35 % 409
			T_{amb}	64h	
9 ^c	1,8	3,4	-78 °C	24h	36 % 409
			T_{amb}	64h	

^a Addition du BuLi à 0 °C ^b Réalisé sur une plus grande quantité de matière ^c Eluant de purification modifié

Tableau 30 : Essais de couplage avec un organolithien dans du toluène

Le rendement de 46 % obtenu à l'entrée 7 est plutôt satisfaisant, mais reste optimisable, par exemple en changeant la nature du métal utilisé.

Etant donné que le céral **14** est déjà sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères, le produit de couplage obtenu est également un mélange de diastéréoisomères. La détermination de la diastéréosélectivité du couplage sera donc déterminée plus tard, au moment de la génération de la lactone par oxydation du céral.

d- Couplage *via* un organocérium intermédiaire

Les organocériums sont des réactifs plus doux que les organolithiens ou organomagnésiens correspondants. En effet, ils sont moins basiques et leur utilisation permet donc d'éviter des réactions parasites comme l'énolisation. Ils se préparent à partir des organolithiens ou –magnésiens correspondants par une transmétallation avec du trichlorure de cérium. La nature des organocériums formés est différente suivant le métal de départ utilisé :

en partant de lithium, un vrai composé organocérium sera produit alors qu'en partant de magnésium, il s'agira plutôt d'un complexe (Schéma 177). De plus, il a été montré que les réactifs organocériums formés à partir de lithiens étaient plus nucléophiles et moins basiques que ceux obtenus à partir de magnésiens.¹⁸⁹

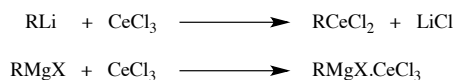


Schéma 177 : Formation d'organocériums à partir d'organolithiens ou -magnésiens

Ces réactifs peuvent être utilisés sur des molécules complexes comme par exemple l'intermédiaire **412** de la synthèse totale de la cortistatine qui réagit avec l'organocérium formé à partir du composé **413** avec un excellent rendement (Schéma 178).¹⁹⁰

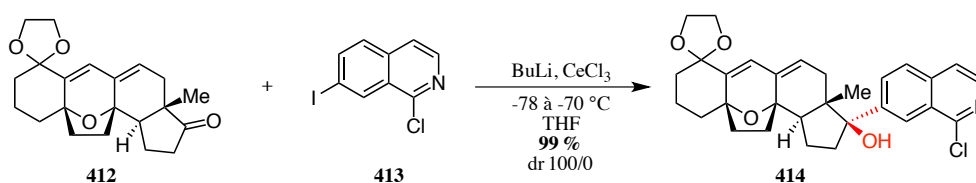


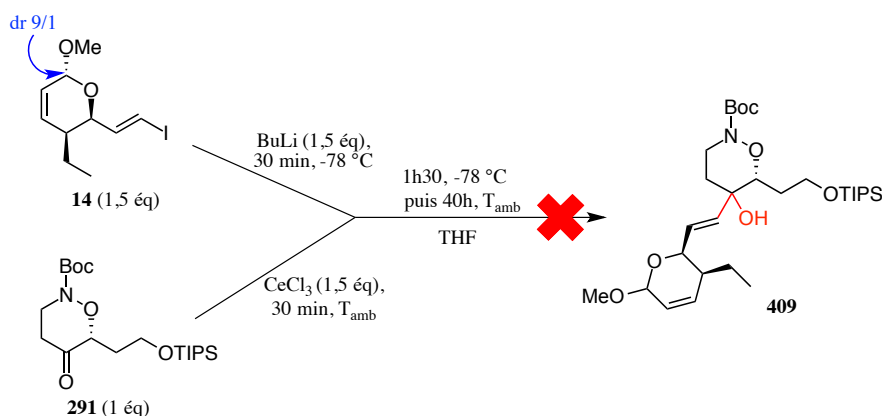
Schéma 178 : Exemple d'addition d'un organocérium sur une cétone complexe

Le trichlorure de cérium utilisé doit être bien anhydre et nous avons utilisé la procédure décrite par Dimitrov.¹⁹¹ En parallèle, nous avons réalisé l'échange halogène-métal du iodure de vinyle **14** avec du butyllithium ainsi que l'activation de la cétone **291** avec du trichlorure de cérium. La solution d'organolithien est ensuite ajoutée à -78 °C à celle de cétone puis le milieu est agité à température ambiante. Malheureusement, ce premier essai n'a mené qu'à la dégradation du milieu réactionnel (Schéma 179).

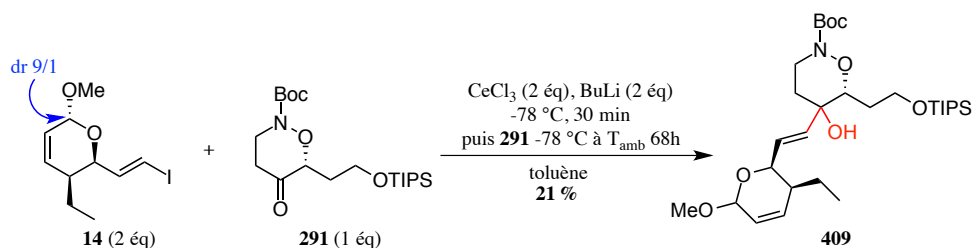
¹⁸⁹ Marcantoni, E.; Sambri, L. In *Comprehensive Organic Synthesis: Second Edition*; Knochel, P., Molander, G. A., Eds.; Elsevier Ltd.: Amsterdam, Netherlands, 2014; Vol. 1, pp 267–277.

¹⁹⁰ Yamashita, S.; Iso, K.; Kitajima, K.; Himuro, M.; Hiram, M. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2408–2425.

¹⁹¹ Dimitrov, V.; Kostova, K.; Genov, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6787–6790.

Schéma 179 : Premier essai d'utilisation de CeCl₃

Nous avons alors changé le solvant THF par du toluène, et également modifié l'ordre d'addition. Ainsi, le butyllithium est ajouté en même temps que le trichlorure de cérium à une solution de iodure de vinyle et la cétone est additionnée après 30 minutes de réaction. De cette façon, nous avons pu isoler le produit de couplage **409** avec 21 % de rendement (Schéma 180).

Schéma 180 : Deuxième essai d'utilisation de CeCl₃

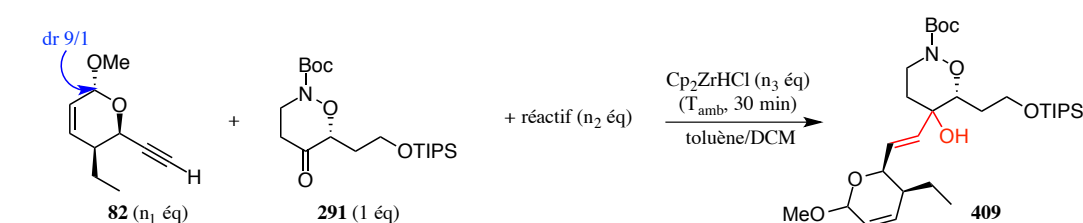
Ceci constitue un résultat encourageant mais ne sachant pas si le rendement de cette réaction pourrait être optimisé et manquant de temps pour l'étudier, la méthode plus simple d'utilisation de butyllithium dans du toluène reste plus intéressante.

Nous nous sommes alors demandés s'il n'était pas possible de partir du cétal **82** en réalisant sa réduction et le couplage avec la cétone **291** en *one-pot*.

e- Réduction et couplage en *one-pot*

Nous avons réalisé plusieurs essais, tous commençant d'abord par 30 minutes de réaction de chlorure d'hydrozirconocène sur le cétal **82** à température ambiante suivi de l'ajout d'un autre réactif et de la cétone (Tableau 31) ; du dichlorométhane est toujours ajouté pour aider à la solubilisation lors de la première étape d'hydrozirconation. L'utilisation de

diméthylzinc pour former un organozincique intermédiaire n'a mené qu'à de la dégradation (entrée 1). Nous avons alors essayé d'ajouter du triflate de triméthylsilyle pour activer la cétone **291** et permettre à l'organozirconocène formé intermédiairement de s'additionner, mais celui-ci ne doit pas être suffisamment nucléophile puisque les composés de départ ont été récupérés (l'alcyne est sous forme d'alcène) (entrée 2). Nous avons alors envisagé une transmétallation du zirconium avec du lithium, en ajoutant du butyllithium après l'étape d'hydrozirconation ; cependant la conversion n'était pas totale et le milieu s'est dégradé (entrée 3). Un dernier essai a été effectué avec du trichlorure de cérium mais nous avons observé le même résultat que précédemment (entrée 4).



Entrée	Réactif	n_1	n_2	n_3	T	t	Résultat
1	ZnMe ₂	2	2	2,5	-78 à 0 °C	40 min	Dégradation
					0 °C	2h	
					T _{amb}	15h	
2	TMSOTf	1,8	0,2	3	0 °C	30 min	Alcyne 82 réduit et cétone 291
					T _{amb}	3j	
3	BuLi	2	2	2,6	-78 °C	30 min	Conversion non totale et dégradation
					-78 °C à T _{amb}	64h	
4	CeCl ₃	2	2	3	T _{amb}	5 min	Conversion non totale et dégradation
					-78 °C	30 min	
					-78 °C à T _{amb}	64h	

Tableau 31 : Essais d'hydrozirconation et couplage *one-pot*

Nous n'avons donc pas réussi à faire réagir l'organozirconocène intermédiaire sur la cétone **291** et par conséquent, nous devons tout de même passer par la formation de l'iodure de vinyle **14**.

Comme nous avons remarqué que l'emploi de toluène au lieu de THF permettait d'isoler le produit de couplage désiré entre le iodure de vinyle **14** et la cétone **291**, il serait donc intéressant de savoir si le rendement de la réaction entre le cétal **82** et la cétone **291** pouvait être amélioré par cette modification de solvant et en remplaçant le LiHMDS par du butyllithium.

5- Couplage du fragment central et du cétal **82** avec du butyllithium

Nous avons donc réalisé un premier essai dans des conditions similaires au couplage avec le iodure de vinyle **14** et avons obtenu un rendement moyen de 37 % lorsque la réaction est agitée 65h.

Ce rendement est très encourageant pour un premier essai. Nous en avons donc tenté un deuxième en diminuant le temps de réaction d'une quinzaine d'heures. Ceci permet d'améliorer largement le rendement et d'isoler le produit de couplage **394** avec 67 % (Schéma 181).

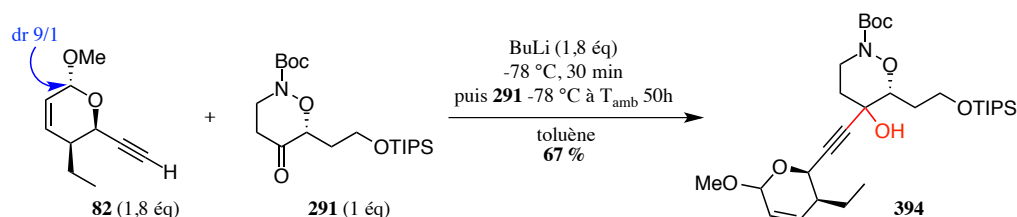


Schéma 181 : Optimisation du couplage du cétal **82** avec la cétone **291**

Ce résultat est le meilleur que nous ayons obtenu pour la réaction de couplage entre nos deux fragments. En résumé, nous avons obtenu deux produits de couplage différents : l'un est obtenu avec 46 % de rendement mais possède déjà une double liaison en α de l'alcool, l'autre avec 67 % de rendement mais dont l'alcyne doit encore être réduit (Schéma 182).

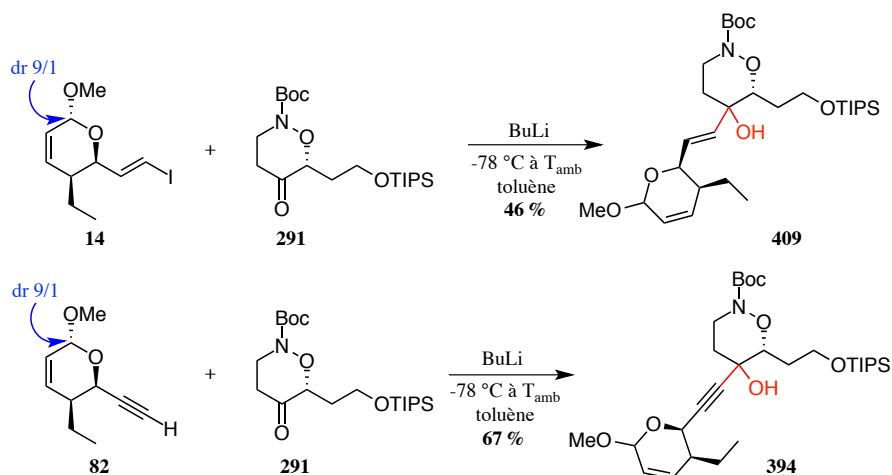


Schéma 182 : Conditions de couplage possibles

6- Réduction de l'alcyne **394**

Nous nous sommes donc intéressés à la réduction de l'alcyne du composé **394** en alcène de stéréochimie *E* sans toucher à la double liaison déjà présente pour former le composé **409**. Nous avons déjà vu que cela était possible sur le produit de couplage obtenu avec la cyclohexanone en utilisant du Red-Al[®] (Schéma 164). Par conséquent, nous avons décidé de suivre cette méthode puisqu'elle permettait de réduire l'alcyne avec un bon rendement. En suivant le protocole établi précédemment et en laissant la réaction seulement 45 minutes à 0 °C (au lieu de 4h à température ambiante), le composé s'est entièrement dégradé (Schéma 183).

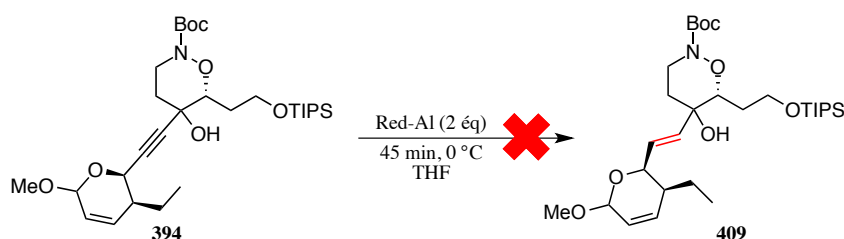


Schéma 183 : Essai de réduction de l'alcyne **394**

Par conséquent, la voie où l'alcyne est réduit avant le couplage des deux fragments a été sélectionnée.

II- Avancées vers la synthèse des produits naturels

Ayant obtenu de manière efficace le produit de couplage **409**, nous avons pour objectif de terminer la synthèse formelle en obtenant le composé **415a**, intermédiaire de la synthèse totale de la phoslactomycine B décrite par Hatakeyama et le composé **415b**, intermédiaire de la synthèse totale de la leustroducsine B par Miyashita (Schéma 184).^{33,38}

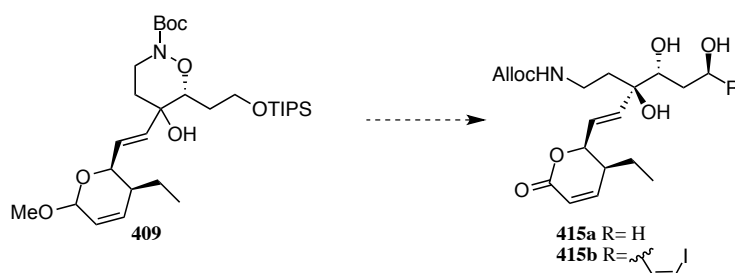


Schéma 184 : Molécules cibles pour les synthèses formelles des phoslactomycine et leustroducsine B

Dans le cas de **415a**, nous devons reformer la fonction lactone de la molécule (actuellement protégée en cétal), couper la liaison azote-oxygène, déprotéger tous les groupements en milieu acide et reprotéger l'azote avec un groupement allyloxycarbonyle.

La première étape que nous avons étudiée est l'oxydation du produit de couplage **409** afin de reformer la lactone α,β -insaturée.

1- Oxydation directe du cétal **409**

Nous avons vu que, dans le cas du cétal **389** issu du couplage avec la cyclohexanone, il n'était pas possible d'utiliser une combinaison de chlorochromate de pyridinium et d'acide acétique pour reformer la lactone (Schéma 166). Lors de sa synthèse totale de la leustroducsine B, l'équipe de Trost a utilisé du chlorochromate de pyridinium puis le milieu est directement purifié par chromatographie sur colonne et la lactone **416** est isolée avec un rendement de 67 % (Schéma 185).²⁵

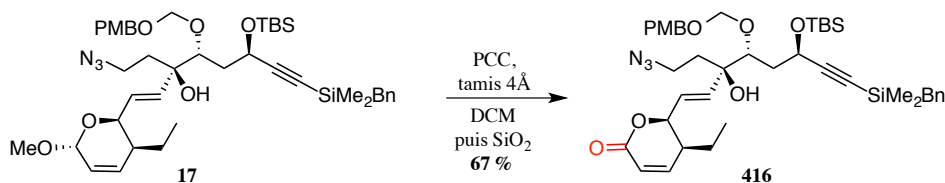
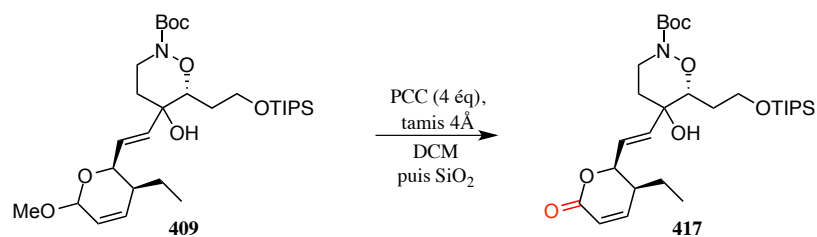


Schéma 185 : Exemple d'oxydation directe d'un cétal en lactone

Nous avons alors appliquée cette méthode assez simple au cétal **409** (Tableau 32). En laissant la réaction 48h, nous avons isolé le composé **417** très contaminé par des impuretés, le rendement de 40 % n'est donc pas fiable (entrée 1). Nous avons alors diminué le temps de réaction à 17h et changé l'éluant de la chromatographie sur colonne pour obtenir la lactone **417** avec seulement 11 % de rendement (entrée 2). Nous avons ensuite décidé d'arrêter la réaction avant une conversion totale et avons pu isoler le produit désiré **417** (contaminé par des traces du cétal **409**) avec 23 % de rendement (entrée 3) ; un produit secondaire a également pu être isolé et montre en RMN ¹H la disparition du signal d'une double liaison.



Entrée	t	Eluant	Résultat
1	48h	1 à 2 % MeOH/DCM	Impuretés, <40 % 417
2	17h	60 à 100 % Et ₂ O/pentane	Traces impuretés, 11 % 417
3	4h	30 % AcOEt/cyclohexane	Conversion incomplète, produit secondaire isolé non identifié, 23 % 417 avec traces de 409

Tableau 32 : Essais d'oxydation directe de **409**

Ces résultats sont plutôt décevants, et nous avons alors décidé d'étudier la réaction en deux étapes : formation de l'hémicétal puis oxydation.

2- Formation de la lactone **417** en deux étapes

a- Clivage du méthoxy

Il est bien connu qu'en milieu acide les acétals et cétals forment des hémi(a)cétals. Nous avons donc réalisé un premier essai en utilisant une quantité stœchiométrique de *p*-toluènesulfonate de pyridinium à 85 °C et le groupement méthoxy est bien clivé. Cependant, le milieu acide a également déprotégé notre alcool primaire et nous obtenons un mélange des composés **418** et **419** (Schéma 186). Nous n'avons pas observé de composés où l'azote était déprotégé.

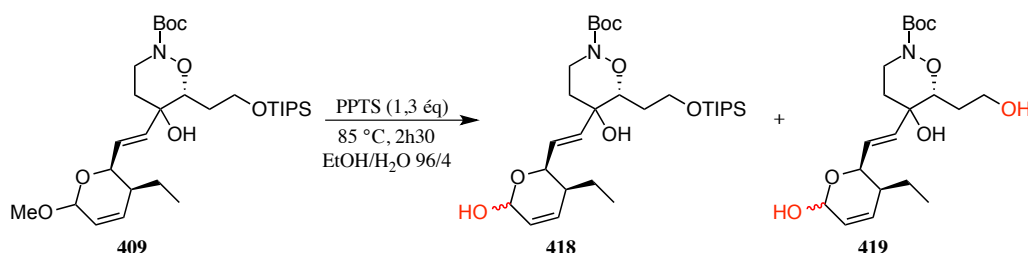
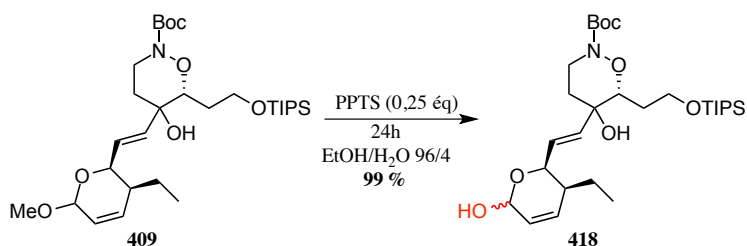


Schéma 186 : Premier essai de clivage du méthoxy

Après quelques optimisations, il s'avère que l'hémicétal **418** brut est obtenu de façon quasi quantitative en utilisant 0,25 équivalents de *p*-toluènesulfonate de pyridinium à température ambiante, avec un temps de réaction plus long (Schéma 187).

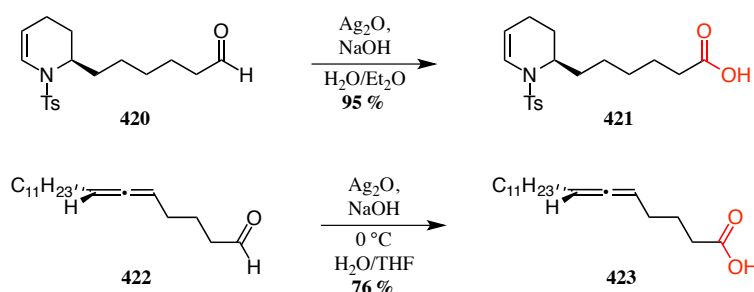
Schéma 187 : Optimisation de la formation de l'hémicétal **418**

Disposant désormais de l'hémicétal **418**, nous devons l'oxyder pour reformer la lactone.

b- Oxydation de l'hémicétal **418**

➤ Par des dérivés d'argent

Nous avons d'abord choisi d'utiliser des conditions douces pour oxyder notre hémicétal **418** en lactone. Par exemple l'oxyde d'argent, en présence d'hydroxyde de sodium, a été utilisé pour oxyder des aldéhydes en acides carboxyliques et ne réagit pas sur les doubles liaisons (Schéma 188).^{192,193}

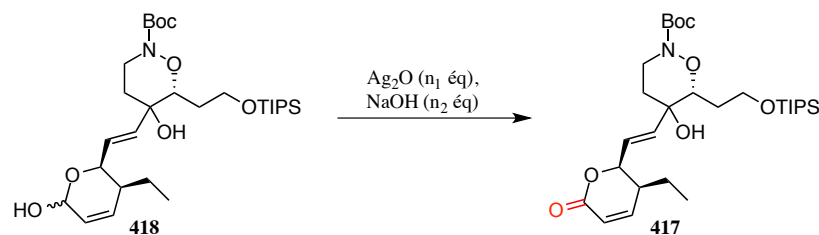
Schéma 188 : Exemples d'oxydation par Ag_2O

Nous avons donc commencé en faisant réagir l'hémicétal **418** avec une quantité stœchiométrique d'oxyde d'argent pendant 26h à température ambiante, mais aucune trace de lactone **417** n'a été observée (entrée 1, Tableau 33). Nous avons ensuite forcé un peu plus les conditions en utilisant un excès d'oxyde d'argent et, après 20h de réaction à température

¹⁹² Bates, R. W.; Kasinathan, S. *Tetrahedron* **2013**, 69, 3088–3092.

¹⁹³ Yu, Q.; Ma, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 1596–1601.

ambiante, le milieu a été chauffé à 50 °C pendant 5h (entrée 2). Néanmoins, ces conditions ne nous ont pas permis non plus d'oxyder l'hémicétal **418**.



Entrée	n_1	n_2	Solvant	T	t	Résultat
1	1,1	5	EtOH/H ₂ O	T _{amb}	26h	Composé de départ
2	2	10	THF/H ₂ O	T _{amb} 50 °C	20h 5h	Composé de départ

Tableau 33 : Essais d'oxydation de l'hémicétal **418** par Ag_2O

L'oxyde d'argent ne permet visiblement pas d'oxyder notre hémicétal **418** en lactone. C'est pourquoi nous avons cherché d'autres conditions d'oxydation douces qui auraient déjà été décrites sur des hémicétals. Nous avons trouvé un exemple de ce type avec l'oxydation de l'hémicétal **424**, dont la structure est similaire au nôtre, par du carbonate d'argent sur célite. Une oxydation par ce réactif est appelée oxydation de Fétizon et les auteurs obtiennent ainsi un bon rendement de 76 % (Schéma 189).¹⁹⁴

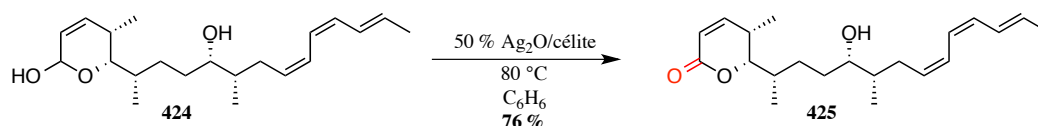
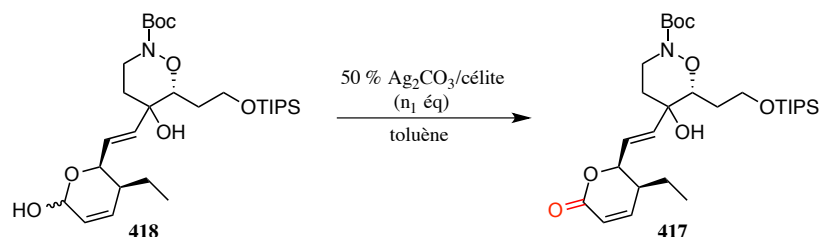


Schéma 189 : Exemple d'oxydation de Fétizon sur un hémicétal

Nous avons donc essayé de réaliser l'oxydation de Fétizon sur notre hémicétal **418** en utilisant du toluène comme solvant (Tableau 34). Lors de notre premier essai, nous avons employé 5 équivalents de carbonate d'argent et après 4h à 85 °C, en avons ajouté 1,6 équivalents. Après 3h à 85 °C, la réaction ne semblant avancer, nous avons augmenté la température à 95 °C et allongé le temps de réaction à 40h ; cependant la lactone **417** n'a pas été formée (entrée 1). Nous avons alors tenté une nouvelle fois cette oxydation en introduisant

¹⁹⁴ Lawhorn, B. G.; Boga, S. B.; Wolkenberg, S. E.; Colby, D. A.; Gauss, C.-M.; Swingle, M. R.; Amable, L.; Honkanen, R. E.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16720–16732.

10 équivalents de carbonate d'argent dès le départ. Après 24h à 90 °C, 10 équivalents ont à nouveau été ajoutés et la réaction a été arrêtée après 48h à 90 °C pour ne donner que du composé de départ **418** (entrée 2).



Entrée	n ₁	T	t	Résultat
1	5	85 °C	4h	Composé de départ
	+1,6	85 °C	3h	
		95 °C	40h	
2	10	90 °C	24h	Composé de départ
	+10	90 °C	48h	

Tableau 34 : Essais d'oxydation de Fétizon sur l'hémicétal **418**

Ces conditions ne sont donc pas suffisamment fortes pour parvenir à oxyder notre hémicétal **418**.

➤ *Par un dérivé de ruthénium*

Les lactones peuvent être formées par l'action combinée de perruthénate de tétrapropylammonium (TPAP) et de *N*-méthylmorpholine *N*-oxyde (NMO). Ces réactifs ont par exemple été employés pour former la lactone **427** à partir du diol **426** avec 90 % de rendement (Schéma 190).¹⁹⁵

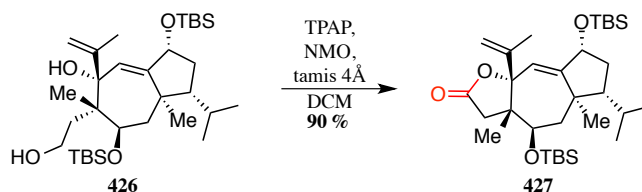


Schéma 190 : Exemple d'oxydation par du TPAP/NMO

¹⁹⁵ Williams, D. R.; Gladen, P. T.; Pinchman, J. R. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5474–5493.

Un essai a été réalisé dans ces conditions et, malgré un temps de réaction de 68h, aucune conversion de l'hémicétal **418** n'a été observée (Schéma 191).

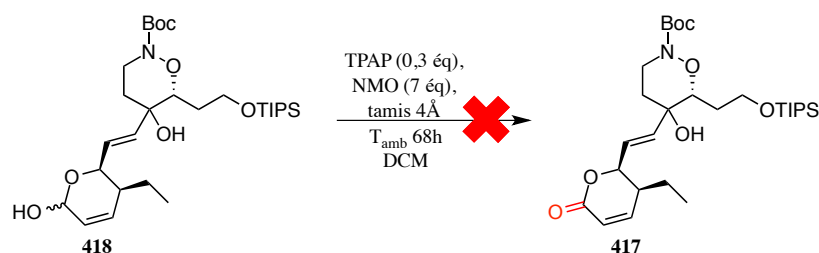


Schéma 191 : Essai d'oxydation par du TPAP/NMO

Nous avons donc préféré nous tourner vers une autre méthode puisque rien n'indiquait qu'une oxydation était possible dans ces conditions.

➤ *Par du chlorochromate de pyridinium*

Il a été montré qu'en présence de chlorochromate de pyridinium et d'acétate de sodium, l'hémicétal **428** était oxydé en lactone **429** en 36h à température ambiante avec 83 % de rendement (Schéma 192).¹⁹⁶

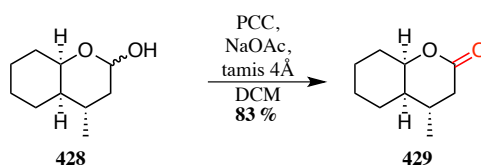
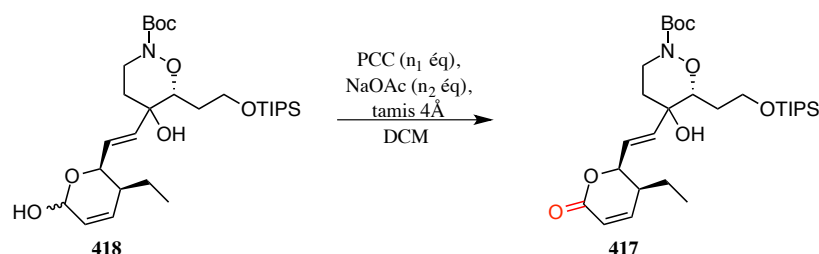


Schéma 192 : Exemple d'oxydation par du PCC en milieu basique

Plusieurs essais reprenant ces conditions ont donc été réalisés (Tableau 35). La réaction a d'abord été essayée en n'utilisant que du chlorochromate de pyridinium mais après avoir ajouté 2,8 équivalents et 48h à température ambiante, il ne semble pas qu'il y ait eu réaction. Par conséquent, un nouvel équivalent d'oxydant a été ajouté ainsi que 15 équivalents d'acétate de sodium et après 24h, 30 % de la lactone **417** ont été isolés ainsi que des traces d'hémicétal **418** (entrée 1). Pour que l'oxydation soit plus rapide, nous avons chauffé le milieu à reflux et ajouté l'acétate de sodium dès le départ ; cependant la lactone **417** n'a pas pu être isolée, malgré plusieurs ajouts d'oxydant, et le milieu s'est dégradé (entrée 2). Un

¹⁹⁶ Shi, Y.; Wulff, W. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5122–5124.

nouvel essai a été effectué à température ambiante mais a conduit à un mélange d'hémicétal **418**, de lactone **417** et de dégradation (entrée 3). Un essai a été réalisé à température ambiante avec du dichromate de pyridinium pendant 5 jours mais l'hémicétal **418** n'a pas réagi (entrée 4).



Entrée	n ₁	n ₂	T	t	Résultat
1	1,5		T _{amb}	24h	30 % 417 , trace d'hémicétal 418
	+1,3		T _{amb}	24h	
	+1	15	T _{amb}	24h	
2	2	10	40 °C	24h	Composé de départ + dégradation
	+2		40 °C	8h	
	+1,3		40 °C	15h	
3	1,5	15	T _{amb}	3h	Mélange hémicétal, lactone, dégradation
	+1,5		T _{amb}	15h	
	+1		T _{amb}	68h	
4 ^a	2		T _{amb}	5j	Composé de départ

^a Utilisation de PDC au lieu de PCC

Tableau 35 : Essais d'oxydation de l'hémicétal **418** avec du PCC en milieu basique

Les résultats obtenus semblent assez aléatoires et nous nous sommes tournés vers des conditions spécifiques d'oxydation d'hémicétal.

➤ Par du *N*-iodosuccinimide

En effet, l'hémicétal du composé **430** est oxydé sélectivement par rapport à l'alcool secondaire grâce à du *N*-iodosuccinimide en présence d'une quantité catalytique d'iodure de tétrabutylammonium (Schéma 193).¹⁹⁷

¹⁹⁷ Pullin, R. D. C.; Sellars, J. D.; Steel, P. G. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3201–3206.

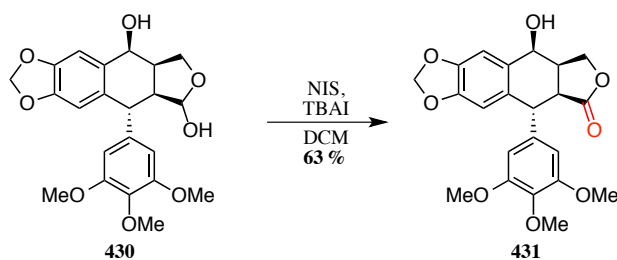
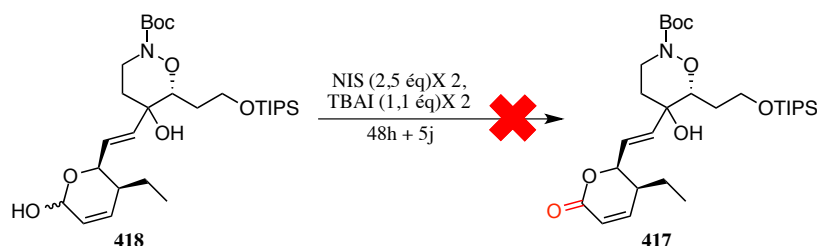


Schéma 193 : Exemple d'oxydation d'un hémicétal par de l'iode

Nous avons donc fait réagir notre hémicétal **418** avec 2,5 équivalents de *N*-iodosuccinimide et 1,1 équivalents d'iodure de tétrabutylammonium. Au bout de 48h, aucune réaction ne s'étant produite, les mêmes quantités de ces réactifs ont été ajoutées. La réaction est arrêtée après 5 jours et nous n'avons récupéré que le composé de départ (Schéma 194).

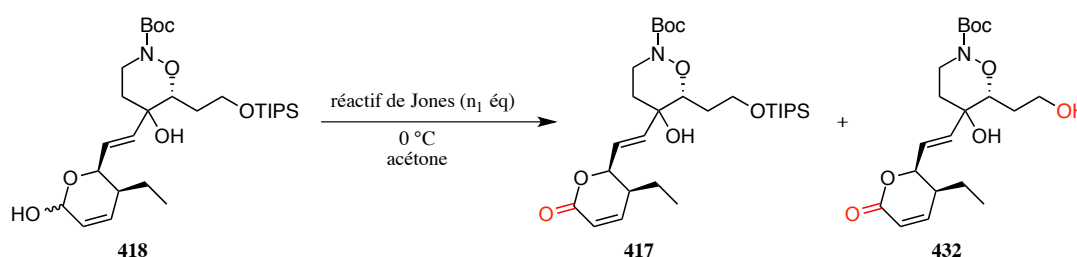
Schéma 194 : Essai d'oxydation de l'hémicétal **418** par de l'iode

Ces conditions ne permettent pas d'oxyder notre hémicétal **418**. Par conséquent, nous avons décidé d'employer des conditions plus fortes.

➤ Par le réactif de Jones

Le réactif de Jones est une solution de trioxyde de chrome et d'acide sulfurique aqueuse. Il permet d'oxyder des alcools primaires en acides carboxyliques. Nous avons donc tenté d'oxyder notre hémicétal **418** avec celui-ci (Tableau 36). Pour notre premier essai, nous avons utilisé 1,1 équivalents de réactif de Jones et laissé la réaction 30 minutes ; nous avons pu isoler 11 % d'hémicétal **418** n'ayant pas réagi, 23 % de la lactone **417** désirée ainsi que 31 % de la lactone **432** (dont l'alcool primaire est déprotégé) avec des impuretés non séparables (entrée 1). Pour obtenir une conversion totale, nous avons augmenté la quantité d'oxydant à 1,5 équivalents ; tout l'hémicétal a bien été consommé mais nous avons isolé moins de lactone **417** et **432** (21 % chacune), suggérant une dégradation du milieu réactionnel (entrée 2). Pour limiter la dégradation, la quantité d'oxydant a été diminuée à 1,3 équivalents.

Dans ce cas, la conversion est toujours complète et le rendement en lactone **417** a augmenté à 26 % alors que celui de la lactone **432** a diminué à 18 % (entrée 3). Nous avons obtenu des résultats similaires dans les mêmes conditions, ce qui montre que la réaction est reproductible (entrée 4). En diminuant le temps de réaction à 20 minutes, le rendement en lactone **417** a légèrement augmenté (29 %) et nous avons pu isoler un sous-produit dont la structure n'a pas pu être identifiée (entrée 5). La quantité d'oxydant a été diminuée à 1,15 équivalents et le temps de réaction à 15 minutes. De cette manière, tout l'hémicétal **418** est consommé et la formation du sous-produit inconnu n'a pas été observée, pour un rendement de 29 % en lactone **417** (entrée 6).



Entrée	n_1	t (min)	Résultat
1	1,1	30	23 % 417 <31 % 432 (impuretés) 11 % 418
2	1,5	30	21 % 417 <21 % 432 (impuretés)
3	1,3	30	26 % 417 <18 % 432 (impuretés)
4	1,3	30	27 % 417 <17 % 432 (impuretés)
5	1,3	20	29 % 417 <17 % 432 (impuretés) +sous-produit
6	1,15	15	29 % 417 <17 % 432 (impuretés)

Tableau 36 : Essais d'oxydation de Jones sur l'hémicétal **418**

De toutes les méthodes que nous ayons testées, celle-ci est la seule qui soit reproductible et nous offre un rendement combiné de 46 % en lactone **417** et **432**. Il est à noter que **417** et **432** sont obtenus sous la forme d'un seul diastéréoisomère, ce qui signifie que la réaction de couplage entre les fragments **14** et **291** était diastéréosélective. La

détermination de la configuration absolue du centre stéréogène formé sera discutée plus tard dans le manuscrit.

Pour terminer la synthèse formelle de la phoslactomycine B, il reste l'étape importante du clivage de la liaison azote-oxygène ainsi que changer le groupement protecteur de l'azote.

3- Clivage de la liaison N-O

Plusieurs méthodes pour cliver la liaison azote-oxygène ont été testées. Nous avons d'abord commencé avec de l'hexacarbonyle de molybdène.

a- Hexacarbonyle de molybdène

Plusieurs équipes ont employé de l'hexacarbonyle de molybdène en présence de borohydrure de sodium pour cliver une liaison azote-oxygène. Par exemple, le groupe de Yamamoto l'utilise sur la dihydrooxazine **433** et l'ouverture se fait avec 98 % de rendement (Schéma 195).¹¹⁷

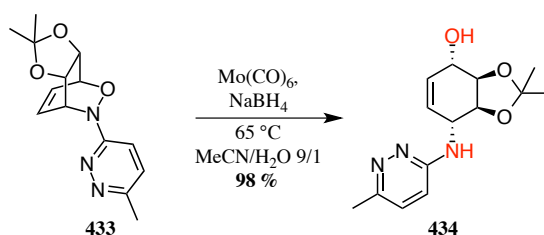
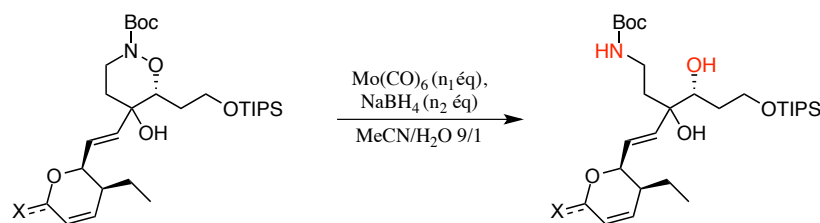


Schéma 195 : Exemple de rupture d'une liaison N-O par Mo(CO)₆/NaBH₄

Plusieurs essais ont donc été menés en présence d'hexacarbonyle de molybdène afin de cliver la liaison azote-oxygène (Tableau 37). A l'issue de notre premier essai réalisé sur le composé **417** avec de l'hexacarbonyle de molybdène et du borohydrure de sodium, nous avons remarqué une réduction de la lactone (entrée 1). Comme il a été montré que ce type de coupure pouvait se faire sans utiliser du borohydrure de sodium (Schéma 196),¹⁹⁸ nous avons soumis notre composé **417** à ces nouvelles conditions et il s'avère que l'alcool primaire est déprotégé (entrée 2). Un dernier essai a été effectué sur le cétal **409** et, malgré un large excès d'hexacarbonyle de molybdène et de borohydrure de sodium, le produit de départ a été récupéré (entrée 3).

¹⁹⁸ Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A.; Guarna, A.; De Sarlo, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3351–3354.



Entrée	X	n ₁	n ₂	T	t	Résultat
1	O	1,2	1,2	T _{amb}	6 min	Lactone est réduite
			1,2	65 °C	24h	
2	O	1,8	0	80 °C	6h	Déprotection du TIPS
		+1,8		T _{amb}	64h	
3	OMe	1,2	1,2	80 °C	20h	Composé de départ
				T _{amb}	10 min	
		+3	+3	65 °C	7h	
				T _{amb}	64h	
				80 °C	20h	

Tableau 37 : Essais de clivage de la liaison N-O par Mo(CO)₆

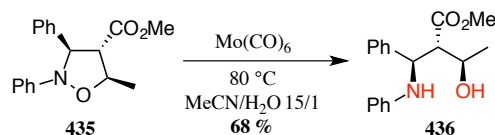


Schéma 196 : Exemple de rupture de liaison N-O avec Mo(CO)₆

Cette méthode ne nous permet donc pas de couper la liaison azote-oxygène et nous devons maintenant essayer d'autres conditions.

b- Monochlorure de titanocène

Une liaison azote-oxygène peut se cliver grâce à du monochlorure de titanocène formé *in situ* à partir de dichlorure de titanocène et de zinc. Par exemple, l'oxazine **247** est réduite dans ces conditions avec 77 % de rendement (Schéma 197).¹⁹⁹

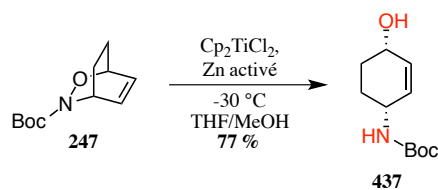


Schéma 197 : Exemple de rupture d'une liaison N-O par Cp₂TiCl

¹⁹⁹ Cesario, C.; Tardibono, L. P. J.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 448–451.

Nous avons tout d'abord préparé le zinc activé selon une méthode décrite dans la littérature²⁰⁰ puis l'avons mis en réaction pendant 45 minutes à température ambiante avec le dichlorure de titanocène et le milieu change bien de couleur de rouge foncé à vert. Notre composé **417** est ensuite ajouté à -30 °C et, comme après 4h à -20 °C uniquement du produit de départ est visible en CCM, nous avons remonté le milieu à température ambiante. Cependant, après 64h d'agitation, nous avons récupéré le composé de départ **417** (Schéma 198).

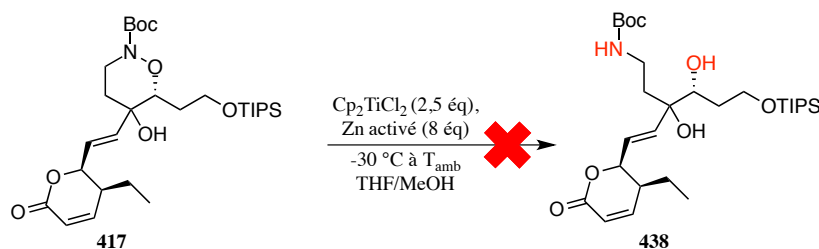


Schéma 198 : Essai de clivage de la liaison N-O par Cp_2TiCl

Ces conditions ne semblent donc pas suffisamment fortes pour casser la liaison azote-oxygène.

c- Amalgame d'aluminium

Des travaux réalisés par l'équipe de Keck ont montré que l'oxazine **439** pouvait être ouverte grâce à un amalgame d'aluminium (Schéma 199).²⁰¹

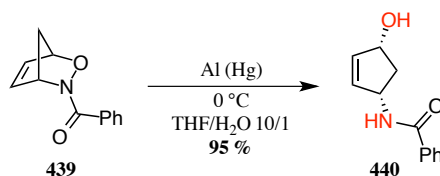


Schéma 199 : Exemple d'ouverture d'oxazine par Al(Hg)

Ainsi, nous avons fait réagir de l'amalgame d'aluminium fraîchement préparé sur notre composé **417** à température ambiante. La réaction est arrêtée après 64h malgré une

²⁰⁰ Yamamura, S.; Toda, M.; Hirata, Y. *Org. Synth.* **1973**, 53, 86–89.

²⁰¹ Keck, G. E.; Fleming, S.; Nickell, D.; Weider, P. *Synth. Commun.* **1979**, 9, 281–286.

conversion incomplète et nous avons obtenu un mélange de composé de départ **417** ainsi qu'avec l'amine déprotégée, mais pas de traces du produit **438** (Schéma 200).

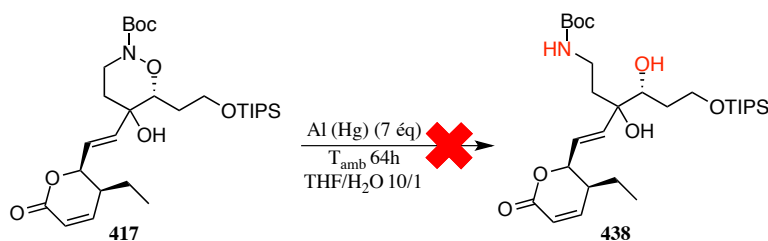


Schéma 200 : Essai de clivage de la liaison N-O par Al(Hg)

d- Zinc en milieu acide

Il a été montré par Kerr qu'en traitant l'oxazine **441** avec du zinc en milieu acide, la liaison azote-oxygène est coupée avec 87 % de rendement (Schéma 201).²⁰²

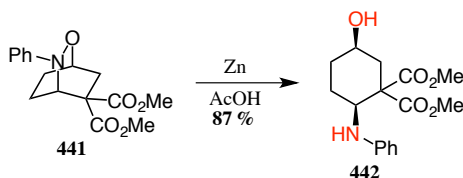
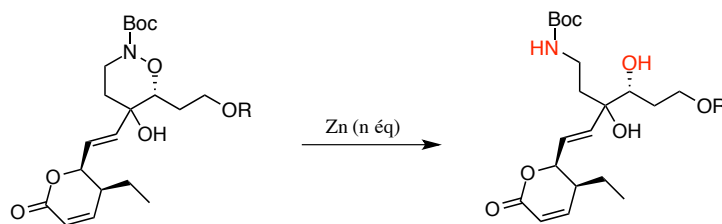


Schéma 201 : Exemple de clivage de liaison N-O avec du zinc en milieu acide

Nous avons testé plusieurs conditions pour cliver la liaison azote-oxygène en présence de zinc (Tableau 38). Notre premier essai sur le composé **432** a mené à une acétylation de l'amine et de l'alcool primaire dû à la présence d'acide acétique (entrée 1). Nous avons alors remplacé le solvant par un mélange THF/H₂O et utilisé du pyridinium de *p*-toluènesulfonate pour diminuer le pH ; après 17h à 70 °C, le composé de départ est récupéré (entrée 2). Nous avons ensuite changé le solvant par THF/NH₄Cl_(aq) et après conversion totale, nous avons détecté un composé qui correspond à la lactone réduite avec deux hydrogènes en plus, donc peut-être la réduction de la liaison azote-oxygène (entrée 3). Pour éviter de réduire la lactone, nous avons ajouté moins de zinc et arrêté la réaction avant complétion, pourtant nous n'avons pas isolé le composé attendu mais observé une déprotection de l'azote (entrée 4).

²⁰² Dias, D. A.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3694–3697.



Entrée	R	Solvant	n	T	t	Résultat
1	H	AcOH	7	T _{amb}	16h	Amine et alcool primaire acétylés + dégradation
			+5	60 °C	3h	
2 ^b	H	THF/H ₂ O	25	70 °C	17h	Composé de départ
3	TIPS	THF/NH ₄ Cl _(aq)	25	70 °C	24h	Lactone réduite + 2H et déprotection Boc
			+25	70 °C	30h	
4	TIPS	THF/NH ₄ Cl _(aq)	15	70 °C	16h	Composé de départ + déprotection Boc
			+15	70 °C	24h	
			+15	70 °C	8h	

^b Ajout de 3 éq de PPTS

Tableau 38 : Essais de coupure de la liaison N-O avec du zinc en milieu acide

Il semblerait donc que la liaison azote-oxygène se clive après la réduction de la lactone et la déprotection de l'azote. Ceci n'est donc pas intéressant pour notre stratégie puisque cela signifierait qu'il faudrait protéger l'alcool secondaire formé avant de réoxyder l'hémicétal. Nous avons alors cherché à utiliser un autre métal.

e- Indium

En faisant réagir de l'indium sur l'oxazine **443** en milieu acide, la liaison azote-oxygène est clivée avec 63 % de rendement (Schéma 202).²⁰³

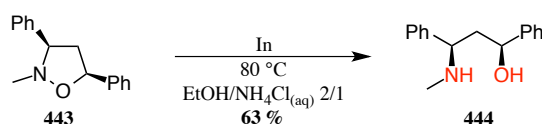


Schéma 202 : Coupure d'une liaison N-O avec de l'indium

Notre composé **417** a donc été soumis à ces conditions et malgré un large excès d'indium, un temps de réaction plus long et l'ajout de zinc, le milieu s'est dégradé et nous avons récupéré le composé de départ n'ayant pas réagi (Schéma 203).

²⁰³ Cicchi, S.; Bonanni, M.; Cardona, F.; Revuelta, J.; Goti, A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1773–1776.

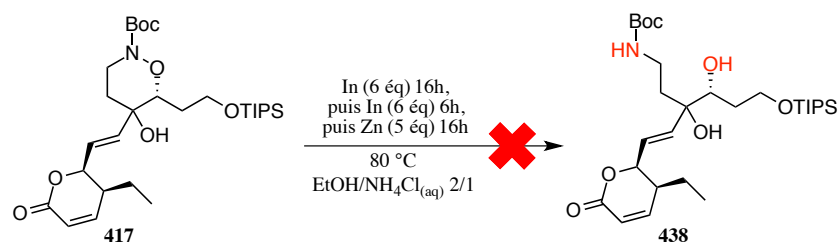
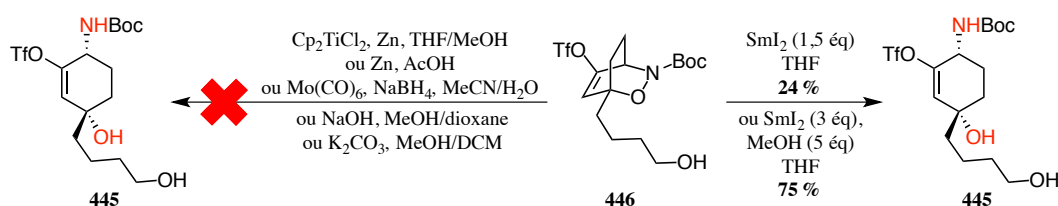


Schéma 203 : Essai de clivage de la liaison N-O par de l'indium

f- Iodure de samarium

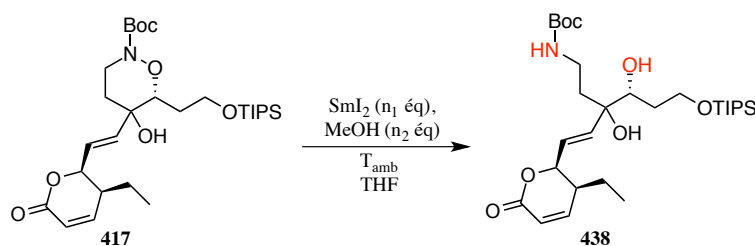
Des travaux ont été réalisés précédemment au laboratoire et montrent que l'oxazine **446** (plutôt sensible de par la présence d'un triflate d'énol) n'a pu être ouverte malgré divers réactifs employés (chlorure de titanocène, zinc en milieu acide, hexacarbonyle de molybdène ou milieu basique). Néanmoins, l'utilisation d'iodure de samarium a permis de réaliser cette réaction et le rendement est meilleur quand du méthanol est ajouté (Schéma 204).²⁰⁴

Schéma 204 : Rupture d'une liaison N-O par du SmI₂

Nous avons alors fait réagir de l'iodure de samarium (préparé à partir de samarium et de 1,2-diiodoéthane)²⁰⁵ sur notre produit de couplage **417** en présence ou non de méthanol (Tableau 39). Le premier essai effectué dans les conditions décrites précédemment a mené à la dégradation du milieu réactionnel avec de nombreux sous-produits (entrée 1). En retirant le méthanol, le composé de départ **417** n'est pas entièrement consommé et nous avons pu identifier, grâce à l'analyse HRMS, des composés où le groupement protecteur de l'azote et/ou de l'alcool primaire ont été clivés (entrée 2).

²⁰⁴ Sancibrao, P. Cycloadditions de nitroso Diels-Alder asymétriques et régiosélectives : une nouvelle voie synthétique d'hétérospirocycles, Université Paris-Sud, 2012.

²⁰⁵ Szostak, M.; Spain, M.; Procter, D. J. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3049–3059.



Entrée	n ₁	n ₂	t	Résultat
1	3	5	7h	Composé de départ + dégradation
2	3 +3	-	20h 22h	Composé de départ + déprotection TIPS + déprotection Boc

Tableau 39 : Essais de clivage de la liaison N-O par SmI₂

Par conséquent, nous ne pouvons pas utiliser l'iodure de samarium pour couper la liaison azote-oxygène.

En résumé, nous avons employé de nombreux réactifs pour essayer de cliver cette liaison azote-oxygène mais aucun d'entre eux n'a donné de résultats concluants. Néanmoins, il reste encore quelques conditions que nous n'avons pas testées, comme du iodure de sodium en présence de chlorure de triméthylsilyl²⁰⁶, et nous pouvons également envisager de réaliser le couplage après coupure de cette liaison.

Nous devons aussi déterminer la configuration absolue du carbone 8 (Figure 20).

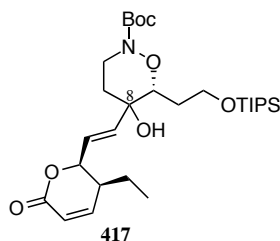


Figure 20 : Configuration absolue en C-8 à déterminer

²⁰⁶ Guthrie, D. B.; Geib, S. J.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 115–122.

III- Détermination de la configuration absolue en C-8

Au départ, nous pensions achever une synthèse formelle en obtenant l'intermédiaire **415** décrit par Hatakeyama et donc comparer les spectres RMN ^1H et ^{13}C pour attribuer la configuration absolue du carbone 8. Cependant, comme nous n'avons pas réussi à cliver notre liaison azote-oxygène, nous devons réfléchir à un autre moyen (Schéma 205).

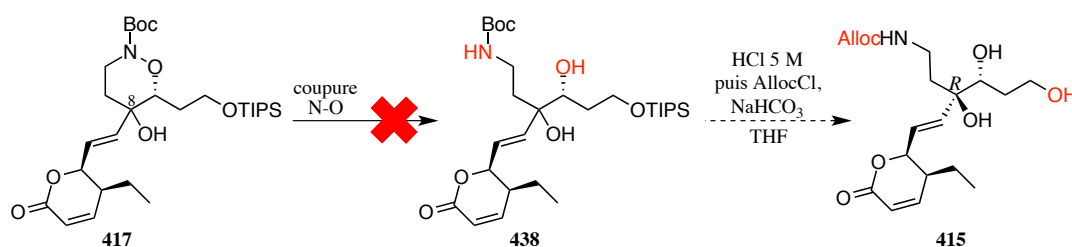


Schéma 205 : Stratégie envisagée précédemment

Nous savons qu'un seul diastéréoisomère a été obtenu à l'issue du couplage. Il est donc possible que le carbone 8 soit de configuration *R* ou *S* avec pour chacun deux conformations chaise possibles. Au final, le composé **417** peut donc adopter l'une de ces quatre formes (Figure 21).

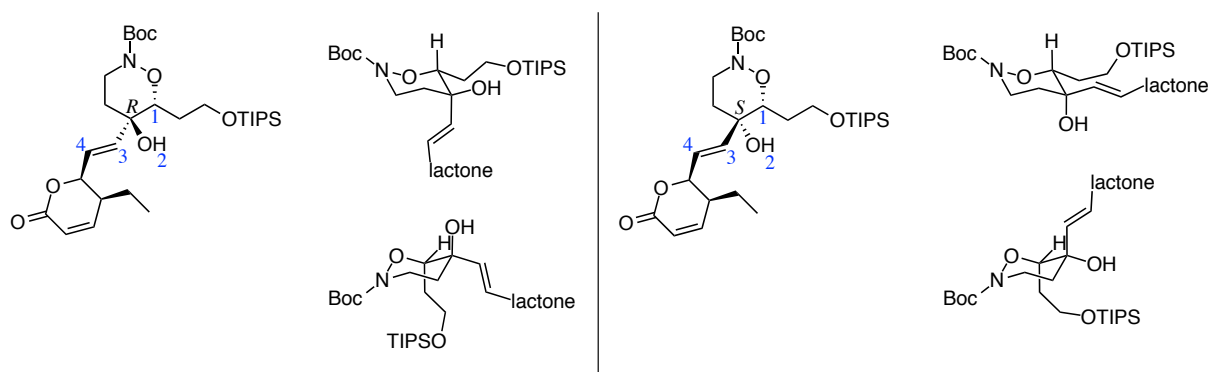


Figure 21 : Stéréoisomères possibles du composé **417**

Les signaux des spectres RMN ^1H et ^{13}C du composé **417** ont tous été attribués, en particulier en réalisant des analyses 2D complémentaires (COSY, HSQC, HMBC). Notons que nous n'avons observé qu'un signal pour le carbone quaternaire de l'oxazine. Ceci nous a ainsi permis d'analyser le spectre NOESY, et il s'avère que nous avons observé des couplages entre l'alcool tertiaire (H_2) et l'hydrogène vinylique (H_4) proche de la lactone d'une part, ainsi

qu'entre l'hydrogène du centre asymétrique défini de l'oxazine (H_1) et l'hydrogène vinylique (H_3) proche de l'hydroxyle d'autre part (Figure 22).

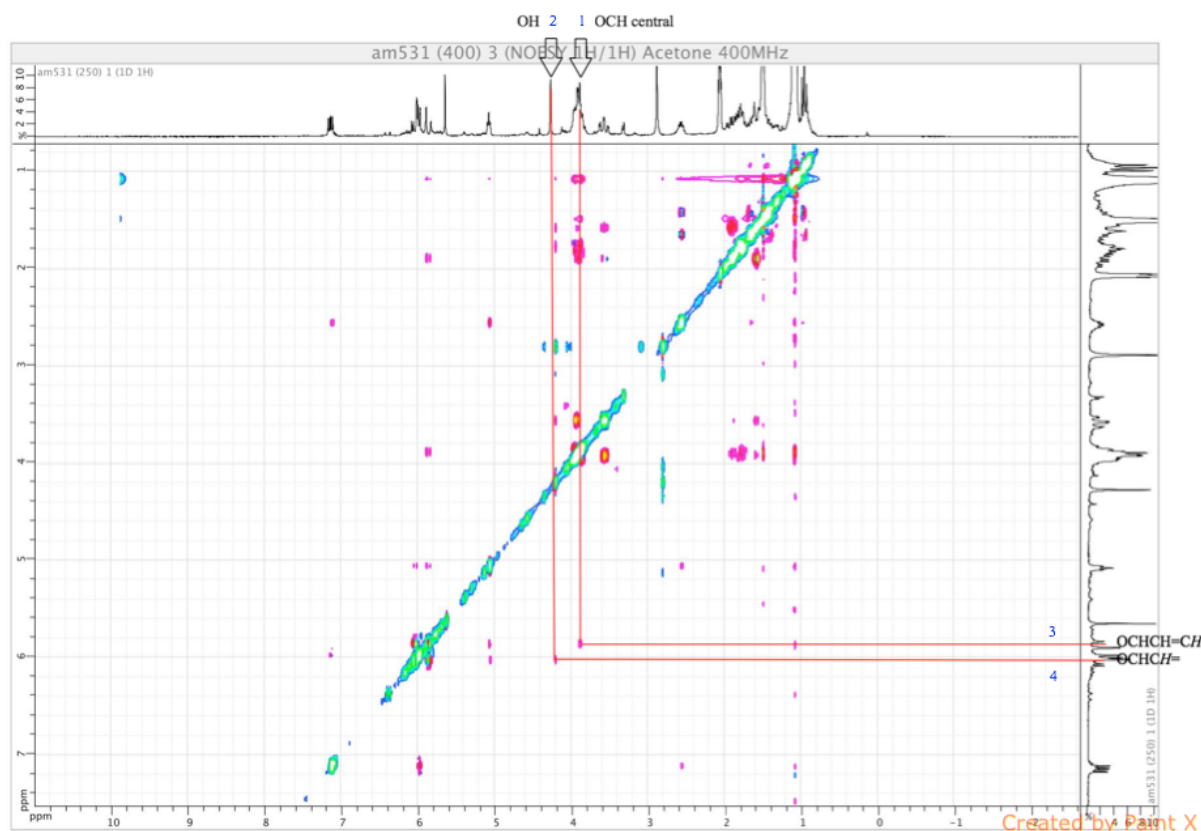


Figure 22 : NOESY du composé **417**

Ces observations nous laissent à penser que le carbone quaternaire formé par le couplage de nos fragments ne serait pas de configuration *R* comme attendue mais de configuration *S* (Schéma 206). De plus, l'absence de corrélation entre OH_2 et H_1 renforce cette théorie. Une modélisation moléculaire assistée par ordinateur des différentes formes possibles de **417** nous permettrait de vérifier si les distances entre les quatre hydrogènes cités sont en accord avec les observations de la NOESY. Il serait également nécessaire de confirmer que la configuration du carbone quaternaire est *S* par d'autres techniques (rayons X, esters de Mosher, ...).

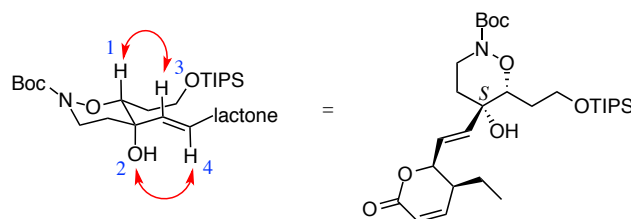


Schéma 206 : Stéréochimie possible du composé 417

Si la configuration du centre quaternaire est *S*, cela signifierait donc que le fragment lactone s'additionne de façon équatoriale sur la cétone et non axiale comme planifié (Schéma 207). Ceci peut s'expliquer par le fait que l'organolithien généré à partir de l'iodure de vinyle du fragment lactone est trop volumineux pour s'additionner en position axiale.

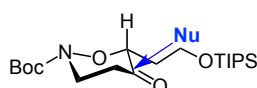


Schéma 207 : Attaque nucléophile équatoriale sur la cétone 291

Afin de comparer la diastéréosélectivité d'addition avec un nucléophile plus petit, nous avons fait réagir du chlorure de vinylmagnésium sur notre cétone 291. Nous avons alors réalisé un spectre RMN NOESY du composé 447 obtenu (Schéma 208, Figure 23).

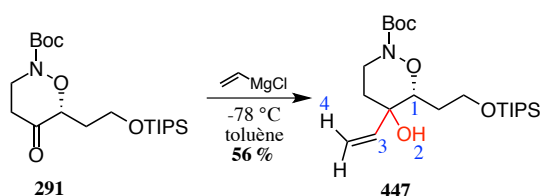
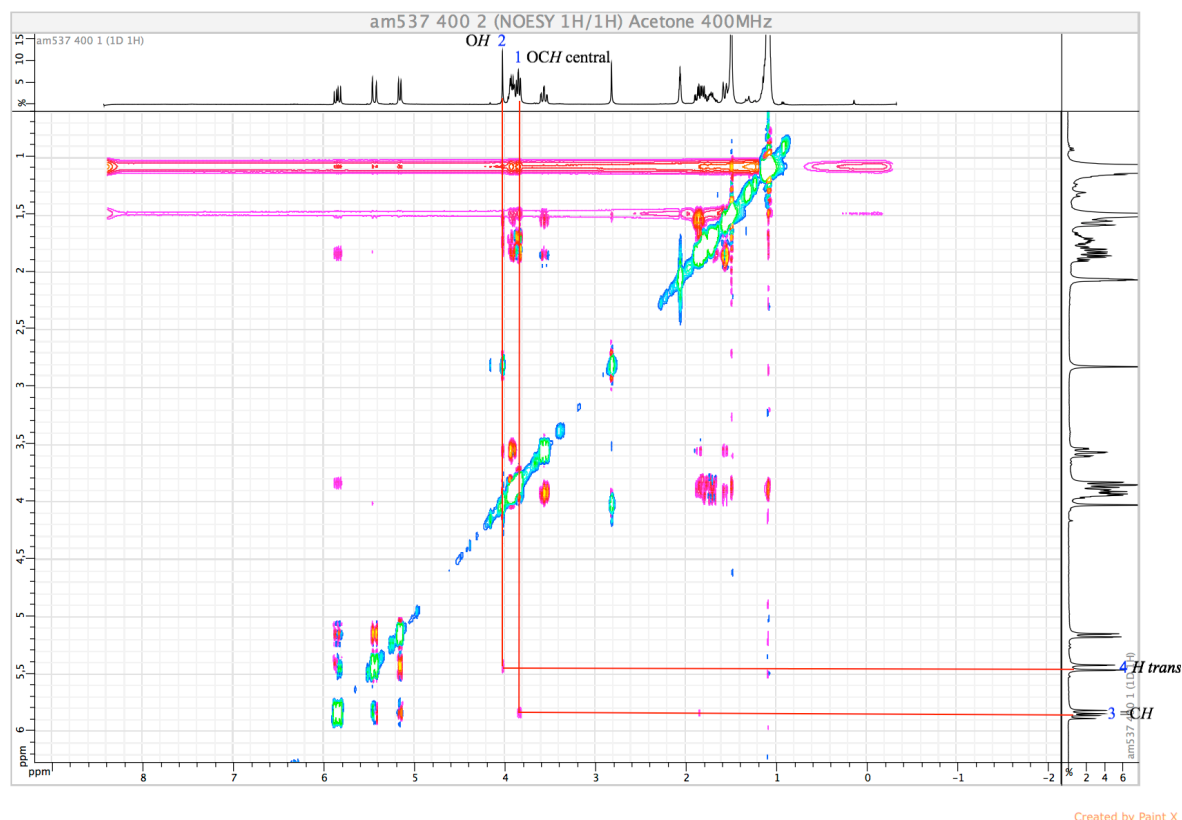
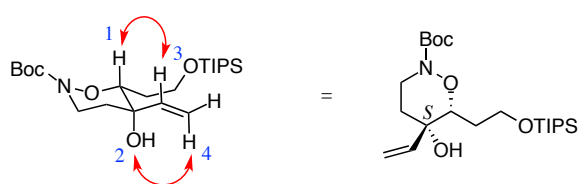


Schéma 208 : Addition de chlorure de vinylmagnésium sur la cétone 291

Figure 23 : NOESY du composé **447**

Nous observons alors le même type d'interactions que pour le composé **417** : entre l'alcool tertiaire H_2 et l'hydrogène vinylique en *trans* H_4 , ainsi qu'entre l'hydrogène H_1 de l'oxazine et l'hydrogène vinylique H_3 proche de l'hydroxyle. Ce résultat nous laisse penser que la diastéréosélectivité est la même pour les composés **417** et **447** (Schéma 209).

Schéma 209 : Stéréochimie possible du composé **447**

Dans ce cas, il ne semble pas que ce soit la taille du nucléophile qui rentre en jeu et il y a la possibilité que l'oxazine n'adopte pas une conformation chaise, remettant en question notre stratégie. S'il se confirme que **417** est le diastéréoisomère non désiré, une révision de notre stratégie de synthèse sera nécessaire. Celle-ci sera explicitée dans la partie suivante.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Notre projet était de réaliser la synthèse totale de la leustroducsine B en utilisant une cycloaddition de nitroso Diels-Alder comme étape clé. Dans ce but, nous avons envisagé le couplage de trois fragments : lactone, dihydrooxazinone et cyclohexanique.

Le fragment dihydrooxazinone **291** a été synthétisé en huit étapes à partir du 1,4-butanediol. L'étape clé de réaction de nitroso Diels-Alder asymétrique a été effectuée grâce au réactif de Wightman, dérivé nitroso chiral, et à un phosphate d'énol pour nous donner le cycloadduit avec 86 % d'excès énantiomérique (Schéma 210).

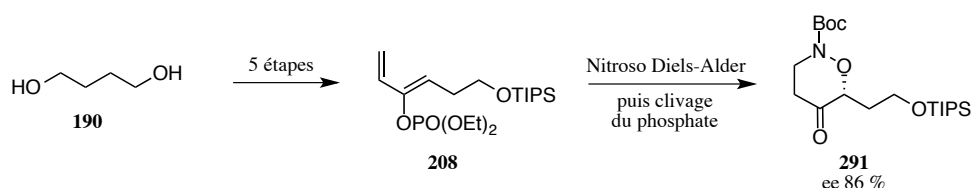


Schéma 210 : Synthèse du fragment dihydrooxazinone **291**

Le fragment lactone **14** a, quant à lui, été préparé à partir de l'alcool propargylique en neuf étapes. Les deux centres asymétriques ont été créés par une cycloaddition [2+2] entre un cétène et un aldéhyde α,β -insaturé avec un excès énantiomérique de 90 % à l'aide du catalyseur de Nelson (Schéma 211).

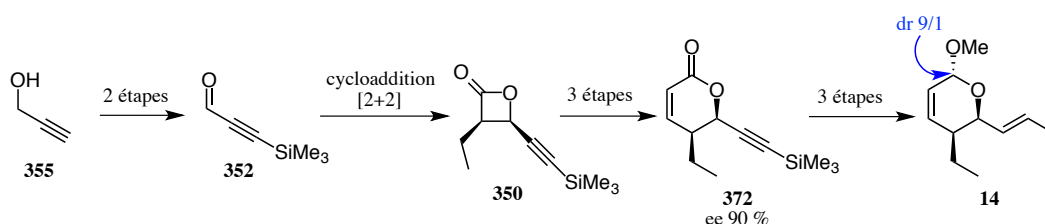


Schéma 211 : Préparation du fragment lactone

Différentes stratégies de couplage des deux fragments ont été investiguées. Nous avons déterminé que la stratégie optimale consistait à générer l'organolithien correspondant à l'iodure de vinyle du fragment lactone **14** et à l'additionner sur la dihydrooxazinone **291**. Nous avons remarqué que la réaction fonctionnait mieux dans le toluène que dans le THF et un rendement de 46 % a été obtenu (Schéma 212).

Conclusion et perspectives

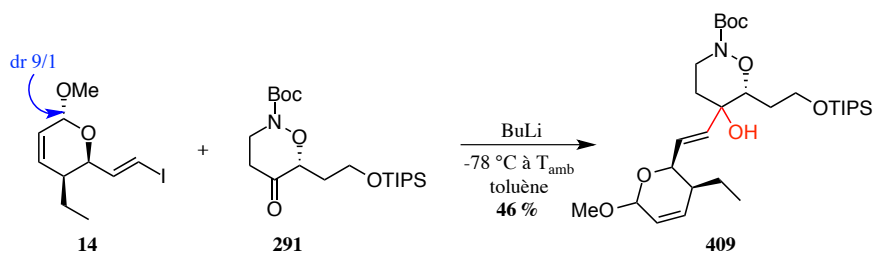


Schéma 212 : Couplage du fragment lactone et de la dihydrooxazinone

Nous avons également remarqué que le rendement était meilleur en utilisant l'alcyne **82**. Malheureusement, nous n'avons pas réussi à réduire l'alcyne en alcène par la suite (Schéma 213).

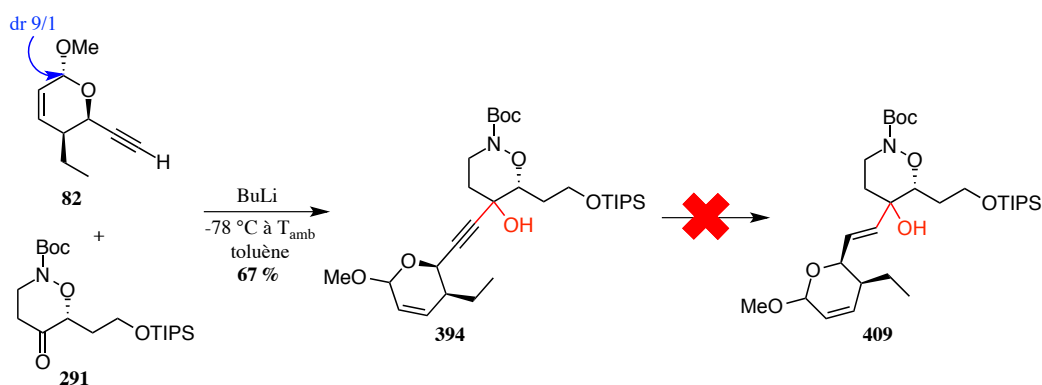


Schéma 213 : Couplage avec l'alcyne **82**

La lactone **417** a été obtenue par réaction en milieu acide puis oxydation de Jones du produit de couplage **409**. Nous avons ensuite testé de nombreuses conditions pour cliver la liaison azote-oxygène mais aucune d'entre elles ne nous a conduit au produit d'ouverture **438** (Schéma 214).

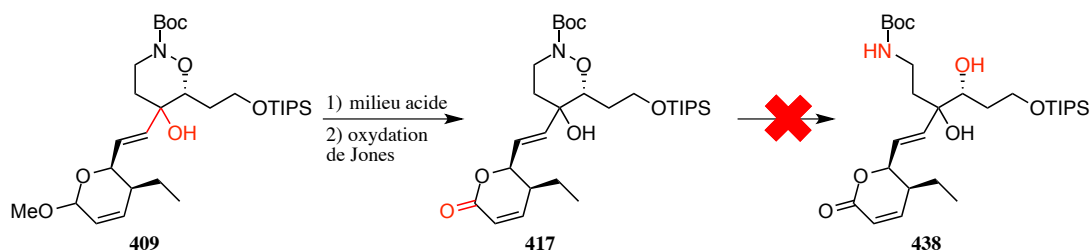


Schéma 214 : Obtention de la lactone **417**

Conclusion et perspectives

Comme nous avons au départ envisagé la synthèse formelle de la phoslactomycine B pour déterminer la configuration absolue du carbone quaternaire formé par la réaction de couplage et qu'elle n'a pas pu être menée à terme, nous avons réalisé diverses analyses RMN. En particulier l'analyse du spectre NOESY nous ferait penser que c'est la configuration inverse de celle désirée qui a été créée (Figure 24).

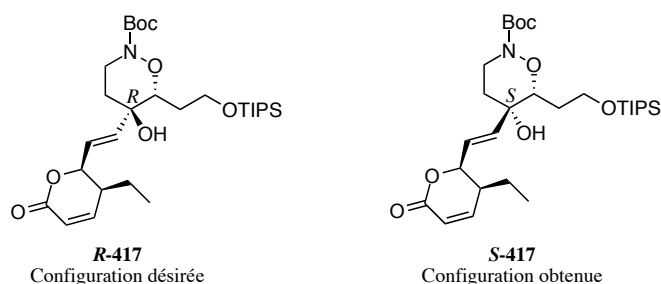


Figure 24 : Configurations possibles du composé **417**

Cependant, ces résultats doivent être confirmés par d'autres techniques afin de vérifier que les interactions observées sur le spectre NOESY soient bien attribuées à la configuration *S*.

Si tel est le cas, nous avons alors deux possibilités : soit utiliser un acide de Lewis de type aryloxyde d'organoaluminium **448** car il a été montré par Yamamoto que leur utilisation pouvait inverser la stéréosélectivité d'addition²⁰⁷, soit réaliser la réaction de couplage sur le fragment cétone préalablement ouvert (Schéma 215). Dans ce cas, l'addition de l'organolithien sur la cétone acyclique devra s'effectuer selon un modèle Cram chélate comme démontré par d'autres groupes de recherche dans le cadre de la synthèse de la leustroducsine B.

²⁰⁷ Maruoka, K.; Itoh, T.; Sakurai, M.; Nonoshita, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3588–3597.

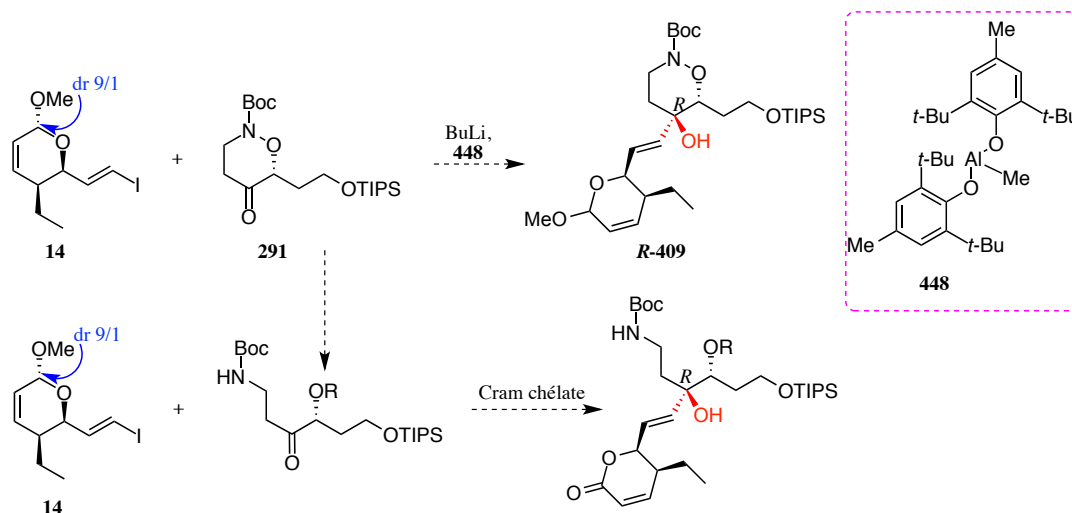


Schéma 215 : Choix possibles pour la suite de la synthèse

Dans le premier cas, nous ne sommes pas certains que la configuration obtenue sera bien *R*, ni si nous pourrions réussir à cliver la liaison azote-oxygène par la suite. Dans le deuxième cas, nous ne savons pas non plus si cette liaison azote-oxygène pourra être coupée sur la dihydrooxazinone.

En perspectives, il faudra également préparer le fragment cyclohexanique en vue de la synthèse totale de la leustroducsine B. Pour cela, nous avons envisagé de combiner les deux stratégies décrites par Koert d'une part et Fukuyama d'autre part.^{22,35} Ainsi, l'iodure de vinyle **450** pourrait être obtenu en cinq étapes à partir de la cyclohexénone **449** puis l'organozincique **451** serait synthétisé en cinq étapes (Schéma 216).

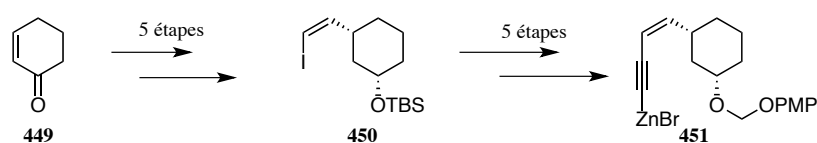


Schéma 216 : Stratégie de synthèse du fragment cyclohexanique

Il faudra alors étudier l'addition de ce fragment cyclohexanique sur le produit de couplage obtenu précédemment.

Ceci fait, il ne restera alors plus que quelques étapes de transformations simples pour achever la synthèse totale de la leustroducsine B.

Conclusion et perspectives

En conclusion, nous avons développé une stratégie originale, efficace et convergente pour la synthèse de phoslactomycines et leustroducsines. Cette stratégie repose sur la synthèse de trois fragments et leur couplage.

Notre travail s'est concentré sur la synthèse des deux fragments principaux dihydrooxazinone et lactone pour lesquels nous avons appliqué des méthodes de cycloadditions stéréosélectives : nitroso Diels-Alder régiosélective et cycloaddition [2+2] catalytique. Le couplage des deux fragments nous a permis d'obtenir un intermédiaire avancé dans la synthèse de ces substances naturelles.

La nature convergente de cette stratégie nous permettra d'obtenir non seulement les substances naturelles désirées mais également des dérivés pour étudier des relations de structure-activité, en particulier en faisant varier la nature du dernier fragment cyclohexanique.

Partie expérimentale

Partie expérimentale

I- Généralités

Toutes les manipulations ont été réalisées sous atmosphère d'argon. Les solvants anhydres ont été fraîchement distillés avant utilisation. Le tétrahydrofurane est distillé sur sodium/benzophénone et le toluène, dichlorométhane, méthanol sur hydruure de calcium. L'éthanol est distillé sur magnésium/iode.

Les chromatographies sur couche mince ont été faites sur des plaques de gel de silice Merck 60F254. Les chromatographies sur colonne ont été réalisées avec de la silice Davisil® LC60A (40-63 μm ; pH= 7).

Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés sur des spectromètres Bruker DPX 250 (250 MHz), DRX 300 (300 MHz), Avancel 360 (360 MHz) et Avancel 400 (400 MHz). Les déplacements chimiques (δ) sont indiqués en ppm (partie par million) par rapport au signal du solvant résiduel utilisé comme référence interne (chloroforme : 7,26 ppm pour le proton). La multiplicité des signaux est décrite par les abréviations suivantes : s, d, t, q, m, dd, dt, dq qui signifient respectivement singulet, doublet, triplet, quadruplet, multiplet, doublet de doublet, doublet de triplet, doublet de quadruplet.

Les spectres RMN ^{13}C ont été enregistrés sur des spectromètres Bruker DPX 250 (62,5 MHz), DRX 300 (75 MHz), Avancel 360 (90 MHz) et Avancel 400 (100 MHz). Les déplacements chimiques (δ) sont indiqués en ppm (partie par million) par rapport au signal du solvant utilisé comme référence interne (chloroforme : 77,16 ppm pour le carbone).

Les spectres de masse haute résolution (HRMS) ont été réalisés sur un appareil MicroTOFq par le service de spectrométrie de masse de l'institut de chimie moléculaire et des matériaux d'Orsay (ICMMO).

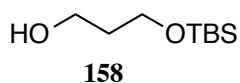
Les points de fusion (Pf) ont été déterminés à l'aide d'un microscope à point de fusion.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à température ambiante avec une cuve de 1 dm sur un polarimètre Jasco P-1010, pour la raie D du sodium. Les concentrations c sont exprimées en grammes pour 100 mL.

Les noms des molécules ont été attribués en utilisant le logiciel ChemDraw puis francisés.

II- Synthèse du fragment dihydrooxazinone

3-(*tert*-Butyldiméthylsilyl)oxy-propan-1-ol (**158**)

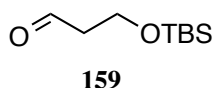


Du NaH (1,99 g d'une huile à 60 %, 49,68 mmol, 1 éq) est agité dans 100 mL de THF anhydre puis le 1,3-propanediol (3,6 mL, 49,68 mmol, 1 éq) est ajouté à 0 °C et le milieu est agité 45 min à température ambiante. Il est ensuite refroidi à 0 °C pour l'addition du TBSCl (7,49 g, 49,68 mmol, 1 éq) et agité vigoureusement 1h30 à température ambiante. Le milieu réactionnel est alors transféré dans 300 mL d'éther et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse à 10 % de Na₂CO₃ (100 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (100 mL). La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide pour donner une huile incolore (9,07 g, 96 %).

RMN ¹H (360 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) 3,83 (t, *J*= 5,8 Hz, 2H ; OCH₂), 3,80 (t, *J*= 5,8 Hz, 2H ; OCH₂), 2,00 (br s, 1H ; OH), 1,78 (tt, app quint, *J*= 5,8 Hz, *J*= 5,8 Hz, 2H ; OCH₂CH₂), 0,90 (s, 9H ; CCH₃), 0,08 (s, 6H ; SiCH₃)

Spectre conforme à la littérature⁵⁷

3-(*tert*-Butyldiméthylsilyl)oxy-propanal (**159**)

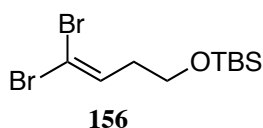


A une solution de DMSO (9,5 mL, 133,42 mmol, 2,8 éq) dans 50 mL de DCM anhydre est ajoutée une solution de (COCl)₂ (5,6 mL, 66,71 mmol, 1,4 éq) dans 50 mL de DCM anhydre à -78 °C en 20 min. Le milieu est alors agité 30 min à -78 °C. Une solution d'alcool **158** (9,07 g, 47,65 mmol, 1 éq) dans 20 mL de DCM anhydre est ensuite introduite en 10 min à -78 °C, puis le milieu est agité 45 min à cette température. De la DIEA (41 mL, 238,25 mmol, 5 éq) est alors ajoutée à -78 °C puis le milieu est laissé revenir à température ambiante en 1h. Il est ensuite transféré dans 500 mL d'éther et lavé avec une solution aqueuse saturée de CuSO₄ (5 X 50 mL) puis de NH₄Cl (3 X 50 mL). La phase organique est alors séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide pour obtenir une huile orangée (8,64 g, 96 %).

RMN ^1H (360 MHz, CDCl_3) : $\delta(\text{ppm})$ 9,80 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H ; CHO), 3,98 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H ; OCH_2), 2,59 (dt, $J = 5,9$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 2H ; $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 0,88 (s, 9H ; CCH_3), 0,06 (s, 6H ; SiCH_3)

Spectre conforme à la littérature⁵⁷

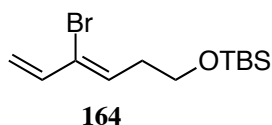
***tert*-Butyl((4,4'-dibromobut-3-en-1-yl)oxy)diméthylsilane (156)**



A une solution de triphénylphosphine (36,05 g, 137,46 mmol, 3 équ) dans 38 mL de DCM anhydre est ajoutée une solution de CBr_4 (22,79 g, 68,73 mmol, 1,5 équ) ; le milieu prend une couleur orange foncé. Après 15 min d'agitation à température ambiante, de la NEt_3 (31 mL, 21,99 mmol, 4,8 équ ; distillée sur CaH_2) est ajoutée à 0 °C. Le milieu est ensuite refroidi à -78 °C pour l'addition en 15 min d'une solution d'aldéhyde **159** (8,63 g, 45,82 mmol, 1 équ) dans 38 mL de DCM anhydre. Le milieu réactionnel est ensuite laissé revenir à température ambiante et il devient violet au bout d'1h de réaction. 1h après la réaction est terminée et 200 mL de tampon borax sont ajoutés et le milieu est agité 30 min. La phase aqueuse est alors extraite avec du DCM (3 X 400 mL) et les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous vide pour donner un solide marron. Celui-ci est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec du pentane comme éluant pour donner une huile jaunâtre (9,46 g, 60 %).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : $\delta(\text{ppm})$ 6,47 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H ; $\text{CH}=\text{}$), 3,67 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H ; OCH_2), 2,31 (dt, app q, $J = 6,8$ Hz, $J = 6,5$ Hz, 2H ; $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 0,89 (s, 9H ; CCH_3), 0,06 (s, 6H ; SiCH_3)

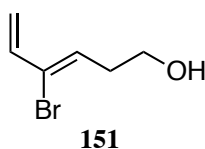
Spectre conforme à la littérature⁵⁷

(Z)-((4-Bromohexa-3,5-diène-1-yl)oxy)(tert-butyl)diméthylsilane (164)

A une solution de **156** (1,00 g, 2,91 mmol, 1 éq) dans 10,5 mL de THF anhydre sont ajoutés de l'acétate de palladium (65 mg, 0,291 mmol, 0,1 éq) et de la triphénylphosphine (304 mg, 1,16 mmol, 0,4 éq). Le milieu est agité 15 min à température ambiante puis refroidi à 0 °C. En parallèle, une solution de bromure de vinylzinc est préparée : une solution de ZnBr₂ anhydre (851 mg, 3,78 mmol, 1,3 éq) dans 5,4 mL de THF anhydre est ajoutée à 0 °C à une solution de bromure de vinylmagnésium à 0,7 M dans du THF (5,4 mL, 3,78 mmol, 1,3 éq). Après une agitation vigoureuse de 5 min à 0 °C, cette solution est ajoutée en 1 min au milieu réactionnel contenant le produit de départ. Le bain de glace est retiré pour laisser la réaction se faire à température ambiante 5h. Comme il reste du produit de départ, une nouvelle solution de bromure de vinylzinc, préparée comme précédemment, est ajoutée à 0 °C puis le milieu est agité 1h à température ambiante. Le milieu est alors transféré dans 100 mL d'éther et lavé avec 50 mL d'une solution aqueuse saturée de sel de Rochelle. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 X 100 mL) et les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant 1 % AcOEt dans du cyclohexane. Une huile incolore est obtenue ; il s'agit du diène désiré avec environ 8 % de triène (355 mg, ~39 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) 6,33 (dd, *J* = 16,2 Hz, *J* = 10,3 Hz, 1H ; CH₂=CH), 6,06 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H ; =CHCH₂), 5,55 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H ; CH₂=CH *trans*), 5,18 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H ; CH₂=CH *cis*), 3,71 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H ; OCH₂), 2,54 (dt, app q, *J* = 6,9 Hz, *J* = 6,6 Hz, 2H ; CH₂CH=), 0,89 (s, 9H ; CCH₃), 0,06 (s, 6H ; SiCH₃)

Spectre conforme à la littérature⁵⁷

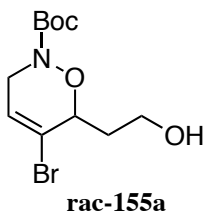
(Z)-4-Bromohexa-3,5-diène-1-ol (151)

Du TBAF à 1,1 M dans du THF (1,4 mL, 1,58 mmol, 1,3 éq) est ajouté à température ambiante à une solution de diène (355 mg, 1,22 mmol, 1 éq) dans 4,5 mL de THF anhydre et le milieu est agité 25 min. Il est ensuite transféré dans 40 mL d'éther et lavé avec 20 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 X 40 mL) puis les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide pour donner 279 mg d'une huile brune utilisée directement dans l'étape suivante.

RMN ¹H (360 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) 6,34 (dd, *J*= 16,2 Hz, *J*= 10,4 Hz, 1H ; CH₂=CH), 6,08 (t, *J*= 6,8 Hz, 1H ; =CHCH₂), 5,57 (d, *J*= 16,2 Hz, 1H ; CH₂=CH *trans*), 5,21 (d, *J*= 10,4 Hz, 1H ; CH₂=CH *cis*), 3,76 (t, *J*= 6,5 Hz, 2H ; OCH₂), 2,61 (dt, app q, *J*= 6,8 Hz, *J*= 6,5 Hz, 2H ; CH₂CH=)

Spectre conforme à la littérature⁵⁷

***tert*-Butyl 5-bromo-6-(2-hydroxyéthyl)-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazine-2-carboxylate (rac-155a)**



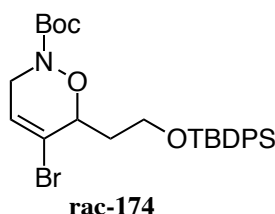
Du BocNHOH (245 mg, 1,83 mmol, 1,5 éq) est ajouté à une solution de diène **151** (279 mg brut, ~1,22 mmol, 1 éq) dans 2 mL de DCM anhydre. Le milieu est ensuite refroidi à 0 °C pour l'ajout en 25 min d'une solution de Bu₄NIO₄ (482 mg, 0,976 mmol, 0,8 éq) dans 4 mL de DCM anhydre. Le milieu est alors agité 2h à 0 °C puis 2h à température ambiante. La réaction n'étant pas terminée, sont ajoutés à 0 °C du BocNHOH (245 mg, 1,83 mmol, 1,5 éq) puis une solution de Bu₄NIO₄ (482 mg, 0,976 mmol, 0,8 éq) dans 2 mL de DCM anhydre en 20 min. Le milieu est agité 1h30 à 0 °C puis la nuit à température ambiante. Il est ensuite dilué dans 40 mL d'éther et traité avec une solution aqueuse saturée de thiosulfate de sodium (20 mL). La phase aqueuse est ensuite extraite avec de l'éther (3 X 40 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est

purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant 25 % AcOEt dans du cyclohexane pour donner une huile incolore (198 mg, 53 %).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 6,15 (td, $J = 3,5$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H ; CH=), 4,59 (ddd, $J = 10,5$ Hz, $J = 1,8$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H ; CHON), 4,10-4,06 (m, 2H ; NCH_2), 3,92-3,84 (m, 2H ; CH_2OH), 2,28-2,17 (m, 1H ; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2,06-1,91 (m, 1H ; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 1,50 (s, 9H ; NBoc)

Spectre conforme à la littérature⁵⁷

***tert*-Butyl 5-bromo-6-(2-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)éthyl)-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazine-2-carboxylate (rac-174)**



Le cycloadduit **rac-155a** (55 mg, 0,178 mmol, 1 éq) est dissout dans 1 mL de DCM anhydre puis de la DMAP (4,4 mg, 0,036 mmol, 0,2 éq), de la NEt_3 (0,040 mL, 0,285 mmol, 1,6 éq) et du TBDPSCl (0,060 mL, 0,231 mmol, 1,3 éq) sont ajoutés à température ambiante. Au bout d'1h, le milieu est transféré dans 10 mL de DCM et lavé avec une solution aqueuse saturée de sulfate de cuivre (3 X 2,5 mL) puis de NH_4Cl (3 X 2,5 mL). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous vide pour donner une huile incolore. Celle-ci est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant 2 % AcOEt dans du cyclohexane pour donner une huile incolore très visqueuse (71 mg, 73 %).

RMN ^1H (360 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7,70-7,67, 7,42-7,35 (m, 10H ; Ar-*H*), 6,13 (td, $J = 3,2$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1H ; CH=), 4,72 (ddd, $J = 9,7$ Hz, $J = 1,8$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1H ; CHON), 4,15-3,97, 3,84-3,78 (m, 4H ; CH_2OH , NCH_2), 2,24-2,15 (m, 1H ; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1,95-1,85 (m, 1H ; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1,40 (s, 9H ; NBoc), 1,06 (s, 9H ; CCH_3)

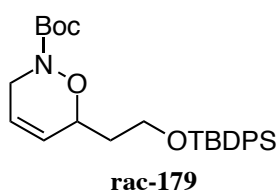
RMN ^{13}C (90 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 154,84 (1C, NC=O), 135,72, 135,70, 129,75, 129,70, 127,79 (10C, CH-Ar), 133,94 (2C, C-Ar), 124,24 (1C, CH=), 121,88 (1C, C=), 81,94 (1C,

CCH_3 Boc), 79,48 (1C, CHON), 59,82 (1C, CH_2OTBDPS), 47,08 (1C, NCH_2), 33,80 (1C, OCH_2CH_2), 28,31 (3C, CCH_3 Boc), 26,98 (3C, CCH_3 TBDPS), 19,36 (1C, SiCCH_3)

HRMS : m/z calculé : 568,1489 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, mesuré : 568,1479

Rf : 0,67 (20 % AcOEt/cyclohexane)

***tert*-Butyl 6-(2-(((*tert*-butyldiphénylsilyl)oxy)éthyl)-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazine-2-carboxylate (rac-179)**



Du *t*-BuLi à 1,4 M dans du pentane (0,20 mL, 0,282 mmol, 2 éq) est ajouté goutte à goutte à une solution de **rac-174** (77 mg, 0,141 mmol, 1 éq) dans 1,7 mL de THF anhydre à -78 °C. Le milieu est agité 30 min à cette température puis le B(OMe)_3 (0,040 mL, 0,353 mmol, 2,5 éq) est ajouté goutte à goutte. Le milieu est laissé revenir à température ambiante 24h. Une suspension de $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (217 mg, 1,41 mmol, 10 éq) dans 2,6 mL d'eau est alors ajoutée et le milieu est agité 24h. Le milieu est alors versé dans de l'eau (2,6 mL) et extrait à l'éther (3 X 11 mL). De l'eau (5 mL) est ajoutée à la phase aqueuse pour casser l'émulsion puis celle-ci est extraite avec de l'éther (15 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (7 mL), séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous vide. L'huile orangée obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant 5 % AcOEt dans du cyclohexane pour donner une huile jaunâtre (17 mg, 26 %).

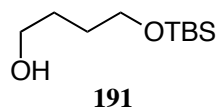
RMN ^1H (360 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7,68-7,64, 7,42-7,36 (m, 10H ; Ar-*H*), 6,28-6,19 (m, 1H ; $\text{NCH}_2\text{CH=}$), 6,13-6,09 (m, 1H ; OCHCH=), 5,69-5,63 (m, 1H ; CHON), 5,06-4,84 (m, 2H ; NCH_2), 3,82-3,74 (m, 2H ; OCH_2), 1,83-1,78 (m, 2H ; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1,46 (s, 9H ; NBoc), 1,05 (s, 9H ; CCH_3)

RMN ^{13}C (90 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 141,07 (1C, NC=O), 135,69, 134,95, 129,80, 129,72, 127,87, 127,78 (10C, CH-Ar), 133,87 (2C, C-Ar), 110,33 (1C, $\text{NCH}_2\text{CH=}$), 106,37 (1C, OCHCH=), 79,89 (1C, CCH_3 Boc), 77,36 (1C, CHON), 62,48 (1C, CH_2OTBDPS), 31,73 (1C, NCH_2), 28,36 (3C, CCH_3 Boc), 26,90 (3C, CCH_3 TBDPS), 26,68 (1C, OCH_2CH_2), 19,30 (1C, SiCCH_3)

HRMS : m/z calculé : 490,2384 $[M + Na]^+$, mesuré : 490,2378

Rf : 0,25 (10 % AcOEt/cyclohexane)

4-(*tert*-Butyldiméthylsilyl)oxy-butan-1-ol (**191**)

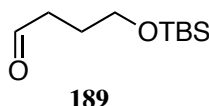


Du NaH (0,880 g d'une huile à 60 %, 22 mmol, 1 éq) est agité sous argon dans 44 mL de THF anhydre puis le butan-1,4-diol (1,96 mL, 22 mmol, 1 éq) est ajouté goutte à goutte à 0 °C. Le bain de glace est ensuite enlevé après 5 min puis la réaction est agitée à température ambiante 45 min. Le milieu est alors refroidi à 0 °C pour l'addition du TBSCl (3,32 g, 22 mmol, 1 éq), puis agité vigoureusement pendant 2h30. 200 mL d'éther sont ensuite ajoutés et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse à 10 % de Na₂CO₃ (50 mL), puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (50 mL). Elle est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un gradient d'éluant de 30 à 40 % d'AcOEt dans le cyclohexane pour donner une huile incolore (3,55 g, 79 %).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) 3,67 (t, *J*= 5,7 Hz, 2H ; HOCH₂), 3,64 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H ; SiOCH₂), 2,17 (br s, 1H ; OH), 1,68-1,60 (m, 4H ; OCH₂CH₂), 0,90 (s, 9H ; CCH₃), 0,07 (s, 6H ; SiCH₃)

Spectre conforme à la littérature⁵⁷

4-(*tert*-Butyldiméthylsilyl)oxy-butanal (**189**)



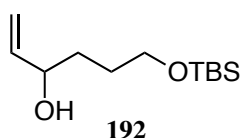
Le DMSO (2,0 mL, 27,96 mmol, 2,9 éq) est agité sous argon à -78 °C dans 11 mL de DCM anhydre et une solution de chlorure d'oxalyle (1,2 mL, 14,46 mmol, 1,5 éq) dans 75 mL de DCM anhydre est ajoutée en 15 min. Le milieu est agité 15 min puis une solution de **191** (1,97 g, 9,64 mmol, 1 éq) dans 11 mL de DCM anhydre est ajoutée en 5 min. Le milieu est

agité pendant 45 min puis la DIEA (8,4 mL, 48,20 mmol, 5 éq) est ajoutée et la réaction est laissée revenir à température ambiante pendant 45 min. Le milieu est alors transféré dans 220 mL d'éther et lavé avec une solution aqueuse saturée de CuSO_4 (3 X 55 mL) puis une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (3 X 55 mL). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous vide pour donner une huile jaune (1,93 g, 99 %).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 9,80 (t, $J= 1,5$ Hz, 1H ; CHO), 3,66 (t, $J= 5,0$ Hz, 2H ; OCH_2), 2,51 (dt, $J= 6,0$ Hz, $J= 1,5$ Hz, 2H ; $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 1,91-1,82 (m, 2H ; OCH_2CH_2), 0,89 (s, 9H ; CCH_3), 0,05 (s, 6H ; SiCH_3)

Spectre conforme à la littérature⁵⁷

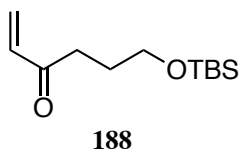
6-(*tert*-Butyldiméthylsilyl)oxy-1-hexène-3-ol (**192**)



L'aldéhyde **189** (1,48 g, 7,31 mmol, 1 éq) est agité sous argon dans 40 mL d'éther anhydre à -20 °C et une solution de chlorure de vinylmagnésien (7,3 mL, 1,6 M dans le THF, 11,70 mmol, 1,6 éq) est ajoutée lentement. Le milieu est agité 20 min à -20 °C puis hydrolysé avec 7 mL d'une solution saturée de sel de Rochelle et laissé revenir à température ambiante 30 min. Il est ensuite transféré dans 110 mL d'éther et lavé avec une solution saturée de sel de Rochelle (2 X 50 mL). L'émulsion de la phase aqueuse est cassée avec un ajout de 100 mL d'eau, puis celle-ci est extraite avec de l'éther (3 X 375 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous vide pour donner une huile jaune (1,65 g, 98 %).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 5,87 (ddd, $J= 17,3$ Hz, $J= 10,4$ Hz, $J= 5,8$ Hz, 1H ; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,24 (ddd, app td, $J= 17,3$ Hz, $J= 1,4$ Hz, $J= 1,4$ Hz, 1H ; $\text{CH}=\text{CH}$ trans), 5,09 (ddd, app td, $J= 10,4$ Hz, $J= 1,4$ Hz, $J= 1,4$ Hz, 1H ; $\text{CH}=\text{CH}$ cis), 4,16-4,10 (m, 1H ; OCH), 3,66 (t, $J= 5,6$ Hz, 2H ; OCH_2), 2,63 (d, $J= 4,3$ Hz, 1H ; OH), 1,71-1,56 (m, 4H ; OCHCH_2 , OCH_2CH_2), 0,90 (s, 9H ; CCH_3), 0,06 (s, 6H ; SiCH_3)

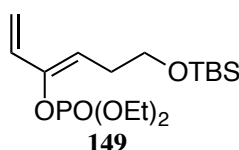
Spectre conforme à la littérature⁵⁷

6-(*tert*-Butyldiméthylsilyl)oxy-1-hexène-3-one (188)

L'alcool allylique **192** (99,7 mg, 0,433 mmol, 1 éq) est dissout dans 2,0 mL de DCM anhydre et le periodinane de Dess-Martin (202,0 mg, 0,476 mmol, 1,1 éq) est ajouté à 0 °C. La réaction est agitée à température ambiante 15 min puis de l'éther (2 mL), une solution saturée de NaHCO₃ (2 mL) et une solution saturée de Na₂S₂O₃ (2 mL) sont ajoutés et le milieu est agité 30 min. La phase aqueuse est ensuite extraite avec de l'éther (3 X 8 mL) et les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide pour mener à un solide jaune visqueux (97,6 mg, 99 %).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) 6,37 (dd, *J*= 17,5 Hz, *J*= 10,0 Hz, 1H ; CH=CH₂), 6,23 (dd, *J*= 17,5 Hz, *J*= 1,7 Hz, 1H ; CH=CH trans), 5,83 (dd, *J*= 10,0 Hz, *J*= 1,7 Hz, 1H ; CH=CH cis), 3,64 (t, *J*= 6,2 Hz, 2H ; OCH₂), 2,68 (t, *J*= 7,3 Hz, 2H ; CH₂C=O), 1,89-1,78 (m, 2H ; OCH₂CH₂), 0,88 (s, 9H ; CCH₃), 0,04 (s, 6H ; SiCH₃)

Spectre conforme à la littérature⁵⁷

(*Z*)-6-((*tert*-Butyldiméthylsilyl)oxy)hexa-1,3-diène-3-yl diéthyl phosphate (149)

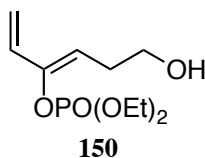
Une solution de KHMDS à 0,7 M dans du toluène (4,7 mL, 3,29 mmol, 1,5 éq) est ajouté à -78 °C à une solution de chlorophosphate de diéthyle (0,32 mL, 2,19 mmol, 1 éq) dans 8 mL de THF anhydre. Une solution d'énone **188** (500 mg, 2,19 mmol, 1 éq) dans 5 mL de THF anhydre est alors ajoutée en 6 min. Le milieu est agité 30 min à -78 °C puis 1h à 0 °C et enfin 1h à température ambiante. Il est ensuite transféré dans 32 mL d'éther et lavé avec 16 mL d'une solution aqueuse à 5 % d'ammoniaque. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 X 32 mL) puis les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées

sous vide. L'huile marron est alors purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant 30 % AcOEt dans du cyclohexane pour donner une huile jaune (165 mg, 21 %).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 6,19 (dd, $J = 17,1$ Hz, $J = 11,0$ Hz, 1H ; $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5,50 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H ; $\text{CH}_2=\text{CH}$ trans), 5,27 (dt, $J = 7,5$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H ; $=\text{CHCH}_2$), 5,12 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H ; $\text{CH}_2=\text{CH}$ cis), 4,18 (dsept, $J = 7,3$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 4H ; POCH_2), 3,67 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H ; SiOCH_2), 2,49 (2dt, $J = 7,5$ Hz, $J = 6,5$ Hz, 2H ; OCH_2CH_2), 1,35 (dt, $J = 7,3$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 6H ; POCH_2CH_3), 0,88 (s, 9H ; CCH_3), 0,05 (s, 6H ; SiCH_3)

Spectre conforme à la littérature⁵⁷

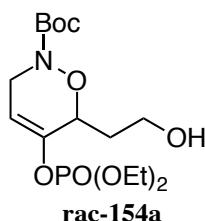
(Z)-Diéthyl (6-hydroxyhexa-1,3-diène-3-yl) phosphate (150)



Du TBAF à 1 M dans du THF (0,82 mL, 0,823 mmol, 1 éq) est ajouté à température ambiante à une solution de diène **149** (300 mg, 0,823 mmol, 1 éq) dans 4,4 mL de THF anhydre et la réaction est agitée 40 min. Le milieu est ensuite transféré dans 30 mL de DCM et lavé avec 15 mL de tampon phosphate pH= 7. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (30 mL) puis avec de l'éther (2 X 30 mL) et les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un gradient d'éluant de 70 à 100 % d'AcOEt dans du cyclohexane pour donner une huile jaunâtre (110 mg, 53 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 6,20 (dd, $J = 17,1$ Hz, $J = 11,1$ Hz, 1H ; $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5,47 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H ; $\text{CH}_2=\text{CH}$ trans), 5,27 (dt, $J = 8,1$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H ; $=\text{CHCH}_2$), 5,13 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H ; $\text{CH}_2=\text{CH}$ cis), 4,19 (dsept, $J = 7,2$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 4H ; POCH_2), 3,74 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H ; CH_2OH), 2,85 (br s, 1H ; OH), 2,56 (2dt, $J = 8,1$ Hz, $J = 6,0$ Hz, 2H ; OCH_2CH_2), 1,35 (dt, $J = 7,2$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 6H ; POCH_2CH_3)

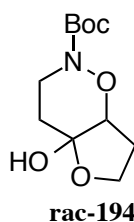
Spectre conforme à la littérature⁵⁷

(6*R,S*)-tert-Butyl 5-((diéthoxyphosphoryl)oxy)-6-(2-hydroxyéthyl)-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazine-2-carboxylate (rac-154a)

Une solution de Bu₄NIO₄ (32 mg, 0,064 mmol, 0,5 éq) dans 1 mL de DCM anhydre est ajoutée en 25 min à 0 °C à une solution de diène **150** (32 mg, 0,128 mmol, 1 éq) et de BocNHOH (17 mg, 0,128 mmol, 1 éq) dans 0,5 mL de DCM anhydre. Le milieu est agité 2h à 0 °C puis 1h à température ambiante. Pour terminer la réaction, du BocNHOH (9 mg, 0,064 mmol, 0,5 éq) et du Bu₄NIO₄ (6 mg, 0,013 mmol, 0,1 éq) sont ajoutés sans solvant à température ambiante. Après 1h de réaction, le milieu est dilué dans 10 mL d'éther et lavé avec une solution saturée de Na₂S₂O₃ (5 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 X 10 mL) et les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant 80 % AcOEt dans du cyclohexane. Une huile jaune est obtenue et est composée uniquement du régioisomère proximal (42 mg, 86 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) 5,72-5,68 (m, 1H ; CH=), 4,57 (br d, *J*= 9,3 Hz, 1H ; CHON), 4,18 (sept, *J*= 7,2 Hz, 4H ; POCH₂), 4,13-4,10 (m, 2H ; NCH₂), 3,94-3,80 (m, 2H ; CH₂OH), 2,06-1,96 (m, 2H ; CH₂CH₂OH), 1,50 (s, 9H ; NBoc), 1,36 (dt, *J*= 7,2 Hz, *J*= 0,9 Hz, 6H ; POCH₂CH₃)

Spectre conforme à la littérature⁵⁷

tert-Butyl 4a-hydroxyhexahydro-2*H*-furo[2,3-*e*][1,2]oxazine-2-carboxylate (rac-194)

K₂CO₃ (91 mg, 0,660 mmol, 6 éq) est ajouté à une solution de **rac-154a** (42 mg, 0,110 mmol, 1 éq) dans 1 mL de MeOH. La réaction est agitée 4h puis le milieu est versé dans de l'eau (5 mL) et extrait au DCM (4 X 10 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un gradient d'éluant de 30 à 70 % d'AcOEt dans du cyclohexane et une huile jaune est obtenue (8 mg, 30 %).

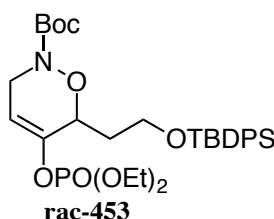
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) 4,29 (d, *J*= 4,8 Hz, 1H ; CHON), 4,15-4,08 (m, 2H ; CH₂O), 3,98 (ddd, *J*= 13,5 Hz, *J*= 5,2 Hz, *J*= 2,0 Hz, 1H ; NCH₂), 3,31 (ddd, *J*= 13,5 Hz, *J*= 12,0 Hz, *J*= 4,5 Hz, 1H ; NCH₂), 2,47-2,32 (m, 1H ; CH₂CH₂O), 2,07-1,97 (m, 3H ; CH₂CH₂O, NCH₂CH₂), 1,49 (s, 9H ; NBoc)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) 154,87 (1C, NC=O), 101,01 (1C, COH), 82,93 (1C, CHON), 82,01 (1C, CCH₃ Boc), 67,02 (1C, NCH₂), 43,78 (1C, CH₂O), 32,35 (1C, CH₂COH), 28,93 (1C, OCH₂CH₂), 28,42 (3C, CCH₃ Boc)

HRMS : *m/z* calculé : 246,1336 [M + H]⁺, mesuré : 242,1333

R_f : 0,38 (50 % AcOEt/cyclohexane)

(6*R,S*)-tert-Butyl 6-(2-((tert-butyldiphénylsilyl)oxy)éthyl)-5-((diéthoxyphosphoryl)oxy)-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazine-2-carboxylate (rac-453)



Le cycloadduit **rac-154a** (49 mg, 0,128 mmol, 1 éq) est dissout dans 0,7 mL de DCM anhydre puis de la DMAP (3 mg, 0,026 mmol, 0,2 éq), de la NEt₃ (0,029 mL, 0,205 mmol, 1,6 éq) et du TBDPSCl (0,043 mL, 0,166 mmol, 1,3 éq) sont ajoutés à température ambiante. Au bout d'1h15, le milieu est transféré dans 7 mL de DCM et lavé avec une solution aqueuse saturée de sulfate de cuivre (3 X 1,7 mL) puis de NH₄Cl (3 X 1,7 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur

colonne de gel de silice avec l'éluant 30 % AcOEt dans du cyclohexane pour donner une huile incolore très visqueuse (59 mg, 75 %).

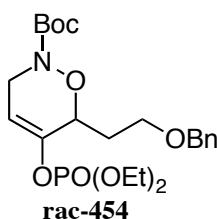
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7,70-7,64, 7,42-7,34 (m, 10H ; Ar-H), 5,70 (br t, $J=3,3$ Hz, 1H ; CH=), 4,67 (br d, $J=9,0$ Hz, 1H ; CHON), 4,16 (dsept, $J=6,9$ Hz, $J=1,2$ Hz, 4H ; POCH₂), 4,12-4,06 (m, 2H ; NCH₂), 4,04-3,97, 3,84-3,78 (m, 2H ; CH₂OTBDPS), 2,10-1,86 (m, 2H ; OCH₂CH₂), 1,39 (s, 9H ; NBoc), 1,34 (t, $J=6,9$ Hz, 6H ; POCH₂CH₃), 1,04 (s, 9H ; CCH₃)

RMN ^{13}C (90 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 154,76 (1C, NC=O), 146,77 (d, $J=8,8$ Hz, 1C, C=), 135,65, 135,61, 129,70, 127,77 (10C, CH-Ar), 133,96, 133,86 (2C, C-Ar), 105,23 (d, $J=3,9$ Hz, 1C, CH=), 81,75 (1C, CCH₃ Boc), 75,16 (d, $J=7,3$ Hz, 1C, CHON), 64,82 (d, $J=6,1$ Hz, 2C, POCH₂), 59,85 (1C, CH₂OTBDPS), 43,62 (1C, NCH₂), 33,33 (1C, OCH₂CH₂), 28,30 (3C, CCH₃ Boc), 26,94 (3C, CCH₃ TBDPS), 19,34 (1C, SiCCH₃), 16,21 (d, $J=6,6$ Hz, 2C, POCH₂CH₃)

HRMS : m/z calculé : 642,2623 [M + Na]⁺, mesuré : 642,2616

Rf : 0,22 (30 % AcOEt/cyclohexane)

(6*R,S*)-tert-Butyl 6-(2-(benzyloxy)éthyl)-5-((diéthoxyphosphoryl)oxy)-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazine-2-carboxylate (rac-454)



Du bromure de benzyle (0,23 mL, 1,965 mmol, 15 éq) et du TBAI (10 mg, 0,026 mmol, 0,2 éq) sont ajoutés à une solution de cycloadduit **rac-154a** (50 mg, 0,131 mmol, 1 éq) dans 0,7 mL de DCM anhydre. Le milieu est agité 10 min puis de l'Ag₂O (91 mg, 0,393 mmol, 3 éq) est ajouté. Après 22h de réaction, le milieu est filtré sur célite, lavé avec de l'éther (10 mL) et du DCM (2 mL) puis concentré sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant 40 % AcOEt dans du cyclohexane pour donner une huile incolore (44 mg, 71 %).

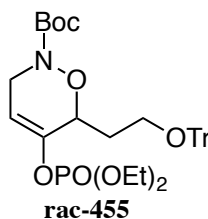
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7,38-7,28 (m, 5H ; Ar-H), 5,71-5,69 (m, 1H ; CH=), 4,58 (br d, J = 9,6 Hz, 1H ; CHON), 4,53 (d, J = 1,5 Hz, 2H ; OCH_2Ph), 4,15 (sept, J = 7,2 Hz, 4H ; POCH_2), 4,12-4,04 (m, 2H ; NCH_2), 3,81-3,73, 3,71-3,64 (m, 2H ; CH_2OBn), 2,19-2,08, 2,04-1,90 (m, 2H ; OCH_2CH_2), 1,47 (s, 9H ; NBoc), 1,33 (dt, J = 7,2 Hz, J = 0,9 Hz, 6H ; POCH_2CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 154,79 (1C, NC=O), 146,60 (d, J = 8,8 Hz, 1C, C=), 138,60 (1C, C-Ar), 128,68, 128,47, 127,99, 127,73, 127,67 (5C, CH-Ar), 105,23 (d, J = 3,5 Hz, 1C, CH=), 81,93 (1C, CCH_3), 75,30 (d, J = 7,0 Hz, 1C, CHON), 73,23 (1C, CH_2Ph), 66,31 (1C, CH_2OBn), 64,85 (d, J = 5,9 Hz, 2C, POCH_2), 43,86 (1C, NCH_2), 30,63 (1C, OCH_2CH_2), 28,37 (3C, CCH_3), 16,20 (d, J = 6,5 Hz, 2C, POCH_2CH_3)

HRMS : m/z calculé : 494,1914 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, mesuré : 494,1911

R_f : 0,24 (30 % AcOEt/cyclohexane)

(6*R,S*)-tert-Butyl 5-((diéthoxyphosphoryl)oxy)-6-(2-(trityloxy)éthyl)-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazine-2-carboxylate (rac-455)



De la DMAP (2 mg, 0,016 mmol, 0,2 éq), de la NEt_3 (0,018 mL, 0,126 mmol, 1,6 éq) et du chlorure de trityle (29 mg, 0,103 mmol, 1,3 éq) sont ajoutés à température ambiante à une solution du cycloadduit **rac-154a** (30 mg, 0,079 mmol, 1 éq) dans 0,5 mL de DCM anhydre. Comme, après une nuit à température ambiante puis 24h à 40 °C, la réaction n'est terminée, les mêmes quantités de réactifs de départ et 0,3 mL de DCM anhydre sont introduits. Après 24h de réaction, le milieu est transféré dans 5 mL de DCM et lavé avec une solution aqueuse saturée de CuSO_4 (3 X 1,2 mL) puis de NH_4Cl (1,2 mL). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous vide avant d'être purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant 30 % AcOEt dans du cyclohexane pour donner une huile incolore (30 mg, 61 %).

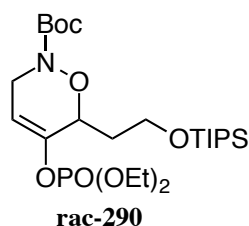
RMN ^1H (360 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7,42-7,39, 7,28-7,19 (m, 15H ; Ar-H), 5,68-5,66 (m, 1H ; CH=), 4,62 (br d, J = 8,6 Hz, 1H ; CHON), 4,20-4,10 (m, 4H ; POCH_2), 4,06-4,03 (m, 2H ; NCH_2), 3,41-3,34, 3,29-3,24 (m, 2H ; CH_2OTr), 2,11-1,89 (m, 2H ; OCH_2CH_2), 1,33 (dt, J = 7,2 Hz, J = 1,1 Hz, 6H ; POCH_2CH_3), 1,31 (s, 9H ; NBoc)

RMN ^{13}C (90 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 154,80 (1C, NC=O), 146,59 (d, J = 8,9 Hz, 1C, C=), 144,41 (3C, C-Ar), 128,80, 127,87, 127,03 (15C, CH-Ar), 105,40 (d, J = 4,0 Hz, 1C, CH=), 86,75 (1C, CPh₃), 81,72 (1C, CCH₃), 75,60 (d, J = 7,1 Hz, 1C, OCH), 64,85 (d, J = 6,1 Hz, 2C, POCH_2), 59,85 (1C, CH_2OTr), 43,60 (1C, NCH_2), 30,99 (1C, OCH_2CH_2), 28,29 (3C, CCH₃), 16,24 (d, J = 6,6 Hz, 2C, POCH_2CH_3)

HRMS : m/z calculé : 646,2540 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, mesuré : 646,2508

Rf : 0,34 (30 % AcOEt/cyclohexane)

(6*R,S*)-tert-Butyl 5-((diéthoxyphosphoryl)oxy)-6-(2-((triisopropylsilyl)oxy)éthyl)-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazine-2-carboxylate (rac-290)



Le cycloadduit **rac-154a** (49 mg, 0,128 mmol, 1 éq) est dissout dans 0,65 mL de DCM anhydre puis de la DMAP (3 mg, 0,026 mmol, 0,2 éq), de la NEt_3 (0,029 mL, 0,205 mmol, 1,6 éq) et du TIPSCl (0,036 mL, 0,166 mmol, 1,3 éq) sont ajoutés à température ambiante. Au bout de 48h, le milieu est transféré dans 6,5 mL de DCM et lavé avec une solution aqueuse saturée de sulfate de cuivre (3 X 1,5 mL) puis de NH_4Cl (3 X 1,5 mL). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant 20 % AcOEt dans du cyclohexane pour donner une huile incolore (60 mg, 87 %).

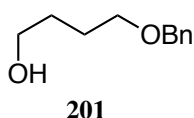
RMN ^1H (360 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 5,69 (m, 1H ; CH=), 4,57 (br d, J = 9,4 Hz, 1H ; CHON), 4,16 (sept, J = 7,2 Hz, 4H ; POCH_2), 4,12-4,00 (m, 2H ; NCH_2), 3,99-3,94, 3,87-3,82 (m, 2H ; CH_2OTIPS), 2,03-1,85 (m, 2H ; OCH_2CH_2), 1,47 (s, 9H ; NBoc), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 6H ; POCH_2CH_3), 1,05 (m, 21H ; CHCH_3 , CHCH_3)

RMN ^{13}C (90 MHz, CDCl_3) : $\delta(\text{ppm})$ 154,81 (1C, NC=O), 146,84 (d, $J= 8,7$ Hz, 1C, C=), 105,09 (d, $J= 3,9$ Hz, 1C, CH=), 81,74 (1C, CCH_3 Boc), 75,20 (d, $J= 7,3$ Hz, 1C, OCH), 64,81 (d, $J= 6,2$ Hz, 2C, POCH_2), 59,25 (1C, CH_2OTIPS), 43,70 (1C, NCH_2), 33,67 (1C, OCH_2CH_2), 28,40 (3C, CCH_3 Boc), 18,12 (6C, CHCH_3 TIPS), 16,19 (d, $J= 6,7$ Hz, 2C, POCH_2CH_3), 12,09 (3C, CHCH_3 TIPS)

HRMS : m/z calculé : 560,2779 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, mesuré : 560,2775

Rf : 0,42 (30 % AcOEt /cyclohexane)

4-(Benzyloxy)butan-1-ol (201)

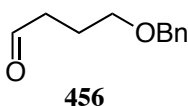


Du NaH (0,56 g d'une huile à 60 %, 14,12 mmol, 1,2 éq) est agité sous argon dans 19 mL de THF anhydre puis le butan-1,4-diol (5,2 mL, 58,85 mmol, 5 éq) est ajouté goutte à goutte à 0 °C. La réaction est agitée à température ambiante 45 min. Le milieu est ensuite refroidi à 0 °C pour l'addition du bromure de benzyloxy (1,4 mL, 11,77 mmol, 1 éq), puis agité vigoureusement pendant 24h. La réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (10 mL) et d'eau (6 mL). Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite par de l'éther (2 X 10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous vide. Le résidu obtenu est alors purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un gradient d'éluant de 30 à 40 % d' AcOEt dans le cyclohexane pour donner une huile incolore (2,04 g, 96 %).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : $\delta(\text{ppm})$ 7,36-7,31 (m, 5H ; Ar-H), 4,52 (s, 2H ; OCH_2Ph), 3,64 (t, $J= 5,8$ Hz, 2H ; HOCH_2), 3,52 (t, $J= 6,0$ Hz, 2H ; CH_2OBn), 2,17 (br s, 1H ; OH), 1,75-1,65 (m, 4H ; OCH_2CH_2)

Spectre conforme à la littérature⁸⁸

4-(Benzyloxy)butanal (456)

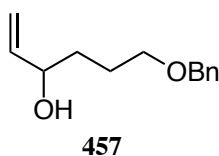


Le DMSO (2,4 mL, 33,78 mmol, 3 éq) est ajouté à -78 °C à une solution de chlorure d'oxalyle (1,4 mL, 16,89 mmol, 1,5 éq) dans 25 mL de DCM anhydre en 10 min. Le milieu est agité 15 min puis une solution de **201** (2,03 g, 11,26 mmol, 1 éq) dans 5 mL de DCM anhydre est ajoutée en 5 min. Le milieu est agité pendant 30 min puis la NEt₃ (9,4 mL, 67,56 mmol, 6 éq) est ajoutée et la réaction est laissée revenir à température ambiante. 15 mL de DCM anhydre sont ajoutés et le milieu est agité pendant 45 min. Il est alors transféré dans 90 mL d'éther et lavé avec une solution aqueuse saturée de CuSO₄ (4 X 30 mL) puis une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (3 X 25 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide pour donner une huile jaune (1,95 g, 97 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) 9,79 (t, *J*= 1,5 Hz, 1H ; CHO), 7,35-7,26 (m, 5H ; Ar-*H*), 4,49 (s, 2H ; OCH₂Ph), 3,51 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H ; OCH₂), 2,56 (dt, *J*= 7,2 Hz, *J*= 1,5 Hz, 2H ; CH₂C=O), 2,00-1,91 (m, 2H ; OCH₂CH₂)

Spectre conforme à la littérature²⁰⁸

6-(Benzyloxy)hex-1-èn-3-ol (**457**)



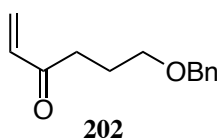
L'aldéhyde **456** (1,94 g, 10,88 mmol, 1 éq) est agité sous argon dans 24 mL de THF anhydre à -78 °C et une solution de bromure de vinylmagnésien (16,3 mL, 1 M dans le THF, 16,33 mmol, 1,5 éq) est ajoutée en 1 min. Le milieu est agité 1h à -78 °C puis hydrolysé avec 12 mL d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl et laissé revenir à température ambiante. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 X 24 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (24 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide pour donner une huile jaune (2,11 g (avec 7 % d'aldéhyde), 88 % estimé).

²⁰⁸ Yadav, J. S.; Sreenivas, M.; Srinivas Reddy, A.; Subba Reddy, B. V. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8307–8310.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : $\delta(\text{ppm})$ 7,36-7,28 (m, 5H ; Ar-*H*), 5,87 (ddd, $J=17,3$ Hz, $J=10,3$ Hz, $J=5,8$ Hz, 1H ; CH=CH₂), 5,23 (ddd, app dt, $J=17,3$ Hz, $J=1,3$ Hz, $J=1,3$ Hz, 1H ; CH=CH trans), 5,10 (ddd, app dt, $J=10,3$ Hz, $J=1,3$ Hz, $J=1,3$ Hz, 1H ; CH=CH cis), 4,52 (s, 2H ; OCH₂Ph), 4,17-4,09 (m, 1H ; OCH), 3,52 (t, $J=5,8$ Hz, 2H ; OCH₂), 2,38 (br s, 1H ; OH), 1,76-1,62 (m, 4H ; OCHCH₂, OCH₂CH₂)

Spectre conforme à la littérature²⁰⁹

6-(Benzyloxy)hex-1-èn-3-one (202)



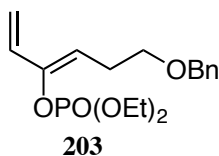
Du DMSO (2,2 mL, 30,54 mmol, 3 éq) est ajouté à -78 °C à une solution de chlorure d'oxalyle (1,3 mL, 15,27 mmol, 1,5 éq) dans 40 mL de DCM anhydre en 10 min. Le milieu est agité 15 min puis une solution d'énol **457** (2,10 g brut, 9,61 mmol, 1 éq) dans 5 mL de DCM anhydre est ajoutée en 5 min. Le milieu est agité pendant 30 min puis la NEt₃ (8,5 mL, 61,08 mmol, 6 éq) est ajoutée et la réaction est laissée revenir à température ambiante pendant 45 min. Le milieu est alors transféré dans 100 mL d'éther et lavé avec une solution aqueuse saturée de CuSO₄ (50 + 3 X 25 mL) puis une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (3 X 25 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu obtenu est alors purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant 10 % d'AcOEt dans le cyclohexane pour donner une fraction pure d'huile jaune claire (910 mg, 46 %).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : $\delta(\text{ppm})$ 7,35-7,27 (m, 5H ; Ar-*H*), 6,36 (dd, $J=17,8$ Hz, $J=10,0$ Hz, 1H ; CH=CH₂), 6,22 (dd, $J=17,8$ Hz, $J=1,8$ Hz, 1H ; CH=CH trans), 5,82 (dd, $J=10,0$ Hz, $J=1,8$ Hz, 1H ; CH=CH cis), 4,49 (s, 2H ; OCH₂Ph), 3,51 (t, $J=6,3$ Hz, 2H ; OCH₂), 2,72 (t, $J=7,3$ Hz, 2H ; CH₂C=O), 2,00-1,89 (m, 2H ; OCH₂CH₂)

Spectre conforme à la littérature²¹⁰

²⁰⁹ Iyengar, R.; Schildknecht, K.; Morton, M.; Aubé, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10645–10652.

²¹⁰ Labarre-Lainé, J.; Beniazza, R.; Desvergues, V.; Landais, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4706–4709.

(Z)-6-(Benzyloxy)hexa-1,3-diène-3-yl diéthyl phosphate (203)

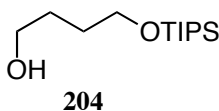
Du bromure de benzyle (0,36 mL, 3,000 mmol, 15 éq) et du TBAI (15 mg, 0,040 mmol, 0,2 éq) sont ajoutés à une solution de diène **150** (50 mg, 0,200 mmol, 1 éq) dans 1 mL de DCM anhydre. Le milieu est agité 10 min puis de l'Ag₂O (139 mg, 0,600 mmol, 3 éq) est ajouté. Après 3h de réaction, le milieu est filtré sur célite, lavé avec de l'éther (30 mL) et du DCM (10 mL) puis concentré sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant 35 % AcOEt dans du cyclohexane pour donner une huile jaunâtre (57 mg, 84 %).

RMN ¹H (360 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) 7,34-7,27 (m, 5H ; Ar-H), 6,19 (dd, *J* = 17,3 Hz, *J* = 11,2 Hz, 1H ; CH₂=CH), 5,52 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H ; CH₂=CH trans), 5,29 (dt, *J* = 7,2 Hz, *J* = 2,3 Hz, 1H ; =CHCH₂), 5,13 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H ; CH₂=CH cis), 4,52 (s, 2H ; OCH₂Ph), 4,22-4,12 (m, 4H ; POCH₂), 3,55 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H ; CH₂OBn), 2,60 (2dt, *J* = 7,2 Hz, *J* = 6,5 Hz, 2H ; OCH₂CH₂), 1,34 (dt, *J* = 6,8 Hz, *J* = 1,1 Hz, 6H ; POCH₂CH₃)

RMN ¹³C (90 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) 146,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 1C, C=), 138,48 (1C, C-Ar), 131,83 (d, *J* = 1,9 Hz, 1C, CH₂=CH), 128,42, 127,72, 127,63 (5C, CH-Ar), 117,69 (d, *J* = 5,8 Hz, 1C, =CHCH₂), 114,51 (1C, CH₂=), 72,88 (1C, CH₂Ph), 69,09 (d, *J* = 1,8 Hz, 1C, CH₂OBn), 64,47 (d, *J* = 5,9 Hz, 2C, POCH₂), 26,78 (1C, OCH₂CH₂), 16,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 2C, POCH₂CH₃)

HRMS : *m/z* calculé : 363,1332 [M + Na]⁺, mesuré : 363,1327

R_f : 0,29 (35 % AcOEt/cyclohexane)

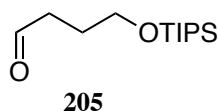
4-((Triisopropylsilyl)oxy)butan-1-ol (204)

Du NaH (0,541 g d'une huile à 60 %, 13,54 mmol, 1,2 éq) est agité sous argon dans 20 mL de THF anhydre puis le butan-1,4-diol (1,0 mL, 11,28 mmol, 1 éq) est ajouté goutte à goutte à 0 °C. Le bain de glace est ensuite enlevé puis la réaction est agitée à température ambiante 45 min. Le milieu est alors refroidi à 0 °C pour l'addition du TIPSCl (2,7 mL, 12,41 mmol, 1,1 éq) puis agité vigoureusement à température ambiante pendant 1h45. 80 mL d'éther sont ensuite ajoutés et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse à 10 % de K₂CO₃ (40 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (2 X 80 mL), et les phases organiques réunies sont lavées successivement avec de l'eau (40 mL) et une solution aqueuse saturée de NaCl (40 mL). Elles sont ensuite séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un gradient d'éluant de 25 à 60 % Et₂O/pentane pour donner une huile incolore (2,51 g, 90 %).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) 3,75 (t, *J*= 5,5 Hz, 2H ; HOCH₂), 3,66 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H ; SiOCH₂), 2,57 (br s, 1H ; OH), 1,72-1,64 (m, 4H ; OCH₂CH₂), 1,06 (m, 21H ; CHCH₃, CHCH₃)

Spectre conforme à la littérature⁹⁰

4-((Triisopropylsilyl)oxy)butanal (**205**)

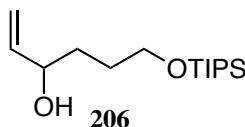


Le DMSO (0,82 mL, 11,61 mmol, 3 éq) est ajouté à -78 °C à une solution de chlorure d'oxalyle (0,49 mL, 5,81 mmol, 1,5 éq) dans 12 mL de DCM anhydre en 10 min. Le milieu est agité 15 min puis une solution de **204** (954 mg, 3,87 mmol, 1 éq) dans 5,2 mL de DCM anhydre est ajoutée en 5 min. Le milieu est agité pendant 35 min puis la NEt₃ (2,7 mL, 19,35 mmol, 6 éq) est ajoutée et la réaction est laissée revenir à température ambiante pendant 45 min. Le milieu est ensuite transféré dans 50 mL d'éther et lavé avec une solution aqueuse saturée de CuSO₄ (4 X 12,5 mL) puis une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (3 X 12,5 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide pour donner une huile jaune clair (937 mg, 99 %).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : $\delta(\text{ppm})$ 9,81 (t, $J=1,8$ Hz, 1H ; CHO), 3,73 (t, $J=5,8$ Hz, 2H ; OCH_2), 2,54 (dt, $J=7,3$ Hz, $J=1,8$ Hz, 2H ; $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 1,93-1,82 (m, 2H ; OCH_2CH_2), 1,04 (m, 21H ; CHCH_3 , CHCH_3)

Spectre conforme à la littérature²¹¹

6-((Triisopropylsilyl)oxy)hex-1-èn-3-ol (206)

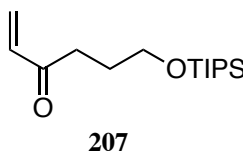


L'aldéhyde **205** (937 mg, 3,83 mmol, 1 éq) est agité sous argon dans 13,5 mL de THF anhydre à -20 °C et une solution de chlorure de vinylmagnésium (3,6 mL, 1,6 M dans le THF, 5,75 mmol, 1,5 éq) est ajoutée lentement. Le milieu est agité 2h à -20 °C puis hydrolysé avec 5 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl et laissé revenir à température ambiante. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 X 10 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL), séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous vide pour donner une huile jaunâtre (1,044 g, quantitatif).

RMN ^1H (360 MHz, CDCl_3) : $\delta(\text{ppm})$ 5,88 (ddd, $J=16,9$ Hz, $J=10,4$ Hz, $J=6,1$ Hz, 1H ; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,24 (ddd, app dt, $J=16,9$ Hz, $J=1,4$ Hz, $J=1,4$ Hz, 1H ; $\text{CH}=\text{CH}$ trans), 5,10 (ddd, app dt, $J=10,4$ Hz, $J=1,4$ Hz, $J=1,4$ Hz, 1H ; $\text{CH}=\text{CH}$ cis), 4,17-4,13 (m, 1H ; OCH), 3,74 (t, $J=5,8$ Hz, 2H ; OCH_2), 2,66 (br s, 1H ; OH), 1,74-1,59 (m, 4H ; OCHCH_2 , OCH_2CH_2), 1,07 (m, 21H ; CHCH_3 , CHCH_3)

Spectre conforme à la littérature²¹¹

6-((Triisopropylsilyl)oxy)hex-1-èn-3-one (207)



²¹¹ Stadtmüller, H.; Vaupel, A.; Tucker, C. E.; Stiedemann, T.; Knochel, P. *Chem. - A Eur. J.* **1996**, 2, 1204–1220.

Du DMSO (0,82 mL, 11,49 mmol, 3 éq) est ajouté à -78 °C à une solution de chlorure d'oxalyle (0,49 mL, 5,75 mmol, 1,5 éq) dans 12 mL de DCM anhydre en 5 min. Le milieu est agité 15 min puis une solution d'énol **206** (1,044 g, 3,83 mmol, 1 éq) dans 5,2 mL de DCM anhydre est ajoutée en 5 min. Le milieu est agité pendant 30 min puis la NEt₃ (2,7 mL, 19,15 mmol, 5 éq) est ajoutée et la réaction est laissée revenir à température ambiante pendant 30 min. Le milieu est alors transféré dans 50 mL d'éther et lavé avec une solution aqueuse saturée de CuSO₄ (4 X 12,5 mL) puis une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (3 X 12,5 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Une huile marron est obtenue (1,021 g, 99 %).

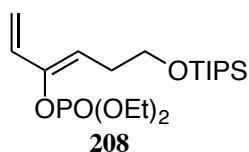
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) 6,32 (dd, *J* = 17,7 Hz, *J* = 10,2 Hz, 1H ; CH=CH₂), 6,19 (dd, *J* = 17,7 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1H ; CH=CH trans), 5,78 (dd, *J* = 10,2 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1H ; CH=CH cis), 3,68 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H ; OCH₂), 2,68 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H ; CH₂C=O), 1,86-1,77 (m, 2H ; OCH₂CH₂), 1,00 (m, 21H ; CHCH₃, CHCH₃)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) 200,87 (1C, C=O), 136,75 (1C, CH=CH₂), 127,91 (1C, CH₂=), 62,36 (1C, OCH₂), 35,87 (1C, CH₂C=O), 27,21 (1C, OCH₂CH₂), 18,05 (6C, CHCH₃), 12,00 (3C, CHCH₃)

HRMS : *m/z* calculé : 293,1907 [M + Na]⁺, mesuré : 293,1898

Rf : 0,59 (10 % AcOEt/cyclohexane)

(Z)-Diéthyl (6-((triisopropylsilyl)oxy)hexa-1,3-diène-3-yl) phosphate (208)



Du KHMDS à 0,5 M dans du toluène (4,4 mL, 2,22 mmol, 1,2 éq) est ajouté à -78 °C à une solution de diethyl chlorophosphate (0,27 mL, 1,85 mmol, 1 éq) dans 6,8 mL de THF anhydre. Une solution d'énone **207** (500 mg, 1,85 mmol, 1 éq) dans 5,4 mL de THF anhydre est alors ajoutée en 6 min. Le milieu est agité 30 min à -78 °C puis 1h à 0 °C et enfin 1h à température ambiante. Il est ensuite transféré dans 35 mL d'éther et lavé avec 18 mL d'une solution aqueuse à 5 % d'ammoniaque. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 X 35 mL) puis les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous

vide. L'huile marron est alors purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant 25 % AcOEt dans du cyclohexane pour donner une huile jaune (200 mg, 27 %).

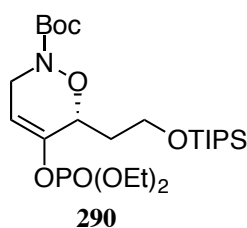
RMN ^1H (360 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 6,15 (dd, $J = 17,3$ Hz, $J = 10,8$ Hz, 1H ; $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5,47 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H ; $\text{CH}_2=\text{CH}$ trans), 5,29 (dt, $J = 7,2$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1H ; $=\text{CHCH}_2$), 5,08 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H ; $\text{CH}_2=\text{CH}$ cis), 4,15-4,12 (m, 4H ; POCH_2), 3,71 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H ; CH_2OTIPS), 2,48 (2dt, $J = 7,2$ Hz, $J = 6,5$ Hz, 2H ; OCH_2CH_2), 1,31 (dt, $J = 6,8$ Hz, $J = 1,1$ Hz, 6H ; POCH_2CH_3), 1,01 (m, 21H ; CHCH_3 , CHCH_3)

RMN ^{13}C (90 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 146,24 (d, $J = 8,9$ Hz, 1C, $\text{C}=\text{C}$), 131,94 (d, $J = 1,6$ Hz, 1C, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 118,01 (d, $J = 5,7$ Hz, 1C, $=\text{CHCH}_2$), 114,21 (1C, $\text{CH}_2=\text{C}$), 64,38 (d, $J = 5,9$ Hz, 2C, POCH_2), 62,37 (d, $J = 1,2$ Hz, 1C, CH_2OTIPS), 29,96 (1C, OCH_2CH_2), 18,03 (6C, CHCH_3 TIPS), 16,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 2C, POCH_2CH_3), 12,03 (3C, CHCH_3 TIPS)

HRMS : m/z calculé : 407,2377 $[\text{M} + \text{H}]^+$, mesuré : 407,2359

Rf : 0,47 (30 % AcOEt/cyclohexane)

(6*R*)-tert-Butyl 5-((diéthoxyphosphoryl)oxy)-6-(2-((triisopropylsilyl)oxy)éthyl)-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazine-2-carboxylate (290)



Une solution de diène **208** (420 mg, 1,03 mmol, 1 éq) dans 1,8 mL de chloroforme est ajoutée à température ambiante à une solution de réactif de Wightman (981 mg, 2,06 mmol, 2 éq), de CaCO_3 sec (206 mg, 2,06 mmol, 2 éq) et d'eau (40 μL , 2,06 mmol, 2 éq) dans 1,8 mL d'isopropanol. Le milieu est agité 30h puis hydrolysé avec 0,74 mL d'eau et agité pendant 1h. 1,6 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 sont ajoutés (pour obtenir un pH entre 7 et 8) suivis d'une solution de Boc_2O (899 mg, 4,12 mmol, 4 éq) dans 0,8 mL de chloroforme. Le milieu est agité 65h puis repris dans de l'eau (37 mL) et du DCM (74 mL) ; les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite au DCM (3 X 74 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous vide puis le résidu est purifié par

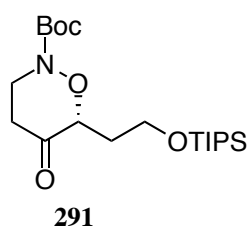
chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant 30 % AcOEt/cyclohexane pour donner une huile jaune (404 mg, 73 %).

RMN ^1H , RMN ^{13}C , HRMS, Rf : voir composé **rac-290**

$[\alpha]_D^{20}$: +5,8 ($c=1,0$, DCM)

ee : 86 % (Whelk-O1, 1 mL/min, 95/5 hexane/EtOH, $t_r(R)=14,9$ min, $t_r(S)=16,2$ min)

***tert*-Butyl (6*R*)-5-oxo-6-(2-((triisopropylsilyl)oxy)éthyl)-1,2-oxazinane-2-carboxylate (291)**



Une solution à 3 M de Red-Al[®] dans du toluène (1,0 mL, 3,004 mmol, 4 éq) est ajoutée rapidement à 0 °C à une solution de cycloadduit **290** (404 mg, 0,751 mmol, 1 éq) dans 12 mL de THF anhydre. Après 30 min, la réaction est arrêtée à 0 °C par l'ajout de 4 mL d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. Le milieu est concentré sous vide puis filtré sur fritté et rincé trois fois au DCM pour donner 300 mg d'une huile jaune composée d'un mélange de cétone **291** et de cétone **291** réduite.

Le mélange est engagé dans une réaction de Swern : du DMSO (0,16 mL, 2,241 mmol, 3 éq) est ajouté goutte à goutte à -78 °C à une solution de (COCl)₂ (0,095 mL, 1,121 mmol, 1,5 éq) dans 3,4 mL de DCM anhydre. Après 15 min d'agitation, une solution du mélange précédemment obtenu (300 mg, <0,747 mmol, 1 éq) dans 2,0 mL de DCM anhydre est additionnée goutte à goutte à -78 °C. Après 30 min à -78 °C, de la NEt₃ anhydre (0,52 mL, 3,735 mmol, 5 éq) est ajoutée et le milieu est agité 40 min à température ambiante. Il est ensuite repris dans 45 mL d'éther et lavé avec une solution aqueuse saturée de CuSO₄ (4 X 10 mL) puis de NH₄Cl (3 X 10 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu obtenu est filtré sur silice et rincé à l'AcOEt pour donner une huile orange (255 mg, 84 % sur deux étapes).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : $\delta(\text{ppm})$ 4,49 (dd, $J= 8,3 \text{ Hz}$, $J= 3,8 \text{ Hz}$, 1H ; CHON), 4,18-4,08 (m, 1H ; NCH_2), 3,94-3,93 (m, 3H ; NCH_2 , CH_2OTIPS), 2,67 (t, $J= 7,0 \text{ Hz}$, 2H ; $\text{CH}_2\text{C=O}$), 2,16-2,03, 1,99-1,85 (m, 2H ; OCH_2CH_2), 1,51 (s, 9H ; NBoc), 1,05 (m, 21H ; CHCH_3 , CHCH_3)

RMN ^{13}C (90 MHz, CDCl_3) : $\delta(\text{ppm})$ 206,60 (1C, $\text{CH}_2\text{C=O}$), 154,86 (1C, NC=O), 85,12 (1C, OCH), 82,31 (1C, $\text{CCH}_3 \text{ Boc}$), 59,01 (1C, CH_2OTIPS), 45,00 (1C, NCH_2), 36,45 (1C, $\text{CH}_2\text{C=O}$), 32,24 (1C, OCH_2CH_2), 28,38 (3C, $\text{CCH}_3 \text{ Boc}$), 18,14 (6C, $\text{CHCH}_3 \text{ TIPS}$), 12,11 (3C, $\text{CHCH}_3 \text{ TIPS}$)

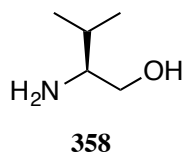
HRMS : m/z calculé : 424,2490 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, mesuré : 424,80

$[\alpha]_D^{20}$: +37,4 ($c= 0,5$, DCM)

Rf : 0,29 (10 % AcOEt /cyclohexane)

III- Synthèse du fragment lactone

(S)-2-Amino-3-méthylbutan-1-ol (358)



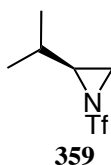
De la L-valine **357** (2,00 g, 17,07 mmol, 1 éq) est ajoutée à une suspension de NaBH_4 (1,55 g, 40,97 mmol, 2,4 éq) dans 40 mL de THF anhydre. Le milieu est ensuite plongé dans un bain de glace et une solution de I_2 (4,33 g, 17,07 mmol, 1 éq) dans 10 mL de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte sur 20 min. Le milieu est agité 30 min puis chauffé à reflux pendant 17h. Il est ensuite refroidi à température ambiante et du méthanol est ajouté lentement jusqu'à ce que le milieu s'éclaircisse. Après 30 min d'agitation, les solvants sont évaporés. La pâte blanche obtenue est reprise dans 30 mL d'une solution aqueuse 20 % KOH . L'agitation est maintenue 4h30 puis le milieu est extrait au DCM (3 X 30 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous vide pour donner une huile incolore (1,80 g, quantitatif).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : $\delta(\text{ppm})$ 3,69 (dd, $J= 10,8 \text{ Hz}$, $J= 3,8 \text{ Hz}$, 1H ; OCH_2), 3,36 (dd, $J= 10,8 \text{ Hz}$, $J= 9,0 \text{ Hz}$, 1H ; OCH_2), 2,91 (br s, 3H ; NH_2 , OH), 2,68-2,61 (m, 1H ;

$CHNH_2$), 1,70-1,56 (m, 1H ; $CHCH_3$), 0,94 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H ; $CHCH_3$), 0,92 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H ; $CHCH_3$)

Spectre conforme à la littérature²¹²

(S)-2-Isopropyl-1-((trifluorométhyl)sulfonyl)aziridine (359)

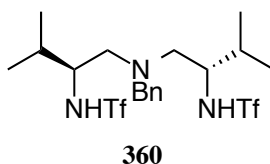


De la NEt_3 (2,3 mL, 16,20 mmol, 2 éq) est ajoutée à une solution de valinol **358** (836 mg, 8,10 mmol, 1 éq) dans 52 mL de DCM anhydre. Le milieu est alors refroidi à -78 °C pour l'ajout du Tf_2O (3,0 mL, 17,83 mmol, 2,2 éq) en 1h30. Il est agité 2h à cette température puis la nuit à -30 °C. Il est ensuite dilué dans 60 mL de DCM froid puis lavé avec une solution froide de HCl 0,1 M (2 X 80 mL) puis saturée de $NaHCO_3$ (2 X 80 mL). La phase organique est ensuite séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous vide pour donner une huile marron (1,68 g, 95 %).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 2,94-2,84 (m, 2H ; NCH_2), 2,45 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H ; NCH), 1,70-1,61 (m, 1H ; $CHCH_3$), 1,05 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H ; $CHCH_3$), 1,03 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H ; $CHCH_3$)

Spectre conforme à la littérature¹⁶⁰

***N,N'*-((2*S*,2'*S*)-(Benzylazanediyl))bis(3-méthylbutane-1,2-diyl))bis(1,1,1-trifluorométhanesulfonamide) (360)**



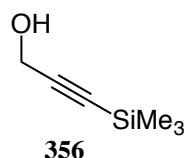
²¹² Aldrich. (S)-(+)-2-Amino-3-methyl-1-butanol <http://www.sigmaaldrich.com/spectra/fnmr/FNMR002401.PDF> (accessed Jul 28, 2016).

De la benzylamine (1,9 mL, 17,01 mmol, 1 éq) est ajoutée à l'aziridine **359** (7,78 g, 35,82 mmol, 2,1 éq) sous argon. Après 5 min, le milieu est placé dans un bain à 100 °C et agité la nuit. Il est ensuite refroidi à température ambiante et purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (10 % AcOEt/cyclohexane) pour donner un solide collant. Celui-ci est trituré dans 10 mL d'hexane et un solide blanc (4,68 g, 51 %) est obtenu après filtration.

RMN ¹H (360 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) 7,37-7,28 (m, 5H ; Ar-*H*), 5,34 (br s, 2H ; *NHTf*), 3,94 (d, *J*= 13,2 Hz, 1H ; *NCH*₂Ph), 3,62-3,56 (m, 2H ; *NCH*), 3,41 (d, *J*= 13,2 Hz, 1H ; *NCH*₂Ph), 2,67 (dd, *J*= 13,4 Hz, *J*= 8,6 Hz, 2H ; *NCH*₂CH), 2,51 (dd, *J*= 13,4 Hz, *J*= 5,0 Hz, 2H ; *NCH*₂CH), 2,01-1,92 (m, 2H ; *CHCH*₃), 0,87 (d, *J*= 7,2 Hz, 6H ; *CHCH*₃), 0,83 (d, *J*= 6,8 Hz, 6H ; *CHCH*₃)

Spectre conforme à la littérature¹⁶⁰

3-(Triméthylsilyl)prop-2-yn-1-ol (**356**)

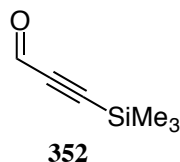


A -78 °C, une solution 1,4 M de BuLi dans l'hexane (14 mL, 21,91 mmol, 2,2 éq) est ajoutée lentement à une solution d'alcool propargylique **355** (0,58 mL, 9,96 mmol, 1 éq) dans 75 mL de THF anhydre. Après 30 min d'agitation à cette température, le TMSCl (2,9 mL, 22,91 mmol, 2,3 éq) est ajouté lentement puis le milieu est agité 2h à température ambiante. 25 mL d'une solution de HCl 2 M sont ensuite additionnés et le milieu est agité 1h. Les phases organique et aqueuse sont alors séparées et la phase aqueuse est extraite à l'éther (2 X 50 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (25 mL) puis de NaCl (25 mL). Elles sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide pour donner une huile jaune. Celle-ci est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un gradient d'éluant de 10 à 20 % d'éther dans du pentane pour donner une huile incolore (1,20 g, 94 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) 4,27 (s, 2H ; *OCH*₂), 1,60 (s, 1H ; *OH*), 0,18 (s, 9H ; *SiCH*₃)

Spectre conforme à la littérature¹⁵⁷

3-(Triméthylsilyl)propiolaldéhyde (**352**)

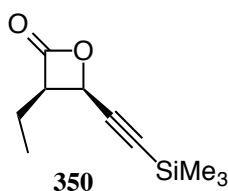


Du DMSO (4,5 mL, 63,15 mmol, 3 éq) est ajouté goutte à goutte à -78 °C à une solution de (COCl)₂ (2,7 mL, 31,58 mmol, 1,5 éq) dans 65 mL de DCM anhydre. Le milieu est agité 10 min à cette température puis une solution d'alcool **356** (2,70 g, 21,05 mmol, 1 éq) dans 27 mL de DCM anhydre est ajoutée en 20 min. Après 25 min d'agitation, de la NEt₃ anhydre (15 mL, 105,25 mmol, 5 éq) est additionnée puis le milieu est agité 1h30 à température ambiante. Il est ensuite repris dans 260 mL d'éther et lavé successivement avec une solution aqueuse saturée de CuSO₄ (4 X 65 mL) et de NH₄Cl (3 X 65 mL). Après séchage sur MgSO₄, filtration et concentration sous vide, une huile jaune est obtenue (2,34 g, 88 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) 9,17 (s, 1H ; CHO), 0,26 (s, 9H ; SiCH₃)

Spectre conforme à la littérature¹⁵⁷

Protocole général pour la synthèse du (3*R*,4*R*)-3-éthyl-4-((triméthylsilyl)éthynyl)oxétan-2-one (**350**)



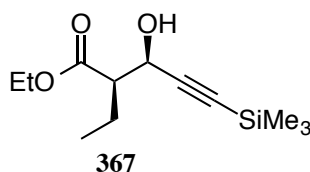
Une solution d'AlMe₃ à 2M dans l'hexane (0,93 mL, 1,85 mmol, 0,1 éq) est ajoutée à température ambiante à une solution de ligand **360** (1,00 g, 1,85 mmol, 0,1 éq) dans 36 mL de DCM anhydre puis le milieu est agité 2h. Il est ensuite refroidi à -50 °C et de la DIEA (5,2 mL, 29,66 mmol, 1,6 éq) suivie de chlorure de butanoyle (2,9 mL, 27,81 mmol, 1,5 éq) sont ajoutés de façon à ce que la température interne ne dépasse pas -40 °C. Une solution

d'aldéhyde **352** (2,34 g, 18,54 mmol, 1 éq) dans 10 mL de DCM anhydre est alors ajoutée goutte à goutte toujours en ne dépassant pas -40°C . Le milieu est agité à -50°C durant la nuit, puis il est versé dans 25 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec 60 mL d'AcOEt puis 60 mL d' Et_2O et les phases organiques réunies sont lavées avec 25 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . Cette phase aqueuse est extraite à nouveau avec 60 mL d'AcOEt puis 60 mL d' Et_2O . Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous vide avec précaution. La majorité des impuretés est enlevée par chromatographie sur colonne de gel de silice (10 % Et_2O /pentane) pour donner une huile jaune (2,31 g, $\approx 63\%$). Celle-ci ne subira pas d'autre purification et sera utilisée ainsi pour la suite.

Signaux caractéristiques visibles sur le brut :

RMN ^1H (360 MHz, CDCl_3) : $\delta(\text{ppm})$ 5,10 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H ; OCH), 3,67 (ddd, $J = 8,9$ Hz, $J = 7,4$ Hz, $J = 6,4$ Hz, 1H ; $\text{CHC}=\text{O}$), 2,00-1,86 (m, 2H ; CH_2CH_3), 1,09 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H ; CH_2CH_3), 0,21 (s, 9H ; SiCH_3)

Ethyl (2*R*,3*R*)-2-éthyl-3-hydroxy-5-(triméthylsilyl)pent-4-ynoate (**367**)



Le cycloadduit **350** est préparé selon le protocole général pour 0,792 mmol d'aldéhyde **352** et 78 mg de lactone brute sont ainsi obtenus ($\approx 50\%$).

Du sodium (23 mg, 0,990 mmol, 2,5 éq) est ajouté à 1,6 mL d' EtOH anhydre et le milieu est agité 10 min. Le milieu est ensuite refroidi à -78°C pour l'ajout d'une solution de lactone brute **350** (78 mg, 0,396 mmol, 1 éq) dans 1,6 mL d' EtOH anhydre. Après 15 min à -78°C , 6 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl sont ajoutés et le milieu est laissé revenir à température ambiante. Il est repris dans 12 mL d' Et_2O , les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite à l' Et_2O (3 X 12 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (15 % Et_2O /pentane) pour donner une huile jaunâtre (66 mg, 34 % sur deux étapes).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 4,55 (dd, $J = 6,8$ Hz, $J = 5,5$ Hz, 1H ; OCH), 4,20 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H ; OCH_2), 2,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H ; OH), 2,56 (dt, $J = 8,3$ Hz, $J = 5,5$ Hz, 1H ; $\text{CHC}=\text{O}$), 1,86-1,74 (m, 2H ; $\text{CH}_2\text{CHC}=\text{O}$), 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H ; OCH_2CH_3), 0,99 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H ; CHCH_2CH_3), 0,16 (s, 9H ; SiCH_3)

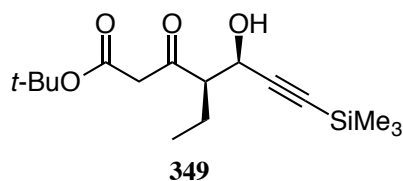
RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 173,67 (1C, $\text{OC}=\text{O}$), 104,09 (1C, CCHOH), 90,74 (1C, CSi), 63,60 (1C, CHOH), 60,91 (1C, OCH_2), 53,27 (1C, $\text{CHC}=\text{O}$), 21,07 (1C, CH_2CH), 14,41 (1C, OCH_2CH_3), 12,14 (1C, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$), 0,11 (3C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$)

HRMS : m/z calculé : 265,1230 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, mesuré : 265,1219

Rf : 0,21 (15 % Et_2O /pentane)

$[\alpha]_D^{20}$: +0,75 ($c = 1,2$, DCM)

***tert*-Butyl (4*R*,5*R*)-4-éthyl-5-hydroxy-3-oxo-7-(triméthylsilyl)hept-6-ynoate (349)**



Le cycloadduit **350** est préparé comme décrit dans le protocole général pour donner la lactone brute (2,31 g, ≈ 63 %).

Une solution de BuLi à 1,5 M dans l'hexane (23 mL, 34,83 mmol, 3 équ) est ajoutée goutte à goutte à -78 °C à une solution de diisopropylamine (5,7 mL, 40,64 mmol, 3,5 équ) dans 58 mL de THF anhydre. Après 40 min à -78 °C, du *t*-BuOAc (4,7 mL, 34,83 mmol, 3 équ) est ajouté goutte à goutte et le milieu est agité 1h30. Une solution de lactone brute **350** (2,28 g, 11,61 mmol, 1 équ) dans 23 mL de THF anhydre est ensuite ajoutée goutte à goutte et le milieu est agité 2h à -78 °C. Le milieu est alors plongé dans un bain de glace salé et agité 30 min. La réaction est arrêtée en additionnant une solution saturée froide de NH_4Cl (58 mL), les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3 X 120 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous vide. Une purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (10 à 25 % Et_2O /pentane) donne une huile incolore dont la forme énol est visible en RMN (2,77 g, 48 % sur 2 étapes).

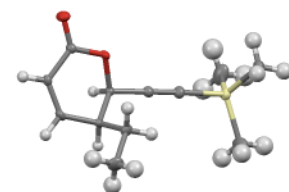
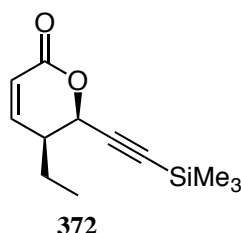
RMN ^1H (360 MHz, CDCl_3) : $\delta(\text{ppm})$ 12,34 (s, 1H ; =COH), 4,99 (s, 1H ; =CH), 4,56 (dd, $J=5,0$ Hz, $J=5,0$ Hz, 1H ; OCH), 4,50 (dd, $J=5,8$ Hz, $J=5,8$ Hz, 1H ; OCH), 3,49 (d, $J=9,0$ Hz, 2H ; $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2,81 (dt, $J=8,3$ Hz, $J=5,0$ Hz, 1H ; $\text{CHC}=\text{O}$), 2,70 (d, $J=5,0$ Hz, 1H ; OH), 2,45 (d, $J=5,8$ Hz, 1H ; OH), 2,24 (dt, $J=5,8$ Hz, $J=5,0$ Hz, 1H ; $\text{CHC}=\text{O}$), 1,86-1,72 (m, 2H ; CH_3CH_2), 1,48 (s, 9H ; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,46 (s, 9H ; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0,96 (t, $J=7,6$ Hz, 3H ; CH_2CH_3), 0,16 (s, 9H ; SiCH_3), 0,14 (s, 9H ; SiCH_3)

RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) : $\delta(\text{ppm})$ 204,93 (1C, $\text{CHC}=\text{O}$), 176,03 (1C, =COH), 172,49 (1C, $\text{OC}=\text{O}$), 166,50 (1C, $\text{OC}=\text{O}$), 104,62 (1C, CCHOH), 104,02 (1C, CCHOH), 93,03 (1C, =CH), 91,45 (1C, CSi), 90,72 (1C, CSi), 82,06 (1C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 81,00 (1C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 64,58 (1C, CHOH), 62,91 (1C, CHOH), 59,35 (1C, CHCH_2), 53,89 (1C, CHCH_2), 51,22 (1C, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 28,32 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28,01 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 20,76 (1C, CH_2CH_3), 12,00 (1C, CH_3CH_2), -0,24 (3C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$)

HRMS : m/z calculé : 335,1649 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, mesuré : 335,1663

Rf : 0,19 (15 % Et_2O /pentane)

(5*S*,6*R*)-5-Ethyl-6-((triméthylsilyl)éthynyl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one (372)



Du NaBH_4 (503 mg, 13,29 mmol, 1,5 éq) est ajouté à 0 °C à une solution de β -cétoester **349** (2,77 g, 8,86 mmol, 1 éq) dans 102 mL d' EtOH absolu. Le milieu est agité 35 min à 0 °C et la réaction est arrêtée avec 13 mL d' HCl 1 M. Après être revenu à température ambiante, le milieu est dilué dans 162 mL d'eau et extrait à l' AcOEt (4 X 325 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec 325 mL d'une solution aqueuse saturée de NaCl puis séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous vide.

Le produit réduit **370** obtenu (2,84 g, <8,86 mmol, 1 éq) est dissout dans 105 mL de toluène anhydre et du TsOH.H₂O (843 mg, 4,43 mmol, 0,5 éq) est ajouté. Le milieu est chauffé à 110 °C pendant 2h puis laissé revenir à température ambiante. Il est ensuite repris dans 525 mL d'AcOEt et lavé avec une solution saturée de NaHCO₃ (172 mL) puis de NaCl (172 mL). Les phases aqueuses sont extraites à l'éther (344 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (20 à 25 % Et₂O/pentane) pour donner des cristaux jaunâtres (1,23 g, 62 % sur 2 étapes).

RMN ¹H (360 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) 6,79 (dd, *J* = 9,7 Hz, *J* = 4,0 Hz, 1H ; CH=CHC=O), 6,01 (dd, *J* = 10,1 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H ; CHC=O), 5,16 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H ; OCH), 2,59-2,52 (m, 1H ; OCHCH), 1,85-1,74 (m, 1H ; CH₂), 1,69-1,57 (m, 1H ; CH₂), 1,02 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H ; CH₂CH₃), 0,15 (s, 9H ; SiCH₃)

RMN ¹³C (90 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) 162,94 (1C, C=O), 148,91 (1C, CH=CHC=O), 120,60 (1C, CHC=O), 98,68 (1C, OCHC), 94,02 (1C, CSi), 71,44 (1C, OCH), 39,14 (1C, OCHCH), 22,84 (1C, CH₂), 11,12 (1C, CH₂CH₃), -0,27 (3C, Si(CH₃)₃)

HRMS : *m/z* calculé : 223,1149 [M + H]⁺, mesuré : 223,1142

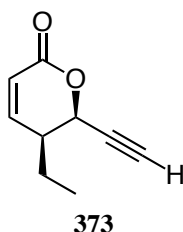
R_f : 0,21 (20 % Et₂O/pentane)

[α]_D²⁰ : +100,8 (c = 1,0, DCM)

ee : 90 % (Chiralcel OJ-H, 1 mL/min, 97/3 hexane/EtOH, *t_r* (5*R*,6*S*) = 6,6 min, *t_r* (5*S*,6*R*) = 7,3 min)

Pf : 42-45 °C

(5*S*,6*R*)-5-éthyl-6-éthynyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one (373)



Du CsF (290 mg, 1,91 mmol, 1,3 éq) est ajouté à une solution de lactone **372** (327 mg, 1,47 mmol, 1 éq) dans 14,3 mL d'acétonitrile anhydre à température ambiante. Après 2h20, du CsF (112 mg, 0,74 mmol, 0,5 éq) est ajouté pour terminer la réaction. Le milieu est repris dans 70

mL d'éther après 50 min et lavé avec de l'eau (35 mL) puis une solution aqueuse saturée de NaCl (35 mL). Les phases aqueuses réunies sont extraites à l'éther (2 X 70 mL) et les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (25 % Et₂O/pentane) et une huile jaune est obtenue (171 mg, 77 %).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) 6,79 (dd, *J*= 9,8 Hz, *J*= 3,5 Hz, 1H ; CH=CHC=O), 6,05 (dd, *J*= 10,0 Hz, *J*= 2,0 Hz, 1H ; CHC=O), 5,16 (dd, *J*= 4,8 Hz, *J*= 2,3 Hz, 1H ; OCH), 2,68-2,59 (m, 1H ; OCHCH), 2,56 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H ; ≡CH), 1,86-1,62 (m, 2H ; CH₂), 1,04 (t, *J*= 7,3 Hz, 3H ; CH₂CH₃)

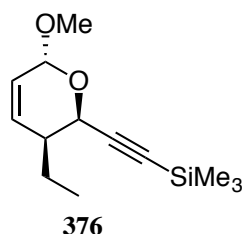
RMN ¹³C (90 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) 162,53 (1C, C=O), 148,84 (1C, CH=CHC=O), 120,28 (1C, CHC=O), 77,44 (1C, OCHC), 76,58 (1C, ≡CH), 70,65 (1C, OCH), 38,72 (1C, OCHCH), 22,60 (1C, CH₂), 10,86 (1C, CH₂CH₃)

HRMS : *m/z* calculé : 173,0573 [M + Na]⁺, mesuré : 173,0572

Rf : 0,33 (30 % Et₂O/pentane)

[α]²⁰_D : +132,0 (c= 1,0, DCM)

(((2*R*,3*S*,6*R*)-3-éthyl-6-méthoxy-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)éthynyl)triméthylsilane (376)



Une solution de DIBAL à 1,2 M dans du toluène (0,67 mL, 0,801 mmol, 1,3 éq) est ajoutée goutte à goutte à -78 °C à une solution de lactone **372** (137 mg, 0,616 mmol, 1 éq) dans 13 mL de DCM anhydre. Le milieu est agité 30 min à -78 °C puis versé dans 7 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (3 X 13 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide pour donner une huile visqueuse jaunâtre.

Du PPTS (15 mg, 0,062 mmol, 0,1 éq) est ajouté à température ambiante à une solution du composé obtenu (<138 mg, <0,615 mmol, 1 éq) dans 10 mL de MeOH anhydre. Le milieu est agité 24h puis neutralisé avec 0,2 mL de NEt₃ et concentré sous vide. Il est ensuite purifié par

chromatographie sur colonne de gel de silice (5 % Et₂O/pentane) et une huile jaunâtre contenant majoritairement le diastéréoisomère 6*R* (et minoritairement le 6*S*) est obtenue dans un ratio 9/1 (125 mg, 85 % sur 2 étapes).

RMN ¹H (360 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) 6,07 (dd, *J*= 10,2 Hz, *J*= 5,5 Hz, 1H ; CH=CHCHO₂), 5,93 (ddd, *J*= 10,3 Hz, *J*= 3,7 Hz, *J*= 1,8 Hz, 1H ; CH=CHCHO₂), 5,72-5,67 (m, 1H ; =CHCHO₂), 5,72-5,67 (m, 1H ; =CHCHO₂), 5,00 (dd, app q, *J*= 1,8 Hz, 1H ; CHO₂), 4,86 (d, *J*= 2,6 Hz, 1H ; CHO₂), 4,77 (d, *J*= 3,4 Hz, 1H ; OCHC≡), 4,60 (d, *J*= 4,9 Hz, 1H ; OCHC≡), 3,47 (s, 3H ; OCH₃), 3,45 (s, 3H ; OCH₃), 2,19-2,12 (m, 1H ; CH₂CH), 2,01-1,95 (m, 1H ; CH₂CH), 1,90-1,81 (m, 1H ; CH₂), 1,78-1,71 (m, 1H ; CH₂), 1,59-1,47 (m, 1H+1H ; CH₂, CH₂), 0,99 (t, *J*= 7,5 Hz, 3H ; CH₂CH₃), 0,98 (t, *J*= 7,5 Hz, 3H ; CH₂CH₃), 0,19 (s, 9H ; SiCH₃), 0,16 (s, 9H ; SiCH₃)

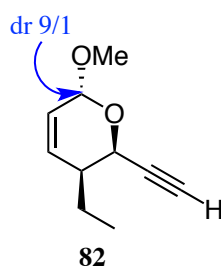
RMN ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) 132,75 (1C, CH=CHCHO₂), 132,30 (1C, CH=CHCHO₂), 125,91 (1C, =CHCHO₂), 124,82 (1C, =CHCHO₂), 103,06 (1C, OCHC≡), 96,99 (1C, CHO₂), 95,98 (1C, CHO₂), 91,34 (1C, ≡CSi), 65,05 (1C, OCHC≡), 62,41 (1C, OCHC≡), 55,69 (1C, OCH₃), 55,06 (1C, OCH₃), 39,00 (1C+1C, CH₂CH, CH₂CH), 23,99 (1C, CH₂), 22,56 (1C, CH₂), 11,53 (1C+1C, CH₂CH₃, CH₂CH₃), 0,00 (3C+3C, Si(CH₃)₃, Si(CH₃)₃)

HRMS : m/z calculé : 261,1281 [M + Na]⁺, mesuré : 261,1273

Rf : 0,36 (5 % Et₂O/pentane)

dr : 83/17

(2*R*,3*S*,6*R*)-3-éthyl-2-éthynyl-6-méthoxy-3,6-dihydro-2*H*-pyran (82)



Une solution à 1,2 M de DIBAL dans du toluène (6,0 mL, 7,19 mmol, 1,3 éq) est ajoutée goutte à goutte à -78 °C à une solution de lactone **372** (1,23 g, 5,53 mmol, 1 éq) dans 9,5 mL de DCM anhydre. Le milieu est agité 30 min puis versé dans 5 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (3 X

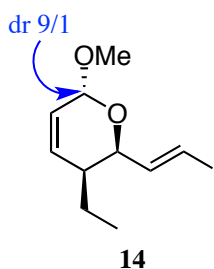
9,5 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous vide.

Du $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (53 mg, 0,05 éq, 0,277 mmol) est ajouté à température ambiante à une solution du composé obtenu (1,29 g, <5,53 mmol, 1 éq) dans 25 mL de MeOH anhydre. Après 1h, du K_2CO_3 (1,53 g, 11,06 mmol, 2 éq) est ajouté et le milieu est agité la nuit. Le milieu est repris dans 50 mL d'éther et lavé à l'eau (2 X 50 mL). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous vide avec précaution. Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (5 % Et_2O /pentane), une huile incolore est obtenue (866 mg, 94 % sur 2 étapes).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 6,08 (dd, $J=10,3$ Hz, $J=5,5$ Hz, 1H ; $\text{CH}=\text{CHCHO}_2$), 5,72 (ddd, $J=10,3$ Hz, $J=2,8$ Hz, $J=1,2$ Hz, 1H ; CHCHO_2), 4,87 (d, $J=2,8$ Hz, 1H ; CHO_2), 4,80 (dd, $J=3,5$ Hz, $J=2,5$ Hz, 1H ; $\text{OCHC}\equiv$), 3,45 (s, 3H ; OCH_3), 2,50 (d, $J=2,5$ Hz, 1H ; $\equiv\text{CH}$), 2,04-1,97 (m, 1H ; CH_2CH), 1,93-1,83, 1,61-1,42 (m, 2H ; CH_2), 0,98 (t, $J=7,5$ Hz, 3H ; CH_2CH_3)

Spectre conforme à la littérature²⁹

(2*R*,3*S*,6*R*)-3-éthyl-2-((*E*)-2-iodovinyl)-6-méthoxy-3,6-dihydro-2*H*-pyran (14)



Une solution d'alcyne **82** (300 mg, 1,80 mmol, 1 éq) dans 4,2 mL de DCM anhydre est ajoutée goutte à goutte à température ambiante à une suspension de Cp_2ZrHCl (696 mg, 2,70 mmol, 1,5 éq) dans 8,7 mL de DCM anhydre. Après 15 min d'agitation, une solution de I_2 (777 mg, 3,06 mmol, 1,7 éq) dans 9 mL de DCM anhydre est ajoutée goutte à goutte jusqu'à ce que le milieu devienne marron clair. Une solution aqueuse saturée de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (25 mL) est alors ajoutée, suivie de 9 mL d'eau. Les phases sont séparées, la phase organique est lavée à l'eau (9 mL) et les phases aqueuses réunies sont extraites à l'éther (2 X 40 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous vide avec précaution. Le

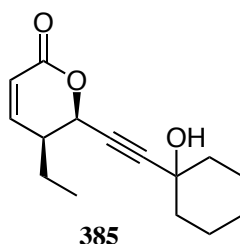
résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (2,5 % Et₂O/pentane) pour donner une huile jaunâtre (347 mg, 65 %).

RMN ¹H (360 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) 6,59 (dd, *J*= 14,5 Hz, *J*= 4,8 Hz, 1H ; CH=CHI), 6,40 (dd, *J*= 14,5 Hz, *J*= 1,7 Hz, 1H ; CHI), 6,12 (dd, *J*= 10,2 Hz, *J*= 5,8 Hz, 1H ; CH=CHCHO₂), 5,74 (dd, *J*= 10,2 Hz, *J*= 2,8 Hz, 1H ; CHCHO₂), 4,86 (d, *J*= 2,8 Hz, 1H ; CHO₂), 4,48 (ddd, *J*= 4,8 Hz, *J*= 3,4 Hz, *J*= 1,7 Hz, 1H ; OCHCH=CHI), 3,40 (s, 3H ; OCH₃), 1,95-1,89 (m, 1H ; CH₂CH), 1,55-1,47, 1,43-1,29 (m, 2H ; CH₂), 0,92 (t, *J*= 7,4 Hz, 3H ; CH₂CH₃)

Spectre conforme à la littérature²⁹

IV- Réactions de couplage et suite

(5*S*,6*R*)-5-Ethyl-6-((1-hydroxycyclohexyl)éthynyl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one (385)



Une solution de LiHMDS à 1 M dans du THF (0,48 mL, 0,480 mmol, 1,2 éq) est ajoutée à -78 °C à une solution de lactone **373** (60 mg, 0,400 mmol, 1 éq) et de cyclohexanone **377** (43 mg, 0,440 mmol, 1,1 éq) dans 2,7 mL de THF anhydre. Après 30 min à -78 °C, 2,7 mL d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl sont ajoutés et le milieu est laissé revenir à température ambiante. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3 X 5,5 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide. Une purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (40 % Et₂O/pentane) permet d'obtenir une huile jaune (72 mg, 73 %).

RMN ¹H (360 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) 6,80 (dd, *J*= 9,7 Hz, *J*= 4,0 Hz, 1H ; CH=CHC=O), 6,04 (dd, *J*= 10,1 Hz, *J*= 1,8 Hz, 1H ; CHC=O), 5,24 (d, *J*= 5,0 Hz, 1H ; OCH), 2,64-2,57 (m, 1H ; OCHCH), 1,89-1,19 (m, 12H ; CH₂), 1,03 (t, *J*= 7,2 Hz, 3H ; CH₂CH₃)

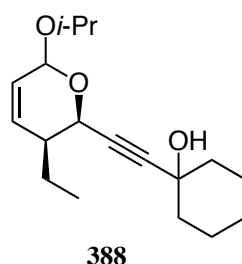
RMN ^{13}C (90 MHz, CDCl_3) : $\delta(\text{ppm})$ 163,12 (1C, $\text{C}=\text{O}$), 149,00 (1C, $\text{CH}=\text{CHC}=\text{O}$), 120,65 (1C, $\text{CHC}=\text{O}$), 92,21, 78,12 (2C, $\text{C}\equiv\text{C}$), 71,22 (1C, OCH), 68,76 (1C, COH), 39,82, 39,73 (2C, CH_2COH), 39,25 (1C, OCHCH), 25,11, 23,35, 23,00 (4C, CH_2), 11,11 (1C, CH_2CH_3)

HRMS : m/z calculé : 271,1305 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, mesuré : 271,1302

Rf : 0,15 (40 % Et_2O /pentane)

$[\alpha]_D^{20}$: +63,3 ($c=0,15$, DCM)

**1-(((2*R*,3*S*)-3-Ethyl-6-isopropoxy-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)éthynyl)cyclohexan-1-ol
(388)**



Du DIBAL à 1,2 M dans du toluène (0,26 mL, 0,315 mmol, 1,3 éq) est ajouté goutte à goutte à -78°C à une solution de lactone **385** (60 mg, 0,242 mmol, 1 éq) dans 5 mL de DCM anhydre. Après 45 min à -78°C , le milieu est versé dans 2,5 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l' AcOEt (3 X 5 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous vide.

Le brut (55 mg, <0,220 mmol, 1 éq) est dissout dans 4,5 mL d' i -PrOH anhydre et du PPTS (5,5 mg, 0,022 mmol, 0,1 éq) est ajouté. Après une nuit, le milieu est neutralisé avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . Il est repris dans de l'eau (3,4 mL) et extrait à l' Et_2O (3 X 9 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (20 % Et_2O /pentane) et une huile jaune est obtenue dans un ratio 1/1 (43 mg, 61 % sur 2 étapes).

Isomère 6*R*:

RMN ^1H (360 MHz, CDCl_3) : $\delta(\text{ppm})$ 6,05 (dd, $J=10,1$ Hz, $J=5,0$ Hz, 1H ; $\text{CH}=\text{CHCHO}_2$), 5,68 (ddd, $J=10,4$ Hz, $J=2,9$ Hz, $J=1,1$ Hz, 1H ; CHCHO_2), 5,08 (d, $J=2,9$ Hz, 1H ; CHO_2), 4,88 (d, $J=3,6$ Hz, 1H ; $\text{OCHC}\equiv$), 4,04-3,97 (m, 1H ; OCHCH_3), 2,06-1,48 (m, 13H ;

CH_2CH , CH_2), 1,25 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H ; CHCH_3), 1,16 (d, $J = 5,7$ Hz, 3H ; CHCH_3), 0,97 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H ; CH_2CH_3)

RMN ^{13}C (90 MHz, CDCl_3) : $\delta(\text{ppm})$ 132,43 (1C, $\text{CH}=\text{CHCHO}_2$), 125,56 (1C, CHCHO_2), 93,29 (1C, CHO_2), 89,93, 81,77 (2C, $\text{C}\equiv\text{C}$), 70,01 (1C, OCHCH_3), 68,77 (1C, COH), 61,83 (1C, $\text{OCHC}\equiv$), 40,01, 39,98 (2C, CH_2COH), 39,06 (1C, CH_2CH), 25,28, 23,91, 23,40, 22,83, 22,19 (6C, CH_2 , CHCH_3), 11,49 (1C, CH_2CH_3)

Rf : 0,15 (20 % Et_2O /pentane)

Isomère 6S:

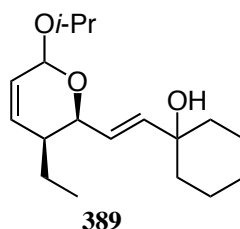
RMN ^1H (360 MHz, CDCl_3) : $\delta(\text{ppm})$ 5,84 (ddd, $J = 10,4$ Hz, $J = 2,5$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H ; $\text{CH}=\text{CHCHO}_2$), 5,69 (ddd, $J = 10,4$ Hz, $J = 2,5$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H ; CHCHO_2), 5,12 (dd, $J = 3,6$ Hz, $J = 2,5$ Hz, 1H ; CHO_2), 4,62 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H ; $\text{OCHC}\equiv$), 4,12-3,98 (m, 1H ; OCHCH_3), 2,27-2,20 (m, 1H ; CH_2CH), 1,90-1,47 (m, 12H ; CH_2), 1,28 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H ; CHCH_3), 1,16 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H ; CHCH_3), 0,98 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H ; CH_2CH_3)

RMN ^{13}C (90 MHz, CDCl_3) : $\delta(\text{ppm})$ 131,61 (1C, $\text{CH}=\text{CHCHO}_2$), 126,43 (1C, CHCHO_2), 93,43 (1C, CHO_2), 89,37, 81,89 (2C, $\text{C}\equiv\text{C}$), 69,87 (1C, OCHCH_3), 68,73 (1C, COH), 63,58 (1C, $\text{OCHC}\equiv$), 40,11, 39,99 (2C, CH_2COH), 39,37 (1C, CH_2CH), 25,35, 24,28, 23,85, 23,43, 21,94 (6C, CH_2 , CHCH_3), 11,46 (1C, CH_2CH_3)

Rf : 0,12 (20 % Et_2O /pentane)

HRMS : m/z calculé : 315,1931 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, mesuré : 315,1926

1-((E)-2-((2S,3S)-3-Ethyl-6-isopropoxy-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)vinyl)cyclohexan-1-ol (389)



Une solution à 3,25 M de Red-Al[®] dans du toluène (0,070 mL, 0,226 mmol, 2 éq) est ajoutée goutte à goutte à 0 °C à une solution d'alcyne **388** (33 mg, 0,113 mmol, 1 éq) dans 0,8 mL de THF anhydre puis le milieu est laissé revenir à température ambiante dans le bain de glace pendant 4h. Du HCl 0,1 M (0,8 mL) est ajouté et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3 X

2,3 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (20 % Et_2O /pentane) et une huile jaunâtre contenant les isomères *6R* et *6S* est obtenue dans un ratio 1/1 (24 mg, 73 %).

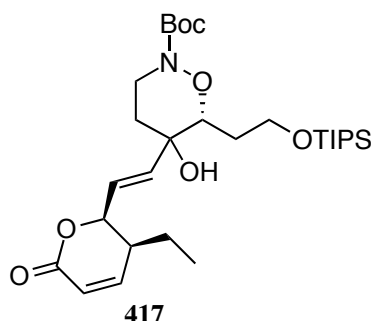
RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 6,12 (dd, $J = 10,1$ Hz, $J = 5,6$ Hz, 1H ; $\text{CH}=\text{CHCHO}_2$), 5,91-5,63 (m, 3H ; $\text{CH}=\text{CHCOH}$, CHCOH , CHCHO_2), 5,16 (dd, $J = 1,8$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H ; CHO_2), 5,07 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H ; CHO_2), 4,57 (dd, $J = 4,6$ Hz, $J = 3,7$ Hz, 1H ; $\text{OCHC}\equiv$), 4,26 (dd, $J = 5,4$ Hz, $J = 4,9$ Hz, 1H ; $\text{OCHC}\equiv$), 4,03-3,83 (m, 1H ; OCHCH_3), 2,17-2,08 (m, 1H ; CH_2CH), 1,92-1,83 (m, 1H ; CH_2CH), 1,68-1,22 (m, 12H ; CH_2), 1,17 (2d, $J = 6,4$ Hz, 6H ; CHCH_3), 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H ; CH_2CH_3)

RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 139,43 (1C, CHCOH), 138,50 (1C, CHCOH), 133,61 (1C, $\text{CH}=\text{CHCHO}_2$), 132,64 (1C, $\text{CH}=\text{CHCHO}_2$), 126,95, 126,00 (2C, $\text{CH}=\text{CHCOH}$, CHCHO_2), 126,15, 125,75 (2C, $\text{CH}=\text{CHCOH}$, CHCHO_2), 94,45 (1C, CHO_2), 93,56 (1C, CHO_2), 75,06 (1C, COH), 71,50 (1C, COH), 69,81, 69,66, 69,50 (2C+2C, CH_2CHCHO , OCHCH_3), 39,57 (1C, CH_2CH), 39,43 (1C, CH_2CH), 38,11 (2C, CH_2COH), 37,97 (2C, CH_2COH), 25,66, 23,91, 23,40, 22,36, 22,24, 21,71 (6C, CH_2 , CHCH_3), 11,70 (1C, CH_2CH_3), 11,59 (1C, CH_2CH_3)

HRMS : m/z calculé : 317,2087 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, mesuré : 317,2085

Rf : 0,13 (20 % Et_2O /pentane)

***tert*-Butyl (6*R*)-5-((*E*)-2-((2*S*,3*S*)-3-éthyl-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)vinyl)-5-hydroxy-6-(2-((triisopropylsilyl)oxy)éthyl)-1,2-oxazinane-2-carboxylate (417)**



Une solution de BuLi à 2,3 M dans l'hexane (0,39 mL, 0,909 mmol, 1,7 éq) est ajoutée goutte à goutte à une solution du iodure de vinyle **14** (283 mg, 0,962 mmol, 1,8 éq) dans 2 mL de

toluène anhydre à -78 °C. Le milieu est agité 30 min à -78 °C puis une solution de cétone **291** (215 mg, 0,535 mmol, 1 éq) dans 3,8 mL de toluène est ajoutée lentement. Le milieu est maintenu à -78 °C pendant 45h puis il est laissé revenir doucement à température ambiante et l'agitation est maintenue 20h. 3,8 mL d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl sont ensuite ajoutés et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (2 X 8 mL) puis à l'éther (2 X 8 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (20 à 30 % AcOEt/cyclohexane) et une huile orangée est obtenue (140 mg, 46 %).

Le produit de couplage obtenu **409** (151 mg, 0,265 mmol, 1 éq) est mis en solution dans 3,9 mL d'EtOH à 96 % et du PPTS (17 mg, 0,066 mmol, 0,25 éq) est ajouté à température ambiante. Le milieu est agité 24h puis neutralisé avec quelques gouttes d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. Il est ensuite évaporé à sec et repris dans 5 mL d'AcOEt et 2,5 mL d'eau. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (3 X 5 mL) et à l'éther (5 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide pour donner le lactol brut **418**.

Celui-ci est engagé dans une réaction d'oxydation : une solution du réactif de Jones à 2,2 M (0,14 mL, 0,305 mmol, 1,15 éq) est ajoutée goutte à goutte à 0 °C à une solution de lactol (<147 mg, <0,265 mmol, 1 éq) dans 6 mL d'acétone. Le milieu est agité 15 min à 0 °C puis la réaction est arrêtée par l'ajout de 9 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ et de 1,5 mL d'*i*-PrOH. Il est ensuite évaporé à sec et repris dans 5,5 mL d'eau et 11 mL d'AcOEt. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (2 X 11 mL) et à l'éther (2 X 11 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (25 à 40 % AcOEt/cyclohexane) pour donner une huile collante jaune (42 mg, 29 % sur deux étapes) et 100 % AcOEt pour sortir le composé déprotégé **432** avec quelques impuretés (18 mg, 17 %).

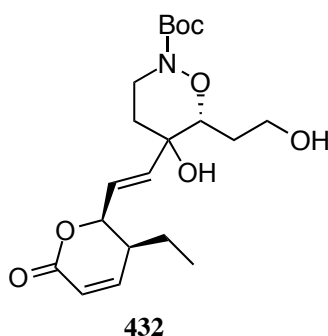
RMN ¹H (360 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) 6,97 (dd, *J* = 9,7 Hz, *J* = 5,5 Hz, 1H ; CH=CHC=O), 6,05 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H ; CHC=O), 5,95 (dd, *J* = 15,5 Hz, *J* = 4,2 Hz, 1H ; OCHCH=CH), 5,82 (dd, *J* = 15,5 Hz, *J* = 1,4 Hz, 1H ; OCHCH=CH), 5,02 (ddd, app td, *J* = 4,2 Hz, *J* = 4,2 Hz, *J* = 1,4 Hz, 1H ; OCH lactone), 3,99-3,90 (m, 3H ; 1NCH₂, 1OCH₂, OCH central), 3,76-3,69 (m, 1H ; 1OCH₂), 3,55 (td, *J* = 13,1 Hz, *J* = 2,7 Hz, 1H ; 1NCH₂), 2,44-2,37 (m, 1H ; CH₃CH₂CH), 1,90-1,70, 1,67-1,57 (m, 5H ; OCH₂CH₂, NCH₂CH₂, 1CH₃CH₂), 1,49 (s, 9H ; NBoc), 1,45-1,39 (m, 1H ; 1CH₃CH₂), 1,05 (m, 21H ; CHCH₃, CHCH₃), 0,93 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H ; CH₂CH₃)

RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) : $\delta(\text{ppm})$ 163,95 (1C, $\text{C}=\text{O}$ lactone), 155,13 (1C, $\text{NC}=\text{O}$), 150,07 (1C, $\text{CH}=\text{CHC}=\text{O}$), 135,49 (1C, $\text{OCHCH}=\text{CH}$), 125,14 (1C, $\text{OCHCH}=\text{CH}$), 121,02 (1C, $\text{CHC}=\text{O}$), 82,58 (1C, CCH_3 Boc), 81,75 (1C, OCH central), 79,75 (1C, OCH lactone), 70,83 (1C, COH), 59,04 (1C, OCH_2), 42,25 (1C, NCH_2), 39,43 (1C, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$), 35,92 (1C, NCH_2CH_2), 31,32 (1C, OCH_2CH_2), 28,41 (3C, CCH_3 Boc), 21,79 (1C, CH_2CH_3), 18,08 (6C, CHCH_3 TIPS), 12,03 (3C, CHCH_3 TIPS), 11,10 (1C, CH_2CH_3)

HRMS : m/z calculé : 576,3327 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, mesuré : 576,3330

$[\alpha]_D^{20}$: +86,3 ($c=1,1$, DCM)

Rf : 0,10 (30 % AcOEt/cyclohexane)



RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) : $\delta(\text{ppm})$ 7,09 (dd, $J=10,0$ Hz, $J=5,2$ Hz, 1H ; $\text{CH}=\text{CHC}=\text{O}$), 6,02 (dd, $J=15,6$ Hz, $J=5,5$ Hz, 1H ; $\text{OCHCH}=\text{CH}$), 5,97 (dd, $J=10,0$ Hz, $J=1,2$ Hz, 1H ; $\text{CHC}=\text{O}$), 5,85 (dd, $J=15,6$ Hz, $J=1,2$ Hz, 1H ; $\text{OCHCH}=\text{CH}$), 5,06 (ddd, $J=5,5$ Hz, $J=4,0$ Hz, $J=1,2$ Hz, 1H ; OCH lactone), 4,27 (s, 1H ; $\text{C}^{\text{IV}}\text{OH}$), 3,96-3,91 (m, 2H ; 1NCH_2 , OCH central), 3,74-3,66 (m, 2H ; OCH_2), 3,63-3,59 (m, 1H ; 1NCH_2), 2,61-2,53 (m, 1H ; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$), 1,95-1,83 (m, 2H ; $1\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $1\text{NCH}_2\text{CH}_2$), 1,73-1,67 (m, 1H ; $1\text{OCH}_2\text{CH}_2$), 1,67-1,55 (m, 2H ; $1\text{CH}_2\text{CH}_3$, $1\text{NCH}_2\text{CH}_2$), 1,49 (s, 9H ; NBoc), 1,47-1,38 (m, 1H ; $1\text{CH}_3\text{CH}_2$), 0,94 (t, $J=7,6$ Hz, 3H ; CH_2CH_3)

RMN ^{13}C (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) : $\delta(\text{ppm})$ 163,83 (1C, $\text{C}=\text{O}$ lactone), 156,03 (1C, $\text{NC}=\text{O}$), 151,04 (1C, $\text{CH}=\text{CHC}=\text{O}$), 137,17 (1C, $\text{OCHCH}=\text{CH}$), 126,08 (1C, $\text{OCHCH}=\text{CH}$), 121,23 (1C, $\text{CHC}=\text{O}$), 83,99 (1C, OCH central), 81,75 (1C, CCH_3 Boc), 80,69 (1C, OCH lactone), 71,16 (1C, COH), 59,50 (1C, OCH_2), 42,66 (1C, NCH_2), 39,97 (1C, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$), 36,33 (1C, NCH_2CH_2), 31,33 (1C, OCH_2CH_2), 28,40 (3C, CCH_3 Boc), 22,23 (1C, CH_2CH_3), 11,23 (1C, CH_2CH_3)

HRMS : m/z calculé : 420,1993 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, mesuré : 420,1970

Rf : 0,38 (80 % AcOEt/cyclohexane)

Bibliographie

Bibliographie

- (1) Boutayeb, S.; Zakkouri, F. Z.; Aitelhaj, M.; Mesmoudi, M.; Boutayeb, A.; Boutayeb, W.; Mrabti, H.; Errihani, H. *Pathol. Biol.* **2012**, *60*, 229–233.
- (2) Usui, T.; Marriott, G.; Inagaki, M.; Swarup, G.; Osada, H. *J. Biochem.* **1999**, *125*, 960–965.
- (3) Tunac, J. B.; Graham, B. D.; Dobson, W. E. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1595–1600.
- (4) Stampwala, S. S.; Bunge, R. H.; Hurley, T. R.; Willmer, N. E.; Brankiewicz, A. J.; Steinman, C. E.; Smitka, T. A.; French, J. C. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1601–1605.
- (5) Leopold, W. R.; Shillis, J. L.; Mertus, A. E.; Nelson, J. M.; Roberts, B. J.; Jackson, R. C. *Cancer Res.* **1984**, *44*, 1928–1932.
- (6) Lewy, D. S.; Gauss, C.-M.; Soenen, D. R.; Boger, D. L. *Curr. Med. Chem* **2002**, *9*, 2005–2032.
- (7) Theobald, B.; Bonness, K.; Musiyenko, A.; Andrews, J. F.; Urban, G.; Huang, X.; Dean, N. M.; Honkanen, R. E. *Mol. Cancer Res.* **2013**, *11*, 845–855.
- (8) Faulkner, N. E.; Lane, B. R.; Bock, P. J.; Markovitz, D. M. *J. Virol.* **2003**, *77*, 2276–2281.
- (9) Buck, S. B.; Hardouin, C.; Ichikawa, S.; Soenen, D. R.; Gauss, C.-M.; Hwang, I.; Swingle, M. R.; Bonness, K. M.; Honkanen, R. E.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15694–15695.
- (10) de Jong, R. S.; Mulder, N. H.; Uges, D. R.; Sleijfer, D. T.; Höppener, F. J. P.; Groen, H. J. M.; Willemse, P. H. B.; van der Graaf, W. T. A.; de Vries, E. G. E. *Br. J. Cancer* **1999**, *79*, 882–887.
- (11) Fushimi, S.; Nishikawa, S.; Shimazu, A.; Seto, H. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1019–1025.
- (12) Fushimi, S.; Furihata, K.; Seto, H. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1026–1036.
- (13) Ozasa, T.; Suzuki, K.; Sasamata, M.; Tanaka, K.; Kobori, M.; Kadota, S.; Nagai, K.; Saito, T.; Watanabe, S.; Iwanami, M. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1331–1338.
- (14) Teruya, T.; Simizu, S.; Kanoh, N.; Osada, H. *FEBS Lett.* **2005**, *579*, 2463–2468.
- (15) Kohama, T.; Enokita, R.; Okazaki, T.; Miyaoka, H.; Torikata, A.; Inukai, M.; Kaneko, I.; Kagasaki, T.; Sakaida, Y.; Satoh, A.; Shiraishi, A. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1503–1511.
- (16) Kohama, T.; Nakamura, T.; Kinoshita, T.; Kaneko, I.; Shiraishi, A. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1512–1519.
- (17) Shibata, T.; Kurihara, S.; Oikawa, T.; Ohkawa, N.; Shimazaki, N.; Sasagawa, K.; Kobayashi, T.; Kohama, T.; Asai, F.; Shiraishi, A.; Sugimura, Y. *J. Antibiot.* **1995**, *48*,

- 1518–1520.
- (18) Kohama, T.; Katayama, T.; Inukai, M.; Maeda, H.; Shiraishi, A. *Microbiol. Immunol.* **1994**, *38*, 741–745.
- (19) Kohama, T.; Maeda, H.; Sakai, J. I.; Shiraishi, A.; Yamashita, K. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 91–94.
- (20) Kawada, M.; Kawatsu, M.; Masuda, T.; Ohba, S.; Amemiya, M.; Kohama, T.; Ishizuka, M.; Takeuchi, T. *Int. Immunopharmacol.* **2003**, *3*, 179–188.
- (21) Boger, D. L.; Ichikawa, S.; Zhong, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4161–4167.
- (22) Shimada, K.; Kaburagi, Y.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4048–4049.
- (23) Wang, Y. G.; Takeyama, R.; Kobayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3320–3323.
- (24) Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3667–3670.
- (25) Trost, B. M.; Biannic, B.; Brindle, C. S.; Keefe, B. M. O.; Hunter, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11594–11597.
- (26) Wang, Y.-G.; Kobayashi, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4615–4618.
- (27) Trost, B. M.; Frederiksen, M. U.; Papillon, J. P. N.; Harrington, P. E.; Shin, S.; Shireman, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3666–3667.
- (28) Druais, V.; Hall, M. J.; Corsi, C.; Wendeborn, S. V.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 935–938.
- (29) Druais, V.; Hall, M. J.; Corsi, C.; Wendeborn, S. V.; Meyer, C.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6358–6375.
- (30) Fujii, K.; Maki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 733–736.
- (31) Miyashita, K.; Ikejiri, M.; Kawasaki, H.; Maemura, S.; Imanishi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8238–8243.
- (32) Miyashita, K.; Tsunemi, T.; Hosokawa, T.; Ikejiri, M.; Imanishi, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3829–3833.
- (33) Miyashita, K.; Tsunemi, T.; Hosokawa, T.; Ikejiri, M.; Imanishi, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5360–5370.
- (34) Reddy, Y. K.; Falck, J. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 969–971.
- (35) König, C. M.; Gebhardt, B.; Schleth, C.; Dauber, M.; Koert, U. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2728–2731.
- (36) Moise, J.; Sonawane, R. P.; Corsi, C.; Wendeborn, S. V.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. *Synlett* **2008**, 2617–2620.
- (37) Esumi, T.; Okamoto, N.; Hatakeyama, S. *Chem. Commun.* **2002**, 3042–3043.

Bibliographie

- (38) Shibahara, S.; Fujino, M.; Tashiro, Y.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2139–2142.
- (39) Shibahara, S.; Fujino, M.; Tashiro, Y.; Okamoto, N.; Esumi, T.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Synthesis (Stuttg.)* **2009**, 2935–2953.
- (40) Sarkar, S. M.; Wanzala, E. N.; Shibahara, S.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Chem. Commun.* **2009**, 5907–5909.
- (41) Greszler, S. N.; Malinowski, J. T.; Johnson, J. S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3206–3209.
- (42) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934–1939.
- (43) Panek, J. S.; Jain, N. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2747–2756.
- (44) Boger, D. L.; Hikota, M.; Lewis, B. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1748–1753.
- (45) Wichterle, O. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1947**, *12*, 292–304.
- (46) Kirby, G. W. *Chem. Soc. Rev.* **1977**, *6*, 1–24.
- (47) Vogt, P. F.; Miller, M. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1317–1348.
- (48) Kresze, G.; Firl, J.; Zimmer, H.; Wollnik, U. *Tetrahedron* **1964**, *20*, 1605–1611.
- (49) Kresze, G.; Ascherl, B.; Braun, H.; Felber, H. *Org. Prep. Proced. Int.* **1987**, *19*, 329–426.
- (50) Boysen, M. M. K. *Carbohydrates - Tools for Stereoselective Synthesis*; Boysen, M. M. K., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2013.
- (51) Weinreb, S. M.; Staib, R. R. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3087–3128.
- (52) Calvet, G.; Dussaussois, M.; Blanchard, N.; Kouklovsky, C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2449–2451.
- (53) Calvet, G.; Guillot, R.; Blanchard, N.; Kouklovsky, C. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4395–4401.
- (54) Boger, D. L.; Patel, M.; Takusagawa, F. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1911–1916.
- (55) Leach, A. G.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5192–5200.
- (56) Sasaki, T.; Eguchi, S.; Ishii, T.; Yamada, H. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 4273–4275.
- (57) Galvani, G.; Lett, R.; Kouklovsky, C. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15604–15614.
- (58) Pous, J.; Courant, T.; Bernadat, G.; Iorga, B. I.; Blanchard, F.; Masson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11950–11953.
- (59) McDougal, P. G.; Rico, J. G.; Oh, Y.-I.; Condon, B. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388–3390.
- (60) Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769–3772.
- (61) Ramirez, F.; Desai, N. B.; McKelvie, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1745–1747.
- (62) Yin, L.; Liebscher, J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 133–173.

Bibliographie

- (63) Li, J. J.; Gribble, G. W. In *Palladium in heterocyclic chemistry — A guide for the synthetic chemist*; Elsevier Science Ltd: Oxford, UK, 2000; pp 1–33.
- (64) Galvani, G. Approche de Synthèse de la Leustroducsine B via une Réaction de Nitroso Diels-Alder Asymétrique et Etude de la Réactivité d'Oxazines-1,2, Université Paris-Sud, 2009.
- (65) Minato, A.; Suzuki, K.; Tamao, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1257–1258.
- (66) Molander, G. A.; Figueroa, R. *Aldrichim. Acta* **2005**, *38*, 49–56.
- (67) Molander, G. A.; Yokoyama, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2493–2498.
- (68) Molander, G. A.; Felix, L. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3950–3956.
- (69) Louie, J.; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609–3612.
- (70) Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348–1350.
- (71) Boyd, D. R.; Sharma, N. D.; Kaik, M.; Bell, M.; Berberian, M. V.; McIntyre, P. B. A.; Kelly, B.; Hardacre, C.; Stevenson, P. J.; Allen, C. C. R. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2455–2465.
- (72) Reddy, C. R. V.; Urgaonkar, S.; Verkade, J. G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4427–4430.
- (73) Soorukram, D.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3686–3689.
- (74) Soorukram, D.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1021–1023.
- (75) Ding, Y.; Wang, W.; Liu, Z. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1996**, *118*, 113–116.
- (76) Kerr, W. J.; Lindsay, D. M.; Patel, V. K.; Rajamanickam, M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10131–10135.
- (77) Sellars, J. D.; Steel, P. G. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5170–5180.
- (78) Cieslikiewicz, M.; Bouet, A.; Jugé, S.; Toffano, M.; Bayardon, J.; West, C.; Lewinski, K.; Gillaizeau, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1101–1106.
- (79) Whitehead, A. Multivalent activation in temporary phosphate tethers: A new tether for small molecule synthesis, University of Kansas, 2007.
- (80) Calogeropoulou, T.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2295–2299.
- (81) Danishefsky, S.; Kitahara, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *11*, 7807–7808.
- (82) Kouklovsky, C.; Pouilhès, A.; Langlois, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6672–6679.
- (83) Lichtenthaler, F. W. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 607–649.
- (84) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651–1660.
- (85) José Cano, M.; Bouanou, H.; Tapia, R.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Chahboun, R.; Alvarez-Manzaneda, E. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9196–9204.

Bibliographie

- (86) Kondoh, A.; Aoki, T.; Terada, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3528–3531.
- (87) Kurihara, T.; Santo, K.; Harusawa, S.; Yoneda, R. *Chem. Pharm. Bull* **1987**, *35*, 4777–4788.
- (88) Neuhaus, C. M.; Liniger, M.; Stieger, M.; Altmann, K.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5866–5870.
- (89) Venkatesham, A.; Nagaiah, K. *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, *23*, 1186–1197.
- (90) Ishiyama, H.; Takemura, T.; Tsuda, M.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4583–4594.
- (91) Nitsch, H.; Kresze, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 760.
- (92) Sabuni, M.; Kresze, G.; Braun, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5377–5380.
- (93) Felber, H.; Kresze, G.; Prewo, R.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1137–1146.
- (94) Braun, H.; Charles, R.; Kresze, G.; Sabuni, M.; Winkler, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 1129–1130.
- (95) Braun, H.; Felber, H.; Kresze, G.; Schmidtchen, F. P.; Prewo, R.; Vasella, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 261–268.
- (96) Hall, A.; Bailey, P. D.; Rees, D. C.; Rosair, G. M.; Wightman, R. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 329–342.
- (97) Wang, Y.-C.; Lu, T.-M.; Elango, S.; Lin, C.-K.; Tsai, C.-T.; Yan, T.-H. *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 691–695.
- (98) Defoin, A.; Fritz, H.; Schmidlin, C.; Streith, J. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 554–569.
- (99) Kirby, G. W.; Nazeer, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6173–6174.
- (100) Miller, A.; Procter, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1041–1042.
- (101) Brouillard-Poichet, A.; Defoin, A.; Streith, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7061–7064.
- (102) Gouverneur, V.; Ghosez, L. *Tetrahedron Asymmetry* **1990**, *1*, 363–366.
- (103) Ritter, A. R.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4602–4611.
- (104) Gouverneur, V.; Dive, G.; Ghosez, L. *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, *2*, 1173–1176.
- (105) Martin, S. F.; Hartmann, M.; Josey, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3583–3586.
- (106) Ding, X.; Ukaji, Y.; Fujinami, S.; Inomata, K. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 582–583.
- (107) Sakai, H.; Ding, X.; Yoshida, T.; Fujinami, S.; Ukaji, Y.; Inomata, K. *Heterocycles* **2008**, *76*, 1285–1300.
- (108) Zuman, P.; Shah, B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1621–1641.
- (109) Trisler, J. C.; Deland, P. H.; Goodgame, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3125–3128.
- (110) Flower, K. R.; Lightfoot, A. P.; Wan, H.; Whiting, A. *Chem. Commun.* **2001**, 1812–

- 1813.
- (111) Flower, K. R.; Lightfoot, A. P.; Wan, H.; Whiting, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2058–2064.
- (112) Howard, J. A. K.; Ilyashenko, G.; Sparkes, H. A.; Whiting, A. *Dalt. Trans.* **2007**, 2108–2111.
- (113) Chow, C. P.; Shea, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3678–3679.
- (114) Lightfoot, A. P.; Pritchard, R. G.; Wan, H.; Warren, J. E.; Whiting, A. *Chem. Commun.* **2002**, 2072–2073.
- (115) Yamamoto, Y.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4128–4129.
- (116) Jana, C. K.; Grimme, S.; Studer, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9078–9084.
- (117) Maji, B.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15957–15963.
- (118) Yamamoto, Y.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7082–7085.
- (119) Sancibrao, P.; Gori, D.; Kouklovsky, C.; Vincent, G. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5557–5560.
- (120) Wurtz, A. *C. r. hebd. séances Acad. sci.* **1872**, *74*, 1361–1367.
- (121) Halton, B. *Chem. New Zeal.* **2014**, *78*, 41–47.
- (122) Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920–1923.
- (123) Heathcock, C. H.; Buse, C. T.; Kleschick, W. A.; Pirrung, M. C.; Sohn, J. E.; Lampe, J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1066–1081.
- (124) Brown, H. C.; Dhar, R. K.; Bakshi, R. K.; Pandiarajan, P. K.; Singaram, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3441–3442.
- (125) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503–7509.
- (126) Reetz, M. T.; Kessler, K.; Jung, A. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4327–4336.
- (127) Mahrwald, R. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095–1120.
- (128) Kobayashi, S.; Fujishita, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1990**, *19*, 1455–1458.
- (129) Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Shiina, I.; Mukaiyama, T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1761–1772.
- (130) Evans, D. A.; Kozlowski, M. C.; Burgey, C. S.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7893–7894.
- (131) Evans, D. A.; Bartoli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129.
- (132) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. In *Topics in Stereochemistry*; Allinger, N. L., Eliel, E. L., Wilen, S. H., Eds.; Hoboken, NJ, USA, 1982; Vol. 13, pp 1–115.
- (133) Danda, H.; Hansen, M. M.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 173–181.
- (134) Walker, M. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5747–5750.

Bibliographie

- (135) Evans, D. A.; Bender, S. L.; Morris, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506–2526.
- (136) Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6141–6144.
- (137) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737–1739.
- (138) Bock, M. G.; Dipardo, R. M.; Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Boger, J. S.; Freidinger, R. M.; Veber, D. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 109–110.
- (139) Evans, D. A.; Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7151–7157.
- (140) Evans, D. A.; Ng, H. P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2229–2232.
- (141) Fowles, G. W. A.; Rice, D. A.; Wilkins, J. D. *J. Chem. Soc.* **1971**, 1920–1923.
- (142) Crimmins, M. T.; Chaudhary, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 775–777.
- (143) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chaudhary, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894–902.
- (144) Oppolzer, W.; Blagg, J.; Rodriguez, I.; Walther, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2767–2772.
- (145) Masamune, S.; Choy, W.; Kerdesky, F. A. J.; Imperiali, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1566–1568.
- (146) Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4151–4157.
- (147) Masamune, S. In *Organic Synthesis Today and Tomorrow*; Trost, B. M., Hutchinson, C. R., Eds.; Elsevier: New York, 1981; pp 197–215.
- (148) Paterson, I.; Lister, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 585–588.
- (149) Paterson, I.; Goodman, J. M.; Lister, M. A.; Schumann, R. C.; McClure, C. K.; Norcross, R. D. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4663–4684.
- (150) Trost, B. M.; Ito, H.; Silcoff, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3367–3368.
- (151) Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Yoshikawa, N.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1539–1542.
- (152) Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386–7387.
- (153) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798–6799.
- (154) Nelson, S. G.; Peelen, T. J.; Wan, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9742–9743.
- (155) Nelson, S. G.; Wan, Z. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1883–1886.
- (156) Journet, M.; Cai, D.; DiMichele, L. M.; Larsen, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6427–6428.
- (157) Hu, M.; Li, J.; Yao, S. Q. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5529–5531.
- (158) McKenon, M. J.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568–3571.
- (159) Cernerud, M.; Skrinning, A.; Bérghère, I.; Moberg, C. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 3437–3441.

Bibliographie

- (160) Nelson, S. G.; Mills, P. M. *Org. Synth.* **2005**, *82*, 170.
- (161) Nelson, S. G.; Kim, B.-K.; Peelen, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9318–9319.
- (162) Crane, E. A.; Zabawa, T. P.; Farmer, R. L.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9112–9115.
- (163) Frøyen, P. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1995**, *102*, 253–259.
- (164) Chaudhuri, S.; MacDougall, J.; Peters, J.; Ramsbottom, J. Creatine-fatty acids. CA 2577439, 2007.
- (165) Wang, S.; Zhu, Y. *Langmuir* **2009**, *25*, 13448–13455.
- (166) Almen, T.; Andersson, S.; Wistrand, L.-G.; Golman, K.; Antonsen, O.; Fossheim, R.; Wiggen, U. N.; Wikstrom, H.; Klingstedt, T.; Luenbach, I.; Berg, A.; Dugstad, H. Iodinated X-ray contrast media. US 6310243, 2001.
- (167) Ji, A.; Wolberg, M.; Hummel, W.; Wandrey, C.; Müller, M. *Chem. Commun.* **2001**, 57–58.
- (168) Sabitha, G.; Gopal, P.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20*, 1493–1499.
- (169) Shen, X.; Wasmuth, A. S.; Zhao, J.; Zhu, C.; Nelson, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7438–7439.
- (170) Hutchinson, J. H.; Roppe, J. R.; Parr, T. A.; Seiders, T. J. Inhibitors of 5-lipoxygenase. WO2011109679, 2011.
- (171) Lu, H.-H.; Raja, A.; Franke, R.; Landsberg, D.; Sasse, F.; Kalesse, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13549–13552.
- (172) Barbier, J.; Gerth, K.; Jansen, R.; Kirschning, A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8298–8307.
- (173) Dayaker, G.; Durand, T.; Balas, L. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2879–2887.
- (174) Underwood, B. S.; Tanuwidjaja, J.; Ng, S.-S.; Jamison, T. F. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5205–5220.
- (175) Bian, C.; Yan, R.; Yu, X. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2982–2991.
- (176) Trost, B. M.; Rudd, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4763–4776.
- (177) Huang, W.; Zheng, P.; Zhang, Z.; Liu, R.; Chen, Z.; Zhou, X. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6845–6848.
- (178) Imagawa, H.; Saijo, H.; Yamaguchi, H.; Maekawa, K.; Kurisaki, T.; Yamamoto, H.; Nishizawa, M.; Oda, M.; Kabura, M.; Nagahama, M.; Sakurai, J.; Kubo, M.; Nakai, M.; Makino, K.; Ogata, M.; Takahashi, H.; Fukuyama, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2089–2093.
- (179) Jayasinghe, S.; Venukadasula, P. K. M.; Hanson, P. R. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 122–125.

Bibliographie

- (180) Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048–6050.
- (181) Nicolaou, K. C.; Wang, J.; Tang, Y.; Botta, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11350–11363.
- (182) Knochel, P.; Janakiram Rao, C. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 29–48.
- (183) Murakami, T.; Furusawa, K. *Synthesis (Stuttg.)* **2004**, 1566–1572.
- (184) Betancort, J. M.; García, C.; Walsh, P. J. *Synlett* **2004**, 749–760.
- (185) Li, H.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6538–6539.
- (186) Hu, D. X.; Clift, M. D.; Lazarski, K. E.; Thomson, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1799–1804.
- (187) Lecomte, V.; Stéphan, E.; Jaouen, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3463–3465.
- (188) Lecomte, V.; Stéphan, E.; Le Bideau, F.; Jaouen, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2169–2176.
- (189) Marcantoni, E.; Sambri, L. In *Comprehensive Organic Synthesis: Second Edition*; Knochel, P., Molander, G. A., Eds.; Elsevier Ltd.: Amsterdam, Netherlands, 2014; Vol. 1, pp 267–277.
- (190) Yamashita, S.; Iso, K.; Kitajima, K.; Himuro, M.; Hirama, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2408–2425.
- (191) Dimitrov, V.; Kostova, K.; Genov, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6787–6790.
- (192) Bates, R. W.; Kasinathan, S. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3088–3092.
- (193) Yu, Q.; Ma, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 1596–1601.
- (194) Lawhorn, B. G.; Boga, S. B.; Wolkenberg, S. E.; Colby, D. A.; Gauss, C.-M.; Swingle, M. R.; Amable, L.; Honkanen, R. E.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16720–16732.
- (195) Williams, D. R.; Gladen, P. T.; Pinchman, J. R. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5474–5493.
- (196) Shi, Y.; Wulff, W. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5122–5124.
- (197) Pullin, R. D. C.; Sellars, J. D.; Steel, P. G. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3201–3206.
- (198) Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A.; Guarna, A.; De Sarlo, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3351–3354.
- (199) Cesario, C.; Tardibono, L. P. J.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 448–451.
- (200) Yamamura, S.; Toda, M.; Hirata, Y. *Org. Synth.* **1973**, *53*, 86–89.
- (201) Keck, G. E.; Fleming, S.; Nickell, D.; Weider, P. *Synth. Commun.* **1979**, *9*, 281–286.
- (202) Dias, D. A.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3694–3697.
- (203) Cicchi, S.; Bonanni, M.; Cardona, F.; Revuelta, J.; Goti, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1773–1776.

Bibliographie

- (204) Sancibrao, P. Cycloadditions de nitroso Diels-Alder asymétriques et régiosélectives : une nouvelle voie synthétique d'hétérospirocycles, Université Paris-Sud, 2012.
- (205) Szostak, M.; Spain, M.; Procter, D. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3049–3059.
- (206) Guthrie, D. B.; Geib, S. J.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 115–122.
- (207) Maruoka, K.; Itoh, T.; Sakurai, M.; Nonoshita, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3588–3597.
- (208) Yadav, J. S.; Sreenivas, M.; Srinivas Reddy, A.; Subba Reddy, B. V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8307–8310.
- (209) Iyengar, R.; Schildknegt, K.; Morton, M.; Aubé, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10645–10652.
- (210) Labarre-Lainé, J.; Beniazza, R.; Desvergnès, V.; Landais, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4706–4709.
- (211) Stadtmüller, H.; Vaupel, A.; Tucker, C. E.; Stiedemann, T.; Knochel, P. *Chem. - A Eur. J.* **1996**, *2*, 1204–1220.
- (212) Aldrich. (S)-(+)-2-Amino-3-methyl-1-butanol
<http://www.sigmaaldrich.com/spectra/fnmr/FNMR002401.PDF> (accessed Jul 28, 2016).

Titre : Une approche vers la synthèse des leustroducsines par réaction de nitroso Diels-Alder

Mots clés : synthèse, molécules naturelles, chimie organique

Résumé : Les leustroducsines sont des molécules naturelles issues de la bactérie *Streptomyces Platensis*. Elles ont montré des activités antifongiques, antibactériennes et antitumorales, les rendant intéressantes pour des études thérapeutiques.

Notre équipe s'intéresse à la synthèse de ces composés et notre analyse rétrosynthétique montre que les leustroducsines peuvent s'obtenir par couplage entre trois fragments : un fragment lactone, un fragment dérivé du cyclohexane et un fragment central de type dihydrooxazinone. Nous proposons également une synthèse flexible puisque les trois fragments peuvent être couplés dans différents ordres et la coupure de la liaison N-O peut se faire avant ou après l'addition du fragment lactone. Ceci offre donc de nombreuses solutions de repli.

La synthèse de la dihydrooxazinone passe par une réaction de nitroso Diels-Alder régio- et stéréosélective. Nous avons envisagé deux

groupements précurseurs de cétone : un bromure de vinyle ou un phosphate d'énol. Dans le premier cas, nous n'avons pas réussi à obtenir la cétone contrairement au deuxième cas, où nous sommes parvenus à former la dihydrooxazinone. La stéréosélectivité a été contrôlée (86 % ee) lors de la réaction de nitroso Diels-Alder par l'emploi du réactif de Wightman, un dérivé nitroso chiral.

Quant au fragment lactone, les deux centres asymétriques ont été introduits de manière originale par une cycloaddition [2+2] entre un cétène et un aldéhyde en présence du catalyseur de Nelson chiral. L'ouverture du cycloadduit par de l'acétate de *t*-butyle suivie d'une lactonisation et déshydratation en milieu acide conduit au fragment lactone avec 90 % ee.

Le couplage entre les deux fragments a été réalisé après transformation préalable du fragment lactone en dérivé de lithium avec 46 % de rendement. La réaction de coupure de la liaison N-O est actuellement à l'étude.

Title: An approach towards the synthesis of leustroducsins *via* a nitroso Diels-Alder reaction

Keywords: synthesis, natural products, organic chemistry

Abstract: Leustroducsins are natural products produced by bacteria called *Streptomyces Platensis*. They have shown antifungal, antibacterial as well as antitumoral activities, which make them interesting for therapeutic studies.

Our team is interested in the synthesis of these compounds and our retrosynthetic analysis shows that leustroducsins can be obtained by a coupling between three fragments: a lactone fragment, a cyclohexane moiety and a dihydrooxazinone type central fragment. We also suggest a flexible synthesis since we can couple the three fragments in different orders and cleavage of the N-O bond can be achieved before or after addition of the lactone fragment. Hence we have many alternative solutions.

The dihydrooxazinone is obtained by a regio- and stereoselective nitroso Diels-Alder reaction. We thought of two ketone precursors:

vinyl bromide or enol phosphate. In the first case, we did not succeed in forming the ketone contrary to the second case, in which we obtained the dihydrooxazinone. Stereoselectivity was controlled (86 % ee) during nitroso Diels-Alder reaction thanks to the Wightman's reagent, a chiral nitroso compound.

Regarding the lactone fragment, the two stereocenters were introduced *via* an original [2+2] cycloaddition between a ketene and an aldehyde in the presence of the chiral Nelson's catalyst. Opening of the cycloadduct by *t*-butyl acetate followed by lactonisation and dehydration in acidic conditions leads to the lactone fragment with 90 % ee.

Coupling of the two fragments was performed after a prior change of the lactone fragment into a lithium derivative with 46 % yield. We are now studying the cleavage of the N-O bond.