



HAL
open science

Vers la première synthèse totale de la kidamycine :
développement d'une stratégie de synthèse convergente
et innovante, et mise au point d'une réaction
d'aryl-C-glycosylation stéréospécifique

Thibaud Mabit

► To cite this version:

Thibaud Mabit. Vers la première synthèse totale de la kidamycine : développement d'une stratégie de synthèse convergente et innovante, et mise au point d'une réaction d'aryl-C-glycosylation stéréospécifique. Chimie organique. Le Mans Université, 2018. Français. NNT : 2018LEMA1023 . tel-02426185

HAL Id: tel-02426185

<https://theses.hal.science/tel-02426185>

Submitted on 2 Jan 2020

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.

THESE DE DOCTORAT DE

LE MANS UNIVERSITE
COMUE UNIVERSITE BRETAGNE LOIRE

ECOLE DOCTORALE N° 596
Matière Molécules et Matériaux
Spécialité : « *Chimie Moléculaire et Macromoléculaire* »

Par

Thibaud MABIT

Vers la première synthèse totale de la kidamycine

Développement d'une stratégie de synthèse convergente et innovante, et mise au point d'une réaction d'aryl-C-glycosylation stéréospécifique.

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 17 octobre 2018

Unités de recherche : IMMM, UMR CNRS 6283, Le Mans Université, Le Mans
CEISAM, UMR CNRS 6230, Université de Nantes, Nantes

Thèse N° : 2018LEMA1023

Rapporteurs avant soutenance :

Philippe COMPAIN, Professeur, Université de Strasbourg
Erwan POUPON, Professeur, Université Paris-Sud

Composition du Jury :

Présidente :

Janick ARDISSON, Professeur, Université Paris-Descartes

Examineurs :

Jacques LEBRETON, Professeur, Université de Nantes
Joanna WENCEL-DELORD, Chargée de Recherches,
Université de Strasbourg

Directeur de thèse :

Gilles DUJARDIN, Directeur de recherches, Le Mans
Université

Co-directeur de thèse :

Sylvain COLLET, Professeur, Université de Nantes

Co-encadrant de thèse :

Arnaud MARTEL, Professeur, Le Mans Université

*À mon grand-père, papy Narcisse,
qui aura su faire naître en moi cette petite étincelle,
ce goût d'apprendre et de comprendre les choses.*

*« Dans l'esprit populaire, l'activité scientifique est une entreprise
purement rationnelle d'où est bannie toute émotion, [...],
pourtant le scientifique, tout autant que l'artiste, est sensible à la beauté de la Nature. »*

Trinh Xuan Thuan, Le Chaos et l'Harmonie

REMERCIEMENTS

Les travaux présentés dans ce document ont été réalisés dans les laboratoires IMMM (Institut des Molécules et Matériaux du Mans) de Le Mans Université et CEISAM (Chimie Et Interdisciplinarité, Synthèse, Molécules, Modélisation) de l'Université de Nantes, dirigés respectivement par **Dr. Jean-Marc GRENECHE** puis **Pr. Laurent FONTAINE** et **Dr. Bruno BUJOLI** puis **Pr. Jean-Michel BOULER** que je remercie pour m'avoir accueilli au sein de leurs unités.

J'adresse mes sincères remerciements aux membres du jury **Pr. Janick ARDISSON**, **Dr. Joanna WENCEL-DELORD**, **Pr. Philippe COMPAIN** et **Pr. Erwan POUPON** qui ont accepté de lire ce manuscrit et de juger ce travail thèse.

Je remercie l'**Agence Nationale de la Recherche** qui a financé le projet KidamySyn (ANR-14-CE06-0008-01).

Je remercie également tous les membres ayant travaillé au sein du projet KidamySyn, et notamment **Frédéric LEGROS**, véritable Stakhanov de l'IMMM, qui mérite tout notre respect, et bien plus de gratitude et de reconnaissance que je ne pourrais lui en donner.

Je tiens à remercier très chaleureusement **Dr. Gilles DUJARDIN**, **Pr. Arnaud MARTEL**, **Pr. Sylvain COLLET** et **Pr. Jacques LEBRETON** pour m'avoir encadré, conseillé et soutenu tout au long de cette thèse. Pour m'avoir laissé prendre des initiatives et avoir cru en moi. Je les remercie de m'avoir laissé mener cette thèse sans me brider quitte à devoir rédiger, corriger et préparer la soutenance dans des délais très courts ! Leur confiance m'aura permis un plein épanouissement.

Je remercie tout naturellement les membres des équipes d'analyses des laboratoires IMMM, **Emmanuelle MEBOLD**, **Patricia GANGNERY**, **Corentin JACQUEMMOZ**, et CEISAM **Laurence ARZEL**, **Isabelle LOUVET**, **Julie HEMEZ** et **Virginie SILVESTRE**.

Je remercie également **Pr. Jean-Yves LE QUESTEL**, **Pr. Denis JACQUEMIN**, **Dr. Cloé AZARIAS** pour tous les conseils avisés concernant les études théoriques, pour avoir accepté de laisser des chimistes organiciens effleurer le monde quantique.

Je souhaite également remercier tous les membres permanents et non-permanents des équipes MSO de l'IMMM et Symbiose du CEISAM. La politique voudrait que je cite ici tous les noms mais personne ne lira vraiment ces remerciements (et je manque de place sur cette page) !

Viennent à présent les remerciements personnels, ceux qui font sourire, ou pleurer, certainement plus difficiles à écrire que les précédents...

Je m'en voudrais de ne pas citer dans ces remerciements la créatrice de la bouillabaisse à l'accent méridional, égérie des arènes de Nice, **ma chère Lolo**, qui aura mis du temps à comprendre que je ne souhaite pas manger chez elle.

Naturellement je profiterai de cette page pour remercier le sultan du swing, le brother-in-arms permanent, passionné (et passionnant) de chimie. Distillation sur sodium/benzo de bonne humeur et de bons conseils. Thank you **Fabrice**, keep in touch!

Je ne remercie pas **Kévin**, qui aurait pu nuire à ma thèse !

Je remercie **René COTY**, un homme trop peu (re)connu.

Je remercie **Nico**, **Leila** et **Max** pour cette colocation entre personnes agréables et contentes de vivre ensemble.

Je remercie la **femme du chef** (et leurs enfants), pour ses invitations « spontanées », son hospitalité, sa bonne humeur et les très bons moments partagés.

Je remercie très chaleureusement **Sylvain** (*alias* le chef). Tu auras su au fil de ces quelques années devenir bien plus qu'un chef, un véritable ami. Toujours de bonne humeur, de bons et sages conseils, toujours bienveillant et à l'écoute, présent et disponible. C'est un honneur d'avoir quelqu'un comme toi parmi mes proches. **ありがとう**

Aymeric... « *Ab amicis honesta petamus* ». Bon, ça par exemple ça ne veut pas rien dire, et ça résume assez bien la situation ! Dans le cas présent, cette locution pourrait se terminer par « ... tout ». Ton nom pourrait figurer sur ~~le panthéon~~ la couverture de ce manuscrit à côté du mien. Sans fausse humilité (N.D.L.R. : Ahahah), que serait ce document si tu n'avais pas été là ? Je vais manquer de place sur cette page pour exprimer tout le bien que je pense de toi, mais pour le coup je ne vois aucun inconvénient à prendre beaucoup de place pour ce remerciement. La preuve, je m'autorise à revenir à la ligne sans raison. Et même à effectuer un saut de page !

Aymeric, je te remercie pour tout, que ce soit au laboratoire ou en dehors. Dans le genre ami on ne peut pas rêver mieux que toi. Tu es un peu le Golden Retriever de l'amitié, la bave en moins (quoi que). Bien que tu sois un vrai noob dans les activités d'intérêt, tu es une personne en or, la personne la plus gentille que je connaisse (même plus qu'Axel). Tu es véritablement cultivé, un puit de connaissances scientifiques, politiques et littéraires. C'est un honneur d'avoir quelqu'un comme toi parmi mes proches (pas de jaloux). Tu fais sans aucun doute partie du meilleur (ou du mieux... je ne sais jamais) que cette thèse m'ait apporté. (Pour t'éviter tout problème je remercie également **Khaoula**). Merci potto !

Amandine, évidemment tu as ta place dans mes remerciements ! Comment fais-tu pour me supporter ? (C'est certainement parce que je suis docteur !) Merci d'avoir été là pour me soutenir et me faire rigoler (on va dire que tu es un peu drôle) quand j'en avais besoin. Plus que 9 ans à attendre... :) Un jour quand on relira ce petit paragraphe ça nous amusera. Merci pour tout ton amour et ton soutien... Merci d'être là petit chat.

Je remercie **RockStar Games** pour les heures passées à s'évader dans le Mont Chiliad aux côtés de koukoupitaine. *INAPHNKWRT*

Axel... Je pourrais écrire une thèse sur toi, bien que cette thèse serait écrite à base de mots fleuris. Ca fait 8 ans que nos chemins se sont croisés. On aura vécu les mêmes galères, et on aura bravé ça tous les deux ! Joe les bons plans... Pour rien au monde je ne changerai la moindre seconde de ces moments que nous avons passés ensemble. Juste pour te frustrer je n'écrirai rien de plus sur toi dans cette thèse... (Nous avons un carnet pour ça). Tu vois, contrairement à celui d'Aymeric, ton paragraphe est écrit juste avant celui de ma famille. (Mais bon... lui il a deux paragraphes !).

Maman, Papa, Claire et Fabien, je n'ai rien de plus à ajouter que je vous aime du plus profond de mon cœur. Et que notre famille compte et comptera toujours plus que tout !

LISTE DES ABREVIATIONS

acac	:	acétylacétonato	kcal	:	kilocalorie
ACP	:	protéine transporteuse d'acyle	kDa	:	kilodalton
ADN	:	acide désoxyribonucléique	KS	:	kétosynthase
app.	:	apparent	<i>m</i> CPBA	:	acide <i>meta</i> -chloroperbenzoïque
ARN	:	acide ribonucléique	mg	:	milligramme
AT	:	acyltransférase	mL	:	millilitre
BAIB	:	<i>bis</i> -acétoxyiodobenzène	mmol	:	millimole
Boc	:	<i>tert</i> -butylcarbamate	mol	:	mole
Br	:	large (« <i>broad</i> »)	MOM	:	méthoxyméthyle
BV	:	orbitale la plus basse vacante	NBS	:	<i>N</i> -bromosuccinimide
CCM	:	chromatographie sur couche mince	NIS	:	<i>N</i> -iodosuccinimide
conv.	:	conversion	NMO	:	oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
d	:	doublet	NOE	:	effet Overhauser nucléaire
DBU	:	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène	PCM	:	modèle du continuum polarisable
DDQ	:	2,3-Dichloro-5,6-dicyano- 1,4-benzoquinone	PKS	:	polykétide synthase
DE50	:	dose efficace 50	q	:	quadruplet
DIAD	:	diisopropyl azodicarboxylate	quint	:	quintuplet
DL50	:	dose létale 50	Rdt	:	rendement
DMP	:	périodinane de Dess-Martin	RMN	:	résonance magnétique nucléaire
DMSO	:	diméthylsulfoxyde	RX	:	rayons X
ET	:	état de transition	t	:	triplet
g	:	gramme	TBAF	:	fluorure de tétrabutylammonium
HO	:	orbitale la plus haute occupée	TBS	:	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyl
Hz	:	hertz	TIPS	:	<i>tri</i> -isopropylsilyl
IBX	:	acide 2-iodoxybenzoïque	TMS	:	<i>tri</i> -méthylsilyl
			UV	:	ultra-violet

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION – PROJET KIDAMYSYN	1
CHAPITRE I - LES PLURAMYCINES : STRUCTURE, BIOSYNTHESE, ACTIVITE BIOLOGIQUE ET VOIES DE DEGRADATION	3
1) BIOSYNTHESE DES PLURAMYCINES	4
2) ACTIVITE BIOLOGIQUE	8
3) DEGRADATIONS DES PLURAMYCINES.....	11
BIBLIOGRAPHIE.....	13
CHAPITRE II - SYNTHSE DE PLURAMYCINES (OU ANALOGUES) BIS-C-GLYCOSYLES	14
1) APPROCHE DE McDONALD – SYNTHSE D’UN INTERMEDIAIRE AVANCE DE LA KIDAMYCINE	14
2) APPROCHE DE MARTIN – SYNTHSE DE L’ISOKIDAMYCINE	20
3) APPROCHE DE SUZUKI – SYNTHSE DE LA SAPTOMYCINE.....	26
4) BILAN DES STRATEGIES PRECEDENTES ET DEVELOPPEMENT D’UNE NOUVELLE STRATEGIE	30
BIBLIOGRAPHIE	34
CHAPITRE III - CONSTRUCTION DU TETRACYCLE ABCD	35
1) CLASSIFICATION DES STRATEGIES – ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	35
a) <i>Type 1 – Construction in fine du cycle D, approche CBA > DCBA</i>	35
b) <i>Type 2 – Construction in fine du cycle A, approche DCB > DCBA</i>	37
c) <i>Type 3 – Construction in fine du cycle B, approche DC > DCBA</i>	40
2) APPLICATION DE LA STRATEGIE DIELS-ALDER A LA SYNTHSE DE LA KIDAMYCINONE.....	41
3) PARTIE EXPERIMENTALE	52
CHAPITRE IV - ETUDE DE REACTIONS D’ARYL-C-GLYCOSYLATION DU BICYCLE DC	60
1) GLYCOSIDE ELECTROPHILE	61
2) GLYCOSYLATION METALCATALYSEE	63
a) <i>Synthèse et utilisation de glycal borylé en couplage de Suzuki</i>	64
b) <i>Synthèse et utilisation de glycal stannylé en couplage de Stille</i>	65
c) <i>Synthèse et utilisation de glycal zincique en couplage de Negishi</i>	66
d) <i>Synthèse et utilisation de glycals électrophiles</i>	66
e) <i>Couplage de Heck et réactions apparentées</i>	67
3) NOTRE STRATEGIE INITIALE POUR L’INTRODUCTION ET LA FONCTIONNALISATION DE LA VANCOSAMINE ET DE L’ANGOLOSAMINE	71
a) <i>Angolosamine : stratégie lactone</i>	74
b) <i>Vancosamine : stratégie couplage de Stille/transfert d’hydrure intramoléculaire</i>	77
4) DEVELOPPEMENT D’UNE NOUVELLE STRATEGIE PAR COUPLAGE DE HECK	80
a) <i>Analyse de la littérature et étude théorique</i>	80
b) <i>Etude expérimentale</i>	86
5) APPLICATION DE LA STRATEGIE HECK À LA SYNTHSE DE LA KIDAMYCINE	97
a) <i>Stratégie Heck : introduction de l’angolosamine</i>	98
b) <i>Stratégie Heck : introduction de la vancosamine</i>	100
6) PARTIE EXPERIMENTALE	103
a) <i>Stratégie initiale</i>	103
b) <i>Etude théorique</i>	107
c) <i>Résultats expérimentaux</i>	111
CHAPITRE V - AMENAGEMENTS FONCTIONNELS DES UNITES GLYCOSIDIQUES.....	127
1) AMENAGEMENT DE L’ANGOLOSAMINE.....	127
2) AMENAGEMENT DE LA VANCOSAMINE	132
a) <i>Bibliographie</i>	132
b) <i>Résultats</i>	134
3) PARTIE EXPERIMENTALE	136

CONCLUSION ET PERSPECTIVES	140
ANNEXE I – INFORMATIONS GENERALES – PARTIE EXPERIMENTALE	143
ANNEXE II – LIGANDS	144
ANNEXE III – MATRICE DE COORDONNEES. ETUDE THEORIQUE DE LA REACTION DE HECK	145
ANNEXE IV – SPECTRES RMN NOESY, METHODOLOGIE HECK	150

INTRODUCTION – PROJET KIDAMYSYN

La synthèse totale, véritable clé de voûte de la chimie organique, est une discipline exigeante et passionnante, qui suscite tant l'adulation que l'appréhension. Nobélisée en 1965 et en 1990, la *synthèse* (étymologiquement « mettre ensemble », du grec « *sun* -» signifiant « ensemble », et « *thesis* » signifiant « poser ») consiste à construire des édifices moléculaires complexes à partir de fragments simples et directement disponibles.

De nombreuses raisons peuvent pousser les chimistes à se tourner vers la synthèse totale. Historiquement, les objectifs de cette discipline sont la détermination structurale, la production de molécules à faible biodisponibilité, la préparation de composés à activité biologique ou encore la compréhension de mécanismes biologiques. Cependant un tout autre aspect mérite d'être considéré.

Là où le mélomane appréciera la complexité d'une symphonie de Beethoven ou la justesse d'une grille d'accord de blues, là où un œil initié admirera l'originalité de Dali ou la précision de Rembrandt, le chimiste contempera la complexité, la justesse, l'originalité et la précision d'une synthèse totale de Woodward, de Corey ou de Baran. Cette science a su au fil des années s'élever au véritable rang d'art. La finalité dans l'élaboration et la réalisation d'une synthèse totale peut donc être, à l'image d'une peinture ou une musique, purement et simplement la création et l'inspiration.

Le progrès dans ce domaine réside aujourd'hui dans l'élaboration de stratégies de synthèses totales efficaces, élégantes et innovantes et respectant un cahier des charges qui a évolué avec l'essor de la chimie verte et l'application de ses principes. Ainsi, deux points fondamentaux sont étroitement liés l'un à l'autre : (1) le développement de nouvelles méthodologies, (2) la synthèse d'édifices moléculaires complexes jusqu'alors jamais ou peu synthétisés. En effet, le développement d'une nouvelle méthodologie peut permettre d'accéder à une molécule difficilement accessible auparavant par l'utilisation de réactions connues de la littérature, et parallèlement, l'analyse raisonnée de la structure d'une molécule peut amener au développement d'une méthodologie de synthèse *ad hoc*.

Dans cette démarche, le projet KidamySyn (ANR-14-CE06-0008-01) a fait l'objet d'un soutien de l'Agence Nationale pour la Recherche en 2014. Basé sur un programme collaboratif, ce projet réunit 3 équipes de synthèse sur le périmètre des régions Bretagne et Pays de la Loire :

- CEISAM, UMR CNRS 6230, Université de Nantes, Nantes
- IMMM, UMR CNRS 6283, Le Mans Université, Le Mans
- ISCR, UMR CNRS 6226, Université de Rennes 1, Rennes

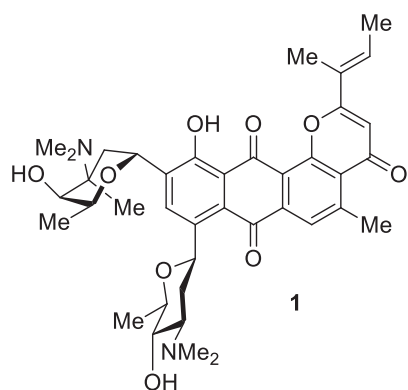


Figure 1 – Structure de la kidamycine

L'objectif de ce projet initié en octobre 2014 consiste à réaliser la première synthèse totale de la kidamycine suivant une stratégie convergente applicable à la synthèse d'autres membres de cette famille de molécules. Ce doctorat a été effectué en 2 parties, tout d'abord 18 mois à l'IMMM au Mans, puis 18 mois au CEISAM à Nantes.

La première partie de ce manuscrit est consacrée à une étude bibliographique concernant la kidamycine **1** et la famille des pluramycines dont elle fait partie. Ainsi, la structure générale, la biosynthèse, l'activité biologique et les différentes voies de dégradation des pluramycines sont exposées dans le premier chapitre. Le second chapitre présente un état de l'art concernant la synthèse des pluramycines. Le développement de notre stratégie découle directement de l'analyse critique des résultats décrits dans la littérature.

La seconde partie de cette thèse traite de la stratégie développée au sein du projet KidamySyn. Ainsi le chapitre 3 aborde la synthèse de la kidamycinone, aglycone de la kidamycine. Les chapitres 4 et 5 présentent le développement d'une méthodologie efficace de formation de liens aryl-C-glycosidiques suivi des premières études de fonctionnalisation en unités aminosucres présentes sur notre cible.

CHAPITRE I - LES PLURAMYCINES : STRUCTURE, BIOSYNTHESE, ACTIVITE BIOLOGIQUE ET VOIES DE DEGRADATION

C'est en 1974, lors de la mise au point d'une classification des antibiotiques selon leur structure chimique,¹ que J. Bérdy a introduit pour la première fois la famille des Pluramycines. Appartenant aux antibiotiques de type anthraquinone, elles sont toutes construites sur la base d'un tétracycle 4H-anthra[1,2,-b]pyran-4,7,12-trione. (**Figure 2**) Depuis la première extraction de pluramycine à partir de *Streptomyces pluricolorescens* par l'équipe de Maeda et Umezawa en 1956² et la première synthèse totale de la kidamycinone par Hauser et Rhee en 1979,³ le nombre de composés isolés, décrits et synthétisés n'a cessé d'augmenter. La diversité observée chez les pluramycines classiques repose principalement sur la nature des substituants sur les carbones C2 et C10. Le centre C5 est quant à lui, toujours méthylé et les centres C8 et C10 sont (sauf dans le cas de l'akinomycine) C-glycosylés par des désoxy-aminosucres.

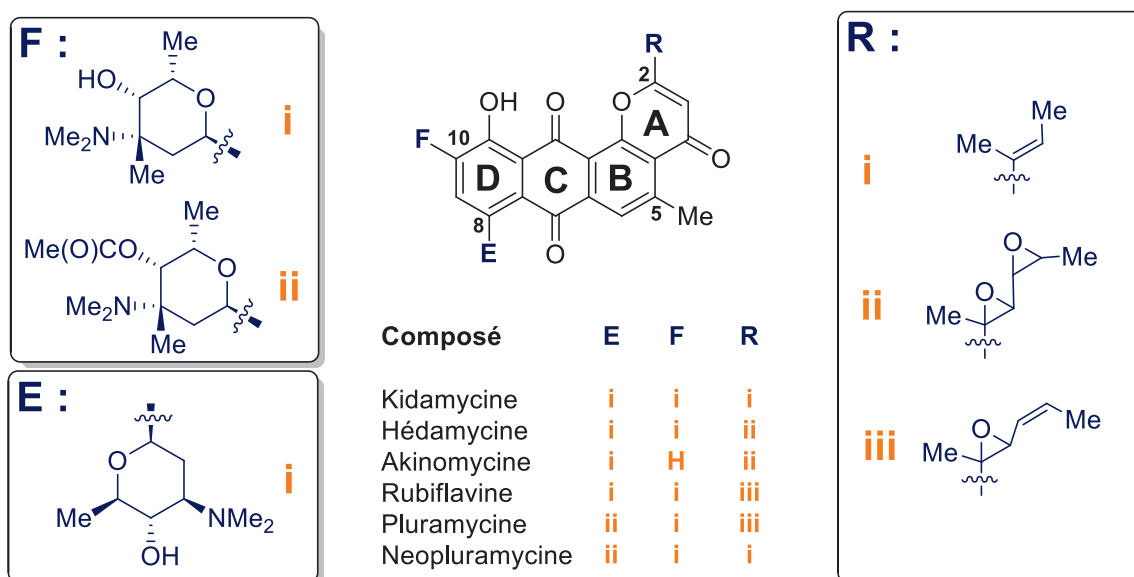


Figure 2 - Différentes structures de pluramycines

Aujourd'hui, le terme pluramycine a été généralisé et peut être utilisé pour décrire de nombreuses structures appartenant à ce groupe de composés :

- les pluramycines « au sens strict » pourvues de 2 unités sucre,
- les pluramycinones, aglycones tétracycliques (ABCD) des composés précédents,
- par extension, les molécules de la famille des altromycines, structures légèrement différentes où le centre C5 porte un monosaccharide, le centre C8 porte un atome d'hydrogène et le centre C10 porte un disaccharide.

¹ J. Bérdy, *Adv. Appl. Microbiol.* **1974**, 309-406

² T. Maeda, T. Takeuchi, K. Nitta, K. Yagishita, R. Utahara, T. Osato, M. Ueda, S. Kondo, Y. Okami, H. Umezawa, *J. Antibiot. Ser. A.*, **1956**, 9, 75-81

³ F. M. Hauser, R. P. Rhee, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 1628-1629

Quel que soit le type de pluramycine, le substituant en C2 peut correspondre à une chaîne de type « 1-méthylpropènyle » ou à un motif de type « 1-méthylpentadiényle » mono ou bis époxydé.

Le substituant en position C8 (cycle E) correspond à l'angolosamine. Ce 2,3,6-désoxy-3-aminosucrose, présent sous sa forme d'anomère β , se présente dans une conformation chaise avec tous les substituants en position équatoriale. (*Figure 3*)

Le substituant en position C10 (cycle F) correspond à la *N,N*-diméthylvancosamine. Ce motif, présent sous sa forme d'anomère α , se présente également dans une conformation chaise. Les études structurales par RMN et diffraction des rayons X ont montré que dans cette conformation, le substituant aromatique en C1 se retrouve en position axiale.⁴ Afin de minimiser les contraintes, cette conformation chaise se révèle très aplatie. (*Figure 3*)

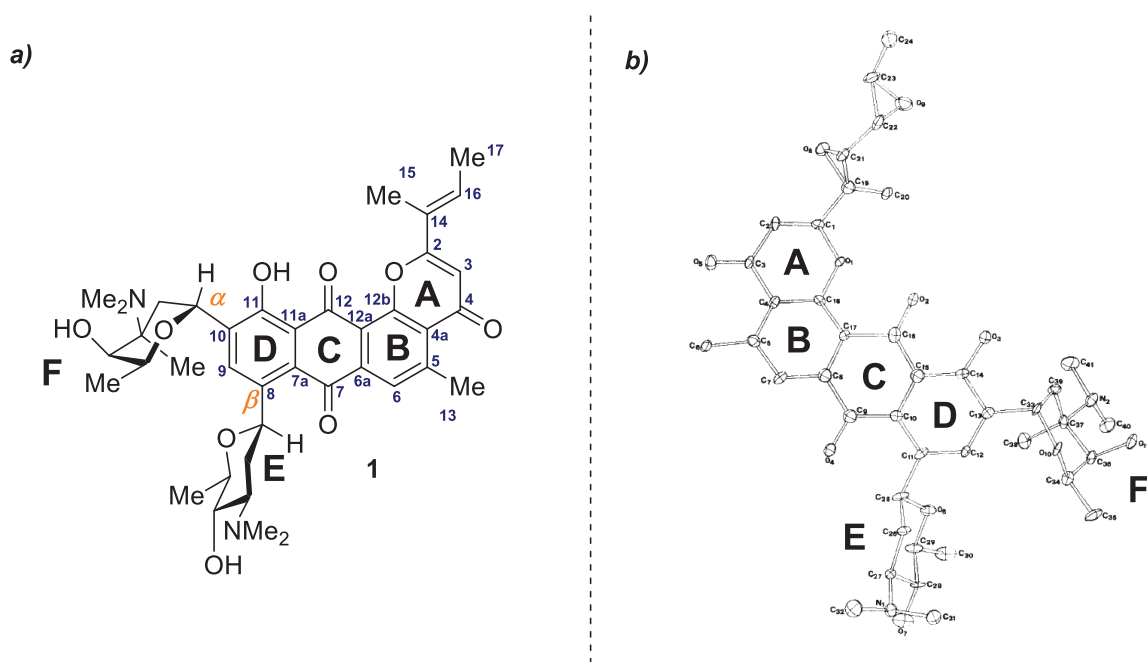


Figure 3 – a) Kidamycine portant les deux unités sucres en conformation chaise. b) Structure cristalline de l'hédamycine obtenue par diffraction des rayons X (Séquin et al.).⁴

Bien que la pluramycine A ait été la première pluramycine isolée, la molécule la plus étudiée par les biologistes et les biochimistes, en raison de sa plus grande activité biologique, est l'hédamycine (*Figure 3b*). Les aspects biosynthèses et activité biologique seront donc développés à partir de cette molécule comme représentante de cette famille.

1) Biosynthèse des pluramycines

Les pluramycines sont des métabolites secondaires issus de bactéries et appartenant à la famille des polycétides. Leur biosynthèse est assurée par des complexes enzymatiques appelés PKS (en

⁴ M. Zehnder, U. Séquin, H. Nadig, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2525-2533

anglais « *polyketides synthases* ») selon des processus semblables à la biosynthèse des acides gras. Les PKS sont principalement divisés en 2 sous-familles⁵ :

- *Type 1* : PKS retrouvés dans les plantes, champignons et bactéries, constitué de complexes d'enzymes multifonctionnelles de taille importante (chaque enzyme pouvant faire plusieurs centaines de kDa).
- *Type 2* : PKS uniquement retrouvés dans les bactéries, constitués de complexes d'enzymes plus petites, monofonctionnelles.

Les pluramycines sont issues des PKS de type 2. Les produits formés par cette famille d'enzymes sont de manière générale des dérivés polycycliques oxygénés (phénols, quinones, etc...). Ces structures proviennent de cyclisations/aromatisations successives de polycétones par des réactions de type Claisen. Les PKS sont construits suivant un même schéma général⁶ attribuant des fonctions particulières à des domaines distincts de la macrostructure (**Figure 4**) :



Figure 4 – Schéma des domaines généraux des PKS

Au cours de l'élongation, des modifications peuvent avoir lieu sur la chaîne structurale, et dans ce cas, les domaines impliqués seront : kétosynthase(KS)-acyltransférase(AT)-[déshydratase-enoylréductase-kétoréductase]-protéine transporteuse d'acyle(ACP). Dans le cas le plus simple, sans modification structurale, l'élongation suivra ce chemin réactionnel un certain nombre de fois (**Figure 5**) :

⁵ B. Shen, *Top. Curr. Chem.* **2000**, 209, 1-51

⁶ M. Santelli dans *Chimie bioorganique*, Eds. Lavoisier Paris, **2012**, 290-297

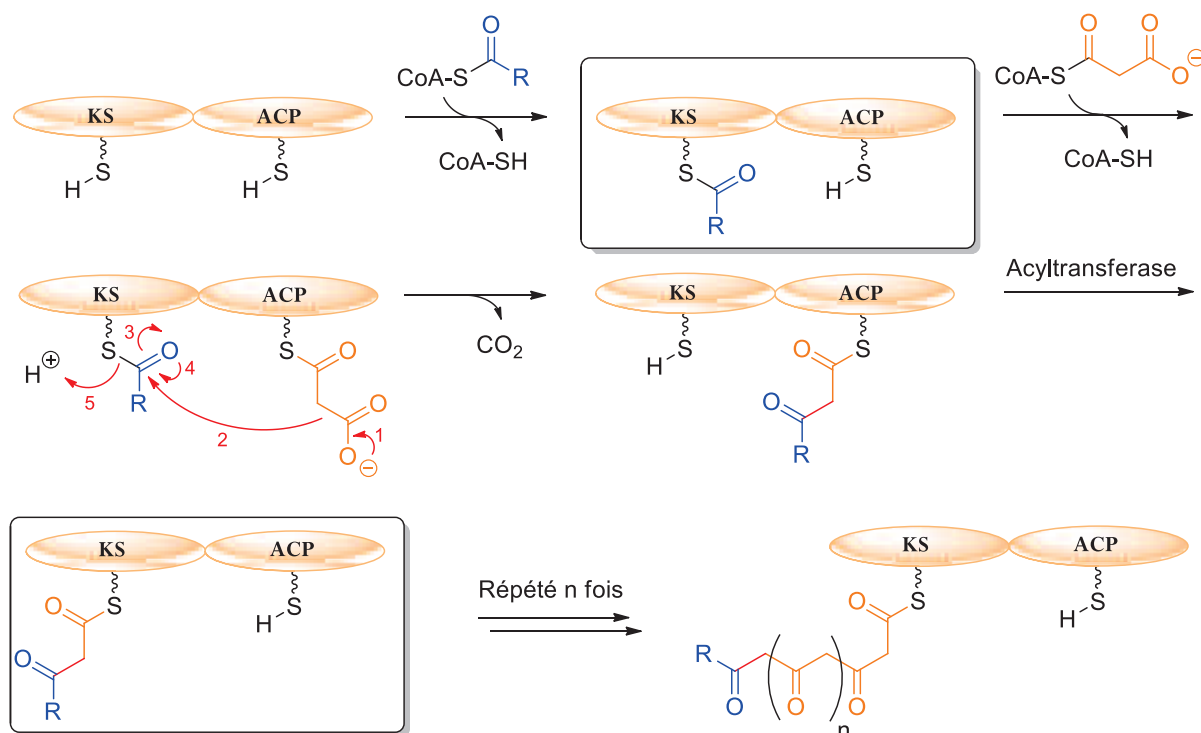


Figure 5. - Elongation de la chaîne par PKS

En suivant ce schéma général, on remarque que la diversité au sein des structures sera apportée par la première unité greffée au domaine KS (ici un acyl portant un groupement R) et d'éventuelles modifications apportées à la chaîne carbonée avant l'action de l'acyltransférase à chaque itération. Une fois le squelette carboné formé, une thioestérase viendra rompre la liaison thioéther entre la kétosynthase et le précurseur de la molécule désirée, qui subira ensuite les derniers arrangements structuraux (cyclisations, aromatisations, oxydations, ...).

La biosynthèse du squelette des pluramycines suit ce schéma général simplifié. Les principales particularités de la construction de ces composés résident dans les étapes de cyclisation, fonctionnalisation du polycycle et de la chaîne latérale, ainsi que dans la formation et l'introduction des unités glycosidiques. La biosynthèse proposée de l'hédamycinone est présentée ci-dessous à titre d'exemple:⁷ (*Schéma 1*)

⁷ (a) T. Bililign, C.-G. Hyun, J. S. Williams, A. M. Ciszny, J. S. Thorson, *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 959-969. (b) A. Das, C. Khosla, *Chem. Biol.* **2009**, *42*, 1197-1207.

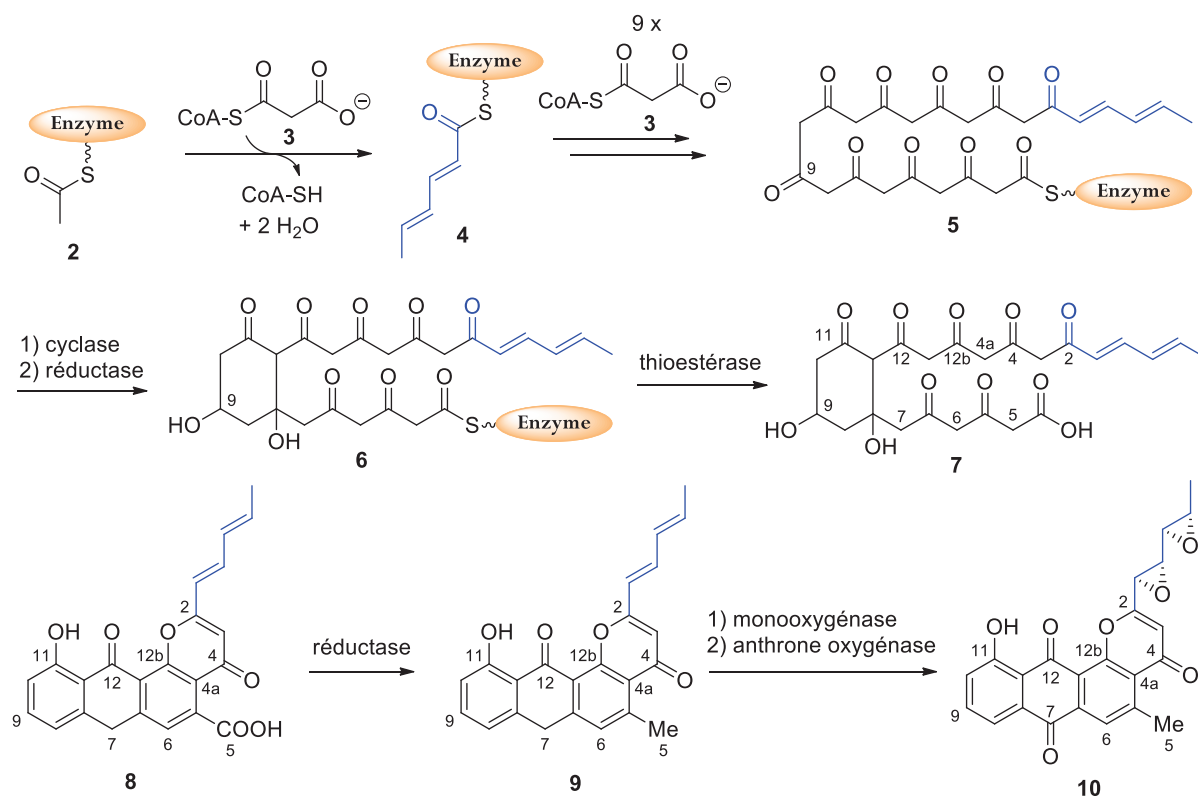


Schéma 1. - Biosynthèse de l'hédamycinone

La biosynthèse commence par l'introduction d'un précurseur insaturé de la future chaîne latérale. Ainsi, une entité diénique est liée à l'enzyme avant l'élongation du squelette carboné. 9 unités malonates **3** sont alors introduites pour former la charpente de l'hédamycinone. Le premier cycle est formé avant libération de la structure polycétonique de l'enzyme par une thioestérase. Les autres cycles sont alors fermés successivement pour obtenir **8**. L'acide carboxylique en C5 sera alors réduit, la chaîne latérale bis-époxydée puis le squelette carboné oxydé sous forme d'anthraquinone. L'aglycone **10** pourra alors subir les deux réactions successives de glycosylation.

Le mécanisme d'introduction des unités C-glycosidiques sur des plateformes aromatiques reste à ce jour assez peu décrit dans le domaine de la biosynthèse. Il est connu que ces réactions sont assurées par des enzymes de type glycosyltransférases et peuvent faire intervenir deux mécanismes différents.⁸ (Figure 6)

⁸ A. Gutmann, B. Nidetsky, *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85*, 1865-1877

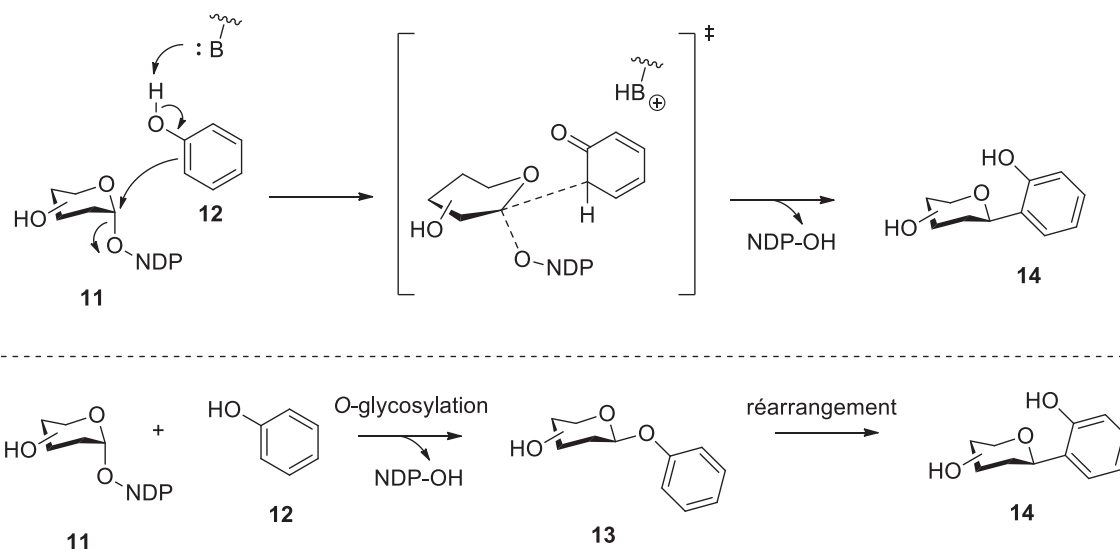


Figure 6. - Mécanismes de C-glycosylation enzymatique

Le premier mécanisme fait intervenir un site basique de l'enzyme qui pourra déprotoner le phénol et, par délocalisation électronique, faire intervenir l'atome de carbone en *ortho* comme site nucléophile. Le deuxième mécanisme invoqué fait intervenir une première O-glycosylation du phénol puis réarrangement O -> C pour introduire le sucre sur l'atome de carbone. Par le premier mécanisme, il est assez simple d'envisager des C-glycosylations en *ortho* et en *para* de motifs phénoliques. Le deuxième mécanisme proposé semble moins évident pour effectuer des glycosylations *para*, en raison de la distance entre les deux sites d'intérêt.

La biosynthèse des pluramycines peut donc être résumée de façon simplifiée :

- 1) Synthèse de la chaîne latérale (en position C2)
- 2) Elongation du squelette carboné
- 3) Cyclisations
- 4) Aménagements fonctionnels de l'aglycone et de la chaîne latérale
- 5) Glycosylations

2) Activité biologique

Dès les années 1970, l'activité biologique des pluramycines a été mise en évidence.⁹ Cette famille de molécules présente des activités antibiotiques et anti-cancéreuses intéressantes (particulièrement contre certains types de sarcomes et de carcinomes). La complexité structurale des pluramycines laisse envisager un mécanisme d'action élaboré. En effet, ces molécules peuvent être découpées en trois parties : les aminosucres, le motif anthrapyranone et la chaîne latérale en C2, toutes trois ayant un rôle à part entière dans les processus de reconnaissance et/ou d'activité biologique.

⁹ N. Kanda, M. Kono, K. Asano, *J. Antibiot.* **1972**, 553-556

Au cours des années 1990, le groupe de L. Hurley a étudié en profondeur le mode d'action des pluramycines à l'échelle moléculaire. Ainsi, une étude poussée par RMN couplée à une étude de modélisation moléculaire a permis de comprendre les interactions entre l'hédamycine et la double hélice de l'ADN.¹⁰ (*Figure 7*)

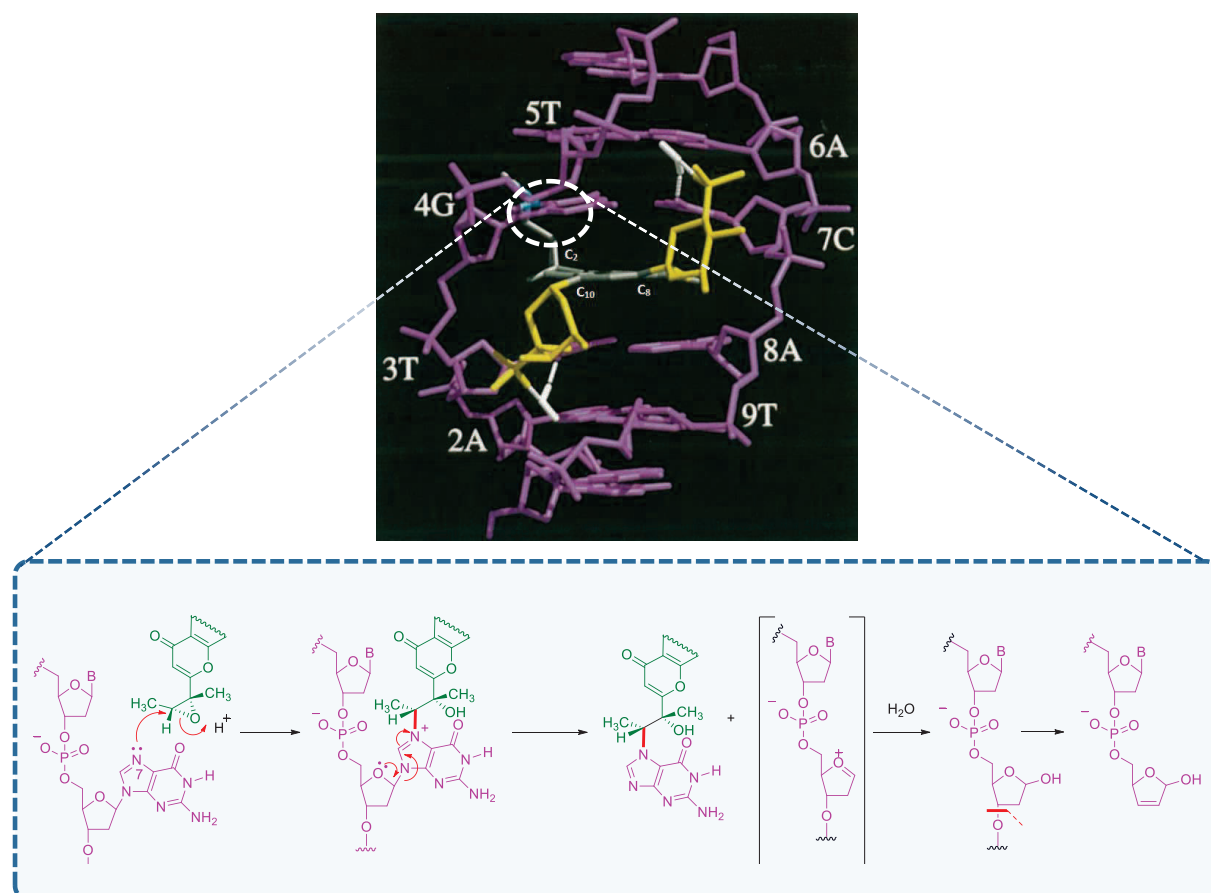


Figure 7. - Interactions entre l'hédamycine et l'ADN.¹⁰

Les pluramycines agissent sur l'ADN à la fois comme agents intercalants et comme agents alkylants. Le phénomène d'intercalation, assuré par le chromophore anthrapyranone, est possible grâce à la reconnaissance des aminosucres au niveau du petit sillon de l'ADN. Dans ce sens, l'altromycine B (portant des aminosucres en C5 et en C10) et l'hédamycine (pluramycine classique portant les sucres en C8 et C10) montrent une grande affinité pour des séquences d'ADN bien différenciées, preuve que la reconnaissance s'effectue par l'intermédiaire des glycosides. Comme le montre la *Figure 7*, une première interaction non covalente résulte de la complexation entre l'ADN et la pluramycine. Ce complexe est maintenu par des liaisons hydrogène entre les entités aminosucres (jaune) et les bases de l'ADN (violet) par l'intermédiaire de deux molécules d'eau (blanc).

La conformation adoptée par la pluramycine dans la double hélice de l'ADN est telle que la chaîne latérale en C2 se retrouve à proximité d'un motif guanine. Dans le cas où cette chaîne porte une (ou plusieurs) fonctions époxyde, la guanine pourra venir ouvrir l'époxyde (par son atome

¹⁰ (a) M. Hansen, S. Yun, L. Hurley, *Chem. Biol.* **1995**, 2, 229-240. (b) M. Hansen, L. Hurley, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 249-258.

d'azote N7) selon un mécanisme de type SN₂. Les adduits d'ADN guanine N7-alkylés sont bien connus dans la littérature pour être source de clivage du double brin par hydrolyse¹¹ et ce processus est invoqué pour expliquer la rupture du brin d'ADN en présence d'hédamycine.

Les conséquences de ces interactions moléculaires ont également été étudiées au niveau cellulaire. T. Beerman a décrit une remarquable activité de l'hédamycine, même à des concentrations subnanomolaires.¹² Ainsi, une IC₅₀ (concentration à laquelle la prolifération cellulaire est inhibée à 50%) de 0,04 nM pour des cellules HeLa a été observée. Ce phénomène a été expliqué en partie par une inhibition de la réplication de l'ADN, par l'activation de différentes protéines de contrôle (notamment p53, chk1, chk2), provoquant l'arrêt du cycle cellulaire en phases G1, G2 ou S, suivant la concentration d'hédamycine.

Il est très intéressant et complexe de relier le mode d'action au niveau moléculaire (intercalation et alkylation de l'ADN) aux conséquences directes sur le cycle cellulaire (inhibition de la réplication). En ce qui concerne l'activité de l'hédamycine, un premier début de réponse a été donné par l'équipe de F. Li en 2005.¹³ La protéine survivine pourrait apparaître comme le maillon manquant du mécanisme d'action des pluramycines. Survivine est une protéine découverte il y a une vingtaine d'années et qui est impliquée dans de nombreuses voies de régulation du cycle et de la mort cellulaire.¹⁴ Elle fait partie d'un complexe qui assure le bon déroulement de la mitose par régulation de la structure des chromosomes et du fuseau mitotique. En l'absence de facteurs de croissance, survivine semble aussi provoquer la transition G1/S et donc initier le développement cellulaire. Bien que le mécanisme ne soit pas encore élucidé, il a également été montré que la protéine survivine présentait une activité anti-apoptotique. De plus, survivine est strictement régulée dans les cellules saines mais exprimée de manière aberrante et indépendamment du cycle cellulaire dans les cellules tumorales. Le rôle de cette protéine semble être double : 1) Favoriser le développement cellulaire. 2) Inhiber la mort cellulaire. Cette protéine encore assez peu connue semble donc tenir un rôle pivot dans le cycle cellulaire et conjointement au développement de certains cancers, ce qui pourrait en faire une cible thérapeutique de choix.¹⁵

Dans son étude, l'équipe de F. Li s'est intéressée à une région du génome promotrice de la protéine survivine. La mutation de cette partie du génome diminuant considérablement la production de survivine, ils ont étudié les effets de l'hédamycine sur ce système. Ils ont ainsi observé que l'hédamycine venait se lier spécifiquement dans la région du génome promotrice de survivine, régulant ainsi son expression. Bien que le mode d'action soit certainement très complexe (survivine étant impliquée dans de nombreux autres processus cellulaires), cette étude apporte une première explication sur l'activité *in vivo* des pluramycines.

Bien que les pluramycines semblent présenter des activités biologiques très intéressantes, à de très faibles concentrations et avec un mode d'action original, ces agents n'ont à l'heure actuelle pas fait l'objet d'études cliniques car ils présentent de trop faibles index thérapeutiques.⁷ L'index

¹¹ K. S. Gates, *Chem. Res. Toxicol.* **2009**, *22*, 1747-1760

¹² Tu, L. C.; Melendy, T.; Beerman, T. A. *Mol. Cancer Ther.* **2004**, *3*, 577

¹³ J. Wu, X. Ling, D. Pan, P. Apontes, L. Song, P. Liang, D. C. Altieri, T. Beerman, F. Li. *J. Biol. Chem.* **2005**, *11*, 9745-9751

¹⁴ M. Romagnoli, C. Séveno, R. Bataille, S. Barillé-Nion, *Med. Sci. (Paris)*, **2008**, *24*, 821-827.

¹⁵ D. C. Altieri, *Mol. Cancer Ther.* **2006**, *3*, 478-482

thérapeutique correspondant au rapport DL50/DE50, soit la dose créant la mort chez 50% des individus sur la dose nécessaire pour produire les effets désirés chez 50% des individus. La faible biodisponibilité de ces composés peut aussi expliquer qu'aucune étude clinique ne soit actuellement menée autour de cette famille de molécules.

3) Dégradations des pluramycines

La structure particulière des pluramycines, nécessaire à l'activité biologique de ces dernières, apparaît également comme un frein à leur synthèse. En effet, bien que ces composés soient relativement stables sous forme solide et à l'abri de la lumière, de nombreuses voies de dégradations sont décrites, dans des conditions habituellement utilisées au laboratoire. La principale raison expliquant leur faible stabilité chimique réside dans la présence et la réactivité des unités glycosidiques.

A titre d'illustration, une voie de photodégradation est décrite dans la littérature par U. Séquin.¹⁶ (*Schéma 2*)

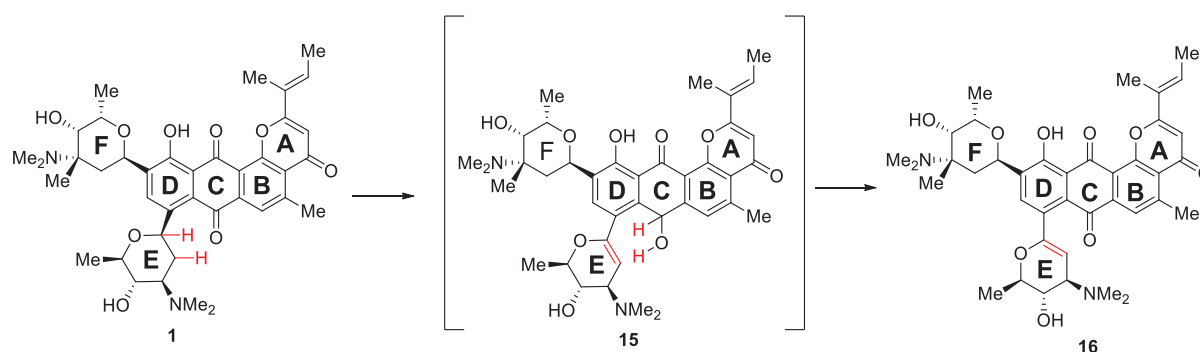


Schéma 2. - Photodégradation de la kidamycine.

Lorsque la kidamycine est mise en solution et soumise à des radiations UV et/ou visible, les deux atomes d'hydrogènes présents sur l'angolosamine (cycle E) peuvent agir comme réducteurs intramoléculaires de la quinone. Le cycle C sous forme d'hydroquinone est très rapidement réoxydé mais ce processus photochimique conduit au cycle E insaturé.

Les pluramycines se dégradent également en milieu oxydant.¹⁷ (*Schéma 3*)

¹⁶ A. Fredenhagen, U. Séquin, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 391-402

¹⁷ M. Furukawa, I. Hayakawa, G. Ohta, *Tetrahedron*, **1975**, 31, 2989-2995

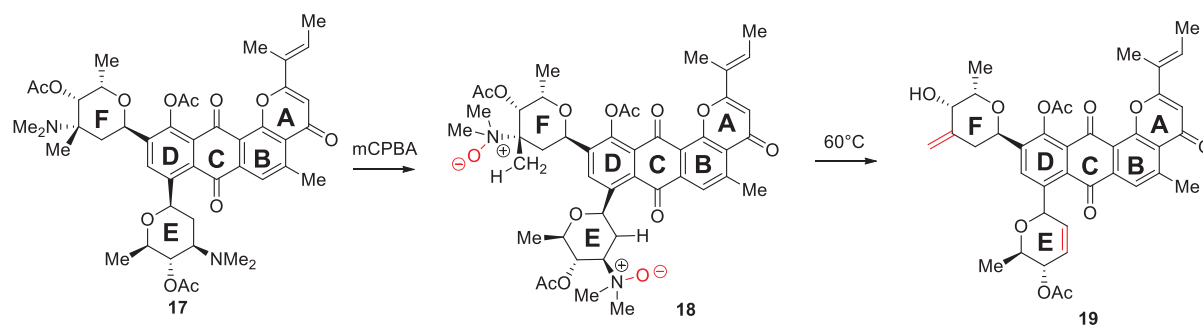


Schéma 3. - Dégradation de l'acétylkidamycine en milieu oxydant par élimination de Cope.

Mise en présence d'un agent oxydant (*m*CPBA), la kidamycine protégée sous forme peracétylée conduit au dérivé bis-*N*-oxyde qui subit deux éliminations de Cope pour former les alcènes sur les 2 unités glycosidiques.

Une troisième voie de dégradation est décrite en milieu acide par M. Furukawa.¹⁷ (**Schéma 4**)

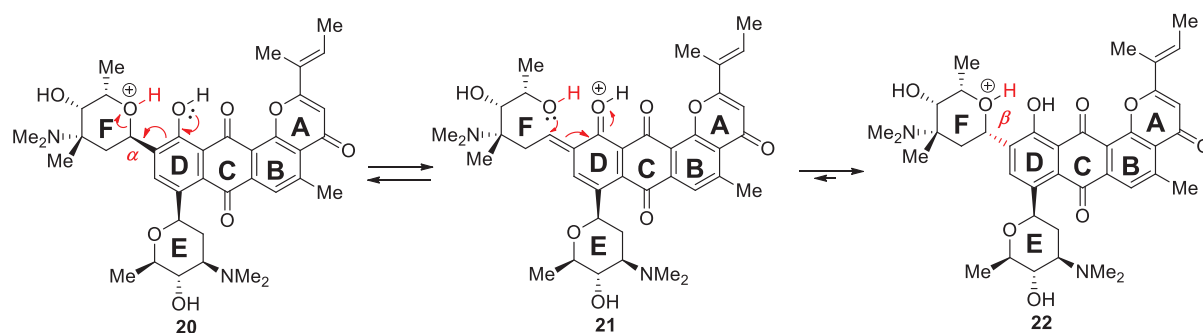


Schéma 4. - Epimérisation de la *N,N*-diméthylvancosamine en milieu acide.

Comme décrit au début de ce chapitre, l'unité *N,N*-diméthylvancosamine est naturellement présente sous sa forme d'anomère α dans les pluramycines. Cette forme est thermodynamiquement défavorisée car elle présente le tétracycle très encombrant dans une position axiale. Ainsi, en milieu acide, l'oxygène pyranique peut être protoné, ce qui entraîne une ouverture de la vancosamine, assisté par le phénol libre du cycle D, qui peut ensuite se refermer sous sa forme d'anomère β , thermodynamiquement favorisée. L'inversion de la configuration en position anomérique pour la sous-unité *N,N*-diméthylvancosamine semble avoir un impact direct sur la reconnaissance de la molécule par l'ADN. En effet, M. Furukawa a montré au cours de son étude que l'isokidamycine présentait une cytotoxicité 30 fois plus faible que la kidamycine naturelle.

Les pluramycines représentent ainsi une famille de molécules très intéressante, connue depuis plus de 60 ans, à la structure moléculaire complexe. Cette complexité structurale factrice d'instabilité chimique, conjuguée à des activités biologiques singulières et prometteuses, en font une cible de choix pour les chimistes de synthèse.

Bibliographie

- 1 J. Bérdy, *Adv. Appl. Microbiol.* **1974**, 309-406
- 2 T. Maeda, T. Takeuchi, K. Nitta, K. Yagishita, R. Utahara, T. Osato, M. Ueda, S. Kondo, Y. Okami, H. Umezawa, *J. Antibiot. Ser. A.*, **1956**, 9, 75-81
- 3 F. M. Hauser, R. P. Rhee, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 1628-1629
- 4 M. Zehnder, U. Séquin, H. Nadig, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2525-2533
- 5 B. Shen, *Top. Curr. Chem.* **2000**, 209, 1-51
- 6 M. Santelli dans *Chimie bioorganique*, Eds. Lavoisier Paris, **2012**, 290-297
- 7 (a) T. Bililign, C.-G. Hyun, J. S. Williams, A. M. Czisny, J. S. Thorson, *Chem. Biol.* **2004**, 11, 959-969. (b) A. Das, C. Khosla, *Chem. Biol.* **2009**, 42, 1197-1207.
- 8 A. Gutmann, B. Nidetsky, *Pure Appl. Chem.* **2013**, 85, 1865-1877
- 9 N. Kanda, M. Kono, K. Asano, *J. Antibiot.* **1972**, 553-556
- 10 (a) M. Hansen, S. Yun, L. Hurley, *Chem. Biol.* **1995**, 2, 229-240. (b) M. Hansen, L. Hurley, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 249-258.
- 11 K. S. Gates, *Chem. Res. Toxicol.* **2009**, 22, 1747-1760
- 12 Tu, L. C.; Melendy, T.; Beerman, T. A. *Mol. Cancer Ther.* **2004**, 3, 577
- 13 J. Wu, X. Ling, D. Pan, P. Apontes, L. Song, P. Liang, D. C. Altieri, T. Beerman, F. Li. *J. Biol. Chem.* **2005**, 11, 9745-9751
- 14 M. Romagnoli, C. Séveno, R. Bataille, S. Barillé-Nion, *Med. Sci. (Paris)*, **2008**, 24, 821-827.
- 15 D. C. Altieri, *Mol. Cancer. Ther.* **2006**, 3, 478-482
- 16 A. Fredenhagen, U. Séquin, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 391-402
- 17 M. Furukawa, I. Hayakawa, G. Ohta, *Tetrahedron*, **1975**, 31, 2989-2995

CHAPITRE II - SYNTHÈSE DE PLURAMYCINES (OU ANALOGUES) BIS-C-GLYCOSYLES

A ce jour, il n'existe aucune synthèse totale de pluramycine naturelle portant les deux liens aryl-C-glycosidiques *N,N*-diméthylvancosamine et angolosamine dans leurs configurations anomériques respectives α et β . Cependant, plusieurs équipes se sont intéressées à la synthèse de ces molécules. Il semble donc indispensable d'analyser les synthèses décrites à ce jour et de comprendre ce qui a tenu en échec ces équipes.

La première synthèse, développée par l'équipe de F. E. McDonald, concerne un intermédiaire de synthèse très avancé de la kidamycine portant les deux unités glycosidiques avec les anoméries α et β sans avoir pu aboutir à la molécule finale désirée.

La seconde synthèse, développée par l'équipe de S.F. Martin, concerne la synthèse de l'isokidamycine. Cette molécule non naturelle est à ce jour la molécule synthétisée la plus proche de la kidamycine, à la seule différence (mais cependant capitale) que la sous-unité vancosamine est reliée au tétracycle avec une anomérie β .

Enfin, la troisième synthèse développée dans ce chapitre concerne la synthèse de la saptomycine par K. Suzuki. Cette molécule de la famille des pluramycines diffère de la kidamycine par sa chaîne latérale en C2 ainsi que par l'anomérie en position vancosamine mais elle est à ce jour la seule pluramycine naturelle synthétisée en laboratoire.

Plusieurs conclusions pourront être tirées de ces synthèses, qui auront un impact majeur sur le développement de la stratégie que nous proposons dans le projet inter-équipes. Cette stratégie sera présentée à la fin de ce chapitre.

1) Approche de McDonald – Synthèse d'un intermédiaire avancé de la kidamycine

L'approche développée par Z. Fei et F. E. McDonald¹ est basée sur la *bis*-aryl-C-glycosylation d'un aglycone avancé de pluramycines. L'idée est d'introduire les deux unités glycosidiques en fin de synthèse afin d'éviter toutes les réactions de dégradation connues. Pour ce faire, un squelette tétracyclique anthrapyranique (commun aux altromycines et à la kidamycine) a été synthétisé. (*Schéma 5*)

¹ a) Z. Fei, F. E. McDonald, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3617-3620. b) Z. Fei, F. E. McDonald, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3547-3550.

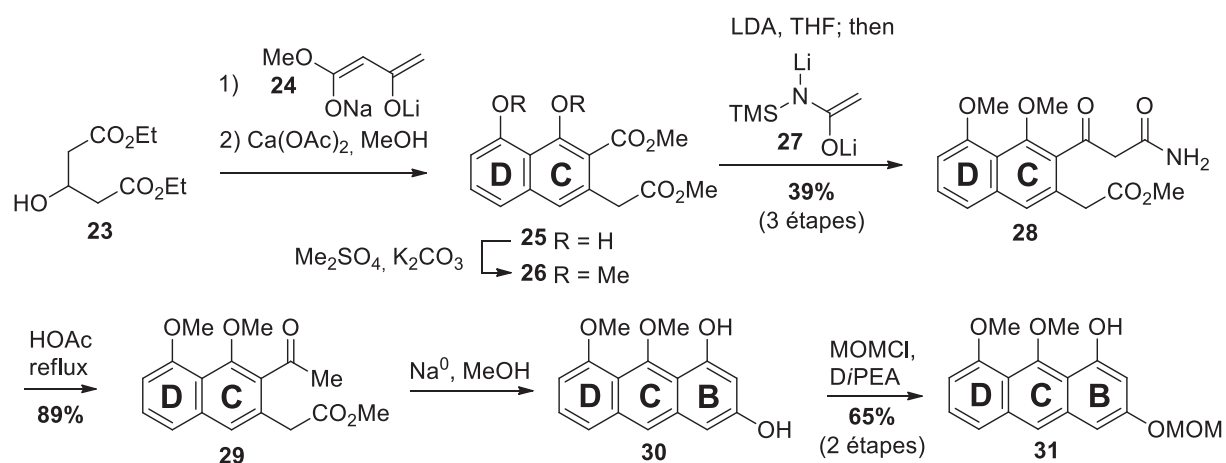


Schéma 5 - Construction de la plateforme anthracénique. (McDonald *et al.*)¹

La synthèse débute par la formation du bicyclic **25** par condensation de Claisen.² Après méthylation du naphthalènediol, l'ester énoisable est masqué sous forme d'énolate puis un acétimide dianionique **27** est additionné sur la fonction ester résiduelle afin d'obtenir le β -cétoamide **28**. Cet amide, inefficace en réaction de cyclisation de Dieckmann, est mis au reflux dans l'acide acétique pour être converti en méthylcétone **29**. Pour expliquer cette transformation, un processus simple d'hydrolyse d'amide n'étant pas envisageable dans ces conditions (milieu anhydre), un mécanisme particulier de déamidation (perte de $\text{HN}=\text{C}=\text{O}$) est invoqué par les auteurs. Le cycle B est par la suite fermé en présence de méthanolate de sodium et le diphenol obtenu est monoprotégé par un groupement MOM.

Le phénol libre peut alors être utilisé pour introduire la chaîne latérale précurseur du cycle A (*Schéma 6*).

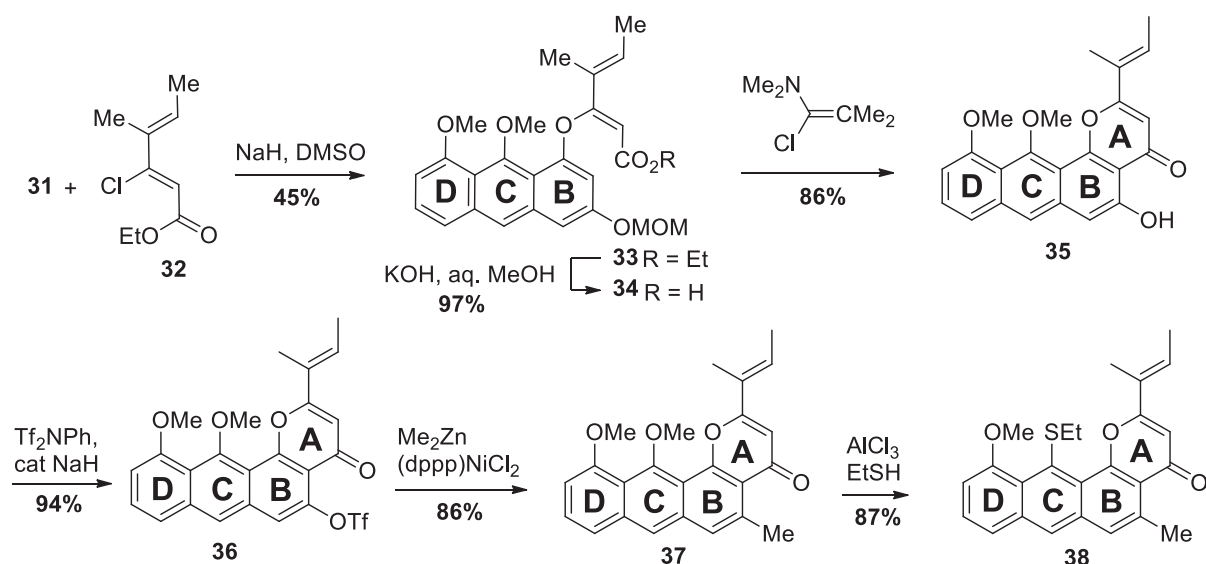


Schéma 6 - Fin de la synthèse de la kidamycinone. (McDonald *et al.*)¹

² M. Yamaguchi, K. Hasebe, H. Higashi, M. Uchida, A. Irie, T. Minami, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1611-1623.

Ainsi l'anthracène **31** est mis en présence d'hydrure de sodium et du dérivé chloré **32** pour former l'ester polyinsaturé **33**. Après saponification, l'acide carboxylique est activé par le réactif de Ghosez³ et cyclise *in situ* fermant ainsi le cycle A (les tentatives initiales d'activation sous forme de chlorure d'acide par le chlorure d'oxalyle conduisent à une oxalation de type Friedel-Crafts du cycle C). La plateforme **38** prête à subir les réactions de glycosylations est obtenue après méthylation du cycle B. Celle-ci procède par la formation de l'aryltriflate **36** qui est engagé comme partenaire électrophile dans un couplage de Negishi, suivi de la transformation de l'éther méthylique du cycle C en thioéther (plus facile à couper dans le cadre d'une synthèse totale mettant en jeu des espèces fragiles).

En parallèle, les synthons *D*-angolosamine et *L*-*N,N*-diméthylvancosamine ont été préparés en respectivement 13 étapes^{4,1b} (**Schéma 7**) et 16 étapes^{5,1b} (**Schéma 8**) à partir de précurseurs non osidiques et en utilisant une méthodologie de cyclisation intramoléculaire d'alkynols.^{4b}

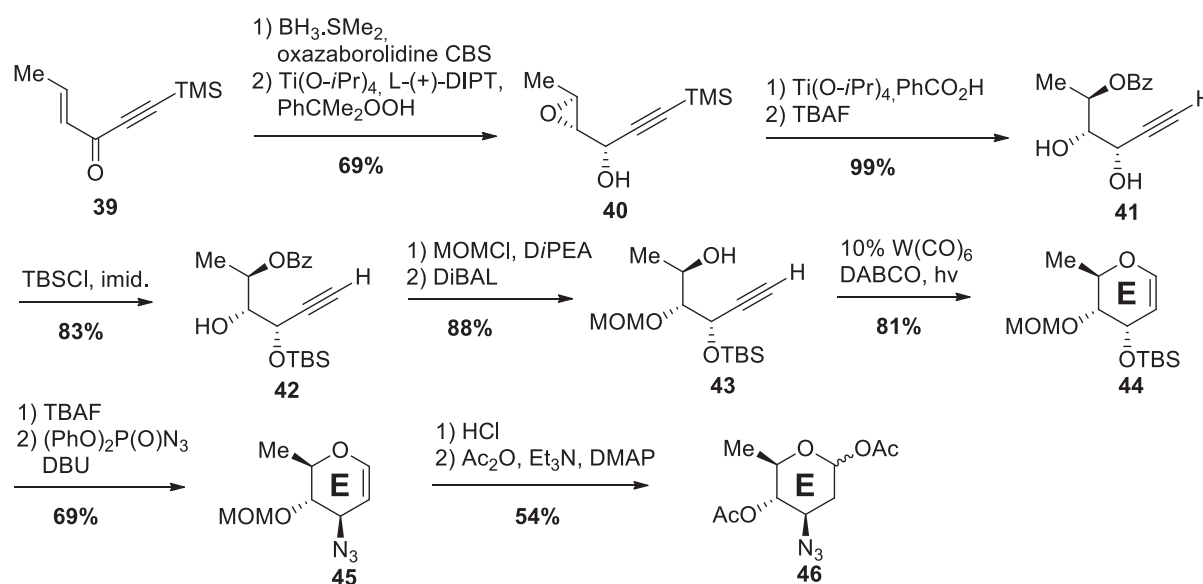


Schéma 7. - Préparation du synthon angolosamine (McDonald *et al.*)¹

La première étape de la synthèse de l'unité angolosamine est la réduction énantiosélective de la cétone **39** en présence de la copule de Corey-Bakshi-Shibata. L'alcool allylique énantio-pur obtenu est ensuite utilisé dans une époxydation stéréocontrôlée de Sharpless. L'époxyde **40** est ensuite ouvert en présence d'acide benzoïque pour introduire directement l'alcool protégé sous forme de benzoate. Le diol **41** est ensuite protégé séquentiellement par deux groupements orthogonaux, le groupement benzoate est coupé en conditions réductrices puis l'alkynol **43** est cyclisé en présence de tungstène hexacarbonyle pour former le glycal **44**. Après déprotection, l'hydroxyle en position 3 intervient dans une réaction de type Mitsunobu qui permet à la fois d'inverser la stéréochimie et d'introduire la fonction azotée de l'angolosamine. Enfin, le glycal est fonctionnalisé en position

³ A. Devos, J. Remion, A-M. Frisque-Herbain, A. Colens, L. Ghosez, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1979**, 1180-1181.

⁴ a) L. Birkafer, A. Ritter, H. Uhlenbrauk, *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 3280-3285. b) F. E. McDonald, K. S. Reddy, Y. Díaz, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4304-4309.

⁵ W. W. Cutchins, F. E. McDonald, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 749-752.

C1 par un groupement acétate nécessaire à la réaction de glycosylation. Au cours de la séquence, le groupement MOM est coupé et remplacé par un groupement acétate.

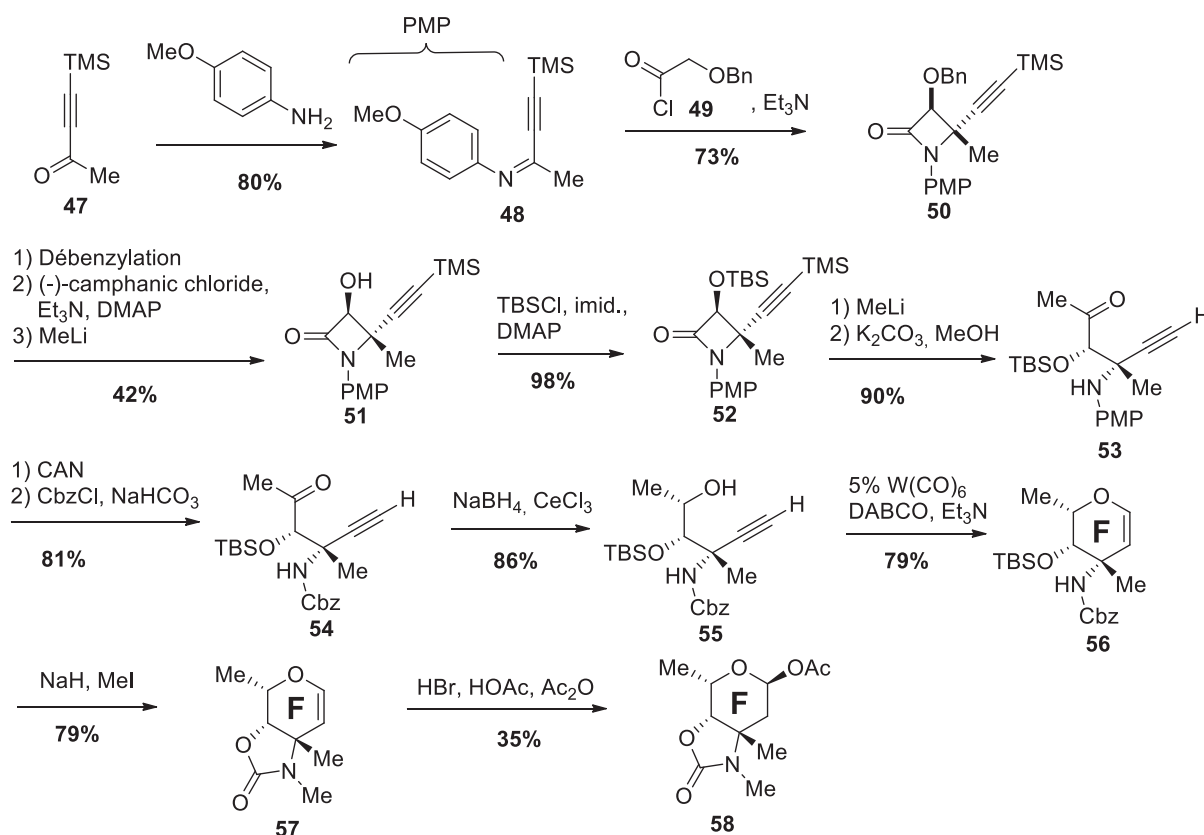


Schéma 8 - Préparation du synthon *N,N*-diméthylvancosamine (McDonald *et al.*)¹

La préparation du synthon vancosamine débute par la condensation de l'anisidine sur l'ynone **47**. L'imine obtenue est mise en présence du cétène issu de **49** pour former **50** par réaction de cycloaddition cétène-imine de Staudinger. Le β -lactame énantiopur est isolé par dédoublement racémique en présence du chlorure d'acide camphanique. Après protection de l'hydroxyle résiduel, le lactame est ouvert par addition de MeLi, puis aménagé en vue de l'étape de cyclisation catalysée par le tungstène hexacarbonyle menant au glycol **56**. La fonction amino peut être méthyliée en présence d'hydruide de sodium et de MeI. L'éther silylé est coupé dans les conditions réactionnelles et l'alcoolate résultant peut cycliser intramoléculairement sur le groupement Cbz, pour former le carbamate **57**. Enfin le glycol est transformé en donneur glycosidique électrophile par introduction d'un groupement acétate en position anomérique.

Les partenaires de couplages glycosidiques en main, les premiers essais ont pu être menés (*Schéma 9*).

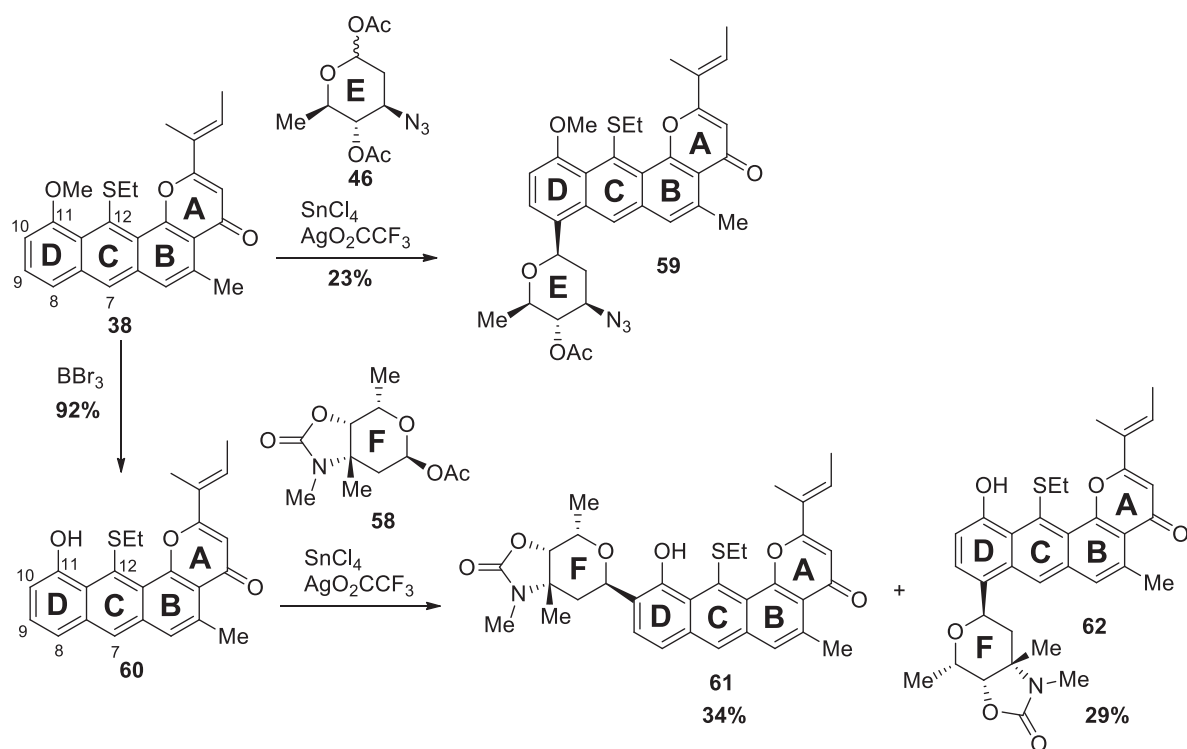


Schéma 9 – Mono-glycosylations de la plateforme anthrapyranique. (McDonald *et al.*)¹

Bien que le rendement de réaction soit plutôt modeste, la glycosylation de type Friedel-Crafts de la plateforme **38** avec le synthon angolosamine **46** en présence de tétrachlorure d'étain a lieu régiosélectivement en position C8. Afin d'induire une sélectivité *ortho* pour l'introduction du synthon vancosamine, il est nécessaire de déprotéger préalablement l'hydroxyle en position 11. A partir du phénol libre **60**, il est ainsi possible, à basse température (-50 °C), d'obtenir 34% de C10 (*ortho*) α -arylvancosamine **61**, toutefois en mélange avec le régioisomère C8 (*para*) α -arylvancosamine **62** (29%). Il est à noter qu'à 0 °C, l'anomère non désiré β -vancosamine (en C10) est également obtenu. Le mécanisme réactionnel en présence d'un phénol libre, différent d'un simple mécanisme de type Friedel-Crafts, passe par un réarrangement *O*->*C* glycosidique (**Schéma 10**).⁶

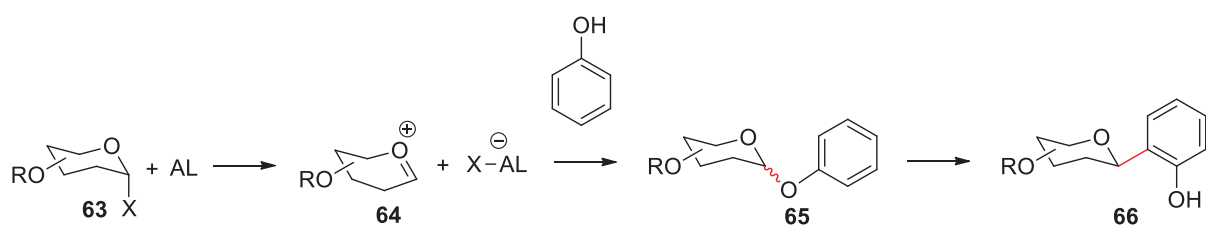


Schéma 10.- Réarrangement *O*->*C* glycosidique.

Dans un premier temps, le donneur glycosidique **63** génère un intermédiaire oxonium **64** en présence d'acide de Lewis. Cet oxonium est piégé par le phénol présent dans le milieu réactionnel pour former le *O*-glycoside **65**. Le glycoside est transféré dans un second temps sur l'atome de

⁶ K. Kitamura, Y. Ando, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 1495-1598

carbone en position *ortho* du phénol. Ce mécanisme n'explique cependant pas la formation du produit de *para* glycosylation.

Afin d'augmenter les rendements mais également d'atteindre de plus hautes régio- et stéréosélectivités lors des réactions de glycosylation, l'équipe de McDonald a décidé d'étudier l'influence d'une fonction hydroxyle supplémentaire en C9 sur la plateforme anthrapyranique (*Schéma 11*).

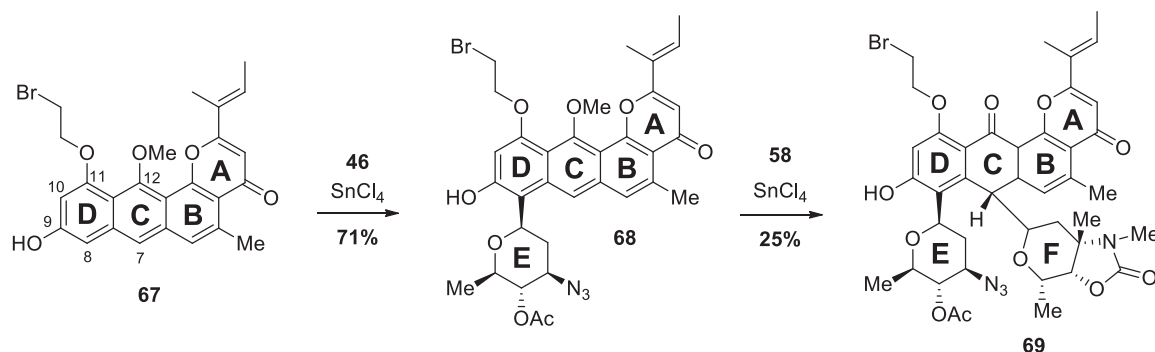


Schéma 11 - Bis-glycosylation d'un squelette C9-hydroxylé (McDonald *et al.*)¹

Ainsi, la séquence de double glycosylation a été menée avec la plateforme 67. Comme attendu, l'hydroxyle supplémentaire oriente la réaction de glycosylation et le synthon angolosamine est introduit de manière hautement régio- et stéréocontrôlée pour former 68 avec un bon rendement de 71%. En l'absence d'un deuxième groupement hydroxyle libre (protégé par un groupement bromoéthyle), la seconde réaction de glycosylation n'opère pas en C10. Certainement à cause d'une gêne stérique provoquée par le bras bromoéthyle, le fragment vancosamine se retrouve fixé sur la position C7 du cycle C (69).

Pour contourner ce problème, la plateforme aromatique a été engagée dans les réactions de glycosylation avec les deux fonctions phénols libres. (*Schéma 12*)

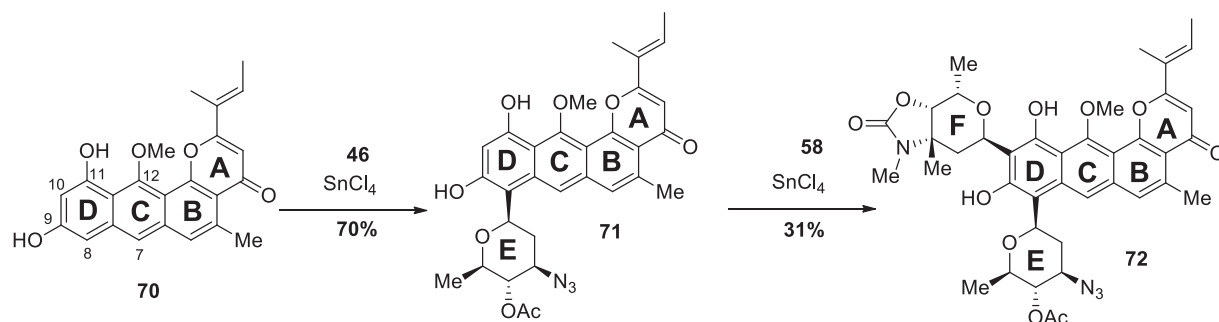


Schéma 12 - Bis-glycosylation d'un squelette bis-hydroxylé (McDonald *et al.*)¹

Les synthons β -angolosamine et α -vancosamine ont ainsi pu être introduits régiosélectivement et stéréosélectivement pour former 72, précurseur de la 9-hydroxykidamycine. Les publications ne font pas mention du retrait de l'hydroxyle supplémentaire en position C9 mais il semble très délicat d'effectuer sélectivement cet aménagement sur une molécule hautement fonctionnalisée et sensible telle que 72. Les auteurs soulignent également la difficulté de déprotection de l'éther méthylique en position C12 en présence des liens anomériques fragiles.

Ainsi, bien que Fei et McDonald n'aient pas achevé la synthèse de la kidamycine, cette voie permet d'obtenir un intermédiaire de synthèse avancé de pluramycines bis-glycosylées. Leurs recherches ont pu apporter de nombreuses réponses et également soulever quelques questions quant à ce type de stratégie linéaire. Plusieurs commentaires peuvent être avancés :

- 1) La préparation des synthons *D*-angolosamine et *L*-vancosamine à partir de précurseurs non-osidiques est assez longue et fastidieuse.
- 2) Effectuer les réactions de glycosylation dans les dernières étapes de la synthèse sur un substrat aromatique hautement fonctionnalisé est complexe et divers problèmes de régio- et/ou stéréosélectivité ainsi que des rendements modestes peuvent être observés.

2) Approche de Martin – Synthèse de l'isokidamycine

Prenant en compte les nombreuses difficultés liées à la sous-unité vancosamine (introduction et dégradations), la stratégie développée par B. M. O'Keefe et S. F. Martin prévoit l'introduction de ce motif régio- et stéréosélectivement en fin de synthèse sur une molécule portant déjà une première unité glycosidique. En introduisant le premier sucre (angolosamine) à l'édifice, il semble envisageable de s'affranchir des problèmes de régiosélectivité (mélange de produits d'*ortho*- et *para*-glycosylation de **60**) observés par McDonald lors de l'étape de glycosylation (*Schéma 9*). La séquence réactionnelle clé mise en jeu pour construire le tétracycle est basée sur l'ouverture d'un oxabicyclic issu d'une réaction de Diels-Alder entre un aryne et un furane glycosylé (*Schéma 13*).^{7,8}

⁷ B. M. O'Keefe, D. M. Mans, D. E. Kaelin, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15528-15530

⁸ B. M. O'Keefe, D. M. Mans, D. E. Kaelin, S. F. Martin, *Tetrahedron*. **2011**, *67*,6524-6538

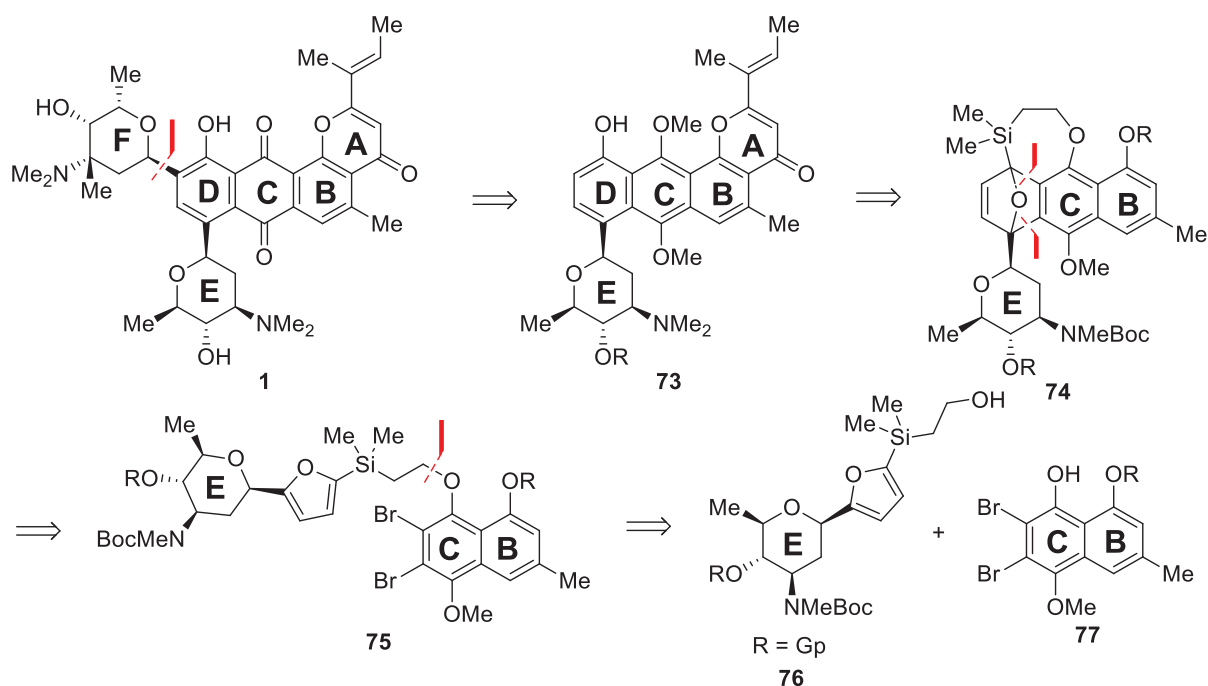


Schéma 13 - Rétrosynthèse de la kidamycine (Martin *et al.*)^{7,8}

La molécule cible **1** pourrait être obtenue par une réaction de C-glycosylation de la plateforme **73** sous sa forme phénol libre. Ce produit serait issu de l'aménagement fonctionnel de **74** par fermeture du cycle pyranonique A et ouverture de l'oxabicycle ponté, lui-même obtenu par réaction de Diels-Alder intramoléculaire. La synthèse développée débute donc par la préparation des deux précurseurs de la réaction de cycloaddition, soient le furane portant le synthon angolosamine **76** (*Schéma 14*) et le naphthalène fonctionnalisé **77**.

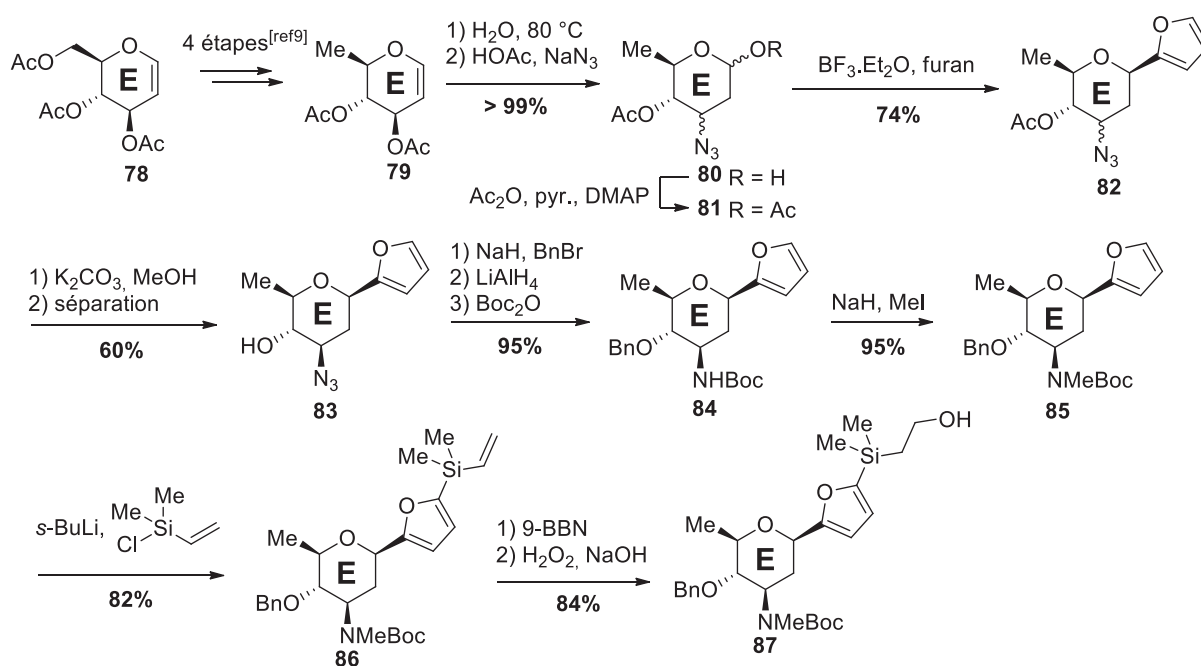


Schéma 14 - Préparation du synthon furane-angolosamine (Martin *et al.*)^{7,8}

Dans un premier temps, le *D*-rhamnol diacétylé **79** est préparé en 4 étapes à partir du *D*-glucal **78**.⁹ La fonction azotée est ensuite introduite en 2 étapes par réarrangement de Ferrier dans l'eau menant au pseudo glycal correspondant puis addition de NaN₃ en présence d'acide acétique pour former **80**. Une fois activé par un groupement acétate, ce composé peut alors intervenir comme électrophile dans une alkylation de Friedel-Crafts du furane en présence de BF₃.Et₂O pour former **82**. Le premier fragment glycosidique (synthon angolosamine) est ainsi introduit avec un excellent contrôle de la stéréochimie en position anomérique. Le cycle E est alors aménagé par protection de l'hydroxyle libre, réduction de l'azoture en amine qui est alors protégée par un groupement Boc puis monométhylée. Un bras silanol est ensuite introduit en 3 étapes en position 4 du furane pour obtenir **87** qui est alors fixé à la plateforme naphthalénique en prévision de la réaction clé de Diels-Alder (*Schéma 15*).

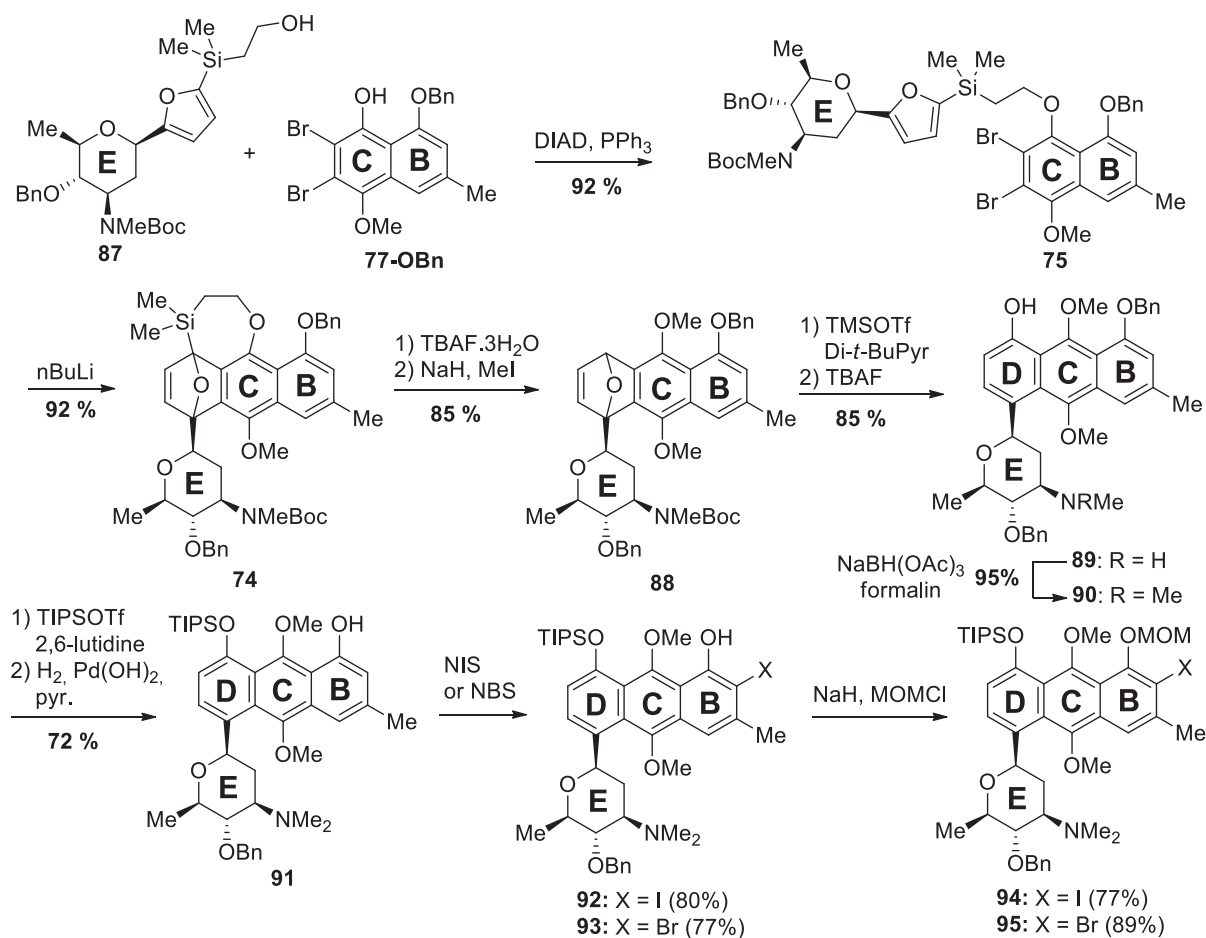


Schéma 15 - Préparation du tricycle mono-glycosylé par réaction de Diels-Alder (Martin *et al.*)^{7,8}

En effet, en version intermoléculaire, la réaction de Diels-Alder entre **85** (*Schéma 14*) et le naphthalène **77-OH** (où le phénol a été masqué sous sa forme d'éther méthylique) conduit de façon peu sélective à un mélange des 4 cycloadduits (approches *endo* et *exo* sur la face *Ré* ainsi que sur la face *Si*) soient 2 couples diastéréomères des 2 régioisomères.⁸ Par cette approche, le régioisomère désiré est obtenu avec un rendement limité à 35%. Ce problème de régiocontrôle a poussé l'équipe de Martin à développer une approche intramoléculaire utilisant une agrafe silylée. Ainsi,

⁹ A. J. Pihou, K. C. Nicolaou, A. M. P. Koskinen, *Tetrahedron : Asymmetry* **2001**, *12*, 937-942

le silanol **87** est couplé au naphthalène **77-OBn** par réaction de Mitsunobu. Le produit **75** est ensuite traité par du *n*-BuLi pour former l'aryne qui réagit en réaction de cycloaddition [4+2] pour former **74**. Le pont silylé est ensuite coupé par l'action d'ions fluorure et le phénol résultant est protégé sous forme d'éther **88**. Le bicycpe oxygéné ponté est ensuite ouvert en présence d'un acide de Lewis et l'éther de triméthylsilyl obtenu remplacé par un groupement TIPS, plus robuste. En présence de TMSOTf, le groupement Boc porté par le groupement amino du synthon angolosamine est également coupé, libérant l'amine secondaire **89** qui est immédiatement méthylée par amination réductrice. Le groupement *O*-benzyle phénolique est ensuite hydrogéné sélectivement par du dihydrogène en présence du système catalyseur de Pearlman/pyridine. Le phénol libre obtenu est prompt à subir une *ortho* halogénéation en présence de NIS ou de NBS pour former respectivement **92** et **93**. Le phénol libre est ensuite à nouveau protégé par un groupement MOM pour la suite de la synthèse.

Celle-ci consiste à introduire une chaîne latérale précurseur du cycle pyranonique A. Pour ce faire, l'équipe de Martin a envisagé deux voies de synthèse alternatives, la première faisant intervenir la chimie du palladium à partir du dérivé iodé **92** (*Schéma 16a*), et la seconde mettant en jeu le dérivé bromé **93** dans une séquence échange halogène/métal puis addition sur un aldéhyde (*Schéma 16b*).

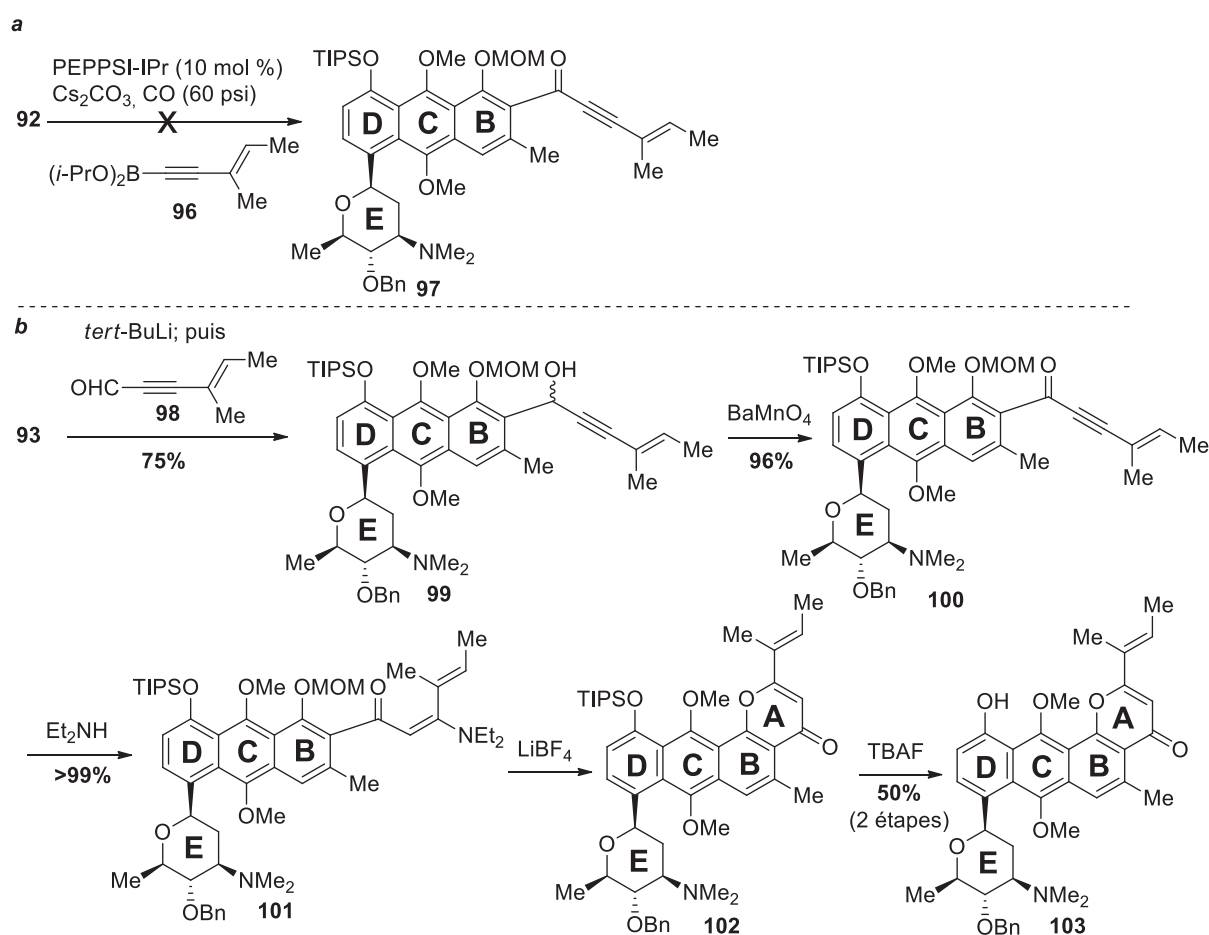


Schéma 16 - a) Introduction de la chaîne latérale par couplage pallado-catalysé. b) Introduction de la chaîne latérale par échange halogène/métal puis addition sur un aldéhyde. (Martin *et al.*)^{7,8}

Les essais de couplage de Suzuki carbonylant faisant intervenir le dérivé iodé **92** sous pression de CO se sont avérés infructueux, le produit de départ étant intégralement récupéré en fin de réaction. L'utilisation d'un alkynylzincique en couplage de Negishi carbonylant a mené au même résultat, ce qui a conduit l'équipe de Martin à privilégier la seconde voie de synthèse. Le dérivé bromé a donc été traité par du *tert*-butyllithium puis mis en présence de l'aldéhyde **98** pour conduire au produit d'addition **99**. L'alcool benzylique a par la suite été oxydé en présence de sels de manganèse pour obtenir l'ynone **100**. Les tentatives de déprotection du groupement MOM suivie de la fermeture du cycle pyranique de **101** en présence d'acides de Brønsted ont exclusivement abouti à la récupération du produit de départ. En présence de LiBF₄, ce produit cyclise mais uniquement selon un processus 5-*exo*-dig pour former la furanone non désirée. Afin de contourner ce problème, l'amide vinylogue **101** a été formée puis soumise à des conditions de cyclisation pour former majoritairement le produit désiré **102** selon un processus 6-*endo*-trig.¹⁰ Le groupement TIPS est ensuite coupé en présence de TBAF pour former le phénol libre **103** nécessaire à la seconde réaction de glycosylation. Les synthèses de la vancosamine décrites dans la littérature étant longues et parfois fastidieuses, l'équipe de Martin a fait le choix de dégrader un précurseur naturel comportant ce désoxyaminosure. Ainsi, la vancomycine a été soumise à des conditions d'hydrolyse acide et le précurseur du motif vancosamine a été obtenu, bien que de façon peu attractive en terme d'économie d'atome, en seulement 4 étapes. Ce dernier fragment en main, la plateforme monoglycosylée **103** a pu être introduite en conditions de glycosylation (*Schéma 17*).

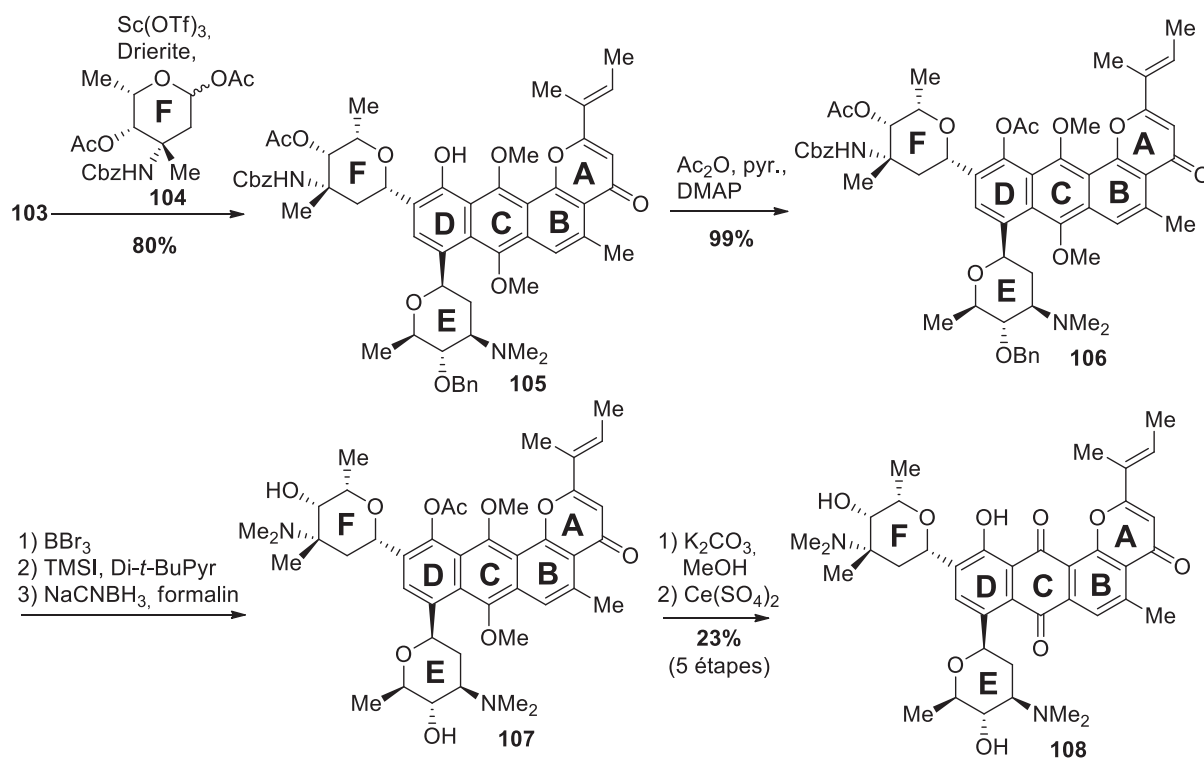


Schéma 17 - Isokidamycine, fin de la synthèse. (Martin *et al.*)^{7,8}

¹⁰ S. Torii, H. Okumoto, L. H. Xu, M. Sadakane, M. V. Shostakovskiy, A. B. Ponomaryov, V. N. Kalinin, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6773-6784

En présence de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, la réaction entre le donneur glycosidique **104** et la plateforme **103** conduit bien au produit d'*ortho* glycosylation. Cependant, l'unique produit observé dans les conditions réactionnelles correspond à l'anomère β **105** non désiré. En travaillant à plus basse température et en changeant la nature de l'acide de Lewis, le réactif de départ reste majoritairement, voire exclusivement récupéré en fin de réaction. Le seul produit éventuellement observé est toujours exclusivement l'anomère β . A ce sujet, S.F. Martin écrit : « Nous sommes conscients qu'il n'y ait que peu d'exemples de réarrangement *O*->*C* glycosidiques délivrant des α -aryl-C-glycosides, car les conditions fortement acides de Lewis (nécessaires à ce type de réarrangement, N.D.L.R.) promeuvent l'épimérisation des α -aryl-C-glycosides cinétiquement formés en β -aryl-C-glycosides thermodynamiquement plus stables. Lors d'un travail préliminaire avec un modèle, nous avons pu isoler un dérivé α -vancosaminyl-C-glycoside. Cependant, cette étude modèle n'a pas pu être transposée au système réel. ».

Afin d'illustrer ce propos, il faut garder en tête que lors d'un mécanisme de réarrangement *O*->*C* glycosidique, certains intermédiaires sont particulièrement enclins à l'épimérisation de la vancosamine. (*Figure 8*)

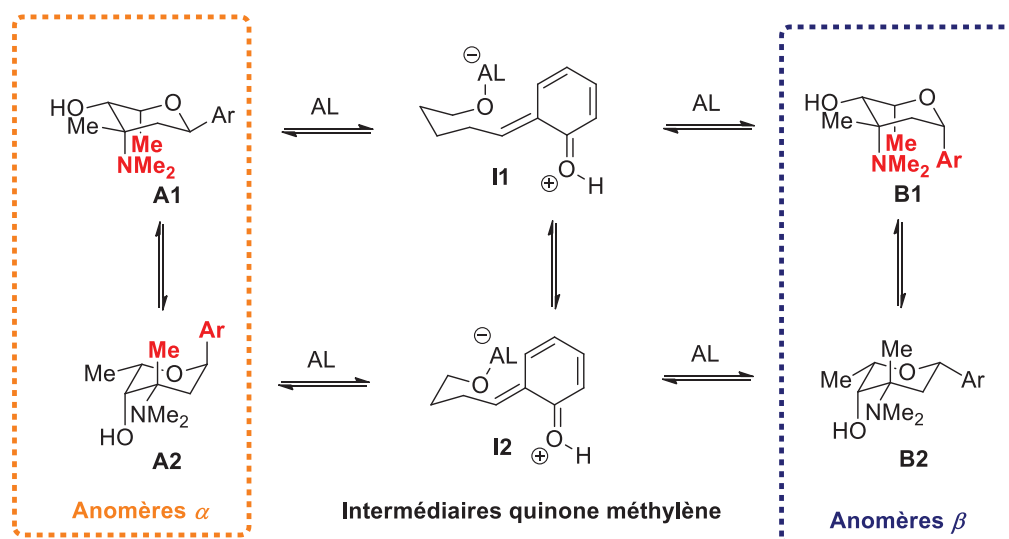


Figure 8 - Espèces présentes en équilibre dans le milieu réactionnel lors de l'étape d'introduction de l'unité *N,N*-diméthylvancosamine en milieu acide. Les groupements dans une position relative 1,3-diaxiale sont indiqués en rouge.

En présence d'acide de Lewis fort, nécessaire à la réaction de glycosylation, les C-glycosides produits peuvent s'ouvrir pour former des intermédiaires acycliques de type quinone méthylène **I1** et **I2**. Ainsi, toutes les espèces sont en équilibre, et le système évoluera donc vers l'espèce thermodynamiquement la plus stable. Dans le cas de la *N,N*-diméthylvancosamine, seule l'anomère β en conformation 4C_1 (**B2**) ne présente pas d'interaction 1,3-diaxiale très défavorable, ce qui explique le résultat obtenu par l'équipe de Martin. Les auteurs mentionnent cet équilibre anomère α / anomère β déplacé en faveur du produit β thermodynamiquement plus stable, mais l'anomère α n'a pas jamais été observé en RMN ni en CCM et ce, quelles que soient les conditions réactionnelles. Il est donc légitime de s'interroger sur la formation de l'anomère α en suivant cette stratégie.

La fin de la synthèse consiste en plusieurs étapes de déprotection suivies de la formation du groupement diméthylamino sur la vancosamine et enfin de l'aménagement de la plateforme en anthraquinone.

Cette synthèse de l'isokidamycine est la première décrivant la préparation d'un membre *bis*-glycosylé de la famille des pluramycines, bien que non naturel. Tout comme l'avait montré McDonald, l'équipe de Martin pointe également la difficulté d'introduire deux unités glycosidiques régio- et stéréosélectivement sur ce type de structures élaborées. Les auteurs font également mention de nombreuses difficultés concernant les différentes étapes de déprotection et fonctionnalisation des intermédiaires de synthèse *bis*-glycosylés, mettant en évidence à la fois la complexité de formation, la manipulation de ces structures hautement fonctionnalisées et la quasi-impossibilité d'utiliser une C-glycosylation par voie acide pour introduire en position C10 l'unité vancosamine avec la stéréochimie α requise.

3) Approche de Suzuki – Synthèse de la saptomycine

L'approche développée par T. Matsumoto et K. Suzuki repose sur l'installation successive des deux unités glycosidiques sur une structure aromatique préfonctionnalisée. Cette synthèse diffère légèrement des deux précédentes car la cible (saptomycine B **109**) présente naturellement deux liens anomériques β . La rétrosynthèse envisagée est présentée sur le *Schéma 18*.

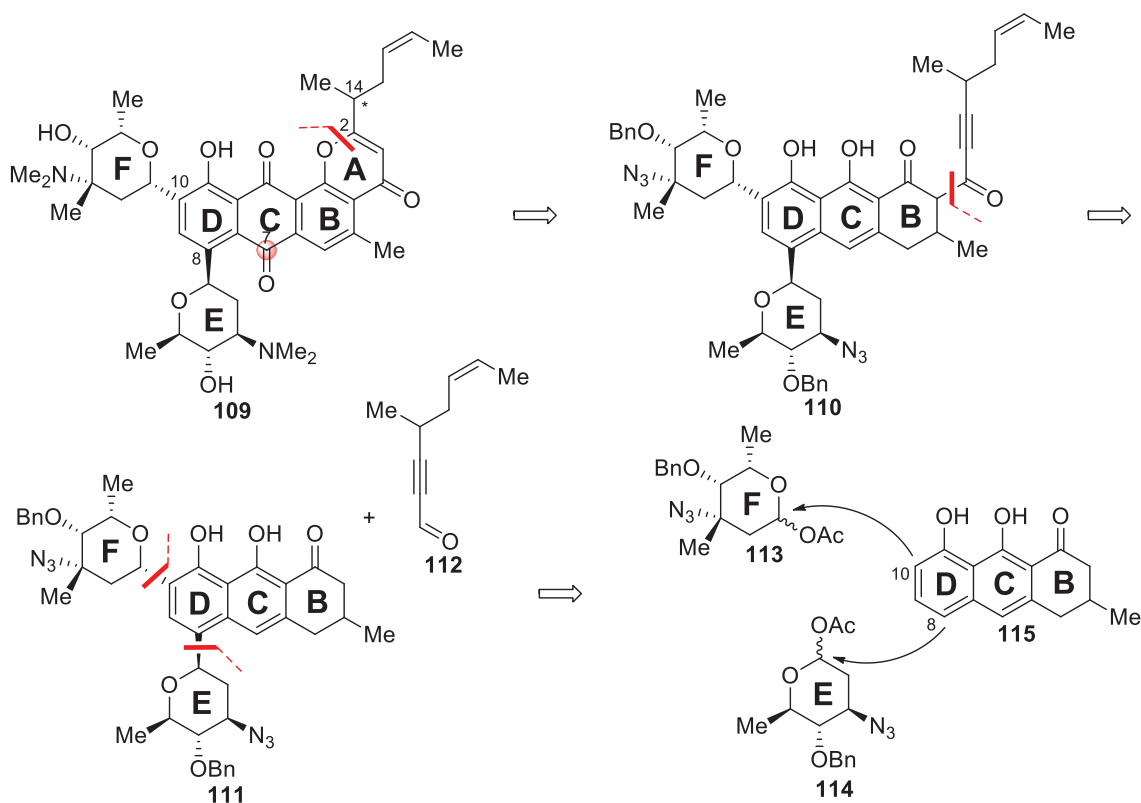


Schéma 18 - Rétrosynthèse de la saptomycine B (Suzuki *et al.*)¹⁵

Conscients des nombreuses voies de dégradation des pluramycines et plus particulièrement la photodégradation relayée par la fonction carbonyle en position C7 ainsi que l'oxydation des groupements diméthylamino à l'air, l'équipe de Suzuki a choisi d'introduire ces fonctions en fin de synthèse. Le tétracycle **109** peut être formé à partir du tricycle *bis*-glycosylé **111** et de l'aldéhyde **112** par une stratégie d'aldolisation puis cyclisation. Le cœur de la stratégie réside dans la préparation de l'espèce *bis*-glycosylée **111** à partir du tricycle **115** et de deux donneurs glycosidiques électrophiles **113** et **114**.

Suivant une méthodologie de *bis*-C-glycosylation développée en série résorcinol,¹¹ différents partenaires aromatiques, acides de Lewis ainsi que l'ordre d'introduction des sous-unités glycosidiques ont été examinés. Les donneurs glycosidiques précurseurs de la vancosamine et de l'angolosamine **113** et **114** ont été préparés en respectivement 13 étapes¹² et plus de 7 étapes (la fin de la synthèse n'est pas clairement explicitée par les auteurs).¹³

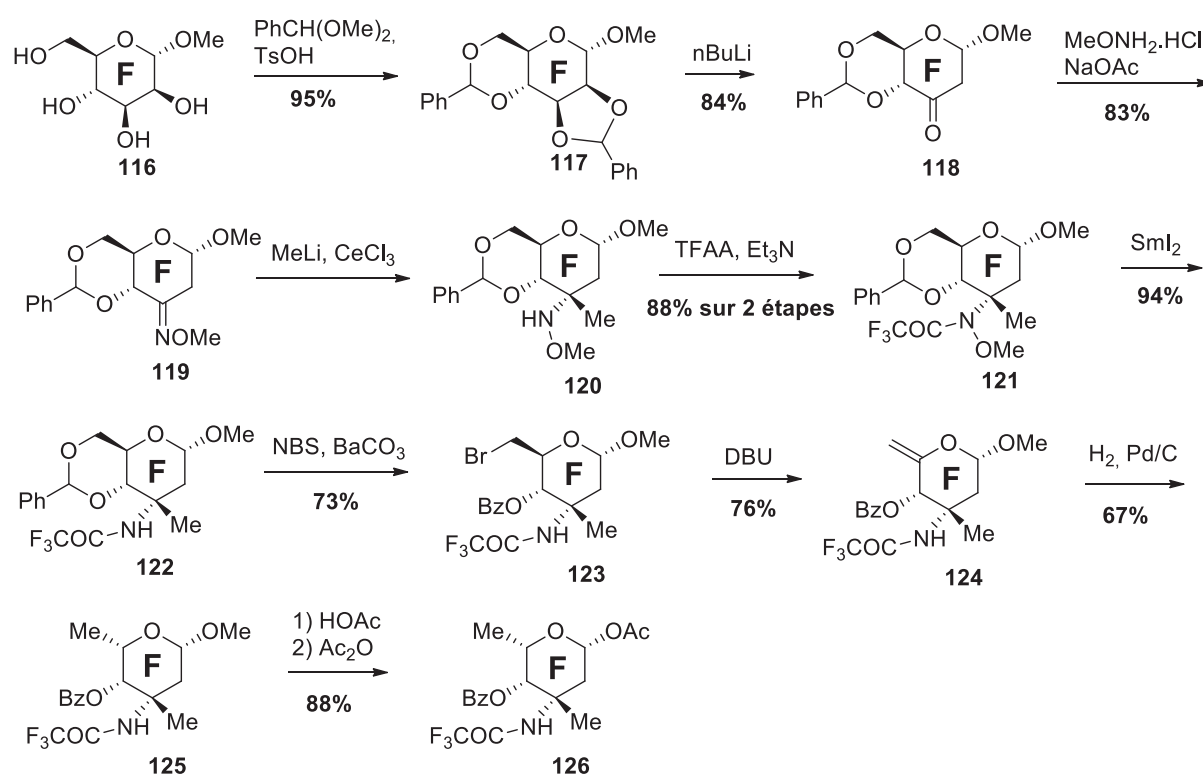


Schéma 19. - Préparation du synthon vancosamine (Suzuki *et al.*).¹⁵

La synthèse du précurseur vancosamine par Suzuki fait intervenir un dérivé du mannose **116** comme produit de départ. La première partie de la synthèse consiste à réduire la position C2 du sucre pour obtenir **118**. Il est décrit que sur des structures similaires à **117**, les diols 1,2 protégés par un groupement benzylidène peuvent se réarranger en cétone par perte de benzaldéhyde en

¹¹ M. Shigeta, T. Hakamata, Y. Watanabe, K. Kitamura, Y. Ando, K. Suzuki, T. Matsumoto, *Synlett* **2010**, 17, 2654-2658

¹² D.-S. Hsu, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Synlett* **2006**, 3, 469-471

¹³ (a) A.C. Richardson, *Carbohydr. Res.* **1967**, 4, 422-428. (b) P. Bartner, D. L. Boxler, R. Brambilla, A. K. Mallams, J. B. Morton, P. Reichert, F. D. Sancilio, H. Surprenant, G. Tomalesky, G. Lukacs, A. Olesker, T. T. Thang, L. Valente, S. Omura, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 1600-1624

présence de BuLi.¹⁴ La seconde partie de la synthèse consiste en l'aménagement du centre quaternaire en position C3, par formation de l'oxime puis méthylation pour former **120**. La suite de la stratégie consiste à réduire en deux temps la position C6 tout en inversant la configuration en C5 (pour obtenir un sucre en série *L*). Ceci est accompli en 3 étapes à partir de **122** par bromation/coupage du benzylidène, déshydrobromation en présence de DBU puis hydrogénation de l'*exo*-glycal **124**. La position anomérique est finalement activée par un groupement acétate. Lors de la synthèse de la saptomycine, Suzuki utilise un précurseur de la vancosamine portant un groupement *O*-benzyle en position 4. Il n'est cependant pas fait mention de l'étape de transprotection dans la publication d'après les différentes références citées.

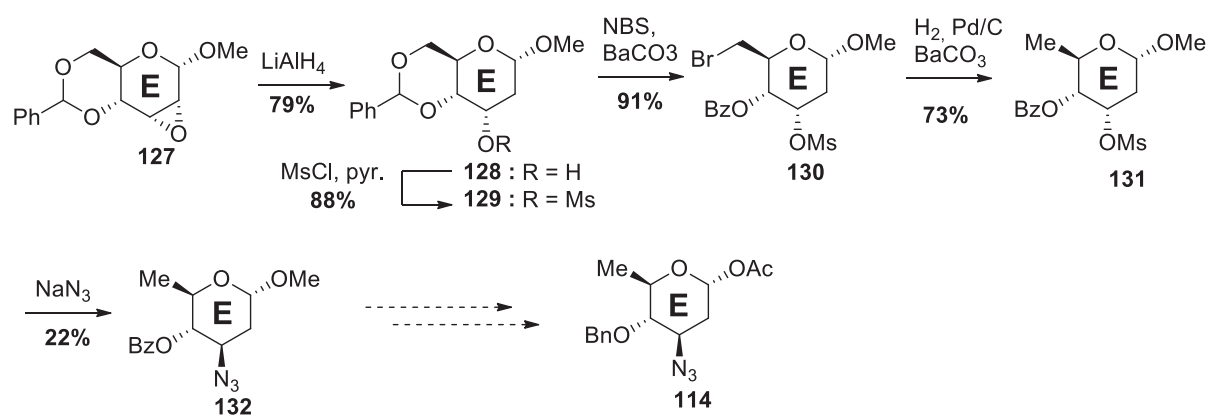


Schéma 20 - Préparation du synthon angolosamine (Suzuki *et al.*)¹⁵

La préparation du fragment angolosamine décrite par Suzuki commence par l'ouverture de l'époxyde commercial **127** par un hydrure. L'alcool obtenu est ensuite métylé en vue d'une future réaction de substitution nucléophile. Intermédiairement, le benzylidène est sélectivement ouvert en présence de NBS et d'une base, pour obtenir **130** portant un atome de brome en position C6 et un groupement benzoate en position C4. Après réduction de la position C6, le composé **131** subit une réaction de substitution nucléophile permettant d'introduire un azoture avec la configuration désirée avec un rendement modeste. La transformation de **132** n'est pas décrite par Suzuki mais laisse envisager au minimum 2 étapes afin d'obtenir le donneur glycosidique **114**.

A la suite d'une étude approfondie,¹⁵ la plateforme tricyclique **115** s'est montrée être un précurseur approprié (Schéma 21).

¹⁴ J. S. Brimacombe, R. Hanna, M. S. Saeed, L. C. N. Tucker, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 2583-2587

¹⁵ a) K. Kitamura, Y. Ando, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 1258-261. b) K. Kitamura, Y. Ando, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 1258-261

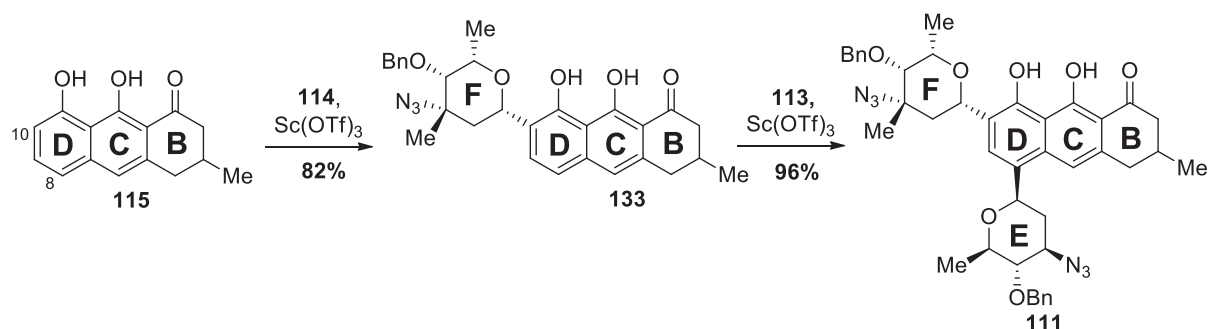


Schéma 21. - Bis-C-glycosylation du tricycle **115**. (Suzuki *et al.*)¹⁵

Le choix du précurseur aglycone s'est fait à la suite des réflexions suivantes : (1) l'utilisation d'un squelette tétracyclique (plus élaboré et plus proche de la molécule cible) pourrait amener à plus de réactions secondaires et/ou des rendements modestes (*cf.* synthèses de McDonald et Martin). (2) l'utilisation d'un squelette mono- ou bicyclique entraînerait un nombre plus important de fonctionnalisations post-glycosylations et donc plus de possibilités de dégradations. (3) l'utilisation d'un squelette anthraquinone s'avère moins approprié dans ce cas, les réactions de glycosylation de type Friedel-Crafts étant plus efficaces sur des systèmes riches en électrons. Ainsi, l'équipe japonaise a pu effectuer les deux réactions successives de glycosylation de la plateforme **115** sous sa forme *bis*-phénolique libre, introduisant dans un premier temps le précurseur de la β -vancosamine, puis le précurseur de la β -angolosamine de façon hautement régio- et stéréocontrôlée en utilisant $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ comme activateur.

Ce produit obtenu, la construction du tétracycle a pu être envisagée avant les dernières fonctionnalisations des unités glycosidiques (*Schéma 22*).

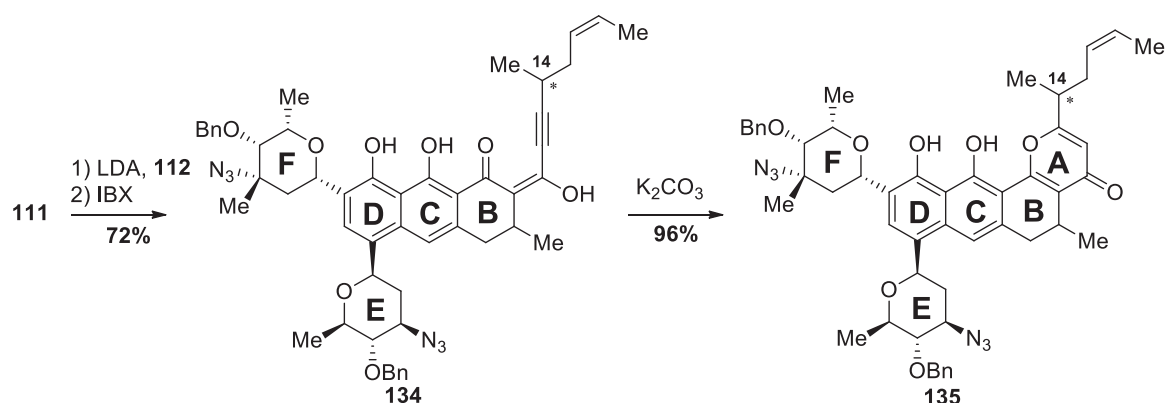


Schéma 22. - Fermeture du tétracycle. (Suzuki *et al.*)¹⁵

Le squelette du cycle A est introduit par réaction d'aldolisation entre le tricycle **111** et l'alkynol **112**. (*Schéma 18*) Afin de connaître la configuration absolue en C14 du produit naturel, l'aldéhyde correspondant a été synthétisé et mis en réaction sous ses deux formes énantiopures. L'alkynol issu de l'étape d'aldolisation est ensuite oxydé en présence d'IBX pour former **134** qui cyclise spontanément en présence de carbonate de potassium pour former **135**.

Toutes les étapes de fin de synthèse, conduisant à des composés quinoniques photodégradables, ont été menées dans une verrerie adaptée pour protéger le milieu réactionnel de la lumière (*Schéma 23*).

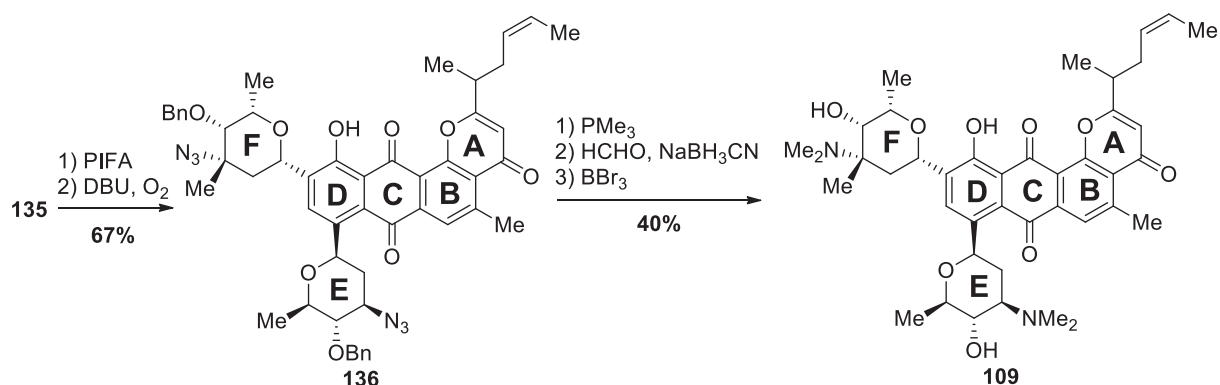


Schéma 23 : Fin de la synthèse de la saptomycin B. (Suzuki *et al.*)¹⁵

La synthèse se poursuit par l'oxydation du squelette tétracyclique sous forme de quinone par l'action d'iode hypervalent puis par l'aromatisation du cycle B en présence de DBU et d'oxygène atmosphérique. Le produit **136** est alors traité par PMe_3 pour former le *bis*-iminophosphorane puis mis en conditions d'amination réductrice pour former simultanément les deux groupements diméthylamino. Pour finir, les deux groupements benzyle en positions 4 et 4' sur chaque unité glycosidique sont retirés en présence de BBr_3 . L'équipe mentionne l'importance de travailler à très basse température ($-90\text{ }^\circ\text{C}$) pour éviter la dégradation du produit final **109** dans les conditions réactionnelles. Il est également fait mention de la nécessité de chromatographier sur une silice modifiée par des chaînes aminopropyles, protégée de la lumière et sous argon pour s'affranchir d'une « perte considérable de produit ».

Ainsi, l'équipe de K. Suzuki décrit la première synthèse totale d'une pluramycine naturelle. Bien que portant les deux unités glycosidiques par un lien anomérique β , les difficultés pour accéder aux intermédiaires avancés et les manipuler sans dégradation peuvent à nouveau être soulignées. Il faut également aussi mentionner que cette stratégie nécessite une préparation des unités glycosidiques par des synthèses assez longues. De plus, en considérant cette approche, une interrogation persiste quant à la possibilité d'introduire stéréosélectivement le fragment α -vancosamine par des techniques de glycosylations directes assistées par des acides de Lewis sur des structures d'une telle complexité.

4) Bilan des stratégies précédentes et développement d'une nouvelle stratégie

A travers ces différentes synthèses de pluramycines (ou intermédiaires de synthèse avancés de pluramycines naturelles ou non), plusieurs points peuvent être discutés :

- L'introduction des deux unités glycosidiques sur un produit avancé (encombré et/ou hautement fonctionnalisé) est compliquée et souffre (1) de problèmes de régiosélectivité (2) de problèmes de stéréosélectivité (3) de rendements pouvant être assez modestes.
- La manipulation d'espèces *bis*-glycosylées est très délicate et de nombreuses dégradations sont observées dans un panel assez large de milieux (aérobie, acide, exposé à la lumière visible, à température ambiante)

En prenant du recul sur ces synthèses, il est aussi possible de s'interroger sur l'efficacité des méthodes de glycosylation en milieu acide sur des espèces présentant de nombreux sites réactifs. La présence du seul groupement hydroxyle sur le cycle sur le cycle D n'est pas suffisante pour guider efficacement les deux réactions de glycosylation. Il apparaît donc nécessaire de s'interroger sur l'existence d'autres méthodes permettant le contrôle de ces réactions particulières.

Un travail qui illustre cette démarche, publié en 2014 par l'équipe de Danishefsky¹⁶, est la synthèse totale d'un aryl-C-glycoside d'anomérie α , où l'introduction de l'unité glycosidique est assurée par couplage pallado-catalysé (*Schéma 24*).

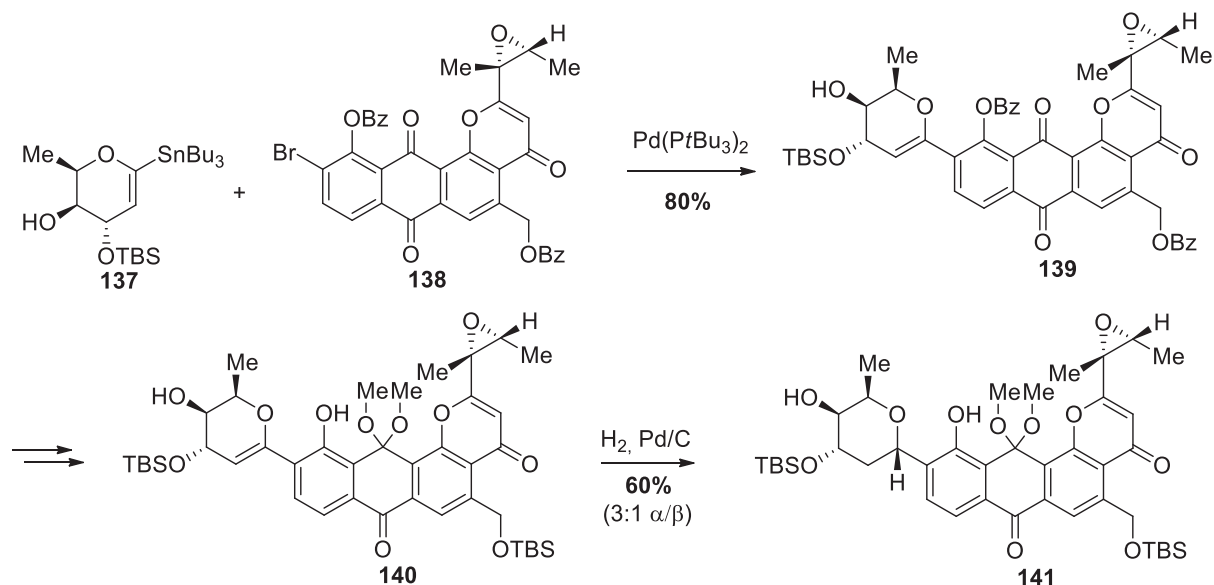


Schéma 24 - Introduction d' α -aryl-C-glycoside pour la synthèse de la pluraflavine A. (Danishefsky *et al.*)¹⁶

Cette stratégie est intéressante car elle permet d'introduire le précurseur glycosidique régiospécifiquement (le couplage pallado-catalysé étant guidé par la position bromée sur l'aromatique) sur un aglycone hautement fonctionnalisé. Cependant, quelques étapes de synthèses sont ensuite nécessaires pour obtenir l'anomère α à partir du glycal. La sélectivité observée lors de l'étape de réduction est expliquée par l'assistance de l'hydroxyle libre en C4 qui guide l'approche du réducteur adsorbé sur le palladium. Une étude modèle avec un simple naphtyl comme partenaire aromatique montre une sélectivité α/β de 1 : 1 dans le méthanol et de 14 : 1 dans l'hexane (en faveur de l'anomère α). Pour des raisons de solubilité, l'hydrogénation du

¹⁶ J. Hartung, B. J. D. Wright, S. J. Danishefsky, *Chem. Eur. J.* **2014**, *130*, 8731-8736

composé d'intérêt **140** a été effectuée dans le toluène, ce qui explique une diastéréosélectivité assez moyenne de 3 : 1.

Les différents points abordés jusqu'ici expliquent assez facilement la résistance des pluramycines à la synthèse totale. Afin de développer une stratégie viable, il est nécessaire de bien prendre en compte les différents aspects évoqués.

Il semble assez naturel de se tourner vers une stratégie de synthèse convergente afin d'introduire l'angolosamine et la vancosamine à un point clé et raisonné de la synthèse, d'effectuer les réactions de glycosylations régio- et stéréosélectivement et d'éviter les dégradations. Afin de maximiser les chances de réussite et développer une synthèse qui soit la plus efficace possible, il faut :

- exclure les réactions de C-glycosylation sous activation acide (manque de régiosélectivité, stéréosélectivité défavorable ou limitée.)
- privilégier des voies régiospécifiques ou stéréospécifiques (c'est-à-dire obéissant à un cours univoque) dans lesquelles l'étape créatrice du centre stéréogène C1 de la vancosamine est : (1) soit dissociée de l'étape de C-glycosylation, (2) soit intégré au mécanisme de l'étape de glycosylation.

La rétrosynthèse générale envisagée, prenant en compte ces deux aspects, est décrite ci-dessous (*Schéma 25*).

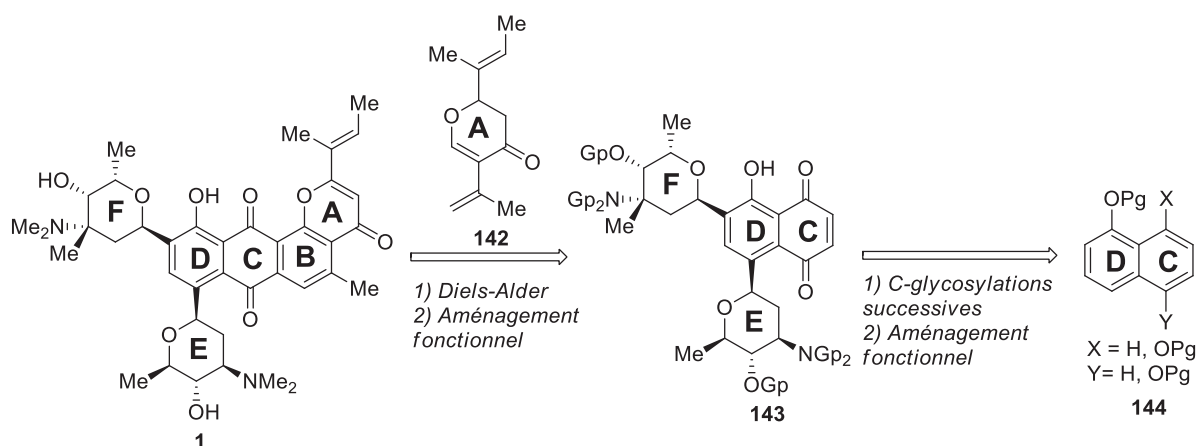


Schéma 25 - Rétrosynthèse de la kidamycine, stratégie générale.

L'une des idées principales est d'effectuer une réaction de Diels-Alder entre le diénophile **143** et le diène **142** et ainsi de construire le cycle B tout en introduisant le cycle A. Le diénophile, porteur des deux unités glycosidiques sera préparé à partir d'un simple naphthalène pré-fonctionnalisé. Les défis majeurs de cette synthèse sont (1) d'aménager correctement des structures naphthaléniques/naphtoquinoniques qui peuvent présenter des réactivités très particulières. (2) de mettre au point des conditions de glycosylation totalement régio- et stéréocontrôlées. (3) de développer des conditions douces pour toutes les réactions post-Diels-Alder.

Afin d'évaluer la faisabilité de cette approche par Diels-Alder, une synthèse de la kidamycinone (aglycone de la kidamycine) comme modèle simplifié a été développée. Ayant pour objectif d'appliquer par la suite la stratégie au bicyclic DC glycosylé, il est primordial de garder en tête le cahier des charges et de développer une synthèse efficace dans des conditions douces ou compatibles avec les unités glycosidiques, malgré la réactivité parfois difficile à maîtriser des structures aromatiques polycycliques.

Bibliographie

- 1 a) Z. Fei, F. E. McDonald, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3617-3620. b) Z. Fei, F. E. McDonald, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3547-3550.
- 2 M. Yamaguchi, K. Hasebe, H. Higashi, M. Uchida, A. Irie, T. Minami, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1611-1623.
- 3 A. Devos, J. Remion, A-M. Frisque-Herbain, A. Colens, L. Ghosez, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1979**, 1180-1181.
- 4 a) L. Birkafer, A. Ritter, H. Uhlenbrauk, *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 3280-3285. b) F. E. McDonald, K. S. Reddy, Y. Díaz, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4304-4309.
- 6 K. Kitamura, Y. Ando, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 1495-1598
- 7 B. M. O'Keefe, D. M. Mans, D. E. Kaelin, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15528-15530
- 8 B. M. O'Keefe, D. M. Mans, D. E. Kaelin, S. F. Martin, *Tetrahedron.* **2011**, *67*, 6524-6538
- 9 A. J. Piho, K. C. Nicolaou, A. M. P. Koskinen, *Tetrahedron : Asymmetry* **2001**, *12*, 937-942
- 10 S. Torii, H. Okumoto, L. H. Xu, M. Sadakane, M. V. Shostakovsky, A. B. Ponomaryov, V. N. Kalinin, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6773-6784
- 11 M. Shigeta, T. Hakamata, Y. Watanabe, K. Kitamura, Y. Ando, K. Suzuki, T. Matsumoto, *Synlett* **2010**, *17*, 2654-2658
- 12 D.-S. Hsu, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Synlett* **2006**, *3*, 469-471
- 13 (a) A.C. Richardson, *Carbohydr. Res.* **1967**, *4*, 422-428. (b) P. Bartner, D. L. Boxler, R. Brambilla, A. K. Mallams, J. B. Morton, P. Reichert, F. D. Sancilio, H. Surprenant, G. Tomalesky, G. Lukacs, A. Olesker, T. T. Thang, L. Valente, S. Omura, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 1600-1624
- 14 J. S. Brimacombe, R. Hanna, M. S. Saeed, L. C. N. Tucker, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 2583-2587
- 15 a) K. Kitamura, Y. Ando, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1258-261. b) K. Kitamura, Y. Ando, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1258-261
- 16 J. Hartung, B. J. D. Wright, S. J. Danishefsky, *Chem. Eur. J.* **2014**, *130*, 8731-8736

CHAPITRE III - CONSTRUCTION DU TETRACYCLE ABCD

Le squelette central des pluramycines étant la partie polycyclique ABCD, sur laquelle sont greffées les deux unités glycosidiques, il est important de s'intéresser dans un premier temps aux stratégies existantes pour construire cet édifice. Les premières synthèses du tétracycle ABCD des pluramycines ont été décrites dès la fin des années 1970 par l'équipe de Hauser et Rhee.¹ Depuis ces travaux pionniers et au vu de l'intérêt autour de cette famille de molécules (tant d'un point de vue relié à l'activité biologique que pour le défi synthétique) de nombreuses voies de synthèse des aglycones ont été développées.

1) Classification des stratégies – Etude bibliographique

Comme proposé par K. Suzuki dans une revue récente,² les stratégies de synthèse peuvent être divisées en 3 catégories (**Figure 9**). Ces stratégies sont regroupées suivant la nature du dernier cycle construit pour former le squelette anthrapyranone des pluramycines :

- Type 1 : CBA -> DCBA. Le cycle D est formé en dernier.
- Type 2 : DCB -> DCBA. Le cycle A est formé en dernier.
- Type 3 : DC -> DCBA. Le cycle B est formé tout en introduisant le cycle A.

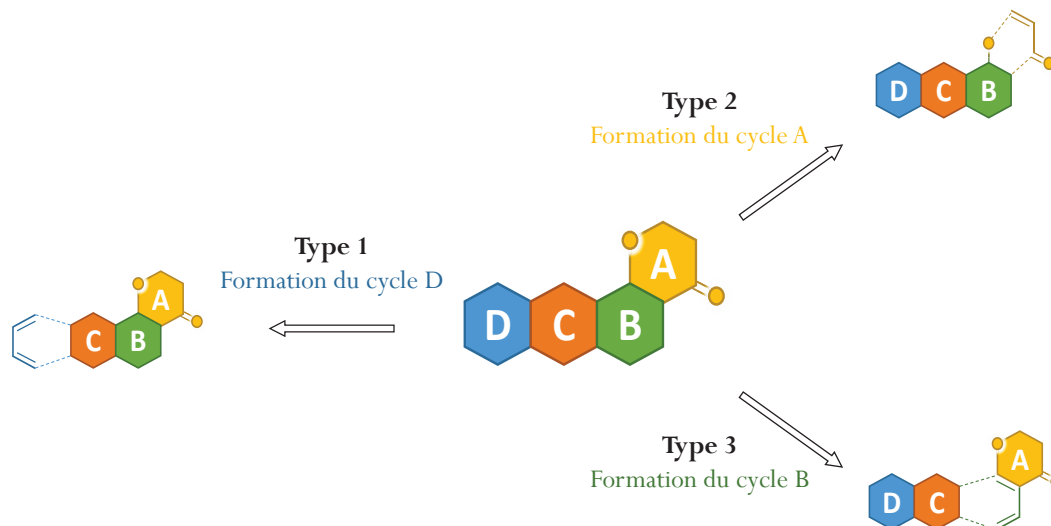


Figure 9. - Différentes approches pour former le tétracycle ABCD des pluramycines

a) Type 1 – Construction *in fine* du cycle D, approche CBA > DCBA

¹ (a) F. M. Hauser, R. P. Rhee, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1628-1629. (b) F. M. Hauser, R. P. Rhee, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3061-3068

² K. Kitamura, Y. Ando, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 1495-1598

Pour rappel, la stratégie publiée par Martin et développée dans le chapitre précédent est basée sur une réaction de Diels-Alder pour former le cycle D au milieu de la synthèse. (*Schéma 26*)

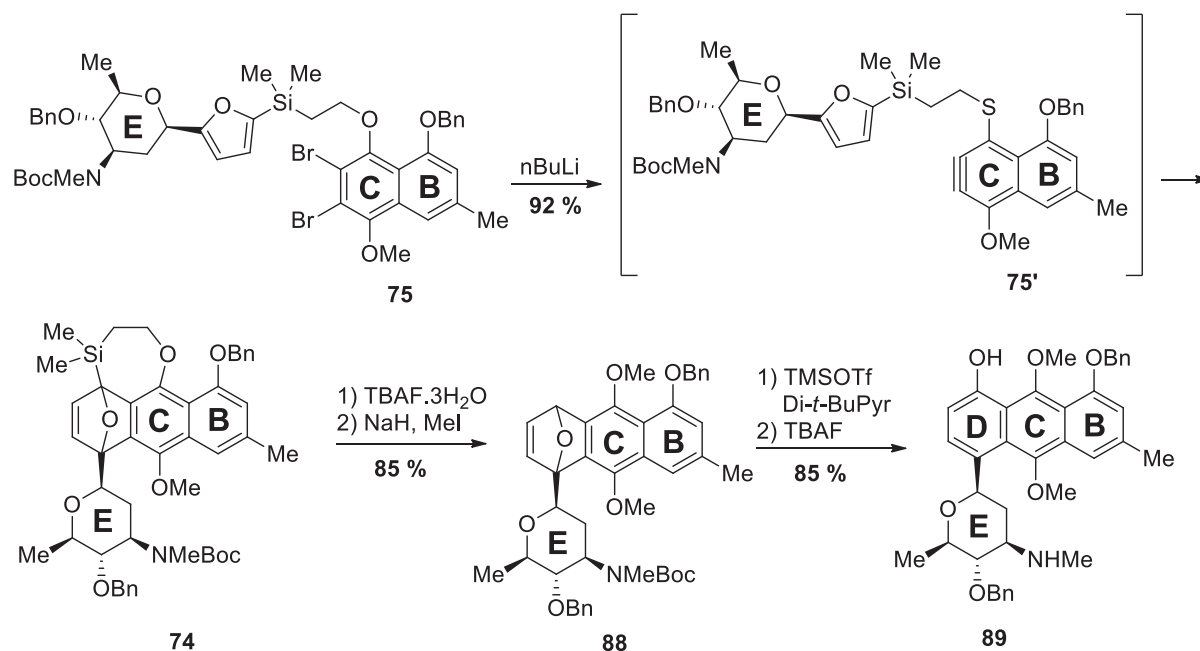


Schéma 26 - Formation du tétracycle par réaction de Diels-Alder (Martin *et al.*).

La stratégie par construction du cycle D en fin de synthèse est la moins décrite dans la littérature. Les approches de ce type reposent exclusivement sur la formation de ce dernier cycle par réaction de Diels-Alder entre un diène fonctionnalisé (précurseur du cycle D) et un motif quinonique (cycle C) servant de diénophile.

En vue d'effectuer la synthèse totale de la pluraflavine A, l'équipe de Danishefsky a développé une stratégie basée sur ce type d'approche et a préalablement décrit, en 2008, la synthèse de l'aglycone correspondant comme modèle simplifié.³ (*Schéma 27*)

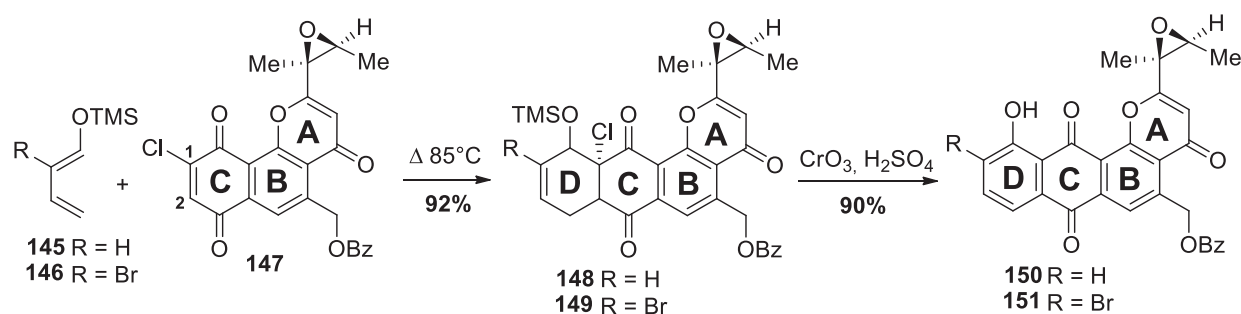


Schéma 27 - Formation du tétracycle par réaction de Diels-Alder (Danishefsky *et al.*).³

Ainsi, le tricycle CBA 147 a été engagé dans une réaction de Diels-Alder avec le 1-triméthylsilyloxy-1,3-butadiène pour former le cycloadduit tétracyclique 148. L'atome de chlore abaisse le niveau énergétique de la BV du diénophile et assure un bon contrôle de la régiosélectivité

³ B. J. D. Wright, J. Hartung, F. Peng, R. Van de Water, H. Liu, Q.-H. T.-C. Chou, S J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16786-16790

par augmentation du coefficient en C2.⁴ Le cycle D a ensuite été aromatisé en présence du réactif de Jones pour fournir **150** avec un rendement de 83% pour ces 2 étapes. Une fois validée, cette stratégie a été appliquée à la synthèse de la pluraflavine A, en utilisant le diène bromé **146** afin de conserver, après réaction de Diels-Alder, une position pré-fonctionnalisée pour introduire un glycoside par couplage pallado-catalysé.⁵

Ce type d'approche de construction du cycle D par réaction de Diels-Alder a également été utilisé par H. Uno lors de la synthèse de l'espicyfolin.⁶ (*Schéma 28*)

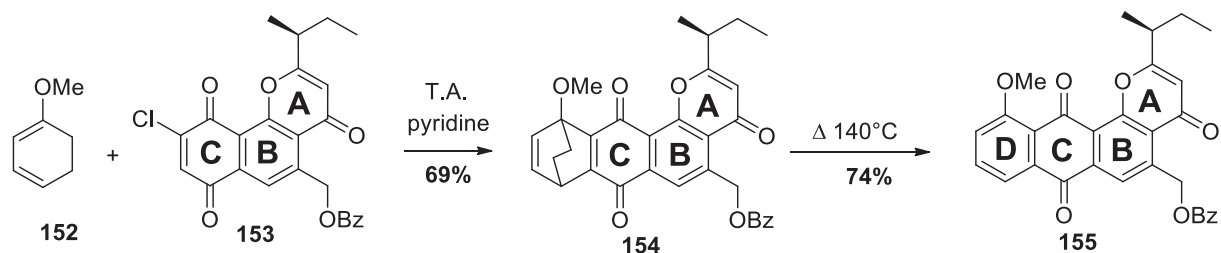


Schéma 28 - Formation du tétracycle par réaction de Diels-Alder (Uno *et al.*)⁶

Le diène **152** utilisé par Uno dans cette réaction de cycloaddition pour former le tétracycle est un cyclohexadiène. Contrairement à l'exemple précédent, la réaction de Diels-Alder s'accompagne d'une perte d'HCl dans les conditions réactionnelles. Afin de neutraliser l'acidité du milieu provoquant la décomposition du cycloadduit **154**, cette étape a été effectuée en présence de pyridine. Le cycloadduit **154** obtenu par réaction de Diels-Alder doit ensuite être soumis à un chauffage soutenu pour aromatiser le cycle D par réaction de rétro-Diels-Alder libérant de l'éthylène et le produit désiré **155** avec un rendement de 74%.

b) Type 2 – Construction *in fine* du cycle A, approche DCB > DCBA

Ce type d'approche passant par une construction *in fine* du cycle A est la plus utilisée et la plus décrite dans la littérature. De nombreuses équipes ont utilisé cette stratégie pour construire une grande diversité d'aglycones de pluramycines. Diverses réactions peuvent être utilisées pour effectuer la fermeture de ce dernier cycle : cyclisation oxydante d'un motif énone, cyclisation d'un motif ynone, réarrangement de Baker-Venkataraman puis fermeture du cycle, réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire (*cf.* Chap.1 – Approche de McDonald).

Hétérocyclisation oxydante d'un motif énone

Cette stratégie a été développée par l'équipe de Hauser en 1979 lors de la synthèse de la kidamycinone.^{1,2} (*Schéma 29*)

⁴ L. Maingot, Thèse de Doctorat, Université de Nantes, **2008**.

⁵ J. Hartung, B. J. D. Wright, S. J. Danishefsky, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8731-8736

⁶ (a) H. Uno, K. Sakamoto, E. Honda, N. Ono, *Chem. Commun.* **1999**, 1005-1006. (b) H. Uno, K. Sakamoto, E. Honda, K. Fukuhara, N. Ono, J. Tanaka, M. Sakanaka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 229-238

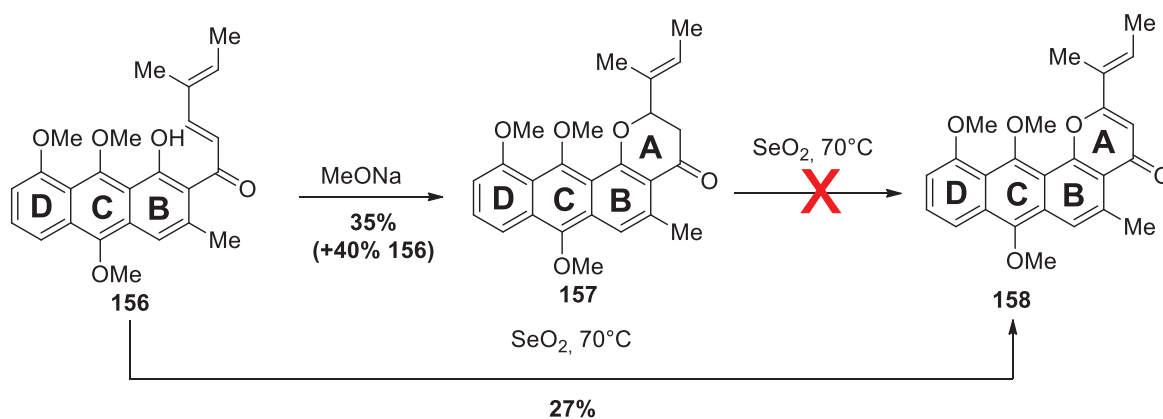


Schéma 29 - Formation du tétracycle par hétérocyclisation oxydante d'une énone (Hauser *et al.*)^{1,2}

Le tricyclic **156** cyclise en présence de méthanolate de sodium pour former **157**. Le dihydropyran ainsi obtenu n'est cependant pas prompt à se déshydrogéner, quelles que soient les conditions réactionnelles utilisées (DDQ, dioxyde de sélénium, passage par une α -halocétone). En revanche, en chauffant **156** directement en présence de SeO₂, le composé cyclise selon un processus 6-endo-trig pour former un intermédiaire dihydropyranonique qui est directement converti en énone **158** avec un rendement de 27% sur les deux étapes.

Hétérocyclisation d'un motif ynone

La fermeture du cycle A par hétérocyclisation entre le phénol du cycle B et une chaîne latérale portant un motif ynone a été très largement utilisée. Un avantage de ce type d'approche réside dans le fait que les méthodes pour préparer les réactifs de cyclisation sont bien décrites et variées, que ce soit en passant par des séquences pallado-catalysées,⁷ par addition d'un Grignard sur un chlorure d'acide aromatique,⁸ ou encore par addition d'un aryllithien sur un aldéhyde suivie de l'oxydation de l'alcool benzylique correspondant.⁹ (**Figure 10**)

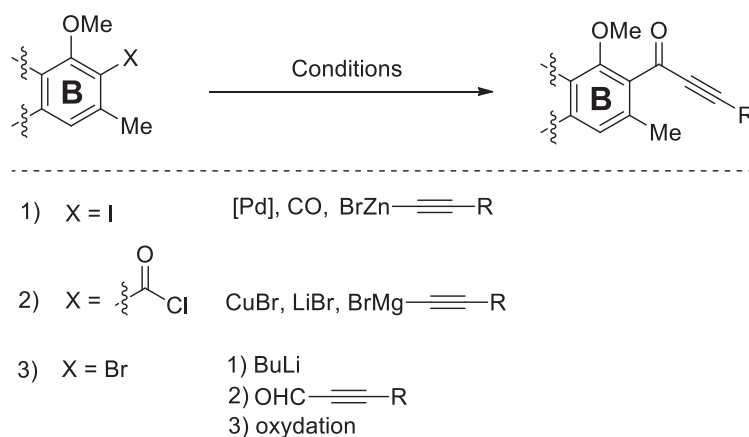


Figure 10 - Différentes voies d'accès au précurseur de cyclisation de type ynone

⁷ B. M. O'Keefe, N. Simmons, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5301-5304

⁸ D.-S. Hsu, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 1016-1017

⁹ L. F. Tietze, R. R. Singidi, K. M. Gericke, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5873-5879

Cette ynone en main, il est possible de l'engager dans un processus de cyclisation 6-*endo*-dig. Les équipes de Tietze^{9, 10} et Suzuki^{8,11} ont utilisé cette stratégie pour la synthèse totale de plusieurs aglycones de pluramycines. Afin de favoriser la cyclisation désirée plutôt qu'une cyclisation selon un processus 5-*exo*-dig, il est possible d'utiliser une amine secondaire qui vient jouer le rôle de nucléophile relai tout en supprimant la contrainte conformationnelle induite par la triple liaison.¹² (*Schéma 30*)

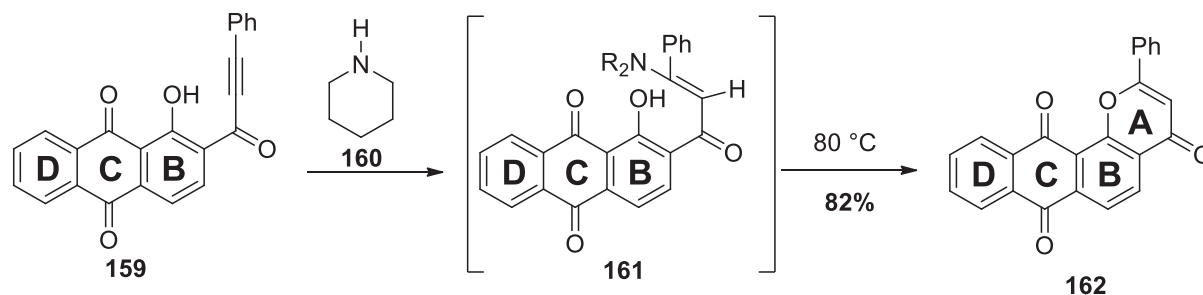


Schéma 30 - Formation du tétracycle par cyclisation de l'ynone médiée par une amine secondaire (Schvartsberg *et al.*)¹²

Dans ces conditions, l'équipe de Shvartsberg a pu, en présence de pipéridine et à 80 °C, effectuer la cyclisation de l'alkynone **159** en tétracycle **162** avec un rendement de 82%. Cette stratégie a également été utilisée par Martin lors de la synthèse de l'isokidamycine.^{7,8}

Réarrangement de Baker-Venkataraman puis hétérocyclisation

La fermeture du cycle A par une séquence réarrangement de Baker-Venkataraman/cyclisation a également été utilisée dans un grand nombre de synthèses de pluramycines. Ce réarrangement, souvent utilisé dans la synthèse de chromones et de flavones, a été découvert dans les années 1930.¹³ La réaction se déroule en présence d'une base et permet de passer du motif 2-acyloxyacétophénone à un phénol portant un motif 1,3-dicétone en position *ortho*. Dans le cas des synthèses de pluramycinones,¹⁴ le phénol obtenu pourra réagir intramoléculairement en milieu acide sur le motif dicétone fermant ainsi le cycle A. (*Schéma 31*)

¹⁰ (a) L. F. Tietze, K. M. Gericke, R. R. Singidi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6990-6993, (b) L. F. Tietze, K. M. Gericke, R. R. Singidi, I. Schuberth, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1191-1200, (c) L. F. Tietze, R. R. Singidi, K. M. Gericke, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9939-9947. (d) L. F. Tietze, R. R. Singidi, K. M. Gericke, H. Böckemeier, H. Laatsch, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5875-5878

¹¹ K. Kitamura, Y. Ando, Y. Maezwa, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Heterocycles* **2015**, *90*, 1240-1252

¹² M. A. Mzhelskaya, I.D. Ivanchikova, N.E. Polyakov, A. A. Moroz, M. S. Shvartsberg, *Russ. Chem. Bull.* **2004**, *53*, 2686-2692.

¹³ (a) W. Baker, *J. Chem. Soc.* **1933**, 1381-1389. (b) H. S. Mahal, K. Venkataraman, *J. Chem. Soc.* **1934**, 1767-1769

¹⁴ (a) K. Krohn, H. T. Tran-Thien, J. Vitz, A. Vidal, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1905-1911. (b) K. Krohn, H. T. Tran-Thien, J. Vitz, I. Ahmed, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2223-2225. (c) S. Gattinoni, L. Merlini, S. Dallavalle, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *48*, 1049-1051

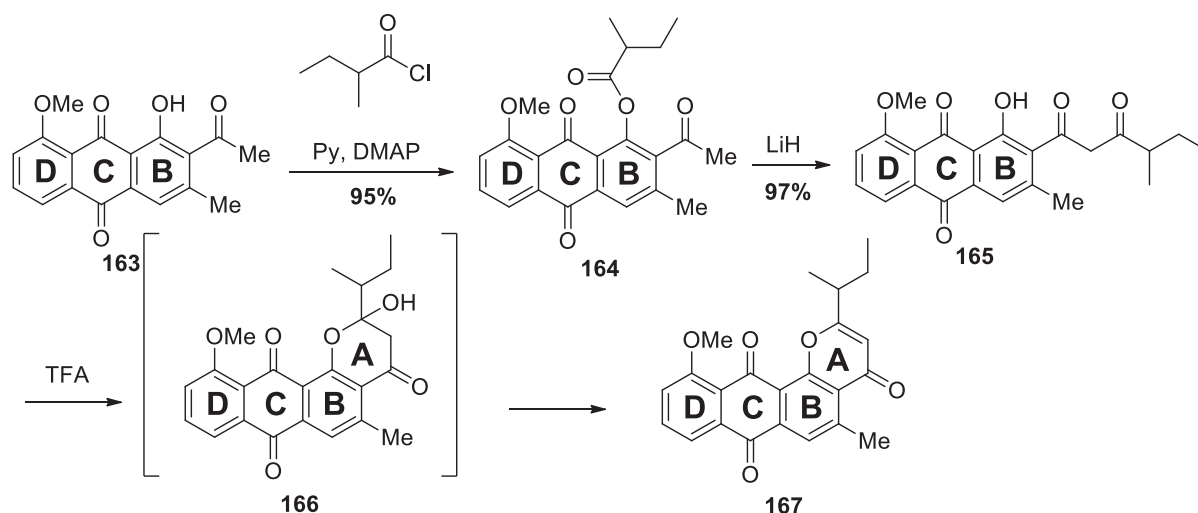


Schéma 31 - Formation du tétracycle par réarrangement de Baker-Venkataraman puis cyclisation (Krohn *et al.*)¹⁴

Cette méthode s'avère très efficace et a été largement utilisée, notamment par l'équipe de Krohn,^{14b,c} dans le cadre de la synthèse d'aglycones. Cependant, il est possible de se questionner quant à l'application de cette stratégie dans une synthèse totale de pluramycine glycosylée. En effet, comme cela a été mentionné au chapitre 2, l'utilisation d'un acide fort semble incompatible avec les liens anomériques fragiles de ces molécules hautement fonctionnalisées.

c) Type 3 – Construction *in fine* du cycle B, approche DC > DCBA

Cette dernière approche, développée dans le groupe de S. Collet, permet de construire le cycle B tout en introduisant le cycle A par réaction de Diels-Alder.¹⁵ (**Schéma 32**)

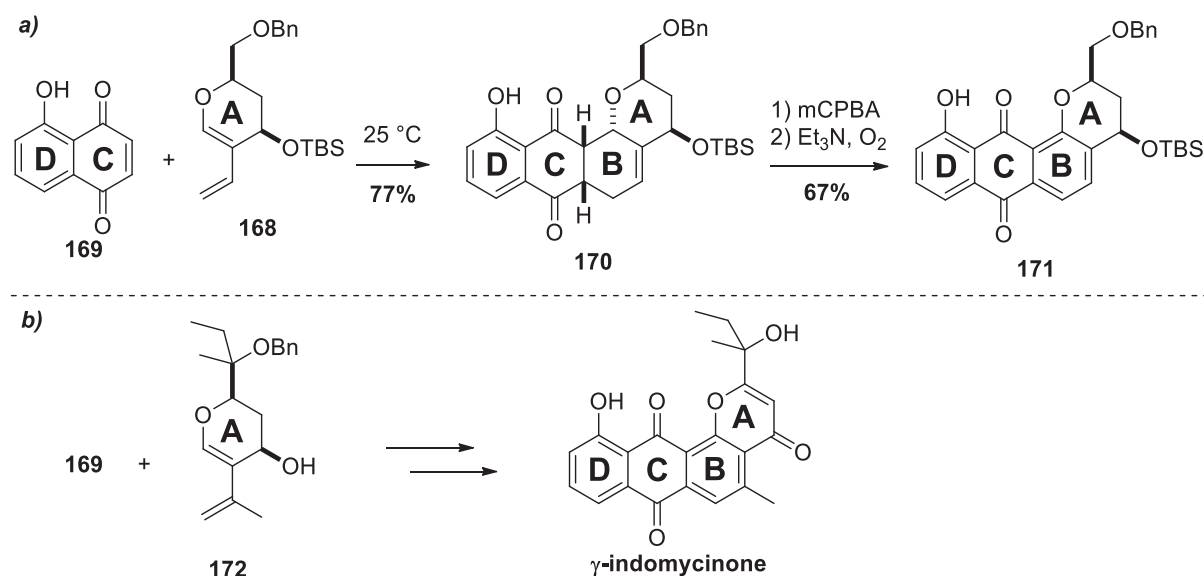


Schéma 32 – a) Formation du tétracycle par réaction de Diels-Alder puis aromatisation du cycle B. b) Stratégie appliquée à la synthèse de l'indomycine (Collet *et al.*)¹⁵

¹⁵ (a) L. Foulgoc, D. Sissouma, M. Evain, S. Collet, A. Guingant, *Synlett* **2012**, 23, 768-772. (b) M. Pantin, D. Zon, R. Vomiandry, L. Foulgoc, D. Sissouma, A. Guingant, S. Collet, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2110-2112

Cette approche présente plusieurs avantages, le premier étant que le diénophile (juglone **169**) est un produit commercial. De plus, la réaction de cycloaddition se fait dans des conditions très douces, sans additif ni chauffage, ce qui pourrait être applicable dans le cas de synthèse de pluramycines glycosylées. Enfin, cette stratégie de synthèse convergente est particulièrement intéressante dans le sens où le cycle A comportant le motif diénique peut porter ce qui deviendra le futur substituant en position C2. Connaissant le rôle clé de cette substitution dans la diversité au sein des pluramycines, cette stratégie a été appliquée dans un premier temps à la synthèse de l'indomycine^{15b} (*Schéma 32b*).

2) Application de la stratégie Diels-Alder à la synthèse de la kidamycinone

La stratégie DC → DCBA a été appliquée à la synthèse totale de la kidamycinone, analogue aglycone de la kidamycine. L'idée ici est que la stratégie développée sur ce modèle simplifié sera ensuite utilisée pour la synthèse de la kidamycine. Toutes les conditions expérimentales devront donc être compatibles avec la présence des futures unités glycosidiques qui devront le cas échéant préserver leur intégrité stéréochimique. Le schéma rétrosynthétique proposé est présenté sur le *Schéma 33*.

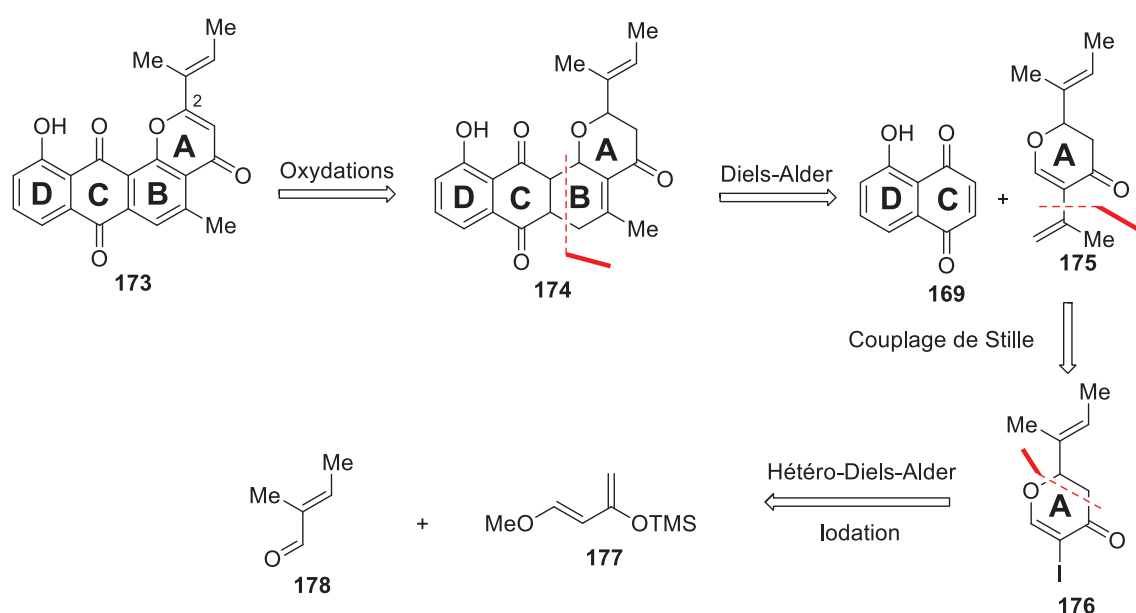


Schéma 33 : Rétrosynthèse de la kidamycinone

La kidamycinone **173** pourrait ainsi être obtenue par réactions successives d'oxydations et aromatisation du cycloadduit **174** issu de la réaction clé de Diels-Alder entre la juglone **169** (commerciale) et le diène **175**. Ce diène serait issu d'un couplage de Stille entre la pyranone **176** et le dérivé stannylé approprié. La pyranone **176** pourrait provenir de la réaction d'hétéro Diels-Alder entre le diène de Danishefsky **177** et la diméthylacroléine **178** suivie d'une étape d'iodation.

Le premier objectif de la synthèse a consisté à préparer le diène pour la réaction clé de Diels-Alder. Ces étapes ont principalement été développées avant mon 1^{er} séjour au laboratoire CEISAM de Nantes par A. Siard. La préparation d'un premier diène est présentée sur le *Schéma 34*.

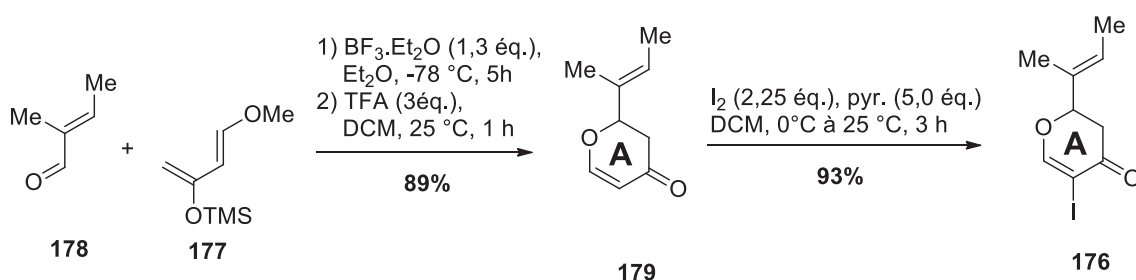


Schéma 34 - Synthèse de la pyranone iodée **176**

La formation du cycle A est effectuée par réaction entre le diène de Danishefsky **177** et la diméthylacroléine **178** avec un rendement de 89%. Il a été montré que dans ces conditions réactionnelles, **178** et **177** pouvaient soit réagir par un mécanisme de type Hétéro-Diels-Alder soit par un mécanisme de type Mukaiyama. (*Figure 11*)

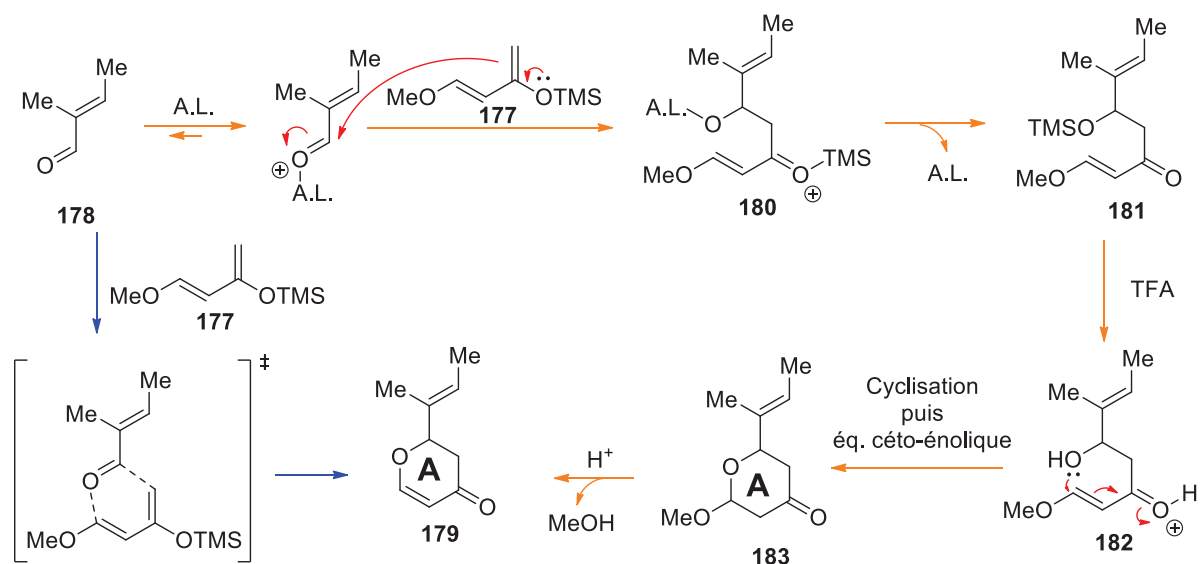


Figure 11 - Formation de **179** par deux mécanismes distincts : Aldolisation de Mukaiyama (orange) et hétéro Diels-Alder (bleu)

Le mécanisme type hétéro Diels-Alder (flèches bleues) amène directement à la pyranone désirée **179**. Le second mécanisme fait intervenir la réactivité particulière des éthers d'énols silylés qui peuvent s'additionner sur des électrophiles en milieu acide. L'oxocarbénium **180** formé est hydrolysé dans le milieu réactionnel pour mener au produit d'aldolisation **181**. Les deux mécanismes étant en compétition, l'utilisation d'acide trifluoroacétique en fin de réaction permet la fermeture de **181** et la perte de méthanol pour obtenir le produit **179**.¹⁶

¹⁶ R. C. Barcelos, J. C. Pastre, V. Caixeta, D. B. Vendramini-Costa, J. E. de Carvalho, R. A. Pilli, *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, *20*, 3635-3651

Le composé **179** mis en présence de diiode et de pyridine est sélectivement iodé pour former **176**, partenaire électrophile du couplage de Stille.

Le dérivé stannylé, partenaire nucléophile du couplage, est commercial mais peut également être obtenu quantitativement par action du bromure d'isoprénylmagnésium sur le chlorure de tributylétain. (*Schéma 35*)

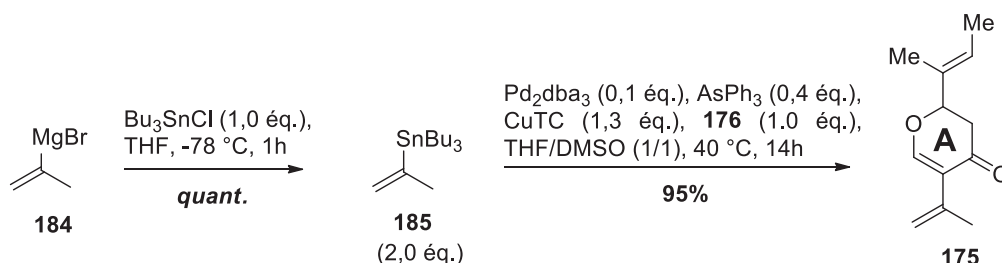


Schéma 35 - Synthèse du diène **175**

Les deux partenaires en main, le diène **175** peut être formé par couplage de Stille. Bien que nécessitant l'utilisation de dérivés de l'étain (controversés pour leur relative toxicité et la difficulté des purifications) le couplage de Stille figure comme une méthode intéressante car les organostannanes sont souvent stables à l'air, à l'humidité, et sont compatibles vis-à-vis de nombreuses fonctions chimiques en raison de la polarité relativement faible de la liaison Sn-C. Le système catalytique utilisé, développé par Fuwa et Sasaki lors de leur synthèse du brevenal : Pd₂dba₃ (0,1 équiv.), AsPh₃ (0,4 équiv.), CuTC (1,3 équiv.),¹⁷ a permis d'obtenir dans le cas présent le diène **175** avec un rendement de 95%.

Le rôle bénéfique d'un sel de cuivre I dans ce type de couplage a été étudié et deux explications sont proposées¹⁸ : (1) en présence de ligands forts (phosphines), le cuivre favorise le mécanisme dissociatif en piégeant les ligands « libres » dans le milieu, libérant un site de coordination autour du palladium qui peut ainsi entrer dans le cycle catalytique. (2) Une transmétallation Sn/Cu se produit, générant un dérivé cuivré plus réactif que le stannylé. (*Figure 12*)

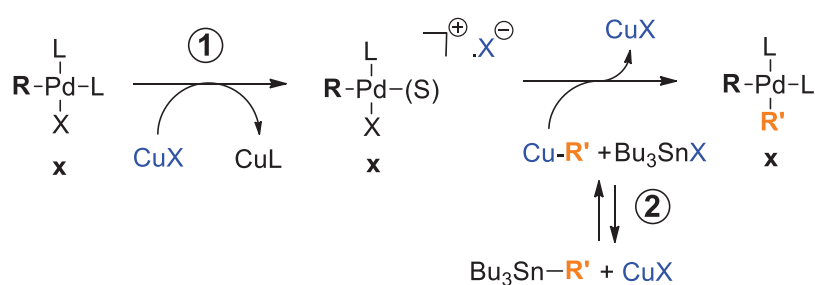


Figure 12 - Effets du sel de cuivre I dans un couplage de Stille

Ayant le diène en main, celui-ci a été mis en réaction de Diels-Alder avec la juglone commerciale **169**. (*Schéma 36*)

¹⁷ H. Fuwa, M. Ebine, A. J. Bourdelais, D. G. Baden, M. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 16989-16999

¹⁸ P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704-4734

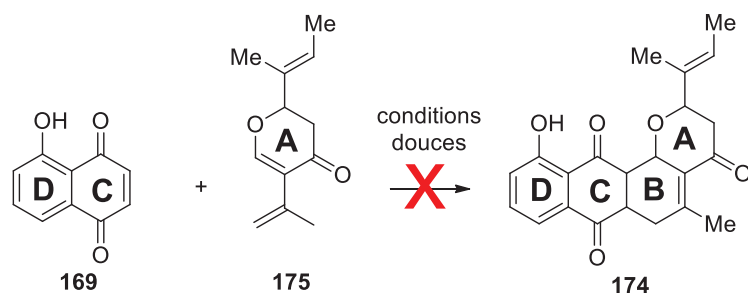


Schéma 36 - Réaction de Diels-Alder entre le diène **175** et la juglone **169**

Sans chauffage ni activation par des acides de Lewis, le diène **175** et la juglone **169** ne réagissent pas pour former le cycloadduit **174**.¹⁹ La réaction de Diels-Alder procède selon un processus péricyclique entre les orbitales frontières d'un diène et d'un diénophile. Quand la réaction s'effectue entre la HO du diène et la BV du diénophile comme dans le cas étudié ici (réaction à demande électronique normale), tout groupement appauvrissant le diène ou enrichissant le diénophile en électrons est préjudiciable à la réactivité. On peut alors supposer que le motif cétone α,β insaturé de **175** soit délétère à la réaction. Sur la base de cette hypothèse, la fonction carbonyle est réduite sélectivement dans les conditions de Luche²⁰ en alcool correspondant avant d'être engagé dans la cycloaddition. (**Schéma 37**)

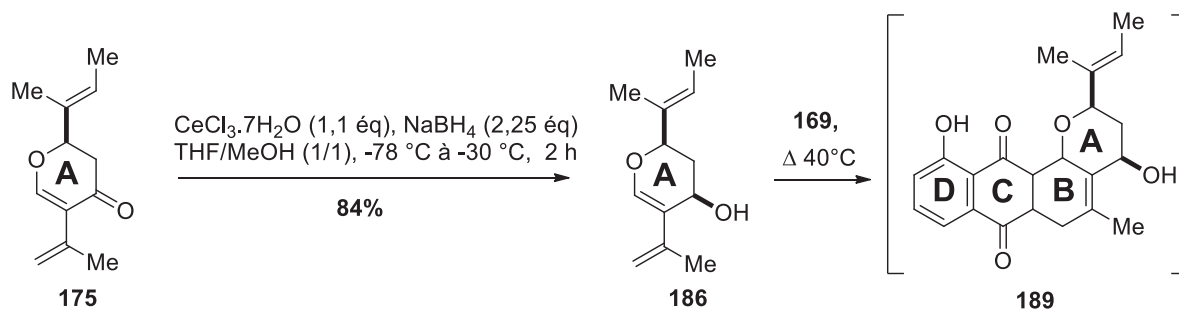


Schéma 37 - Réduction du diène et réaction de Diels-Alder.

En présence de sels de cérium, seule la liaison C=O est réduite. L'analyse RMN du produit brut réactionnel montre une totale diastéréosélectivité avec une approche du réducteur sur la face opposée au motif vinylique. L'alcool allylique **186** est ainsi obtenu avec un rendement de 84%. Cette étape de réduction nécessaire à la cycloaddition a cependant pour conséquence d'ajouter une étape supplémentaire de synthèse : la réoxydation de la fonction alcool en cétone après l'obtention du tétracycle. Ainsi activé, le diène réagit efficacement dans la réaction de Diels-Alder avec un équivalent de juglone **169** à une température de 40 °C. La RMN du produit brut réactionnel montre un unique cycloadduit, preuve que la réaction est totalement régio- et stéréosélective. Ce cycloadduit est issu d'une approche *endo* du diène (*vide supra*).

La régiosélectivité de la réaction peut être expliquée simplement par la présence de la liaison hydrogène intramoléculaire augmentant le coefficient en C2 dans la BV de la juglone, et de l'oxygène pyranique augmentant le coefficient en C4 dans la HO de **186**. (**Figure 13**)

¹⁹ L. Foulgoc, D. Sissouma, M. Evain, S. Collet, A. Guingant, *Synlett* **2012**, 23, 768-772

²⁰ J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 2226-2227

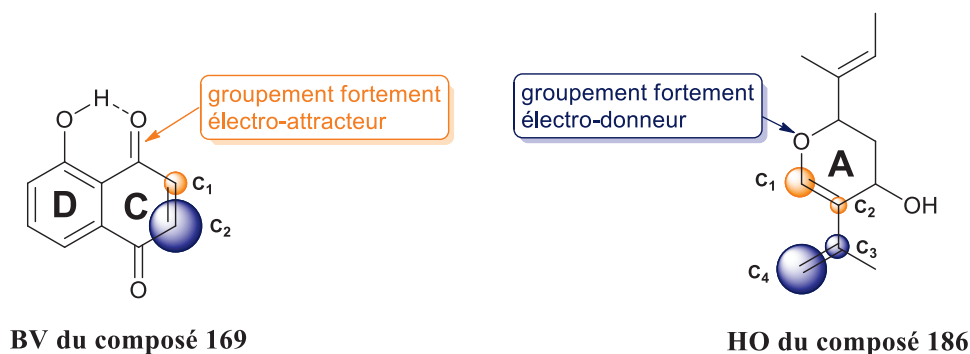


Figure 13 - Orbitales frontières des partenaires de Diels-Alder

Afin de mieux cerner le mécanisme de cette réaction de Diels-Alder, une étude théorique a été entreprise et des calculs DFT²¹ ont permis d'étudier l'état de transition de la réaction. Le type de diène utilisé (quinone) est caractéristique des réactions de Diels-Alder suivant une approche *endo*. L'étude théorique a donc été menée (*Figure 14*)

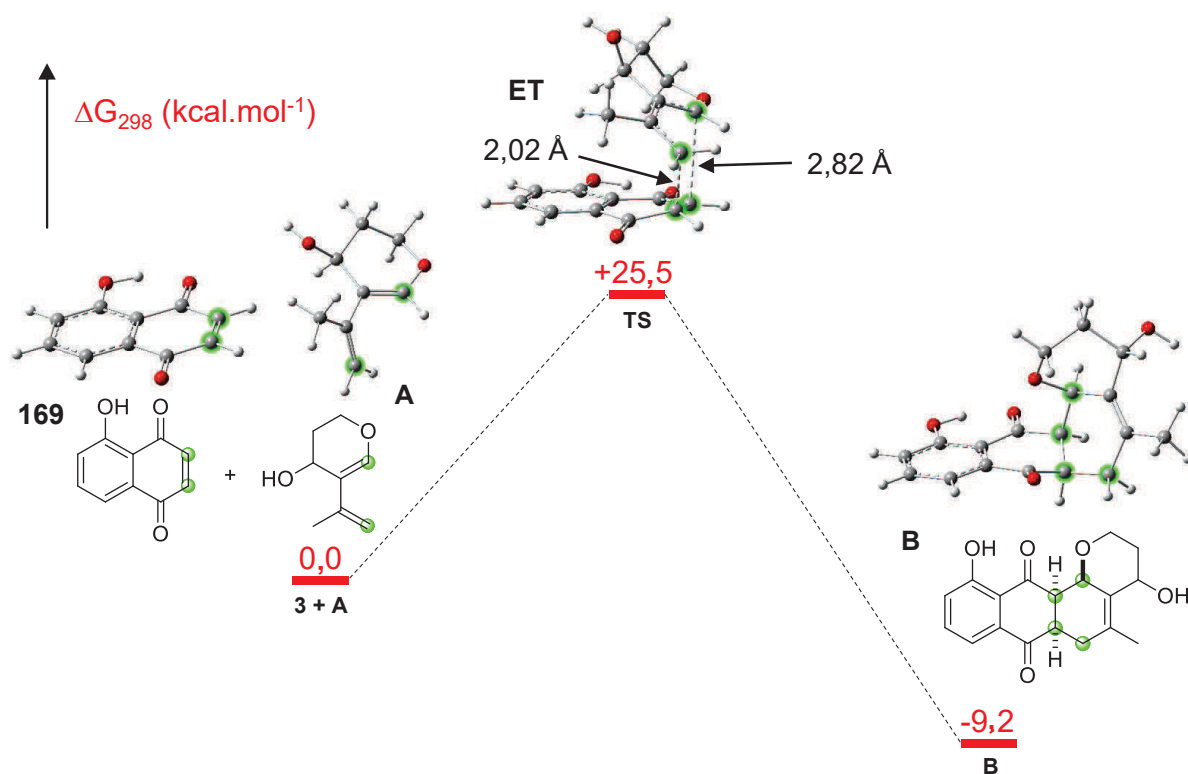


Figure 14 – Chemin réactionnel amenant au cycloadduit modèle via un état de transition *endo*. Méthode DFT : B3LYP/6-31G(d). Solvant modélisé (acétonitrile) par PCM au même niveau de théorie. Les valeurs de ΔG sont données en kcal.mol⁻¹ à 298K. Les atomes de carbone impliqués dans la formation du cycle B sont indiqués en vert.

Un unique état de transition conduisant au cycloadduit B a été trouvé, avec une énergie libre d'activation de 25,5 kcal.mol⁻¹ et des longueurs de liaisons en formation de 2,02 Å et 2,82 Å, preuve que la réaction de Diels-Alder passe par un mécanisme de réaction concerté asynchrone,

²¹ Frisch, M. J. *et al.* Gaussian 09, Revision A.02; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.

mis en évidence par une approche *endo* dissymétrique du diène (les atomes portant les plus gros coefficients sont les premiers à s'approcher puis se lier).

Le tétracycle **189**, précurseur du squelette anthrapyranonique des pluramycines, est obtenu dans des conditions douces qui devraient par la suite être compatibles avec les liaisons glycosidiques sur le diénophile. Cependant ce tétracycle ne peut être isolé, sa purification sur gel de silice provoquant l'ouverture du cycle A. Cette instabilité en conditions acides ou basiques même modérées est la conséquence de la présence d'un proton facilement éliminable en position C6 (*Figure 15*)

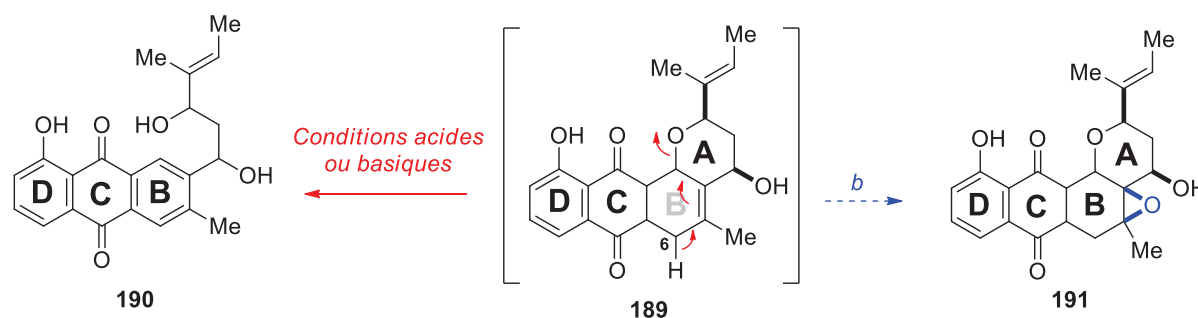


Figure 15 – a) Ouverture du cycloadduit. b) Epoxydation *in situ* du cycloadduit

Une solution envisagée pour résoudre le problème d'élimination est l'époxydation du cycloadduit (*Figure 15b*). Le produit **189** est ainsi traité en conditions oxydantes pour former l'époxyde correspondant. (*Figure 16*)

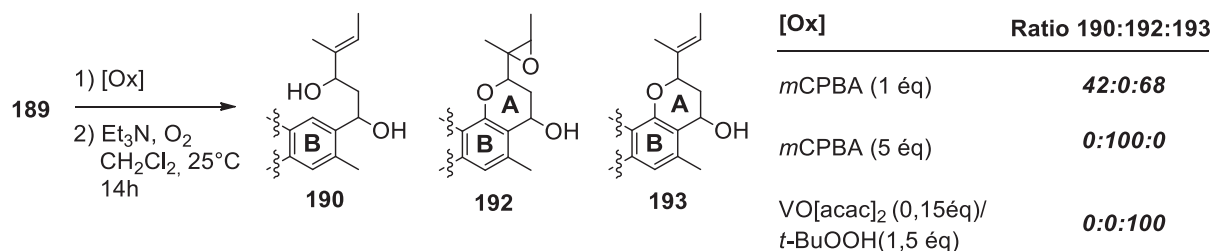


Figure 16 – Epoxydation/aromatization du tétracycle

L'époxydation de **189** à l'aide de *m*CPBA suivi d'un traitement à la triéthylamine conduit, suivant les conditions expérimentales, soit à un mélange **193/190** (produit désiré/produit ouvert) soit au produit **192** issu d'une *bis*-époxydation. Le produit ouvert peut être expliqué par la formation d'acide *meta*-chloroperbenzoïque au cours du processus. Le motif vinylique porté par le cycle A étant trisubstitué, il est suffisamment riche en électrons pour être époxydé dans des conditions oxydantes sans ancre pour guider la réaction sur la double liaison désirée. Développé pour l'époxydation chimiocontrôlée du géraniol²² le système VO[acac]₂/*t*-BuOOH a également pu être testé et a donné des résultats très intéressants. En effet, en utilisant ce système réactionnel,

²² C. Pereira, J. F. Silva, A. M. Pereira, J. A. Araújo, G. Blanco, J. M. Pintado, C. Freire, *Catal. Sci. Technol.*, **2011**, 784-793

l'époxydation a pu être totalement chémocontrôlée sur l'insaturation de l'alcool allylique. Le mécanisme réactionnel permet d'expliquer cette sélectivité particulière. (*Figure 17*)

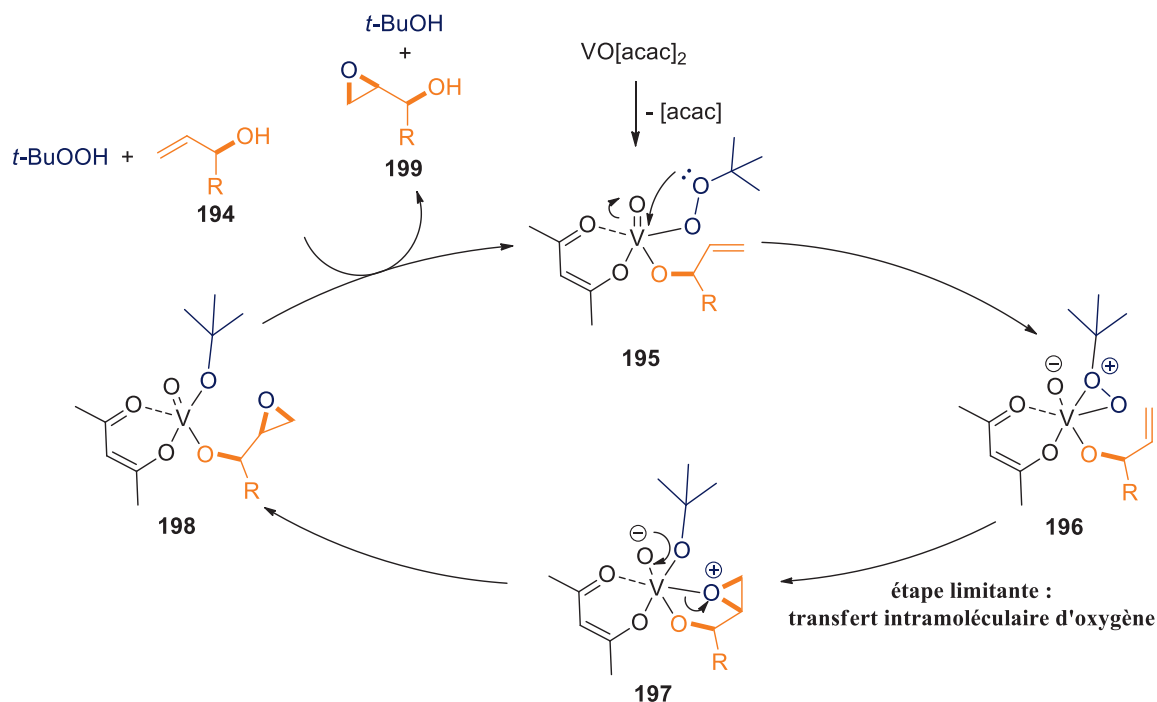


Figure 17. - Mécanisme d'époxydation d'alcools allyliques avec le système VO[acac]₂/t-BuOOH

Ainsi, la réduction de Luche pour former l'alcool **186** permet à la fois d'activer le diène pour la réaction de Diels-Alder, mais aussi de guider l'étape d'époxydation nécessaire à l'aromatisation du cycle B en utilisant des conditions adaptées.

L'époxyde formé est isolable et nous donne de nombreuses informations sur la stéréosélectivité des 3 étapes de synthèse (réduction, cycloaddition, époxydation). En effet, comme le montre la *Figure 18*, une étude poussée par RMN (¹H, ¹³C, NOESY) de ce produit révèle la stéréochimie relative de tous les carbones asymétriques présents sur la molécule.

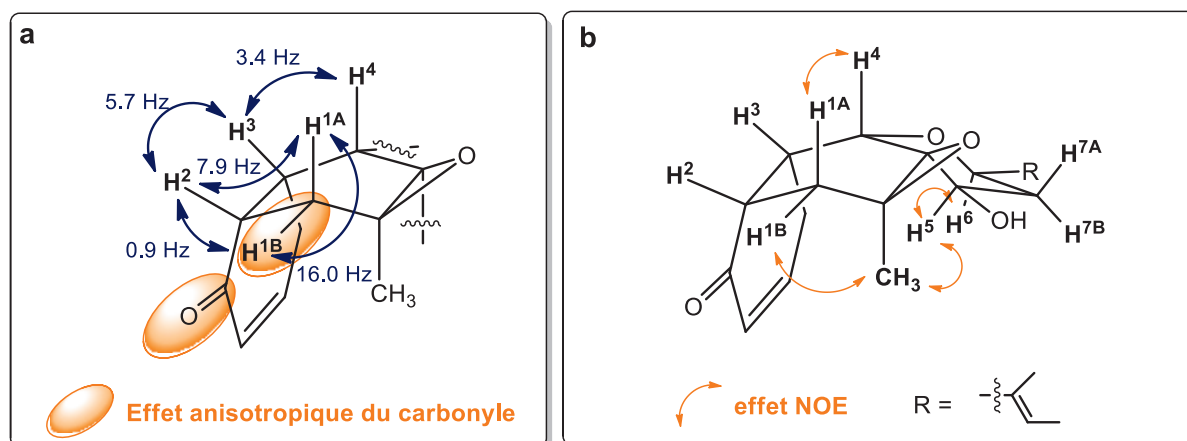


Figure 18. - Analyse RMN de l'époxyde. a) Constantes de couplages. b) Analyse NOESY.

Le point de départ de l'étude structurale par RMN de ce composé est la différenciation des atomes d'hydrogène diastéréotopiques **H1A** et **H1B**. En effet, une fois ces deux atomes différenciés, il

est assez aisé de remonter à la configuration relative de chaque atome de carbone grâce aux constantes de couplages et aux effets NOE détectés. Les spectres RMN ^1H de l'époxyde montre l'un des deux **H1** beaucoup plus déblindé que le second. Cette différence dans les déplacements chimiques peut être due à l'influence du cône d'anisotropie du carbonyle de la quinone. En effet, le champ magnétique résultant de la délocalisation électronique dans la liaison $\text{C}=\text{O}$ a pour effet de déblinder tous les protons se retrouvant dans son plan. Il est ainsi possible de discriminer **H1A** et **H1B**, et d'admettre que la liaison $\text{C}-\text{H1B}$ soit périplanaire à la fonction carbonyle.

Ce proton est couplé avec **H2** avec une constante 3J de 0,9 Hz, constante de couplage caractéristique d'un angle dièdre compris entre 80° et 100° . La constante de couplage de 7,9 Hz entre **H1A** et **H2** est quant à elle caractéristique d'un angle dièdre proche de 0° . Le déplacement chimique de **H1B** associé à ces constantes de couplages, possibles uniquement dans une structure contrainte, suggère que le cycle B adopte une conformation de type bateau.

Ce constat fait et une fois chaque proton attribué, les effets NOE peuvent être analysés. L'analyse RMN nous confirme ainsi que la réduction de Luche se fait par attaque *anti* de l'hydrure par rapport au groupement R (effet NOE entre **H5** et **H6**). De par l'effet NOE entre le CH_3 et **H1B**, **H1A** et **H2** ne peuvent être qu'en position *syn* l'un par rapport à l'autre, preuve que la réaction de Diels-Alder se fait selon un processus *endo* par la face la moins encombrée du diène. Enfin, l'époxydation, guidée par la fonction alcool, se fait bien sur la face convexe du cycle, repoussant le méthyle dans la zone concave (effet NOE entre le CH_3 et **H5**).

Suite à cette étude RMN, l'obtention d'un monocristal de l'époxyde 191 a pu permettre de confirmer par diffraction des rayons X toutes les stéréochimies attribuées préalablement par RMN. (*Figure 19*)

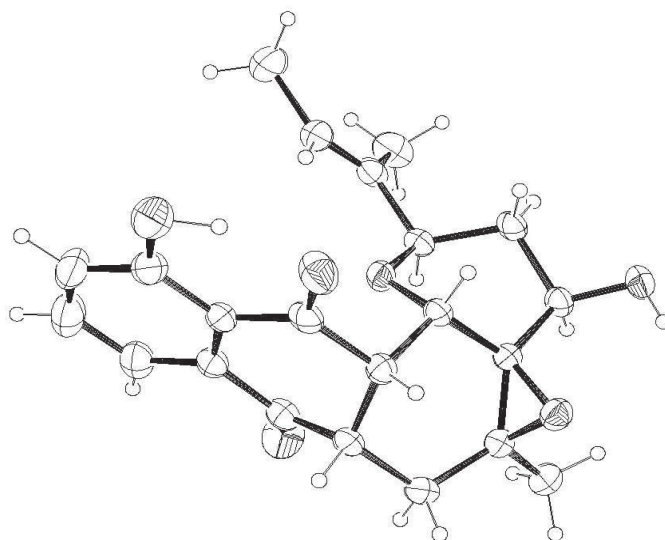


Figure 19. Structure par diffraction des rayons X de l'époxyde 191.

Cet époxyde est un précurseur de choix pour aromatiser le cycle B. (*Schéma 38*)

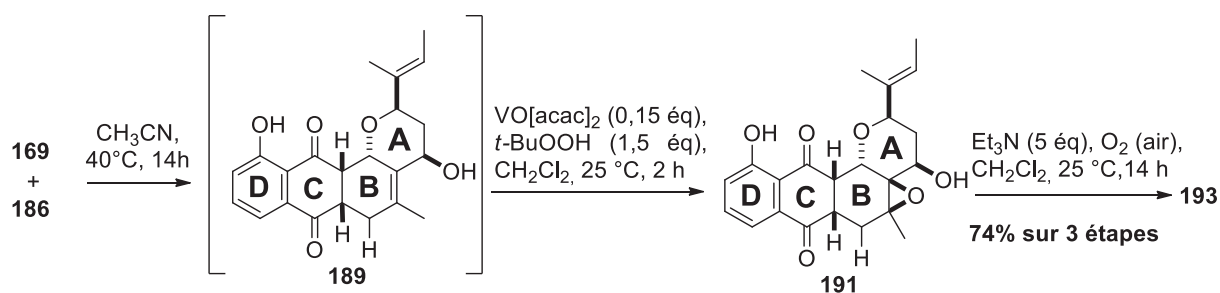


Schéma 38 - Séquence Diels-Alder/époxydation/aromatisation

L'époxyde peut être traité par de la triéthylamine et à l'air afin d'effectuer l'aromatisation du cycle B. Le produit **193** est ainsi obtenu avec un rendement de 74% sur 3 étapes.

Bien que le mécanisme de cette réaction ne soit pas clairement élucidé, trois étapes élémentaires apparaissent intervenir pour former le produit désiré. (*Figure 20*)

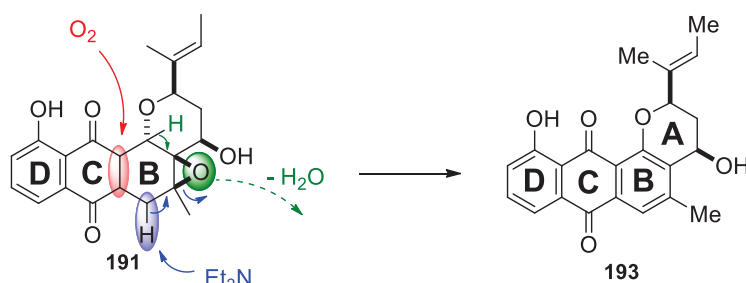


Figure 20 - Aromatisation du cycle B

Il est envisageable que le dioxygène de l'air serve d'oxydant pour transformer le cycle C en quinone. La base présente dans le milieu réactionnel pourrait ainsi intervenir pour ouvrir l'époxyde ponté contraint. La troisième double liaison B pourrait provenir d'une perte d'eau très favorisée par l'aromatisation du cycle B. Chacune de ces étapes intervient dans un ordre qu'il reste à définir. Il serait intéressant de piéger les espèces radicalaires probablement formées au cours du processus d'oxydation pour avoir des indices mécanistiques.

Le tétracycle **193** en main, deux étapes supplémentaires sont maintenant nécessaires pour obtenir la kidamycinone : une étape d'oxydation et une étape de déshydrogénation. Rappelons que le travail présenté à ce stade est relatif à un modèle de synthèse et que, par la suite, le cycle D portera les deux aminosucres (dont la vancosamine très sensible à l'épimérisation). Ainsi ces deux dernières étapes doivent être développées en utilisant des conditions expérimentales les plus douces possibles. Il est donc intéressant de se poser la question de l'ordre à suivre pour ces deux étapes. Les conditions de déshydrogénation étant souvent assez dures, il a été choisi d'effectuer dans un premier temps l'oxydation de l'alcool benzylique. La dernière étape de déshydrogénation, faisant apparaître une forte conjugaison entre la double liaison portée par le C2, le carbonyle et le tricyclic BCD aromatisé, celle-ci apparaît plus réalisable dans un second temps.

L'oxydation de l'alcool a tout d'abord été étudiée. (*Schéma 39* et *Tableau 1*)

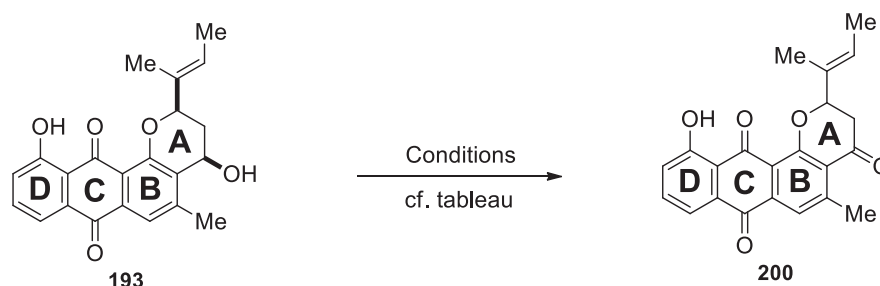


Schéma 39 - Oxydation de l'alcool benzylique **193**

Tableau 1 - Optimisation des conditions d'oxydation de l'alcool benzylique **193**

Entrée	Oxydant	éq.	Solvant	T (°C)	temps (h)	Conversion RMN (%)
1	MnO ₂	20	CH ₂ Cl ₂	40	48	30
2	MnO ₂	50	CH ₂ Cl ₂	40	48	80
3	DMP	3	CH ₂ Cl ₂	40	18	20
4	DMP	8	CH ₂ Cl ₂	40	18	70
5	TPAP ^(a)	0,05	CH ₂ Cl ₂	40	14	25
6	TPAP ^(a)	0,5	CH ₂ Cl ₂	40	14	75
7	Pd/C ^(b)	0,1	CH ₂ Cl ₂ /MeOH/H ₂ O	40	48	-
8	NCS/Me ₂ S	1,5	CH ₂ Cl ₂	40	24	-
9	TEMPO ^(c)	0,2	CH ₂ Cl ₂	40	24	15
10	DMP	3	CH ₂ Cl ₂ /DMSO	25	2	>99 (88) ^(d)

a) 1,5 éq de NMO ajoutés à la solution. b) 0,1 éq de NaBH₄ sont utilisés pour réactiver le Pd, la réaction se fait sous 1 atm d'O₂. c) 1,5 éq de BAIB sont ajoutés à la solution. d) Rendement isolé après purification sur silice

Cette réaction peut sembler assez aisée en raison de la position benzylique de l'alcool qui lui confère une bonne réactivité. Cependant, comme le montre le **Tableau 1**, de nombreuses tentatives d'oxydation se sont avérées peu efficaces. De bonnes conversions sont obtenues dès lors que l'oxydant est présent en grande quantité dans le milieu réactionnel (entrées **2**, **4** et **6**). Il est donc possible de se demander si (1) la réaction d'oxydation est en elle-même le facteur limitant ou bien (2) si les faibles conversions sont dues à la faible solubilité de **193** (et donc à la faible concentration des différentes espèces dans le milieu réactionnel à cause d'un volume important de solvant). Pour vérifier la seconde hypothèse, la réaction d'oxydation au DMP est effectuée en présence de DMSO comme co-solvant (entrée **8**), afin de travailler dans des conditions moins diluées. Une conversion complète est alors obtenue lorsque **193** est traité avec seulement deux équivalents de DMP, à température ambiante dans le mélange de solvant CH₂Cl₂/DMSO. Le temps de réaction étant également plus faible, l'utilisation de DMSO s'avère être bénéfique à l'étape d'oxydation, malgré des conditions de purification plus compliquées. Dans ces conditions (entrée **10**), le produit désiré **200** est obtenu avec un rendement de 88%.

Le produit **200** a ensuite été traité par plusieurs agents déshydrogénant afin d'obtenir la kidamycinone. (*Schéma 40* et *Tableau 2*)

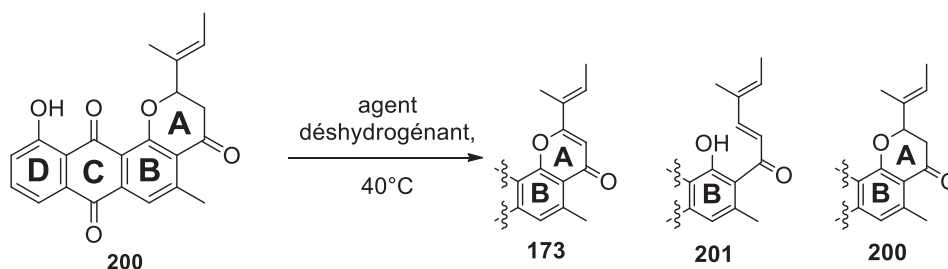


Schéma 40 : Déshydrogénation de **200**

Tableau 2 : Optimisation des conditions pour l'étape de déshydrogénation

Entrée	Réactif	éq	Solvant	temps (h)	Ratio ^(a) 173:201:200	Rendement isolé
1	DDQ	5	Dioxane/DMSO (3/1)	24	45:30:25	<i>n.d.</i> ^(d)
2	DDQ ^(b)	5	Dioxane/DMSO (3/1)	18	9:69:22	<i>n.d.</i> ^(d)
3	IBX	3	DMSO	24	3:59:38	<i>n.d.</i> ^(d)
4 ^(c)	 (e)	0,15	DMSO	14	100:0:0	68%

a) Basé sur l'analyse du produit brut par RMN ¹H. b) La réaction est effectuée en tampon phosphate (pH = 7). c) La réaction est effectuée à 95 °C. d) non déterminé. e) Formé par activation du DMSO en présence d'une quantité catalytique de diiode

La cétone **200** en présence de DDQ ou d'IBX (entrées **1,2** et **3**) donne un mélange du produit souhaité **173**, du produit ouvert (**201**) et du produit de départ. Le produit **201**, dont la formation a été initialement expliquée par ouverture de **200** en milieu acide, est observé même en présence de tampon phosphate (entrée **2**). Dans les conditions développées par Patonay et Silva, en présence d'un iodure d'iodosulfonium formé *in situ* par activation du DMSO avec du diiode en quantité catalytique,²³ la réaction est totalement sélective en faveur du produit désiré **173**, qui est isolé avec un rendement de 68% (entrée **4**).

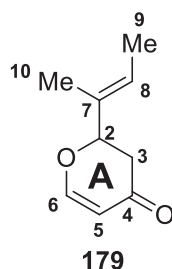
Ainsi, une nouvelle approche pour la construction de la kidamycine a été développée.²⁴ Cette voie de synthèse se déroule en conditions douces et devrait par la suite être compatible avec la présence des unités vancosamine et angolosamine dans le cadre de notre approche de la kidamycine. La kidamycinone a été obtenue avec un rendement global de 28% sur 9 étapes de synthèse. Bien que la dernière étape de déshydrogénation nécessite encore d'être améliorée car se déroulant dans des conditions assez dures, différentes alternatives indirectes sont envisageables (réaction de Ito/Saegusa, halogénéation/élimination, etc...).

Ce point central de la stratégie étant validé, nous nous sommes tournés vers la préparation du diénophile glycosylé, étude qui fera l'objet du prochain chapitre.

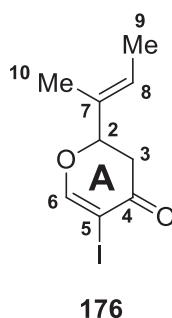
²³ T. Patonay, J. A. S. Cavaleiro, A. Levai, A. M. S. Silva, *Heterocycl. Commun.*, **1997**, *3*, 223-229

²⁴ T Mabit, A. Siard, M. Pantin, D. Zon, L. Foulgoc, D. Sissouma, A. Guingant, M. Mathé-Allainmat, J. Lebreton, F. Carreaux, G. Dujardin, S. Collet, *J. Org. Chem.*, **2017**, *11*, 5710-5719

3) Partie expérimentale

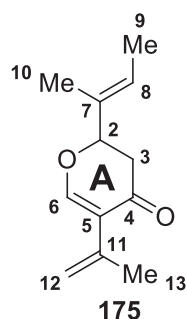


(E)-2-(but-2-en-2-yl)-2H-pyran-4(3H)-one (179). To a solution of Danishefsky's diene (11.3 mL, 52.2 mmol) in diethyl ether at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added trans-1,3-dimethylacrolein (14.0 mL, 145.1 mmol) under argon atmosphere. After 15 min stirring, trifluoride boron etherate (9.32 mL, 75.5 mmol) was added in one portion and the resulting mixture stirred for 5 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction was quenched by a dropwise addition of a saturated solution of NaHCO_3 (200 mL) after letting the reaction mixture to warm up for 30 min. The mixture was then extracted with diethyl ether (3 x 250 mL), organic layers were gathered, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was dissolved in dry CH_2Cl_2 (300 mL). Trifluoroacetic acid (4.00 mL, 75.5 mmol) was added dropwise and the mixture stirred for 1 hour at room temperature under argon atmosphere before being quenched by addition of a saturated solution of NaHCO_3 (200 mL). The aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 x 250 mL), and combined organic layers dried over MgSO_4 , filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by distillation under vacuum ($81\text{ }^{\circ}\text{C}$, 0.39 mbar) using a Kugelrohr apparatus to afford **179** (7.03 g, 46.3 mmol, 89%) as a yellow oil. ν_{max} (neat)/ cm^{-1} 2919, 1672, 1588, 1404, 1268, 1217, 1037, 985, 910, 825, 787; ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ 7.39 (d, $J = 6.1\text{ Hz}$, 1 H, H5), 5.63 (q quint, $J = 6.8\text{ Hz}$, $J = 1.2\text{ Hz}$, 1 H, H8), 5.39 (dd, $J = 6.1\text{ Hz}$, $J = 1.2\text{ Hz}$, 1 H, H6), 4.71 (X part of an ABXY system, $J = 14.5\text{ Hz}$, $J = 3.4\text{ Hz}$, 1 H, H2), 2.76 (A part of an ABXY system, $J = 16.6\text{ Hz}$, $J = 14.5\text{ Hz}$, 1 H, H3A), 2.35 (B part of an ABXY system, $J = 16.6\text{ Hz}$, $J = 3.4\text{ Hz}$, $J = 1.2\text{ Hz}$, 1 H, H3B), 1.71 (quint, $J = 1.2\text{ Hz}$, 3 H, H10) 1.66 (br. d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3 H, H9); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 193.0 (C4), 163.5 (C5), 132.4 (C7), 124.9 (C8), 106.9 (C6), 84.7 (C2), 40.7 (C3), 13.4 (C9), 11.8 (C10); m/z (ESI+) $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2\text{Na}$ 175.0730, found 175.0729.



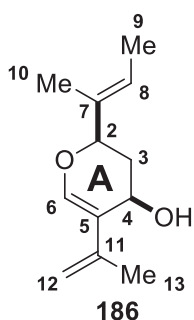
(E)-2-(but-2-en-2-yl)-5-iodo-2H-pyran-4(3H)-one (176). To a solution of iodine (15.00 g, 59.1 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (100 mL) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, under argon atmosphere, was added freshly-dried pyridine (10.2 mL, 131.4 mmol). A solution of **179** (4.00 g, 26.2 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (100 mL) was then added dropwise. The resultant reaction mixture was maintained under stirring for 30 min at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ protected from light before being allowed to warm up to room temperature for 2.5 h. The reaction was

then quenched with a saturated solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (200 mL), partitioned between a saturated solution of NaHCO_3 (300 mL) and CH_2Cl_2 (250 mL), and was then extracted with CH_2Cl_2 (3 x 250 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was then purified by combi-flash chromatography (Petroleum Ether/EtOAc 100:0 to 92:8) to afford **176** (6.87 g, 24.7 mmol, 94%) as a pale yellow solid. R_f 0.63 (Petroleum Ether/EtOAc 85:15); Mp 48-50 °C; ν_{max} (neat)/ cm^{-1} 3028, 2914, 1661, 1552, 1370, 1352, 1264, 1112, 964, 931, 812, 490; ^1H NMR (300 MHz ; CDCl_3) δ 7.80 (s, 1 H, H6), 5.65 (q quint, $J = 6.5$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1 H, H8), 4.88 (X part of an ABX system, $J = 14.2$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1 H, H2), 2.91 (A part of an ABX system, $J = 16.6$ Hz, $J = 14.2$ Hz, 1 H, H3A), 2.72 (B part of an ABX system, $J = 16.6$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1 H, H3B), 1.69 (quint, $J = 1.2$ Hz, 3 H, H10), 1.67 (dq, $J = 6.5$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 3 H, H9); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 186.7 (C4), 166.3 (C6), 131.5 (C2), 125.9 (C8), 85.5 (C1), 77.3 (C2), 40.1 (C3), 13.3 (10), 11.7 (9); m/z (ESI+) $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{INa}$ 300.9696, found 300.9696.

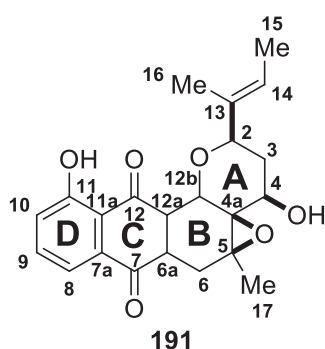


(E)-2-(but-2-en-2-yl)-5-(prop-1-en-2-yl)-2H-pyran-4(3H)-one (175). Iodide derivative **176** (4.00 g, 14.4 mmol), isopropenyltributyltin²⁵ (9.52 g, 28.8 mmol), triphenylarsine (1.76 g, 5.75 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (1.32 g, 1.44 mmol) and copper(I) thiophenecarboxylate (3.56 g, 18.7 mmol) were dissolved in a THF/DMSO (1:1, 200 mL) mixture and stirred at 40 °C under argon atmosphere for 16 h. The reaction mixture was then treated at room temperature by addition of a saturated solution of sodium fluoride (150 mL) and stirred for one extra hour with Celite®. The residue was filtered through a pad of Celite®, extracted with diethyl ether. The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated in vacuo. The resulting crude product was purified on combi-flash chromatography (Petroleum Ether/EtOAc 100:0 to 98:2) to afford **175** (2.64 g, 13.7 mmol, 95%) as a yellow oil. R_f 0.67 (Petroleum Ether/EtOAc 90:10); ν_{max} (neat)/ cm^{-1} 2921, 1672, 1578, 1358, 1311, 1254, 1125, 1057, 894, 824; ^1H NMR (300 MHz ; CDCl_3) δ 7.43 (d, $J = 0.6$ Hz, 1 H, H6), 6.64 (q quint, $J = 6.6$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1 H, H8), 5.19 (dq, $J = 2.3$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1 H, H12A), 4.96 (dq, $J = 2.3$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1 H, H12B), 4.72 (X part of an ABX system, $J = 14.4$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 1 H, H2), 2.79 (A part of an ABX system, $J = 16.4$ Hz, $J = 14.4$ Hz, 1H, H3A), 2.40 (B part of an ABX system, $J = 16.4$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 1H,H3B), 1.92 (dd, $J = 1.4$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 3 H, H13), 1.70 (quint, $J = 1.3$ Hz, 3 H, H10), 1.66 (br. d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, H9); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 191.7 (C4), 160.4 (C6), 137.5 (C12), 132.4 (C7), 124.9 (C8), 120.6 (C11), 115.1 (C5), 85.5 (C2), 41.1 (C3), 22.3 (C13), 13.4 (C9), 11.8 (C10); m/z (ESI+) $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ 215.1043, found 215.1043.

²⁵ D. Seyferth, F. G. A. Stone, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 515

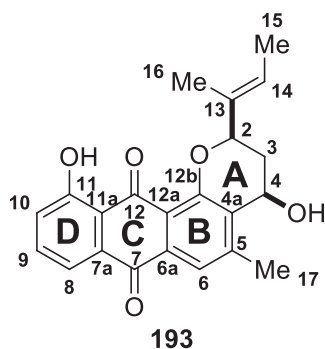


(*E*)-2-(but-2-en-yl)-5-(prop-1-en-2-yl)-3,4-dihydro-2*H*-pyran-4-ol (186). To a solution of diene **175** (0.54 g, 2.81 mmol) in THF/MeOH (1:1, 50 mL) was added cerium chloride heptahydrate (1.15 g, 3.09 mmol). After complete dissolution of cerium salts, the solution was cooled down to -78 °C. Sodium borohydride (0.24 g, 6.32 mmol) was then added in one portion. The resulting mixture was stirred at the same temperature for 30 min before being warmed up to -50 °C and left to warm up to -30 °C over 45 min. Solvents were evaporated under reduced pressure and the residue was dissolved in the least amount of CH₂Cl₂ possible before being filtered through a pad of Celite[®], washed with CH₂Cl₂ (3 × 100 mL), and concentrated under reduced pressure. The crude product was then purified on Combi-Flash chromatography (Petroleum Ether/EtOAc 100:0 to 95:5) to afford **186** (0.44 g, 2.3 mmol, 81%) as a clear colourless oil. *R_f* 0.45 (Petroleum Ether/EtOAc 90:10); *v*_{max} (neat)/cm⁻¹ 3401, 2922, 1724, 1630, 439; ¹H NMR (300 MHz ; CDCl₃) δ 6.68 (s, 1 H, H6), 5.58 (q quint, *J* = 6.8 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1 H, H8), 4.95 (m, 1 H, H12A), 4.87 (quint, *J* = 1.3 Hz, 1 H, H12B), 4.66 (ddd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 6.3 Hz, *J* = 5.8 Hz, 1 H, H2), 4.32 (br. dd, *J* = 8.9 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1 H, H4), 2.20 (ddd, *J* = 13.6 Hz, *J* = 6.3 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1 H, H3A), 2.08 (ddd, *J* = 13.6 Hz, *J* = 8.9 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1 H, H3B), 2.03 (dd, *J* = 5.8 Hz, 1 H, OH), 1.87 (dd, *J* = 1.3 Hz, *J* = 0.6 Hz, 3 H, H13), 1.67 (quint, *J* = 1.2 Hz, 3 H, H10), 1.64 (dq, *J* = 6.8 Hz, *J* = 1.2 Hz, 3 H, H9); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 144.0 (C6), 139.1 (C5), 134.2 (C7), 121.7 (C8), 118.0 (C11), 109.6 (C12), 78.9 (C4), 62.3 (C2), 35.3 (C3), 20.6 (C13), 13.2 (C9), 12.3 (C10); *m/z* (ESI+) [M -H]⁺ calcd for C₁₂H₁₇O₂ 193.1223, found 193.1222.

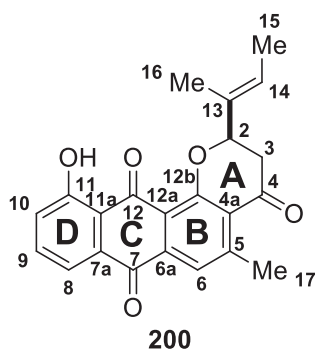


((*E*)-but-2-en-2-yl)-4,11-dihydroxy-5-methyl-3,4,6,6a,12q,12b-hexahydroanthra[2,3-*h*]oxireno [1, 2-*b*]pyrene-7,12(2*H*,6*H*)-dione (191). To a solution of diene **186** (650 mg, 3.35 mmol) in CH₃CN (40 mL) was added juglone **169** (583 mg, 3.35 mmol), the resulting mixture was stirred at 40 °C overnight. Solvent was evaporated and the residue was dissolved in CH₂Cl₂ (80 mL) under argon atmosphere, vanadyl acetylacetonate (134 mg, 0.53 mmol) was added in one portion

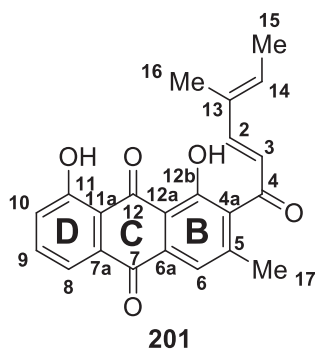
and the resulting mixture stirred for 45 min. A solution of *tert*-butyl hydroperoxide (5.5 M in decane, 0.92 mL, 5.25 mmol) was added dropwise *via* a syringe pump system and the resulting mixture was stirred for 2 h at room temperature. The reaction was quenched by addition of a saturated solution of Na₂S₂O₃ (30 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 × 50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified on combi-flash chromatography (CHCl₃/MeOH 99.8:0.2) to afford **191** (990 mg, 2.58 mmol 77%) as a yellow solid. R_f 0.18 (CHCl₃/MeOH 99.8:0.2); Mp 139-140 °C; ν_{max} (neat)/cm⁻¹ 3510, 2993, 2822, 1701, 1631, 1578, 1455, 1245, 1162, 1075, 754; ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ 12.09 (s, 1H, OH_{phenol}), 7.56 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H, H8), 7.40 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, H10), 7.16 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, H9), 5.23 (br. quint, *J* = 1.5 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H, H14), 4.62 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H12b), 3.96 (br. t, X part of an ABXY system, *J* = 6.4 Hz, 1H, H4), 3.83 (br. t, Y part of an ABXY system *J* = 6.4 Hz, 1H, H2), 3.33 (dd, *J* = 3.4 Hz, *J* = 5.8 Hz, 1H, H12a), 3.07 (ddd, *J* = 1.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, *J* = 5.8 Hz, 1H, H6a), 2.94 and 2.11–2.01 (m and AB part of an ABXY system, *J* = 16.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.0 Hz, 4H, H6 + H3), 1.53 (s, 3H, H17), 1.45 (br. quint, *J* = 1.3 Hz, *J* = 6.8 Hz, 3H, H15), 1.18 (s, 3H, C16); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 204.7 (C12), 195.4 (C7), 161.5 (C11), 137.5 (C9), 136.6 (C7a), 134.2 (C13), 122.6 (C10), 120.7 (C14), 119.2 (C8), 117.0 (C11a), 74.9 (C2), 66.5 (C4a), 64.9 (C5), 64.7 (C12b), 63.6 (C4), 49.1 (C12a), 41.9 (C6a), 33.0 (C3), 26.3 (C6), 21.1 (C17), 13.3 (C16), 12.5 (C15); *m/z* (ESI+) [M + Na]⁺ calcd for C₂₂H₂₄O₆Na 407.1465, found 407.1452.



(E)-2-(but-2-en-2-yl)-4,11-dihydroxy-5-methyl-3,4-dihydro-2H-anthra[1,2-b]pyran-7,12-dione (193). To a solution of epoxide **191** (990 mg, 2.58 mmol) was added Et₃N (3.40 mL, 25.8 mmol) at room temperature under air atmosphere. The resulting reaction mixture was stirred for 1 h, then concentrated under reduced pressure and purified by Combi-flash chromatography (CHCl₃/MeOH 99.8:0.2) to afford **193** (845 mg, 2.32 mmol, 90%) as a yellow solid. R_f 0.22 (Petroleum ether/EtOAc 80:20); Mp 159-161 °C (dec.); ν_{max} (neat)/cm⁻¹ 3258, 2924, 1673, 1632, 1583, 1405, 1318, 1285, 1260, 1188, 1037, 875, 794, 751; ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ 13.11 (s, 1H, OH_{phenol}), 7.77 (s, 1H, H6), 7.76 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, H8), 7.61 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 8.2 Hz, 1H, H9), 7.28 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, H10), 5.63 (quint, *J* = 1.5 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H, H14), 4.98–4.89 (m, 2H, H4 + H2), 2.58 (s, 3H, H17), 2.5–2.35 (m, 2H, H3), 1.75 (s, 3H, H16), 1.60 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H15); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 188.4 (C12), 182.9 (C8), 162.5 (C11), 156.6 (C12b), 147.9 (C5), 135.7 (C9), 134.7 (C6a), 134.5 (C13), 133.0 (C7a), 130.6 (C4a), 124.9 (C10), 122.0 (C6), 120.8 (C14), 119.0 (C8), 118.4 (C12a), 117.1 (C11a), 77.9 (C2), 62.3 (C4), 34.3 (C3), 20.6 (C17), 13.6 (C16), 13.3 (C15); *m/z* (ESI+) [M + Na]⁺ calcd for C₂₂H₂₀O₅Na 387.1208, found 387.1208.

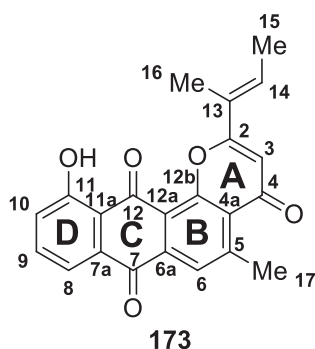


(E)-2-(but-2-en-2-yl)-11-hydroxy-5-methyl-3,4-dihydro-2H-anthra[1,2-b]pyran-4,7,12-trione (200). To a solution of benzylic alcohol **193** (500 mg, 1.37 mmol) in a mixture CH₂Cl₂/DMSO (4:2, 6 mL) was added Dess-Martin Periodinane (1.16 g, 2.74 mmol) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 2 h, then quenched by addition of a saturated solution of Na₂S₂O₃ (10 mL) and a saturated solution of NaHCO₃ (10 mL) and extracted with CH₂Cl₂ until the organic phase became colourless. The combined organic layers were concentrated under reduced pressure, dissolved in EtOAc and washed with cold brine. After having been dried over MgSO₄, the crude mixture was concentrated and purified on Combi-flash chromatography (CHCl₃/MeOH 99.8:0.2) to afford **200** (447 mg, 1.23 mmol, 88%) as a yellow solid. *R_f* 0.18 (Petroleum ether/EtOAc 90:10); Mp 204-205 °C ; *v*_{max} (neat)/cm⁻¹ 3367, 2919, 1676, 1631, 1579, 1550, 1476; ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ 13.01 (s, 1H, OH_{phenol}), 7.79 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, H8), 7.67 (s, 1H, H6), 7.55 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H, H9), 7.23 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, H10), 5.76 (qq, *J* = 1.0 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H, H14), 4.91 (br. d, X part of an ABX system, *J* = 12.5 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H, H2), 2.96 and 2.80 (AB part of an ABX system, *J* = 12.5 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H, H3A and H3B), 2.73 (s, 3H, H17), 1.81 (br. quint, *J* = 1.0 Hz, 3H, H16), 1.67 (dq, *J* = 6.7 Hz, *J* = 1.0 Hz, 3H, H15); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 193.3 (C4), 187.7 (C12), 182.5 (C7), 163.6 (C4a), 162.6 (C11), 150.0 (C12b), 137.4 (C5), 136.0 (C9), 132.6 (C6a), 132.4 (C13), 125.3 (C10), 124.3 (C7a), 124.0 (C14), 123.1 (C6), 119.7 (C12a), 119.1 (C8), 82.3 (C2), 42.6 (C3), 24.1 (C17), 13.6 (C15), 12.7 (C16); *m/z* (ESI+) [M - H]⁺ calcd for C₂₂H₁₇O₅ 361.1076, found 361.1078.



1,8-dihydroxy-3-methyl-2-((2E,4E)-4-methylhexa-2,4-dienoyl)anthracen-9,10-dione (201). To a solution of ketone **193** (100 mg, 0.27 mmol) in a mixture 1,4-dioxane/DMSO/phosphate buffer pH=7 (3:1:1, 5 mL) was added DDQ (313 mg, 1.38 mmol) under argon atmosphere. The resulting mixture was heated up to 40 °C and stirred for 18 h. Then, the reaction mixture was concentrated under

reduced pressure and the residue was purified by silica gel chromatography (CHCl₃/MeOH 99.8:0.2) to afford **201** (58mg, 0.16 mmol, 60%) as an orange powder. *R*_f 0.21 (CHCl₃/MeOH 99.9:0.1); Mp 160-162 °C (dec.); ν_{\max} (neat)/cm⁻¹ 3045, 2923, 1723, 1670, 1620, 1577, 1449, 1262, 753, 730; ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ 12.23 (s, 1H, OH_{phenol}), 12.01 (s, 1H, OH_{phenol}), 7.84 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, H8), 7.71 (s, 1H, H6), 7.70 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H, H9), 7.31 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, H10), 6.97 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H2), 6.40 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H3), 6.00 (qd, *J* = 7.1 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H, H14), 2.35 (s, 3H, H17), 1.85 (br. quint, *J* = 1.0 Hz, 3H, H16), 1.82 (br. d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H15); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 195.6 (C4), 192.7 (C12), 181.7(C7), 162.8 (C12b), 159.6 (C11), 152.3 (C2), 146.4 (C5), 139.8 (C14), 137.4 (C9), 135.6 (C7a), 134.6 (C13), 133.7 (C6a), 133.2 (C4a), 125.3 (C3), 125.0 (C10), 122.1 (C6), 120.3 (C8), 116.0 (C11a), 114.2 (C12a), 20.3 (C17), 15.0 (C15), 12.0 (C16); *m/z* (ESI+) [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₁₉O₅ 363.1232, found 363.1230.



(E)-2-(but-2-en-2-yl)-11-hydroxy-5-methyl-4H-anthra[1,2-b]pyran-4,7,12-trione (173).

To a solution of saturated ketone **193** (40 mg, 0.11 mmol) in DMSO (5 mL) under argon atmosphere, iodine (12 mg, 50 μ mol) was added in one portion and the mixture was stirred overnight at 95 °C. Then, the reaction was quenched by addition of brine (30 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 30 mL) and the combined organic layers were washed with a saturated solution of Na₂S₂O₃ (40 mL) and brine (40 mL) before being dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by Combi-Flash chromatography (Petroleum Ether/EtOAc from 90:10 to 80:20) to afford kidamycinone **173** (27 mg, 80 μ mol, 68%) as a yellow solid. All spectroscopic data for **173** are identical in all respects with those described in literature. *R*_f 0.14 (Petroleum ether/EtOAc 85:15); Mp 255-256 °C ν_{\max} (neat)/cm⁻¹ 3070, 2961, 2851, 1670, 1628, 1457, 1316, 1259, 1078, 1014, 839, 790; ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ 12.89 (s, 1H, OH_{phenol}), 7.99 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, H6), 7.79 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, H8), 7.66 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 8.2 Hz, 1H, H9), 7.46 (qq, *J* = 1.0 Hz, *J* = 7.1 Hz, 1H, H14), 7.33 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, H10), 6.35 (s, 1H, H3), 2.99 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H, H17), 2.02 (qd, *J* = 7.1 Hz, 3H, H15), 1.99–1.91 (m, 3H, H16); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 187.5 (C12), 182.0 (C7), 179.8 (C4), 164.2 (C11), 162.7 (C12b), 156.3 (C5), 150.0 (C2), 136.5 (C6a), 136.1 (C9), 134.6 (C14), 132.4 (C7a), 127.4 (C13), 126.5 (C4a), 125.6 (C6), 125.4 (C10), 119.7 (C12a), 119.5 (C8), 116.9 (C11a), 108.9 (C3), 24.3 (C17), 15.2 (C15), 12.3 (C16); *m/z* (ESI+) [M + H]⁺ calcd for C₂₂H₁₇O₅ 361.1076, found 361.1068.

Bibliographie

- 1 (a) F. M. Hauser, R. P. Rhee, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1628-1629. (b) F. M. Hauser, R. P. Rhee, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3061-3068
- 2 K. Kitamura, Y. Ando, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 1495-1598
- 3 B. J. D. Wright, J. Hartung, F. Peng, R. Van de Water, H. Liu, Q.-H. T.-C. Chou, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16786-16790
- 4 L. Maingot, Thèse de Doctorat, Université de Nantes, **2008**.
- 5 J. Hartung, B. J. D. Wright, S. J. Danishefsky, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8731-8736
- 6 (a) H. Uno, K. Sakamoto, E. Honda, N. Ono, *Chem. Commun.* **1999**, 1005-1006. (b) H. Uno, K. Sakamoto, E. Honda, K. Fukuhara, N. Ono, J. Tanaka, M. Sakanaka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 229-238
- 7 B. M. O'Keefe, N. Simmons, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5301-5304
- 8 D.-S. Hsu, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 1016-1017
- 9 L. F. Tietze, R. R. Singidi, K. M. Gericke, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5873-5879
- 10 (a) L. F. Tietze, K. M. Gericke, R. R. Singidi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6990-6993, (b) L. F. Tietze, K. M. Gericke, R. R. Singidi, I. Schuberth, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1191-1200, (c) L. F. Tietze, R. R. Singidi, K. M. Gericke, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9939-9947. (d) L. F. Tietze, R. R. Singidi, K. M. Gericke, H. Böckemeier, H. Laatsch, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5875-5878
- 11 K. Kitamura, Y. Ando, Y. Maezawa, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Heterocycles* **2015**, *90*, 1240-1252
- 12 M. A. Mzhelskaya, I.D. Ivanchikova, N.E. Polyakov, A. A. Moroz, M. S. Shvartsberg, *Russ. Chem. Bull.* **2004**, *53*, 2686-2692.
- 13 (a) W. Baker, *J. Chem. Soc.* **1933**, 1381-1389. (b) H. S. Mahal, K. Venkataraman, *J. Chem. Soc.* **1934**, 1767-1769
- 14 (a) K. Krohn, H. T. Tran-Thien, J. Vitz, A. Vidal, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1905-1911. (b) K. Krohn, H. T. Tran-Thien, J. Vitz, I. Ahmed, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2223-2225. (c) S. Gattinoni, L. Merlini, S. Dallavalle, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *48*, 1049-1051
- 15 (a) L. Foulgoc, D. Sissouma, M. Evain, S. Collet, A. Guingant, *Synlett* **2012**, *23*, 768-772. (b) M. Pantin, D. Zon, R. Vomiany, L. Foulgoc, D. Sissouma, A. Guingant, S. Collet, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2110-2112
- 16 R. C. Barcelos, J. C. Pastre, V. Caixeta, D. B. Vendramini-Costa, J. E. de Carvalho, R. A. Pilli, *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, *20*, 3635-3651
- 17 H. Fuwa, M. Ebine, A. J. Bourdelais, D. G. Baden, M. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 16989-16999
- 18 P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704-4734
- 19 L. Foulgoc, D. Sissouma, M. Evain, S. Collet, A. Guingant, *Synlett* **2012**, *23*, 768-772

- 21 Frisch, M. J. *et al.* Gaussian 09, Revision A.02; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, **2009**.
- 22 C. Pereira, J. F. Silva, A. M. Pereira, J. A. Araújo, G. Blanco, J. M. Pintado, C. Freire, *Catal. Sci. Technol.*, **2011**, 784-793
- 23 T. Patonay, J. A. S. Cavaleiro, A. Levai, A. M. S. Silva, *Heterocycl. Commun.*, **1997**, 3, 223-229
- 24 T Mabit, A. Siard, M. Pantin, D. Zon, L. Foulgoc, D. Sissouma, A. Guingant, M. Mathé-Allainmat, J. Lebreton, F. Carreaux, G. Dujardin, S. Collet, *J. Org. Chem*, **2017**, 11, 5710-5719
- 25 D. Seyferth, F. G. A. Stone, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 515

CHAPITRE IV - ÉTUDE DE REACTIONS D'ARYL-C-GLYCOSYLATION DU BICYCLE DC

Une fois la stratégie de construction du squelette aglycone en place, il faut se poser la question de la méthode à utiliser pour introduire les unités glycosidiques sur le futur diénophile de structure naphthalénique.

De nombreuses méthodes de C-glycosylation ont été développées depuis les années 1980 et la littérature est très riche sur ce sujet.¹ Dans le cadre de la synthèse de la kidamycine, la partie aglycone correspond à un dérivé aromatique, ce qui limite l'étude aux réactions d'aryl-C-glycosylations. Ces réactions peuvent être majoritairement divisées en 4 groupes. (*Figure 21*)

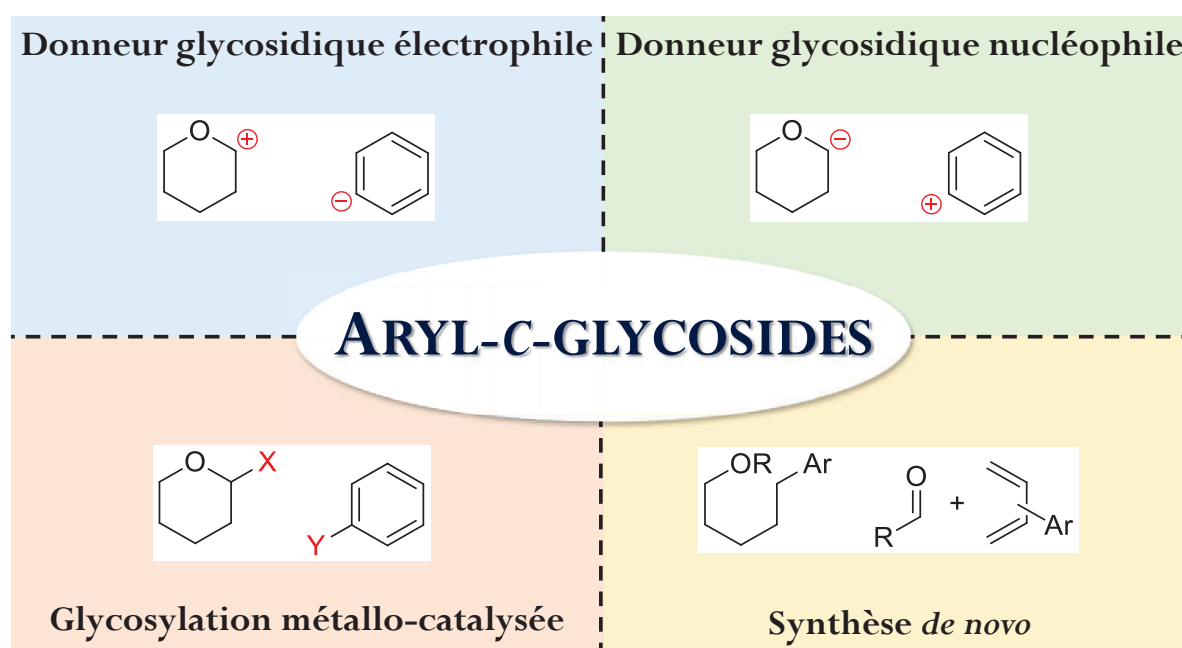


Figure 21. - Réactions d'aryl-C-glycosylation

L'utilisation d'un donneur glycosidique électrophile fait intervenir une catalyse acide et est certainement l'approche la plus utilisée et la plus documentée. Cette catégorie peut être divisée en plusieurs sous-catégories suivant la nature des partenaires aromatique et glycosidique engagés. L'utilisation d'un donneur glycosidique nucléophile est également envisageable. Ce type de méthode est assez limité à cause de la réactivité moindre des dérivés aromatiques « électrophiles » en l'absence de métaux de transition. L'utilisation de ces derniers fait naître une troisième famille de réactions et semble assez naturelle connaissant la polyvalence des couplages catalysés par des métaux de transition pour fonctionnaliser les dérivés aromatiques. Une dernière approche envisageable est la formation *de novo* de l'aryl-C-glycoside à partir de précurseur(s) acyclique(s) en

¹ (a) E. Bokor, S. Kun, D. Goyard, M. Tóth, J.-P. Praly, S. Vidal, L. Somsák, *Chem. Rev.* **2016**, *117*, 1687-1764. (b) Y. Yang, B. Yu, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 12281-12356. (c) K. Kitamura, Y. Ando, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 1495-1598. (d) T. Nishikawa, M. Adachi, M. Isobe, in *Glycoscience, Vol. 1*, 2nd Ed. (Eds : B. O. Fraser-Reid, K. Tatsuta, J. Thiem), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2008**, 755-811

construisant le squelette glycosidique au cours de la réaction. Les réactions de C-glycosylation ont également été décrites par réarrangements d'espèces pré-fonctionnalisées (par réarrangement de Claisen, de Ramberg-Bäcklund ou de Wittig),² ou en passant par des espèces radicalaires. Une fois de plus restreintes par la nature du partenaire aglycone, ces approches ont surtout été utilisées pour introduire des espèces vinyliques ou alkyle en position anomérique, la formation d'un radical aryl, la perte de l'aromaticité pour effectuer un réarrangement sigmatropique ou simplement la préparation des substrats étant des étapes compliquées voire impossible dans les cas étudiés. (Figure 22)

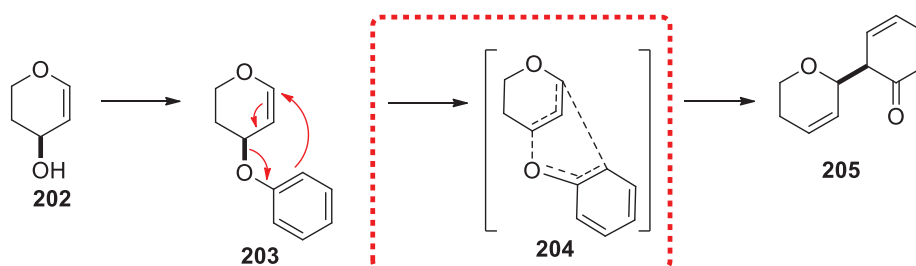


Figure 22 - Formation d'aryl-C-glycoside par réarrangement de Claisen

La littérature ayant été récemment enrichie par d'excellentes revues dans le domaine des réactions d'aryl-C-glycosylation¹ et afin de limiter cette étude aux réactions envisageables pour la synthèse de la kidamycine, seules les approches « donneur glycosidique électrophile » et « glycosylation métallo-catalysée » seront développées ici.

1) Glycoside électrophile

Historiquement, l'utilisation d'un glycoside électrophile est généralement la première approche à être envisagée. En effet, la polarité de la liaison C-O fait du carbone en position anomérique un possible carbone électrophile et cette propriété est utilisée depuis de nombreuses années pour former des O-glycosides. La forme naturelle hémiacétalique d'un sucre n'est pas particulièrement réactive en terme de C-glycosylation, mais cette forme peut facilement être activée afin d'augmenter cette réactivité. Une fois activé, ce glycoside pourra réagir avec des noyaux aromatiques électroniquement enrichis. (Figure 23)

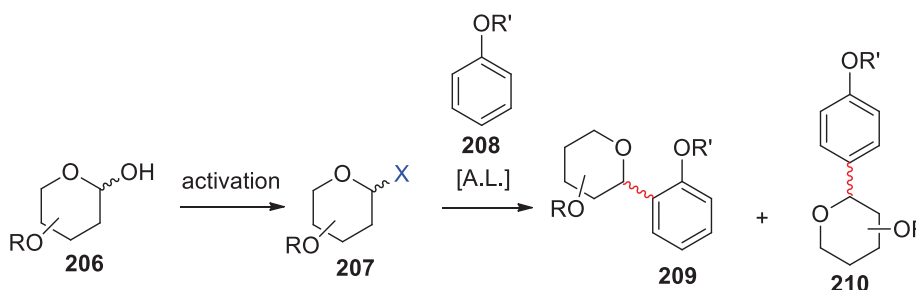


Figure 23 - Glycosylation en présence d'un acide de Lewis

² a) D. J. Chambers, G. R. Evans, A. J. Fairbanks, *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 45-49. b) F. K. Griffin, P. V. Murphy, D. E. Paterson, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8179-8181

Ce type d'approche est très direct et assez facile à mettre en place. En effet, le partenaire osidique activé (halogène,³ acétimide⁴, etc...) peut être préparé très rapidement à partir du sucre portant le OH anomérique libre. Ainsi activé, il pourra réagir directement en présence d'un acide de Lewis et d'un nucléophile. La stéréochimie obtenue en position anomérique par ce type de réactions peut être assez bien contrôlée par une conformation préférentielle de l'oxocarbénium intermédiaire qui favorisera l'approche de l'aromatique sélectivement sur une face. La régiochimie peut, elle aussi, être bien contrôlée en *ortho* ou *para* d'un groupement électrodonneur sur le partenaire aromatique.^{1c} Bien qu'étant très connue et décrite dans un nombre très important de synthèses totales (avec de nombreux donneurs glycosidiques et de nombreux acides de Lewis différents) cette approche est, comme montré dans le chapitre 2, difficilement applicable pour la synthèse totale des pluramycines et ne sera donc pas développée davantage dans ce document.

Une autre stratégie permettant la formation de ce lien C_{anomérique}-C_{aromatique} par utilisation d'un glycoside électrophile consiste en la condensation d'un aryllithien (ou magnésien) sur une glycolactone. (*Schéma 41*)

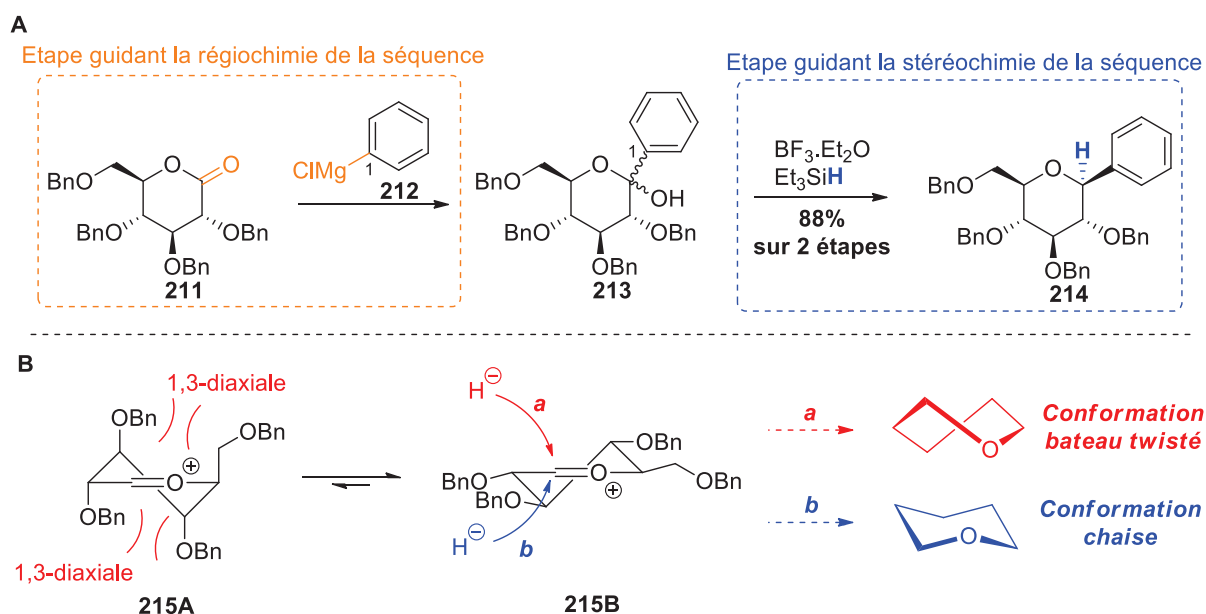


Schéma 41 - Addition d'un arylmétal sur une lactone

Cette approche a été étudiée dès la fin des années 1980⁵ et s'effectue en 2 étapes. Dans un premier temps, l'aromatique vient se condenser sur la lactone pour former l'hémiacétal **213**. Concernant la régiochimie de la glycosylation, elle est directement guidée par cette étape. En effet, le partenaire aromatique ne dispose que d'une seule position métallée donc réactive. Le contrôle de la stéréochimie n'est pas primordial lors de cette première étape car la seconde partie de cette

³ T. Matsumoto, M. Katsuki, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 833-836

⁴ J. A. Mahling, R. R. Schmidt, *Synthesis* **1993**, 325-328

⁵ (a) G. A. Kraus, M. T. Molina, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 752-753. (b) S. Czernecki, G. Ville, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 610-612

séquence consiste à réduire l'hémiacétal par un système $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Et_3SiH . Dans ces conditions, l'oxocarbénium intermédiairement formé (**215A/215B**) adopte une conformation particulière (**215B**) qui guidera l'approche de l'hydrure sur la face menant à un cycle en conformation chaise (**Schéma 41B, voie b**) formant ainsi préférentiellement un anomère particulier (anomère β dans l'exemple représenté **Schéma 41A**). Cette stratégie est donc une approche efficace d'un point de vue régio- et stéréochimique. Cependant elle n'est pas universelle car elle nécessite de manipuler des espèces arylmétallées de forte basicité, ce qui peut bien souvent poser des problèmes de compatibilité chimique.

Une autre approche nécessitant l'utilisation d'un nucléophile aromatique passe par l'ouverture d'un dérivé 1,2-anhydro (époxyde de glycal). (**Figure 24**)

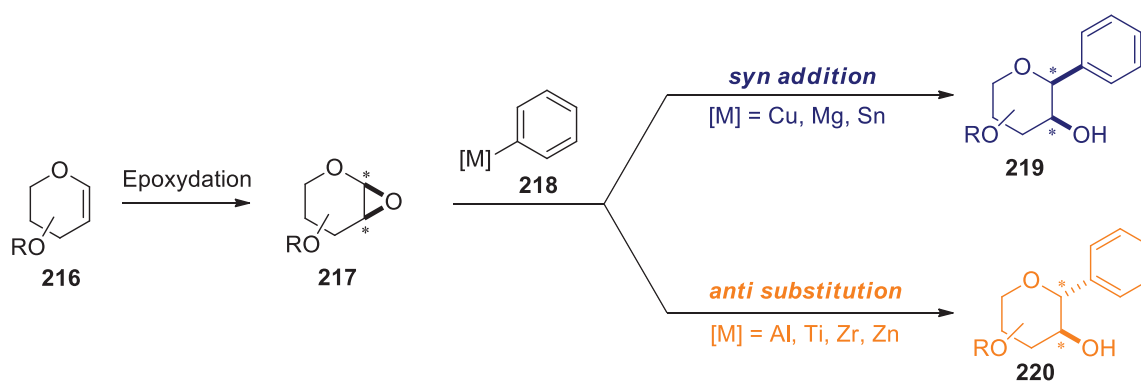


Figure 24. - Formation d'aryl-C-glycoside par époxydation/ouverture

Cette stratégie présente l'intérêt majeur que l'ouverture de l'époxyde peut se faire majoritairement selon un processus *syn* ou *anti* selon la nature du métal utilisé. Ainsi les dérivés du cuivre,⁶ du magnésium⁷ et de l'étain⁸ réagiront par *anti* substitution tandis que les dérivés de l'aluminium,⁹ du titane,¹⁰ du zirconium,¹¹ et du zinc¹² réagiront majoritairement selon une *syn* addition.

2) Glycosylation métallocatalysée

⁶ V. Bellosta, S. Czernecki, *J. Chem. Soc. Chem.* **1989**, 199-200

⁷ S. W. Roberts, J. D. Rainier, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1141-1143

⁸ D. A. Evans, B. W. Trotter, P. J. Coleman, B. Côté, L. C. Dias, H. A. Rajapakse, A. N. Tyler, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8671-8674

⁹ J. M. Cox, J. D. Rainier, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2707-2710

¹⁰ R. D. Little, J. D. Parrish, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1439-1443

¹¹ P. Wipf, J. G. Pierce, N. Zhuang, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 483-485

¹² S. Wagschal, J. Guilbaud, P. Rabet, V. Farina, S. Lemaire, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9328-9335

Depuis le milieu des années 1970, les couplages pallado-catalysés sont utilisés pour former le lien anomérique spécifique des aryl-C-glycosides.¹³ Ces méthodes s'articulent principalement autour de glycols comme partenaires glycosidiques et peuvent être divisées en 2 groupes :¹⁴ (**Figure 25**)

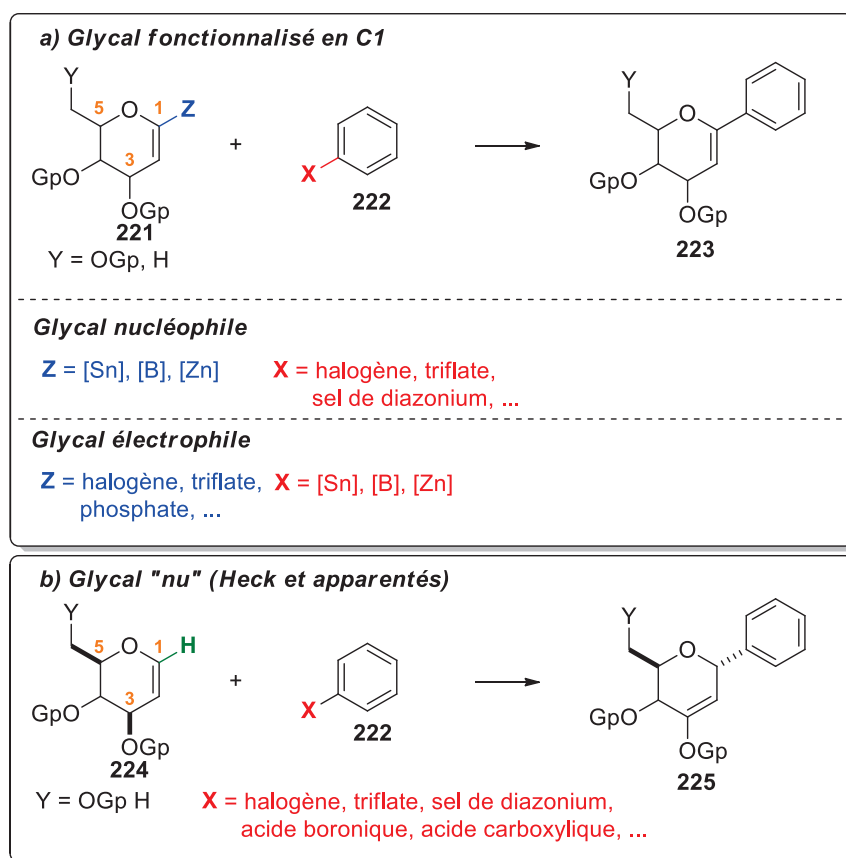


Figure 25 - Formation d'aryl-C-glycoside à partir d'un glycol

Ainsi, le glycol peut être utilisé dans des couplages de Suzuki, Stille ou Negishi, comme partenaire nucléophile ou électrophile. Il devra être fonctionnalisé en C1 afin d'introduire soit le métal correspondant, soit le groupe partant nécessaire pour effectuer le couplage. Cette étape de fonctionnalisation en C1 nécessite l'utilisation d'un large excès de base très forte (*t*-BuLi ou base de Schlösser) et peut s'avérer très délicate tant en présence d'autres fonctions chimiques qu'en terme de manipulation. L'utilisation de glycol non fonctionnalisé est aussi envisageable pour introduire un aryl en position C1. Ainsi, dès la fin des années 1970, le couplage de Heck a été appliqué à la synthèse d'aryl-C-glycosides.¹⁵

a) Synthèse et utilisation de glycol borylé en couplage de Suzuki

Dans les conditions dites « classiques », la fonctionnalisation en position C1 des glycols s'effectue en deux temps : (1) Traitement par une base forte (en général *t*-BuLi) pour arracher le proton vinylique. (2) Piégeage de l'anion vinylique par un électrophile. Cette stratégie a été appliquée à

¹³ D. E. Bergstrom, J. L. Ruth, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1587-1589

¹⁴ P. Merino, T. Tejero, E. Marca, F. Gomollón-Bel, I. Delso, R. Matute, *Heterocycles* **2012**, *86*, 791-820

¹⁵ J. C-Y. Cheng, G. D. Daves, Jr., *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3083-3090

la préparation d'un glycal borylé en vue d'un couplage de Suzuki pour la synthèse de la bergénine **230**.¹⁶ (*Schéma 42*)

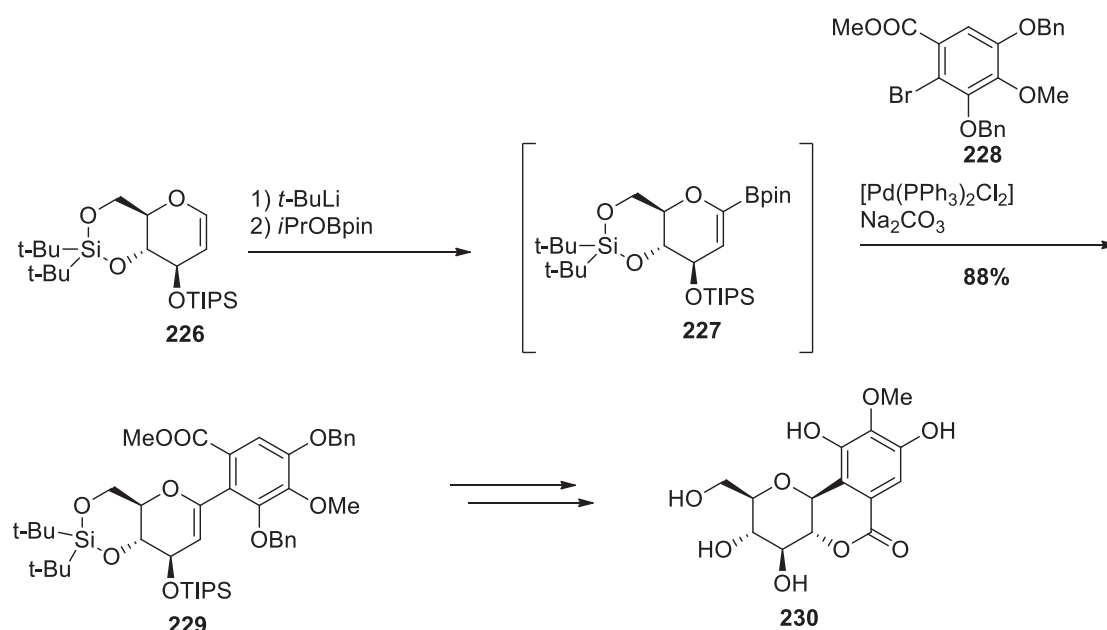


Schéma 42 - Synthèse d'un précurseur de la bergénine par couplage de Suzuki (Kotora *et al.*)¹⁶

Cette étude a notamment pu montrer que l'introduction d'un groupement Bpin en C1 du glucal était plus efficace en piégeant directement le lithien correspondant par l'isopropylate de boropinacol plutôt qu'en passant tout d'abord par l'acide boronique ensuite piégé par du pinacol. Le boronate **227** non purifié peut alors réagir en couplage de Suzuki pour fournir le produit couplé **229** avec un rendement de 88 %.

Une alternative décrite dans la littérature pour boryler en C1 sans utiliser de base forte consiste à activer cette position par un complexe d'iridium.¹⁷ (*Schéma 43*)

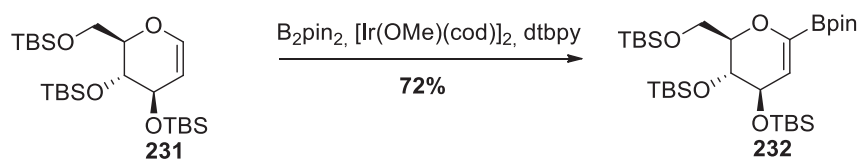


Schéma 43 - Borylation de glycal par couplage irido-catalysé (Miyaura *et al.*)¹⁷

Cette méthode, initialement développée pour la borylation d'éther d'énols, a été appliquée à la borylation de glycal comme substrat particulier. Dans le cas exposé *Schéma 43*, l'encombrement stérique expliquerait la borylation majoritaire en α de l'atome d'oxygène pyranique tandis qu'un mélange peut être observé pour d'autres substrats comportant un groupement moins encombrant en γ .

b) Synthèse et utilisation de glycal stannylé en couplage de Stille

¹⁶ K. Parkan, R. Pohl, M. Kotora, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4414-4419

¹⁷ T. Kikuchi, J. Takagi, H. Isou ; T. Ishiyama, N. Miyaura, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 2082-2090

A l'instar du *t*-BuLi, la base de Schlösser a également été utilisée pour fonctionnaliser la position C1 des glycols.¹⁸ (*Schéma 44*)

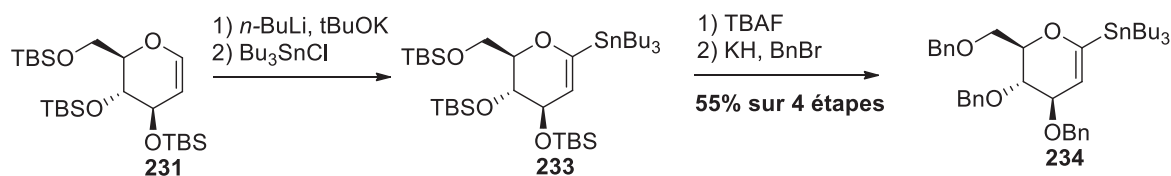


Schéma 44 - Stannylation du D-glycol, utilisation de la base de Schlösser. (Hanessian *et al.*)¹⁸

Ainsi, l'équipe de Hanessian a pu introduire un groupement stannylé pour former le glycol **233** qui, après une séquence protection/déprotection, est prêt à être utilisé en couplage de Stille. Ce genre d'intermédiaire a été utilisé pour la synthèse totale d'aryl-C-glycosides, notamment par l'équipe de Danishefsky pour la synthèse de la pluraflavine (*cf.* chapitre 2).¹⁹

c) Synthèse et utilisation de glycol zincique en couplage de Negishi

Il est également possible de coupler un glycol avec un dérivé aromatique par couplage de Negishi. Cette stratégie a été utilisée lors de la synthèse de la vinéomycinone B2.²⁰ (*Schéma 45*)

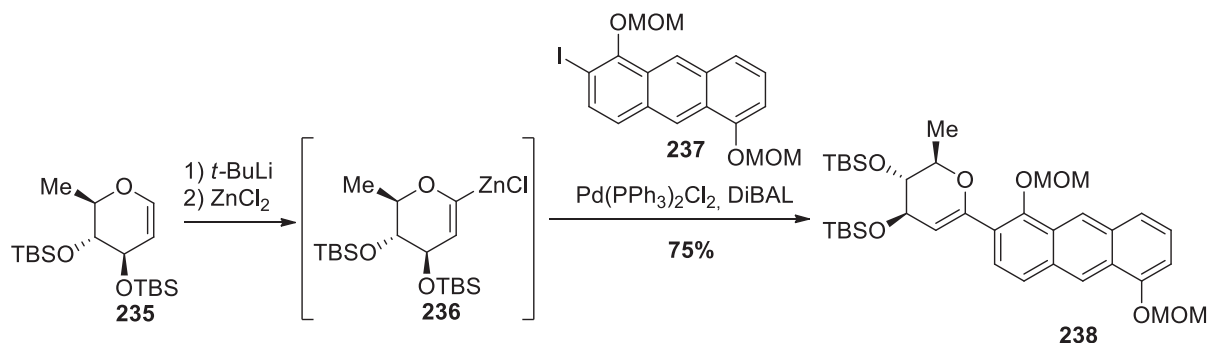


Schéma 45 - Formation d'aryl-C-glycoside par couplage de Negishi. (Danishefsky *et al.*)¹⁹

Ainsi, dans une séquence monotope, l'équipe de Tius a pu fonctionnaliser le glycol en C1 puis effectuer un couplage de Negishi avec l'anthracène iodé **237** pour obtenir le produit couplé **238** avec un rendement de 75%.

d) Synthèse et utilisation de glycols électrophiles

Des stratégies inverses où le glycol est utilisé comme partenaire électrophile ont également été développées. Dans son étude pour la synthèse de la vinéomycinone B2, l'équipe de Tius a étudié

¹⁸ S. Hanessian, M. Martin, R. C. Desai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 926-927

¹⁹ J. Hartung, B. J. D. Wright, S. J. Danishefsky, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8731-8736

²⁰ M. A. Tius, X.-Q. Gu, J. Gomez-Galeno, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8188-8189

les deux types de stratégies (glycol nucléophile et glycol électrophile) et a ainsi décrit la synthèse du glycol halogéné **241**.²¹ (*Schéma 46*)

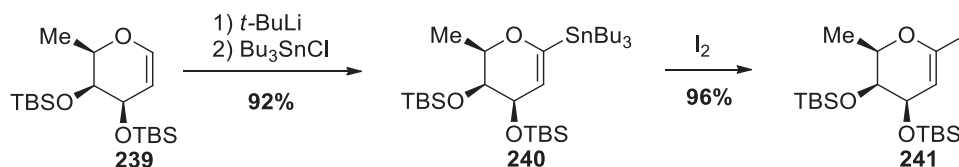


Schéma 46 - Formation du 1-iodogalactal (Tius *et al.*)²¹

La première étape en vue d'introduire l'atome d'iode en position C1 consiste à préparer le dérivé stannylé **240** suivant la méthode classique de lithiation/stannylation. Le dérivé stannylé est ensuite piégé par I₂ pour former le dérivé désiré **241** avec un très bon rendement de 96%. Cependant, les auteurs mentionnent que le glycol iodé est difficile à purifier et est très instable à la lumière et à l'air.

Une alternative permettant d'utiliser un glycol électrophile au cours de couplage pallado-catalysé a été développée par Nicolaou et consiste à transformer une lactone en acétal de cétène phosphonylé.²² (*Schéma 47*)

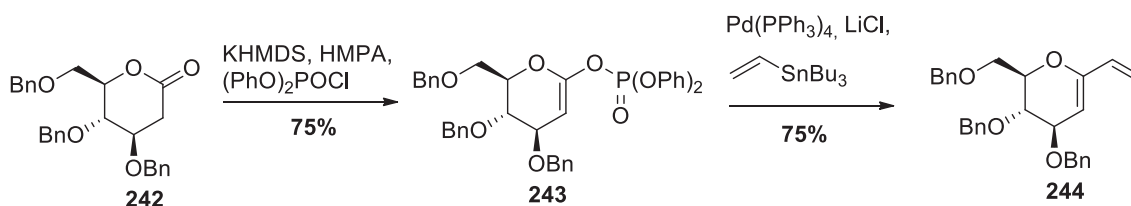


Schéma 47 - Formation et utilisation d'acétal de cétène phosphonylé en couplage de Stille. (nicolaou *et al.*)²²

Cette alternative permet donc d'utiliser un glycol électrophile **243** décrit comme stable à température ambiante et purifiable sur silice. Bien que n'ayant pas été utilisé en couplage de Stille pour introduire un noyau aromatique, un groupement vinyl a tout de même pu être introduit pour former **244** avec un rendement de 75%. Une approche similaire a été développée par Kocienski afin de transformer une lactone en triflate d'énol. Cependant cet intermédiaire n'est pas purifiable et a directement été transformé en glycol C1 stannylé par couplage de Stille en présence de Me₆Sn₂.²³

e) Couplage de Heck et réactions apparentées

Avant d'entamer une discussion sur les méthodes de C-glycosylation développées à partir d'un glycol « nu », il semble important de discriminer les différentes catégories de réactions toutes

²¹ M. A. Tius, J. Gomez-Galeno, X.-Q. Gu, J. H. Zaidi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5775-5783

²² K. C. Nicolaou, G.-Q. Shi, J. L. Gunzner, P. Gärtner, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5467-5468

²³ C. Barber, K. Jarowicki, P. Kocienski, *Synthesis* **1991**, 197-198

regroupées sous le terme « Heck and related processes » dans la littérature.²⁴ En effet, sous des systèmes catalytiques et des réactifs de structure proches se cachent des mécanismes réactionnels bien différents et cet aspect est parfois passé sous silence dans certaines publications. (*Figure 26*)

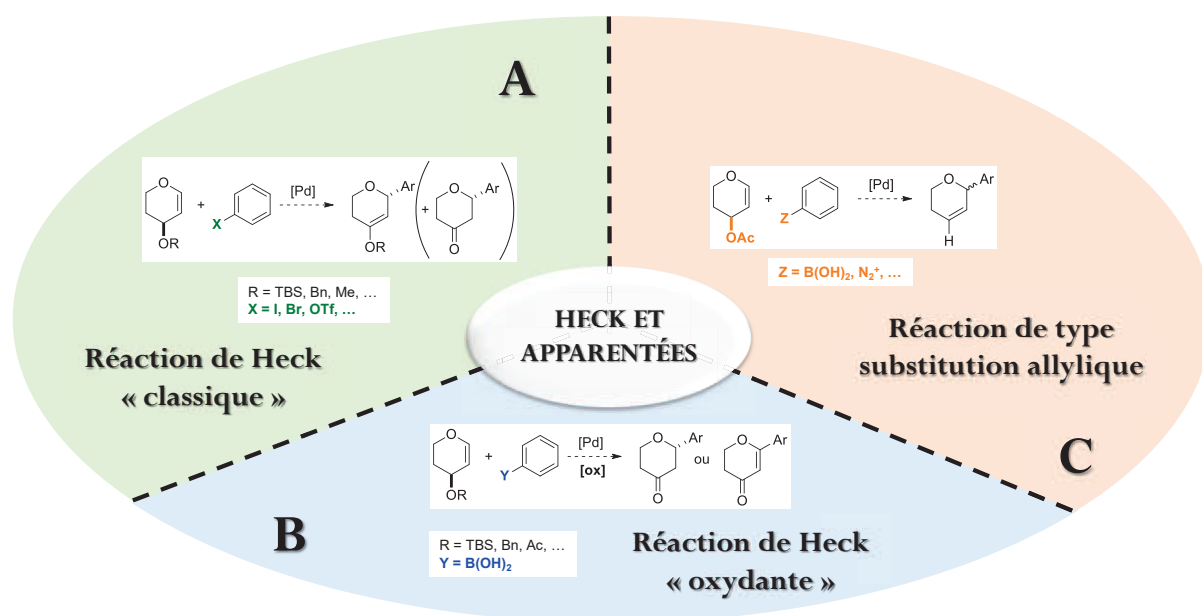


Figure 26 – Aryl-C-glycosylation par réactions de Heck et apparentées

Dans tous les cas présentés, la réaction de couplage fait intervenir un glycol non fonctionnalisé en C1, un dérivé aromatique et une catalyse au palladium. Cependant, la nature des partenaires de couplage diffère et il est ainsi possible de regrouper les réactions en trois catégories :

- **A** : Les réactions de Heck classiques faisant intervenir un glycol portant un groupement protecteur relativement robuste en position 3 (OTBS, OBn, ...) et un partenaire aromatique halogéné.
- **B** : Les réactions de Heck oxydantes faisant intervenir un glycol portant un groupement protecteur relativement robuste en position 3 (OTBS, OBn, ...), un acide boronique comme partenaire aromatique ainsi qu'un oxydant comme additif au système catalytique.
- **C** : Les réactions de type substitution allylique faisant intervenir un glycol portant un groupement partant en position 3 (OAc) et un acide boronique ou sel de diazonium comme partenaire aromatique.

Ces différences peuvent paraître anodines mais influent directement sur l'espèce palladiée catalytiquement active et intrinsèquement sur le mécanisme réactionnel pouvant intervenir. (*Figure 27*)

²⁴ (a) K. Wellington, S. A. Benner, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2006**, 25, 1309-1333. (b) K. L. M. Hoang, W.L. Leng, Y.-J. Tan, X.-W. Liu in *Selective Glycosylations: Synthetic Methods and Catalysts* (Eds : C. S. Bennett), Wiley-VCH, **2017**, 137-153

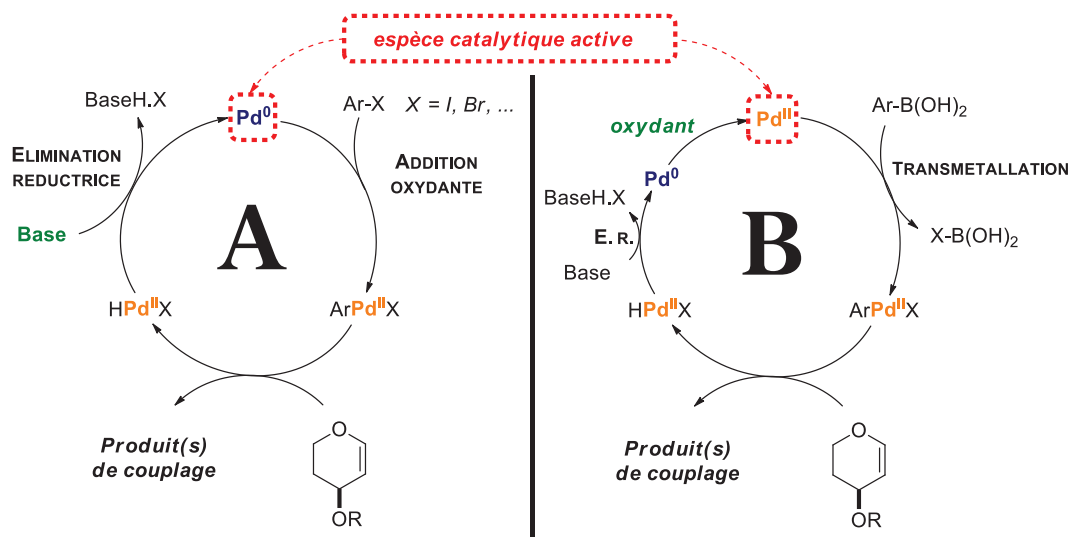


Figure 27. Mécanismes simplifiés proposés pour les réactions de Heck classique (**A**) et oxydante (**B**). Les espèces catalytiques actives sont entourées en rouge et les additifs permettant de régénérer ces espèces sont en vert.

Au cours d'une réaction de Heck dite « classique » (**Figure 27, A**), la première étape du cycle catalytique est l'addition oxydante d'un atome de Pd⁰ dans une liaison C-X (X = halogène, sel de diazonium, triflate, etc...) pour former un arylpalladium^{II}. Cet intermédiaire réactionnel réagira avec le glycol pour évoluer vers le(s) produit(s) de couplage et un hydrure de palladium^{II}, qui régénérera l'espèce Pd⁰ catalytique active par élimination réductrice assistée par une base. Les réactions suivant ce mécanisme général font donc intervenir un système Pd⁰/Pd^{II}.

Au cours d'une réaction de Heck oxydante (**Figure 27, B**), dans des conditions très similaires mais avec un partenaire aromatique borylé, le mécanisme est différent. En effet, la première étape du cycle catalytique n'est pas une addition oxydante d'un atome de Pd⁰ dans la liaison C-B mais une étape de transmétallation d'un atome de Pd^{II} similaire à ce qui est décrit en couplage de type Suzuki. La suite du mécanisme est similaire à celui décrit pour une réaction de Heck dite classique. Cependant, le Pd⁰ généré après l'étape d'élimination réductrice n'est pas l'espèce active. Ceci explique la nécessité d'utiliser un oxydant dans le système catalytique, pour permettre de reformer l'espèce active. Cet oxydant peut également être impliqué dans l'évolution de certains intermédiaires réactionnels et explique la formation de produits de type « énone » (**Figure 26B**) au cours de ces processus. Les réactions suivant ce mécanisme général font donc intervenir un système Pd^{II}/Pd⁰.

En présence d'un groupement partant (de type acétate) en position C3 des glycols (**Figure 26C**), des réactions pallado-catalysées « type Heck » sont également décrites dans la littérature. Cependant, ces réactions sont accompagnées d'un départ du groupement en position 3 ce qui ne concorde pas avec l'étape de *syn-β*-élimination d'hydrure de palladium au cours d'un mécanisme classique de réaction de Heck. Le mécanisme de ces réactions de type substitution allylique n'est pas clairement élucidé dans la littérature.

Il semble donc important de porter une attention certaine aux partenaires de couplage (nature du groupement en C3 du glycol, nature du partenaire aromatique) et de définir l'espèce palladiée active afin de ne pas tirer de conclusions trop hâtives sur les réactions mises en jeu.

En 2009, l'équipe de Ye a publié une méthode de glycosylation selon une réaction de Heck classique entre des glycols et des dérivés iodés, illustrée (*Schéma 48*) par le couplage entre le glucal tri-OTBS **231** et le *p*-iodoanisole **245**.²⁵

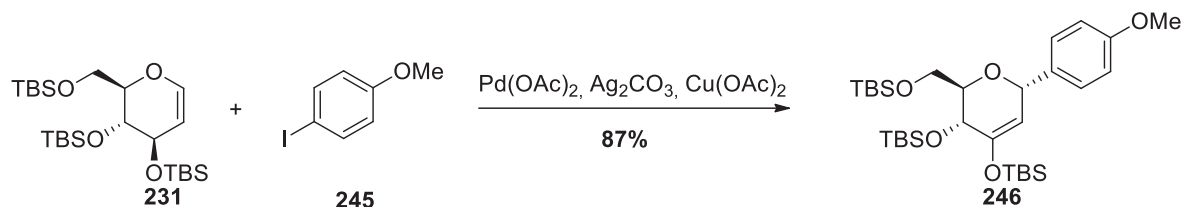


Schéma 48 - Aryl-C-glycosylation par couplage de Heck classique. (Ye *et. al.*)²⁵

Dans ces conditions, l'équipe de Ye a pu décrire la synthèse d'une série d'aryl-C-glycosides d'anomérisation α . De manière intéressante, l'utilisation de groupements acétate à la place des groupements silylés n'a pas conduit à l'obtention du produit de couplage attendu dans ces conditions (ce résultat semble aller en faveur d'un mécanisme réactionnel différent avec ce type de groupements). Le système catalytique particulier ainsi que la stéréochimie du couplage seront discutés par la suite.

La même année, cette même équipe a décrit une méthode de glycosylation faisant intervenir des acides boroniques comme partenaires aromatiques dans un couplage de Heck « oxydant » (*Schéma 49*).²⁶

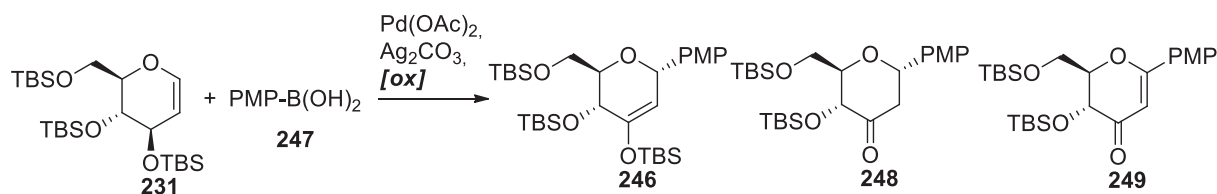


Schéma 49 - Aryl-C-glycosylation par couplage de Heck oxydant. (Ye *et. al.*)²⁶

Le produit obtenu diffère suivant la nature du co-oxydant utilisé lors de ces couplages. Ainsi, en présence d'acétate de cuivre et d'oxygène atmosphérique, l'éther d'énol silylé **246** est obtenu avec un rendement de 78%. En présence de benzoquinone, la cétone **248** est obtenue avec un rendement de 78%. En utilisant un oxydant plus fort telle que la DDQ, c'est le produit énone **249** qui est obtenu (certainement par oxydation de l'éther d'énol silylé obtenu intermédiairement comme produit de couplage) avec un rendement assez modeste de 20%.

En 2013, l'équipe de Liu a décrit la réaction entre des glycols acétylés et des arylhydrazines comme partenaire de couplage²⁷ pour mener à des aryl-C-glycosides qui pourraient sembler provenir d'une simple substitution allylique.²⁸ (*Schéma 50*)

²⁵ H.-H. Li, X.-S. Ye, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3855-3861

²⁶ D.-C. Xiong, L.-H. Zhang, X.-S. Ye, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1709-1712

²⁷ M.-K. Zhu, J.-F. Zhao, T.-P. Loh, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6308-6311

²⁸ Y. Bai, L. M. H. Kim, H. Liao, X.-W. Liu, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8821-8825

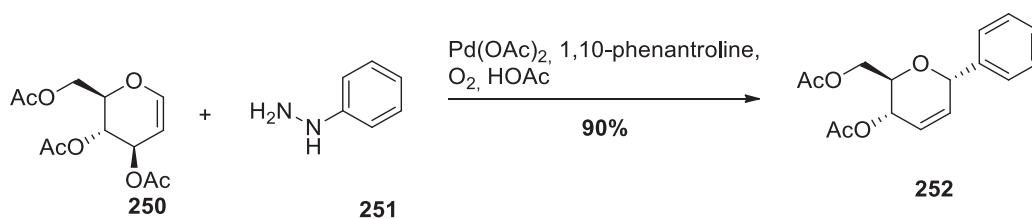


Schéma 50 - Formation d'aryl-C-glycosides type substitution allylique. (Liu *et al.*)²⁸

Le mécanisme de cette réaction n'est pas clairement défini. (**Figure 28**)

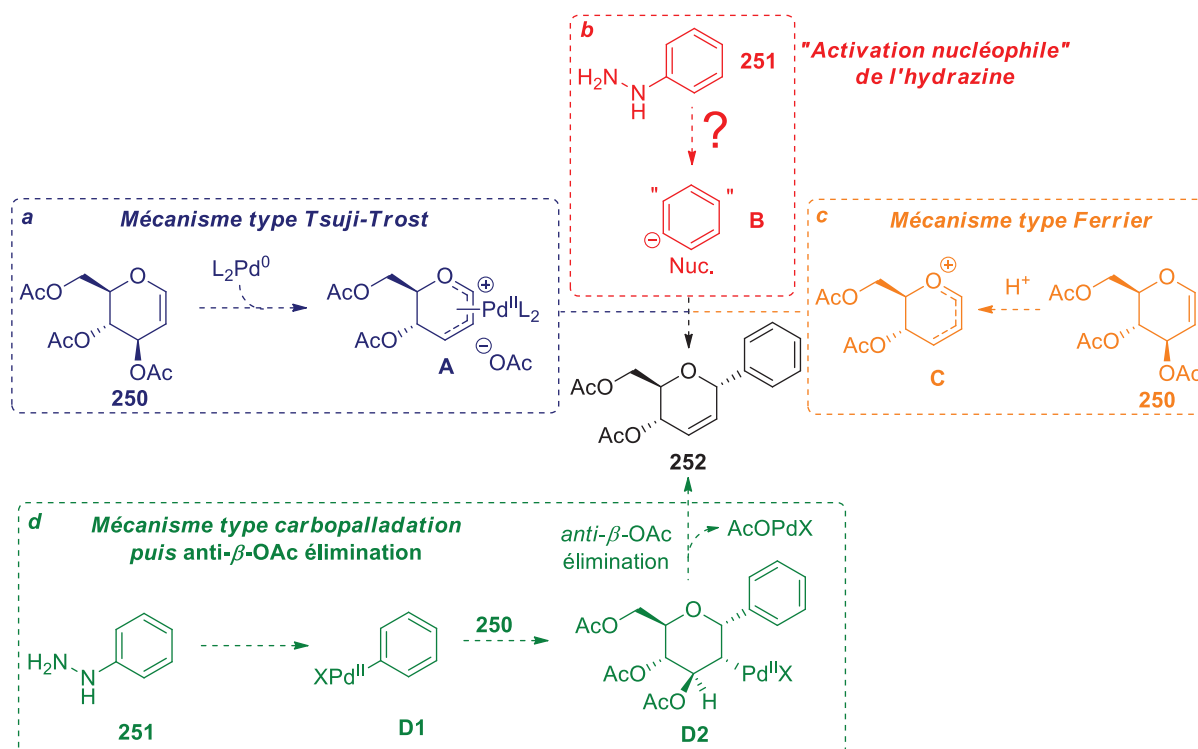


Figure 28 - Mécanismes proposés pour les réactions de type substitution allylique

En effet, le produit pourrait provenir d'une réaction de Tsuji-Trost (**Figure 28a**), ce qui impliquerait ce pendant que l'arylhyaazine **251** soit activée sous forme de nucléophile **B** au cours de la réaction. Le travail en milieu acide (acide acétique comme solvant) peut également faire penser à une réaction de type réarrangement de Ferrier (**Figure 28c**) mais qui nécessiterait ici aussi de transformer l'hydrazine en aryl nucléophile. Une autre hypothèse est que l'étape de carbopalladation d'un arylpalladium **D1** s'effectue normalement pour former un intermédiaire **D2** qui subirait une étape d'*anti*-élimination d'acétoxo-palladium, qui serait ici plus rapide que l'étape de *syn*- β -élimination d'hydrure. (**Figure 28d**) Aucune étude mécanistique n'a été entreprise pour confirmer ou infirmer ces hypothèses.

3) Notre stratégie initiale pour l'introduction et la fonctionnalisation de la vancosamine et de l'angolosamine

La stratégie de construction du tétracycle aglycone ABCD de la kidamycine étant maîtrisée et au vu des très nombreuses méthodes d'aryl-C-glycosylations, il est intéressant de réfléchir à la façon de construire le diénophile *bis*-glycosylé et plus particulièrement à la stratégie à développer pour introduire régio- et stéréosélectivement chaque sous unité aminosucre. (*Figure 29*)

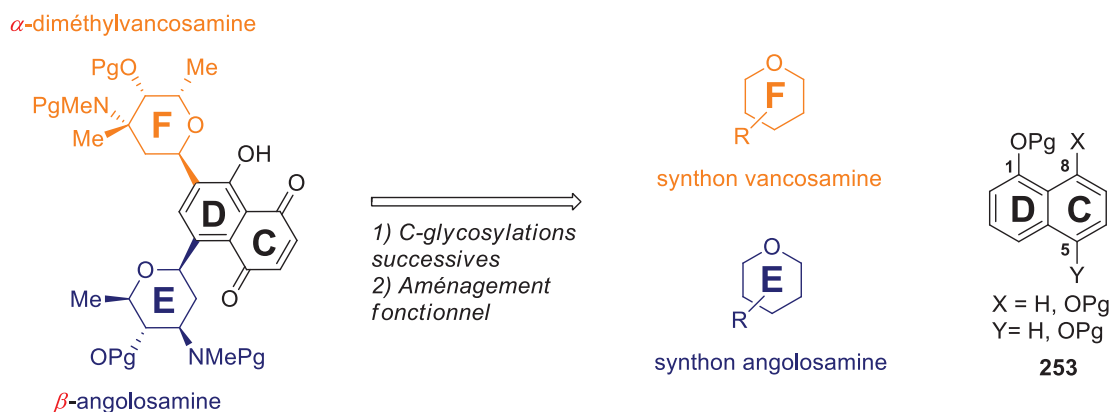


Figure 29.- Construction du diénophile. problèmes stratégiques

Plusieurs points sont à aborder pour élaborer la stratégie de synthèse :

- 1) Quel est le précurseur naphthalénique le plus adapté ?
- 2) Comment introduire régiosélectivement chaque précurseur osidique ?
- 3) Comment contrôler la stéréochimie en position anomérique ?
- 4) Dans quel ordre introduire chaque sous-unité ?

Le choix de la plateforme naphthalénique repose principalement sur les possibilités de transformer efficacement ce précurseur naphthalénique en quinone. Ainsi, tout naphthalène correctement di-oxygéné (en 1,5 ou 1,8), voire tri-oxygéné (1,5,8) est un précurseur envisageable. La stratégie de synthèse a tout d'abord été élaborée à partir de la plateforme 1,8-dihydroxynaphtalène.

Pour ce qui est de l'ordre d'introduction de chaque sous-unité glycosidique, connaissant les difficultés rencontrées pour conserver la *N,N*-diméthylvancosamine sous sa forme d'anomère α , il semble évident d'ajouter cette unité le plus tard possible dans la synthèse, soit postérieurement à l'introduction de l'angolosamine, dans une stratégie : DC -> DCE -> DCEF. Il n'est pas envisageable d'utiliser les techniques de glycosylation classiques par voie acide (*cf.* stratégie de Martin et Suzuki). Ceci implique donc de développer une méthode permettant d'obtenir sélectivement l'anomère désiré sur une molécule fonctionnalisée. (*Schéma 51*)

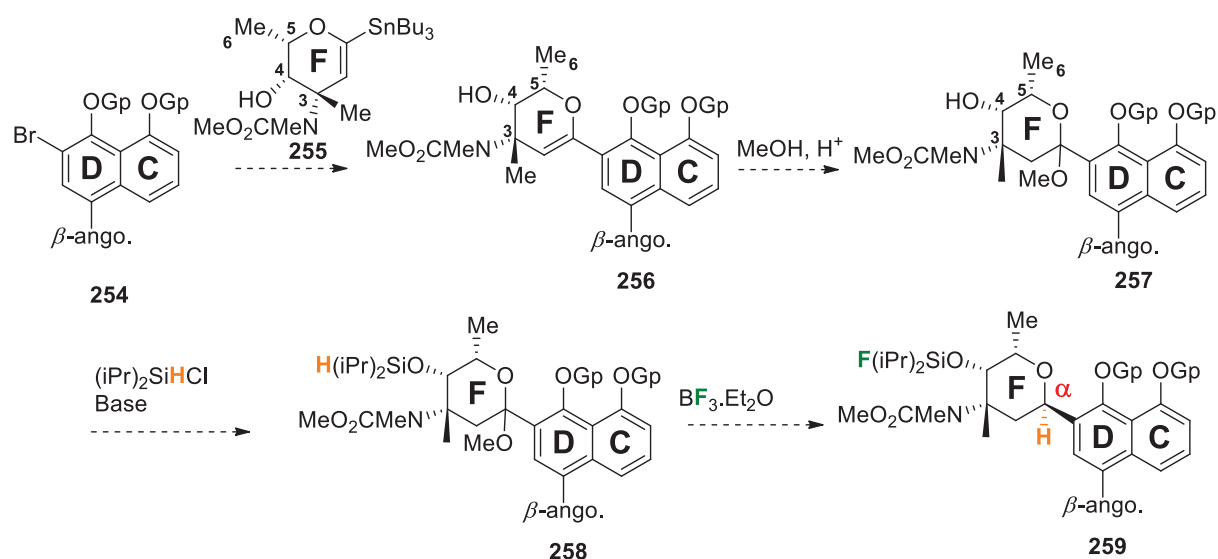


Schéma 51 – Seconde réaction de glycosylation : stratégie d'introduction de la vancosamine par couplage de Stille puis transfert d'hydrure.

La stratégie envisagée initialement consiste à introduire régiosélectivement le fragment vancosamine par couplage de Stille, comme décrit par Danishefsky,²⁹ pour former **256**. La suite de la synthèse doit permettre d'introduire la stéréochimie désirée en position anomérique. Pour y parvenir, il est envisageable de tirer profit de l'hydroxyle en C4 de l'unité vancosamine pour le faire réagir avec un chlorosilane qui jouera le rôle de donneur d'hydrure intramoléculaire par la suite.³⁰ Ainsi à partir du glycoside correctement fonctionnalisé **258** et en présence de BF₃·Et₂O, l'acétal pourrait être intermédiairement transformé en oxonium puis réduit *in situ* et intramoléculairement par l'hydrure de silicium en position C4 pour former l' α -vancosamine désirée.

Concernant l'accrochage de la sous-unité angolosamine qui doit être réalisé en premier lieu, la méthode d'addition sur une lactone puis réduction de l'hémiacétal semble adaptée pour contrôler à la fois la régio- ainsi que la stéréochimie (**Schéma 52**).

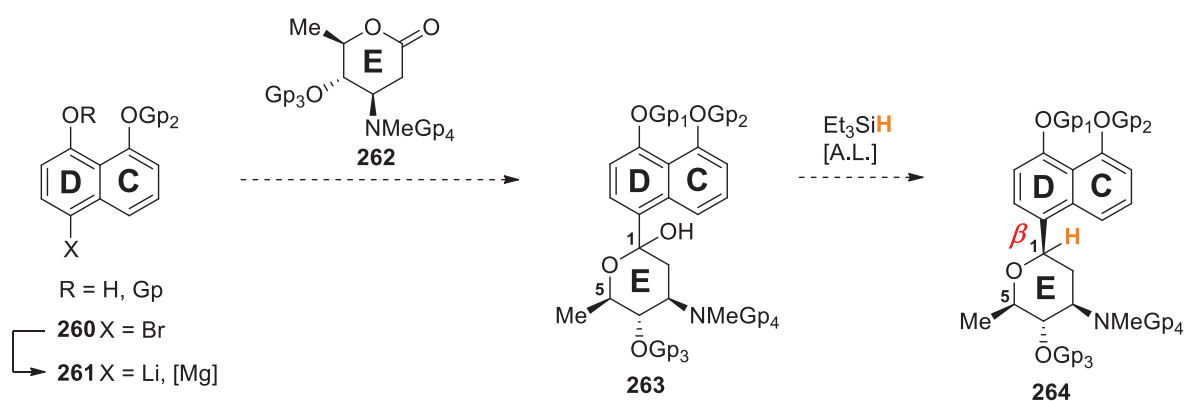


Schéma 52 – Première réaction de glycosylation : Introduction de l'angolosamine par addition sur une lactone

²⁹ J. Hartung, B. J. D. Wright, S. J. Danishefsky, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8731-8736

³⁰ G. Yang, J. Schmieg, M. Tsuji, R. W. Franck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3818-3822

Ainsi cette approche pourrait permettre d'accrocher l'angolosamine à partir du dérivé bromé **260** et de la lactone **262**. L'oxocarbénium intermédiairement formé par l'action d'un acide de Lewis sur l'hémiacétal **263** guiderait, par une conformation privilégiée, l'approche du réducteur et *in fine* la stéréochimie en position anomérique (*Figure 30*).

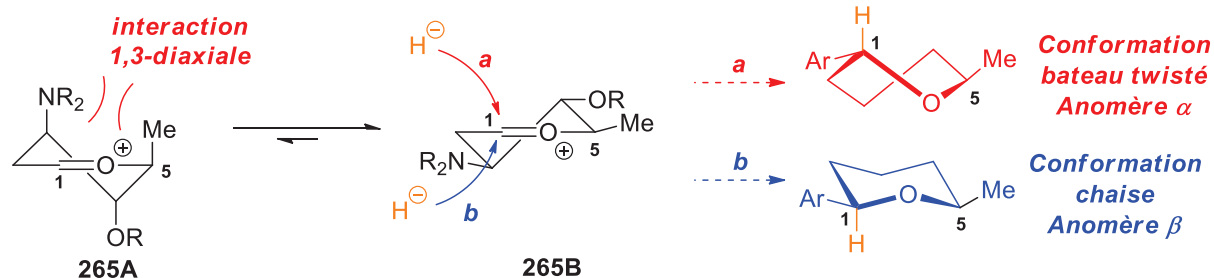


Figure 30 - Attaque de l'hydrure sur l'oxocarbénium angolosamine. Le groupement aryle en position C1 n'est pas dessiné pour des soucis de clarté sur les intermédiaires **265A** et **265B**

La première demi-chaise **265A** étant très défavorisée par interaction 1,3-diaxiale, l'équilibre est très fortement déplacé vers la formation de la seconde, **265B**. Celle-ci laisse deux angles d'attaques possibles. L'attaque **a** qui serait responsable de la formation de l'anomère α (non désiré) conduit à un cycle en conformation bateau twisté et n'est donc pas favorisée. En revanche l'attaque **b** conduit à la formation de l'anomère β désiré en conformation chaise.

Cette stratégie de synthèse du bicyclic DC fonctionnalisé prend ainsi en compte les différents points du cahier des charges nécessaires à une synthèse efficace des pluramycines. Elle nécessite la préparation des sous-unités précurseurs de la vancosamine et de l'angolosamine qui ont été prises en charge respectivement par les équipes de l'ISCR et de CEISAM impliquées dans le projet.

a) Angolosamine : stratégie lactone

Afin d'évaluer la stratégie d'introduction de l'angolosamine, il a fallu dans un premier temps préparer une plateforme naphthalénique adéquate (*Schéma 53*).

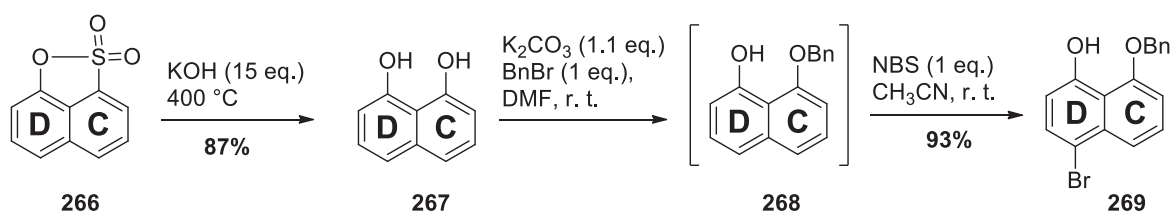


Schéma 53 - Préparation d'une plateforme 5-bromo-1,8-dihydroxynaphthalénique

Le traitement de la naphtosultone **266** par la potasse fondue³¹ permet l'obtention du 1,8-naphthalènediol **267** qui, après monoprotection, est bromé régiosélectivement en position *para* de l'hydroxyle libre par le *N*-bromosuccinimide dans l'acétonitrile pour former la plateforme **269**

³¹ H. Erdmann, *Liebigs Ann.* **1888**, 306-366

avec un rendement de 93% sur ces 2 étapes. Bien que la première étape de cette synthèse soit connue depuis la fin du XIX^{ème} siècle, le mécanisme de transformation de la naphtosultone en dihydroxynaphtalène n'est pas clairement élucidé.

La stratégie initiale de couplage de la partie angolosamine prévoyait la lithiation de la plateforme **269** (protégée ou non) suivie de l'addition de l'espèce organométallique obtenue sur un précurseur lactone de l'angolosamine (de type **262**, *Schéma 52*). Afin de ne pas consommer cette lactone à haute valeur ajoutée, des électrophiles commerciaux ont tout d'abord servi de modèle pour évaluer la réactivité du bicyclic métallé (*Schéma 54*).

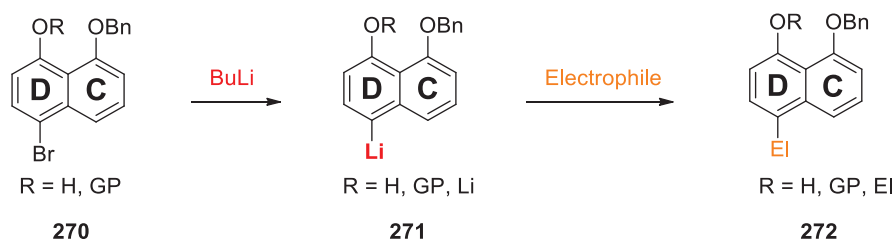


Schéma 54 - Stratégie initiale pour l'introduction de l'angolosamine

Les premiers essais de lithiation/piégeage électrophile en série OH libre se sont avérés infructueux (*Schéma 55*, *Tableau 3*).

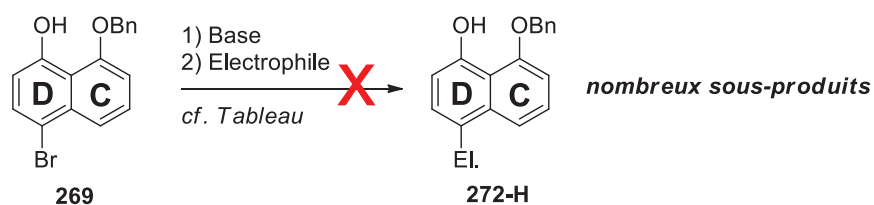


Schéma 55 - Piégeage électrophile en série naphtol libre

Tableau 3 - Conditions expérimentales pour le piégeage électrophile en série naphtol libre

Entrée	Base (éq.)	Electrophile (éq.)	Température
1	<i>n</i> -BuLi (2,2)	TMSCl (2,2)	-78°C à 0°C
2	<i>t</i> -BuLi (2,2)	TMSCl (2,2)	-78°C à 0°C
3	NaH (1,1) + <i>t</i> -BuLi (1,1)	TMSCl (2,2)	-78°C à 0°C
4	<i>t</i> -BuLi (2,2)	MeI (2,2)	-78°C

En utilisant des électrophiles simples tels que le TMSCl ou le MeI, les espèces majoritairement isolées (au milieu de mélanges complexes de très nombreux produits) sont issues d'une réactivité de la position benzylique. Cette réactivité peut être expliquée par plusieurs phénomènes (*Figure 31*) :

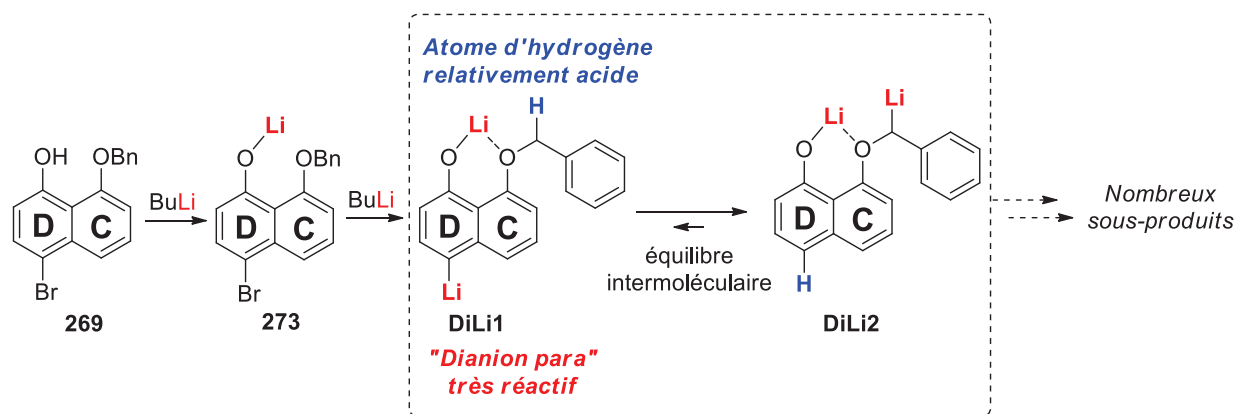


Figure 31. - Réactivité du dianion lithié

1) Un premier équivalent de base est consommé pour déprotoner le phénol et former 273. Le second équivalent permet l'échange halogène/métal avec le brome, formant ainsi un dianion **DiLi1** fortement activé par la position relative para des deux charges négatives.

2) Le lithium porté par l'oxygène phénolique est complexé par le second oxygène du bicycle. La formation de ce chélate rend particulièrement acide les hydrogènes benzyliques qui seront facilement arrachés par le « dianion para » **DiLi1** très réactif pour former **DiLi2**.

L'équilibre entre les deux espèces dianioniques **DiLi1** et **DiLi2** a été étudié par calculs DFT et des premiers résultats sont indiqués Figure 32.

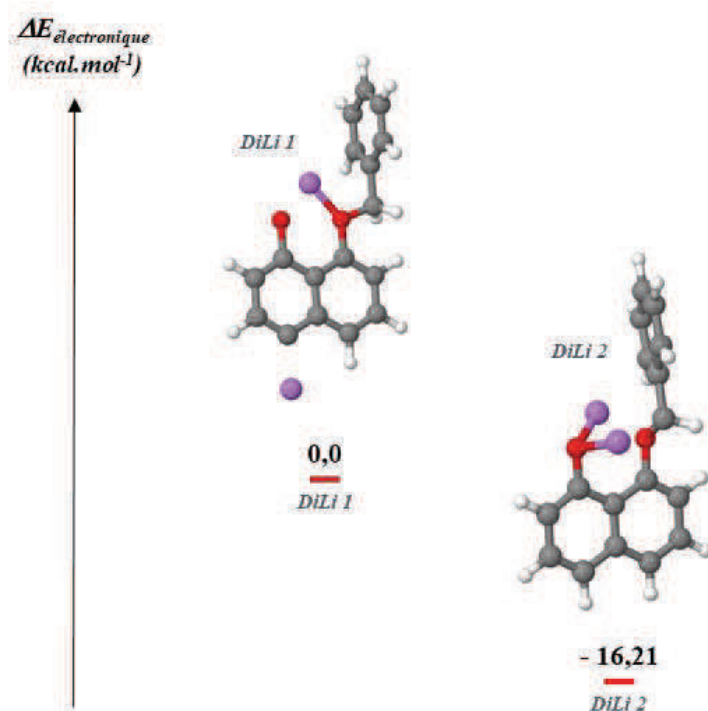


Figure 32. - Energies électroniques relatives des deux dianions. Calculs effectués à 298,15 K en B3LYP/6-31+g(d), solvant modélisé par PCM. Les atomes de lithium sont indiqués en violet.

Les calculs d'énergie effectués sur les deux dianions ont montré un écart énergétique de 16,21 kcal.mol⁻¹ en faveur du dianion « benzylique » **DiLi2** comparé au dianion « para » **DiLi1**. Ces calculs ont été effectués à un niveau théorique relativement bas et avec un modèle de solvant simplifié mais le très grand écart énergétique entre les espèces étudiées permet une première rationalisation des résultats expérimentaux.

Afin de contourner ce problème, il a donc semblé nécessaire de protéger le phénol libre avant d'envisager la lithiation. Cependant, même après protection (par des groupements MOM, TIPS ou allyle), la réactivité du bicyclic lithié n'est pas maîtrisée et les produits majoritairement obtenus en fin de réaction sont de simples produits débromés. Le caractère fortement basique prédominant (comparé au caractère nucléophile) pourrait être expliqué par la nature du métal. Cependant, des essais effectués en parallèle par l'équipe Nantaise avec le réactif de Grignard correspondant (obtenu par activation de la liaison C-Br par insertion de magnésium) ne se sont pas avérés plus probants.

Des difficultés similaires ont été rencontrées avec cette approche de glycosylation et publiées récemment dans la littérature.³² De plus, la préparation de la lactone précurseur de l'angolosamine en série énantiopure (effectuée par un post-doctorant à l'Université de Nantes) s'est montrée très délicate. Ainsi, face à la complexité à la fois pour préparer les synthons glycosidiques mais également pour les coupler, cette stratégie initiale a dû être abandonnée.

b) Vancosamine : stratégie couplage de Stille/transfert d'hydrure intramoléculaire

Afin d'évaluer la stratégie d'introduction de la vancosamine, une plateforme naphthalénique a pu être préparée à partir de **269** (*Schéma 56*).

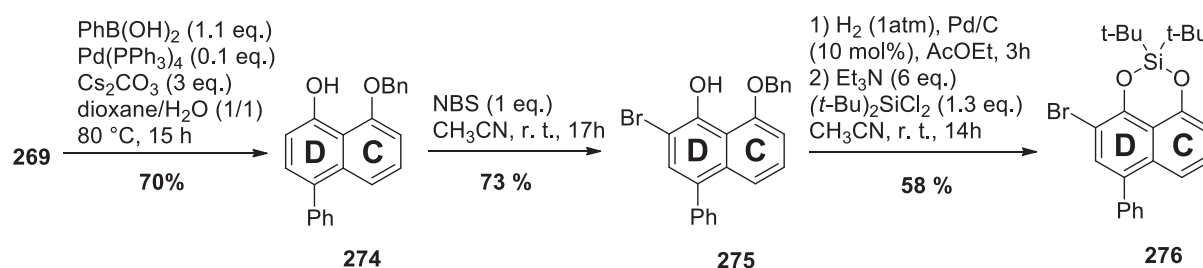


Schéma 56 - Préparation d'une plateforme modèle pour l'introduction de la vancosamine

Un couplage de Suzuki permet d'introduire un groupement phényle et de bloquer la position « angolosamine » pour la suite de l'étude. Le bicyclic **274** peut ensuite être bromé régiosélectivement en *ortho* de l'hydroxyle libre par le *N*-bromosuccinimide dans l'acétonitrile. Un jeu de déprotection/reprotection permet enfin d'accéder à la plateforme bicyclique **276**.

³² M. Morales-Chamorro, O. Cortezano-Arellano, A. Cordero-Vargas, *Synthesis* **2016**, *48*, 4555-4563

Cette plateforme bromée, utile pour l'étude des couplages de la partie vancosamine, est ainsi obtenue avec un rendement global de 24% sur 7 étapes de synthèse à partir de la naphtosultone **266**.

La réactivité de cette plateforme modèle comme partenaire de couplage pallado-catalysé a été étudiée (*Schéma 57*).

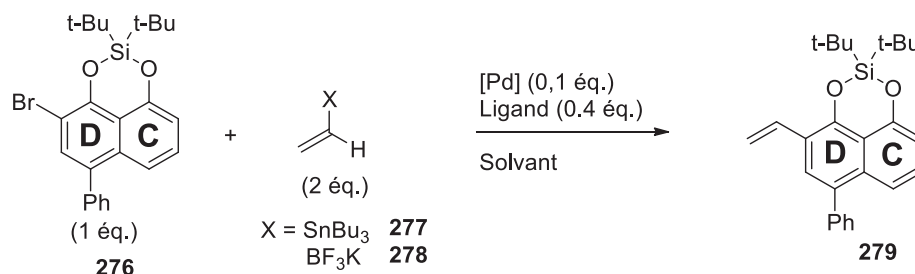


Schéma 57. Fonctionnalisation en position vancosamine

Tableau 4 - Optimisation des conditions de couplage en position vancosamine

Entrée	R[M]	Catalyseur	Ligand	Additif	Solvant	Température (°C)	Temps (h)	Conversion (RMN, %)
1	277	Pd ₂ dba ₃	AsPh ₃	CuI (1 éq.)	THF	67	17	-
2	277	Pd(OAc) ₂	AsPh ₃	CuI (1 éq.)	THF	67	17	-
3	277	Pd(Pt-Bu ₃) ₂	-	-	Toluène	80	3	80
4	278	Pd(OAc) ₂	SPhos	-	Toluène/H ₂ O	80	48	17

L'introduction d'un motif vinylique peut être effectuée par couplages de Suzuki ou de Stille (entrées **3** et **4**). Les meilleurs résultats sont cependant obtenus par couplage d'un vinyle stannylé en présence d'un catalyseur au palladium fortement enrichi électroniquement par les ligands tri-*tert*-butylphosphine. Les résultats obtenus avec les autres systèmes catalytiques montrent que le couplage en cette position semble assez difficile. Le système catalytique optimal (entrée **3**) semble adapté pour ce type de couplage.²⁹

Afin d'évaluer ce couplage avec le précurseur de la vancosamine, il a fallu dans un premier temps introduire le groupement stannylé en position C1 du glycal de la vancosamine préparé par l'équipe rennaise en 8 étapes en suivant le protocole décrit par l'équipe de Parker³³ (*Schéma 58*).

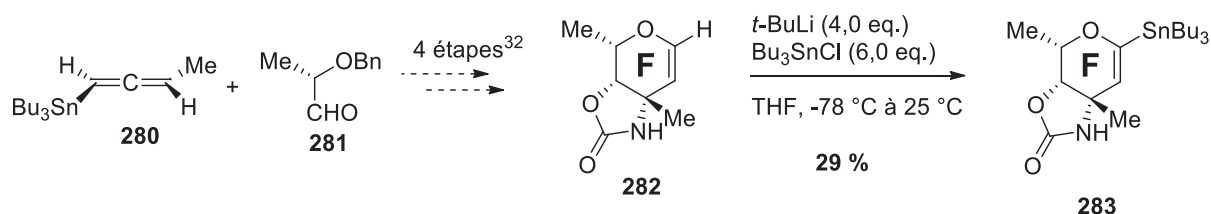


Schéma 58 - Stannylation du glycal vancosamine

³³ K. A. Parker, W. Chang, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3891-3893

L'allénylstannane **280** est préparé en 2 étapes à partir du 3-butyn-2-ol commercial énantio-pur³⁴ et l'aldéhyde **281** en 2 étapes à partir du (*S*)-éthyllactate.³⁵ Ces deux produits réagissent pour former un alkynol qui sera cyclisé selon la procédure développée par McDonald (*cf.* chapitre 2) puis aménagé en glycal bicyclique **282**. Cette synthèse s'est avérée très difficile à monter en échelle et pour cette raison, de faibles quantités de glycal **282** ont été produites. Malgré plusieurs tentatives et un nombre important de publications faisant mention de ce type de fonctionnalisation,³⁶ le rendement d'introduction du groupement stannylé sur le glycal n'a pas dépassé les 30 % entre nos mains.³⁷ Bien que décrite dans la littérature sur des substrats proches, cette réaction semble être plus compliquée qu'il n'y paraît. Il a été montré que la nature des groupements présents sur le cycle pyranique pouvait induire des déprotonations particulières³⁸ et il n'est pas déraisonnable de penser que les fonctionnalisations présentes sur le glycal **282** nuisent à la réactivité attendue.

Le glycal stannylé **283** obtenu en très faibles quantités a tout de même pu être engagé en couplage de Stille afin de valider l'approche (*Schéma 59*).

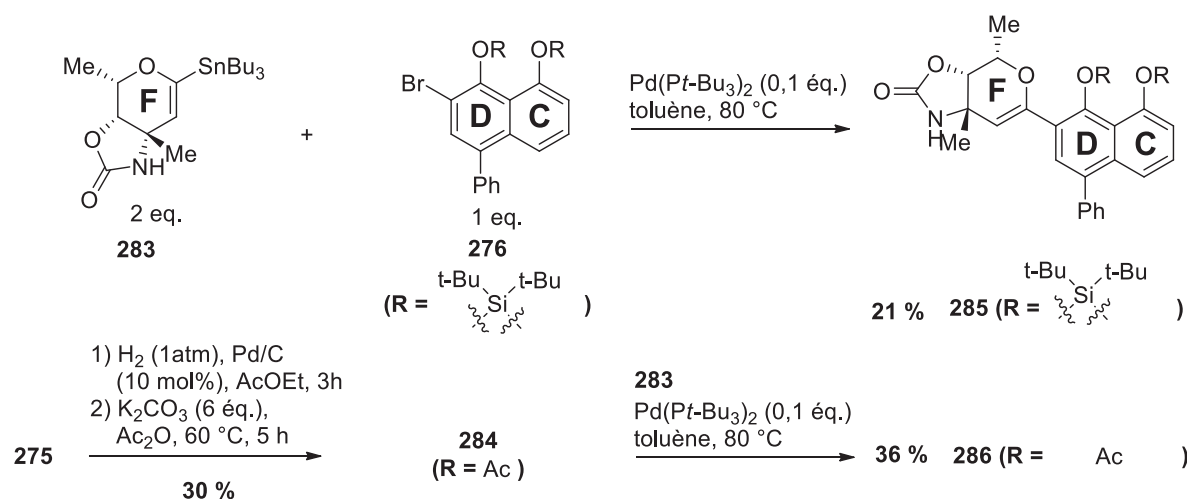


Schéma 59 - Introduction de la vancosamine par couplage de Stille.

Un premier couplage entre **283** et **276** a été effectué avec un rendement assez faible de 21%. Afin d'évaluer l'influence du groupement protecteur du binaphtol, le pont silylé a été substitué par deux groupement acétates. Ainsi, le dérivé bromé *bis*-acétylé **284**, moins encombré et moins désactivé électroniquement que **276**, a pu être couplé avec le glycal stannylé **283** pour former le produit de couplage **286** avec un rendement moyen de 36 %. Cette stratégie d'introduction de la vancosamine semble donc fonctionner. Cependant, face aux différentes difficultés rencontrées pour synthétiser le glycal et pour prendre en main ces deux seules étapes (stannylation et

³⁴ (a) J. A. Marshall, Z.-H. Lu, B. A. Johns, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 817-823. (b) J. A. Marshall, C. M. Grant, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8214-8219

³⁵ (a) P. Vaelis, B. L. Johnson, *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 1775-1778. (b) A. Solladié-Cavallo, F. Bonne, *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, *7*, 171-174

³⁶ L. Somsák, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 81-135.

³⁷ Les réactifs ainsi que le protocole ayant été validé préalablement sur un substrat modèle (galactal 3,6-di-OTIPS, 4-OMOM). Le rendement de réaction sur ce modèle étant de 65%.

³⁸ (a) H. Imameh, P. Quayle, M. Voaden, J. Conway, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 543-546. (b) R. W. Friesen, L. A. Trimble, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1162-1168.

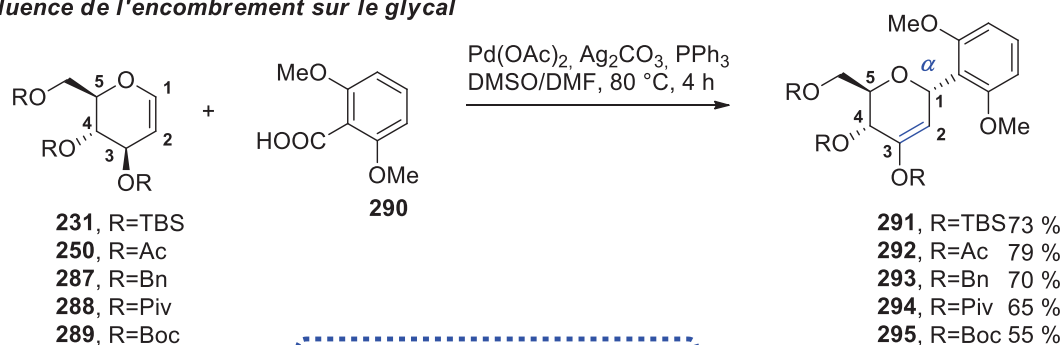
couplage) sans avoir pu commencer à étudier l'étape clé de réduction intramoléculaire, une autre stratégie a dû être envisagée.

4) Développement d'une nouvelle stratégie par couplage de Heck

a) Analyse de la littérature et étude théorique

Comme expliqué précédemment, les couplages pallado-catalysés sont une alternative intéressante pour effectuer des réactions d'aryl-C-glycosylation. Bien que les couplages de Stille, Suzuki ou Negishi soient efficaces dans des conditions plutôt douces, la préparation des glycols fonctionnalisés en C1 reste un inconvénient majeur. En effet, que la méthode nécessite l'utilisation d'un glycol nucléophile ou électrophile, la première étape de cette fonctionnalisation correspond à une lithiation en C1. Cette métallation est généralement mise en œuvre en utilisant un excès de *t*-BuLi ou de base de Schlösser. Ces conditions ne sont pas compatibles avec la majorité des groupes fonctionnels, et peuvent provoquer un certain nombre de réactions secondaires, ou peuvent à minima être difficiles à maîtriser. Comme présenté par Ye,²⁵ l'utilisation de glycol « nu » dans des couplages de Mizoroki-Heck semble donc être un très bon compromis entre une préparation simple des partenaires de couplage et une réaction effectuée dans des conditions douces. En s'attardant sur les résultats de la littérature, deux points peuvent être mis en évidence (*Figure 33*).

a) Influence de l'encombrement sur le glycol



- Anomères α exclusivement
 - Migration de la double liaison

b) Influence de l'encombrement sur le partenaire aromatique

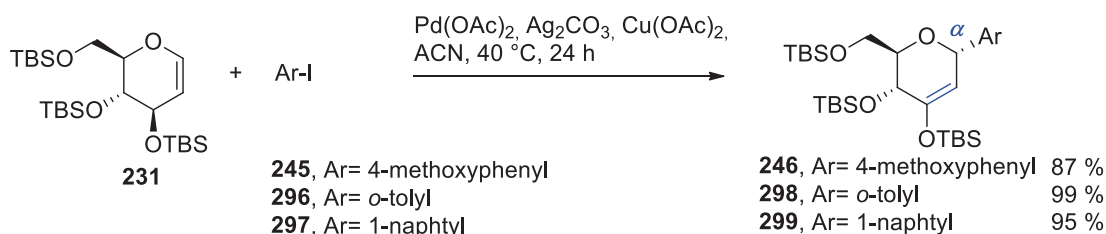


Figure 33 - Glycosylation par couplage de Heck, résultats de la littérature

Premièrement, la double liaison du glycal de départ migre toujours de la position C1-C2 à la position C2-C3 sur le produit de couplage. Deuxièmement, les produits isolés sont uniquement des anomères α . X.-S. Ye propose que la conformation adoptée par le glycal ainsi que la gêne stérique provoquée par le groupement en position 3 permettraient de discriminer les deux faces et de contrôler totalement l'approche de l'arylpalladié (*Figure 34*).

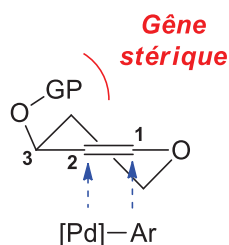


Figure 34 - Proposition d'explication du stéréocontrôle de la réaction de Heck mettant en jeu un glycal : conformation figée du glycal gênant une face d'approche. (Ye *et. al.*)²⁵

Cependant, les facteurs stériques exclusivement invoqués dans la littérature apparaissent comme une explication incomplète. En effet, le fait de modifier l'encombrement sur les glycols (**231**, **250**, **287-289**, *Figure 33a*)^{39e} ou le partenaire aromatique (**245**, **296-297**, *Figure 33b*)²⁴ n'a aucun effet sur la stéréosélectivité de la réaction et un unique anomère est obtenu après couplage (**246**, **291-299**).^{39a-i}

Afin de mieux comprendre ces résultats et éventuellement d'étendre cette méthodologie à la synthèse d'anomères β , il peut être intéressant de réfléchir à la manière dont la stéréochimie de la réaction est contrôlée.

Cette sélectivité est probablement une conséquence du mécanisme inhérent de la réaction de Mizoroki-Heck⁴⁰ (*Figure 35*).

³⁹ a) J. C.-Y. Cheng, G. D. Daves, Jr., *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3083-3090. b) R. N. Farr, R. A. Outten, J. C.-Y. Cheng, G. D. Daves, Jr., *Organometallics* **1990**, *9*, 3151-3156. c) R. Benhaddou, S. Czernecki, G. Ville, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4612-4616. d) M. Lei, L. Gao, J.-S. Yang, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5135-5138. e) S. Xiang, S. Cai, X.-W. Liu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4608-4611. f) Y. Bai, L. M. H. Kim, H. Liao, X.-W. Liu, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8821-8825. g) A. K. Kusunuru, S. K. Yousuf, M. Tatina, D. Mukherjee, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 459-462. h) S. Tang, Q. Zheng, D.-C. Xiong, S. Jiang, Q. Li, X.-S. Ye *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3079-3082. i) A. K. Singh, J. Kandasamy *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 10.1039/C8OB01393D

⁴⁰ a) W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 2-7. b) M. Larhed, A. Hallberg in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, (Eds: E.-I. Negishi, A. de Meijere) Wiley-VCH, New York, **2012**, 1133-1178.

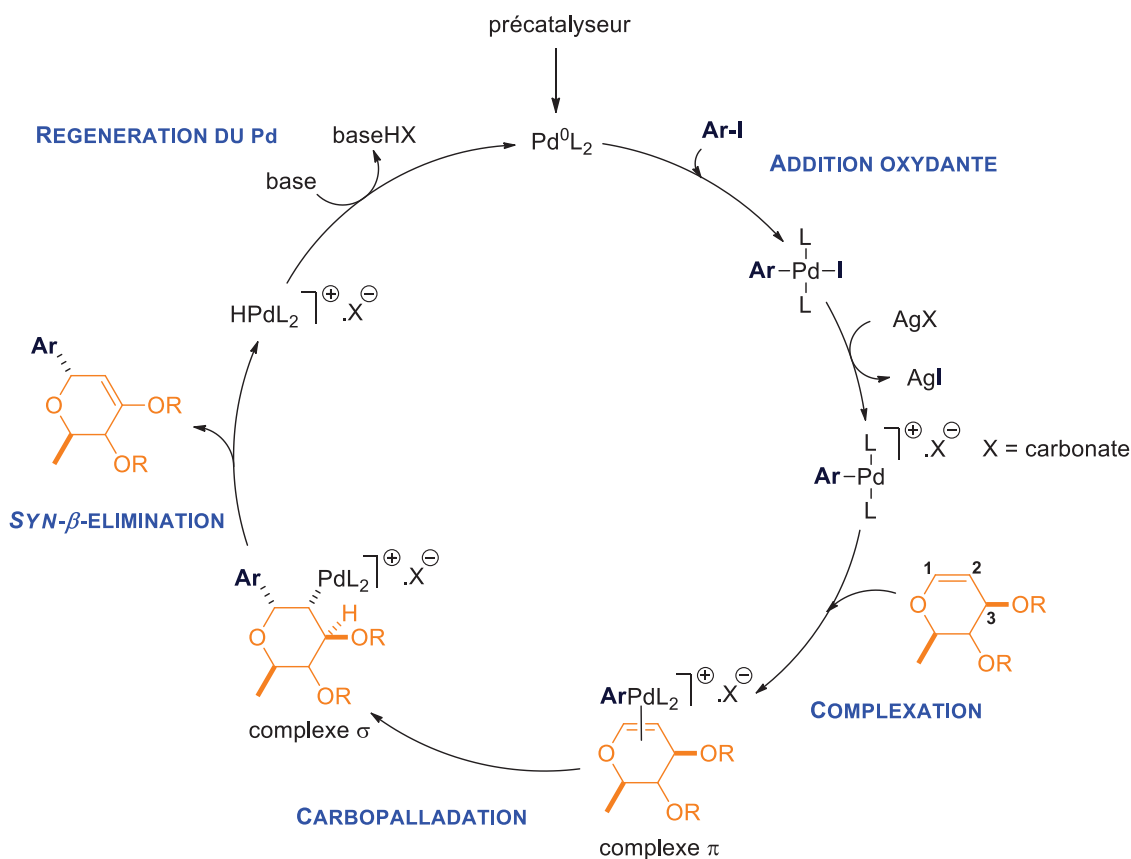


Figure 35 : Cycle catalytique. Réaction de Mizoroki-Heck

Dans des conditions classiques, il est admis que le catalyseur actif lors d'un couplage de Heck est un palladium au degré d'oxydation 0. Ce dernier est généralement formé *in situ* à partir d'un précatalyseur au degré d'oxydation II, plus stable, et d'un réducteur présent dans le milieu réactionnel (ligand, solvant, réactif, etc...).

La première étape du cycle catalytique est l'addition oxydante de l'espèce Pd⁰ dans une liaison C-X (généralement X = I, N₂⁺, OTf, Br, Cl, classés par réactivité décroissante). Pour aider cette étape d'addition oxydante en présence des dérivés les moins réactifs (bromés, chlorés), des ligands sont souvent utilisés pour enrichir le palladium en électrons. Dans les systèmes qui nous intéressent ici et notamment en présence de sels d'argent, l'intermédiaire issu de l'addition oxydante évolue vers un intermédiaire cationique. En effet, l'ion argent étant halogénophile, il va venir arracher l'atome d'halogène de la sphère de coordination du palladium en formant un halogénure d'argent qui précipite dans le milieu sous forme de sel insoluble, laissant ainsi un site de coordination vacant autour du palladium. Ce site de coordination sera alors comblé par une molécule de solvant ou d'un ligand très labile (de type carbonate) en formant ainsi un intermédiaire Pd^{II} cationique.

Cet intermédiaire cationique peut ensuite être complexé par une double liaison réactive pour former un complexe π qui évoluera après l'étape de carbopalladation vers un complexe σ. Plusieurs points peuvent être discutés concernant l'étape de carbopalladation. D'un point de vue stéréochimique, cette étape suit un processus stéréospécifique *syn*. En effet, l'aromatique et le palladium étant liés, ils se fixeront sur la même face de la double liaison. D'un point de vue

régiochimie, le palladium étant plutôt pauvre en électrons dans un mécanisme cationique, il aura tendance à se lier à l'atome de carbone le plus riche en électrons. Par mésomérie, l'atome d'oxygène pyranique enrichit davantage l'atome de carbone C2 de la double liaison, c'est donc cet atome de carbone qui se liera au palladium et l'aromatique se retrouvera positionné en C1.

L'intermédiaire de carbopalladation subit ensuite une étape de *syn*- β -élimination pour libérer le produit de couplage et un hydrure de palladium. Cette étape est également stéréospécifique. Le palladium sera ensuite réactivé en présence d'une base pour régénérer l'espèce active.

Les étapes stéréospécifiques détaillées ci-dessous peuvent expliquer le stéréocontrôle total observé dans la littérature lors des couplages de Heck faisant intervenir un glycal (**Figure 36**).

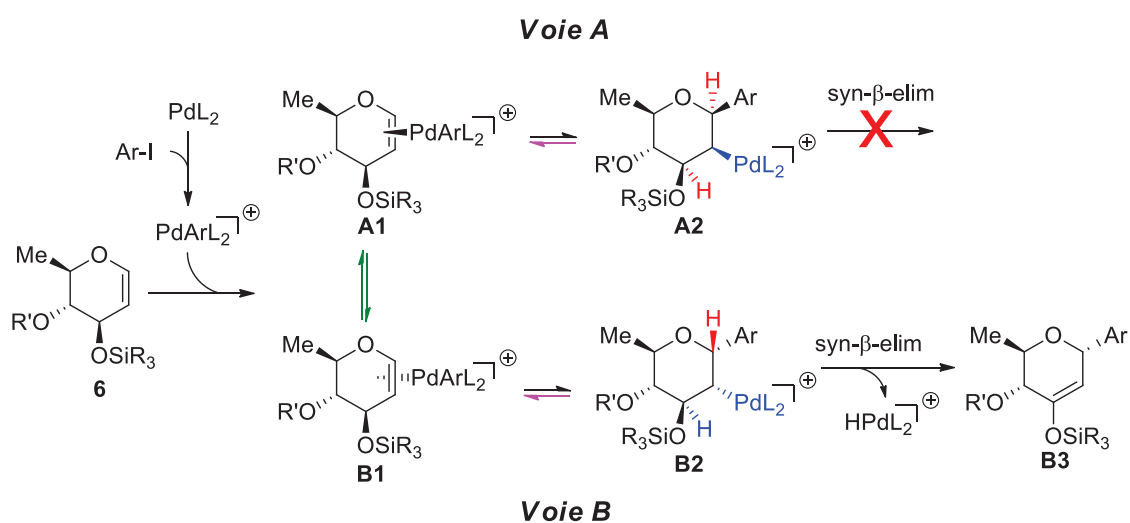


Figure 36. Stéréocontrôle plausible dans une réaction de Mizoroki-Heck (passant par un mécanisme cationique)

Deux voies doivent être envisagées lors de l'approche de l'espèce active du catalyseur. La première implique une approche de l'arylpalladium sur la même face que le groupement OSiR₃ (voie A). Celle-ci conduirait à la formation de l'anomère β , mais elle n'est pas évolutive en terme de réaction de Heck. En effet, l'intermédiaire **A2** ne présente aucune liaison C-H dans une relation *syn* avec la liaison C-Pd, ce qui est nécessaire pour l'étape d'élimination. Une approche sur l'autre face du glycal (voie B) conduirait à l'intermédiaire **B2** qui présente H3 comme seul atome d'hydrogène disponible pour l'étape de *syn*- β -élimination. Ainsi, la stéréochimie en C3 peut expliquer à la fois la migration de la double liaison (par l'étape stéréospécifique de *syn*- β -élimination) mais également la stéréochimie en C1 sur le produit de couplage (par l'étape stéréospécifique de carbopalladation).

A ce stade, deux hypothèses peuvent être émises :

- *Hypothèse 1* (flèches vertes) : L'équilibre entre **A1** et **B1** est entièrement déplacé en faveur de **B1** à cause de la gêne stérique provoquée par le groupement OSiR₃ en C3 et la rigidité du système. L'intermédiaire **A2** n'est donc jamais formé, ce qui guide la réaction.
- *Hypothèse 2* (flèches roses) : La substitution oxyallylique en C3 (qu'elle soit pseudo axiale ou pseudo équatoriale) n'est pas un facteur assez discriminant pour expliquer

complètement la sélectivité observée. Ainsi, la carbopalladation a lieu sur chaque face menant aux intermédiaires **A2** et **B2**. Comme aucune étape de *syn*- β -élimination ne peut se produire pour l'intermédiaire **A2**, une évolution envisageable est une extrusion du glycal. Ce type d'évolution est bien connu pour des adduits norbornene-Pd^{II} dans la réaction de Catellani⁴¹ et a aussi été décrit en présence d'espèces alkyl-Pd^{II} ou aucun hydrogène β n'était disponible pour l'étape d'élimination.⁴² Ainsi, tout le système est équilibré et le seul intermédiaire qui peut mener à un produit de couplage est l'intermédiaire **B2**, ce qui tire l'équilibre réactionnel vers l'unique produit de couplage **B3**.

Dans la littérature, les glycals utilisés dans des réactions de Mizoroki-Heck sont ceux présentant une relation *syn* entre les substituants en C3 et C5 (« *syn* glycals »). Ces glycals sont faciles et rapides à préparer à partir des dérivés osidiques commerciaux, et conduisent à la formation exclusive d'anomères α . Nous avons donc envisagé de préparer et d'utiliser des « *anti* glycals » comme partenaires de couplage, en espérant, si nous validons notre hypothèse, étendre la réaction de glycosylation par couplage de Heck à la synthèse de β -aryl-C-glycosides (**Figure 37**).

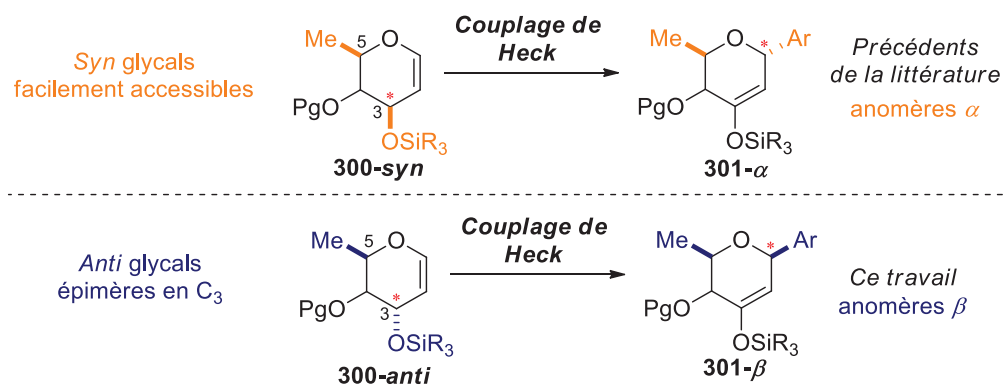


Figure 37. - Relation stéréochimique entre produit de couplage et glycal de départ

L'idée de base peut être résumée de la façon suivante : si l'aromatique vient se lier uniquement sur la face opposée au groupement initial en C3 : (1) dans le cas d'un *syn* glycal, cette face sera également la face opposée au groupement en C5, le produit de couplage sera donc un anomère α (2) dans le cas d'un *anti* glycal, cette face sera la même face que le groupement en C5, le produit de couplage sera donc un anomère β .

Afin d'étudier plus en détail la stéréochimie de cette réaction, l'équilibre entre les complexes π **A1** et **B1** a été étudié par calculs DFT. (Ar = Ph, R = R' = Me). Les détails de ces calculs sont décrits en partie expérimentale. Les résultats sont présentés pour le *D*-rhamnol 302 et le 6-désoxy-

⁴¹ a) M. Catellani, M. C. Fagnola, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2421-2422. b) M. Catellani, F. Frignani, A. Rangoni, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 119-122. c) D. I. Chai, P. Thansandote, M. Lautens, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8175-8188. d) J. Ye, M. Lautens, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 863-870 e) N. Della Ca', M. Fontana, E. Motti, M. Catellani, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1389-1400

⁴² a) J. Cámpora, E. Gutiérrez-Puebla, J. A. López, A. Monge, P. Palma, D. del Río, E. Carmona, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3641-3644. b) Y. Terao, H. Wakui, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10407-10408. c) T. Nishimura, H. Araki, Y. Maeda, S. Uemura, *Org. Lett.* **2003**, 2997-2999. d) J. R. Bour, J. C. Green, V. J. Winton, J. B. Johnson, *J. Org. Chem.* **2012**, *78*, 1665-1669. e) A. R. Zhugralin, I. J. Kobylanski, P. Chen, *Organometallics* **2015**, *34*, 1301-1306.

D-allal **303**, qui sont supposés mener respectivement aux anomères α et β après couplage. Les conformères de plus basse énergie sont représentés sur la *figure 38*⁴³ et les énergies calculées à 328.15 K sont présentées sur la *figure 39*.

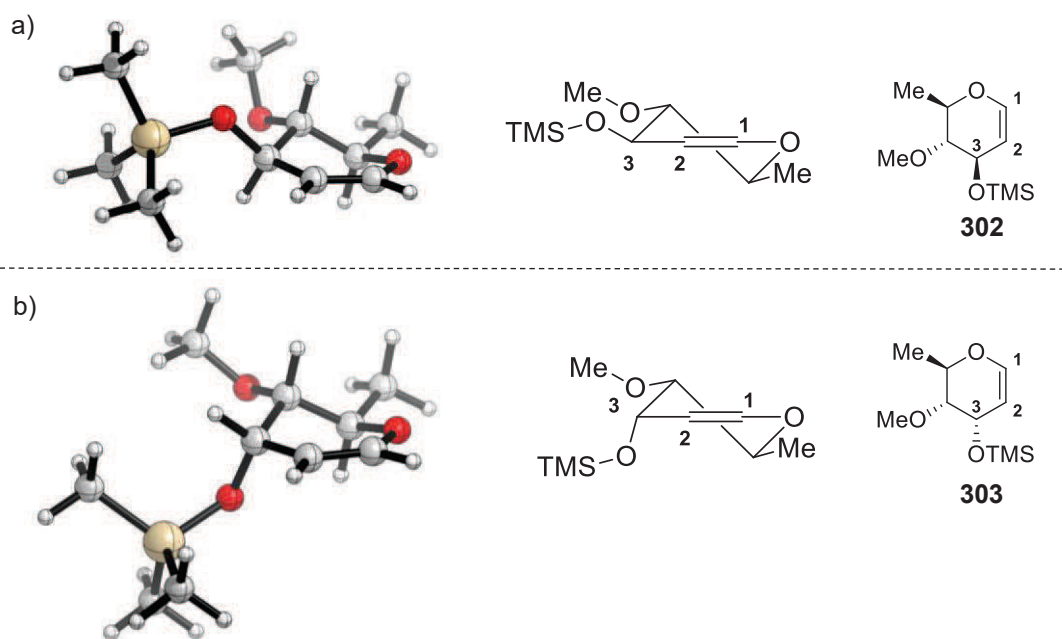


Figure 38 - a) 4-OMe-3-OTMS-*D*-rhamnals **302** b) 4-OMe-3-OTMS-*D*-allals **303**

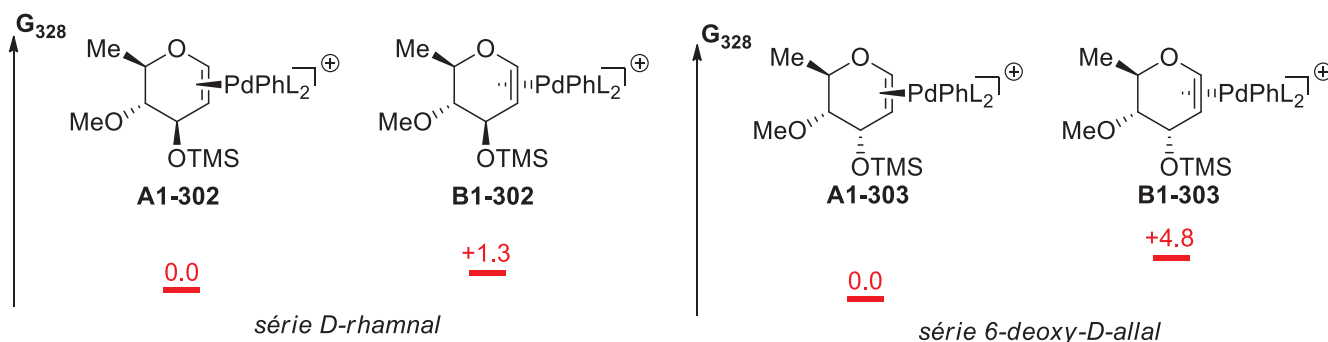


Figure 39 - π -complexes avec les énergies libres respectives (calculées à 328,15 K) en kcal.mol⁻¹. L = PPh₃. Optimisation de géométrie effectuées en 6-31G* pour les éléments légers, un potentiel de coeur Hay-Wadt (et base correspondante)⁴⁴ a été utilisé pour le Pd. Les calculs d'énergie ont ensuite été effectués en 6-311G+**.

Conformément à la littérature,⁴⁵ les *D*-rhamnals **302** et 6-désoxy-*D*-allal **303** fonctionnalisés adoptent préférentiellement une conformation ⁴H₅. Tous les substituants dans **302** sont en position pseudo-équatoriale (*Figure 38a*) tandis que le conformère **303** de plus basse énergie présente le groupement OTMS dans une position pseudo-axiale (les autres substituants restants en position

⁴³ CYLview, 1.0b; Legault, C. Y., Université de Sherbrooke, **2009** (<http://www.cylview.org>)

⁴⁴ J. Hay, W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.* **1985**, 82, 299–310.

⁴⁵ a) A. Nowacki, B. Liberek, *Carbohydr. Res.* **2018**, 462, 13–27. b) J. Thiem, P. Ossowski, *J. Carbohydr. Chem.* **1984**, 3, 287–313.

pseudo-équatoriale. **Figure 38b**). Considérant la série allal, la différence énergétique entre **A1-303** et **B1-303** est significative (4,8 kcal.mol⁻¹). Ceci peut être expliqué par la position pseudo-axiale du groupement OTMS qui obstrue la face *Re* du glycal (**Figure 38b**). Ce résultat apparaît encourageant pour la synthèse d'anomères β par couplage de Mizoroki-Heck mais n'est pas un argument permettant de réfuter l'une ou l'autre hypothèse. Comme attendu, la différence énergétique entre **A1-302** et **B1-302** est faible (1,3 kcal.mol⁻¹), certainement du fait de la position pseudo-équatoriale du groupement OTMS qui n'induit pas ici de gêne particulière. (**Figure 38a**) De manière intéressante, **A1-302** apparaît comme le complexe favorisé, ce qui tend à invalider la gêne stérique en C3 invoquée dans l'*Hypothèse 1*. Généralement, la barrière énergétique de la *syn*- β -H-élimination est trop faible pour permettre la réversibilité de l'étape de carbopalladation.⁴⁶ C'est pourquoi l'*Hypothèse 2* est rarement formulée même si cette réversibilité a déjà été observée.³⁹ Ces résultats théoriques en main, il a été décidé de prouver expérimentalement la stéréospécificité de cette réaction.

b) Etude expérimentale

Dans un premier temps, les conditions développées par Ye ont été évaluées (**Schéma 60, Tableau 5**).

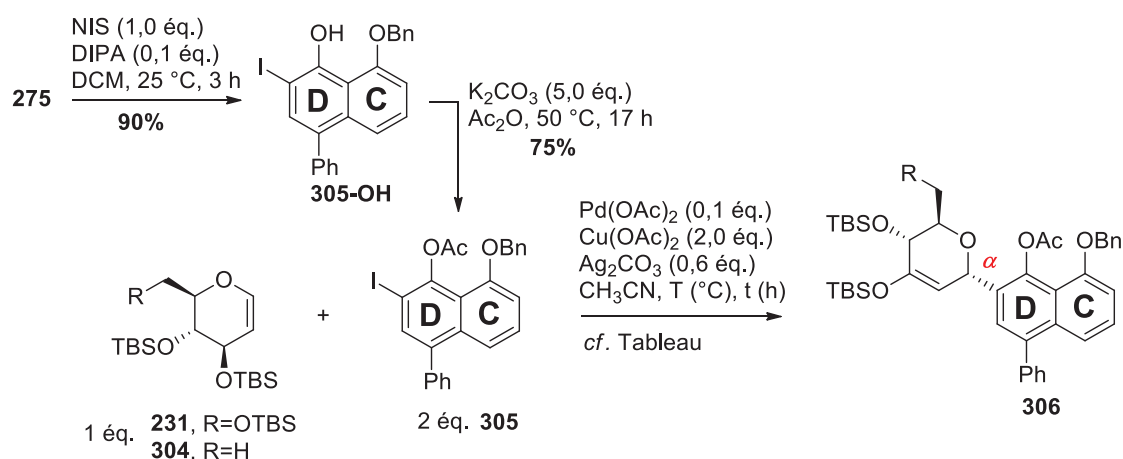


Schéma 60 : Evaluation des conditions de couplage de Ye

Tableau 5 : Etude des conditions de couplage de Ye avec des aromatiques encombrés et/ou fonctionnalisés

Entrée	Glycal	Haloarène	Temp. (°C)	temps (h)	Conversion (%) ^a
1	231	4-iodotoluène	40	18	>99
2	231	1-iodonaphtalène	40	18	20
3	231	1-iodonaphtalène	70	18	dégradation
4	304	1-iodonaphtalène	40	18	95
5	304	1-bromonaphtalène	40	18	0
6	304	1-bromonaphtalène	70	18	dégradation

⁴⁶ a) S. T. Henriksen, P.-O. Norrby, P. Kaukoranta, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10414–10421.

b) I. Ambrogio, G. Fabritzi, S. Cacchi, T. S. Henriksen, P. Fristrup, D. Tanner, P.-O. Norrby, *Organometallics* **2008**, *27*, 3187–3195. c) T. S. Henriksen, D. Tanner, S. Cacchi, P.-O. Norrby, *Organometallics* **2009**, *28*, 6201–6205

11	231	Pd(OAc) ₂	Ag ₂ CO ₃ (2,0)	RuPhos (0,2)	50
12	231	Pd(OAc) ₂	Ag ₂ CO ₃ (2,0)	PPh₃ (0,2)	92
13	231	Pd(OAc) ₂	Ag ₂ CO ₃ (2,0)	P(o-tolyl)₃ (0,2)	24
14	231	Pd(OAc) ₂	Ag ₂ CO ₃ (2,0)	BINAP (0,11)	33
15	304	Pd(OAc)₂	Ag ₂ CO ₃ (2,0)	PPh ₃ (0,2)	90
16	304	Pddba	Ag ₂ CO ₃ (2,0)	PPh ₃ (0,2)	< 5
17	304	Pd(TFA)₂	Ag ₂ CO ₃ (2,0)	PPh ₃ (0,2)	> 99 ^f
18	304	PdCl₂	Ag ₂ CO ₃ (2,0)	PPh ₃ (0,2)	75
19	304	PdBr₂	Ag ₂ CO ₃ (2,0)	PPh ₃ (0,2)	43
20	304	Pd(PPh₃)₂Cl₂	Ag ₂ CO ₃ (2,0)	PPh ₃ (0,2)	< 5
21	304	Pd(PPh₃)₄	Ag ₂ CO ₃ (2,0)	PPh ₃ (0,2)	< 5

a) Toutes les réactions ont été effectuées avec de l'acétonitrile commercial (non distillé), et à l'air. b) 0.1 équivalent. c) 0.05 équivalent. d) Les équivalents sont donnés entre parenthèses. e) En pourcentage molaire, basé sur l'analyse du spectre RMN ¹H. f) Dans ce cas particulier, le produit majoritaire n'est pas l'éther d'énol silylé mais la cétone provenant de l'hydrolyse de l'éther d'énol silylé attendu. Le produit est isolé avec un rendement de 87%.

L'application des conditions décrites par Ye en diminuant la quantité d'iodoaryle de 2,0 équivalents à 1,2 équivalent, et à 55 °C donne une conversion quantitative (entrée 1). Une conversion plus faible est observée en diminuant la quantité de Pd(OAc)₂ de 0,1 équivalent à 0,05 équivalent (entrée 2). Les faibles conversions observées aux entrées 4 et 5 montrent le rôle crucial des sels d'argent dans les réactions de Heck cationiques.⁴⁰ Les conversions moyennes observées sans acétate de cuivre (entrées 3 et 7) semblent indiquer que cet additif augmente l'efficacité du système catalytique mais n'est pas essentiel. Les entrées 1 et 3 montrent que l'effet de Cu(OAc)₂ n'est pas exclusivement dû aux contre-ions acétates mais plutôt au pouvoir oxydant du cuivre. Il est envisageable que cet additif participe comme un régulateur de l'équilibre Pd^{II}_(précatalyseur)/Pd⁰_(actif), limitant l'accumulation de Pd⁰ et *in fine* l'agrégation en « palladium black » inactif (facilement identifiable à la couleur noire du milieu réactionnel) (*Figure 40*).

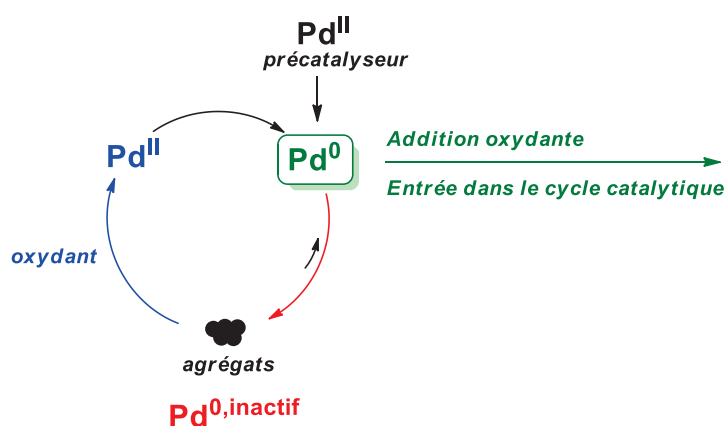


Figure 40 - Espèces palladiées présentes dans le milieu réactionnel.

Le Cu^{II} pourrait également oxyder ce palladium black en Pd^{II} pour ré-activer le système, comme décrit dans la littérature avec d'autres oxydants.⁴⁷ Le rôle du cuivre ainsi défini, il apparaît possible de le retirer du système catalytique en évitant le phénomène d'agrégation par l'utilisation de ligands. En effet, les ligands sont connus pour stabiliser les espèces contenant du Pd⁰ et accélérer l'étape d'addition oxydante.

Plusieurs ligands ont été évalués pour finalement mettre en avant PPh₃ comme étant le plus actif dans le système catalytique. Etonnamment, les ligands biaryls de Buchwald qui sont connus comme étant très versatiles n'ont donné que des résultats moyens (entrées **9,10** et **11**). Il est également surprenant d'observer que des ligands bidentates sont inefficaces (entrées **8** et **14**) bien qu'ils promeuvent normalement les réactions de Heck cationiques. La différence de réactivité observée entre PPh₃ et P(*o*-tolyl)₃ est probablement due à la formation *in situ* d'un palladacycle ponté en présence de P(*o*-tolyl)₃. Ce système catalytique particulier a été décrit comme actif à des températures supérieures à 80 °C (le palladium actif étant relargué de l'espèce cyclique stable à des températures plus faibles).⁴⁸ Pour finir, la source de palladium a également été investiguée pour identifier Pd(TFA)₂ comme précatalyseur le plus efficace (entrée **17**). Pour cette entrée particulière, l'unique produit observé n'est pas l'éther d'énol silylé mais la cétone issue de l'hydrolyse de ce dernier, isolée avec un rendement de 87% après purification.

Le système catalytique optimal ainsi défini (PdTFA₂ (0,1 éq.), PPh₃ (0,2 éq.), Ag₂CO₃ (2,0 éq.)), il a été utilisé pour effectuer des réactions d'aryl-C-glycosylations entre des glycols 3-OTBS et un premier lot d'iodoarènes. Malheureusement, il est vite apparu que : (1) le ratio éther d'énol silylé/cétone obtenu diffère suivant le glycol utilisé (**Tableau 7**, entrées **1-5**) mais également suivant le partenaire aromatique (**Tableau 7**, entrées **6-12**), sans rationalisation claire. (2) l'éther d'énol silylé ne peut pas être purifié par chromatographie sur colonne car une réaction de rétro-Michael a lieu sur silice et en milieu acide (**Schéma 62b**), (3) le brut réactionnel ne peut pas être converti complètement en cétone par traitement avec un agent de *O*-désilylation tel que le TBAF car une réaction de rétro-Michael est également observée, suivie d'une refermeture du cycle pyranique, qui induit une perte de l'information stéréochimique en position anomérique (**Schéma 62b**).

⁴⁷ A. H. M. de Vries, F. J. Parlevliet, L. Schmieder-van de Vondervoort, J. H. M. Mommers, H. J. W. Henderickx, M. A. M. Walet, J. G. de Vries, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 996-1002

⁴⁸ W. A. Herrmann, C. Brossmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844-1848

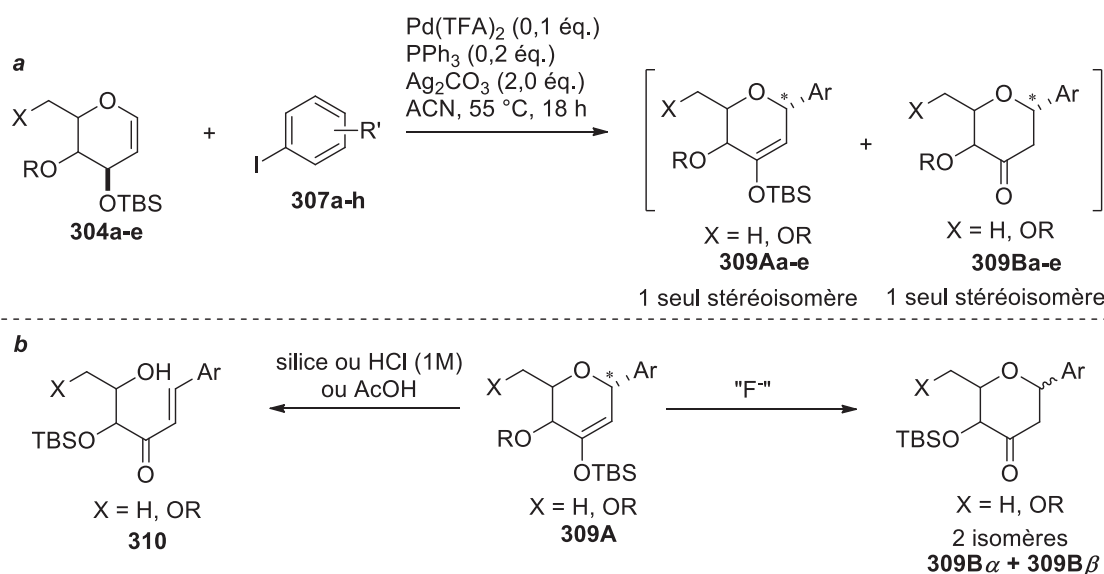
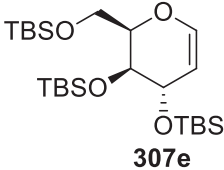
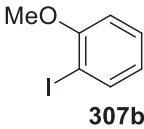
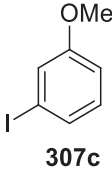
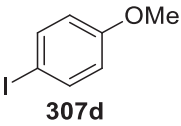
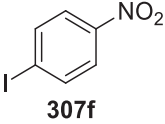
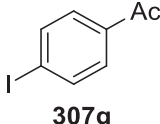
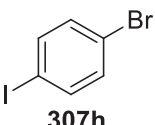
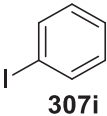


Schéma 62 – a) Couplages de Heck avec des glycols 3-OTBS. Mélange de produits éther d'énol silylé (**309A**) et cétone (**309B**). b) Réactivité de l'éther d'énol silylé en milieu acide ou en présence d'ions fluorures

Tableau 7 – Etude de la réaction de Heck entre des glycols 3-OTBS et une sélection d'iodoarènes.

Entrée	Glycol	Haloarène	Conv ^a	Ratio A:B
1	 307a	 307a	97	9:91
2	 307b	307a	>99	30:70
3	 307c	307a	71	100:0
4	 307d	307a	79	100:0

Entrée	Glycal	Haloarène	Conv ^a	Ratio A:B
5	 307e	307a	10	70:30
6	307a	 307b	-73	100:0
7	307a	 307c	52	100:0
8	307a	 307d	80	60:40
9	307a	 307f	50	100:0
10	307a	 307g	57	100:0
11	307a	 307h	58	80:20
12	307a	 307i	>99	44:56

Pour résoudre ce problème, le groupement TBS a été remplacé par un groupement TMS, plus labile. En utilisant ce groupement protecteur adapté, la totalité de l'éther d'énol silylé formé est transformé *in situ* en cétone correspondante. Dans le but de démontrer la stéréospécificité de la réaction, divers glycols d'intérêt possédant des relations C3-C5 *syn* et *anti* ont ensuite été testés en conditions de couplage. Leur synthèse sera décrite plus loin dans le manuscrit. (*Schéma 63*)

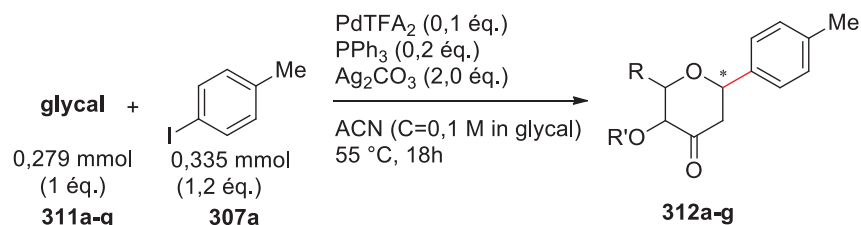
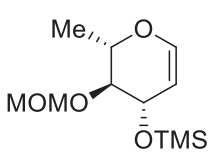
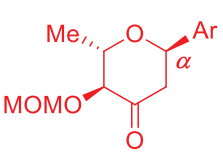
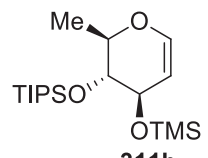
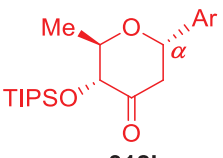
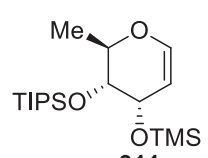
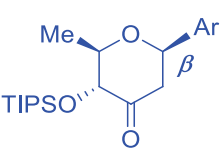
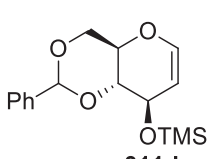
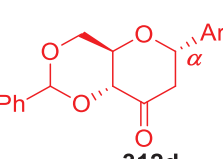
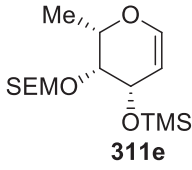
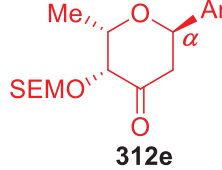
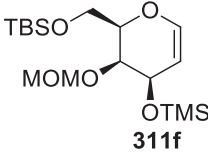
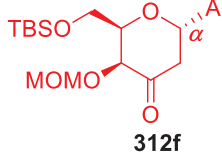
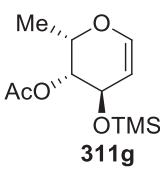
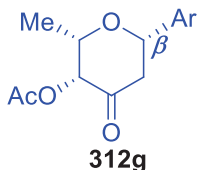


Schéma 63 - Procédure générale pour l'étude de la relation stéréochimique entre les glycols et les produits de couplage.

Tableau 8 - Etude stéréochimique du couplage de Heck

Entrée	Glycol	Produit ^(a)	Conv ^(b)	Rdt. ^(c)
a	 311a	 312a	95	80
b	 311b	 312b	> 99	87
c	 311c	 312c	> 99	86
d	 311d	 312d	77	68

Entrée	Glycal	Produit ^(a)	Conv ^(b)	Rdt. ^(c)
e	 311e	 312e	86	80
f	 311f	 312f	95	83
g	 311g	 312g	20	15

Les stéréochimies en C1 ont été attribuées par expériences NOESY. A) Ar = *p*-tolyl. b) En pourcentage molaire, base sur l'analyse du spectre RMN ¹H c) Rendement isolé après chromatographie sur colonne

Tous les *syn*-glycals (entrées **a**, **b**, **d**, **e**, **f**) communément utilisés dans ce type de réaction, conduisent à la formation d' α aryl-C-glycosides avec de très bonnes conversions et rendements isolés. Les stéréochimies en position anomérique peuvent être attribuées facilement par l'observation de taches de corrélation en expériences RMN NOESY. Ainsi les anomères α présentent une tache de corrélation entre H1 et H6 tandis que les aryl-C-glycosides d'anométrie β présentent une tache de corrélation entre les atomes d'hydrogène H1 et H5 (*Figure 41* et *Annexe 3*).

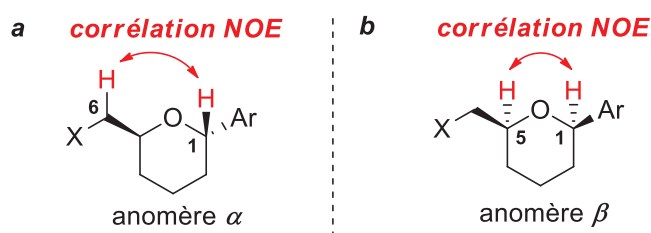


Figure 41 – Corrélation NOESY pour l'attribution de l'anométrie des produits de couplage.

Le cas critique de notre étude a amené au résultat attendu : **les anti-glycals (entrées c et g) sont convertis exclusivement en β aryl-C-glycosides**. Il s'agit ici des premiers exemples de formation exclusive de β aryl-C-glycosides en série pyranose par couplage de Mizoroki-Heck. La comparaison entre les entrées **b** et **c** ainsi que les entrées **e** et **g** montre de façon non équivoque le rôle crucial de la stéréochimie initiale en C3 sur l'anométrie du produit formé. De plus, quand la stéréochimie en C3 reste la même alors que tous les autres stéréocentres sont inversés (entrées **f** vs **g**), la face d'introduction de l'aromatique est inchangée (face *Re*), ce qui implique la formation

d'un anomère α (entrée **f**) et d'un anomère β (entrée **g**), la stéréochimie étant inversée en C5. La faible conversion observée pour l'entrée **g** peut être expliquée par la gêne stérique induite par le méthyle et le groupement acétate sur la face d'approche du palladium. De façon remarquable, même dans ce cas qui paraît défavorable, seulement l'anomère β est obtenu, ce qui tend à renforcer l'*Hypothèse 2* basée sur une réversibilité de la carbopalladation. La conversion plus faible observée avec **311d** peut être expliquée par le système *trans* décaline contraint qui peut être délétère pour l'étape de *syn*- β -élimination.

Au vu de ces résultats encourageants, plusieurs substrats aromatiques ont ensuite été testés pour l'obtention de β aryl-*C*-glycosides. La conversion étant totale avec **311c**, il a été décidé d'utiliser cette entrée comme référence et le 6-désoxy-*D*-allal protégé comme *anti*-glycal modèle. (*Schéma 64*)

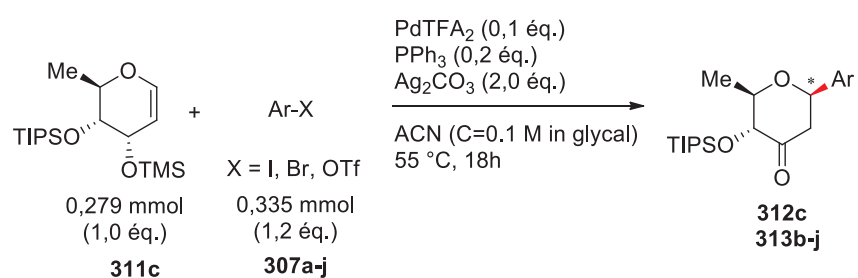
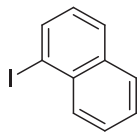
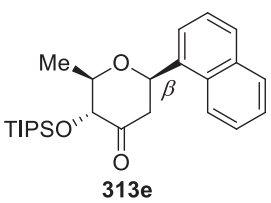
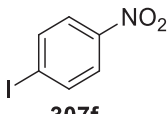
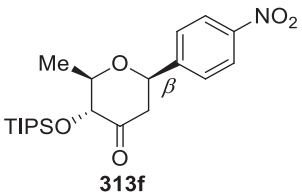
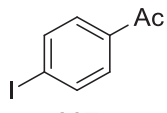
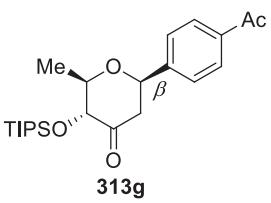
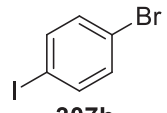
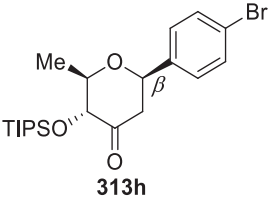
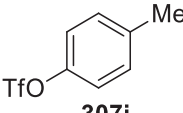
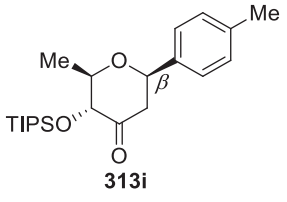
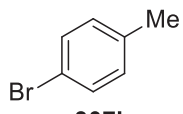
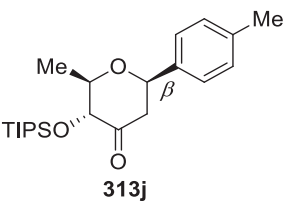


Schéma 64 - Evaluation des partenaires aromatiques

Tableau 9 - Etude de réactivité de différents partenaires aromatiques en couplage de Heck

Entrée	Haloarène	Produit	Conv. ^(a)	Rdt. ^(b)
a			> 99	86
b			72	68
c			52	48

Entrée	Haloarène	Produit	Conv ^(a)	Rdt. ^(b)
e	 307e	 313e	75	71
f	 307f	 313f	-	-
g	 307g	 313g	54	52
h	 307h	 313h	52	48
i	 307i	 313i	20	15
j	 307j	 313j	-	-

Les stéréochimies en C1 ont été attribuées par expériences NOESY [a] Ar = *p*-tolyl. [b] En pourcentage molaire, basé sur l'analyse du spectre RMN ¹H [c] Rendement isolé après chromatographie sur colonne

Comme escompté, tous les aryl-C-glycosides ont été obtenus avec une pure configuration β . Il apparait que les aromatiques riches en électrons sont les plus réactifs dans ce type de couplage (entrées **a** et **d**). L'*o*-iodoanisole (entrée **b**) donne des rendements moins élevés, probablement par le piégeage du catalyseur palladié actif sous forme d'un palladacycle relativement stable et inactif, ce qui diminuerait l'efficacité du système catalytique (**Figure 42**).

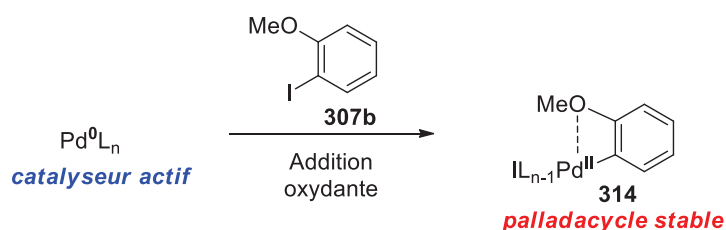


Figure 42 - Désactivation du système par formation d'un palladacycle

L'entrée **c** donne une conversion moyenne, ce qui confirme que les aromatiques riches (ici le groupement méthoxy en position *meta* est plutôt désactivant) sont de meilleurs substrats dans les conditions développées. Les entrées **f** et **h** sont en accord avec les observations précédentes.

De manière intéressante, comme montré par l'entrée **j**, les dérivés bromés ne sont pas réactifs dans ces conditions. Ceci a été confirmé par l'entrée **h** où un unique produit de couplage (en position iodée) a été isolé. Il est ainsi possible de distinguer deux positions halogénées de nature distincte et de coupler sélectivement la position iodée de dérivés aromatiques polyfonctionnalisés. Ce résultat montre que cette méthodologie facile à mettre en place peut être utilisée dans des synthèses multi-étapes élaborées. Pour étendre la méthodologie, un aryltriflate a également été engagé (entrée **i**). Cependant, une faible conversion a été observée et des produits de dégradation du triflate de départ ont également été observés dans le produit brut réactionnel.

Nous avons ainsi décrit une méthodologie de couplage robuste et très simple à mettre en œuvre, qui résout les problèmes récurrents rencontrés dans la synthèse d'aryl-C-glycosides. Ce couplage est totalement régiosélectif en position C1 du glycal et sur la position iodée de l'aromatique. Cette réaction est puissante car la stéréochimie en position anomérique est directement contrôlée par un transfert de chiralité strictement *anti* à partir de la stéréochimie initiale en C3 (**Figure 43**).

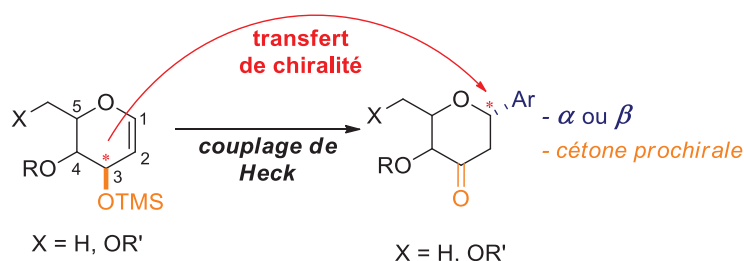


Figure 43 - Formation d'aryl-C-glycoside par couplage de Heck via un transfert de chiralité

Les configurations en C4 et en C5 sont fixées par le dérivé osidique de départ et n'ont pas d'effet sur la stéréosélectivité de la réaction. Ainsi, en utilisant les glycals appropriés, cette méthodologie permet d'accéder efficacement à des aryl-C-glycosides α et β . La cétone obtenue ouvre la voie à

de nombreuses fonctionnalisations stéréocontrôlées en position C3, qui est la principale source de chimiodiversité dans cette famille de molécules.

Concernant les aspects mécanistiques, bien que plusieurs hypothèses aient été formulées, des expériences pratiques et théoriques sont actuellement en cours afin de mieux comprendre la stéréospécificité de cette réaction.

5) Application de la stratégie Heck à la synthèse de la kidamycine

La méthodologie développée pourrait être un outil adapté à la synthèse de la kidamycine, qui présente deux unités glycosidiques d'anoméries respectives α et β . Cette stratégie présente plusieurs atouts :

- 1) Les réactions de couplage fixent directement l'anomérie
- 2) Le centre en C3 peut être fonctionnalisé ultérieurement au couplage

La stéréochimie de la réaction étant contrôlée par le substrat, nous avons pu sélectionner rationnellement les glycols à utiliser et synthétiser en vue d'obtenir les unités glycosidiques désirées (*Figure 44*).

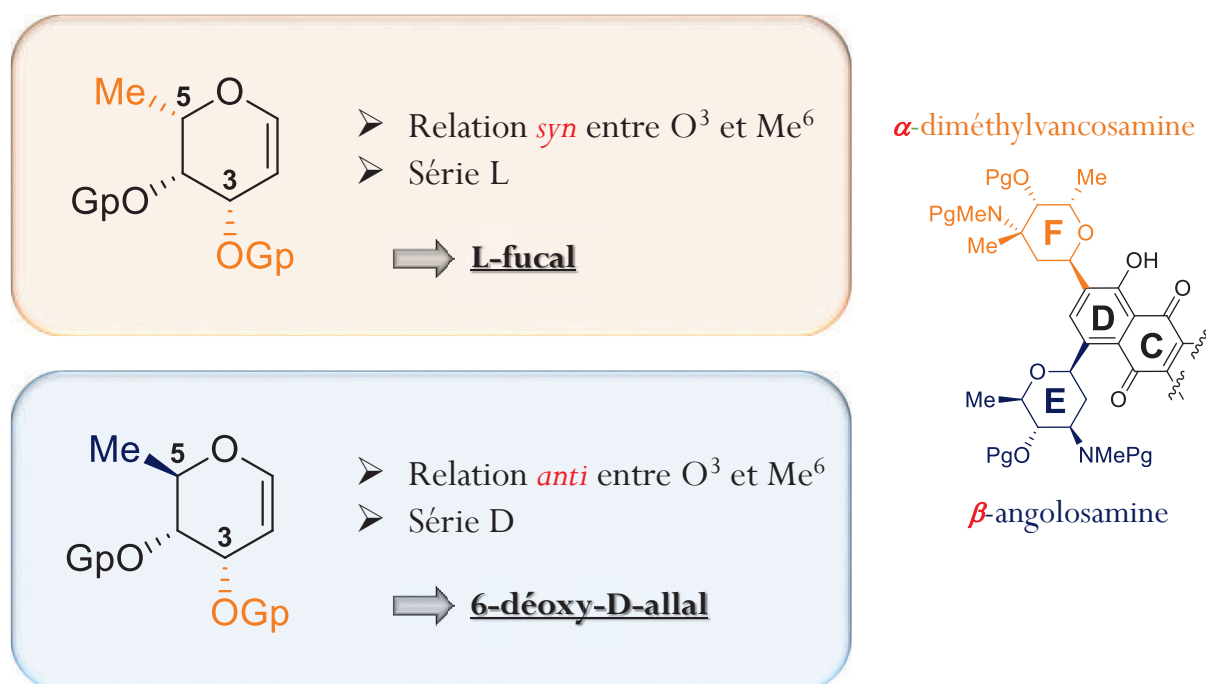


Figure 44 - Précurseurs des synthons angolosamine et vancosamine par la stratégie Heck.

Comme rappelé en *Figure 44*, l'unité vancosamine est liée à la plateforme avec une anomérie α . Le glycol précurseur de cette unité devra donc être un glycol *syn* C3-C5. La stéréochimie et la nature des substituants des autres centres de la vancosamine nous ont ainsi conduits au L-fucal comme partenaire de couplage. Ce glycol peut être préparé à partir du L-fucose, sucre naturel et commercial. Le glycol précurseur de l'angolosamine devra quant à lui être précurseur d'un aryl-C-glycoside β . Ainsi, un glycol *anti* C3-C5 devra être utilisé. La stéréochimie des autres centres

présents sur l'angolosamine conduit directement à l'utilisation du 6-désoxy-*D*-allal comme partenaire de couplage. Le *D*-allose n'est pas un sucre naturel, mais le glycal correspondant peut être synthétisé à partir du *D*-glucal commercial (issu du *D*-glucose).

a) Stratégie Heck : introduction de l'angolosamine

L'angolosamine étant la première unité introduite sur la plateforme naphthalénique lors de la synthèse envisagée de la kidamycine, nous avons entrepris la synthèse du dérivé de l'allal. Cette synthèse à partir du *D*-glucal se déroule en deux temps. Premièrement, il est nécessaire de réduire la position C6 afin d'obtenir un groupement méthyle (**Schéma 65**).

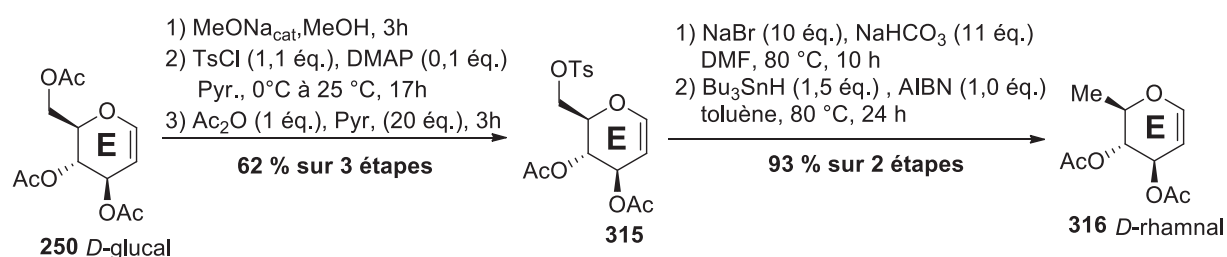


Schéma 65 - Transformation du *D*-glucal en *D*-rhamnol

Ainsi, le *D*-glucal peracétylé commercial **250** est déprotégé dans les conditions de Zemplén, mono-tosylé en O6 et protégé à nouveau par des groupements acétates, avec un rendement de 62% sur 3 étapes.⁴⁹ Le sous-produit majoritaire de cette séquence est le produit triacétylé issu du glycal libre qui n'aura pas réagi en présence de chlorure de tosyle. La réduction directe du tosylate **315** par LiAlH_4 est décrite dans la littérature⁴⁹ mais de meilleurs rendements sont obtenus en passant intermédiairement par le dérivé bromé qui peut ensuite être réduit par voie radicalaire avec un rendement de 93% sur deux étapes.⁵⁰ La deuxième partie de cette synthèse consiste à inverser la stéréochimie présente en position C3 (**Schéma 66**).

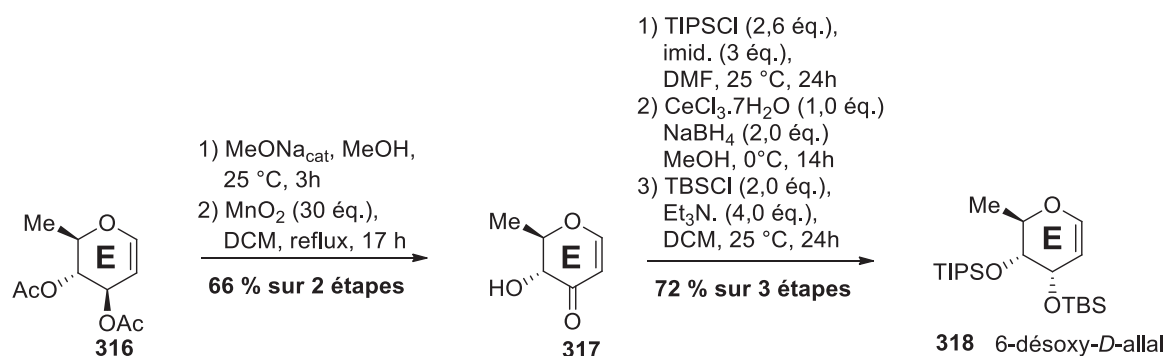


Schéma 66 - Transformation du *D*-rhamnol en *D*-allal

⁴⁹ A. J. Pihko, K. C. Nicolaou, A. M. P. Koskinen, *Tetrahedron, Asymmetry* **2001**, 12, 937-942

⁵⁰ X. Yang, B. Fu, B. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 12433-12435

Le D-rhamnol diacétylé **316**, après déprotection, est oxydé sélectivement en position allylique à l'aide de MnO_2 ⁴⁶ avec un rendement de 66% limité par une conversion incomplète. Ce rendement peut être expliqué par la sublimation partielle de l'intermédiaire déprotégé ainsi que du produit **317** qui intervient lors de l'élimination des solvants à l'évaporateur rotatif. Un groupement TIPS fortement encombrant est ensuite introduit et garantit ensuite un bon stéréocontrôle lors de l'étape clé de réduction de l'énone dans les conditions de Luche (ratio diastéréomérique de 96:4).⁵¹ Après protection finale en position allylique par un groupement OTBS, le glycal précurseur de l'angolosamine a ainsi pu être préparé avec un rendement global de 27% sur 10 étapes. Ces conditions réactionnelles en main, Frédéric Legros (Technicien CNRS, IMMM, Le Mans) a pu effectuer cette synthèse sur très grosse échelle à partir de 200 g de glucal.

Il a ensuite fallu préparer la plateforme naphthalénique correctement substituée pour l'introduction de cette première unité glycosidique. Les aromatiques bromées n'étant pas réactifs dans nos conditions réactionnelles de couplage de Heck, la synthèse d'une plateforme iodée a été entreprise (*Schéma 67*).

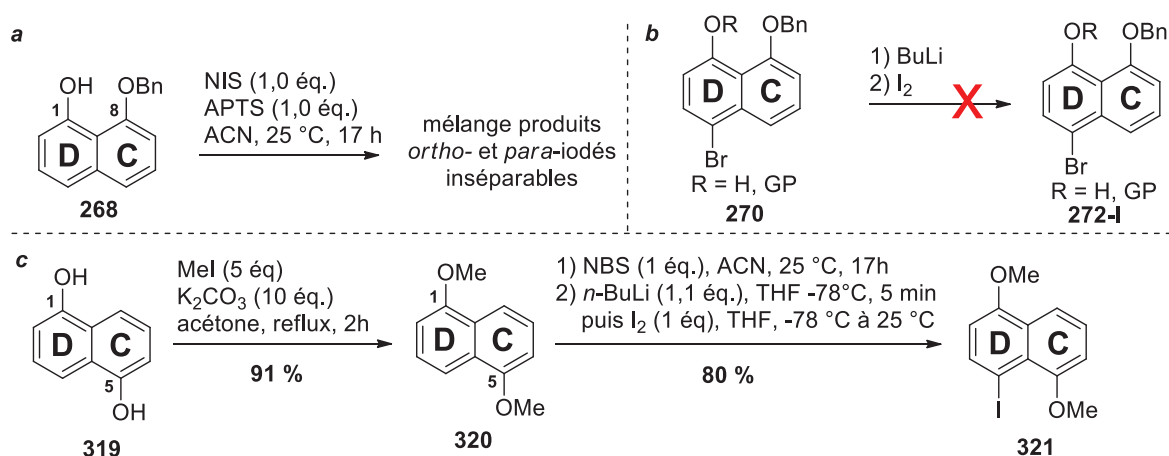


Schéma 67 : Synthèse d'une plateforme naphthalénique iodée pour l'introduction de l'angolosamine. a) A partir du 1,8-naphtalenediol **268**. b) A partir d'un 4-bromo-1,8-naphtalenediol **270**. c) A partir du 1,5-naphtalenediol **319**.

A partir du 1,8-naphtalenediol **268** et en présence de NIS activé en milieu acide, un mélange inséparable 1 :1 des produits iodés en *ortho* et *para* du phénol libre est obtenu (*Schéma 67a*). Malgré les premiers essais infructueux d'échange halogène/métal puis piégeage par un électrophile sur les bicycles bromés **270** (*cf.* stratégie initiale d'introduction de l'angolosamine), cette méthode a été envisagée pour introduire un atome d'iode (*Schéma 67b*). Comme ce qui avait été observé auparavant, la réactivité de l'anion lithié issu de **270** (sous sa forme phénol libre ou totalement protégée) n'est pas maîtrisée en série 1,8-dihydroxynaphtalène. A ce stade, nous avons entrepris de modifier légèrement notre approche en utilisant le 1,5-dihydroxynaphtalène commercial **319** comme réactif de départ. Ainsi, **319** est diprotégé sous forme de *bis*-éther méthylique **320**. En présence de NIS, **320** conduit à un mélange inséparable de régioisomères *mono*- et *poly*-halogénés. Pour contourner ce problème, **320** est bromé régiosélectivement en *para* d'un groupement méthoxy par le *N*-bromosuccinimide dans l'acétonitrile. Le dérivé bromé est ensuite engagé dans une séquence d'échange halogène/métal en présence de BuLi, puis suivie d'un échange

⁵¹ T. Fujiwara, M. Hayashi, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 9161-9163

métal/halogène en présence de I₂ pour former le bicyclic iodé **321** avec un rendement de 72% sur 4 étapes.⁵² En comparaison aux essais effectués en série 1,8, il semble que le groupement méthoxy en position C5 aide significativement la *trans*-halogénéation par stabilisation du lithien intermédiaire.

Ayant en main les deux partenaires de couplage, le précurseur de l'angolosamine a pu être introduit régio- et stéréosélectivement sur la plateforme naphthalénique **321** par couplage de Heck en reprenant les conditions expérimentales précédemment optimisées (**Schéma 68**).

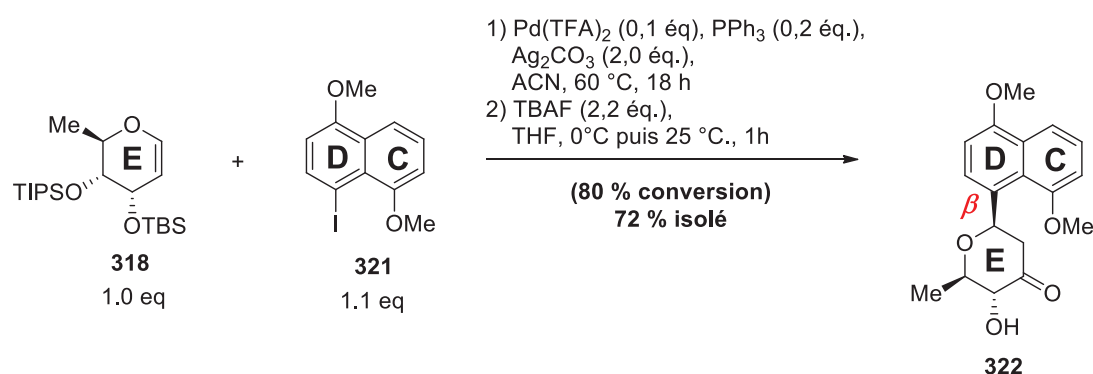


Schéma 68 - Introduction du précurseur de l'angolosamine sur la plateforme naphthalénique

Il est parfois nécessaire de rajouter 0,05 équivalent de palladium après 18 heures de réaction. La seconde étape, effectuée sans purification intermédiaire, permet d'obtenir directement le produit carbonylé sans isoler l'éther d'énol silylé qui a tendance à s'ouvrir sur silice. La déprotection concomitante de l'hydroxyle en position 4 permet de faciliter grandement la purification de **322** et de s'affranchir du groupement TIPS qui pourrait poser problème par sa robustesse face à une étape de déprotection en fin de synthèse. Le produit désiré **322** est obtenu avec un bon rendement de 72 % sur 2 étapes.

b) Stratégie Heck : introduction de la vancosamine

La stratégie Heck a également été appliquée pour introduire un précurseur de la vancosamine, et, conformément au modèle choisi (**Figure 44**), le *L*-fucal, préparé à partir du *L*-fucose naturel (**Schéma 69**).

⁵² E. E. Englund, *Thèse de Doctorat*, Université de Pittsburgh, 2008.

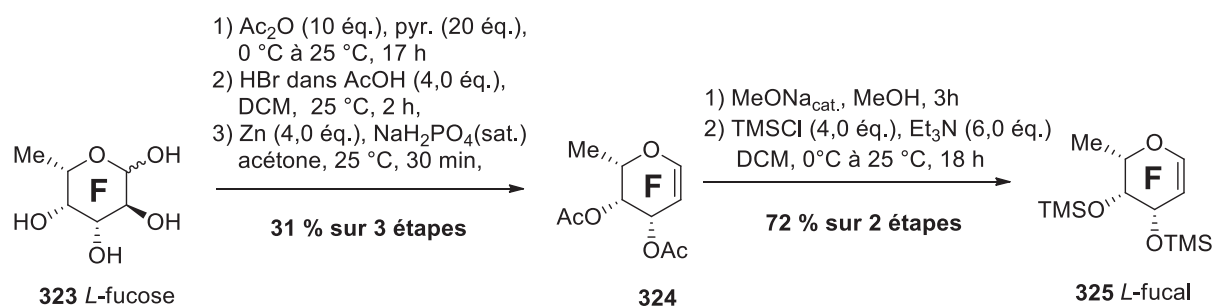


Schéma 69 - Préparation du *L*-fucal précurseur de la vancosamine

La formation du glycal est effectuée en 3 étapes à partir du sucre commercial **323**, par une séquence peracétylation, bromation de la position anomérique puis élimination par voie radicalaire.⁵³ Le *L*-fucal **324** ainsi obtenu avec un rendement de 31% est ensuite *trans*-protégé sous la forme de *bis* éther silylé et utilisé en réaction de couplage de Heck. Afin de développer la séquence réactionnelle sur un modèle simple ne comportant pas le motif angolosamine, le 2-iodoanisole a été utilisé comme partenaire aromatique (**Schéma 70**).

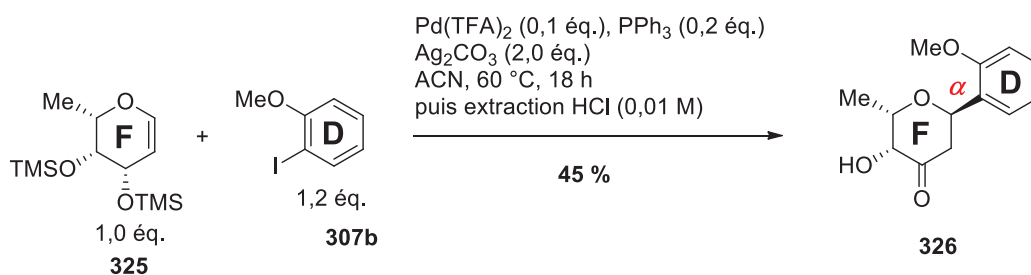


Schéma 70 - Introduction d'un précurseur de la vancosamine sur un modèle de plateforme aromatique.

Le produit **326** obtenu à l'issue du couplage de Heck correspond bien à un anomère α qui pourra par la suite être fonctionnalisé en vancosamine. Le rendement moyen de 45% doit être appréhendé avec recul. Suite à l'étape de couplage, l'extraction en milieu légèrement acide permet de fournir directement le produit sous sa forme d'hydroxycétone, mais peut être source d'une perte de produit en phase aqueuse. De plus, le précurseur de la vancosamine est préparé de manière expéditive en seulement 5 étapes à partir du fucose **323** commercial et peu cher, ce qui est très compétitif en comparaison avec ce qui est décrit dans la littérature. Le *L*-fucal est également un produit commercial (mais plus cher), ce qui pourrait encore raccourcir la séquence. De plus, cette réaction est présentée avec le glycal comme réactif limitant. Dans la suite de la synthèse, il est envisagé que le partenaire aromatique portera déjà la sous-unité angolosamine. Ce réactif à très haute valeur ajoutée sera donc introduit comme réactif limitant, le *L*-fucal pourra être introduit en plus grande quantité et dans un souci d'efficacité de la synthèse totale, la charge de palladium pourra elle aussi être ajustée afin d'améliorer ce rendement.

⁵³ J. Zeng, G. Sun, W. Yao, Y. Zhu, R. Wang, L. Cai, K. Liu, Q. Zhang, X.-W. Liu, Q. Wan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5227-5231

En conclusion, la méthodologie de Heck mise au point pour la synthèse d'aryl-C-glycosides nous a permis de développer une nouvelle stratégie et de contourner les problèmes rencontrés avec la stratégie initiale. Ainsi, des précurseurs fonctionnalisables ont pu être introduits régio- et stéréospécifiquement sur des dérivés aromatiques à partir de réactifs préparés à grande échelle à partir de produits commerciaux accessibles (*Figure 45*).

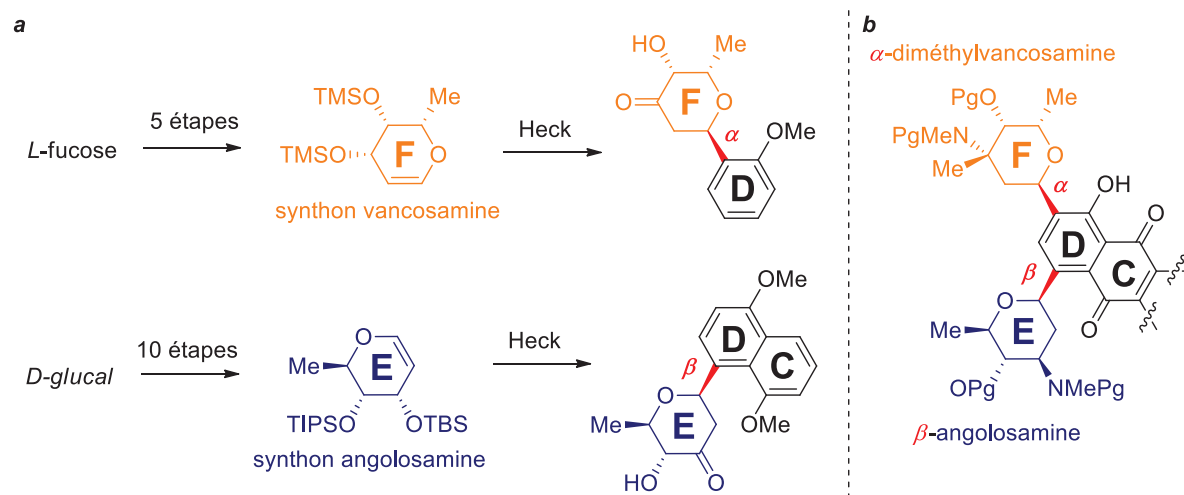
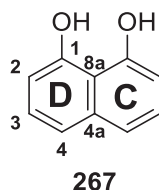


Figure 45 – a) Bilan de la stratégie Heck. b) Partie glycosylée de la kidamycine

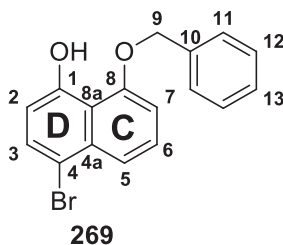
Les produits issus de ces séquences présentent tous deux une préfonctionnalisation α -hydroxycétone qui devraient nous permettre de former les sous unités β -angolosamine et α -*N,N*-diméthylvancosamine (*Figure 45b*) efficacement, point qui sera abordé dans le chapitre 5.

6) Partie expérimentale

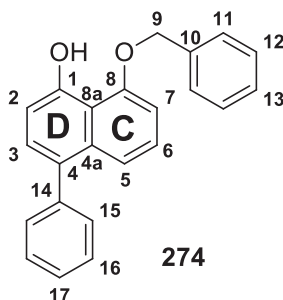
a) Stratégie initiale



Naphthalene-1,8-diol (267). 1,8-naphthosultone **266** (25 g, 121 mmol) and KOH (50 g, 0,89 mol) were ground in a mortar and heated up to 400 °C for 3 h under a nitrogen flow in a melting pot. The dark brown mixture is then cooled down to 0 °C and acidified with 37% HCl until pH < 7. The crude product is extracted with EtOAc, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to afford **267** (16,9 g, 87%) as a brown solid which is used in next step without purification. Analyses of **267** are in accordance with literature ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (s, 2H, OH_{phenol}), 7.36 (dd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 1.5 Hz, 2 H, H4), 7.28 (dd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 7.2 Hz, 2 H, H3), 6.78 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.5 Hz, 2 H, H2).

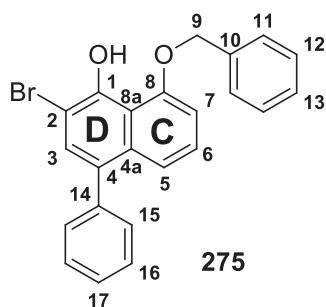


8-(benzyloxy)-4-bromonaphthalen-1-ol (269). Compound **267** (16.8 g, 105 mmol) was dissolved in DMF. K₂CO₃ (15.9 g, 115 mmol) then benzyl bromide (12.5 mL, 105 mmol) were added to the reaction mixture that was stirred at room temperature for 7 h. HCl (1.0 M) was added to acidify the mixture and the crude was extracted with EtOAc, washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The *mono*-protected *bi*-naphthol was then dissolved in acetonitrile and *N*-bromosuccinimide (18.7 g, 105 mmol) was added by portions. The reaction was stirred at r.t. for 17 h and concentrated under vacuum. The crude product was re-crystallized in toluene to afford pure **269** (31.0 g, 93 %) as a beige solid. Analyses of **269** are in accordance with literature. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 9.53 (s, 1H, OH_{phenol}), 7.85 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1 H, H5), 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, H3), 7.53-7.37 (m, 6 H, H6+H11+H12+H13), 6.96 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1 H, H7), 6.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, H2), 5.29 (s, 2H, H9)

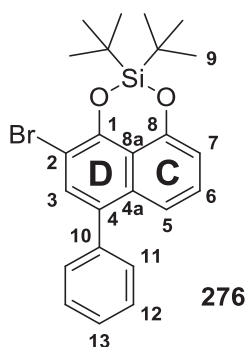


8-(benzyloxy)-4-phenylnaphthalen-1-ol (274). To a solution of **269** (1.56 g, 4.86 mmol) in a 1/1 dioxane/water mixture was added phenylboronic acid (0.65 g, 5.35 mmol), Pd(PPh₃)₄ (550 mg, 0.49 mmol) and Cs₂CO₃ (5,1 g, 14.58 mmol). The reaction mixture was stirred at 80 °C for 14 h. The crude

mixture was acidified with HCl (0.1M) until pH<7, extracted with toluene, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The product was then purified by flash chromatography (cyclohexane/toluene 1:1) to afford **274** (1.11 g, 70%) as a beige solid. ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 9.86 (s, 1H, OH_{phenol}), 7.68 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1 H, H5), 7.44-7.39 (m, 2 H, H3 + H_{ar}), 7.29-7.12 (m, 5 H, H2 + H_{ar}), 7.09-7.00 (m, 5H, H_{ar}), 6.97 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1 H, H6), 6.39 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1 H, H7), 4.55 (s, 2 H, H9); ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 155.8 (C8), 155.0 (C1), 135.6 (C14), 135.2 (C10), 131.6(C4a), 130.6 (C3), 129.6 (C_{ar}), 129.5 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 128.4 (C2), 127.8 (C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 125.6 (C6), 120.7 (C5), 115.9 (C_{ar}), 115.4 (C8a), 110.9 (C_{ar}), 105.7 (C7), 71.4 (C9) *m/z* (ESI+) [M + Na]⁺ calcd for C₂₃H₁₈O₂Na 349.1199, found 349.1200.

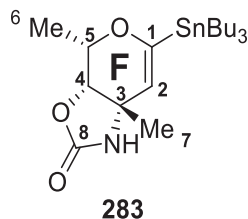


8-(benzyloxy)-2-bromo-4-phenylnaphthalen-1-ol (275). To a solution of **274** (0.419 g, 1.29 mmol) in acetonitrile was added NBS (229 mg, 1.29 mmol.). The reaction is stirred at room temperature for 17 h. The crude is concentrated under vacuum and purified by flash chromatography (cyclohexane/toluene 1:1) to afford **275** (1.11 g, 70%) as a yellowish oil. ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 10.40 (s, 1 H, OH_{phenol}), 7.61 (s, 1H, H3), 7.50 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1 H, H5), 7.29-7.17 (m, 5H, H_{ar}), 7.09-7.02 (m, 5H, H_{ar}), 6.89 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1 H, H6), 6.34 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1 H, H7), 4.48 (s, 2 H, H9); ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 154.9 (C8), 151.2 (C1), 140.2 (C4), 135.1 (C10), 134.2 (C4a), 132.9 (C3), 132.6 (C14), 130.4 (C_{ar}), 128.8 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 125.9 (C6), 120.7 (C5), 116.2 (C8a), 106.5 (C7), 104.8 (C2), 71.9 (C9); *m/z* (ESI+) [M + Na]⁺ calcd for C₂₃H₁₈O₂BrNa 427.0300, found 427.0304.

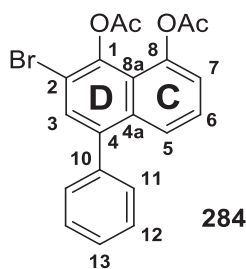


4-bromo-2,2-di-tert-butyl-6-phenylnaphtho[1,8-de][1,3,2]dioxasiline (276) To a solution of **275** (423 mg, 0.81 mmol) in EtOAc was added Pd/C 10 wt % (0.08 mmol). The mixture was degassed (H₂ bubbling for 10 min) and then stirred under H₂ atmosphere for 3 h at room temperature. The crude was filtered over silica, concentrated under vacuum and quickly used in next step without purification. To the crude diol in CH₃CN was added Et₃N (0.67 mL, 4.86 mmol) and di-tert-butylchlorosilane (0.22 mL 1.05 mmol). The reaction was stirred under argon atmosphere for 17 h. The reaction was quenched by the addition of HCl (0.1 M) solution, extracted with DCM, and washed with NaHCO₃ saturated solution. The crude is then purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/DCM 8:2) to afford **276** (278 mg, 58%) as a yellowish oil. ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.56 (s, 1 H, H3), 7.4 (dd, *J* = 8.3 Hz, *J*

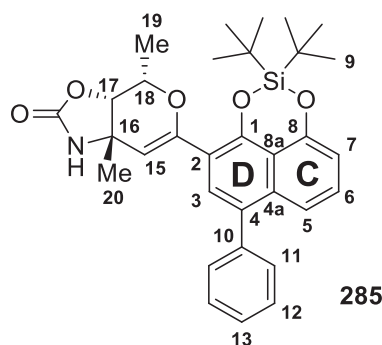
= 1.1 Hz, 1 H, H5), 7.22-7.12 (m, 5H, H_{ar}), 7.02 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1 H, H6), 6.97 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1 H, H7) 1.07 (s, 18 H, H9); ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 150.9 (C8), 147.1 (C1), 139.9 (C4), 134.7 (C10), 133.9 (C4a), 131.8 (C3), 130.3 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 119.7 (C5), 117.5 (C8a), 112.9 (C7), 105.8 (C2), 26.2 (C_{t-Bu}), 21.1 (C9); m/z (CI⁺) [M + H]⁺ calcd for C₂₄H₂₈O₂SiBr 455.1055, found 455.1042.



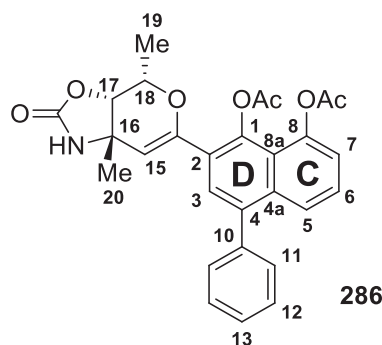
(3*a*S,4*S*,7*a*S)-4,7*a*-dimethyl-6-(tributylstannyl)-3*a*,4-dihydro-1*H*-pyrano[4,3-*d*]oxazol-2(7*aH*)-one (283) Vancosaminyl glycal **282** (40 mg, 0.24 mmol) was dissolved in THF in a dry schlenk at -78 °C under argon atmosphere. A 1.6 M *t*-BuLi solution in THF (0.6 mL, 1 mmol) was then added dropwise at -78 °C. The solution was stirred at -78 °C for 10 min, was warmed-up to 0 °C for 30 min, then Bu₃SnCl (1.2 mL, 1.44 mmol) was added at -78 °C. The mixture was warmed up to room temperature and stirred for 2 h. The reaction was quenched with NaHCO₃ sat. solution and the product was extracted with DCM. The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane/AcOEt 8:2) to afford **283** (31 mg, 30%) as a colorless oil. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 5.31 (s, 1 H, NH), 4.71 (dd, $J = 13.1$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1 H, H2), 4.19 (t app., $J = 1.4$ Hz, 1 H, H4), 3.71 (dq, $J = 6.8$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1 H, H5), 1.66-1.19 (m, 30 H, H_{Butyl} + H6).



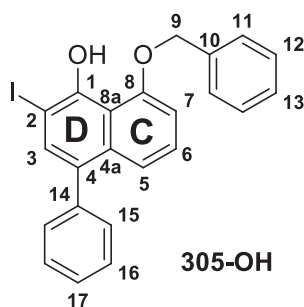
2-bromo-4-phenylnaphthalene-1,8-diyl diacetate (284) To a solution of **275** (150 mg, 0.37 mmol) in EtOAc was added Pd/C 10 wt % (0.04 mmol). The mixture was degased (H₂ bubbling for 10 min) and then stirred under H₂ atmosphere for 3 h at room temperature. The crude was filtered over silica, concentrated under vacuum and quickly used in next step without purification. To the crude diol in Ac₂O was added K₂CO₃ (670 mg, 4.86 mmol). The reaction was stirred under argon atmosphere for 17 h. The mixture was filtered, concentrated under vacuum and then purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/DCM 8:2) to afford **284** (190 mg, 30%) as a yellowish oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (dd, $J = 8.6$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1 H, H5), 7.62 (s, 1 H, H3), 7.52-7.39 (m, 6 H, H_{ar} + H6), 7.17 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1 H, H7), 2.49 (s, 3 H, H_{OAc}), 2.43 (s, 3 H, H_{OAc}); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.6 (C=O), 168.5 (C=O), 144.9 (C8), 141.9 (C1), 140.3 (C4), 138.9 (C10), 134.1 (C4a), 131.0 (C3), 130.0 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 126.4 (C6), 125.7 (C5), 122.5 (C8a), 121.6 (C7), 115.4 (C2), 27.0 (C(O)CH₃), 21.2 (C(O)CH₃) m/z (ESI⁺) [M + Na]⁺ calcd for C₂₀H₁₅O₄BrNa 421.0046, found 421.0036.



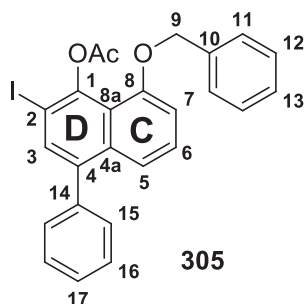
(3a*S*,4*S*,7a*S*)-6-(2,2-di-tert-butyl-6-phenylnaphtho[1,8-*de*][1,3,2]dioxasilin-4-yl)-4,7a-dimethyl-3a,4-dihydro-1*H*-pyrano[4,3-*d*]oxazol-2(7a*H*)-one dioxasiline (285) To a solution of **276** (16 mg, 0.035 mmol) and **283** (31 mg, 0.07 mmol) in degassed toluene was added Pd(*Pt*-Bu₃)₂ (2 mg, 0.0035 mmol). The reaction is heated up to 80 °C and stirred for 3 h under argon atmosphere. The reaction then concentrated under vacuum and purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc) to afford **285** (3 mg, 20 %) of a colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.70 (s, 1 H, H3), 7.53 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1 H, H5), 7.41-7.36 (m, 2 H, H_{ar}), 7.23-7.18 (m, 3 H, H_{ar}), 7.07 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1 H, H6), 7.00 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1 H, H7), 5.26 (d, *J* = 1.3 Hz 1 H, H15), 4.96 (br s., 1 H, NH), 3.60 (t app., *J* = 1.3 Hz, 1 H, H18), 1.28 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, H19), 1.14 (s, 9 H, H9), 1.10 (s, 9 H, H9'), 0.96 (s, 3 H, H20). Due to the low amount of product, the ¹³C NMR was not interpretable. *m/z* (ESI+) [M + Na]⁺ calcd for C₃₂H₃₇NO₅SiNa 566.2333, found 566.2316.



2-((3a*S*,4*S*,7a*S*)-4,7a-dimethyl-2-oxo-2,3a,4,7a-tetrahydro-1*H*-pyrano[4,3-*d*]oxazol-6-yl)-4-phenylnaphthalene-1,8-diyl diacetate (286) To a solution of **286** (15 mg, 0.033 mmol) and **283** (30 mg, 0.066 mmol) in degassed toluene was added Pd(*Pt*-Bu₃)₂ (2 mg, 0.0035 mmol). The reaction is heated up to 80 °C and stirred for 3 h under argon atmosphere. The reaction then concentrated under vacuum and purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc) to afford **286** (5 mg, 36 %) of a colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.66 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H5), 7.42 (s, 1 H, H3), 7.18-7.13 (m, 5 H, H11 + H12 + H13), 6.97 (t app., *J* = 7.8 Hz, 1 H, H6), 5.00 (br. s, 1 H, NH), 4.74 (br. s, 1 H, H15), 3.49 (t app., *J* = 1.3 Hz, 1 H, H17), 3.42 (br. q, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H18), 2.29 (s, 3 H, H_{OAc}), 1.93 (s, 3 H, H_{OAc}), 1.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H, H19), 0.82 (s, 3 H, H20); Due to the low amount of product, the ¹³C NMR was not fully interpretable. Some peaks were not visible on the spectrum. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.4 (C=O), 168.8 (C=O), 151.1 (C1), 146.8 (C8), 128.5 (C3), 126.6 (C6), 125.2 (C5), 81.4 (C17), 70.0 (C18), 26.3 (C20), 16.6 (C19); *m/z* (ESI+) [M + Na]⁺ calcd for C₂₈H₂₅NO₇Na 510.1523, found 510.1500.



8-(benzyloxy)-2-iodo-4-phenylnaphthalen-1-ol (305-OH). To a solution of **274** (1.1 g, 2.99 mmol) in DCM was added $(iPr)_2NH$ (42 μ L, 0.3 mmol) then NIS (672 mg, 2.99 mmol) under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h then directly concentrated under vacuum and delicately purified by flash chromatography (cyclohexane/toluene 1:1) to afford **305-OH** (1.22 g, 90%) as a yellowish oil (unstable product). 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 10.4 (s, 1 H, OH), 7.71 (s, 1H, H3), 7.57-7.27 (m, 12 H, H5 + H6 + H_{ar}), 6.95 (dd, J = 8.3 Hz, J = 0.9 Hz, 1 H, H7), 5.27 (s, 2 H, H9);). Due to the instability of the product, the ^{13}C NMR was not interpretable. m/z (ESI+) $[M + Na]^+$ calcd for $C_{23}H_{17}IO_2Na$ 475.0165, found 475.0152.



8-(benzyloxy)-2-iodo-4-phenylnaphthalen-1-yl acetate (305) To a solution of **305-OH** (1.22 g, 2.69 mmol) in Ac_2O was added K_2CO_3 (1.85 g, 13.45 mmol). The reaction was stirred under argon atmosphere for 17 h. The mixture was filtered, concentrated under vacuum and then purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/DCM 8:2) to afford **305** (1.00, 75%) as a yellowish oil. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (s, 1H, H3), 7.58-7.30 (m, 12 H, H5 + H6 + H_{ar}), 6.98 (dd, J = 7.4 Hz, J = .3 Hz, 1 H, H7), 5.13 (s, 2 H, H9), 1.7 (s, 3 H, H_{OAc}); . Due to the instability of the product, the ^{13}C NMR was not interpretable. m/z (ESI+) $[M + Na]^+$ calcd for $C_{23}H_{17}IO_2Na$ 517.0271, found 517.0258.

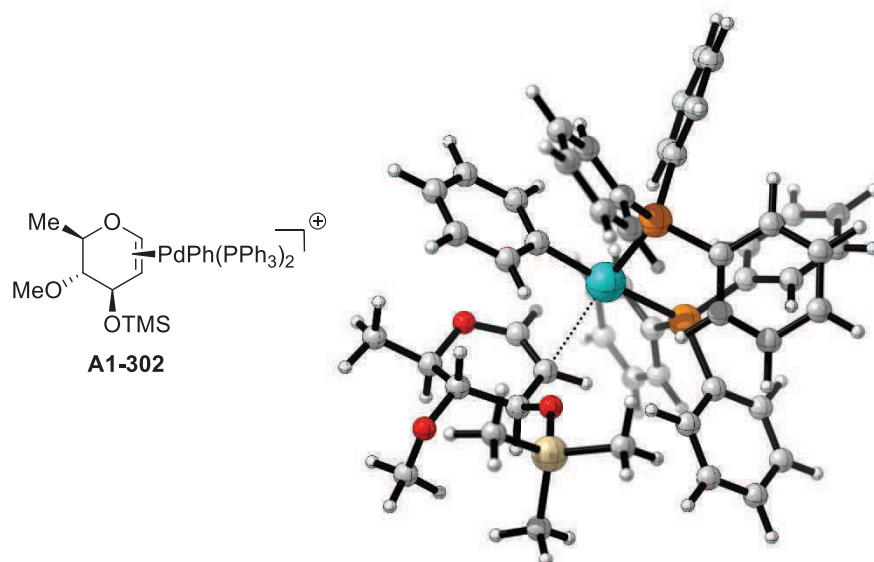
b) Etude théorique

For geometry optimization and vibrational analysis, we used 6-31G* basis set for light elements with the Hay-Wadt ECP and accompanying basis set⁵⁴ for Pd (so called small basis set, SBS). Final electronic energies have been computed augmenting the basis set to 6-311+G** for light elements in accordance with literature⁵⁵ (so called large basis set, LBS). All optimized geometries were characterized and their minima were verified. Harmonic vibrational frequencies have been used to calculate the thermodynamic

⁵⁴ J. Hay, W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 299–310.

⁵⁵ C. Bäcktorp, P.-O. Norrby, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 11308-11314

contributions to the enthalpies and free energies, including ZPE corrections, using the temperature of 328.15 K for π -complexes and default temperature of 298.15 K for glycols **302** and **303**. Free energies were corrected in large basis set using the formula: $G_{328}(\text{LBS}) = G_{328}(\text{SBS}) + [E_{el}(\text{LBS}) - E_{el}(\text{SBS})]$ The solvent (acetonitrile) was modeled by a polarizable continuum model (PCM). Two triphenylphosphines were used as ligands and aryl moiety was modeled by a phenyl group. The calculations were performed with the Gaussian09 package.⁵⁶ Methyl group has been chosen for substituents R and R' in order to get a good balance between time and accuracy in computations. Considering both silver additive and polar solvent, a cationic mechanism has been investigated.



A1-302 π -complex

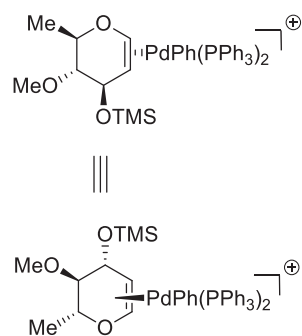
Electronic Energy (SBS): -3339.159330 au

Electronic Energy (LBS): -3339.858720 au

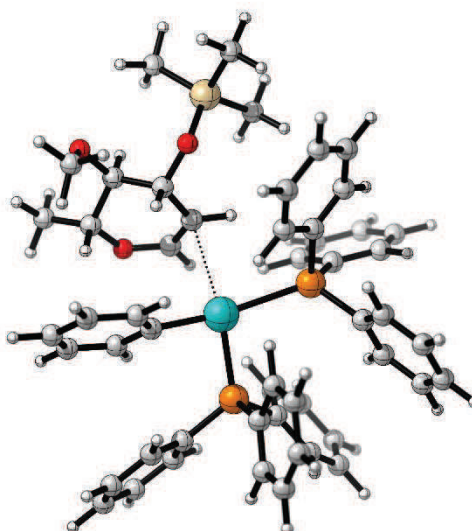
Total Gibbs Free Energy (SBS): -3338.340138 au

Total Gibbs Free Energy (LBS): -3339.039528 au

⁵⁶ Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2013**.

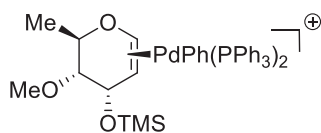


B1-302



B1-302 π -complex

Electronic Energy (SBS): -3339.155339 au
 Electronic Energy (LBS): -3339.856174 au
 Total Gibbs Free Energy (SBS): -3338.336657 au
 Total Gibbs Free Energy (LBS): -3339.037492 au

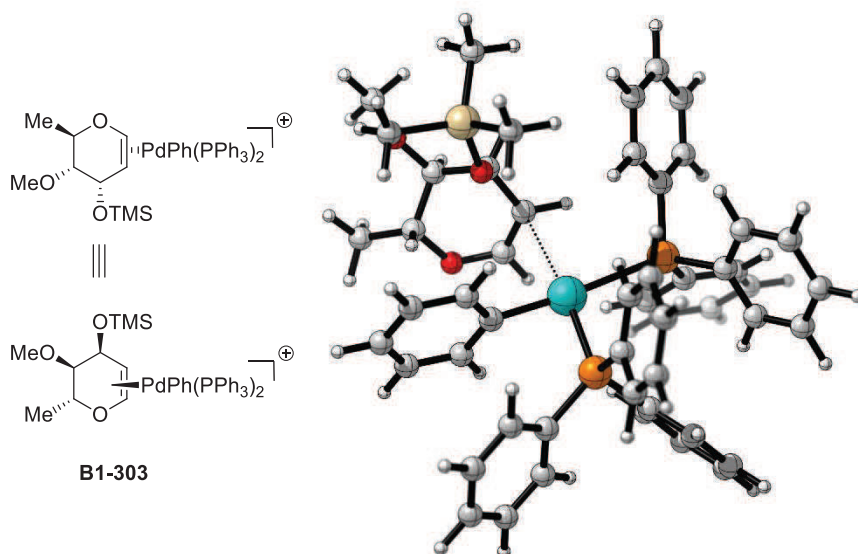


A1-303



A1-303 π -complex

Electronic Energy (SBS): -3339.163318 au
 Electronic Energy (LBS): -3339.863433 au
 Total Gibbs Free Energy (SBS): -3338.347649 au
 Total Gibbs Free Energy (LBS): -3339.047764 au



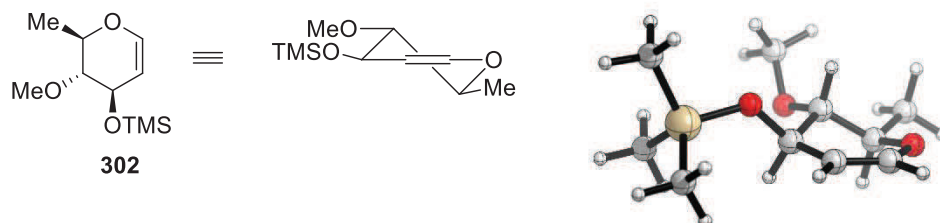
B1-303 π -complex

Electronic Energy (SBS): -3339.158099 au

Electronic Energy (LBS): -3339.858400 au

Total Gibbs Free Energy (SBS): -3338.339874 au

Total Gibbs Free Energy (LBS): -3339.040175 au



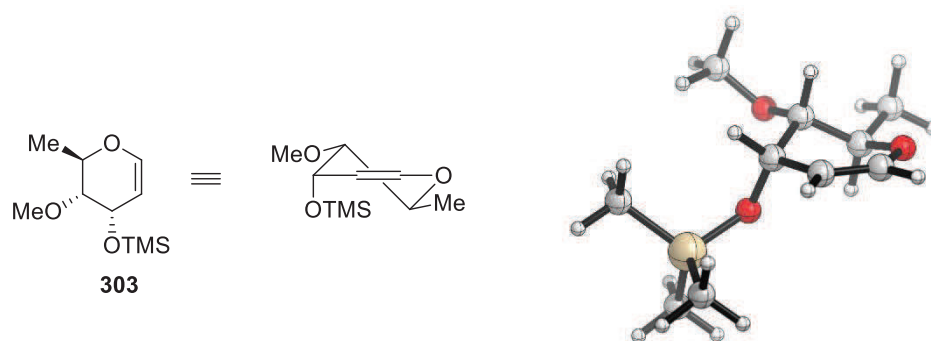
3-OTMS-4-OMe-*D*-rhamnal 302

Electronic Energy (SBS): -908.311541 au

Electronic Energy (LBS): -908.523811 au

Total Gibbs Free Energy (SBS): -908.069566 au

Total Gibbs Free Energy (LBS): -908.281836 au



6-désoxy-3-OTMS-4-OMe-D-allal 303

Electronic Energy (SBS): -908.311967 au

Electronic Energy (LBS): -908.523478 au

Total Gibbs Free Energy (SBS): -908.068436 au

Total Gibbs Free Energy (LBS): -908.279947 au

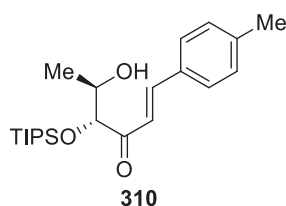
	A1-302	B1-302	A1-303	B1-303
ΔE_{el} (kcal/mol)	0.0	-1.6	0.0	0.2
ΔH_{323} (kcal/mol)	0.0	1.6	0.0	3.5
ΔG_{323} (kcal/mol)	0.0	1.3	0.0	4.8

c) Résultats expérimentaux

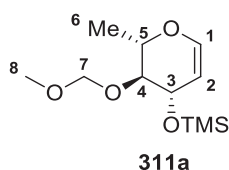
General Procedure A: *Para*-iodotoluene **307a** (73 mg, 0.335 mmol, 1.2 eq.), palladium catalyst or precatalyst (0.1 eq.), ligand (0 to 0.2 eq.), additives and corresponding glycal **231** or **304** (0.279 mmol, 1 eq.) were dissolved in ACN (5 mL) and the resulting mixture was heated up to 55 °C and stirred for 18h. The mixture was then cooled down to room temperature and filtered through a pad of celite. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the crude mixture was analyzed by ¹H NMR spectrometry.

General Procedure B: *Para*-iodotoluene **307a** (73 mg, 0.335 mmol, 1.2 eq.), palladium trifluoroacetate (9 mg, 0.028 mmol, 0.1 eq.), triphenylphosphine (15 mg, 0.056 mmol, 0.2 eq.), silver carbonate (154 mg, 0.558 mmol, 2.0 eq.) and corresponding glycal **311a-g** (0.279 mmol, 1 eq.) were dissolved in ACN (5 mL) and the resulting mixture was heated up to 55 °C and stirred for 18h. The mixture was then cooled down to room temperature and filtered through a pad of celite. The filtrate was concentrated *in vacuo* and chromatographed to afford desired compound.

General Procedure C: Glycal **311c** (100 mg, 0.279 mmol, 1 eq.), palladium trifluoroacetate (9 mg, 0.028 mmol, 0.1 eq.), triphenylphosphine (15 mg, 0.056 mmol, 0.2 eq.), silver carbonate (154 mg, 0.558 mmol, 2.0 eq.) and corresponding aromatic partner **307a-j** (0.335 mmol, 1.2 eq.) were dissolved in ACN (5 mL) and the resulting mixture was heated up to 55 °C and stirred for 18 h. The mixture was then cooled down to room temperature and filtered through a pad of celite. The filtrate was concentrated *in vacuo* and chromatographed to afford desired compound.

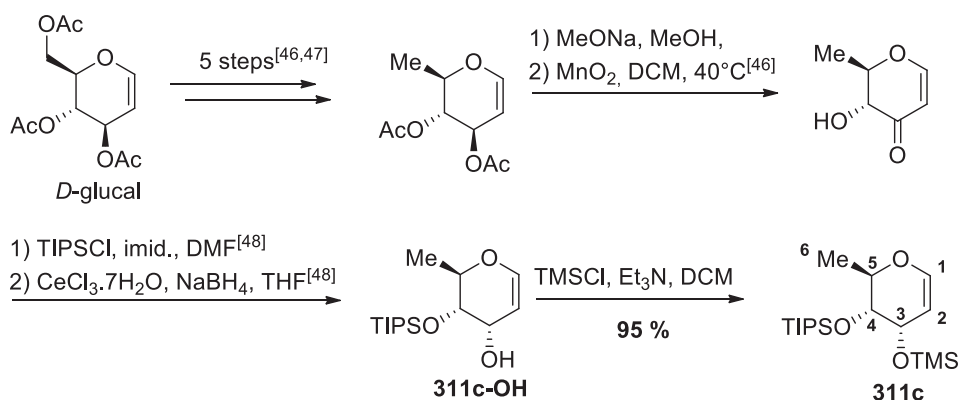


(4*R*,5*R*,*E*)-5-hydroxy-1-(*p*-tolyl)-4-((triisopropylsilyl)oxy)hex-1-en-3-one (310). Glycal **318** (150 mg, 0.37 mmol) was submitted to General procedure B. After concentration under vacuum, the mixture was dissolved in DCM and submitted to an acidic treatment (2 drops of 1M HCl or glacial AcOH) and stirred at r.t. for 3 h. The reaction was then neutralized with the addition of solid NaHCO₃, concentrated under vacuum and purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc) to afford **310** as a colourless oil (122 mg, 88%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, *J* = 16.2 Hz, 1 H, H2), 7.50-7.44 (m, 2 H, H8), 7.21 (d, *J* = 16.2 Hz, 1 H, H1), 7.20-7.17 (m, 2 H, H9), 4.28 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H, H4), 4.06 (dq, *J* = 6.5 Hz, *J* = 4.1 Hz, 1 H, H5), 2.53 (br s., 1 H, OH), 2.36 (s, 3 H, H11), 1.20 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, H6), 1.10-1.03 (m, 21 H, H_{TIPS}); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 199.9 (C3), 143.4 (C2), 141.2 (C7), 132.4 (C10), 129.7 (C8), 128.6 (C9), 120.8 (C1), 82.4 (C4), 70.2 (C5), 21.5 (C11), 18.0 (C_{TIPS}), 17.9 (C_{TIPS}), 17.7 (C6), 12.3 (C_{TIPS}); *m/z* (ESI+) [M + Na]⁺ calcd for C₂₂H₃₆SiO₃Na 399.2326, found 399.2329

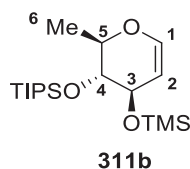


(((2*S*,3*S*,4*S*)-3-(methoxymethoxy)-2-methyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)oxy)trimethylsilane (311a).

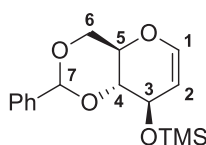
To a solution of commercial peracetylated *L*-rhamnol (640 mg, 3.0 mmol) in MeOH (10 mL) was added a 1M solution of MeONa in MeOH (0.5 mL). The mixture was stirred at r.t. until TLC shows a complete disappearance of starting glycal (3 h). Dry ice was then added to trap MeONa. The crude mixture was concentrated under reduced pressure and directly used in the next step. To a suspension of *L*-rhamnol in dry DCM (20 mL) was added DIPEA (1.15 mL, 6.6 mmol) and TMSCl (0.42 mL, 3.3 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was warmed up to r.t. and stirred for 18 h. The reaction was then quenched with the addition of cold NaHCO₃ sat. solution, extracted with DCM, dried with Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude monoprotected *L*-rhamnol was dissolved in dry DCM (20 mL), DIPEA (1.55 mL, 9.0 mmol) then MOMCl (0.34 mL, 4.5 mmol) were added at 0 °C. The resulting mixture was heated to reflux and stirred for 3 h. The reaction was quenched with NaHCO₃ sat. solution, extracted with DCM, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane: EtOAc, 98:2 to 95:5) to afford 725 mg (76% over 3 steps) of **311a** as a colourless oil. IR (ATR) $\nu_{\max}(\text{neat})/\text{cm}^{-1}$ = 2955 ($\nu_{\text{C-H}}$), 2893 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1649 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1249 ($\nu_{\text{C-O}}$) 1031 ($\nu_{\text{C-O}}$), 884 ($\nu_{\text{C-H}}$), 836 ($\nu_{\text{C-H}}$); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.28 (dd, *J* = 6.3 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1 H, H1), 4.93 (d, *J* = 6.6, 1 H, H7A), 4.69 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H, H7B), 4.60 (dd, *J* = 6.3 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1 H, H2), 4.29 (ddd, *J* = 6.3 Hz, *J* = 2.6 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1 H, H4), 3.94 (dq, *J* = 8.2 Hz, 6.3 Hz, 1 H, H5), 3.48 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1 H, H3), 3.41 (s, 3 H, H8), 1.38 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H, H6), 0.15 (s, 9 H, H_{TMS}); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.3 (C1), 103.0 (C2), 97.4 (C7), 79.4 (C4), 73.8 (C5), 69.2 (C3), 56.1 (C8), 17.1 (C6), 0.3 (C_{TMS}); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₁H₂₂O₄SiNa [M + Na]⁺ 269.1185, found 269.1194.



triisopropyl(((2*R*,3*R*,4*S*)-2-methyl-4-((trimethylsilyl)oxy)-3,4-dihydro-2*H*-pyran-3-yl)oxy)silaneone (311c). To a solution of allylic alcohol (**311c-OH** obtained according to literature) (1.00 g, 3.49 mmol) in dry CH_2Cl_2 (40 mL) at 0 °C, under argon atmosphere, was added dropwise triethylamine (2.92 mL, 20.94 mmol, 6 eq.) followed by a slow addition of TMSCl (1.33 mL, 10.47 mmol, 3 eq.). The reaction mixture was then allowed to warm up to r.t. and continuously stirred until TLC analysis revealed total consumption of the starting material. The reaction mixture was then quenched by addition of a saturated solution of NaHCO_3 (50 mL), and the aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2 (40 mL). Combined organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography on silica gel (Petroleum ether:EtOAc, 99:1) afforded **311c** as a colourless oil (1.22 g, 97 %). IR (ATR) ν_{max} (neat)/ cm^{-1} = 2944 ($\nu_{\text{C-H}}$), 2866 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1464 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1250 ($\nu_{\text{C-O}}$), 881 ($\nu_{\text{C-H}}$), 837 ($\nu_{\text{C-H}}$); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.29 (d, J = 5.8 Hz, 1 H, H1), 4.76 (t, J = 5.8 Hz, 1 H, H2), 4.12 (dq, J = 9.2 Hz, J = 6.5 Hz, 1 H, H5), 4.09 (dd, J = 5.8 Hz, J = 3.5 Hz, 1 H, H3), 3.68 (dd, J = 9.2 Hz, J = 3.5 Hz, 1 H, H4), 1.35 (d, J = 6.5 Hz, 3 H, H6), 1.09 (s, 21 H, H_{TIPS}), 0.1 (s, 9 H, H_{TMS}); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 145.3 (C1), 101.9 (C2), 73.9 (C4), 71.4 (C3), 64.6 (C5), 18.3 (C_{TIPS}), 18.0 (C6), 13.0 (C_{TIPS}), 1.2 (C_{TMS}); HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 381.2257, found 381.2250.

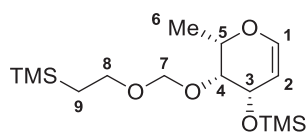


triisopropyl(((2*R*,3*R*,4*R*)-2-methyl-4-((trimethylsilyl)oxy)-3,4-dihydro-2*H*-pyran-3-yl)oxy)silane (311b). To a solution of **311c-OH'** (minor diastereoisomer obtained by Luche reduction of protected **S-4**) in DCM (5 mL) was added Et_3N (0.44 mL, 3.14 mmol, 6.0 eq.) and TMSCl (0.20 mL, 1.58 mmol, 3 eq.) at 0 °C. The resulting mixture was warmed up to r.t. and stirred for 18 h. The reaction was quenched with NaHCO_3 sat. solution, extracted with DCM, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane: EtOAc, 99:1) to afford **311b** as a colourless oil (180 mg, 96 %). IR (ATR) ν_{max} (neat)/ cm^{-1} = 2944 ($\nu_{\text{C-H}}$), 2866 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1648 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1249 ($\nu_{\text{C-O}}$), 1114 ($\nu_{\text{C-O}}$), 881 ($\nu_{\text{C-H}}$), 836 ($\nu_{\text{C-H}}$); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.29 (dd, J = 6.2 Hz, J = 1.0 Hz, 1 H, H1), 4.70 (ddd, J = 6.2 Hz, J = 3.5 Hz, J = 0.6 Hz, 1 H, H2), 4.11 (ddt, J = 4.8 Hz, J = 3.5 Hz, J = 1.0 Hz, 1 H, H3), 3.96 (dq, J = 6.7 Hz, J = 1.0 Hz, 1 H, H5), 3.74 (ddd, J = 6.7 Hz, J = 4.8 Hz, J = 0.6 Hz, 1 H, H4), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, H6), 1.08 (m, 21 H), 0.13 (s, 9 H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 143.5 (C1), 102.4 (C2), 75.5 (C4), 75.5 (C5), 69.7 (C3), 18.4 (C_{TIPS}), 17.2 (C6), 13.0 (C_{TIPS}), 0.9 (C_{TMS}); HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 381.2257, found 381.2261.



311d

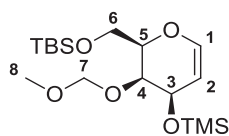
trimethyl(((4a*R*,8*R*,8a*R*)-2-phenyl-4,4a,8,8a-tetrahydropyrano[3,2-*d*][1,3]dioxin-8-yl)oxy)silane (311d). To a solution of commercial 4,6-*O*-benzylidene-*D*-glucal (500 mg, 2.13 mmol) in DCM (10 mL) was added Et₃N (0.71 mL, 5.12 mmol) and TMSCl (0.33 mL, 2.56 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was heated up to reflux and stirred for 3 h. The reaction was cooled down to r.t. quenched with cold NaHCO₃ sat. solution, extracted with DCM, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane: EtOAc, 99:1) to afford **311d** (640 mg, 2.09 mmol, 98%) as a colourless oil. IR (ATR) ν_{\max} (neat)/cm⁻¹ = 2957 ($\nu_{\text{C-H}}$), 2866 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1639 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1250 ($\nu_{\text{C-O}}$), 837 ($\nu_{\text{C-H}}$); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.48 (m, 2 H, H_{Ph}), 7.41-7.32 (m, 3 H, H_{Ph}), 6.31 (ddd, *J* = 6.1 Hz, *J* = 1.7 Hz, *J* = 0.6 Hz, 1 H, H1), 5.60 (s, 1 H, H7), 4.67 (dd, *J* = 6.1 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1 H, H2), 4.51 (dt, *J* = 7.3 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1 H, H3), 4.36 (A part of ABX system, *J* = 10.1 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1 H, H6A), 3.90 (X part of ABX system, *J* = 10.1 Hz, *J* = 4.6 Hz, H5), 1H), 3.81 (B part of ABX system, 10.1 Hz, 1 H, H6B), 3.80 (dd, *J* = 10.1 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1 H, H4), 0.15 (s, 9H, H_{TMS}); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.3 (C1), 137.4 (C_{ar}), 129.1 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 126.3 (C_{ar}), 105.4 (C2), 101.6 (C7), 80.6 (C4), 69.0 (C5), 68.5 (C6), 67.3 (C3), 0.0 (C_{TMS}); HRMS (ESI) *m/z* C₁₆H₂₂O₄SiNa [M + Na]⁺ 306.1287, found 306.1284



311e

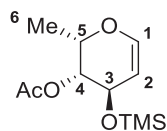
(((2*S*,3*S*,4*S*)-3-(methoxymethoxy)-2-methyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)oxy)trimethylsilane (311e). To a solution of commercial peracetylated *L*-fucal (640 mg, 3.0 mmol) in MeOH (10 mL) was added a 1M solution of MeONa in MeOH (0.5 mL). The mixture was stirred at r.t. until TLC analysis shows a complete disappearance of starting glycal (3 h). Dry ice was then added to trap MeONa. The crude mixture was concentrated under vacuum and directly used in the next step. To a suspension of deprotected fucal in dry DCM (20 mL) was added Et₃N (0.91 mL, 6.6 mmol) and TMSCl (0.42 mL, 3.3 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was warmed up to r.t. and stirred for 18h. The reaction was then quenched with the addition of cold NaHCO₃ sat. solution, extracted with DCM, dried with Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude monoprotected *L*-fucal was dissolved in dry DCM (20 mL), DIPEA (1.55 mL, 9.0 mmol) then SEMCl (0.80 mL, 4.5 mmol) were added at 0 °C. The resulting mixture was heated to reflux and stirred for 3 h. The reaction was quenched with NaHCO₃ sat. solution, extracted with DCM, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane: EtOAc, 98:2 to 95:5) to afford **311e** (537 mg, 54%) as a colourless oil. IR (ATR) ν_{\max} (neat)/cm⁻¹ = 2953 ($\nu_{\text{C-H}}$), 2894 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1643 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1248 ($\nu_{\text{C-O}}$), 1029 ($\nu_{\text{C-O}}$), 887 ($\nu_{\text{C-H}}$), 831 ($\nu_{\text{C-H}}$); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.32 (dd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1 H, H1), 5.02 (d, *J* = 7.0, 1 H, H7A), 4.82 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H, H7B), 4.55 (dt, *J* = 6.2 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1 H, H2), 4.51 (m, 1 H, H3), 4.08 (br. q, *J* = 6.7 Hz, 1 H, H5), 3.89 (ddd, *J* = 11.5, *J* = 9.7 Hz, *J* = 5.6 Hz, 1 H, H8B), 3.71 (m, 1 H, H4), 3.55 (ddd, *J* = 11.5, *J* = 9.7 Hz, *J* = 5.6 Hz, 1 H, H8A), 1.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, H6), 1.01 – 0.85 (m, 2 H, H9), 0.14 (s, 9 H, H_{OTMS}), 0.00 (s, 9 H, H_{TMS}); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 144.1 (C1), 103.1 (C2), 95.9 (C7), 73.3 (), 72.9 (), 66.4 (), 65.8 (), 18.4

(C9), 17.2 (C6), 0.16 (C_{TMS}), -1.3(C_{TMS}) ; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₅H₃₂O₄Si₂Na [M + Na]⁺ 355.1737, found 355.1739.



311f

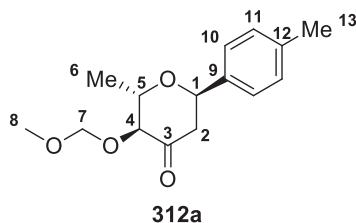
***tert*-butyl(((2*R*,3*S*,4*R*)-3-(methoxymethoxy)-4-((trimethylsilyl)oxy)-3,4-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)methoxy)dimethylsilane trimethylsilane (311f)**. To a solution of commercial *L*-galactal (1.3 g, 4.8 mmol) in MeOH (20 mL) was added a 1M solution of MeONa in MeOH (1.0 mL). The mixture was stirred at r.t. until TLC shows a complete disparition of starting glycal (3h). Dry ice was then added to trap MeONa. The crude mixture was concentrated under high vacuum and directly used in the next step. To this crude deprotected galactal in DMF was added imidazole (0.790 g, 11.6 mmol) and TBSCl (0.874 g, 5.8 mmol). The resulting mixture was stirred at r.t. for 18h. The reaction was then quenched with the addition of NaHCO₃ sat. solution, extracted with EtOAc, dried with Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude mixture was concentrated under high vacuum and and purified by flash chromatography to afford known 6-OTBS-*D*-galactal. To a suspension of mono-protected galactal (746 mg, 2.87 mmol) in dry DCM (20 mL) was added Et₃N (0.87 mL, 6.3 mmol) and TMSCl (0.41 mL, 3.2 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was warmed up to r.t. and stirred for 18h. The reaction was then quenched by addition of cold NaHCO₃ sat. solution, extracted with DCM, dried with Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The product was finally dissolved in dry DCM (20 mL), DIPEA (1.5 mL, 8.62 mmol, 3.0 eq.) then MOMCl (0.33 mL, 4.3 mmol) were added at 0 °C. The resulting mixture was heated to reflux and stirred for 3h. The reaction was quenched with NaHCO₃ sat. solution, extracted with DCM, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane: EtOAc, 99:1) to afford **311f** (453 mg, 42%) as a colourless oil. IR (ATR) ν_{\max} (neat)/cm⁻¹ = 2954 (ν_{C-H}), 2929 (ν_{C-H}), 2857 (ν_{C-H}), 1472 ($\nu_{C=C}$), 1252 (ν_{C-O}), 833 (ν_{C-H}) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.32 (dd, *J* = 6.3 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H1), 4.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, H7A), 4.74 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, H7B), 4.61 (ddd, *J* = 6.3 Hz, *J* = 2.1 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H2), 4.47 (m, 1 H, H4), 3.98 (br. tt, *J* = 6.3, *J* = 1.6, 1 H, H5), 3.93 (br dt, *J* = 3.7 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H3), 3.89 (dd, *J* = 10.6 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1 H, H6B), 3.84 (dd, *J* = 10.6 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1 H, H6A), 3.42 (s, 3 H, H8), 0.90 (s, 9 H, H_{TBS}), 0.15 (s, 9 H, H_{TMS}), 0.08 (s, 6 H, H_{TMS}) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 144 (C1), 104.3 (C2), 97.8 (C7), 77.8 (C5), 70.1 (C4), 65.1 (C3), 61.9 (C6), 56.0 (C8), 26.1 (C_{tBu,TBS}), 0.15 (C_{Me,TBS}), -5.14 (C_{TMS}) ; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₇H₃₇O₅Si₂Na [M + Na]⁺ 377.2180, found 377.2165.



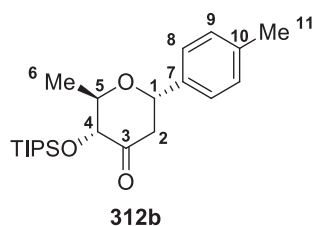
311g

(2*S*,3*R*,4*R*)-2-methyl-4-((trimethylsilyl)oxy)-3,4-dihydro-2*H*-pyran-3-yl acetate (311g). To a solution of *L*-diacetoxyfucal (1.00 g; 4.67 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) at -78 °C was added thiophenol (0.71 mL, 7.00 mmol) and then carefully added SnCl₄ (1M in methylene chloride, 0.23 mL, 0.23 mmol). The resulting mixture was stirred at -78 °C for 2h and then the solution was washed with saturated aqueous NaHCO₃ (50 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography (Petroleum/EtOAc 90:10 to

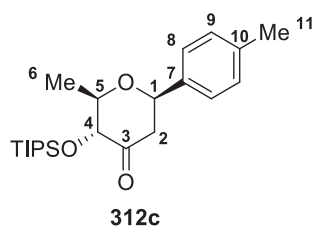
75:25) to recover only the alpha isomer provided by Ferrier rearrangement similar to the literature. To a degassed solution of thioglycoside (400 mg, 1.66 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) at -78 °C was added dropwise a degassed solution of *m*-CPBA (316 mg, 1.83 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL). The resulting mixture was stirred at -78 °C for 1h30 Then a saturated solution of sodium hydrogenocarbonate was added (30 mL) and the aqueous phase extracted with CH₂Cl₂ (2 × 20 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude sulfoxide was placed under vacuum for 1 h. The intermediate was then dissolved in freshly distilled THF (30 mL), freshly distilled diethyl amine (0.53 mL, 5.14 mmol) was added, and the reaction was stirred for 3h at room temperature. The reaction was concentrated and immediately chromatographed (Cyclohexane/EtOAc 90:10). To a solution of allylic alcohol (140 mg, 0.813 mmol) in dichloromethane at 0 °C under argon atmosphere was successively added Et₃N (329 mg, 3.25 mmol) and TMSCl (0.20 mL, 1.63 mmol). The resulting mixture was allowed to warm to r.t. and stirred overnight. Then quenched by addition at 0 °C of a saturated solution of NaHCO₃ and extracted twice with CH₂Cl₂. The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was then purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc 95:5) to afford desired compound **311g** (195 mg, 45% global yield) as a colourless oil. IR (ATR) ν_{\max} (neat)/cm⁻¹ = 2958-2899 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1742 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1642 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1228 ($\nu_{\text{C-O}}$), 1043 ($\nu_{\text{C-O}}$), 837 ($\nu_{\text{C-H}}$); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.49 (d, *J* = 6.7 Hz, 1 H, H1), 4.80 (ddd, *J* = 6.7 Hz, *J* = 5.1 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1 H, H2), 4.70 (ddd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 1.6 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1 H, H4), 4.17 (dq, *J* = 6.5 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1 H, H5), 3.89 (dd, *J* = 5.1 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H3), 2.09 (s, 3 H, H_{OAc}), 1.28 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, H6), 0.16 (s, 9 H, H_{TMS}); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.6 (C=O), 146.3 (C1), 100.9 (C2), 72.8 (C4), 68.0 (C5), 62.3 (C3), 21.0 (C_{Me,Ac}), 16.6 (C6), 0.4 (C_{TMS}); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₁H₂₀O₄NaSi [M + Na]⁺ 267.1029, found 267.1035.



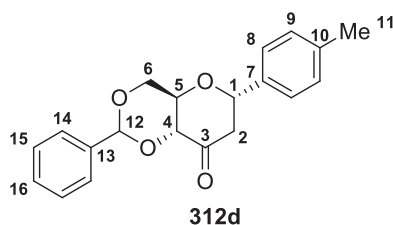
(2*S*,3*S*,6*R*)-3-(methoxymethoxy)-2-methyl-6-(*p*-tolyl)dihydro-2*H*-pyran-4(3*H*)-one (312a). According to the general protocol B, chromatographic purification on silica gel (cyclohexane:EtOAc, 98:2) afforded **312a** (58.0 mg, 80 %) as a colourless oil. IR (ATR) ν_{\max} (neat)/cm⁻¹ = 2977-2820 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1719 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1512 ($\nu_{\text{C=C,Ar}}$), 1117 ($\nu_{\text{C-O}}$), 1041 ($\nu_{\text{C-O}}$); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.23 (m, H10_r), 7.17-7.13 (m, H11), 5.31 (X part of ABX system, *J* = 6.7 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1 H, H1), 4.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H, H7A), 4.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H, H7B), 3.92 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1 H, H4), 3.73 (dq, *J* = 8.5 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1 H, H5), 3.40 (s, 3H, H8), 3.11 (A part of ABX system, *J* = 14.3 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1 H, H2A), 2.96 (B part of ABX system, *J* = 14.3 Hz, *J* = 6.7 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1 H, H2B), 2.32 (s, 3H, H13); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 205.8 (C3), 138.0 (C9), 136.1 (C12), 129.5 (C11), 127.4 (C10), 96.6 (C7), 82.4 (C4), 74.7 (C1), 71.6 (C5), 56.3 (C8), 44.4 (C2), 21.2 (C13), 18.6 (C6); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₅H₂₀O₄Na [M + Na]⁺ 287.1259, found 287.1253.



(2R,3R,6S)-2-methyl-6-(p-tolyl)-3-((triisopropylsilyl)oxy)dihydro-2H-pyran-4(3H)-one (312b). According to the general protocol B, chromatographic purification on silica gel (cyclohexane:EtOAc, 98:2) afforded **312b** (76.0 mg, 87 %) as a colourless oil. IR (ATR) ν_{\max} (neat)/ cm^{-1} = 2942 ($\nu_{\text{C-H}}$), 2866 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1730 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1514 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1166 ($\nu_{\text{C-O}}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 - 7.24 (m, 2H, H10), 7.20-7.14 (m, 2H, H11), 5.17 (X part of ABX system, $J = 5.5$ Hz, 1 H, H1), 4.03 (dd, $J = 6.5$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1 H, H4), 3.84 (quint., $J = 6.5$ Hz, 1 H, H5), 3.18 (A part of ABX system, $J = 13.8$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1 H, H2A), 2.76 (B part of ABX system, $J = 13.8$ Hz, $J = 5.5$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1 H, H2B), 2.34 (s, 3H, H11), 1.32 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, H6), 1.18-1.10 (m, 21H, H_{TIPS}); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 206.7 (C3), 137.8 (C7), 137.0 (C10), 129.4 (C8), 127.0 (C9), 80.5 (C4), 74.8 (C1), 74.6 (C5), 44.8 (C2), 21.2 (C11), 18.2 (C6), 17.6 (C_{TIPS}), 12.8 (C_{TIPS}); HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{SiNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 399.2331, found 399.2324.

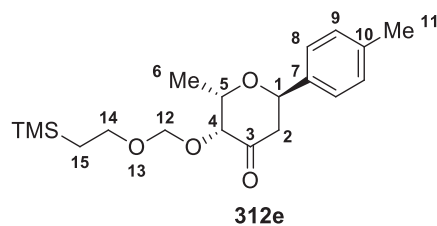


(2R,3R,6R)-6-(p-tolyl)-2-methyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)tetrahydro-4H-pyran-4-one (312c). According to the general protocol B, chromatographic purification on silica gel (cyclohexane:EtOAc, 99:1) afforded **312c** (90 mg, 86%) as a colourless oil. IR (ATR) ν_{\max} (neat)/ cm^{-1} = 2942 ($\nu_{\text{C-H}}$), 2865 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1731 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1436 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1129 ($\nu_{\text{C-O}}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (m, 2 H, H8), 7.18 (m, 2 H, H9), 4.64 (X part of ABX, $J = 9.8$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1 H, H1), 4.22 (dd, $J = 9.3$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1 H, H4), 3.68 (dq, $J = 9.3$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1 H, H5), 2.75 (A part of ABX system, $J = 13.6$ Hz, $J = 9.8$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1 H, H2A), 2.69 (B part of ABX system, $J = 13.6$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1 H, H2B), 2.36 (s, 3 H, H11), 1.53 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, H6), 1.27 - 1.15 (m, 3 H, H_{TIPS}), 1.14 - 1.07 (m, 18 H, H_{TIPS}); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 205.4 (C3), 138.0 (C10), 137.6 (C7), 129.4 (C8), 125.8 (C9), 81.6 (C4), 79.8 (C5), 79.3 (C1), 49.8 (C2), 21.2 (C11), 19.7 (C6), 18.3 (C_{TIPS}), 13.2 (C_{TIPS}); HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{SiNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 399.2331, found 399.2324.

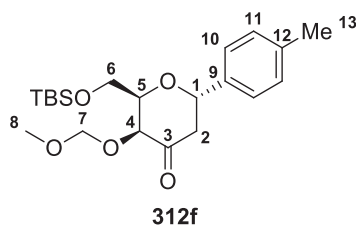


(4aR,6S,8aR)-2-phenyl-6-(p-tolyl)tetrahydropyrano[3,2-d][1,3]dioxin-8(8aH)-one (312d). According to the general protocol B, chromatographic purification on silica gel (cyclohexane:EtOAc, 98:2) afforded **312d** (53.0 mg, 68 %) as a colourless oil. IR (ATR) ν_{\max} (neat)/ cm^{-1} = 2891 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1735 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1381 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1367 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1126 ($\nu_{\text{C-O}}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 - 7.42 (m, 2 H,

H15), 7.35 – 7.31 (m, 3 H, H14 + H15), 7.30 – 7.27 (m, 2 H, H8), 7.21 – 7.17 (m, 2 H, H9), 5.57 (s, 1 H, H12), 5.49 (X part of ABX system, $J = 5.8$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 1 H, H1), 4.41 (M part of ABMX system $J = 10.0$ Hz, 1 H, H4), 4.23 (A part of ABMX system, $J = 10.0$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1 H, H6A), 3.86 (B part of ABMX system, $J = 10.0$, 1 H, H6B), 3.69 (X part of ABMX system, $J = 10.0$, $J = 4.7$, 1 H, H5), 3.17 (A part of ABX system, $J = 15.0$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 1 H, H2A), 3.13 (B part of ABX system, $J = 15.0$ Hz, $J = 5.8$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1 H, H2B), 2.35 (s, 3 H, H11); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 200.0 (C3), 138.7 (C7), 136.7 (C10), 135.4 (C13), 129.7 (C9), 129.4 (C16), 128.4 (C14), 127.9 (C8), 126.6 (C15), 102.2 (C12), 83.8 (C4), 76.6 (C1), 69.7 (C6), 67.0 (C5), 43.3 (C2), 21.3 (C1); HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 347.1259, found 347.1250.

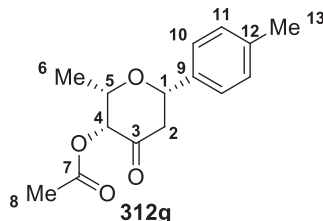


(2*S*,3*R*,6*R*)-2-methyl-6-(*p*-tolyl)-3-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)dihydro-2*H*-pyran-4(3*H*)-one (312e). According to the general protocol B, chromatographic purification on silica gel (cyclohexane:EtOAc, 98:2) afforded **312e** (60.0 mg, 80 %) as a colourless oil. IR (ATR) ν_{max} (neat)/ $\text{cm}^{-1} = 2952$ ($\nu_{\text{C-H}}$), 2894 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1729 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1515 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1248 ($\nu_{\text{C-O}}$), 833 ($\nu_{\text{C-H}}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 – 7.23 (m, 2 H, H8), 7.20 – 7.15 (m, 2 H, H9), 4.97 (X part of ABX system, $J = 7.5$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1 H, H1), 4.81 (A part of AB system, $J = 10.6$ Hz, 1 H, H12A), 4.78 (B part of AB system, $J = 10.6$ Hz, 1 H, H12B), 4.61 (quint app., $J = 6.4$, 1 H, H5), 4.57 (d, $J = 6.4$, 1 H, H4), 3.71 (A part of ABXY system, $J = 10.0$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1 H, H14A), 3.63 (B part of ABXY system, $J = 10.0$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1 H, H12B), 2.76-2.65 (m, 2 H, H2), 2.34 (s, 3 H, H11), 1.30 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, H6), 0.97 (X part of ABXY system, $J = 13.8$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1 H, H15A), 0.90 (Y part of ABXY system, $J = 13.8$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1 H, H15B), 0.03 (s, 3 H, H_{TMS}); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 204.9 (C3), 138.1 (C7), 137.4 (C10), 129.4 (C8), 126.0 (C9), 94.5 (C12), 80.1 (C4), 74.1 (C1), 72.9 (C14), 66.0 (C5), 49.2 (C2), 21.2 (C11), 18.2 (C6), 13.6 (C15), -1.34 (C_{TMS}); HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 373.1811, found 373.1811.

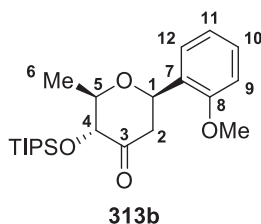


(2*R*,3*S*,6*S*)-2-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-(methoxymethoxy)-6-(*p*-tolyl)dihydro-2*H*-pyran-4(3*H*)-one (312f). According to the general protocol B, chromatographic purification on silica gel (cyclohexane:EtOAc, 98:2) afforded **312f** (73.0 mg, 83 %) as a colourless oil. IR (ATR) ν_{max} (neat)/ $\text{cm}^{-1} = 2927$ ($\nu_{\text{C-H}}$), 2857 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1732 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1516 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1471 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1114 ($\nu_{\text{C-O}}$), 1044 ($\nu_{\text{C-O}}$), 830 ($\nu_{\text{C-H}}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 – 7.23 (m, 2 H, H10), 7.19 – 7.14 (m, 2 H, H11), 5.50 (X part of ABX system 2, $J = 9.9$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1 H, H1), 4.85 (A part of AB system, $J = 6.6$ Hz, 1 H, H7A), 4.76 (B part of AB system, $J = 6.6$ Hz, 1 H, H7B), 4.37 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1 H, H4), 4.33 (X part of ABX system 2, $J = 6.6$ Hz, $J = 3.9$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1 H, H5), 4.05 (A part of ABX system 2, $J = 11.4$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1 H, H6A), 4.00 (B part of ABX system 2, $J = 11.4$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1 H, H6B), 3.42 (s, 3 H, H8), 2.76 (A part of ABX system 1, $J = 14.7$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1 H,

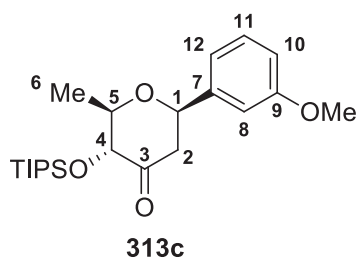
H2A), 2.64 (B part of ABX system 1, $J = 14.7$ Hz, $J = 9.9$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1 H, H2B), 2.35 (s, 3 H, H13), 0.90 (s, 9 H, $H_{\text{tBu,TBS}}$), 0.08 (s, 3 H, $H_{\text{Me,TBS}}$), 0.06 (s, 3 H, $H_{\text{Me,TMS}}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 203.5 (C3), 138.3 (C9), 138.0 (C12), 129.5 (C10), 126.1 (C11), 96.7 (C7), 77.9 (C5), 77.0 (C4), 75.2 (C1), 63.3 (C6), 56.1 (C8), 48.2 (C2), 26.0 ($C_{\text{tBu,TBS}}$), 21.3 (C13), 18.4 ($C_{\text{Me,TBS}}$), -5.6 (C_{TMS}), -5.7 ($C_{\text{Me,TBS}}$); HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{SiNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 417.2073, found 417.2068.



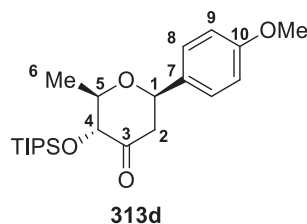
(2S, 3R, 6S)-2-methyl-4-oxo-6-(*p*-tolyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl acetate (312g). According to the general protocol B, chromatographic purification on silica gel (Cyclohexane/EtOAc, 95:5 to 90:10) afforded **312g** (18 mg, 15 %) as a pale yellow oil. IR (ATR) ν_{max} (neat)/ $\text{cm}^{-1} = 2984$ ($\nu_{\text{C-H}}$), 2854 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1746 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1732 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1370 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1219 ($\nu_{\text{C-O}}$), 1071 ($\nu_{\text{C-O}}$), 808 ($\nu_{\text{C-H}}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 – 7.27 (m, 2 H, H10), 7.21 – 7.17 (m, 2 H, H11), 4.91 (t, $J = 1.4$ Hz, 1 H, H4), 4.63 (X part of ABX system, $J = 11.5$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1 H, H1), 3.96 (dq, $J = 6.4$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1 H, H5), 2.98 (A part of ABX system, $J = 13.2$ Hz, $J = 11.5$ Hz, 1 H, H2A), 2.57 (B part of ABX system, $J = 13.2$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1 H, H2B), 2.35 (s, 3 H, H13), 2.20 (s, 3 H, H8), 1.36 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, H6); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 203.1 (C3), 170.0 (C7), 138.3 (C12), 137.3 (C9), 129.5 (C11), 125.9 (C10), 80.0 (C1), 77.8 (C4), 76.2 (C5), 47.0 (C2), 21.3 (C13), 20.7 (C8), 16.9 (C6); HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 285.1103, found 285.1108.



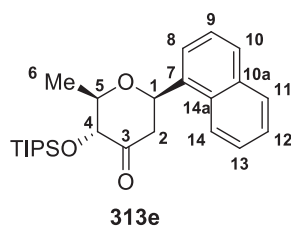
(2R,3R,6R)-6-(2-methoxyphenyl)-2-methyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)tetrahydro-4H-pyran-4-one (313b). According to the general protocol C, chromatographic purification on silica gel (cyclohexane:EtOAc, 99:1) afforded **313b** (75.0 mg, 68%) as a colourless oil. IR (ATR) ν_{max} (neat)/ $\text{cm}^{-1} = 2942$ ($\nu_{\text{C-H}}$), 2865 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1730 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1493 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1462 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1243 ($\nu_{\text{C-O}}$), 1132 ($\nu_{\text{C-O}}$), 881 ($\nu_{\text{C-H}}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1 H, H12), 7.27 (ddd, $J = 8.1$ Hz, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1 H, H10), 7.00 (ddd, $J = 7.6$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1 H, H11), 6.85 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1 H, H9), 5.03 (X part of ABX system, $J = 11.4$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1 H, H1), 4.19 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1 H, H4), 3.80 (s, 3 H, H_{OMe}), 3.68 (dq, $J = 9.2$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1 H, H5), 2.82 (A part of ABX system, $J = 13.6$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1 H, H2A), 2.51 (B part of ABX system, $J = 13.6$ Hz, $J = 11.4$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1 H, H2B), 1.52 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, H6), 1.25 – 1.13 (m, 3H, H_{TIPS}), 1.12 – 1.04 (m, 18 H, H_{TIPS}); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 205.9 (C3), 155.6 (C8), 129.2 (C7), 128.9 (C10), 126.0 (C12), 120.9 (C11), 110.4 (C9), 81.6 (C4), 79.7 (C5), 73.8 (C1), 55.4 (C13), 48.5 (C2), 19.8 (C6), 18.3 (C_{TIPS}), 13.2 (C_{TIPS}); HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 415.2281, found 415.2283.



(2*R*,3*R*,6*R*)-6-(3-methoxyphenyl)-2-methyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)tetrahydro-4*H*-pyran-4-one (313c). According to the general protocol C, chromatographic purification on silica gel (cyclohexane:EtOAc, 99:1) afforded **313c** (52 mg, 48%) as a colourless oil. IR (ATR) ν_{\max} (neat)/ cm^{-1} = 2941 ($\nu_{\text{C-H}}$), 2864 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1730 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1586 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1489 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1168 ($\nu_{\text{C-O}}$), 1124 ($\nu_{\text{C-O}}$), 880 ($\nu_{\text{C-H}}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (m, 1 H, H11), 6.94 (m, 2 H, H8 + H12), 6.84 (ddd, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.6$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1 H, H10), 4.64 (m, 1 H, H1), 4.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, H4), 3.82 (s, 3 H, H_{OMe}), 3.67 (dq, $J = 9.2$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1 H, H5), 2.74-2.65 (m, 2 H, H2), 1.53 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, H6), 1.25 – 1.14 (m, 3 H, H_{TIPS}), 1.13 – 1.05 (m, 18 H, H_{TIPS}); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 205.3 (C3), 160.0 (C9), 142.1 (C7), 129.9 (C11), 118.1 (C12), 113.6 (C10), 111.6 (C8), 81.5 (C4), 79.8 (C5), 79.2 (C1), 55.4 (C_{OMe}), 49.8 (C2), 19.7 (C6), 18.3 (C_{TIPS}), 13.2 (C_{TIPS}); HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{SiNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 415.2281, found 415.2278.

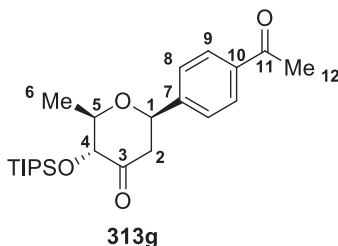


(2*R*,3*R*,6*R*)-6-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)tetrahydro-4*H*-pyran-4-one (313d). According to the general protocol C, chromatographic purification on silica gel (cyclohexane:EtOAc, 99:1) afforded **313d** (96 mg, 88%) as a colourless oil. IR (ATR) ν_{\max} (neat)/ cm^{-1} = 2942 ($\nu_{\text{C-H}}$), 2865 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1731 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1514 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1245 ($\nu_{\text{C-O}}$), 1171 ($\nu_{\text{C-O}}$), 1129 ($\nu_{\text{C-O}}$), 881 ($\nu_{\text{C-H}}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 – 7.28 (m, 2 H, H8), 6.92 – 6.87 (m, 2 H, H9), 4.61 (X part of ABX system, $J = 10.9$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 1 H, H1), 4.20 (dd, $J = 9.3$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1 H, H4), 3.80 (s, 3 H, H_{OMe}), 3.66 (dq, $J = 9.3$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1 H, H5), 2.73 (A part of ABX system, $J = 13.6$ Hz, $J = 10.9$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1 H, H2A), 2.68 (B part of ABX system, $J = 13.6$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 1 H, H2B), 1.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, H6), 1.25 – 1.14 (m, 3 H, H_{TIPS}), 1.13 – 1.05 (m, 18 H, H_{TIPS}); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 205.5 (C3), 159.7 (C10), 132.7 (C7), 127.3 (C8), 114.2 (C9), 81.6 (C4), 79.8 (C1), 79.2 (C5), 55.5 (C_{OMe}), 49.7 (C2), 19.8 (C6), 18.3 (C_{TIPS}), 13.2 (C_{TIPS}); HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{SiNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 415.2281, found 415.2275.

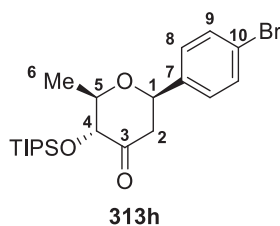


(2*R*,3*R*,6*R*)-6-(naphthalen-1-yl)-2-methyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)tetrahydro-4*H*-pyran-4-one (313e). According to the general protocol C, chromatographic purification on silica gel

(cyclohexane:EtOAc, 99.5:0.5) afforded **313e** (81 mg, 71%) as a colourless oil. IR (ATR) ν_{\max} (neat)/ cm^{-1} = 2864 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1732 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1166 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1131 ($\nu_{\text{C-O}}$), 883 ($\nu_{\text{C-H}}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (dd, $J = 8.3\text{ Hz}$, $J = 1.0\text{ Hz}$, 1 H, H14), 7.87 (dd, $J = 7.3\text{ Hz}$, $J = 1.7\text{ Hz}$, 1 H, H11), 7.82 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1 H, H10), 7.69 (d, $J = 7.3\text{ Hz}$, 1 H, H8), 7.53 – 7.49 (m, 3 H, H12 + H13 + H9), 5.39 (X part of ABX system, $J = 10.4\text{ Hz}$, $J = 3.8\text{ Hz}$, 1H), 4.30 (dd, $J = 9.2\text{ Hz}$, $J = 0.8\text{ Hz}$, 1 H, H4), 3.85 (dq, $J = 9.2\text{ Hz}$, $J = 6.1\text{ Hz}$, 1 H, H5), 2.93 (A part of ABX system, $J = 13.4\text{ Hz}$, $J = 3.8\text{ Hz}$, 1 H, H2A), 2.88 (B part of ABX system, $J = 13.4\text{ Hz}$, $J = 10.4\text{ Hz}$, $J = 0.8\text{ Hz}$, 1 H2B), 1.59 (d, $J = 6.1\text{ Hz}$, 3 H, H6), 1.25 – 1.19 (m, 3 H, H_{TIPS}), 1.15 – 1.09 (m, 18 H, H_{TIPS}); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 205.6 (C3), 135.9 (C7), 134.0 (C10a), 130.3 (C14a), 129.1 (C11), 128.9 (C10), 126.6 (C12), 125.9 (C9), 125.6 (C13), 123.2 (C8), 123.0 (C14), 81.7 (C4), 80.2 (C5), 76.5 (C1), 48.9 (C2), 19.9 (C6), 18.4 (C_{TIPS}), 13.2 (C_{TIPS}); HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{SiNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 435.2331, found 435.2326.

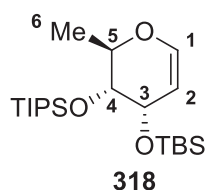


(2R,3R,6R)-6-(4-acetylphenyl)-2-methyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)tetrahydro-4H-pyran-4-one (313g). According to the general protocol C, chromatographic purification on silica gel (cyclohexane:EtOAc, 99:1) afforded **313g** (59 mg, 52%) as a colourless oil. IR (ATR) ν_{\max} (neat)/ cm^{-1} = 2942 ($\nu_{\text{C-H}}$), 2865 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1727 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1680 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1270 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1130 ($\nu_{\text{C-O}}$), 881 ($\nu_{\text{C-H}}$), 867 ($\nu_{\text{C-H}}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (m, 2 H, H9), 7.47 (m, 2 H, H8), 4.73 (X part of ABX system, $J = 11.4\text{ Hz}$, $J = 2.9\text{ Hz}$, 1 H, H1), 4.21 (dd, $J = 9.3\text{ Hz}$, $J = 1.2\text{ Hz}$, 1 H, H4), 3.69 (dq, $J = 9.3\text{ Hz}$, $J = 6.0\text{ Hz}$, 1 H, H5), 2.74 (A part of ABX system, $J = 13.6\text{ Hz}$, $J = 2.9\text{ Hz}$, 1 H, H2A), 2.65 (ddd, $J = 13.6\text{ Hz}$, $J = 11.4\text{ Hz}$, $J = 1.2\text{ Hz}$, 1 H, H2B), 2.60 (s, 3 H, H12), 1.54 (d, $J = 6.0\text{ Hz}$, 3 H, H6), 1.23 – 1.16 (m, 3 H, H_{TIPS}), 1.12 – 1.04 (m, 18 H, H_{TIPS}); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 204.7 (C3), 197.7 (C11), 145.6 (C10), 137.0 (C7), 128.8 (C9), 125.9 (C8), 81.4 (C4), 79.9 (C5), 78.7 (C1), 49.6 (C2), 26.8 (C12), 19.7 (C6), 18.3 (C_{TIPS}), 13.1 (C_{TIPS}); HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{SiNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 427.2281, found 427.2279.

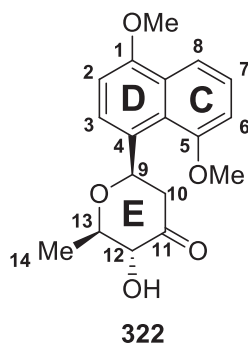


(2R,3R,6R)-6-(4-bromophenyl)-2-methyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)tetrahydro-4H-pyran-4-one (313h). According to the general protocol C, chromatographic purification on silica gel (cyclohexane:EtOAc, 99.5:0.5 to 99:1) afforded **313h** (58 mg, 48%) as a colourless oil. IR (ATR) ν_{\max} (neat)/ cm^{-1} = 2942 ($\nu_{\text{C-H}}$), 2865 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1731 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1488 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1128 ($\nu_{\text{C-O}}$), 881 ($\nu_{\text{C-H}}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 – 7.47 (m, 2 H, H8), 7.28 – 7.24 (m, 2 H, H9), 4.63 (X part of ABX system, $J = 10.9\text{ Hz}$, $J = 3.4\text{ Hz}$, 1 H), 4.19 (dd, $J = 9.2\text{ Hz}$, $J = 1.0\text{ Hz}$, 1 H, H4), 3.67 (dq, $J = 9.2\text{ Hz}$, $J = 6.0\text{ Hz}$, 1 H, H5), 2.70 (A part of ABX system, $J = 13.7\text{ Hz}$, $J = 3.4\text{ Hz}$, 1 H, H2A), 2.64 (B part of ABX system, $J = 13.7\text{ Hz}$, $J = 10.9\text{ Hz}$, $J = 1.0\text{ Hz}$, 1 H, H2B), 1.52 (d, $J = 6.0\text{ Hz}$, 3 H, H6), 1.23 – 1.14 (m, 3 H, H_{TIPS}), 1.12 – 1.05 (m, 18 H, H_{TIPS}); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 204.9 (C3), 139.6 (C7),

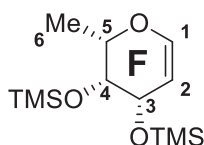
131.9 (C9), 127.5 (C8), 122.1 (C10), 81.4 (C4), 79.9 (C5), 78.6 (C1), 49.7 (C2), 19.7 (C6), 18.3 (C_{TIPS}), 13.2 (C_{TIPS}); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₁H₃₃O₃SiBrNa [M + Na]⁺ 463.1280, found 463.1264.



tert-butyl dimethyl(((2*R*,3*R*,4*S*)-2-methyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)-3,4-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)oxy)silane (313h). To a solution of **311c-OH** (2.0 g, 6.9 mmol), in DCM was added Et₃N (3.8 mL, 27.6 mmol) and TBSCl (2.1 g, 13.8 mmol) and the reaction mixture was stirred at 25 °C for 24 h. The reaction was quenched with NaHCO₃ sat. solution and extracted with DCM. The crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc) to afford **318** (2.5 g, 90 %) as a colourless oil. Analyses are in accordance with literature. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 6.26 (d, *J* = 5.9 Hz, 1 H, H1), 4.74 (t app., *J* = 5.9 Hz, 1 H, H2), 4.14 (dq, *J* = 9.3 Hz, *J* = 6.4 Hz, 1 H, H5), 4.11 (dd, *J* = 5.9 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1 H, H3), 3.67 (dd, *J* = 9.3 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1 H, H4), 1.34 (s, *J* = 6.4 Hz, 3 H, H6), 1.07 (s, 9 H, H_{TBS}), 0.90-0.82 (m, 21 H, H_{TIPS}), 0.06 (s, 3H, H_{TBS}), 0.05 (s, 3H, H_{TBS}).



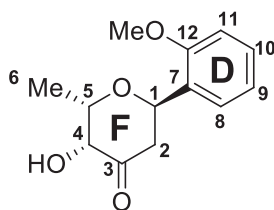
(2*R*,3*R*,6*R*)-6-(4,8-dimethoxynaphthalen-1-yl)-3-hydroxy-2-methyldihydro-2*H*-pyran-4(3*H*)-one (322). To a solution of **318** (80 mg, 0.20 mmol) and **321** (70 mg, 0.22 mmol) in ACN was added PdTFA₂ (7mg, 0.02mmol), PPh₃ (10mg, 0.04 mmol) and Ag₂CO₃ (110 mg, 0.4 mmol); The reaction was stirred at 55 °C for 18h, cooled down to 25 °C and filtered over celite. The crude product was concentrated under vacuum and dissolved in THF. A 1.0 M solution of TBAF (0.4 mL, 0.40 mmol) was added at 0 °C slowly warmed up to 25 °C over 3 h. The mixture was treated by NaHCO₃ sat. solution, extracted with DCM, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel (cyclohexane/EtOAc) to afford **322** (45 mg, 72 %) as a colourless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1 H, H8), 7.82 (br d., *J* = 8.2 Hz, 1 H, H3), 7.38 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1 H, H7), 6.90 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1 H H6), 6.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, H2), 5.85 (X part of ABX system, *J* = 10.9 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1 H, H9), 3.99 (s, 3 H, H_{OMe}), 3.97 (ddd, *J* = 9.4 Hz, *J* = 4.0 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1 H, H12), 3.93 (s, 3 H, H_{OMe}), 3.64 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H, OH), 3.62 (dq, *J* = 9.4 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H13), 3.14 (A part of ABX system, *J* = 13.1 Hz, 1.7 Hz, 1 H, H10A), 2.59 (B part of ABX system, *J* = 13.1 Hz, *J* = 10.9 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1 H, H10B), 1.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 h, H14); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 208.2 (C11), 156.1 (C1), 154.9 (C5), 129.4 (C4), 127.7 (C4a), 15.2 (C7), 123.2 (C3), 123.1 (C8a), 115.2 (C8), 106.8 (C6), 104.2 (C2), 79.6 (C13), 79.0 (C12), 78.5 (C9), 55.7 (C_{OMe}), 55.2 (C_{OMe}), 50.2 (C10), 19.5 (C14); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₈H₂₀O₅Na [M + Na]⁺ 339.1203, found 339.1198.



325

(((2*S*,3*R*,4*S*)-2-methyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran-3,4-diyl)bis(oxy))bis(trimethylsilane) (325).

To a solution of commercial peracetylated *L*-fucal (2.0 g, 9.3 mmol) in MeOH (50 mL) was added a 1M solution of MeONa in MeOH (2.0 mL). The mixture was stirred at r.t. until TLC analysis shows a complete disparition of starting glycal (18 h). Dry ice was then added to trap MeONa. The crude mixture was concentrated under vacuum and directly used in the next step. To a suspension of deprotected fucal in dry DCM (20 mL) was added Et₃N (7.8 mL, 56.0 mmol) and TMSCl (3.53 mL, 28.0 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was warmed up to r.t. and stirred for 18h. The reaction was then quenched with the addition of cold NaHCO₃ sat. solution, extracted with DCM, dried with Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The product appeared unstable but can be purified rapidly over silica gel (PE/EtOAc). Analyses are in accordance with literature. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.28 (dd, *J* = 6.4 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1 H, H1), 4.50 (d tapp., *J* = 6.4 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1 H, H2), 4.40 (ddt app., *J* = 4.0 Hz, *J* = 1.9 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1 H, H3), 4.00 (br q, *J* = 6.7 Hz, 1 H, H5), 3.60 (m, 1 H, H4), 1.3 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, H6), 0.16 (s, 9 H, H_{TMS}), 0.14 (s, 3 H, H_{TMS}).



326

(2*S*,3*R*,6*R*)-3-hydroxy-6-(2-methoxyphenyl)-2-methyldihydro-2*H*-pyran-4(3*H*)-one (325).

To a mixture of **325** (0.840 g, 3.06 mmol) and *o*-iodoanisole (0.858 g, 3.67 mmol) in ACN was added Pd(TFA)₂ (0.152 g, 0.46 mmol), PPh₃ (0.241 g, 0.92 mmol) and Ag₂CO₃ (1.69 g, 6.12 mmol). The reaction was stirred at 55 °C for 18 h. The reaction mixture was then filtered over celite and concentrated under vacuum. The crude product was dissolved in DCM and washed with HCl (0.01M) solution. The product was finally extracted with DCM, dried over Na₂SO₄, concentrated under vacuum and purified by flash chromatography to afford **326** (296 mg, 41%) as a colourless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (br. dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1 H, H9), ddd (*J* = 8.5 Hz, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1 H, H10), 7.02 (dt app., *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1 H, H8), 6.87 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1 H, H11), 5.30 (X part of ABX system, ν = 11.0 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1 H, H1), 4.80 (quint. app., *J* = 7.0 Hz, 1 H, H5), 4.57 (ddd, *J* = 7.0 Hz, *J* = 4.4 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1 H, H4), 3.82 (s, 3 H, H_{OMe}), 3.61 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H, OH), 2.90 (A part of ABX system, *J* = 13.7 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1 H, H2A), 2.55 (B part of ABX system, *J* = 13.7 Hz, *J* = 11.0 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1 H, H2B), 1.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, H6), HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₃H₁₆O₄Na [M + Na]⁺ 236.1049, found 339.236.1044.

Bibliographie

- 1 (a) E. Bokor, S. Kun, D. Goyard, M. Tóth, J.-P. Praly, S. Vidal, L. Somsák, *Chem. Rev.* **2016**, *117*, 1687-1764. (b) Y. Yang, B. Yu, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 12281-12356. (c) K. Kitamura, Y. Ando, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 1495-1598. (d) T. Nishikawa, M. Adachi, M. Isobe, in *Glycoscience, Vol. 1*, 2nd Ed. (Eds : B. O. Fraser-Reid, K. Tatsuta, J. Thiem), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2008**, 755-811
- 2 a) D. J. Chambers, G. R. Evans, A. J. Fairbanks, *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 45-49.
b) F. K. Griffin, P. V. Murphy, D. E. Paterson, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *3*
T. Matsumoto, M. Katsuki, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 833-836
- 4 J. A. Mahling, R. R. Schmidt, *Synthesis* **1993**, 325-328
- 5 (a) G. A. Kraus, M. T. Molina, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 752-753. (b) S. Czernecki, G. Ville, *J. Org. Chem* **1989**, *54*, 610-612
- 6 V. Bellosta, S. Czernecki, *J. Chem. Soc. Chem.* **1989**, 199-200
- 7 S. W. Roberts, J. D. Rainier, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1141-1143
- 8 D. A. Evans, B. W. Trotter, P. J. Coleman, B. Côté, L. C. Dias, H. A. Rajapakse, A. N. Tyler, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8671-8674
- 9 J. M. Cox, J. D. Rainier, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2707-2710
- 10 R. D. Little, J. D. Parrish, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1439-1443
- 11 P. Wipf, J. G. Pierce, N. Zhuang, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 483-485
- 12 S. Wagschal, J. Guilbaud, P. Rabet, V. Farina, S. Lemaire, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9328-9335
- 13 D. E. Bergstrom, J. L. Ruth, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1587-1589
- 14 P. Merino, T. Tejero, E. Marca, F. Gomollón-Bel, I. Delso, R. Matute, *Heterocycles* **2012**, *86*, 791-820
- 15 J. C-Y. Cheng, G. D. Daves, Jr., *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3083-3090
- 16 K. Parkan. R. Pohl. M. Kotora, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4414-4419
- 17 T. Kikuchi, J. Takagi, H. Isou ; T. Ishiyama, N. Miyaura, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 2082-2090
- 18 S. Hannessian, M. Martin, R. C. Desai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 926-927
- 19 J. Hartung, B. J. D. Wright, S. J. Danishefsky, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8731-8736
- 20 M. A. Tius, X.-Q. Gu, J. Gomez-Galeno, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8188-8189
- 21 M. A. Tius, J. Gomez-Galeno, X.-Q. Gu, J. H. Zaidi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5775-5783
- 22 K. C. Nicolaou, G.-Q. Shi, J. L. Gunzner, P. Gärtner, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5467-5468
- 23 C. Barber, K. Jarowicki, P. Kocienski, *Synthesis* **1991**, 197-198
- 24 (a) K. Wellington, S. A. Benner, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2006**, *25*, 1309-1333. (b) K. L. M. Hoang, W.L. Leng, Y.-J. Tan, X.-W. Liu in *Selective Glycosylations: Synthetic Methods and Catalysts* (Eds : C. S. Bennett), Wiley-VCH, **2017**, 137-153

- 25 H.-H. Li, X.-S. Ye, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3855-3861
- 26 D.-C. Xiong, L.-H. Zhang, X.-S. Ye, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1709-1712
- 27 M.-K. Zhu, J.-F. Zhao, T.-P. Loh, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6308-6311
- 28 Y. Bai, L. M. H. Kim, H. Liao, X.-W. Liu, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8821-8825
- 29 J. Hartung, B. J. D. Wright, S. J. Danishefsky, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8731-8736
- 30 G. Yang, J. Schmieg, M. Tsuji, R. W. Franck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3818-3822
- 31 H. Erdmann, *Liebigs Ann.* **1888**, 306-366
- 32 M. Morales-Chamorro, O. Cortezano-Arellano, A. Cordero-Vargas, *Synthesis* **2016**, *48*, 4555-4563
- 33 K. A. Parker, W. Chang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3891-3893
- 34 (a) J. A. Marshall, Z.-H. Lu, B. A. Johns, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 817-823. (b) J. A. Marshall, C. M. Grant, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8214-8219
- 35 (a) P. Vaelis, B. L. Johnson, *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 1775-1778. (b) A. Solladié-Cavallo, F. Bonne, *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, *7*, 171-174
- 36 L. Somsák, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 81-135.
- 37 Les réactifs ainsi que le protocole ayant été validé préalablement sur un substrat modèle (galactal 3,6-di-OTIPS, 4-OMOM). Le rendement de réaction sur ce modèle étant de 65%.
- 38 (a) H. Imameh, P. Quayle, M. Voaden, J. Conway, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 543-546. (b) R. W. Friesen, L. A. Trimble, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1162-1168.
- 39 a) J. C.-Y. Cheng, G. D. Daves, Jr., *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3083-3090. b) R. N. Farr, R. A. Outten, J. C.-Y. Cheng, G. D. Daves, Jr., *Organometallics* **1990**, *9*, 3151-3156. c) R. Benhaddou, S. Czernecki, G. Ville, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4612-4616. d) M. Lei, L. Gao, J.-S. Yang, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5135-5138. e) S. Xiang, S. Cai, X.-W. Liu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4608-4611. f) Y. Bai, L. M. H. Kim, H. Liao, X.-W. Liu, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8821-8825. g) A. K. Kusunuru, S. K. Yousuf, M. Tatina, D. Mukherjee, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 459-462. h) S. Tang, Q. Zheng, D.-C. Xiong, S. Jiang, Q. Li, X.-S. Ye *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3079-3082. i) A. K. Singh, J. Kandasamy *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 10.1039/C8OB01393D
- 40 a) W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 2-7. b) M. Larhed, A. Hallberg in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, (Eds: E.-I. Negishi, A. de Meijere) Wiley-VCH, New York, **2012**, 1133-1178.
- 41 a) M. Catellani, M. C. Fagnola, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2421-2422. b) M. Catellani, F. Frignani, A. Rangoni, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 119-122. c) D. I. Chai, P. Thansandote, M. Lautens, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8175-8188. d) J. Ye, M. Lautens, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 863-870 e) N. Della Ca', M. Fontana, E. Motti, M. Catellani, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1389-1400
- 42 a) J. Cámpora, E. Gutiérrez-Puebla, J. A. López, A. Monge, P. Palma, D. del Río, E. Carmona, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3641-3644. b) Y. Terao, H. Wakui, T. Satoh,

- M. Miura, M. Nomura, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10407-10408. c) T. Nishimura, H. Araki, Y. Maeda, S. Uemura, *Org. Lett.* **2003**, 2997-2999. d) J. R. Bour, J. C. Green, V. J. Winton, J. B. Johnson, *J. Org. Chem.* **2012**, *78*, 1665-1669. e) A. R. Zhugralin, I. J. Kobylanski, P. Chen, *Organometallics* **2015**, *34*, 1301-1306.
- 43 *CYLview*, 1.0b; Legault, C. Y., Université de Sherbrooke, **2009**
(<http://www.cylview.org>)
- 44 J. Hay, W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 299-310.
- 45 a) A. Nowacki, B. Liberek, *Carbohydr. Res.* **2018**, *462*, 13-27. b) J. Thiem, P. Ossowski, *J. Carbohydr. Chem.* **1984**, *3*, 287-313.
- 46 a) S. T. Henriksen, P.-O. Norrby, P. Kaukoranta, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10414-10421. b) I. Ambrogio, G. Fabritzi, S. Cacchi, T. S. Henriksen, P. Fristrup, D. Tanner, P.-O. Norrby, *Organometallics* **2008**, *27*, 3187-3195. c) T. S. Henriksen, D. Tanner, S. Cacchi, P.-O. Norrby, *Organometallics* **2009**, *28*, 6201-6205
- 47 A. H. M. de Vries, F. J. Parlevliet, L. Schmieder-van de Vondervoort, J. H. M. Mommers, H. J. W. Henderickx, M. A. M. Walet, J. G. de Vries, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 996-1002
- 48 W. A. Herrmann, C. Brossmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844-1848
- 49 A. J. Pihko, K. C. Nicolaou, A. M. P. Koskinen, *Tetrahedron, Asymmetry* **2001**, *12*, 937-942
- 50 X. Yang, B. Fu, B. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12433-12435
- 51 T. Fujiwara, M. Hayashi, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 9161-9163
- 52 E. E. Englund, *Thèse de Doctorat*, Université de Pittsburgh, **2008**.
- 53 J. Zeng, G. Sun, W. Yao, Y. Zhu, R. Wang, L. Cai, K. Liu, Q. Zhang, X.-W. Liu, Q. Wan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5227-5231
- 54 J. Hay, W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 299-310.
- 55 C. Bäcktorp, P.-O. Norrby, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 11308-11314
- 56 Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2013**.

CHAPITRE V - AMENAGEMENTS FONCTIONNELS DES UNITES GLYCOSIDIQUES

L'un des avantages majeurs issu de la stratégie développée par réaction de Heck est la possibilité de fonctionnaliser post-couplage les motifs précurseurs des sous-unités aminosucre grâce au motif cétonique obtenu. Ainsi, en analysant la structure des unités glycosidiques présentes sur la kidamycine, il est assez facile d'imaginer la séquence réactionnelle (**Figure 46**) à développer pour aménager chacun des cycles angolosamine et vancosamine à partir des produits de glycosylation.

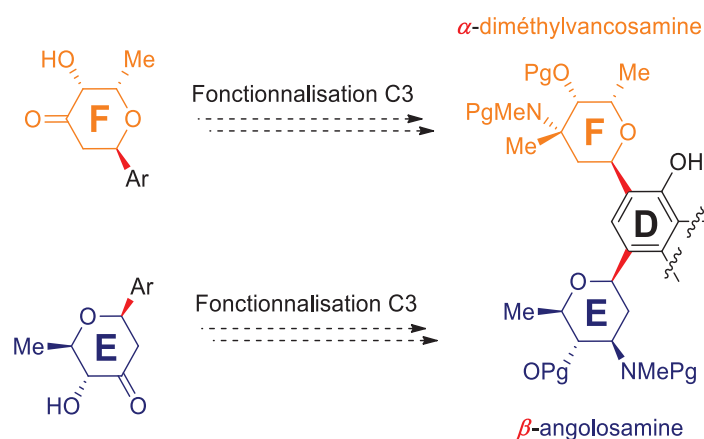


Figure 46. - Aménagements fonctionnels en C3 des précurseurs angolosamine et diméthylvancosamine.

Concernant l'aménagement de l'angolosamine (cycle E), l'objectif est de transformer la cétone en groupement amino, dans une configuration relative *trans* par rapport à la fonction hydroxyle vicinale. Pour ce qui est de la vancosamine (cycle F), l'objectif est de former un centre quaternaire « méthyl-amino » à partir du motif cétonique, avec le groupement azoté dans une configuration relative *cis* par rapport à la fonction hydroxyle vicinale.

1) Aménagement de l'angolosamine

La transformation d'une cétone en amine est une transformation bien connue en chimie organique. Dans le cas de l'aménagement de l'angolosamine, trois voies de synthèse peuvent être envisagées. La première voie de synthèse la plus directe, consiste à transformer en une seule étape le groupement carbonyle en amine par réaction d'amination réductrice. Les deux autres voies de synthèse sont des méthodes moins directes, effectuées en 2 étapes. Ces deux approches sont basées sur l'ordre suivant lequel les réactions d'introduction de l'atome d'azote et de réduction sont effectuées. Les réactions envisagées mettant en jeu des réactifs chiraux et cycliques (donc contraints), il est facilement imaginable qu'un bon contrôle stéréochimique ait lieu (**Figure 47**).

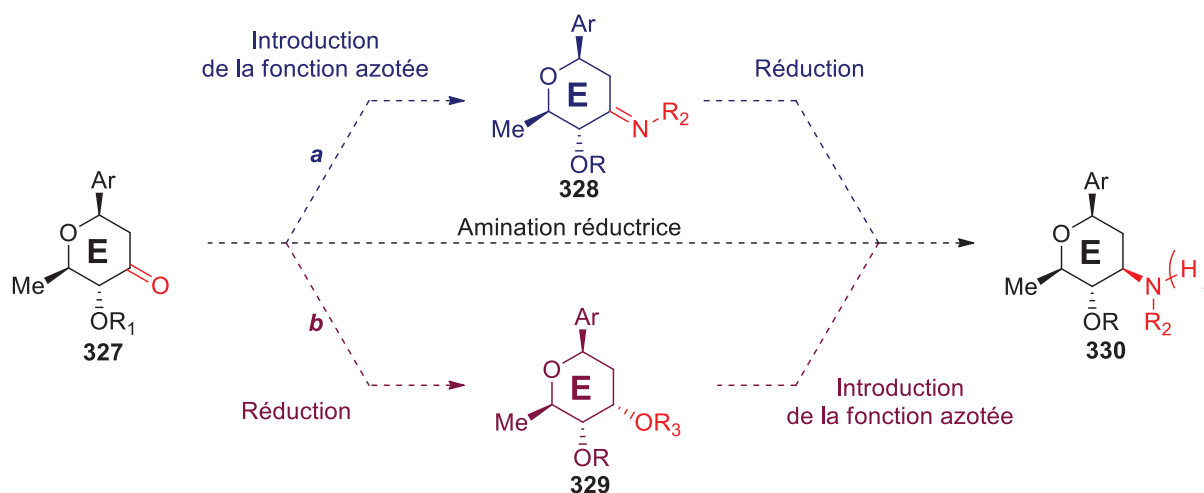


Figure 47. - Aménagement de l'angolosamine

Ainsi, la fonction azotée peut être introduite dans un premier temps à partir de la fonction cétone. L'espèce intermédiaire (imine, oxime voire iminium ou oximinium) pourra alors être réduite stéréosélectivement pour former l'espèce désirée **330**. Le challenge de cette approche réside dans le contrôle de la réaction de réduction en faveur du diastéréomère *trans* désiré. La seconde approche suit le chemin inverse, la première étape étant la réduction de la cétone en alcool. Cette étape de réduction devra elle aussi être hautement stéréocontrôlée afin de former le diastéréoisomère *cis* désiré. Le centre carbinolique stéréogène ainsi obtenu pourra ensuite être inversé par une réaction de type Mitsunobu afin d'introduire un groupement azoté avec la bonne stéréochimie. Ces deux voies de synthèse sont complémentaires dans le sens où l'étape de réduction, qu'elle soit effectuée sur une liaison C=O (**327**) ou une liaison C=N (**328**) devrait, dans des conditions similaires, induire la même stéréochimie en C3. Ainsi, que cette réduction se déroule en *syn* ou *anti* par rapport à l'alcool vicinal, l'une ou l'autre des approches devrait conduire au produit désiré.

Des essais d'amination réductrice directe ont tout d'abord été entrepris (*Schéma 71*).

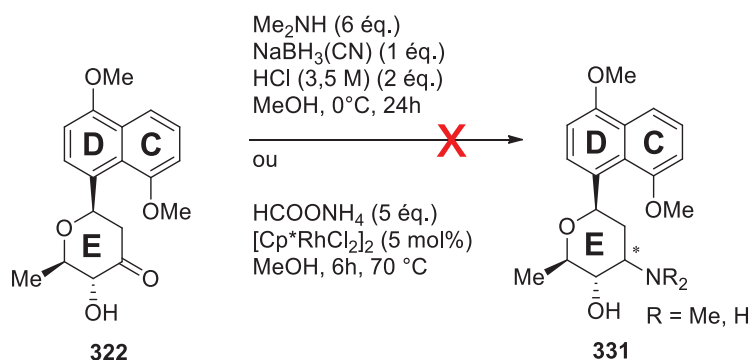


Schéma 71. - Amination réductrice directe de **322**

En suivant les procédures décrites dans la littérature^{1,2} les tentatives d'amination réductrice directe du produit **322** ont conduit soit à une récupération du réactif de départ, soit à la dégradation de ce dernier (en augmentant la température de réaction) sans obtenir de produit désiré **331**. Cette approche a donc été mise de côté rapidement au profit d'une approche indirecte, afin d'isoler les différents intermédiaires de synthèse et d'avoir un meilleur contrôle sur la séquence réactionnelle.

La voie indirecte « a » amination/réduction (**Figure 47**) a alors été étudiée en premier lieu. Des problèmes ayant été rencontrés lors de l'amination réductrice et afin d'optimiser l'introduction de la fonction azotée, nous avons privilégié le passage par une oxime. En effet, la formation d'oxime à partir d'une cétone et d'hydroxylamine est facilitée par la présence de l'atome d'oxygène électrodonneur en α de l'atome d'azote. L'addition sur la liaison C=O devrait donc être plus facile qu'avec une simple amine. De plus, la réduction d'oximes sur des dérivés de sucres est bien connue dans la littérature.³ La synthèse de l'oxime précurseur de l'angolosamine a donc été effectuée sur le produit de couplage **322** (**Schéma 72**).

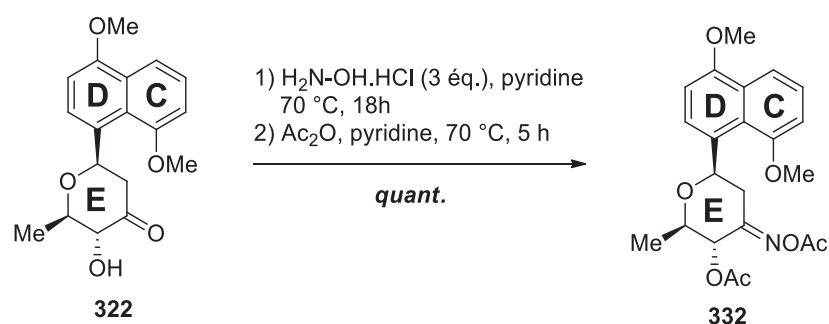


Schéma 72 - Formation de l'oxime précurseur de l'angolosamine.

L'hydroxycétone **322** est ainsi traitée par le sel d'hydroxylamonium pour former l'oxime correspondante, qui est directement transformée sous forme de diacétate pour former **332** avec un rendement quantitatif sur les deux étapes de synthèse. Comme l'ont montré les travaux de Kawase *et al.*, cette bis-acétylation est nécessaire à la réduction efficace du motif oxime dans des conditions douces.⁴ Un cliché de diffraction des rayons X a pu confirmer la structure de l'oxime et apporte une preuve supplémentaire à la RMN concernant la stéréochimie en position anomérique fixée à l'issue du couplage de Heck.

¹ B. Wunsch, M. Zott, G. Höfner, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1225-1230

² M. Kitamura, D. Lee, S. Hayashi, S. Tanaka, M. Yoshimura, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8685-8687.

³ I. Pelyvás, A. Hasegawa, R. L. Whistler, *Carbohydr. Res.* **1986**, 146, 193-203

⁴ M. Kawase, Y. Kikugawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 643-645

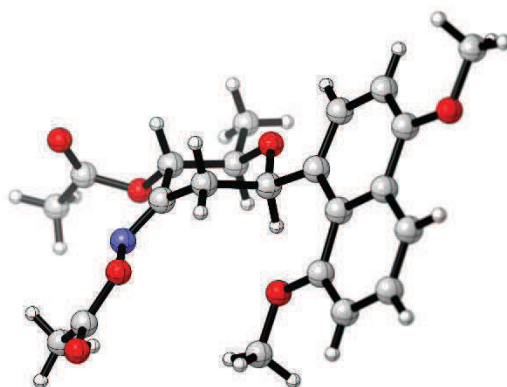


Figure 48 - Structure cristalline de l'oxime **332** obtenue par diffraction des rayons X.

L'oxime ainsi obtenue, l'étape de réduction a pu être étudiée. Les résultats sont présentés ci-dessous (*Schéma 73* et *Tableau 9*).

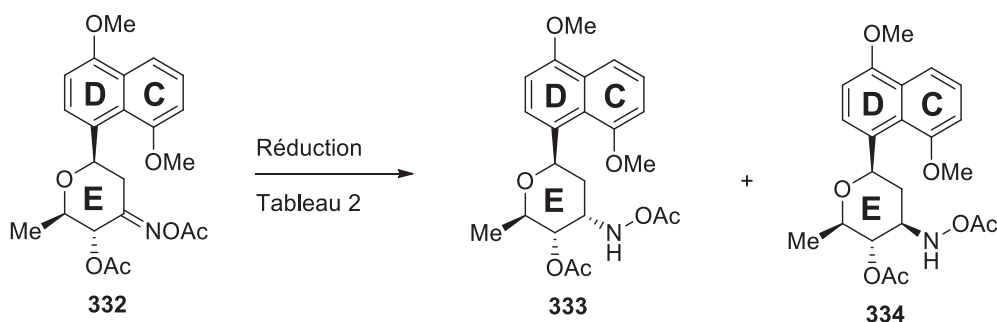


Schéma 73 - Réduction de l'oxime en angolosamine

Tableau 10 - Réduction de l'oxime en angolosamine

Entrée	Réducteur (équiv.)	Additifs (équiv.)	Solvant	Température (°C)	temps (h)	Conversion (RMN, %)	Ratio 332 : 334
1	NaBH ₃ CN (4,0)	AcOH (10,0)	DCM/MeOH (1/1)	20	3	50	2 : 1
2	BH ₃ .pyr (4,5)	HCl 10%. (3 mL / mmol 41)	EtOH	Addition à 0°C puis 20 °C	0.25	15	1 : 2,5
3	BH ₃ .pyr (4,5)	HCl 10%. (3 mL / mmol 41)	EtOH	Addition à 0°C puis 20 °C	6	70	1 : 1

En utilisant le cyanoborohydrure de sodium (entrée 1) le produit est converti à 50% au bout de 3 heures en un mélange des deux diastéréoisomères. Ces deux diastéréoisomères sont isolables et identifiable par RMN (*Figure 49*).

plateforme naphthalénique équipée d'une unité angolosamine protégée **334** où toutes les fonctions chimiques sont présentes avec la stéréochimie requise.

La voie indirecte « *b* » réduction/inversion (**Figure 47**) apparaît comme une alternative possible et pourrait résoudre le problème de diastéréosélectivité rencontré pour la réduction de l'oxime. Cette idée n'a pas encore pu être développée mais l'inversion du centre en C3 a été décrite par McDonald sur des structures proches⁷ (**Figure 74**).

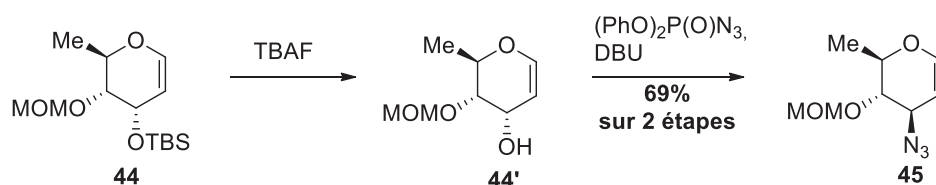


Schéma 74 : Préparation d'un précurseur de l'angolosamine (McDonald *et al.*)⁷

2) Aménagement de la vancosamine

L'introduction d'un centre quaternaire sur une molécule fonctionnalisée peut s'avérer être une transformation assez complexe. Encore une fois, plusieurs voies de synthèse sont envisageables à partir du précurseur cétonique, très modulable.

a) Bibliographie

La première voie, qui est la plus utilisée, passe également par la formation d'une oxime comme précurseur⁸ (**Figure 75**).

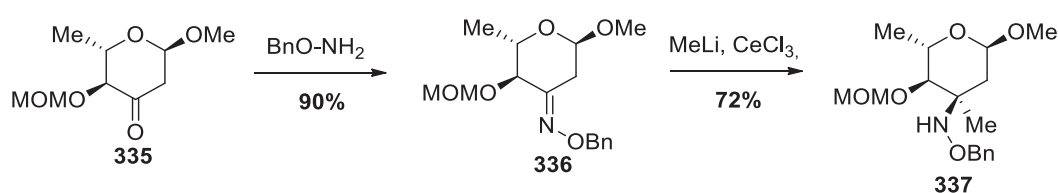


Schéma 75 : Addition de méthylcérium sur une oxime (Rodriguez *et al.*)⁸

Dans ces conditions, l'équipe de Rodriguez a pu créer le centre quaternaire par addition de méthylcérium préparé *in situ*. La préparation de cette espèce organométallique est délicate et nécessite notamment de bien sécher le chlorure de cérium à 140 °C sous vide.⁹ K. Suzuki a également utilisé cette méthode pour quaternariser le centre en C3 de la vancosamine lors de sa synthèse de la saptomycine. (*cf.* chapitre 2)

⁷ Z. Fei, F E. McDonald, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3547-3550

⁸ T. Cañeque, F. Gomes, T. T. Mai, G. Maetri, M. Malacria, R. Rodriguez, *Nat. Chem.* **2015**, 7, 744-751

⁹ T. Imamoto, T. Kusumoto, Y. Tawarayama, Y. Sugiura, T Mita, Y. Hatanaka, M. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3904-3912

Une seconde approche, rapportée récemment par Zeng *et al.*, peut être développée en passant par un dioxyde d'oxathiazole obtenu en 2 étapes à partir de la cétone¹⁰ (*Schéma 76*).

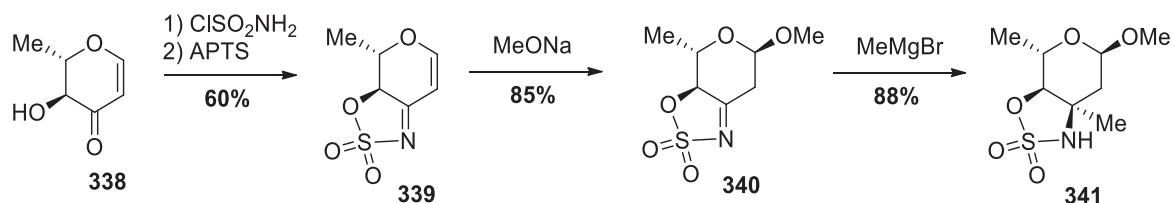


Schéma 76 - Addition de méthylmagnésium sur un oxathiazole. (Zeng *et al.*)¹⁰

Par cette approche, l'oxathiazole cyclique guide la stéréochimie lors de l'étape d'addition. Ainsi le MeMgBr s'additionne sur la face opposée à l'atome d'oxygène en C4, ce qui permet d'accéder à la stéréochimie relative désirée pour la vancosamine.

L'hydroxyle en C4 peut également guider la formation du centre quaternaire désiré en suivant une voie de synthèse passant par un *exo*-alcène¹¹ (*Schéma 77*).

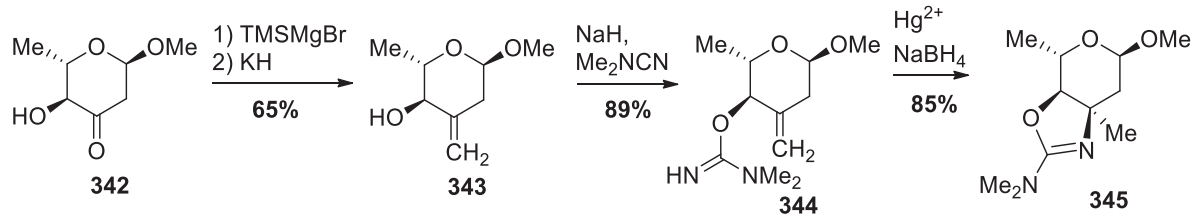


Schéma 77 - Formation du centre quaternaire par un *exo*-alcène. (Giuliano *et al.*)¹¹

Ainsi, la cétone est traitée par un réactif de Grignard silylé pour former le silanol correspondant qui est transformé en alcène par réaction d'oléfination de Peterson. Le groupement amino est introduit en traitant l'alcool par le diméthylcyanamide et l'intermédiaire **344** cyclise en présence de sel mercurique pour former le centre quaternaire désiré. L'hétérocycle est ensuite coupé dans des conditions basiques pour libérer l'aminoalcool correspondant.

Une autre alternative décrite dans la littérature pour obtenir le centre quaternaire désiré passe par la formation d'une spiro-aziridine (*Schéma 78*).¹²

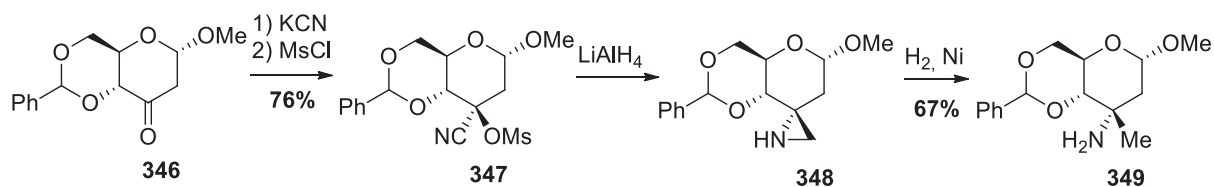


Schéma 78 - Formation du centre quaternaire par une spiro-aziridine. (Bourgeois *et al.*)¹²

¹⁰ J. Zeng, G. Sun, W. Yao, Y. Zhu, R. Wang, L. Cai, K. Liu, Q. Zhang, X.-W. Liu, Q. Wan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5227-5231

¹¹ (a) R. M. Giuliano, *Carbohydr. Res.* **1984**, *131*, 341-345. (b) R. M. Giuliano, T. W. Deisenroth, *Carbohydr. Res.* **1986**, *158*, 249-252.

¹² (a) J. M. Bourgeois, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 2114-2124. (b) T. T. Thang, F. Winternitz, *J. C. S. Chem. Comm.* **1979**, 153-154.

La cétone est d'abord convertie en cyanhydrine mésylée avec un rendement global de 76% sur 2 étapes. Par attaque nucléophile du cyanure de potassium puis traitement par le chlorure de mésyle, la cyanhydrine O-mésylée est formée et est ensuite cyclisée en conditions réductrices pour former la spiro-aziridine **348**. Bien que la structure semble très contrainte pour un mécanisme de type S_N2 , l'aziridine est formée avec un total stéréocontrôle (par inversion de Walden). Une étape de réduction permet ensuite de couper l'aziridine et de former le centre quaternaire aminométhylé de bonne configuration relative *cis* par rapport à la fonction oxygénée adjacente.

Ainsi, de nombreuses stratégies peuvent permettre d'accéder au centre quaternaire désiré en C3 de la vancosamine, avec un bon contrôle de la stéréochimie.

b) Résultats

La première voie étudiée a été l'addition de méthylcérium sur l'oxime O-benzylée **351** issue de l'aryl-C-glycoside modèle **350** précurseur de la vancosamine (*Schéma 79*).

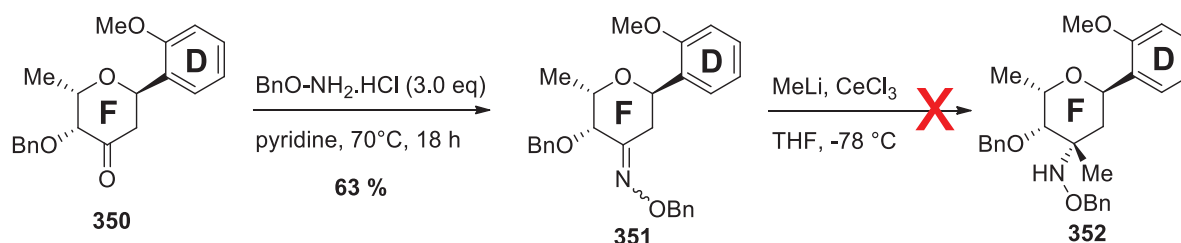


Schéma 79 - Addition de méthylcérium sur un précurseur de la vancosamine

La formation de l'oxime à partir du produit de couplage de Heck **350** a été effectuée en présence du chlorure d'hydroxylammonium O-benzylé, dans la pyridine, avec un rendement de 63%. Malgré de nombreuses tentatives, il n'a jamais été possible d'obtenir le produit d'addition sur cette oxime, et ce malgré de nombreux paramètres réactionnels évalués. Ni la source de chlorure de cérium (commercial anhydre, commercial anhydre séché selon la procédure d'Imamoto⁹, CeCl₃.7H₂O séché), ni la source de méthyllithium (en solution dans l'heptane, dans l'éther diéthylique, stabilisé par LiBr ou non) n'ont eu d'influence sur le cours de la réaction et, dans chaque cas, uniquement le produit de départ a été récupéré en fin de synthèse. L'utilisation des systèmes suivants : (LaCl₃, MeLi), MeMgBr ou AlMe₃ ont également conduit à la récupération du produit de départ. L'utilisation de MeLi (plus basique) s'accompagne d'une ouverture du cycle pyranique par déprotonation en α de l'oxime puis ouverture. Afin d'évaluer l'influence de la gêne stérique, le groupement OBn en position C4 a été remplacé par un groupement OMOM et le groupement benzyloxy de l'oxime remplacé par un méthoxy mais l'addition n'a pas non plus été couronnée de succès. Les raisons pour lesquelles cette réaction ne fonctionne pas dans ce cas ne sont pas très claires. Il est possible que les configurations (différentes de celles décrites dans la littérature) ainsi que la liaison anomérique particulière (aryl-C-glycoside) induisent une réactivité particulière pour cette oxime. Devant le manque de réussite, cette stratégie a été écartée.

La seconde stratégie développée est celle faisant intervenir l'oxathiazole (*Schéma 80*).

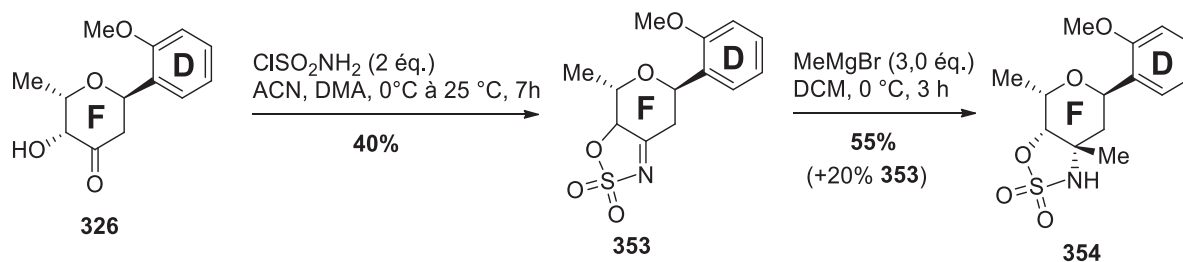


Schéma 80 - Addition de MeMgBr sur l'oxathiazole précurseur de la vancosamine

Afin d'effectuer la première étape de cette synthèse, il faut préparer le chlorure de sulfamoyle. Ce dernier peut être préparé simplement à partir d'un mélange équimolaire d'acide formique et de l'isocyanate de chlorosulfonyle mélangés à 0 °C sans solvant. Préparé dans ces conditions, le chlorure de sulfamoyle peut être utilisé directement sans traitement ni purification et stocké au congélateur plusieurs semaines. Ainsi, en suivant strictement le protocole décrit, l'oxathiazole **353** a été obtenu avec un rendement de 40%. Cependant, nous avons montré que dans notre cas il n'est pas nécessaire de traiter l'éther de sulfamoyle en milieu acide pour observer la cyclisation de celui-ci. En présence de MeMgBr, la méthylation s'effectue proprement avec un parfait contrôle de la stéréochimie pour former le centre quaternaire désiré avec un rendement de 55% (avec 20% de produit de départ récupéré).

Ainsi, un précurseur très avancé d'une aryl-C-vancosamine modèle a été préparé dans des conditions qui pourraient être appliquées à un substrat plus évolué de type naphthalénique iodé et *mono*-glycosylé en position 8.

Par cette stratégie il a donc été possible de fonctionnaliser convenablement les deux fonctions cétones produites en C3 lors des couplages de Heck (**Figure 50**) ceci préfigurant un accès aux unités angolosamine et *N,N*-diméthylvancosamine.

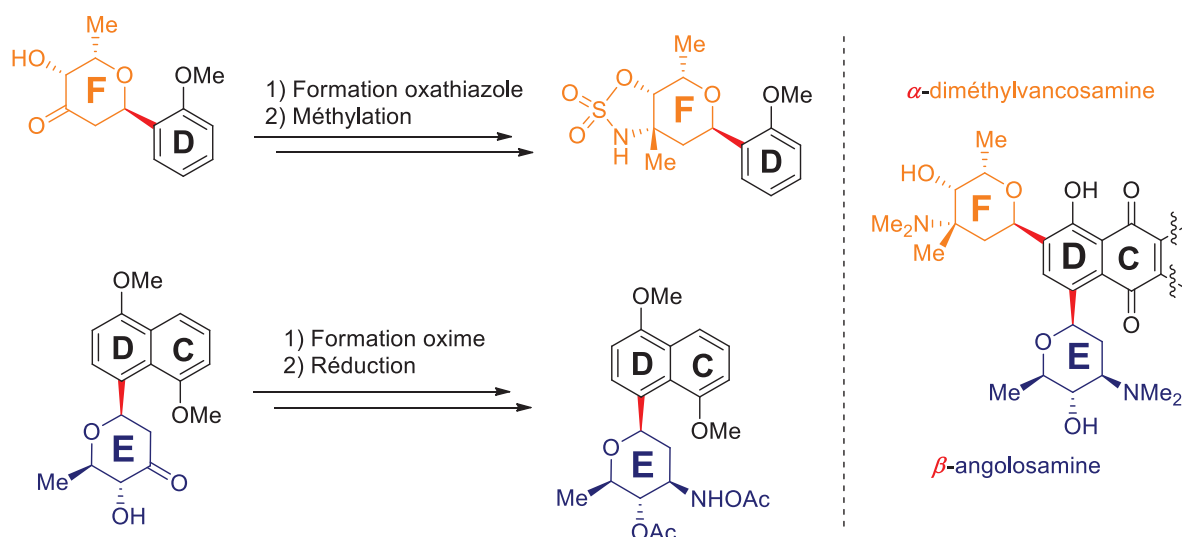
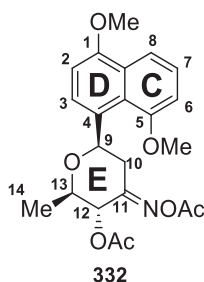
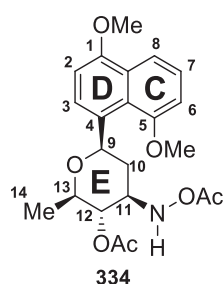
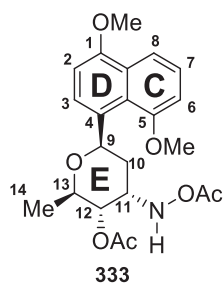


Figure 50 - Aménagement post-Heck des motifs glycosidiques de la kidamycine

3) Partie expérimentale



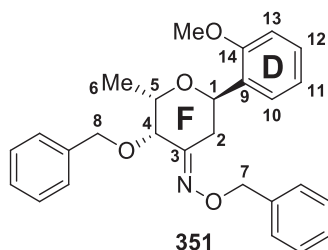
(2*R*,3*S*,6*R*)-4-(acetoximino)-6-(4,8-dimethoxynaphthalen-1-yl)-2-methyltetrahydro-2*H*-pyran-3-yl acetate (332). Hydroxyketone **322** (45 mg, 0.14 mmol) was dissolved in pyridine at room temperature. Hydroxylamine hydrochloride (30 mg, 0.43 mmol) was then added and the resulting mixture was stirred at 70 °C for 18 h. The reaction was cooled down to room temperature, Ac₂O (0,25 mL, 2.8 mmol) was added and the mixture was heated to 70 °C for 5 h. The reaction was quenched with the addition of NaHCO₃ sat. solution, the crude product was extracted with DCM, dried over Na₂SO₄ concentrated under vacuum and purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc) to afford **332** (58 mg, quantitative yield) as white crystals. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1 H, H8), 7.77 br. d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, H3), 7.38 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1 H, H7), 6.90 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1 H, H6), 6.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, H2), 5.75 (X part of ABX system, *J* = 10.8 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H9), 5.21 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H, H12), 3.99 (s, 3 H, H_{OMe}), 3.99 (dq, *J* = 9.3 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1 H, H13), 3.91 (A part of ABX system, *J* = 14.1 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H10A), 3.90 (s, 3 H, H_{OMe}), 2.24 (s, 3H, H_{OAc}), 2.17 (s, 3 H, H_{OAc}), 2.06 (B part of ABX system, *J* = 14.1 Hz, *J* = 10.8 Hz, 1 H, H10B), 1.45 (d, *J* = 6.1 Hz, 3 H, H14) ; ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 170.0 (C12'=O), 168.9 (C11'=O), 161.1 (C11), 156.1 (C5), 154.9 (C1), 129.3 (C4a), 127.6 (C8a), 125.1 (C7), 123.1 (C3), 115.3 (C8), 106.6 (C6), 104.3 (C2), 77.0 (C9), 76.5 (C13), 73.4 (C12), 55.7 (C_{OMe}), 55.1 (C_{OMe}), 37.3 (C2), 20.7 (C_{Me, Ac}), 19.8 (C_{Me, Ac}), 18.9 (C14) ; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₂H₂₅NO₇Na [M + Na]⁺ 438.1523, found 438.1523.



(2*R*,3*S*,4*S*,6*R*)-4-(acetoxamino)-6-(4,8-dimethoxynaphthalen-1-yl)-2-methyltetrahydro-2*H*-pyran-3-yl acetate (333) and **(2*R*,3*S*,4*R*,6*R*)-4-(acetoxamino)-6-(4,8-dimethoxynaphthalen-1-yl)-2-methyltetrahydro-2*H*-pyran-3-yl acetate (334).** To a solution of O-acyloxime **332** (58 mg, 0.14 mmol) and pyridine-borane (0,42 mmol) in ethanol at 0 °C, was added 10% aqueous HCl solution (0.5 mL) dropwise. The mixture was heated up to room temperature and stirred for 6 h. The solution was neutralized at 0 °C with NaHCO₃ and extracted with DCM. The crude product was dried over Na₂SO₄, concentrated under vacuum and purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc) to afford **333** (15 mg, 26%) as a white solid ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (br s, 1 H, NH), 7.92 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1 H, H8), 7.76 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 0.5 Hz, 1 H, H3), 7.35 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1 H, H7), 6.90 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1 H, H6), 6.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, H9), 6.18

(X part of ABMX system, $J = 10.5$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H9), 4.79 (dd, $J = 10.1$ Hz, $J = 4.2$ Hz, 1 H, H12), 4.22 (dq, $J = 10.1$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1 H, H13), 3.99 (s, 3 H, H_{OMe}), 3.97 (s, 3 H, H_{OMe}), 3.53 (M part of ABMX system, 1 H, H11), 2.56 (A part of ABMX system, $J = 14.3$ Hz, $J = 3.0$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H10A), 2.19 (s, 3 H, $H_{Me,Ac}$), 2.12 (s, 3 H, $H_{Me,Ac}$), 1.68 (B part of ABMX, $J = 14.3$ Hz, $J = 10.5$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 1 H, H10B), 1.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, H14) ; ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 171.4 (C=O), 170.4 (C=O), 156.6 (C5), 154.4 (C1), 131.2 (C4), 127.5 (C8a), 125.0 (C7), 123.5 (C4a), 123.0 (C3), 115.0 (C8), 106.6 (C6), 104.5 (C2), 75.0 (C12), 72.6 (C9), 70.5 (C13), 57.5 (C11), 55.6 (COMe), 55.1 (COMe), 38.9 (C10), 21.2 (CMe,Ac), 19.5 ($C_{Me,Ac}$), 18.8 (C14) ; HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{22}H_{27}NO_7Na$ $[M + Na]^+$ 440.1680, found 440.1687;

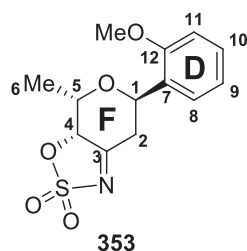
and **334** (15 mg, 26%) as a white solid 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1 H, H8), 7.92 (br s, 1 H, NH), 7.74 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 0.5$ Hz, 1 H, H3), 7.36 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 7.7$ Hz, 1 H, H7), 6.90 (dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1 H, H6), 6.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, H2), 5.71 (X part of ABMX system, $J = 10.7$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1 H, H9), 4.84 (t app., $J = 9.6$ Hz, 1 H, H12), 3.98 (s, 3 H, H_{OMe}), 3.95 (s, 3 H, H_{OMe}), 3.69 (dq, $J = 9.6$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1 H, H13), 335 (M part of ABMX system, $J = 12.1$ Hz, $J = 9.6$ Hz, $J = 4.2$ Hz, 1 H, H11), 2.57 (A part of ABMX system, $J = 13.0$ Hz, $J = 4.2$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1 H, H10A), 2.15 (s, 3 H, $H_{Me,Ac}$), 2.07 (s, 3 H, $H_{Me,Ac}$), 1.69 (B part of ABMX system, $J = 13.0$ Hz, $J = 12.1$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1 H, H10B), 1.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H, H14) ; ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 170.8 (C=O), 170.6 (C=O), 156.3 (C5), 154.5 (C1), 130.1 (C4), 127.7 (C8a), 124.9 (C7), 123.4 (C4a), 123.1 (C3), 115.3 (C8), 106.7 (C6), 104.2 (C2), 77.2 (C9), 75.4 (C13), 72.9 (C12), 62.4 (C11), 55.6 (C_{OMe}), 55.4 (C_{OMe}), 39.1 (C10), 21.1 ($C_{Me,Ac}$), 19.0 ($C_{Me,Ac}$), 18.4 (C14) ; HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{22}H_{27}NO_7Na$ $[M + Na]^+$ 440.1680, found 440.1680;



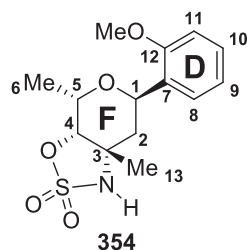
(2S,3S,6R)-3-(benzyloxy)-6-(2-methoxyphenyl)-2-methyldihydro-2H-pyran-4(3H)-one O-benzyl oxime (351) Ketone **350** (100 mg, 0.30 mmol) was dissolved in pyridine at room temperature. *O*-benzylhydroxylamine hydrochloride (196 mg, 1.2 mmol) was then added and the resulting mixture was stirred at 70 °C for 18 h. The reaction was quenched with the addition of aqueous HCl (1.0 M) solution, the crude product was extracted with DCM, dried over Na_2SO_4 concentrated under vacuum and purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc) to afford **351** (81 mg, 63%) as a yellow oil. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.22 (m, 12 H, HAr + H11 + H12), 6.87 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1 H, H13), 6.85 (dt app., $J = 7.4$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1 H, H10), 5.51 (t, $J = 5.9$ Hz, 1 H, H1), 5.24 (A part of AB system, $J = 12.5$ Hz, 1 H, H7A), 5.20 (B part of AB system, $J = 12.5$ Hz, 1 H, H7B), 4.69 (A part of AB system, $J = 12.4$ Hz, 1 H, H8A), 4.40 (B part of AB system, $J = 12.4$ Hz, 1 H, H8B), 3.96 (sq, $J = 6.5$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1 H, H5), 3.82 (s, 3 H, H_{OMe}), 3.80 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H, H4), 2.98 (A part of ABX system, $J = 16.1$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1 H, H2A), 2.91 (B part of ABX system, $J = 16.1$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1 H, H2B), 1.25 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, H6) ; ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 157.2 (C3), 155.2 (C14), 138.2 (C9), 129.4 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 120.3 (C10), 110.9 (C13), 76.1 (C7), 76.0 (C4), 70.7 (C5), 70.1 (C8), 67.0 (C1), 28.4 (C2), 16.3 (C6) ; HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{22}H_{27}NO_7Na$ $[M + Na]^+$ 431.2097, found 431.2092.

ClSO₂NH₂ (sulfamoyl chloride) Formic acid (0.19 mL, 5.0 mmol) was added dropwise to neat chlorosulfonyl chloride isocyanate (0.43 mL, 5.0 mmol). The mixture was stirred under argon for 2 h.

The resulting white solid was dried under vacuum. Crude ClSO₂NH₂ can be stored few weeks under argon, dark and at -20 °C, and used without purification.



(3a*S*,4*S*,6*R*)-6-(2-methoxyphenyl)-4-methyl-3a,4,6,7-tetrahydropyrano[4,3-d][1,2,3]oxathiazole 2,2-dioxide (353) ClSO₂NH₂ (103 mg, 0.90 mmol) was carefully dissolved then stirred in distilled ACN (1 mL) for 1 h at 0 °C then 5 h at room temperature and cooled down again to 0 °C. To this mixture was added hydroxyketone **326** (100 mg, 0.45 mmol) in solution in DMA (0.8M) dropwise. The reaction was stirred at 0 °C for 6 h and quenched by the addition of Et₃N then NaHCO₃ sat. solution. The product was extracted with DCM, dried over Na₂SO₄, concentrated under vacuum and purified by flash chromatography (PE/EtOAc) to afford **353** (40 mg, 35%) as a colourless oil. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.50 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H8), 7.33 (ddd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H10), 7.03 (dt app., *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1 H, H9), 6.90 (dd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1 H, H11), 5.43 (X part of ABX system, *J* = 10.5 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1 H, H1), 4.94 (quint app., *J* = 7.1 Hz, 1 H, H5), 3.86 (s, 3 H, H_{OMe}), 3.33 (A part of ABX system, *J* = 14.0 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1 H, H2A), 2.67 (B part of ABX, *J* = 14.0 Hz, *J* = 10.5 Hz, 1 H, H2B), 1.31 (d, *J* = 7.3 Hz, 3 H, H6) ; ¹³C NMR (300MHz, CDCl₃) δ 181.9 (C3), 155.6 (C12), 129.6 (C9), 127.4 (C7), 125.8 (C8), 121.1 (C10), 110.5 (C11), 84.2 (C4), 73.0 (C1), 66.7 (C5), 55.4 (C_{OMe}), 38.4 (C2), 12.3 (C6) ; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₂H₂₇NO₇Na [M + Na]⁺ 320.0569, found 320.0571.



(3a*S*,4*S*,6*R*,7a*S*)-6-(2-methoxyphenyl)-4,7a-dimethylhexahydropyrano[4,3-d][1,2,3]oxathiazole 2,2-dioxide (354) A solution of **353** (40 mg, 0.13 mmol) in dry DCM (0.2M) was cooled down to 0 °C. MeMgBr (1.0M in THF, 0.39 mL, 0.39 mmol) was added dropwise and the reaction was stirred at 0 °C for 3 h. The reaction was quenched with NaHCO₃ sat solution, extracted with EtOAc, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (PE/EtOAc) to afford **354** (23 mg, 55%) as a colourless oil. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.36 (ddd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.7 Hz, *J* = 0.6 Hz, 1 H, H8), 7.25 (ddd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1 H, H10), 6.98 (dt app., *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1 H, H9), 6.87 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1 H, H11), 5.31 (X part of ABX, *J* = 12.0 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1 H, H1), 4.67 (br s., 1 H, NH), 4.37 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H, H4), 4.20 (dq, *J* = 6.5 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1 H, H5), 3.82 (s, 3 H, H_{OMe}), 2.29 (A part of ABX system, *J* = 15.3 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1 H, H1A), 1.86 (B part of ABX system, *J* = 15.3 Hz, *J* = 12.0 Hz, 1 H, H2B), 1.55 (s, 3 H, H13), 1.42 (d, *J* = 6.5 Hz, H6) ; ¹³C NMR (300MHz, CDCl₃) δ 155.8 (C12), 130.1 (C7), 128.6 (C10), 125.7 (C8), 121.0 (C9), 110.6 (C11), 87.5 (C4), 64.0 (C1), 66.2 (C5), 59.2 (C3), 55.4 (C_{OMe}), 37.8 (C2), 28.0 (C13), 17.2 (C6) ; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₂H₂₇NO₇Na [M + Na]⁺ 336.0882, found 336.0880.

Bibliographie

- 1 B. Wunsch, M. Zott, G. Höfner, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1225-1230
- 2 M. Kitamura, D. Lee, S. Hayashi, S. Tanaka, M. Yoshimura, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8685-8687.
- 3 I. Pelyvás, A. Hasegawa, R. L. Whistler, *Carbohydr. Res.* **1986**, 146, 193-203
- 4 M. Kawase, Y. Kikugawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 643-645
- 5 M. Hornyák, F. Sztaricskai, I. Pelyvás, G. Batta, *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 1787-1792
- 9 T. Imamoto, T. Kusumoto, Y. Tawarayama, Y. Sugiura, T. Mita, Y. Hatanaka, M. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3904-3912
- 10 J. Zeng, G. Sun, W. Yao, Y. Zhu, R. Wang, L. Cai, K. Liu, Q. Zhang, X.-W. Liu, Q. Wan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 5227-5231
- 11 (a) R. M. Giuliano, *Carbohydr. Res.* **1984**, 131, 341-345. (b) R. M. Giuliano, T. W. Deisenroth, *Carbohydr. Res.* **1986**, 158, 249-252.
- 12 (a) J. M. Bourgeois, *Helv. Chim. Acta* **1976**, 59, 2114-2124. (b) T. T. Thang, F. Winternitz, *J. C. S. Chem. Comm.* **1979**, 153-154.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La stratégie développée au sein du projet KidamySyn est basée sur la synthèse du tétracycle ABCD par réaction de Diels-Alder entre un diénoophile *bis*-glycosylé et un diène correctement fonctionnalisé (*Schéma 81*).

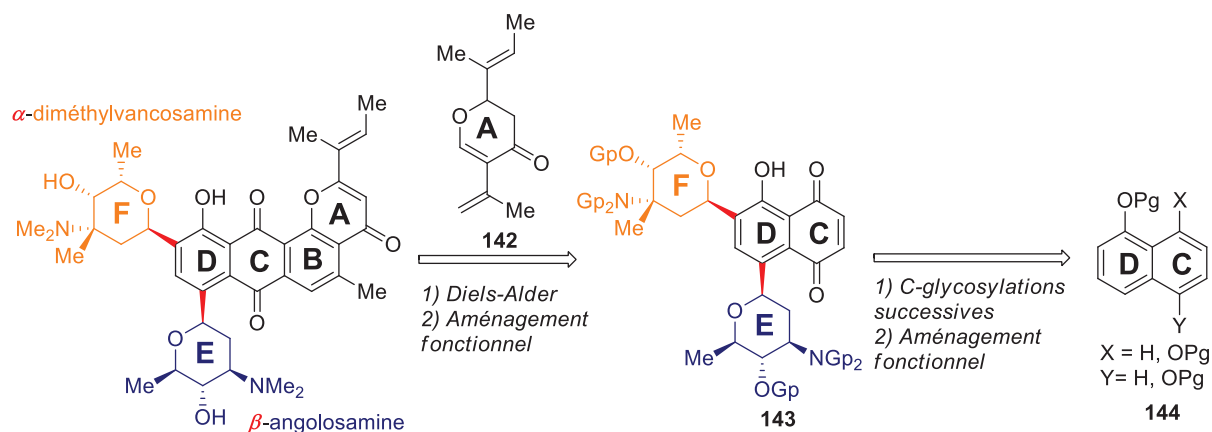


Schéma 81 - Rétrosynthèse de la kidamycine. Stratégie KidamySyn.

Cette stratégie générale a tout d'abord été validée par la synthèse de l'aglycone de la kidamycine (*Schéma 82*).¹

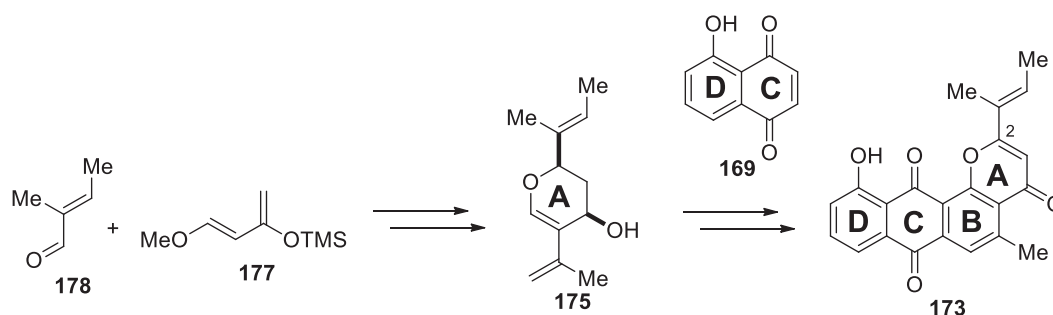


Schéma 82 - Synthèse de la kidamycinone

La kidamycinone **173** a ainsi pu être obtenue en 9 étapes avec un rendement global de 28% et dans des conditions réactionnelles relativement douces qui devraient par la suite être compatibles avec la présence des sous-unités osidiques.

Afin d'introduire les unités glycosidiques sur l'édifice, nous avons ensuite développé une stratégie d'aryl-C-glycosylation par couplage de Mizoroki-Heck entre divers glycols (C3-C5 *syn* et C3-C5 *anti*) et iodoarènes (*Figure 51*).²

¹ T Mabit, A. Siard, M. Pantin, D. Zon, L. Foulgoc, D. Sissouma, A. Guingant, M. Mathé-Allainmat, J. Lebreton, F. Carreaux, G. Dujardin, S. Collet, *J. Org. Chem.* **2017**, 5710-5719

² T. Mabit, A. Siard, F. Legros, S. Guillarme, A. Martel, J. Lebreton, F. Carreaux, G. Dujardin, S. Collet, *Chem. Eur. J.* **2018**, 10.1002/chem.201803674

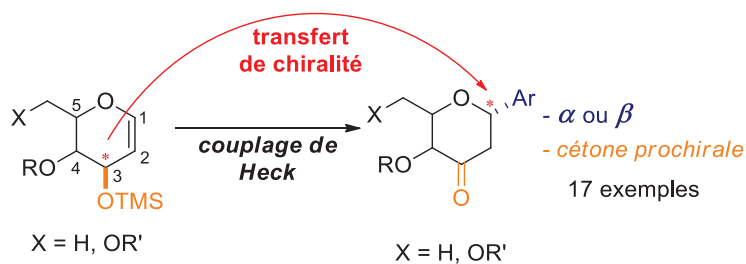


Figure 51. - Transfert de chiralité lors de réactions d'aryl-C-glycosylation par couplage de Heck

Il a ainsi été possible de démontrer la stéréospécificité de cette réaction par transfert de chiralité *anti* à partir du centre C3 du glycal de départ vers la position anomérique C1 du produit de couplage. Les produits de réaction présentent un motif cétonique en position C3 permettant de nombreuses fonctionnalisations *post-couplage*.

Cette méthodologie de glycosylation a été appliquée pour introduire régio- et stéréospécifiquement des précurseurs des motifs angolosamine et *N,N*-diméthylvancosamine présents sur la kidamycine (**Schéma 83**).

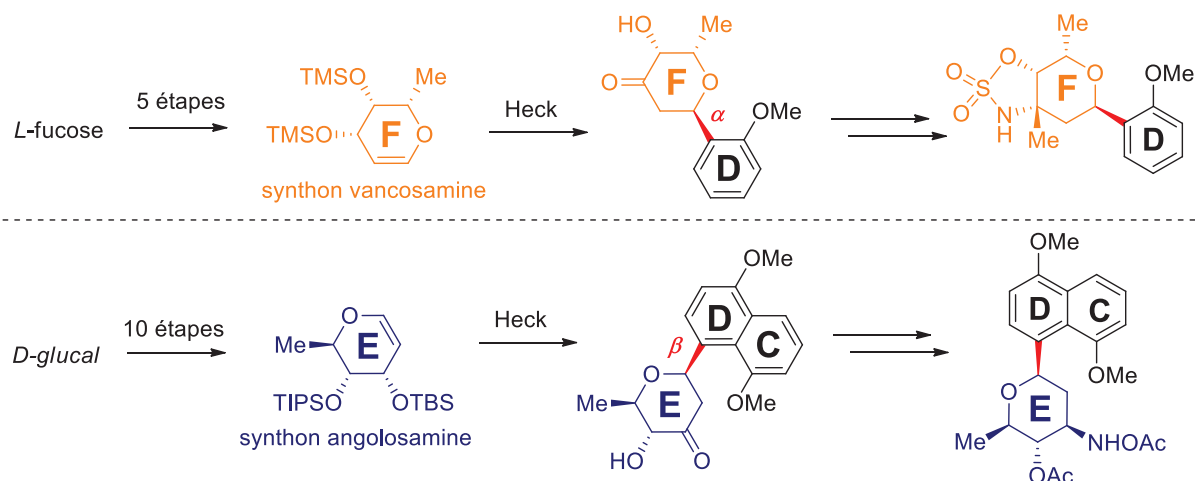


Schéma 83. - Préparation, introduction et fonctionnalisation de précurseurs avancés des motifs angolosamine et *N,N*-diméthylvancosamine

La stratégie développée présente l'avantage majeur que les synthons osidiques peuvent être préparés à grande échelle à partir de sucres commerciaux peu chers. Ces glycals ont pu être couplés stéréo et régiospécifiquement puis fonctionnalisés convenablement en vue de la synthèse de la kidamycine.

A l'issu de cette thèse, trois verrous majeurs du projet global ont pu être débloqués :

- Validation de la stratégie Diels-Alder
- Introduction régio- et stéréocontrôlée des unités glycosidiques
- Aménagement fonctionnel des unités glycosidiques

Les perspectives autour de cette synthèse résident dans l'introduction et la fonctionnalisation séquentielle de l'angolosamine et de la *N,N*-diméthylvancosamine, puis la transformation du bicyclic naphthalénique en naphthoquinone et enfin la mise en oeuvre de la réaction de Diels-Alder et les ultimes transformations validées sur le modèle aglycone (*Schéma 84*).

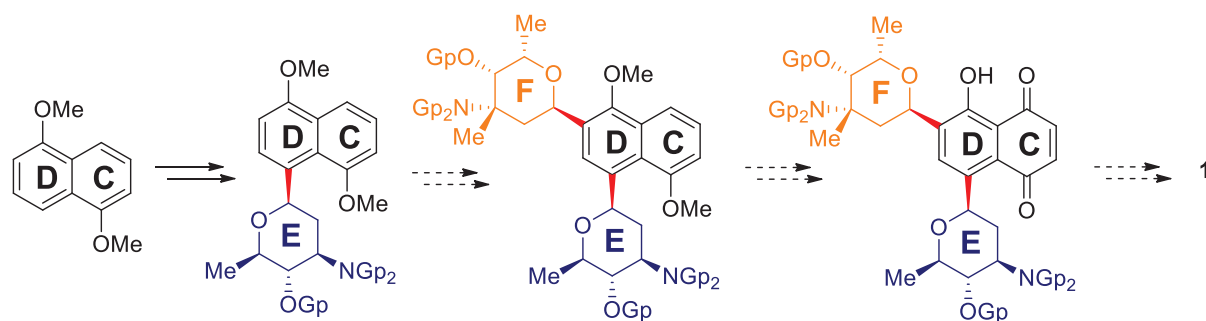
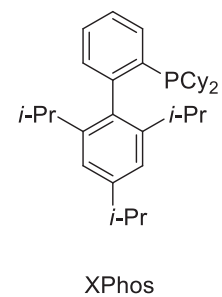
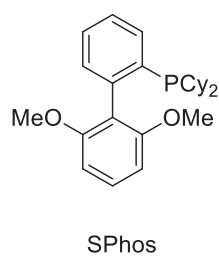
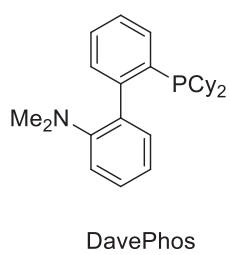
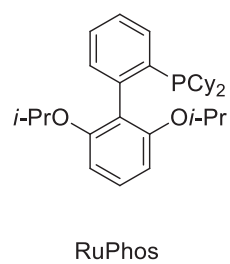
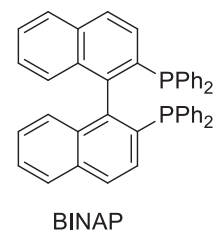
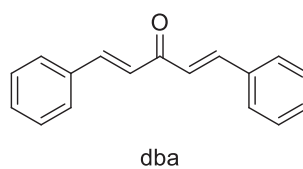
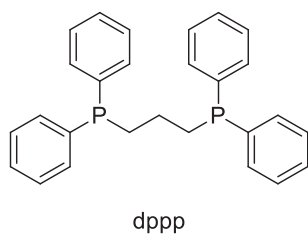
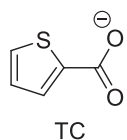


Schéma 84 - Séquence réactionnelle envisagée pour la synthèse de la kidamycine.

ANNEXE I — INFORMATIONS GENERALES — PARTIE EXPERIMENTALE

Anhydrous reactions were carried out under an atmosphere of argon using flame-dried glassware and standard syringe/septa techniques. Tetrahydrofuran was distilled over sodium and benzophenone, dichloromethane was dried using a solvent purification system. Petroleum ether refers to the petroleum fraction bp 40–60 °C. Diisopropylethylamine (DIPEA) was distilled over KOH. Commercial reagents, as well as acetonitrile and methanol, were used as supplied, unless otherwise indicated. Combi-Flash chromatographies were performed using 40 μm silica pre-packed cartridges. Mobile phases are reported in relative composition (*e.g.* 1:1 EtOAc/Petroleum ether v/v). Infra-Red (IR) analyses were recorded on a FTIR-ATR spectrometer. ^1H NMR spectra were recorded on a 200 MHz spectrometer, a 300 MHz spectrometer or on a 400 MHz spectrometer. ^{13}C NMR spectra were recorded on a 75 MHz spectrometer or on a 100 MHz spectrometer. Spectra were fully assigned using DEPT, COSY, HSQC and HMBC. Relative configurations were assigned using NOESY. Chemical shifts are reported in ppm relative to CDCl_3 (δ 7.26 ppm) for ^1H NMR and CDCl_3 (δ 77.16 ppm) for ^{13}C NMR. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on ESI or ASAP within a tolerance of 5 ppm of the theoretically calculated value and measurements are given in Da.

ANNEXE II – LIGANDS



ANNEXE III – MATRICE DE COORDONNEES. ETUDE THEORIQUE DE LA REACTION DE HECK

A1-302 π -complex

Pd	-0.04455900	0.21696400	-0.59611800	C	0.42570800	-5.04286800	-2.91186500
P	1.37448400	1.84463200	0.34088300	H	0.24561200	-4.95994100	-5.06007100
P	1.38775200	-1.95280200	-0.28718700	H	0.78705900	-2.53156200	-5.17810300
C	-0.52561800	5.88887100	1.65138300	H	1.24031200	-1.26217800	-3.11959400
C	-0.03003700	5.73186300	0.35423600	H	0.67683000	-4.84969400	-0.78894900
C	0.54142800	4.52190600	-0.03811300	H	0.18469200	-6.10031000	-2.84988800
C	0.63808400	3.45373000	0.86920000	C	0.36220400	-4.82502400	3.22879600
C	0.13696800	3.61812100	2.16975300	C	1.53974300	-5.01656700	2.50070400
C	-0.44363600	4.82859600	2.55537300	C	1.86546300	-4.15244100	1.45493300
H	-0.97120100	6.83192600	1.95488700	C	1.01663800	-3.08058400	1.12355700
H	-0.08978200	6.55101600	-0.35663900	C	-0.15921000	-2.89112700	1.86679500
H	0.90965400	4.41374800	-1.05251800	C	-0.48539200	-3.76326000	2.90921100
H	0.20431600	2.81190200	2.89223600	H	0.10931200	-5.49886300	4.04239600
H	-0.82274000	4.94125100	3.56709400	H	2.20547300	-5.83947300	2.74481000
C	3.05664900	0.29088000	4.38702300	H	2.78384600	-4.31219200	0.89900900
C	1.76705500	-0.04788700	3.97029600	H	-0.82547500	-2.06462100	1.63892300
C	1.29154800	0.40098200	2.73649900	H	-1.40076500	-3.60911200	3.47330800
C	2.09770800	1.19976900	1.90925600	C	-2.19403100	-1.45328300	-0.91797900
C	3.39268100	1.53378100	2.33398200	C	-2.13913200	-1.09425600	-2.22456400
C	3.86626200	1.08047300	3.56665500	C	-2.58106400	3.81944200	-2.56644900
H	3.42998600	-0.06110300	5.34434600	C	-2.85651800	3.44594700	-1.24774900
H	1.13100400	-0.66424900	4.59856800	C	-2.09670500	2.45097900	-0.62050700
H	0.29038600	0.12872300	2.41722500	C	-1.07149100	1.80890000	-1.32124300
H	4.04023900	2.13654900	1.70750500	C	-0.78335800	2.19220400	-2.63657800
H	4.87188500	1.34287800	3.88227900	C	-1.54260700	3.19234300	-3.25881500
C	4.92736300	3.02813700	-2.41083800	H	-3.16507900	4.60000600	-3.04662100
C	4.63729300	3.79714500	-1.28050800	H	-3.65893900	3.93325500	-0.69899700
C	3.56464500	3.45678500	-0.45648300	H	-2.30965700	2.18646800	0.41073700
C	2.77059100	2.33199400	-0.74983200	H	0.02640900	1.72056700	-3.18806300
C	3.06609900	1.57279400	-1.89166900	H	-1.31333800	3.48141100	-4.28169700
C	4.13899000	1.91777300	-2.71627800	H	-1.47210000	-2.17047600	-0.54957100
H	5.76018200	3.29854400	-3.05351100	H	-1.30446700	-1.34853200	-2.86859800
H	5.24168200	4.66712900	-1.04114700	O	-3.09797500	-0.42622900	-2.88173000
H	3.34071200	4.07759100	0.40473900	C	-4.43617300	-0.47738900	-2.30873700
H	2.45485000	0.71311900	-2.14272900	H	-4.80774500	-1.48763800	-2.52147400
H	4.35259100	1.32012200	-3.59747300	C	-4.39491800	-0.23843900	-0.78803800
C	6.04742700	-1.66746500	-0.21829800	H	-4.05056800	0.78471500	-0.62048100
C	5.39000900	-1.93894100	-1.41911000	C	-3.40752600	-1.17478600	-0.05849400
C	3.99738500	-2.04457400	-1.45264400	C	-5.26178800	0.55955800	-3.05213800
C	3.23997300	-1.87602500	-0.28250900	H	-6.29736900	0.54326300	-2.70276700
C	3.91139400	-1.60194500	0.92173800	H	-4.85331400	1.56128100	-2.88288700
C	5.30294600	-1.50245000	0.95202700	H	-5.25291800	0.35174100	-4.12640500
H	7.13065600	-1.58978800	-0.19287200	O	-5.69747600	-0.27781700	-0.20450400
H	5.95808100	-2.07821400	-2.33466200	C	-6.50927400	-1.42187600	-0.46356800
H	3.51135000	-2.27211900	-2.39481500	H	-5.97455600	-2.36692600	-0.30782300
H	3.35400500	-1.48066200	1.84425300	H	-7.33790700	-1.37035800	0.24633500
H	5.80240300	-1.29534300	1.89410200	H	-6.92033000	-1.41185000	-1.48076800
C	0.45907800	-4.40340200	-4.15211500	H	-3.90611600	-2.13577600	0.13424300
C	0.76307500	-3.04130900	-4.21922200	O	-2.98510900	-0.62145400	1.18712700
C	1.02699200	-2.32582000	-3.04961600	Si	-3.84062700	-0.51745900	2.65008400
C	1.01312700	-2.96401700	-1.79483600	C	-4.91098200	1.03318400	2.72249400
C	0.70380300	-4.33181300	-1.74132200	H	-4.29857200	1.93743000	2.61730900

H	-5.66570900	1.03595600	1.93074700	H	-4.25784300	-2.98320600	2.83366000
H	-5.42393300	1.09296900	3.69124000	C	-2.49557000	-0.37037000	3.96285900
C	-4.86567400	-2.07642000	2.94019200	H	-1.85801800	0.50279800	3.77888600
H	-5.26387100	-2.06512600	3.96281200	H	-2.94778000	-0.24346400	4.95450800
H	-5.71847600	-2.15827800	2.25815300	H	-1.85129600	-1.25560600	4.00140100

B1-302 π -complex

Pd	-0.26900100	0.53721700	-0.06381600	C	1.92639800	-3.61846300	1.17895500
P	-2.58950100	0.91627200	-0.04395700	C	2.83566900	-3.90910300	2.19865700
P	-0.19431600	-2.07261200	0.00743900	H	3.65217500	-3.29625800	4.10001200
C	-4.19281400	5.16591600	-1.05500400	H	2.24954800	-1.24306800	4.23095900
C	-3.83561900	4.83769000	0.25609400	H	0.65897800	-0.71349000	2.42850700
C	-3.35882700	3.56249300	0.55506700	H	1.85055600	-4.29128700	0.33193100
C	-3.24259800	2.59183700	-0.45466000	H	3.45036600	-4.80204700	2.12913400
C	-3.60170500	2.92835300	-1.76833400	C	1.02464900	-4.28638900	-3.90642400
C	-4.07272400	4.21000600	-2.06456200	C	0.57140500	-5.02533300	-2.80967300
H	-4.56377200	6.16034800	-1.28623500	C	0.19349200	-4.37734400	-1.63340200
H	-3.92631600	5.57529100	1.04830700	C	0.27314100	-2.97590000	-1.53263700
H	-3.07887600	3.32663900	1.57658000	C	0.71449900	-2.24664600	-2.64627100
H	-3.52629100	2.19551100	-2.56426900	C	1.09205200	-2.89490800	-3.82458600
H	-4.35152200	4.45430000	-3.08561300	H	1.31439200	-4.79350900	-4.82224300
C	-4.45167700	-1.64181600	-3.45014900	H	0.50653000	-6.10790600	-2.87046200
C	-3.17847400	-1.08298100	-3.58660300	H	-0.17603500	-4.96521600	-0.79922400
C	-2.62375600	-0.34373600	-2.53994400	H	0.74800200	-1.16431500	-2.60074600
C	-3.33902200	-0.15110100	-1.34562700	H	1.42907800	-2.31106200	-4.67614900
C	-4.61651700	-0.71689200	-1.21675200	C	2.50459900	0.47231600	-0.69100400
C	-5.16708700	-1.45672500	-2.26490200	C	2.09381300	1.19515900	-1.76229600
H	-4.88267100	-2.22001100	-4.26228900	C	0.52021000	5.16266400	1.02458000
H	-2.61323200	-1.22392900	-4.50309700	C	0.12884500	4.84768700	-0.28016100
H	-1.63148900	0.08406200	-2.65482000	C	-0.18023700	3.52744100	-0.62667800
H	-5.18448700	-0.59642300	-0.30144100	C	-0.08419900	2.51322000	0.33051900
H	-6.15560200	-1.89188000	-2.15027900	C	0.29314700	2.82718500	1.64235900
C	-4.61847900	-0.03201800	4.02660800	C	0.60169100	4.15139600	1.98536700
C	-5.35784800	0.56869500	3.00341900	H	0.75257200	6.18976700	1.29250400
C	-4.75442600	0.86194300	1.78097100	H	0.06062700	5.62939500	-1.03272700
C	-3.40107600	0.54098600	1.56111800	H	-0.49653100	3.30357200	-1.64066500
C	-2.66660600	-0.04921900	2.59862500	H	0.35455300	2.05495500	2.40537400
C	-3.27160400	-0.33507300	3.82453800	H	0.89672000	4.38636500	3.00509100
H	-5.08964500	-0.25318600	4.97990700	H	2.30350600	-0.59105400	-0.65880500
H	-6.40330200	0.81841800	3.15847900	H	1.46933400	0.78958600	-2.55178100
H	-5.33478600	1.35582200	1.00846100	O	2.42596900	2.46704100	-2.01970000
H	-1.61688600	-0.27579200	2.45276800	C	3.24013100	3.17373500	-1.03330800
H	-2.68721500	-0.79007400	4.61869400	H	2.54479500	3.55396300	-0.27993000
C	-3.84677400	-4.55923900	1.51077500	C	4.25367500	2.20507100	-0.39517400
C	-2.81981400	-4.23236900	2.39767000	H	4.86826400	1.80161800	-1.20640100
C	-1.71752700	-3.49487900	1.95875000	C	3.52657200	1.02769200	0.28492900
C	-1.62839200	-3.07247300	0.62292000	C	3.89418200	4.32857900	-1.77108200
C	-2.66983000	-3.40194600	-0.26142900	H	4.47710000	4.93270500	-1.07170800
C	-3.76722800	-4.14227900	0.17987400	H	4.56364900	3.95905300	-2.55573300
H	-4.70106600	-5.13695100	1.85223800	H	3.13033400	4.96331900	-2.23060100
H	-2.86820200	-4.55577900	3.43370900	O	5.17862800	2.88883500	0.43872400
H	-0.92527100	-3.26158500	2.66187900	C	4.73544400	3.27873400	1.73684200
H	-2.62317100	-3.09596100	-1.30149900	H	4.62376100	2.41483000	2.40344300
H	-4.55946000	-4.39170700	-0.52014400	H	5.51698500	3.93008300	2.13540200
C	2.95043400	-3.06257200	3.30454100	H	3.79174100	3.83825300	1.71303100
C	2.16237600	-1.91224500	3.37985000	H	3.00928700	1.40236000	1.17665400
C	1.25929900	-1.61646100	2.35675300	O	4.42190400	0.03759500	0.75862900
C	1.11868300	-2.47224000	1.25044800	Si	5.63721800	-0.88991100	0.03474200

C	4.92336000	-2.10917100	-1.21730900	H	6.68228600	0.46998800	-1.81822500
H	4.16894000	-2.76042100	-0.76120400	H	7.17234300	1.07437100	-0.22514200
H	4.45830900	-1.59837300	-2.06831900	C	6.39602400	-1.80218200	1.49540200
H	5.72385500	-2.74832700	-1.61203200	H	5.64721900	-2.39777100	2.02893000
C	6.96339500	0.16734300	-0.80271000	H	7.18844700	-2.48073200	1.15601300
H	7.89430000	-0.40905200	-0.88030700	H	6.84153600	-1.09994300	2.21008300

A1-303 π -complex

Pd	0.01729500	0.30852100	-0.40563300	C	0.04817200	-3.33386800	0.39745100
P	-1.79015200	1.70315800	0.19473600	C	0.13347100	-4.63051200	-0.13290700
P	-1.17310000	-2.07330100	-0.20022600	C	1.04683400	-5.55105200	0.38678700
C	-1.68101200	6.26021500	-0.76409700	H	2.58377400	-5.91363000	1.85695000
C	-1.09113900	5.77079300	0.40440800	H	2.45531500	-3.61721300	2.80353000
C	-1.12406400	4.40626400	0.69049000	H	0.89191900	-1.96544700	1.84869200
C	-1.75685300	3.51047900	-0.18798100	H	-0.50913500	-4.92936100	-0.95342400
C	-2.34743200	4.00957300	-1.35906700	H	1.10154000	-6.54906800	-0.03875100
C	-2.30674100	5.37627300	-1.64433900	C	-2.64631700	-3.78783600	-4.27328700
H	-1.65485800	7.32363600	-0.98430000	C	-3.09678200	-4.36355800	-3.08203500
H	-0.60393700	6.45118500	1.09701000	C	-2.67747800	-3.85404300	-1.85231900
H	-0.65725600	4.04469600	1.59999200	C	-1.79850500	-2.75737600	-1.79589600
H	-2.84951600	3.34152300	-2.05012800	C	-1.36022100	-2.18485200	-2.99963700
H	-2.77280300	5.74666200	-2.55299100	C	-1.77677800	-2.69666900	-4.23046300
C	-5.62987000	0.46233200	-2.11060400	H	-2.97576600	-4.18551500	-5.22891600
C	-4.37077400	0.35433700	-2.70541100	H	-3.77630000	-5.21061400	-3.10810400
C	-3.22503000	0.69627900	-1.98362100	H	-3.04250200	-4.30805300	-0.93673400
C	-3.32729100	1.15353900	-0.65961100	H	-0.69991700	-1.32418500	-2.97815000
C	-4.59611000	1.25786000	-0.06901100	H	-1.42665100	-2.23819000	-5.15076000
C	-5.73894200	0.91388900	-0.79273300	C	2.29387900	-1.10263000	-1.19357800
H	-6.52129700	0.19333100	-2.66983800	C	2.12813900	-0.41516100	-2.35290100
H	-4.27546800	-0.00195100	-3.72682200	C	2.70506500	4.30694400	-0.65956000
H	-2.25048500	0.60594400	-2.45383800	C	1.98204000	3.88458600	-1.77808800
H	-4.70106100	1.59441500	0.95596000	C	1.14742300	2.76292600	-1.69696800
H	-6.71467000	0.99530300	-0.32257800	C	1.05209900	2.04743200	-0.49944300
C	-2.49772300	1.54954000	4.78389500	C	1.75827500	2.48036900	0.62742000
C	-3.18661500	2.48689400	4.00872200	C	2.58738900	3.60610900	0.54369800
C	-2.97797400	2.54749300	2.63102900	H	3.34672900	5.18184200	-0.72197500
C	-2.08389700	1.65619800	2.00803800	H	2.05918100	4.42864300	-2.71647800
C	-1.38979300	0.72756300	2.79745500	H	0.58144000	2.45752500	-2.57276100
C	-1.59601300	0.67374000	4.17764500	H	1.68274000	1.94383900	1.56820300
H	-2.65764700	1.50963100	5.85748900	H	3.13852500	3.93237900	1.42262700
H	-3.88112400	3.17841200	4.47658900	H	1.61520800	-1.91809700	-0.98492300
H	-3.49790500	3.30093400	2.04835700	H	1.27921300	-0.56726900	-3.01164000
H	-0.67740800	0.05399900	2.33173800	O	2.97914600	0.48096000	-2.86212900
H	-1.04834200	-0.04881300	4.77527600	C	4.15925100	0.80312900	-2.06391600
C	-4.76441700	-2.64451700	2.73327700	H	3.83496600	1.49804900	-1.28268200
C	-3.46613400	-2.93855900	3.15366100	C	4.67603300	-0.48563400	-1.40681700
C	-2.39006900	-2.78632100	2.27693500	H	4.84470400	-1.23119200	-2.19674800
C	-2.59538500	-2.33456900	0.96298900	C	3.61323100	-1.05736400	-0.44263600
C	-3.90530100	-2.03581600	0.55139100	C	5.14124700	1.47750100	-3.00414800
C	-4.97932300	-2.19454600	1.42906100	H	6.03131200	1.78496600	-2.44896900
H	-5.60167300	-2.76830200	3.41431800	H	5.44222700	0.80127700	-3.81184400
H	-3.28568700	-3.29523900	4.16389700	H	4.68588300	2.36870100	-3.44709500
H	-1.39301100	-3.03551400	2.62274800	O	5.88453000	-0.22397700	-0.71141400
H	-4.09828400	-1.69386300	-0.45940800	C	7.03036500	-0.89474300	-1.22621900
H	-5.98451300	-1.96410300	1.08794700	H	7.26130800	-0.57351200	-2.25006100
C	1.87961700	-5.19435100	1.44879600	H	7.86579800	-0.63163800	-0.57325900
C	1.80877800	-3.90383900	1.97942400	H	6.89701800	-1.98492500	-1.21614600
C	0.91146800	-2.97549500	1.44815100	H	3.89749500	-2.09074900	-0.20166300

O	3.50551200	-0.30733900	0.75766700	H	3.81690300	-0.24737400	4.54353200
Si	4.48116300	-0.36991500	2.13972600	H	2.64213900	0.60627600	3.53360900
C	5.60525900	1.14104800	2.23546000	H	2.61082200	-1.16248300	3.62586600
H	6.16167400	1.14671700	3.18156300	C	5.47144800	-1.97503300	2.22762400
H	6.32134200	1.15554700	1.40908800	H	5.97037300	-2.04327100	3.20273800
H	5.01710900	2.06583400	2.19080600	H	4.83002800	-2.85841300	2.12538100
C	3.27301100	-0.28932600	3.59124600	H	6.24288400	-2.02523500	1.45286200

B1-303 π -complex

Pd	0.12330600	0.43181500	-0.35401700	C	-0.37765000	-3.03337200	-4.16937600
P	2.21095000	1.36324500	0.30482900	C	0.20640900	-2.43948300	-3.04922300
P	0.78144500	-2.10552500	-0.31939400	C	-0.03584700	-2.94209900	-1.75641400
C	2.49680200	5.85998900	1.47899200	C	-0.90203500	-4.03717100	-1.61505600
C	2.49726700	5.47605900	0.13483200	C	-1.49761800	-4.62077300	-2.73678900
C	2.41163100	4.12781900	-0.21032700	H	-1.69586000	-4.58478500	-4.88453600
C	2.32997000	3.14207100	0.78809100	H	-0.16967300	-2.63497000	-5.15813500
C	2.32999100	3.53479600	2.13457400	H	0.85469200	-1.57896100	-3.19107400
C	2.41219100	4.88712500	2.47563500	H	-1.11981900	-4.44048900	-0.63253900
H	2.56444800	6.91085200	1.74576200	H	-2.16748500	-5.46585900	-2.60603500
H	2.56520800	6.22637400	-0.64775100	C	-1.01550500	-4.14016800	3.46382700
H	2.41247600	3.84751500	-1.25858800	C	-0.17198200	-4.87029800	2.62110000
H	2.27303300	2.79316700	2.92353300	C	0.37739200	-4.27123300	1.48754300
H	2.41570900	5.17504100	3.52311100	C	0.08449800	-2.93086000	1.17544500
C	3.68718900	-0.69103900	4.20247000	C	-0.75888600	-2.20673000	2.03225700
C	2.32728300	-0.46139600	3.97952900	C	-1.30599700	-2.80695000	3.16979000
C	1.90587200	0.12622400	2.78515700	H	-1.43757600	-4.60752800	4.34883400
C	2.83918900	0.49471800	1.80235500	H	0.06197800	-5.90646400	2.84780800
C	4.20274200	0.25857400	2.03346000	H	1.04125600	-4.84707300	0.85023300
C	4.62113200	-0.33105900	3.22781100	H	-0.98201900	-1.16535300	1.81935500
H	4.01712200	-1.15083500	5.12953500	H	-1.94934300	-2.22899400	3.82685600
H	1.59321500	-0.74276600	4.72875000	C	-2.27597900	-0.35259200	-0.77311400
H	0.84737200	0.29934400	2.61647000	C	-2.13930300	-0.04819100	-2.09881500
H	4.94209100	0.51919500	1.28494200	C	-1.63939100	4.93073400	-0.50947600
H	5.67925600	-0.51223300	3.39282700	C	-1.54810400	4.25580000	0.71127100
C	5.38247300	1.00962000	-3.07428600	C	-0.99295900	2.97143300	0.76790900
C	5.67269300	1.74954300	-1.92421200	C	-0.53844300	2.34836100	-0.40106200
C	4.72610300	1.86578900	-0.90660300	C	-0.61830600	3.02947500	-1.62096700
C	3.47789600	1.22484200	-1.02062000	C	-1.17037600	4.31658000	-1.67360000
C	3.19335600	0.49764800	-2.18470900	H	-2.06485200	5.92970600	-0.55143200
C	4.13939800	0.38929900	-3.20631400	H	-1.90361900	4.72754000	1.62418600
H	6.11954800	0.92708000	-3.86780200	H	-0.91679000	2.46921000	1.72877600
H	6.63325400	2.24586900	-1.82192000	H	-0.25847700	2.56845800	-2.53702800
H	4.95556900	2.47068300	-0.03536200	H	-1.22896700	4.83620600	-2.62709900
H	2.22108700	0.03026300	-2.29715900	H	-1.89276900	-1.30703400	-0.43328500
H	3.90072000	-0.17470300	-4.10312100	H	-1.41943000	-0.54221300	-2.74265900
C	5.16306000	-3.72206500	-0.39258500	O	-2.85425900	0.86004700	-2.75811300
C	4.42337400	-3.67756400	-1.57535700	C	-4.12723800	1.27883800	-2.15961200
C	3.10888300	-3.20576300	-1.56806900	H	-4.82028900	0.44154300	-2.30371800
C	2.51335100	-2.76788600	-0.37433400	C	-3.94743900	1.51387000	-0.65494700
C	3.26845800	-2.81142200	0.81045500	H	-3.22036900	2.31784100	-0.50945000
C	4.57982400	-3.28877000	0.79991500	C	-3.41154800	0.24131000	0.03614600
H	6.18367900	-4.09403300	-0.39897500	H	-3.06132500	0.51779400	1.03888400
H	4.86275600	-4.01802400	-2.50879400	C	-4.58624400	2.49643600	-2.93892200
H	2.55122200	-3.20039600	-2.49737200	H	-5.56959300	2.81108900	-2.57949800
H	2.83439100	-2.48782900	1.75026400	H	-3.88017300	3.32413900	-2.81570200
H	5.14312400	-3.31874000	1.72804400	H	-4.66751600	2.25849100	-4.00406300
C	-1.23406500	-4.12642600	-4.01492800	O	-5.20535800	1.86928200	-0.09487500

C	-5.25814400	3.16460600	0.49451600	H	-7.51720900	-1.31113000	-0.02849600
H	-5.07155100	3.95528200	-0.24378600	C	-5.32688300	-2.90508300	1.77504000
H	-6.26790300	3.28149100	0.89529900	H	-6.03472700	-3.21148600	2.55565300
H	-4.53273100	3.26726400	1.31197900	H	-5.53696600	-3.50764700	0.88285900
O	-4.41857800	-0.75973700	0.12755200	H	-4.31685300	-3.15743100	2.11970600
Si	-5.48917600	-1.06192300	1.40398200	C	-5.03374700	-0.05551800	2.93392200
C	-7.24680900	-0.69230000	0.83594700	H	-5.12395300	1.02236400	2.76237400
H	-7.96850000	-0.90486600	1.63481500	H	-5.70883400	-0.31957600	3.75780900
H	-7.34876600	0.35807700	0.54594400	H	-4.01079800	-0.26161500	3.27211800

3-OTMS-4-OMe-D-rhamnal 302

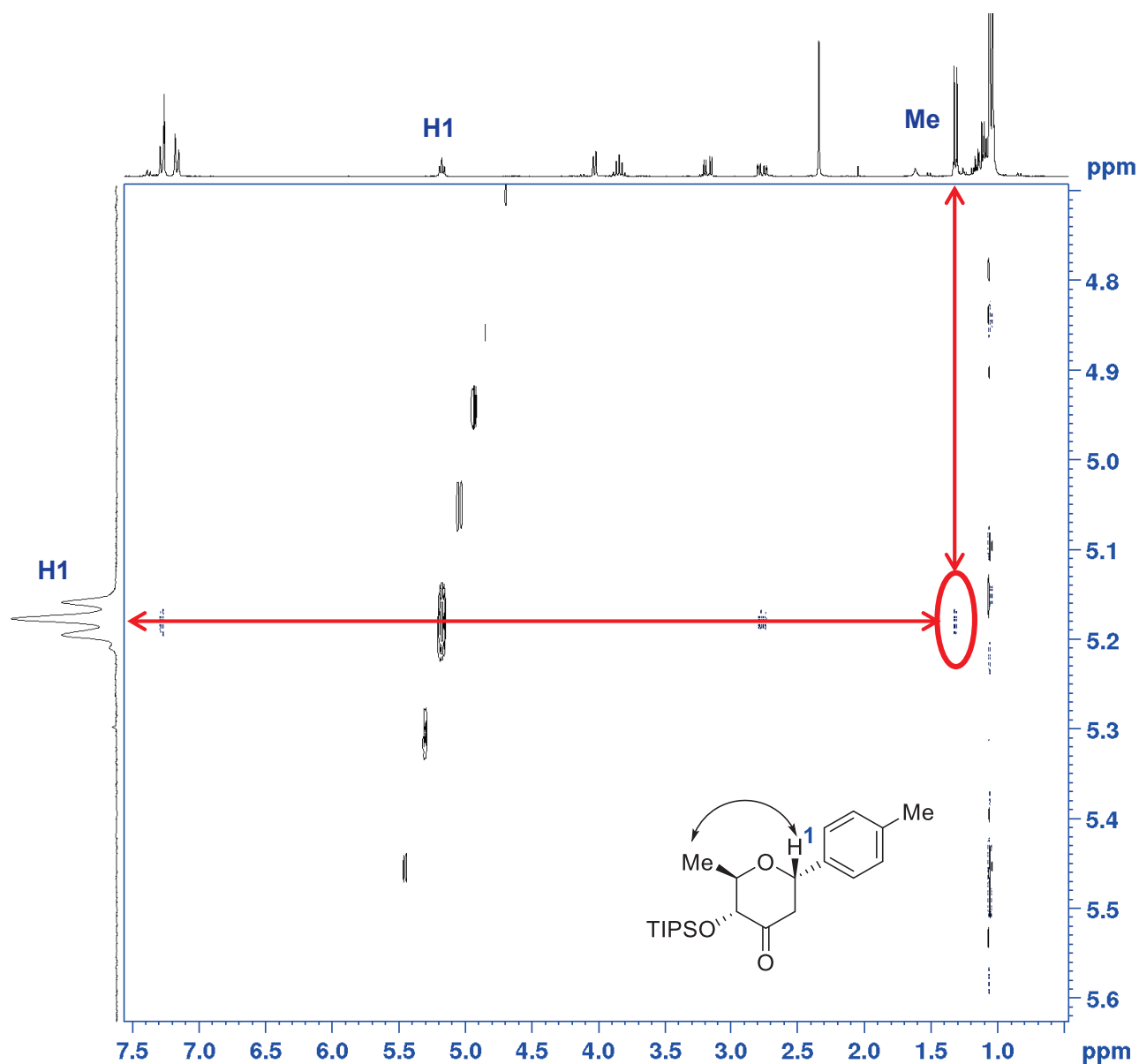
C	-0.59859300	-1.95025900	-0.05141900	H	-0.40735300	2.66916100	-1.19886300
H	0.18760400	-2.69654300	-0.09952200	H	-2.15584200	2.90712200	-0.91925300
C	-1.86492500	-2.31665300	-0.27504500	O	0.91930000	-0.14044200	-0.57210200
H	-2.16142900	-3.33159900	-0.52373800	H	0.01597100	-0.36880600	1.28513100
O	-2.94599600	-1.48754800	-0.22389200	Si	2.50127200	-0.01861200	0.00028000
C	-0.21259200	-0.51772200	0.21859000	C	3.12186200	-1.69560900	0.60749800
C	-2.70980600	-0.19184600	0.37715200	H	2.51205900	-2.08484700	1.43186100
H	-2.62277900	-0.34614400	1.46317200	H	3.11229600	-2.44043200	-0.19729100
C	-1.38598800	0.40606400	-0.13090600	H	4.15317900	-1.61303100	0.97323300
H	-1.43174600	0.49607800	-1.22458700	C	3.49183400	0.55173900	-1.49369100
C	-3.92909000	0.66171600	0.07187200	H	3.13871800	1.52277000	-1.85994300
H	-4.83504700	0.16681100	0.43573000	H	4.55331200	0.65672900	-1.23806900
H	-3.84116900	1.63178900	0.56790400	H	3.41689000	-0.16715500	-2.31795900
H	-4.03126200	0.82225800	-1.00702200	C	2.61189100	1.24393200	1.39888400
O	-1.17887600	1.67932000	0.47284800	H	2.26218300	2.23038600	1.07288900
C	-1.18139500	2.77960600	-0.42825800	H	2.01720300	0.94912500	2.27145000
H	-0.96760200	3.67159200	0.16673300	H	3.65240100	1.34886600	1.73133200

6-désoxy-3-OTMS-4-OMe-D-allal 303

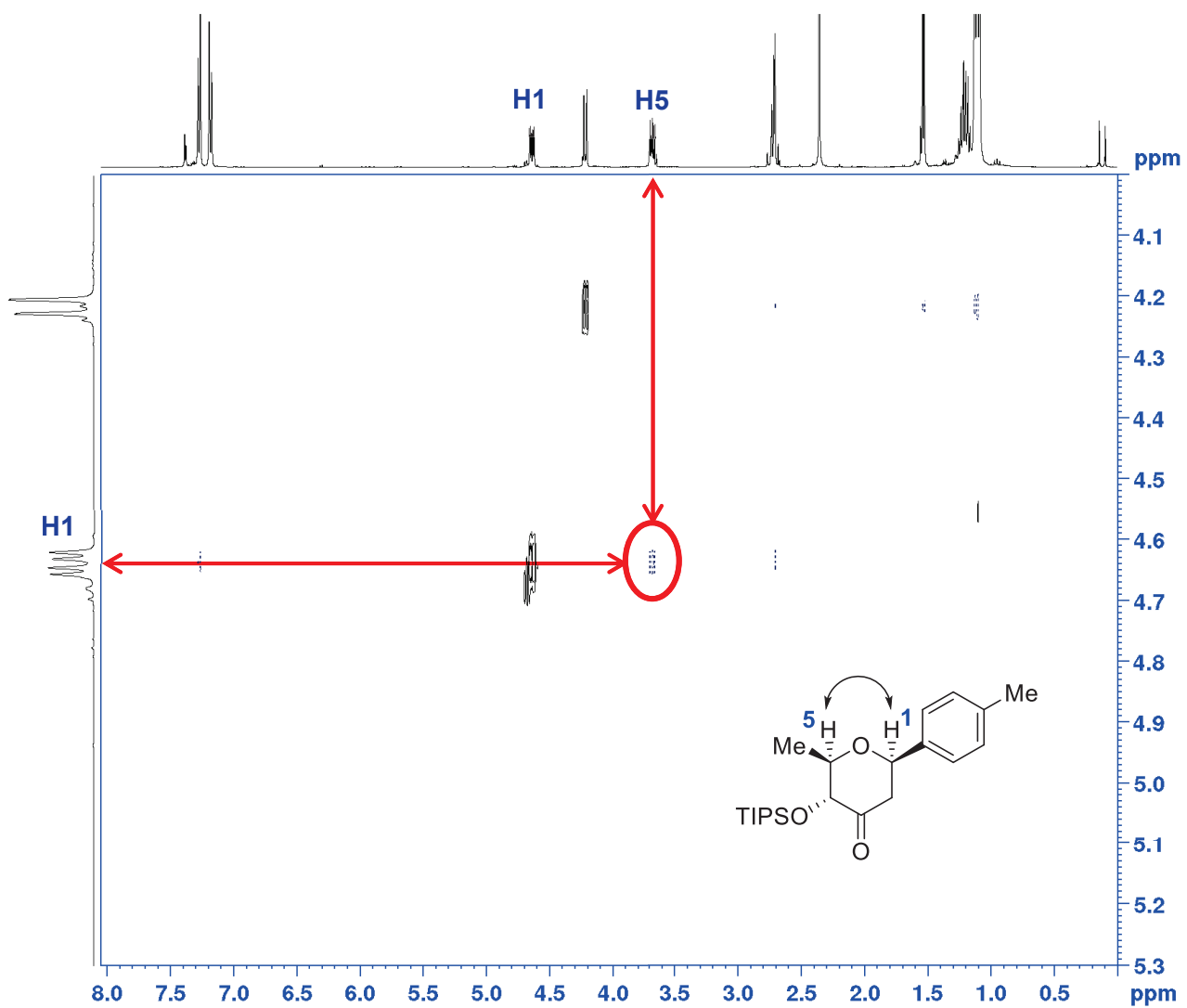
C	0.61266300	-1.69487500	0.99872200	H	0.92180900	3.74041800	0.37760300
H	-0.07275600	-2.32677600	1.55411600	H	0.01083000	2.56203000	1.35291800
C	1.76384400	-2.21888400	0.55921300	H	1.74841700	2.82453100	1.66920800
H	2.06649900	-3.24419900	0.75350200	O	-0.67117000	-0.10987900	-0.34043600
O	2.71350300	-1.56144800	-0.15788500	Si	-2.35055100	-0.07657200	-0.23229100
C	0.25443900	-0.25456700	0.74463200	C	-2.91171900	1.24833400	0.99043700
H	-0.18010300	0.17993400	1.65519800	H	-2.56044300	2.24261400	0.69022500
C	2.34076900	-0.25921100	-0.67185300	H	-4.00770200	1.28171700	1.03430400
H	1.68227000	-0.42053100	-1.53613600	H	-2.55153600	1.05685700	2.00839100
C	1.55045700	0.51168100	0.39566500	C	-3.03415000	-1.75691600	0.29178800
H	2.16695800	0.56293100	1.30884200	H	-4.13144800	-1.74734800	0.27447800
C	3.62805700	0.42284900	-1.10174800	H	-2.69608300	-2.55072300	-0.38473800
H	4.16471400	-0.20391000	-1.82109900	H	-2.72325400	-2.02716100	1.30806500
H	3.40403500	1.38392000	-1.56972900	C	-2.91814800	0.34636400	-1.97555100
H	4.27962600	0.59693100	-0.23798400	H	-2.57976700	-0.40530800	-2.69838000
O	1.32088200	1.81481600	-0.10797700	H	-4.01285100	0.39050400	-2.02840600
C	0.98056600	2.77320700	0.88312600	H	-2.52786100	1.31978000	-2.29450300

ANNEXE IV – SPECTRES RMN NOESY, METHODOLOGIE HECK

312b NOESY (300 MHz, CDCl₃)



312c NOESY (400 MHz, CDCl₃)



Titre : Vers la première synthèse totale de la kidamycine : développement d'une stratégie de synthèse convergente et innovante, et mise au point d'une réaction d'aryl-C-glycosylation stéréospécifique

Mots clés : Synthèse totale, kidamycine, Couplage de Mizoroki-Heck, C-glycosylation

Résumé :

La kidamycine, première molécule de la famille des pluramycines isolée de bactéries *Streptomyces pluricolorscens*, reste depuis sa découverte en 1956 un défi synthétique pour les chimistes organiciens. Le rempart principal bloquant la synthèse de cette famille de molécules réside dans l'introduction régio- et stéréosélective ainsi que dans l'aménagement fonctionnel de deux unités aryl-C-glycosidiques.

Nous nous proposons ici de mettre au point une nouvelle méthodologie d'aryl-C-glycosylation régio- et stéréospécifique par couplage de Mizoroki-Heck inscrite dans une stratégie de synthèse originale et convergente développée pour la première synthèse totale de la kidamycine.

Title : Toward the first total synthesis of kidamycin through a novel and convergent strategy; development of a stereospecific aryl-C-glycosylation reaction.

Keywords : Total synthesis, kidamycin, Mizoroki-Heck cross-coupling, C-glycosylation

Abstract : Kidamycin, former member of pluramycin family isolated from *Streptomyces pluricolorscens*, remains a challenging synthetic target for organic chemists since its discover in 1956. The last bastion slowing down the syntheses of this latter family is the regio- and stereoselective introduction as well as the fonctionnalization of both aryl-C-glycosidic subunits.

We propose to develop herein a regio- and stereospecific aryl-C-glycosylation reaction *via* Mizoroki-Heck cross coupling enshrined in a novel and convergent strategy for the first total synthesis of kidamycin.