



**HAL**  
open science

# Décanolides hydroxylés : nouvelles approches synthétiques et glycosylation par de nouveaux réactifs à base d'iode hypervalent

Florian Gallier

► **To cite this version:**

Florian Gallier. Décanolides hydroxylés : nouvelles approches synthétiques et glycosylation par de nouveaux réactifs à base d'iode hypervalent. Autre. Université du Maine, 2007. Français. NNT : . tel-00203092

**HAL Id: tel-00203092**

**<https://theses.hal.science/tel-00203092>**

Submitted on 8 Jan 2008

**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.

*UNIVERSITÉ DU MAINE*  
*U.F.R. DE SCIENCES EXACTES ET NATURELLES*

# THÈSE

en vue de l'obtention du grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DU MAINE**

**Discipline** : Chimie Fine – Chimie Organique

par

**Florian GALLIER**

Décanolides hydroxylés : nouvelles approches synthétiques  
et glycosylation par de nouveaux réactifs  
à base d'iode hypervalent

*DIRECTEURS DE THÈSE*

**Dr. G. DUJARDIN, Directeur de Recherche CNRS**

**Pr. A. KIRSCHNING, Professeur**

*Thèse en co-tutelle*

Soutenue et défendue publiquement le 26 octobre 2007

*JURY*

M. S. QUIDEAU	Professeur, Université de Bordeaux	<b>Rapporteur</b>
M. P. ROLLIN	Professeur, Université d'Orléans	<b>Rapporteur</b>
M. K. KROHN	Professeur, Université de Paderborn (Allemagne)	
M. G. DRÄGER	Maître-Assistant, Université de Hanovre (Allemagne)	
M. A. KIRSCHNING	Professeur, Université de Hanovre (Allemagne)	
M. A. MARTEL	Maître de Conférences, Université du Maine, Le Mans	
M. G. DUJARDIN	Directeur de Recherche CNRS, Université du Maine, Le Mans	



Ce travail a été réalisé conjointement, dans le cadre d'une co-tutelle, à l'Unité de Chimie Moléculaire et Macromoléculaire (UCO2M, UMR CNRS 6011) de l'Université du Maine sous la direction de Monsieur Gilles Dujardin, directeur de recherche au CNRS, ainsi qu'à l'Institut für Organische Chemie (OCI) de l'Université Leibniz de Hanovre (Allemagne) sous la direction du Professeur Andreas Kirschning. Je tiens à leur exprimer toute ma gratitude pour m'avoir accueilli au sein de leurs équipes, dans le cadre d'un projet commun. Je souhaite également les remercier pour l'intérêt qu'ils ont portés tout au long de mes recherches, ainsi que pour leurs conseils précieux.

Je remercie également le Docteur Arnaud Martel de l'Unité de Chimie Moléculaire et Macromoléculaire pour son encadrement, sa disponibilité et les conseils prodigués tout au long de ce travail de recherche.

J'adresse mes sincères remerciements à Messieurs Stéphane Quideau, Professeur à l'Université de Bordeaux, et Patrick Rollin, Professeur à l'Université d'Orléans, pour avoir accepté d'examiner ce travail en tant que rapporteurs.

Je tiens également à remercier Monsieur le Professeur Karsten Krohn, Professeur à l'Université de Paderborn (Allemagne) de m'avoir fait l'honneur d'examiner ce travail et de présider le jury franco-allemand de cette thèse.

J'exprime ma reconnaissance au Docteur Gerald Dräger de l'Université Leibniz de Hanovre (Allemagne) d'avoir accepté de participer à ce jury et également pour ses nombreux conseils et sa disponibilité lors de cette co-tutelle.

J'adresse mes remerciements particuliers au personnel des différents services d'analyse de l'Université du Maine et de Hanovre pour leur aide, leurs conseils, et surtout leur travail de qualité qui m'a été fourni tout au long de cette thèse.

Je tiens à remercier chaleureusement tous les membres de l'Unité de Chimie Moléculaire et Macromoléculaire et de l'Institut für Organische Chemie, et en particuliers aux secrétaires (Maryvonne Bonnier, Valérie Cabaret, Jizhen Gao, Monika Griese, Kristina Struckmeier) pour leur aide précieuse et leur compétences. J'exprime ma gratitude à l'équipe enseignante de chimie organique et de chimie analytique de l'IUT de Chimie du Mans.

Sur un plan personnel, je tiens à exprimer des remerciements particuliers à notre technicien compétant Frédéric Legros, aux jeunes Maîtres de Conférences (Catherine Gaulon, Frédéric Gohier, Stéphane Guillarme), ainsi qu'à mes collègues et ami(e)s Ludovic Coutable, Lucie Maingot, Jane Totobenazara, Dr. Jürgen Vitz (*Vielen Dank für die Übersetzung*), Eric Castelein, Céline Lucchesi, Arnaud Nourry, Céline Poulard, Quang Vu Nguyen, Karim Adil (merci pour les RX), aux différents membres du « *StarLab 033* » (Dr. Christian Jasper, Dr. Eike Kunst, Dr. Benjamin Oelze, Florian Taft), de l'équipe de football « *Orgänix* » (Dr. Benjamin Oelze *aka* TeamChef, Martin Bock, Frank Jöge, Falco-Magnus Meyer, Richard Dehn, Stefan Benson, Tobias Brodmann, Dr. Gunnar Ehrlich, Dr. Dominic Janssen, Andreas Rentsch, Nikolai Vinokurov, Ingmar Baumgardt, Karin Kirleis, Edison Diaz) ainsi qu'aux personnes suivantes : Amélie Arboré, Sophie Danappe-Legrand, Ramzi Aït-Youcef, Stéphanie Legoupy, Delphine

Ménard, Anne-Sophie Castanet, Gaëlle Blond, Dr. Marco Brünjes, Dr. Axel Meyer, Dr. Thomas Frenzel, Dr. Ulrike Jannsen, Bianka Muschalek et Prof. Mike Boysen.

Je voudrais également remercier mes amis pour leur bonne humeur et leur soutien : Alexandre Bénard (Gallium) et Vinciane Bénard-Ory, Nicolas Gautreau (Germanium) et Julia Bonnin (Arsenic), Sylvain "VP" Daunay (Germanium) et Séverine Beauvisage, Amélie Garnier (Arsenic), Céline Parage (Arsenic), Tienda Ith (Arsenic), Vincent Housseau (Germanium), Samuel Lecarpentier (Germanium), Thomas Legendre (Germanium), Samuel "Sami" Pipard, Arnaud "Arnahud" Tricoire (Germanium) et Jean-Baptiste "Jb" Véron (Germanium) ainsi que Fab, Fred, Arno, Nono, Moth, Mô et Mick. Toutes mes excuses envers les personnes éventuellement oubliées de cette liste.

Enfin, ces remerciements ne seraient pas complets sans adresser ma profonde gratitude à ma famille et surtout mes parents qui m'ont soutenu (moralement et surtout financièrement) tout au long de mes études, et sans qui vous ne seriez pas en train de lire ces quelques lignes...





## **Abréviations / Acronymes**

## **Introduction Générale**

### **Chap. I : Macrolactones hydroxylées à 10 chaînons : étude bibliographique**

I.	Les macrolides hydroxylés.....	5
I.1.	Les décarestrictines .....	6
I.2.	Les herbarumines .....	7
I.3.	Stratégies de synthèse de lactones à 10 chaînons .....	8
a)	Macrolactonisation.....	9
b)	Métathèse cyclisante.....	10
c)	Réactions de couplage C–C.....	11
d)	Agrandissement/contraction de cycle.....	13
e)	Fragmentation oxydante .....	14
II.	Les synthèses décrites de décarestrictines et d'herbarumines .....	16
II.1.	Via macrolactonisation.....	16
a)	Par la méthode de Corey-Nicolaou .....	16
b)	Par la méthode de Yamaguchi.....	17
II.2.	Via métathèse cyclisante.....	25
a)	Herbarumine I.....	26
b)	7,8- <i>epi</i> -Herbarumine I .....	27
c)	Herbarumine II.....	29
d)	Herbarumine III.....	31
II.3.	Cyclisation par formation d'une liaison C–C.....	35
a)	Décarestrictine D .....	35
III.	Bilan de l'étude bibliographique .....	38

### **Chap. II : Synthèse de décarestrictines et d'herbarumines : résultats**

I.	Études vers la synthèse de décarestrictines.....	39
I.1.	Analyse rétrosynthétique .....	39
I.2.	Résultats préliminaires en hétérocycloaddition d'éther d'énol cétonique.....	40
I.3.	Etude en série modèle.....	42
I.4.	Introduction de la fonctionnalité en C-3 .....	42
I.5.	Première voie : protection en C-3 par un acétal <sup>51a</sup> .....	43



## Sommaire

I.6.	Deuxième voie : protection en C-3 par un dithioacétal <sup>51a</sup> .....	44
I.7.	Troisième voie : protection en C-3 par un éther silylé <sup>52</sup> .....	46
I.8.	Quatrième voie : oléfine .....	48
I.9.	Recherche d'un nouvel hétérodiène .....	50
a)	Études théoriques.....	51
b)	Synthèse de l'hétérodiène chloré .....	54
c)	Réactivité de l'hétérodiène chloré en hétérocycloaddition.....	55
d)	Synthèse de l'hétérodiène C-silylé .....	55
e)	Réactivité de l'hétérodiène C-silylé en hétérocycloaddition.....	57
II.	Études vers la synthèse d'herbarumines.....	61
II.1.	Analyse rétrosynthétique .....	61
II.2.	Etude bibliographique : hétérocycloaddition [4+2] à demande électronique inverse asymétrique en série oxygénée.....	62
a)	Catalyse asymétrique .....	62
b)	Contrôle par le substrat.....	67
II.3.	Synthèse et utilisation d'un nouveau diénophile chiral issu de la cyclohexanone .....	71
a)	Synthèse de l'énamide cyclique chiral .....	71
II.4.	Approche <i>via</i> l'hétéroadduit C-silylé .....	76
II.5.	Approche <i>via</i> un hétéroadduit aryl-substitué .....	79
a)	Hydrogénation de l'adduit.....	79
b)	Introduction de la chaîne propyle .....	80
c)	Hydroboration-oxydation .....	82
d)	Oxydation du cycle aromatique.....	84
e)	Relargage de la copule chirale.....	85
II.6.	Retombée méthodologique : annélation de Robinson .....	85
III.	Conclusion et perspectives.....	87

## **Chap. III : Iode hypervalent : étude bibliographique**

I.	Structure électronique .....	89
II.	Réactivité .....	91
II.1.	Échange de ligands .....	91
II.2.	Élimination réductrice .....	92
a)	Élimination réductrice $\alpha$ .....	93
b)	Élimination réductrice $\beta$ .....	94
c)	Élimination réductrice avec intervention d'un nucléophile .....	94

## Sommaire

d)	Élimination réductrice avec fragmentation.....	94
e)	Élimination réductrice avec transposition.....	95
III.	Classification et exemples .....	96
III.1.	Iode trivalent .....	96
a)	1 liaison C-I et 2 ligands monovalents .....	96
b)	1 liaison C-I et 1 ligand divalent.....	98
c)	2 liaison C-I et 1 ligand monovalent .....	99
d)	3 Liaisons C-I .....	100
III.2.	Iode pentavalent .....	101
IV.	Développements récents et orientations actuelles .....	103
IV.1.	Introduction contrôlée de la chiralité.....	103
a)	Aziridination asymétrique .....	103
b)	Résolution cinétique d'alcools par oxydation .....	104
c)	Oxydation de thioéthers en sulfoxydes chiraux .....	104
d)	Fonctionnalisation électrophile de cétones .....	106
IV.2.	Sub-stœchiométrie .....	107
IV.3.	Recyclage .....	112
a)	Résines ioniques .....	113
b)	Liquides ioniques à tâches spécifiques.....	113
c)	Support tétraphényladamantane / tétraphénylméthane .....	115
d)	Système biphasique fluoré .....	116

## **Chap. IV : Réactifs iodés hypervalents à fonction immobilisable : résultats**

I.	Introduction.....	118
II.	Mise au point de la méthode .....	121
II.1.	Synthèse des précurseurs.....	121
II.2.	Essais et optimisation de la réaction d'immobilisation.....	122
III.	Synthèse de différents composés hypervalents à ancre sulfonate.....	124
III.1.	Synthèse du bis(acétoxy)iodobenzène-4-sulfonate d'isobutyle 310 .....	124
III.2.	Synthèse de divers iodanes .....	125
IV.	Applications en synthèse.....	129
IV.1.	Réactions avec le bis(acétoxy)iodobenzène-4-sulfonate d'iso-butyle .....	129
a)	Oxydation phénolique .....	129
b)	Dihydroxylation d'alcènes .....	130

## Sommaire

c) Fragmentation de pyranoses.....	131
IV.2. Réactions avec l'hydroxy(tosyloxy)iodobenzène-4-sulfonate d'iso-butyle.....	133
a) $\alpha$ -Tosylation de cétones .....	133
b) Déprotection oxydante de glycols.....	135
IV.3. Réactions avec le triflate d'alcynyl iodonium.....	136
a) Synthèse d'ynamides.....	136
b) Alcynylation .....	137
IV.4. Réactions avec l'iodosylbenzène-4-sulfonate d'iso-butyle .....	138
a) Contraction de glycols .....	138
b) Glycosylations.....	139
V. Conclusion et perspectives.....	152

### **Chap. V : Partie expérimentale**

I. Généralités relatives au chapitre II.....	155
II. Partie expérimentale relative au chapitre II.....	157
Synthèse des hétérodiènes.....	157
Synthèse des diénophiles.....	161
Etudes vers l'accès aux décarestrictines.....	165
Etudes vers l'accès aux herbarumines.....	173
III. Généralités relatives au chapitre IV .....	193
IV. Partie expérimentale relative au chapitre IV.....	195

### **Annexes**

Données cristallographiques.....	224
Données de modélisation .....	225

### **Bibliographie**

## **Abréviations / Acronymes**

**ACS** : Acide camphosulfonique

**AD-mix- $\alpha/\beta$**  : *Asymmetric Dihydroxylation Mixture* (Mélange pour Dihydroxylation Asymétrique)

**AIBN** : Azobis(*isobutyronitrile*)

**AM1** : Modèle d'Austin 1

**AMPc** : Adénosine monophosphate cyclique

**APTS** : Acide *para*-toluènesulfonique

**B3LYP** : Becke-3-Lee-Yang-Parr

**BAIB** : Bis(acétoxy)iodobenzène

**BINOL** : Binaphthol

**BOX** : Bis(oxazoline)

**BTI** : Bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène

**CAL-B** : *Candida antarctica* lipase B

**COSY** : Spectroscopie de corrélation

**DBU** : 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

**DCC** : Dicyclohexylcarbodiimide

**DDQ** : 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone

**DEAD** : Diethyl azodicarboxylate

**DEPT** : *Distortionless enhancement by polarization transfert*

**(-)-DET** : (-)-Diethyl tartrate

**(DHQ)<sub>2</sub>PHAL** : Hydroquinine 1,4-phthalazinediyl diether

**(DHQD)<sub>2</sub>PHAL** : Hydroquinidine 1,4-phthalazinediyl diether

**DIAD** : Di(*iso*-propyl) azodicarboxylate

**DIB** : Di(acétoxy)iodobenzène

**DIBAL-H** : Hydrure de di(*isobutyl*)-aluminium

**dibmim** : 1-(4-Diacétoxyiodobenzyl)-3-méthylimidazolium

**DIPEA** : Di(*iso*-propyl)éthylamine

**(+)-DIPT** : (+)-Tartrate de di*iso*-propyle

**DMAP** : 4-Diméthylaminopyridine

**DMEDA** : N,N'-Diméthyléthylènediamine

**DMF** : Diméthylformamide

**DMGly** : Chlorhydrate de N,N-diméthylglycine

**DMP** : Periodinane de Dess-Martin

**DMS** : Diméthylsulfure

**DMSO** : Diméthylsulfoxyde

**DMTST** : Triflate de diméthyl(méthylthio)-sulfonium

**dppf** : bis(Diphénylphosphino)ferrocène

**DVB** : Divinylbenzène

**EDC** : 1-Ethyl-3-(3'-diméthylaminopropyl)-carbodiimide

**ed** : excès diastéréoisomérique

**ee** : excès énantiomérique

**emim** : 1-Éthyl-3-méthylimidazolium

**fod** : Tri-(1,1,1,2,2,3,3-heptafluoro-7,7-diméthyl-4,6-octanedionate)

**HATU** : Hexafluorophosphate de O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N',N'-Tétraméthyluronium

**HCIB** : Hydroxy(camphosulfonyloxy)-iodobenzène

**HF** : Hartree-Fock

**HL-60** : lignée cellulaire de leucémie promyéloytique humaine

**HOMO** : Plus haute orbitale moléculaire occupée

**HMBC** : *Heteronuclear multiple-bond correlation*

**HMQC** : *Heteronuclear multiple quantum coherence*

**HSQC** : *Heteronuclear single quantum coherence*

**HTIB** : Hydroxy(tosyloxy)iodobenzène

**IBX** : Acide iodoxybenzoïque

**IDCP** : Perchlorate de di-(*sym*-collidine)-iodonium

**ImH** : Imidazole

**Ipc** : *Iso*-pinocampheyle

**IUPAC** : Union internationale de chimie fondamentale et appliquée

## *Abbreviations / Acronyms*

**KHMDS** : Hexaméthylidisilylamidure de potassium  
**K-Selectride®** : Tri(*sec*-butyl)borohydrure de potassium  
**LDA** : Diisopropylamidure de lithium  
**LUMO** : Plus basse orbitale moléculaire vacante  
**m-CBA** : Acide *meta*-chlorobenzoïque  
**m-CPBA** : Acide *meta*-chloroperbenzoïque  
**Mes** : Mésityle  
**MnTIB** : Menthyl(tosyloxy)iodobenzène  
**MOM** : Méthoxyméthyle  
**NBS** : *N*-Bromosuccinimide  
**NOE** : Effet Overhauser nucléaire  
**NOESY** : Spectroscopie d'effet Overhauser nucléaire  
**NIPA** : *N*-Acylamide de 2-iodophényle  
**NIS** : *N*-Iodosuccinimide  
**NPh** : Phtalimide  
**PCC** : Chlorochromate de pyridinium  
**PIDA** : Diacétate d'iodophényle  
**PIFA** : Bis(trifluoroacétate) d'iodophényle  
**Piv** : Pivaloyle  
**PM3** : Méthode paramétrique 3  
**PMB** : *para*-Méthoxybenzyle  
**PPTS** : *para*-Toluènesulfonate de pyridinium  
**PSL** : *Pseudomonas spinosa* lipase  
**Pyr** : Pyridine

**RCM** : Cyclisation par métathèse  
**Red-Al®** : Bis(2-méthoxyéthoxy)-aluminohydrure de sodium  
**ROM** : Ouverture de cycle par métathèse  
**ROMP** : Polymérisation par métathèse d'ouverture de cycles  
**RMN** : Résonance magnétique nucléaire  
**SIBX** : Acide iodoxybenzoïque stabilisé  
**TA** : Température ambiante  
**TADDOL** : *trans*- $\alpha,\alpha'$ -(Diméthyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl)-*bis*(diphénylméthanol)  
**TBAF** : Fluorure de tétrabutylammonium  
**TBDPS** : *tert*-butyldiphénylsilyle  
**TBHP** : *tert*-butylhydroperoxyde  
**TBME** : *tert*-butylméthyléther  
**TBS** : *tert*-butyldiméthylsilyle  
**TEMPO** : 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine-1-oxyle  
**TES** : Triéthylsilyle  
**Tf** : Triflate (trifluorométhanesulfonate)  
**TFA** : Acide trifluoroacétique  
**THP** : Tetrahydropyranyle  
**TMSI** : Iodure de triméthylsilyle  
**TON** : *Turnover number* (Nombre de cycle catalytique)  
**TSIL** : Liquide ionique à tâche spécifique  
**TTMSS** : Tris(triméthylsilyl)silane

# **Introduction générale**



## Introduction générale

Depuis toujours, l'homme tire de nombreux bienfaits des produits naturels. De nombreux maux et maladies peuvent être soignés par l'utilisation, en particulier, de plantes (*phytothérapie*). Ce n'est que plus récemment (au XIX<sup>e</sup> siècle) que l'on commence à identifier et synthétiser les principes actifs contenus dans les plantes utilisés jusqu'alors. L'exemple certainement le plus parlant, est la synthèse de l'acide salicylique en 1853 par le chimiste français Charles Frédéric Gerhardt. Celui-ci est l'un des constituants de l'écorce de saule, utilisé pour ses vertus antipyrétiques. Malheureusement il présente également un effet secondaire : des brûlures d'estomac. Le chimiste allemand Félix Hoffmann, des laboratoires Bayer, a préparé quelques années plus tard (en 1897) l'acide acétylsalicylique (qui possède les mêmes propriétés sans l'effet secondaire), et sera commercialisé sous le nom d'aspirine.

De nos jours, l'isolement de molécules issues de sources naturelles n'est plus la priorité des grands groupes pharmaceutiques. Pourtant quelques unes de ces molécules naturelles ont montré un grand potentiel biologique, notamment en recherche contre le cancer. On peut citer les épothilones (isolées par l'équipe de Höfle), le laulimalide ou encore le discodermolide (isolée d'une éponge marine) qui a fait l'objet d'une synthèse à grande échelle par Novartis (Figure 1).

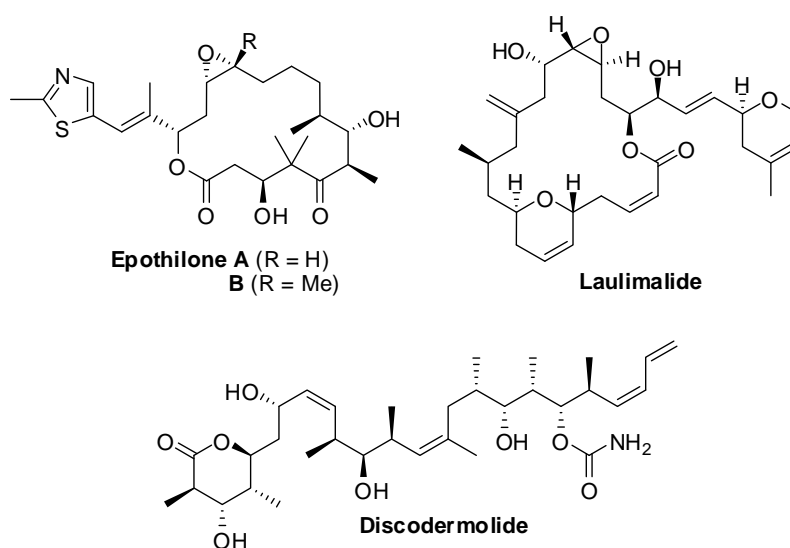


Figure 1

En revanche, la complexité de ces molécules conjuguée à leur faible disponibilité en fait un désavantage majeur pour une éventuelle commercialisation en tant que médicament. C'est pourquoi de nombreux groupes cherchent à améliorer les propriétés biologiques de certaines molécules naturelles facilement accessibles, soit en modifiant simplement quelques fonctionnalités, soit en introduisant de nouveaux fragments.<sup>1</sup> C'est également dans cet objectif qu'une collaboration entre les groupes de Dujardin (au Mans) et de Kirschning (à Hanovre) a été initiée. L'objectif de ce travail est de développer des méthodologies complémentaires en vue de les appliquer à la synthèse de nouvelles molécules hybrides de type H (Schéma 1). Celles-ci

<sup>1</sup> L. F. Tietze, H. P. Bell, S. Chandrasekhar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3996-4028



## Introduction générale

seraient obtenues par glycosylation entre un 2 déoxy-sucre (présent dans de nombreux composés d'intérêt biologique) et une macrolactone (poly)hydroxylée à 10 chaînons (décarestrictine ou herbarumine).

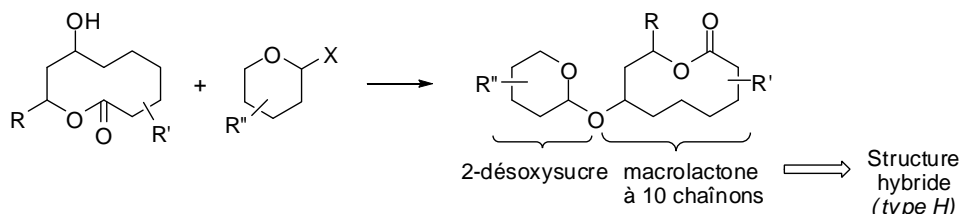


Schéma 1

Après avoir fait un état des synthèses d'herbarumines et de décarestrictines dans un premier temps, nous développerons les travaux de l'équipe en vue de synthétiser ces cibles. La stratégie envisagée ici, est originale et permet l'accès au squelette macrolactonique à 10 chaînons par 2 étapes-clé (i) l'hétérocycloaddition à demande électronique inverse avec un diénophile cétonique et (ii) la fragmentation oxydante de la liaison pontée d'un bicyclic hémiacétalique (Schéma 2). Un accès asymétrique à ces cibles sera également abordé.

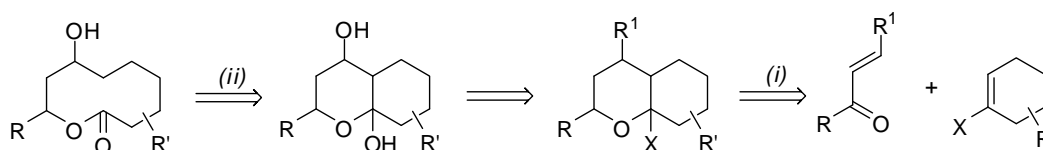


Schéma 2

L'ouverture oxydante du bicyclic hémiacétalique est promue par des réactifs à base d'iode hypervalent. Dans le second chapitre de ce travail, nous aborderons la synthèse de nouveaux composés à base d'iode hypervalent, comportant une fonction permettant l'immobilisation sur un support insoluble. L'utilisation de ces composés hypervalents génère un iodure d'aryle qui peut alors être facilement capturé et retiré du milieu réactionnel. Ces nouveaux réactifs seront ensuite appliqués à différentes transformations notamment la fragmentation d'hémiacétals. Enfin, la glycosylation de macrolactones hydroxylées à l'aide de nouveaux réactifs iodés hypervalents (et l'utilisation de cette méthodologie de purification), permettant l'accès à de nouvelles structures hybrides, sera finalement abordée (Schéma 3).

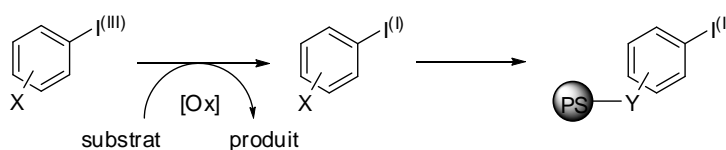


Schéma 3

## **Chapitre I :**

### **Macrolactones hydroxylées à 10 chaînons : Étude bibliographique**



## I. Les macrolides hydroxylés

Le terme macrolide, employé par Woodward pour la première fois en 1957 faisait référence aux lactones macrocycliques possédant des propriétés antibiotiques.<sup>2</sup> Depuis, ce terme à pris un sens beaucoup plus général et désigne les lactones macrocycliques d'origine naturelle.<sup>3</sup> A l'heure actuelle, on compte plus de 2000 macrolides d'origines diverses produits principalement par des bactéries (actinomycètes ou myxobactéries), des plantes ou des moisissures. Quelques uns de ces macrolides sont produits par des invertébrés, des algues, des insectes, des vertébrés, ou enfin des lichens.<sup>4</sup> Ces composés possèdent également une très grande diversité structurale car ces macrolactones peuvent posséder de 8 à 62 chaînons et également de nombreuses fonctionnalités : lactone, polyène, amine, lactame, oxazole, thiazole, ... Dans la suite de ce manuscrit, nous allons plus particulièrement nous intéresser aux lactones à 10 chaînons et en particulier aux *9-décanolides* (dérivés du 9-décanol) et aux *nonénolides* (dérivés du nonénol) substitués (Figure 2).

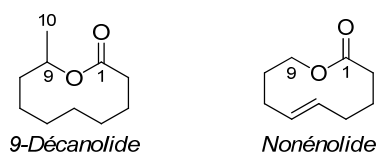


Figure 2

Plus d'une cinquantaine de ces macrolactones à 10 chaînons ont été isolés.<sup>5</sup> Ce sont des métabolites secondaires de diverses origines (microorganismes, animaux ou plantes) et doivent donc jouer différents rôles biologiques. Certains décanolides (**1a** et **1b**) ont des propriétés antibactériennes (en particulier sur des bactéries à *Gram-positif*). Les pyrénolides (**2**) montrent des activités antifongiques. Des propriétés d'inhibition enzymatique ont également été découvertes. Enfin, la lactone du jasmin (**3**) est, en partie responsable de l'odeur agréable de la fleur (Figure 3).

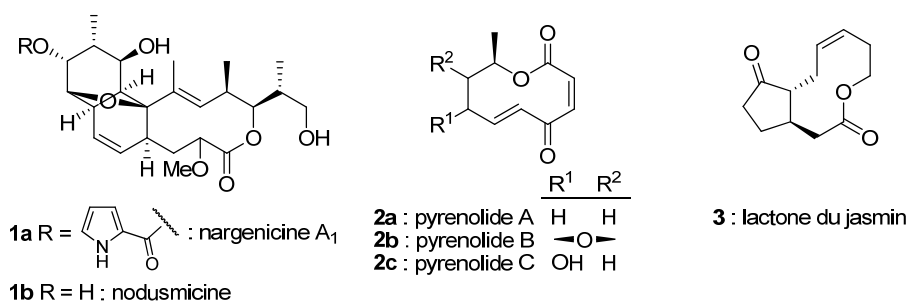


Figure 3

<sup>2</sup> R. B. Woodward, *Angew. Chem.* **1957**, 69, 50-58

<sup>3</sup> S. Masamune, G. S. Bates, J. W. Corcoran, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, 16, 585-607

<sup>4</sup> S. Omura, *Macrolides Antibiotics*, Academic Press, **2002**, Chap. 1, pp 1-56.

<sup>5</sup> (a) G. Dräger, A. Kirschning, R. Thiericke, M. Zerlin, *Nat. Prod. Report* **1996**, 13, 365-375. (b) G. Rousseau, *Tetrahedron* **1995**, 15, 2777-2849

Nous allons nous intéresser particulièrement à 2 familles de composés : les décarestrictines et les herbarumines, dont certains membres vont constituer nos cibles synthétiques.

### I.1. Les décarestrictines

Les recherches menées par les équipes de Hoechst pour découvrir et isoler de nouveaux métabolites secondaires provenant de différentes sources naturelles, les ont conduits à tester différentes souches de *Penicillium* (*P. simplicissimum* et *P. corylophilum*) extraites de sols aux Etats-Unis (Utah et Arizona) ainsi qu'au Portugal. Ils ont alors pu isoler différents métabolites dont les 13 décanolides de la famille des décarestrictines (Figure 4).<sup>6</sup> Ces décarestrictines sont décrites comme ayant des activités antihypercholestémiantes par inhibition sélective de la biosynthèse du cholestérol. Mais ces composés n'ont pas d'activités antibactérienne, antifongique, antiprotozoaire ou antivirale.<sup>6a,7</sup>

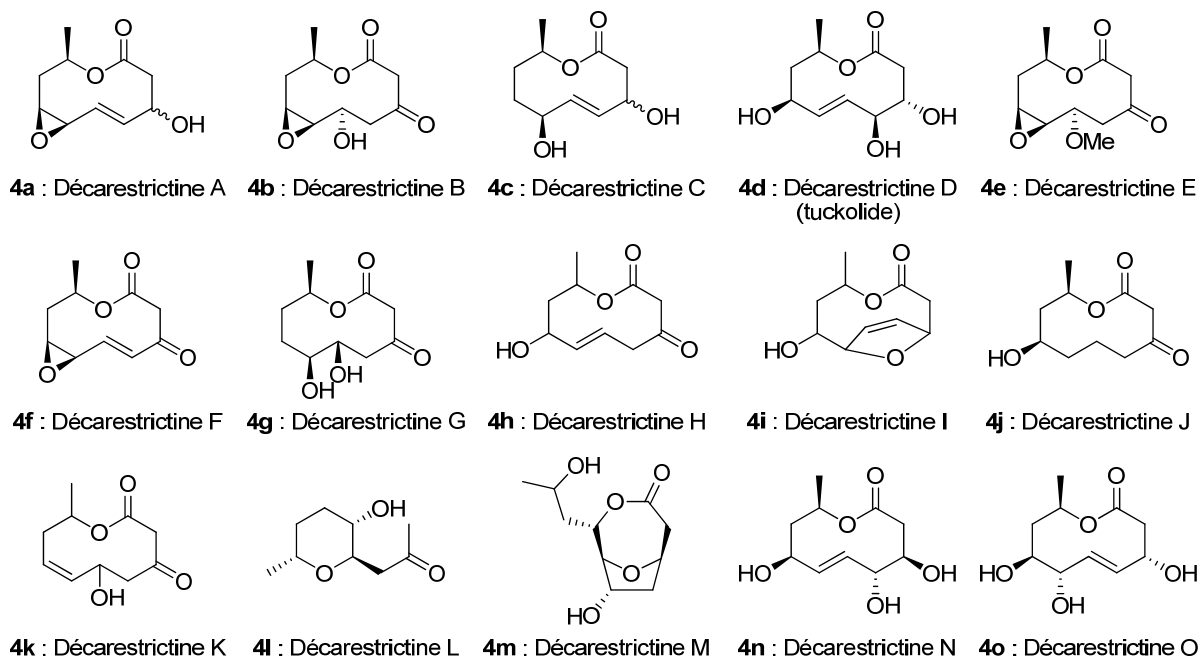


Figure 4

<sup>6</sup> (a) S. Grabley, E. Granzer, K. Hütter, D. Ludwig, M. Mayer, R. Thiericke, G. Till, J. Wink, S. Philipps, A. Zeeck, *J. Antibiotics* **1992**, *45*, 56-65. (b) A. Göhr, A. Zeeck, K. Hütter, R. Kirsch, H. Kluge, R. Thiericke, *J. Antibiotics* **1992**, *45*, 66-73. (c) S. Grabley, P. Hammann, K. Hütter, R. Kirsch, H. Kluge, R. Thiericke, M. Mayer, A. Zeeck, *J. Antibiotics* **1992**, *45*, 1176-1181

<sup>7</sup> E. Granzer, P. Hammann, J. Wink, S. Grabley, *Eur. Pat. Appl.* **EP 477,552**, 01 Apr. 1992

Simultanément, la décarestrictine D, isolée d'une espèce canadienne de truffe de Virginie (*Canadian tuckahoe*), fut alors nommée *tuckolide*.<sup>8</sup> Ce champignon, ressemblant à une pierre noire, est en fait le *sclérote* (tubercule formé par certains champignons pour résister au gel ou aux fortes sécheresses) de la moisissure *Polyporus tubermaster*. Les indiens l'utilisaient pour soigner les rhumatismes ou en cataplasme. Plus récemment, les décarestrictines A<sub>1</sub> et I, entre autres métabolites, ont été isolées du mycoparasite *Humicola fuscoatra*.<sup>9</sup>

Ces décarestrictines sont des polycétides (vérifié par des études biosynthétiques<sup>10</sup>) présentant presque tous (sauf les décarestrictines L et M) un squelette lactonique à 10 chaînons ainsi qu'un groupement méthyle en position carbinolique et font de ce fait partie des 9-décanolides.

## I.2. Les herbarumines

Ces métabolites secondaires ont été isolés récemment au Mexique du champignon *Phoma herbarum*.<sup>11</sup> Cette famille de composés compte, à l'heure actuelle, 3 membres (Figure 5). Ils présentent des activités phytotoxiques importantes, et sont également inhibiteurs de la phosphodiesterase AMPc dépendante de la *calmoduline* (protéine de grande importance capable de complexer jusqu'à 4 ions calcium, et qui, par changement de la conformation de ce complexe calmoduline/calcium permet l'activation de nombreuses protéines et enzymes ainsi que de certains canaux ioniques).

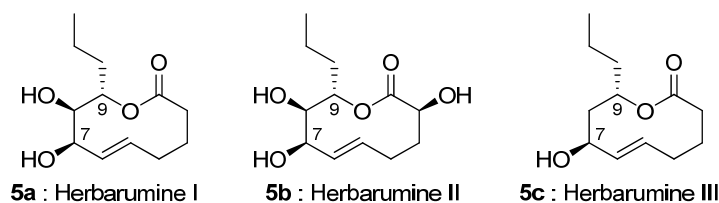


Figure 5

Les herbarumines montrent toutes le même squelette lactonique à 10 chaînons possédant une insaturation (nonénolide) et substitué par une chaîne linéaire propyle en position 9 et une fonction hydroxyle en position 7.

<sup>8</sup> W. A. Ayer, M. Sun, L. M. Browne, L. S. Brinen, J. Clardy, *J. Nat. Prod.* **1992**, 55, 649-653

<sup>9</sup> B. K. Joshi, J. B. Gloer, D. T. Wicklow, *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 1734-1737

<sup>10</sup> M. Mayer, R. Thiericke, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 495-500

<sup>11</sup> (a) J. F. Rivero-Cruz, G. García-Aguirre, C. M. Cerda-García-Rojas, R. Mata, *Tetrahedron* **2000**, 56, 5337-5344. (b) J. F. Rivero-Cruz, M. Marcías, C. M. Cerda-García-Rojas, R. Mata, *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 511-514

### I.3. Stratégies de synthèse de lactones à 10 chaînons

La synthèse des cycles comportant de 8 à 11 chaînons par cyclisation n'est pas favorable thermodynamiquement. Le facteur entropique est défavorisé par un accroissement de la longueur de chaîne donc la probabilité que les 2 extrémités de la chaîne se rencontrent pour réagir diminue. Pour ces cycles de taille moyenne, il existe également des effets enthalpiques importants, dus à l'encombrement stérique. Ceux-ci sont de trois types : les interactions transannulaires, les tensions de torsion (Pitzer) ou angulaire (Baeyer). Dans le cas idéal, il existe une conformation dans laquelle les carbones des liaisons C–C se placent dans une conformation "gauche" (conformation chaise du cyclohexane par exemple). Dans un macrocycle, lorsque toutes les liaisons adoptent des conformations "gauche" il existe alors des *interactions transannulaires* (entre les substituants en C–1 et C–3 ou entre C–1 et C–4 par exemple). Dans ce cas, l'espace à l'intérieur du cycle n'est pas suffisant pour que tous les hydrogènes pseudo-axiaux puissent y trouver place. Pour limiter ces interactions, certaines liaisons C-C doivent alors adopter des conformations éclipsées ou partiellement éclipsées : ce sont les *interactions de Pitzer*. Dans les cas des cycles à 9 ou 10 chaînons, ces deux interactions peuvent en partie disparaître par l'augmentation des angles de liaison (*interaction de Baeyer*).

La synthèse de lactones est également fonction de différents facteurs stéréoélectroniques (répulsion électronique). De plus, la conformation de la lactone (*syn* ou *anti*) peut limiter les tensions (Figure 6). La conformation *syn* est en général plus stable que la conformation *anti*.

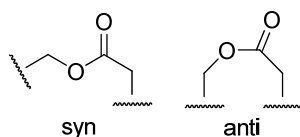


Figure 6

Il existe de nombreuses synthèses de macrolactones à 10 chaînons. Les stratégies utilisées peuvent être classées en 5 catégories : fermeture de cycle par métathèse, couplage carbone-carbone, fragmentation oxydante de bicycles, macrolactonisation et élargissement ou contraction de cycle (Figure 7).

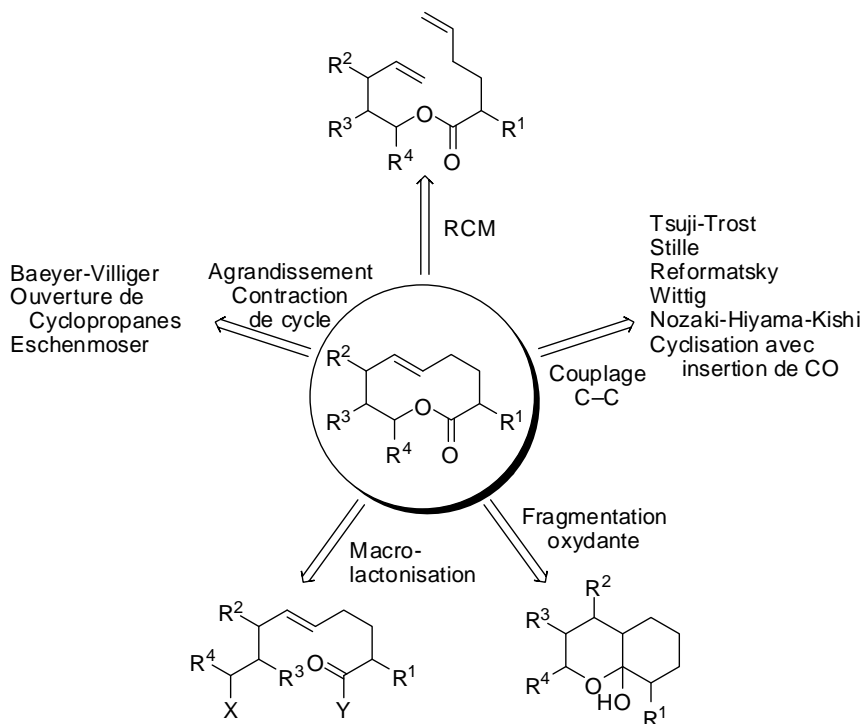


Figure 7

### a) Macrolactonisation

Lors de l'analyse rétrosynthétique, l'une des déconnexions les plus évidentes est celle nécessitant une étape de lactonisation. Il existe alors différentes méthodes permettant d'effectuer cette étape, qui peuvent être regroupées en 2 grandes classes : l'attaque de l'alcool sur un carbonyle activé (chemin a et a', Schéma 4) ou la substitution d'un alcool activé (chemin b, Schéma 4).<sup>12</sup>

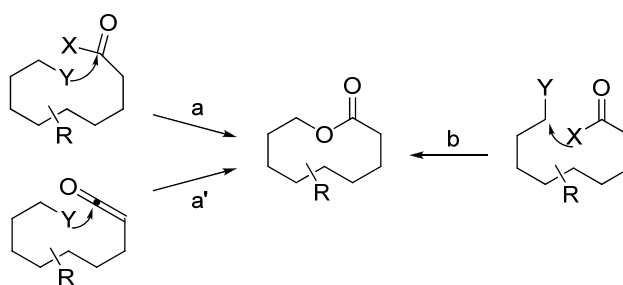


Schéma 4

<sup>12</sup> A. Parenty, X. Moreau, J.-M. Campagne, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911-939



Parmi les méthodes d'activation du carbonyle on peut citer les conditions de Corey-Nicolaou ((PyS)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>)<sup>13a</sup>, Mukaiyama (iodure de 1-méthyl-2-chloropyridinium)<sup>13b</sup>, Yamaguchi(-Yonemitsu) (chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyl puis(*et*) DMAP)<sup>13c</sup>, Steglich (DCC/DMAP)<sup>13d</sup> ou Boden-Keck (DCC/DMAP·HCl)<sup>13e</sup>. L'activation des alcools peut se faire par réaction de Mitsunobu (DEAD, PPh<sub>3</sub>)<sup>13f</sup> ou utilisation de mésylate ou de triflate. Les rendements obtenus sont très variables et dépendent à la fois du substrat et des conditions employées. Bien que les conditions de Yamaguchi donnent souvent des résultats corrects, il n'existe pas de méthode universelle de lactonisation, et donc une optimisation importante est souvent nécessaire.

### b) Métathèse cyclisante

La cyclisation par métathèse (RCM) est une voie récente, qui a permis l'accès à de très nombreux composés naturels, parmi lesquels certaines macrolactones à 10 chaînons (microcarpalide et lethaloxine<sup>14</sup>, diplodialide A<sup>15</sup> et herbarumines<sup>16</sup>) ou plus récemment à des décanolides synthétiques<sup>17</sup>. Cependant, il existe toujours des problèmes de réactivité (liés non seulement aux facteurs thermodynamiques, mais également aux fonctionnalités présentes sur la molécule). Les macrocycles peuvent alors subir les transformations inverses, à savoir l'ouverture de cycle par métathèse (ROM), ou la polymérisation par ouverture de cycle (ROMP). De plus, la géométrie de la double liaison formée (*Z* ou *E*) n'est pas facilement contrôlable : elle dépend du substrat et du catalyseur employé.

---

<sup>13</sup> (a) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5614-5616. (b) T. Mukaiyama, M. Usui, K. Saigo, *Chem. Lett.* **1976**, *5*, 49-50. (c) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993. (d) A. C. Spivey, S. Arseniyadis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5436-5441. (e) E. P. Boden, G. E. Keck, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394-2395. (f) O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1-28.

<sup>14</sup> J. García-Fortanet, J. Murga, E. Falomir, M. Carda, J. A. Marco, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9822-9827.

<sup>15</sup> R. Vijaya Anand, S. Baktharaman, V. K. Singh, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3356-3359

<sup>16</sup> *vide infra*

<sup>17</sup> D. K. Mohapatra, D. K. Ramesh, M. A. Giardello, M. S. Chorghade, M. K. Gurjar, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2621-2625.

**c) Réactions de couplage C-C**

Il existe de très nombreuses méthodes de couplage C-C, et nombre d'entre elles ont été employées à la synthèse de macrolactones à 10 chaînons (Tableau 1). On peut donc citer les couplages organométalliques catalysés au palladium (Tsuji-Trost<sup>18a</sup> ou Stille<sup>18b</sup> ; entrées 1 et 2) ou aux sels de chrome (Nozaki-Hiyama-Kishi ; entrée 3)<sup>18c</sup> ou les réactions de Reformatsky catalysées par du zinc (entrée 5)<sup>18e</sup> ou par du samarium (entrée 4)<sup>18d</sup>.

D'autres méthodes de cyclisation en milieu basique ont également été expérimentées. La substitution du chlorure allylique donne de bons résultats (entrée 6)<sup>18f</sup>, tandis que la réaction de Wittig conduit majoritairement à la formation de dimères et de trimères ce qui explique ce faible rendement sur cette taille de cycle (entrée 7)<sup>18g</sup>.

Les cyclisations dans des conditions radicalaires ont conduit aux produits souhaités avec des rendements faibles à modérés. L'utilisation de Bu<sub>3</sub>SnH en présence d'AIBN aboutit à la formation du radical à partir d'un dérivé sélénié (entrée 8).<sup>18h</sup> Un trichloroacétate traité par un sel de cuivre conduit, dans des conditions thermiques, à la génération du radical par abstraction d'un chlore (entrée 9).<sup>18i</sup>

Un radical alkyle (obtenu à partir d'un iodoacrylate en présence de TTMSS) est piégé par le monoxyde de carbone pour générer un nouveau radical acyle, qui évolue ensuite par cyclisation (entrée 10).<sup>18j</sup> Ceci constitue une alternative intéressante, cependant les rendements obtenus sont moyens.

L'utilisation d'acides de Lewis (en particulier EtAlCl<sub>2</sub> ; entrée 11)<sup>18k</sup> a permis l'obtention de la macrolactone désirée avec un rendement moyen. Enfin, l'utilisation d'hydrures métalliques (en particulier le cyanoborohydrure de sodium) sur un iodoacrylate conduit à la lactone saturée avec un rendement de 74% (entrée 12).<sup>18l</sup>

---

<sup>18</sup> (a) B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1595-1597. (b) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, S. H. Ramcharitar, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 2957-2976. (c) R. A. Pilli, M. M. Victor, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4421-4424. (d) T. Tabuchi, K. Kawamura, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3889-3890. (e) J. Tsuji, T. Mandai, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1817-1820. (f) T. Takahashi, S. Hashiguchi, K. Kasuga, J. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7424-7425. (g) F. Yvergnaux, Y. Le Floc'h, R. Grée, L. Toupet, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7393-7396. (h) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, M. B. Mitchell, J. Robertson, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5901-5918. (i) F. O. H. Pirrung, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, B. Kaptein, H. E. Schoemaker, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12415-12442. (j) I. Ryu, K. Nagahara, H. Yamazaki, S. Tsunoi, N. Sonoda, *Synlett* **1994**, 643-645. (k) M. Wada, T. Shigehisa, K. Y. Akiba, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5191-5194. (l) M. Abe, T. Hayashikoshi, T. Kurata, *Chem. Lett.* **1994**, 1789-1792.

Entrée	Transformation	Promoteur	Rdt	Réf
1		Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ( <i>Tsuji-Trost</i> )	88 %	18a
2		Pd <sup>0</sup> ( <i>Stille</i> )	15 %	18b
3		CrCl <sub>2</sub> ( <i>Nozaki-Hiyama-Kishi</i> )	30 %	18c
4		SmI <sub>2</sub> ( <i>Reformatsky</i> )	75-82 %	18d
5		Et <sub>2</sub> AlCl/Zn ( <i>Reformatsky</i> )	45 %	18e
6		KHMDS	71 %	18f
7		Et <sub>3</sub> N	15 %	18g
8		Bu <sub>3</sub> SnH/AIBN	54 %	18h
9		Cu(bpy)Cl, C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> , reflux	37 %	18i
10		TTMSS, CO	28 %	18j
11		EtAlCl <sub>2</sub>	42 %	18k
12		NaBH <sub>3</sub> CN	74 %	18l

Tableau 1 : Synthèse de macrolides à 10 chaînons par couplage C-C

## d) Agrandissement/contraction de cycle

Il existe peu de méthodes permettant l'accès aux décanolides par modification de la taille du cycle. On peut néanmoins citer l'oxydation de Baeyer-Villiger sur des cyclononanones<sup>19a-d</sup> ou l'agrandissement d'éthers allyliques cycliques par transposition de Claisen<sup>19e</sup>. L'addition de chlorocarbène sur l'acétal de cétène cyclique **6** conduit à une espèce bicyclique **7** hautement réactive qui conduit à la formation de la lactone **8** (Schéma 5)<sup>19f,g</sup>.

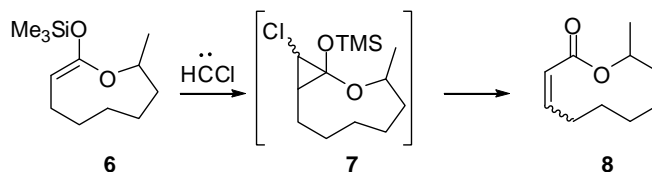


Schéma 5

Enfin, on peut citer les travaux de l'équipe d'Irlande qui a appliqué avec succès la cyclisation du thioamide **9** qui aboutit à la formation du décanolide **12** après contraction de l'iodure de thioimidium **10** intermédiaire (Schéma 6)<sup>19h</sup>.

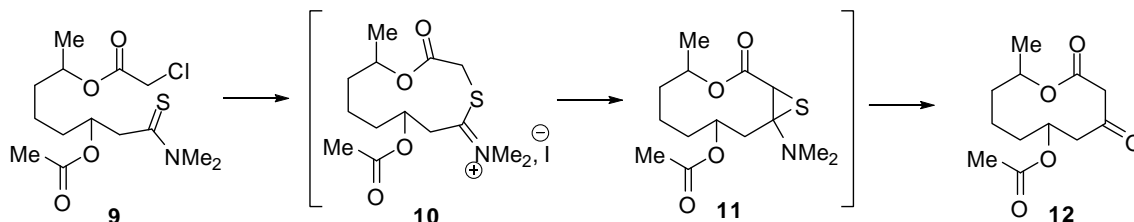


Schéma 6

<sup>19</sup> (a) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, R. Singh, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3385-3412. (b) T. Ohnuma, N. Hata, N. Miyachi, T. Wakamatsu, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 219-222. (c) S. Suzuki, A. Tanaka, K. Yamashita, *Agric. Biol. Chem.* **1987**, *51*, 3095-3098. (d) R. Ballini, E. Marcantoni, M. Petrini, *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 1381-1383. (e) R. Malherbe, G. Rist, D. Bellu, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 860-869. (f) E. Fouque, G. Rousseau, *Synthesis* **1989**, 661-666. (g) E. Fouque, G. Rousseau, J. Seyden-Penne, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4807-4817. (h) R. E. Ireland, F. R. Brown Jr., *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1868-1880.

## e) Fragmentation oxydante

La synthèse de décanolides par fragmentation oxydante d'un précurseur bicyclique constitue un cas particulier de l'agrandissement de cycle. C'est historiquement, l'une des premières voies d'accès aux décanolides qui sont alors formés par oxydation de la double liaison pontée par l'acide *m*-chloroperbenzoïque.<sup>20a</sup> D'autres oxydants ont par la suite été employés pour réaliser cette transformation (*m*-CPBA/Pb(OAc)<sub>4</sub>, acide chromique, ozone) (Schéma 7).

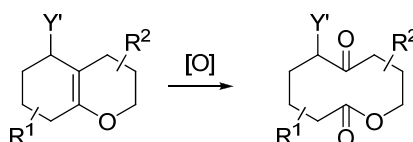


Schéma 7

Par la suite, d'autres méthodes d'ouverture de bicycles hémiacétaliques ou hémiperacétaliques ont été développées (Figure 8, Tableau 2).

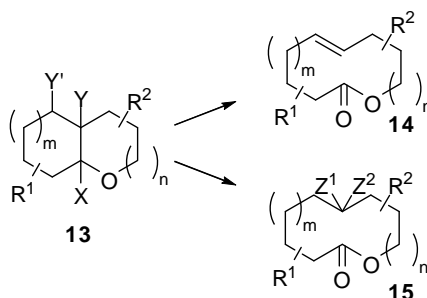


Figure 8

<sup>20</sup> (a) I. J. Borowitz, G. J. Williams, L. Gross, R. D. Rapp, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2013-2020. (b) G. H. Posner, E. Asirvatham, K. S. Webb, S.-s. Jew, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5071-5074. (c) G. H. Posner, K. S. Webb, E. Asirvatham, S.-s. Jew, A. Degl'Innocenti, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4754-4762. (d) K. S. Webb, E. Asirvatham, G. H. Posner, *Org. Synth.* **1993**, Coll. Vol. 8, p.562 ou **1990**, Vol. 69, p.188. (e) T. Wang, J. Chen, D. W. Landrey, K. Zhao, *Synlett* **1995**, 543-544. (f) M. Ochiai, S. Iwaki, T. Ukita, Y. Nagao, *Chem. Lett.* **1987**, 133-136. (g) S. L. Schreiber, B. Hulin, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4561-4564. (h) S. L. Schreiber, B. Hulin, W.-F. Liew, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2945-2950. (i) S. L. Schreiber, T. Sammakia, B. Hulin, G. Schulte, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2106-2108. (j) J. Tércio, B. Ferreira, F. Simonelli, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6311-6318. (k) T. Wakamatsu, K. Akasaka, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2755-2758. (l) T. Wakamatsu, K. Akasaka, Y. Ban, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2008-2012. (m) K. Kostova, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1713-1724. (n) R. Freire, J. J. Marrero, M. S. Rodríguez, E. Suárez, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 383-386. (o) M. T. Arencibia, R. Freire, A. Perales, M. S. Rodríguez, E. Suárez, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1991**, 3349-3360. (p) H. Suginome, S. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3715-3718. (q) S. Stanchev, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta*, **1990**, *73*, 460-467.

Entrée	Substrat	Promoteur	Produit	Rdt	Réf
1	X = OH, Y = H, Y' = SnBu <sub>3</sub> n = m = 1	Pb(OAc) <sub>4</sub>	14	>64 %	20b-d
2	X = OH, Y = H, Y' = SnBu <sub>3</sub> n = 0, m = 2	Pb(OAc) <sub>4</sub>	14	92 %	20e
3	X = OH, Y = H, Y' = SnBu <sub>3</sub> n = m = 1	PhI(OAc) <sub>2</sub>	14	86 %	20f
4	X = OOH, Y = Y' = H	Cu(OAc) <sub>2</sub> /FeSO <sub>4</sub>	14	76-91 %	20g-i
5	X = OH, Y = OH, Y' = H	Pb(OAc) <sub>4</sub>	15 (Z <sup>1</sup> = Z <sup>2</sup> = O)	94 %	20j
6	X = OH, Y = OH, Y' = H	Pb(OAc) <sub>4</sub>	15 (Z <sup>1</sup> = Z <sup>2</sup> = O)	Quanti.	20k,l
7	X = OH, Y = NO <sub>2</sub> , Y' = H	TBAF	15 (Z <sup>1</sup> = H, Z <sup>2</sup> = NO <sub>2</sub> )	97 %	20m
8	X = OH, Y = Me, Y' = H	PhI(OAc) <sub>2</sub> , I <sub>2</sub>	15 (Z <sup>1</sup> = H, Z <sup>2</sup> = Me)	83 %	20n,o
9	X = OH, Y = Y' = H n = m = 1	HgO, I <sub>2</sub>	15 (Z <sup>1</sup> = H, Z <sup>2</sup> = I)	76-79 %	20p

Tableau 2 : Fragmentation oxydante de bicyclic

La méthode de Schreiber (utilisant un mélange de sulfate de fer et d'acétate de cuivre) permet l'ouverture oxydante de hémiperacétals bicycliques (pouvant être obtenus par oxydation d'hémiacétals ou de glycols bicycliques par H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) avec de bons rendements (Tableau 2, entrée 4).<sup>20g-i</sup> L'ouverture d'hémiacétals bicycliques requiert souvent l'utilisation de sels de métaux lourds (Pb(OAc)<sub>4</sub><sup>20b-e,j-l</sup>, HgO<sup>20p</sup>) pour obtenir les macrolactones avec des rendements corrects à excellents (Tableau 2, entrées 1, 2, 5, 6 et 9). Cependant, il existe des méthodes plus douces utilisant l'iode hypervalent<sup>20f,n,o</sup> qui aboutissent à la formation des macrolactones également avec de bons rendements (Tableau 2, entrées 3 et 8). Hesse *et coll.* ont montré qu'un hémiacétal porteur d'un groupement nitro peut conduire à la lactone à 10 chaînons par traitement par le fluorure de tétrabutylammonium (Tableau 2, entrée 7).<sup>20m</sup> Enfin, il est possible de former de façon énantiosélective des lactones à 10 chaînons à partir d'un précurseur d'hémiacétal, par traitement avec un hydrure chiral (Schéma 8).<sup>20q</sup>

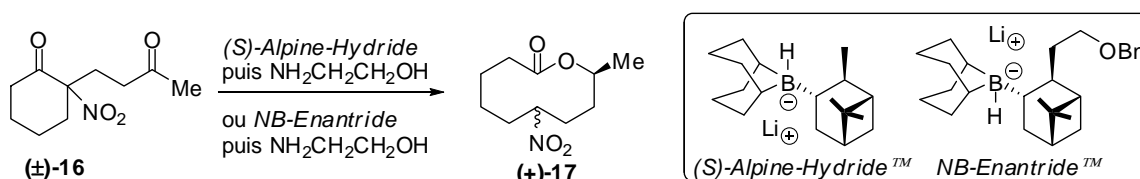


Schéma 8

Nos cibles synthétiques (Herbarumines et Décarestrictines) ont déjà fait l'objet de différentes synthèses. Dans la partie suivante ces synthèses, classées suivant la réaction de cyclisation seront abordées en détail. Il faut également noter que seules les synthèses de macrolactones à 10 chaînons seront étudiées, ce qui exclut donc les différentes synthèses de décarestrictine L et M.

## II. Les synthèses décrites de décarestrictines et d'herbarumines

### II.1. *Via* macrolactonisation

La macrolactonisation est la méthode la plus couramment employée pour aboutir aux composés désirés.

#### a) Par la méthode de Corey-Nicolaou

La première synthèse de la décarestrictine D par Andrus et Shih fait intervenir une étape finale de macrolactonisation utilisant les conditions de Corey-Nicolaou (Schéma 9).<sup>21</sup> L'addition de l'acétylure de triméthylsilyle sur l'aldéhyde protégé (obtenu par protection, puis réduction du (*R*)-3-hydroxybutanoate de méthyle **18**) fournit un mélange *syn/anti* du diol **19** dans un rapport presque équimolaire avec 86% de rendement. Les autres méthodes testées (acétylure de lithium ou magnésium, ajout d'acide de Lewis) n'ont pas permis l'augmentation de la proportion en diastéréoisomère *anti* désiré. Néanmoins, cette relation *anti* peut être obtenue par isomérisation du substrat *syn* dans les conditions de Mitsunobu après séparation du mélange. L'alcyne terminal (obtenu par désilylation) est ensuite couplé avec l'iodure vinylique **20** pour fournir l'enyne conjugué de configuration (*E*) qui est ensuite réduit en diène (*E, E*) par LiAlH<sub>4</sub>. Ce substrat protégé **21** subit ensuite une dihydroxylation asymétrique de Sharpless et conduit aux diastéréoisomères **22a-c** après acétalisation du diol obtenu. Le groupement protecteur de **21** a une influence importante sur la régio- et la diastéréosélectivité en raison d'une double stéréoinduction. Parmi les différents groupes protecteurs testés, c'est le groupement MOM qui permet l'obtention du diol de configuration souhaitée **22a** avec le meilleur rendement (78% sur les 2 étapes). L'alcool primaire est désilylé puis oxydé en acide carboxylique en 2 étapes (IBX puis oxydation de Pinnick avec NaClO<sub>2</sub>). Après déprotection de l'éther de *p*-méthoxybenzyle, différentes conditions de lactonisation du *seco*-acide **23** ont été employées sans succès : Bodem-Keck (DCC/DMAP/H<sup>+</sup>), Yamaguchi (3,4,5-Cl<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>COCl), Yamamoto (*p*-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO)<sub>2</sub>O/Sc(OTf)<sub>3</sub>). Cependant, la méthode de Corey-Nicolaou modifiée par Gerlach (disulfure de pyridine en présence de sels d'argent) a permis d'obtenir la macrolactone avec un rendement limité de 33%. Ce faible rendement s'explique en partie par la déprotection des groupements MOM et acétonide (~15%) au reflux du benzène. L'échec de la lactonisation dans les conditions de Yamaguchi, rationalisé *a posteriori* par Kobayashi, serait dû à la présence de l'acétonide qui repousserait les 2 sites réactionnels (OH et COOH) dans 2 directions opposées. La décarestrictine D est finalement obtenue par déprotection de l'acétonide et de l'éther de méthoxyméthyle sous conditions acide, avec une résine échangeuse d'ion de type Dowex<sup>®</sup>. Cette synthèse linéaire longue de **15** étapes permet l'obtention de la décarestrictine D avec un rendement global de **5,2** %.

<sup>21</sup> M. B. Andrus, T.-L. Shih, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8780-8785

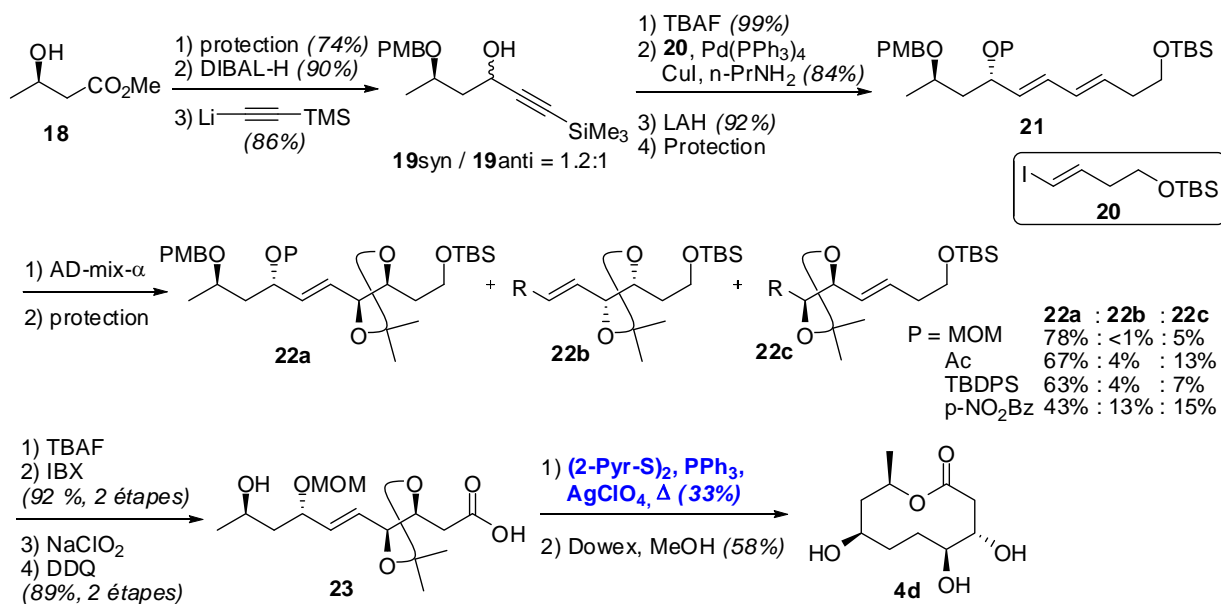


Schéma 9

### b) Par la méthode de Yamaguchi

Cette méthode de lactonisation très efficace a été employée par de nombreux groupes pour synthétiser les décastrictines C<sub>2</sub> et D, ainsi que les herbarumines I et III.

#### • Décastrictine C<sub>2</sub>

Le groupe de Kibayashi a publié en 2000 la seule synthèse de la décastrictine C<sub>2</sub> (Schéma 10).<sup>22</sup> Le tétrol **24** (obtenu à partir du D-mannitol<sup>23</sup>) est dans un premier temps monotosylé, et le diol 1,2 libre est converti en acétonide. Le tosylate est ensuite totalement réduit, et l'alcool secondaire est silylé pour fournir le composé **25**. Après libération du diol par le chlorure cuivrique dihydraté, l'alcool primaire est sélectivement protégé par un ester de pivalyle. Cette protection temporaire permet la protection de l'alcool secondaire par un éther de méthoxyméthyle et le pivalate est saponifié pour fournir le composé **26**. Il est alors oxydé dans les conditions de Swern pour fournir un aldéhyde qui va rapidement subir une oléfination de Wittig pour former le produit **27** sous forme d'un seul isomère de configuration (*E*). Cet aldéhyde éthylénique **27** est ensuite engagé dans une réaction d'aldolisation de Nagao avec l'énolate de **28**, catalysée par des sels d'étain (II). Une chélation intermoléculaire lors de l'état de transition induit le contrôle diastéréoisomérique pour conduire à l'alcool **29** de configuration *R* (obtenue avec 95% d'excès). Cet alcool secondaire nouvellement formé est immédiatement protégé, et l'auxiliaire chiral subit ensuite une aminolyse. L'imidazolide ainsi formé est alors

<sup>22</sup> M. Arai, N. Morita, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1199-1203

<sup>23</sup> C. C. Deane, T. D. Inch, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 813



hydrolysé par l'acide citrique pour fournir le *seco*-acide **30**, après déprotection de l'éther silylé par une résine Amberlyst® échangeuse d'ions fluorure. La lactonisation dans les conditions de Yamaguchi fournit la décarestrictine C<sub>2</sub> sous forme protégée avec 60% de rendement. La synthèse est alors terminée après libération des 2 fonctions alcool en milieu acide. Le produit final est donc obtenu avec 4,5% de rendement global après 17 étapes linéaires.

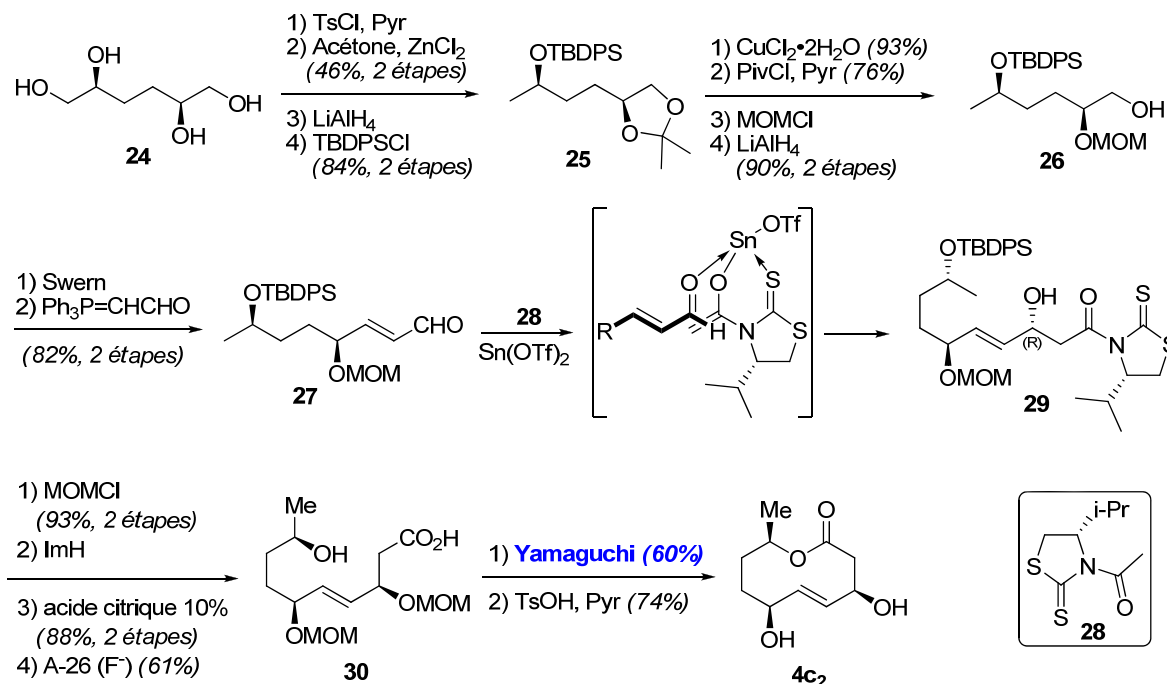


Schéma 10

### • Décarestrictine D

La décarestrictine D (avec la décarestrictine L) est en synthèse la cible la plus étudiée dans cette famille de décanolides. Le groupe de Radha Krishna a publié en 2006 une synthèse utilisant comme produit de départ l'acide L-malique (Schéma 11).<sup>24</sup> Celui-ci est rapidement transformé (après réduction des fonctions acide et mono-acétalisation du diol)<sup>25</sup> pour fournir l'intermédiaire-clé **31**. L'alcool primaire est protégé par silylation et le diol, après déprotection, est transformé en acétal benzylidène **32**. L'ouverture régiosélective de cet acétal par le DIBAL-H a conduit à une protection sélective de l'alcool secondaire (sous forme d'éther benzyle). L'alcool primaire va subir l'oxydation de Swern pour former l'aldéhyde **33** avec un excellent rendement. La synthèse de l'autre fragment, débute par l'oxydation de la fonction hydroxyle de l'intermédiaire **31**, suivie d'une réaction de Wittig permettant d'obtenir un ester α,β-insaturé de configuration *E* qui est ensuite réduit en alcool allylique **34** par LiAlH<sub>4</sub>. La double liaison est

<sup>24</sup> P. Radha Krishna, P. V. Narasimha Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7473-7476

<sup>25</sup> S. Hanessian, A. Ugolini, D. Dube, A. Glamyan, *Can. J. Chem.* **1984**, 62, 2146-2147

alors époxydée selon les conditions de Sharpless-Katsuki.<sup>26</sup> Le contrôle facial de cette transformation est assuré par l'utilisation du (+)-DIPT qui assure alors une approche de l'hydroperoxyde sur la face *Re* du substrat. Après chloration dans les conditions d'Appel<sup>27</sup> (PPh<sub>3</sub>, CCl<sub>4</sub>), le traitement par le LDA induit une double élimination pour fournir l'alcool propargylique **35**, qui est ensuite protégé par un groupement benzyle. L'acétal est alors déprotégé en milieu acide, l'alcool primaire est ensuite tosylé, puis totalement réduit par LiAlH<sub>4</sub>. Le composé **36** obtenu par protection de l'alcool secondaire par un groupement *para*-méthoxybenzyle, est alors traité par le butyllithium pour conduire à l'acétylure qui est ensuite couplé avec le fragment **33** pour fournir le composé **37** avec une faible sélectivité (20 %). Afin d'assurer une bonne diastéréosélectivité, ainsi que la configuration correcte du centre asymétrique, l'alcool est tout d'abord oxydé par le periodinane de Dess-Martin, puis réduit sélectivement par le K-Selectride<sup>®</sup> pour obtenir le produit désiré avec un excès diastéréoisomérique de 70 %. L'oléfine de configuration *E* est alors obtenue par réduction contrôlée de la triple liaison par le Red-Al<sup>®</sup>. L'alcool secondaire est ensuite benzylé pour fournir le composé **38**. L'alcool primaire est désilylé puis oxydé dans les conditions de Swern puis de Pinnick pour former l'acide carboxylique. Le *seco*-acide **39** (obtenu après déprotection du PMB par le DDQ) est activé par formation de l'anhydride mixte de trichlorobenzoyle pour aboutir à la lactone avec 45% de rendement, qui est ensuite déprotégée pour fournir la décastrictine D avec un rendement global de **0,5 %** pour **22** étapes linéaires à partir de l'intermédiaire **31**.

---

<sup>26</sup> T. Katsuki, B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976

<sup>27</sup> R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 801-811

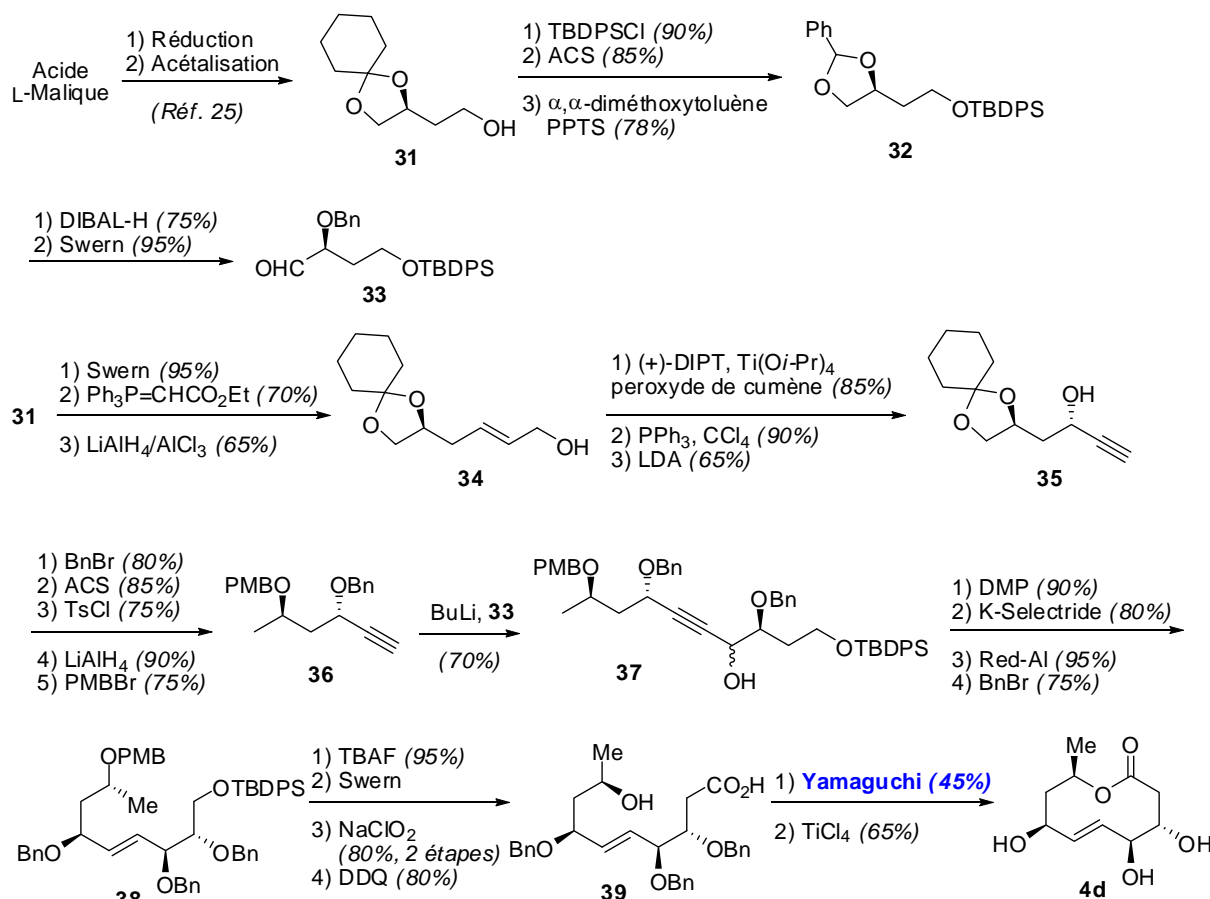


Schéma 11

Récemment, l'équipe de Kobayashi a publié une synthèse de la décastrictine D basée sur la synthèse d'un alcool (*2Z,4E*)-diénique obtenu par une réaction de couplage catalysée au nickel entre un boronate et un bromure vinylique (Schéma 12 et Schéma 13).<sup>28</sup> L'acétylure de triméthylsilyle conduit à l'ouverture de l'époxyde de l'épichlorhydrine **40**. La réduction totale par  $\text{LiAlH}_4$  du chloro-alcool obtenu, suivie de la protection de l'hydroxyle puis désilylation fournit le composé **41**. La triple liaison est ensuite hydroborée par  $(\text{Ipc})_2\text{BH}$ . Le borane ainsi obtenu est transformé en ester boronique par un échange de ligand avec l'éthanal. L'ester boronique cyclique **42** est finalement obtenu par transestérification. L'autre intermédiaire-clé **47** est préparé par réaction de l'anion lithié du vinyl silane **44** sur l'aldéhyde **43**. L'alcool allylique racémique ainsi obtenu est soumis aux conditions d'époxydation asymétrique de Sharpless pour former l'époxyde **46** avec un rendement de 48% et un excellent excès énantiomérique (supérieur à 99%). L'alcool **45** de configuration (*S*) qui n'a pas réagi est également obtenu avec une très haute sélectivité (>99% ee) et un rendement de 43%. Celui-ci est directement transformé en bromure vinylique **47** par bromation puis désilylation. Ce bromure vinylique peut également être obtenu à partir de l'époxyde **46**, mais cela nécessite plusieurs étapes : protection/inversion de l'alcool chiral par réaction de Mitsunobu avec l'acide acétique. L'époxyde est ensuite ouvert par

<sup>28</sup> (a) Y. Kobayashi, M. Asano, S. Yoshida, A. Takeuchi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1533-1536. (b) Y. Kobayashi, S. Yoshida, M. Asano, A. Takeuchi, H. P. Acharya, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1707-1716

MgBr<sub>2</sub>, l'alcool obtenu est mésylé, puis la désilylation par l'ion fluorure fournit le bromure vinylique sous forme d'acétate, qui est ensuite déprotégé classiquement.

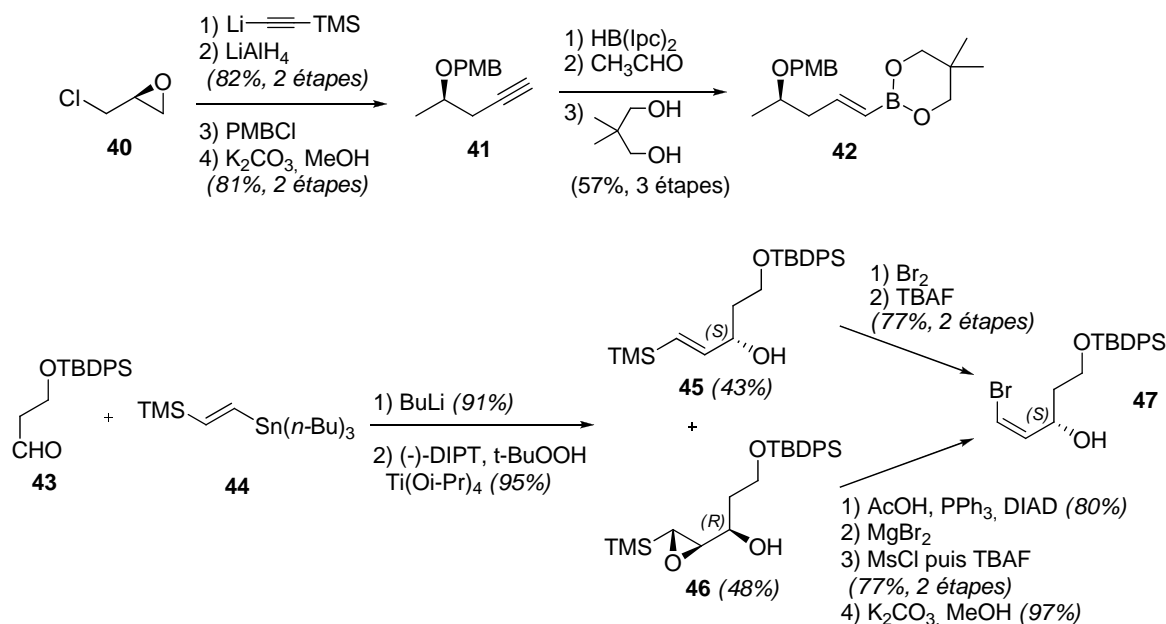


Schéma 12

Le méthylborate obtenu par quaternarisation du boronate **42** est couplé avec l'autre synthon **47** par une catalyse au nickel pour obtenir l'alcool diénique **48**. Après une étape d'époxydation sélective de la double liaison (*Z*) (la sélectivité faciale est totalement contrôlée par la présence du groupement hydroxy en position allylique), les différentes fonctionnalités sont introduites en une seule étape, de façon contrôlée, par une catalyse au palladium, qui vient dans un premier temps ouvrir l'époxyde et former ainsi le diol. Le complexe *anti-syn*  $\pi$ -allylpalladium ainsi formé va ensuite s'isomériser en *syn-syn* qui est plus stable (probablement *via* un complexe  $\sigma$ -allyl). L'acétate vient finalement attaquer ce complexe et aboutir à la formation de **49**. Ce composé va alors subir différentes étapes d'aménagement fonctionnel (déprotection de l'acétate par MeLi, protection des 3 hydroxyles, désilylation de l'alcool primaire, oxydation en 2 étapes en acide carboxylique puis estérification par le diazométhane). Après simple déprotection de l'éther de *p*-méthoxybenzyle et saponification, ce composé **50** est soumis aux conditions d'estérification de Yamaguchi, et la lactone est formée avec 40% de rendement. L'influence des groupes protecteurs à une influence importante sur la réactivité. En effet, on peut rappeler que l'équipe d'Andrus<sup>21</sup>, qui obtient un intermédiaire final similaire dont le diol est protégé en acétonide, a employé les conditions de Corey-Nicolaou suite à un échec lors de l'utilisation de l'anhydride mixte de Yamaguchi. La décastrictine D est finalement obtenue après libération des 3 fonctions alcool en milieu acide. Cette synthèse en 20 étapes linéaires (à partir de l'épichlorhydrine **40**) permet l'accès au décanolide avec un rendement global de 2,7 %.

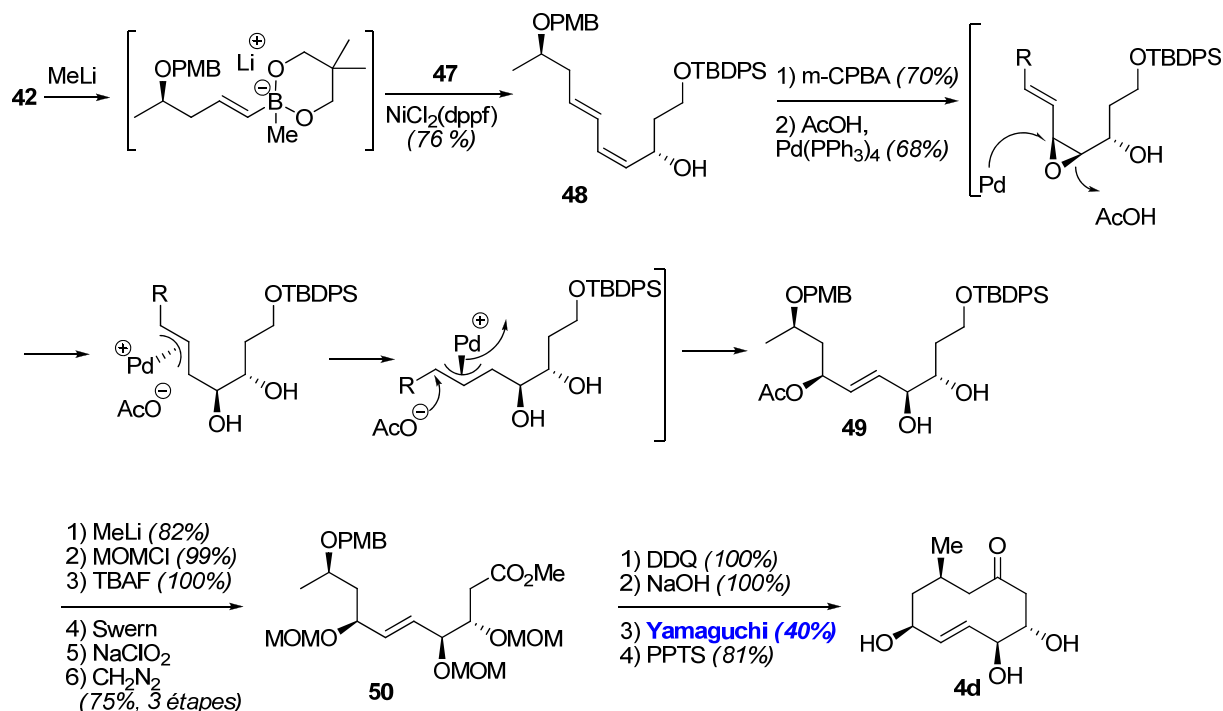


Schéma 13

### • Herbarumine I

L'équipe de Pilli a synthétisé l'herbarumine I par macrolactonisation (Schéma 14).<sup>29</sup> Le premier fragment **53** est préparé à partir du L-arabinose commercial. Le diol *cis* en C3–C4 est tout d'abord protégé sous forme d'acétonide. Le pyranose est alors ouvert par réduction de l'hémiacétal et le diol ainsi formé subit une coupure périodique pour former l'aldéhyde qui se recyclise spontanément en furanose. Une réaction de Wittig est ensuite réalisée pour introduire une chaîne éthylique et la double liaison alors formée est rapidement hydrogénée. Ce composé **52** ainsi obtenu est alors traité en milieu acide, ce qui conduit à la déprotection de l'acétonide. C'est alors que le diol primaire-secondaire (thermodynamique) est protégé en acétal par la 3-pentanone. L'hydroxyle secondaire nouvellement libéré est benzylé avant déprotection du diol. Les 2 alcools primaire et secondaire sont silylés, et l'alcool primaire est sélectivement déprotégé puis oxydé par le periodinane de Dess-Martin pour aboutir au fragment **53**. L'hydrostannylation catalysée par Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub>, suivie d'un échange étain-iode permet l'obtention d'un iodure vinylique de configuration *E*. L'alcool est ensuite oxydé puis estérifié pour aboutir au fragment **55**. Les 2 fragments **53** et **55** sont alors couplés par une réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi. Le composé **56** est obtenu avec 76% de rendement sous la forme de deux diastéréoisomères avec des rapports 3,4 : 1. La relation *anti* des alcools C7–C8 de l'isomère majoritaire est expliquée par un état de transition de type *Felkin-Anh*. L'hydroxyle C7 est ensuite silylé et l'alcool en C9 est débenzylé par transfert d'hydrogène. Après saponification de l'ester, le *seco*-acide **57** est soumis aux conditions de Yamaguchi pour former la macrolactone **58** avec 56% de rendement.

<sup>29</sup> A. Aparecido Sabino, R. A. Pilli, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2819-2821

L'herbarumine I est alors obtenue après désilylation avec un rendement global de **5,6 %** pour **17** étapes à partir du L-arabinose.

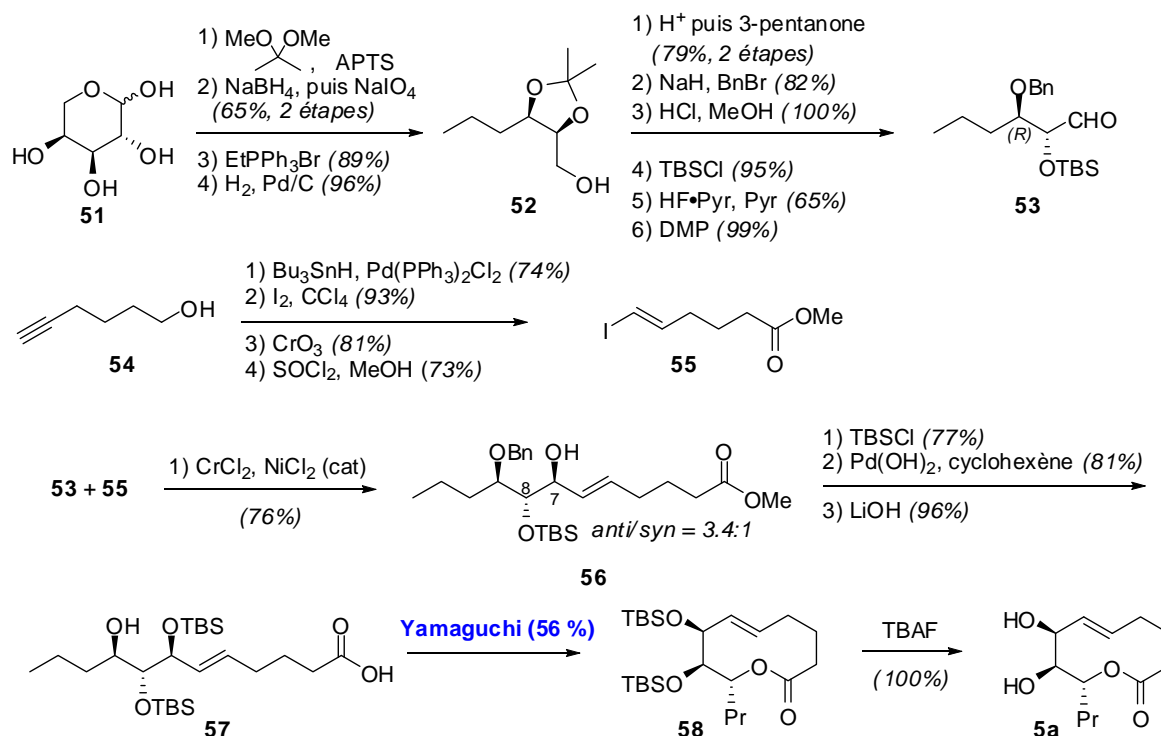


Schéma 14

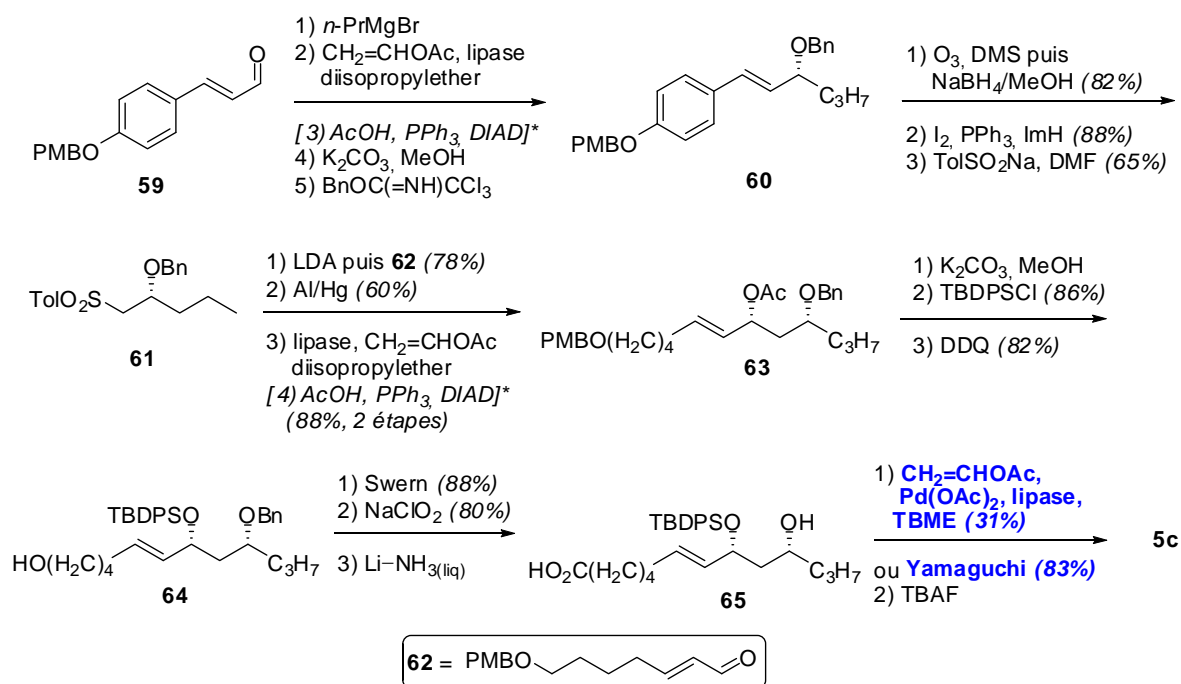
### • Herbarumine III

La première synthèse de l'herbarumine III a été publiée par Nanda en 2005 dans une note peu informative.<sup>30</sup> Dans ce travail original, le contrôle des différents centres asymétriques est obtenu par résolution enzymatique. Le *seco*-acide est finalement cyclisé soit par une méthode de lactonisation chimio-enzymatique soit dans les conditions de Yamaguchi (Schéma 15). L'addition du bromure de propylmagnésium sur l'aldéhyde **59** conduit à l'alcool allylique racémique. Celui-ci subit alors une transestérification irréversible avec l'acétate de vinyle catalysée par une lipase (CAL-B, immobilisée une résine acrylique macroporeuse) avec cet alcool **59**. Un seul des 2 isomères va être estérifié sous contrôle cinétique. Le modèle empirique de Kazlauskas, basé sur une différenciation des chaînes par leur taille,<sup>31</sup> permet de prédire la configuration absolue de l'acétate obtenu. Dans ce cas, seul l'isomère (*R*) est acétylé et le rendement ne peut donc dépasser 50 %. L'alcool (*S*) n'ayant donc pas réagi peut néanmoins être transformé en produit souhaité *via* une inversion de Mitsunobu en présence d'acide acétique. L'acétate est ensuite hydrolysé et l'alcool obtenu converti en éther de benzyle **60**. L'ozonolyse

<sup>30</sup> S. Nanda, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3661-3663

<sup>31</sup> U. T. Bornscheuer, R. J. Kazlauskas, *Hydrolases in Organic Synthesis: Regio- and Stereoselective Biotransformations*; Wiley-VCH, 1999, Chapter 5, p 65

réductrice suivie de la réduction de l'aldéhyde ainsi obtenu conduit à l'alcool primaire qui est alors converti en 2 étapes en sulfone **61**. Le deuxième centre stéréogène est introduit par aldolisation de l'aldéhyde **62** avec la sulfone **61**, suivie de la désulfonyle par l'amalgame d'aluminium. Cette réaction fournit, là encore, les 2 alcools épimères qui peuvent alors être résolus par la même lipase CAL-B. L'alcool n'ayant pas réagi peut également être transformé par inversion de Mitsunobu. L'acétate **63** est ensuite transformé en éther silylé en 2 étapes par une séquence saponification-silylation. L'alcool primaire **64** est récupéré après déprotection de l'éther de *p*-méthoxybenzyle par le DDQ. Il est ensuite oxydé en 2 étapes en acide carboxylique. L'hydroxyacide **65** nécessaire à la lactonisation est obtenu après débenzylation par le lithium dissous dans l'ammoniac liquide. La macrolactonisation a alors été tentée avec une lipase, mais les rendements obtenus sont faibles (31%) principalement à cause de la formation de cycles oligomères. L'utilisation des conditions de Yamaguchi s'est alors avérée nécessaire pour obtenir le produit souhaité avec un meilleur rendement.



\* Etape nécessaire pour le seul alcool n'ayant pas subi l'estérification

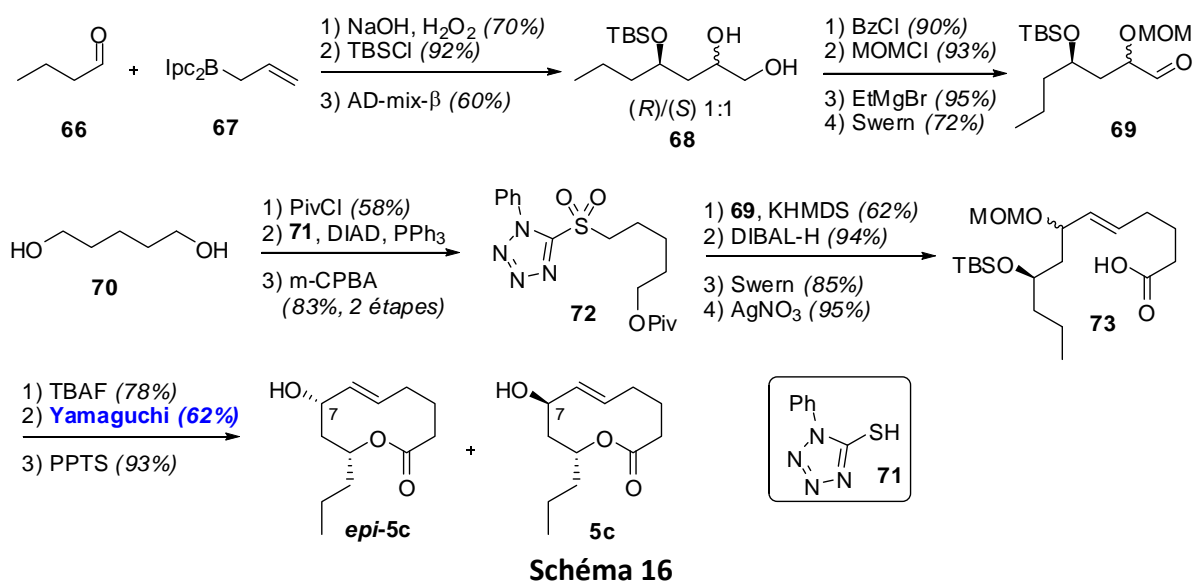
Schéma 15

Récemment, le groupe de Li a publié une synthèse de l'herbarumine III par macrolactonisation (Schéma 16).<sup>32</sup> L'allylation du butyraldéhyde **66** dans les conditions de Brown conduit à l'alcool allylique de configuration (*R*) désirée grâce aux groupements (+)- $\alpha$ -pinène. Cet alcool est ensuite protégé sous forme d'un éther silylé puis dihydroxylé dans les conditions de Sharpless par l'AD-mix- $\beta$  avec un contrôle facial inexistant (1 : 1). Ce mélange de diols épimères **68** est ensuite soumis à des étapes de protection/déprotection successives.

<sup>32</sup> X. S. Chen, S. J. Da, L. H. Yang, B. Y. Xu, Z. X. Xie, Y. Li, *Chinese Chem. Lett.* **2007**, *18*, 255-257

L'alcool primaire est transformé en benzoate et l'alcool secondaire est protégé sous forme d'éther de méthoxyméthyle. Finalement, l'alcool primaire est libéré par réaction du bromure d'éthylmagnésium sur l'ester benzoïque, puis est oxydé en aldéhyde dans les conditions de Swern pour fournir l'aldéhyde **69**.

Le deuxième fragment est obtenu par monoprotection du 1,6-hexènediol **70** par un ester de pivalyle, et la deuxième fonction hydroxyle est substituée par le 1-phényl-1*H*-tétrazole-5-thiol **71** dans les conditions de Mitsunobu. Le thioéther ainsi obtenu est ensuite oxydé en sulfone **72** par le *m*-CPBA avec 83% de rendement sur ces 2 étapes. Les deux fragments sont alors couplés par une réaction de Julia-Kocienski utilisant le KHMDS comme base. Le pivalate est ensuite réduit par le DIBAL-H, en alcool puis oxydé en acide carboxylique **73** en 2 étapes. La désilylation, puis le traitement par le chlorure de l'acide 3,4,5-trichlorobenzoïque fournit les 2 diastéréoisomères de la macrolactone qui peuvent alors être séparées par chromatographie. Elles sont ensuite traitées par le tosylate de pyridinium au reflux du *t*-butanol. L'herbarumine III **5c** et son épimère en position C-7 (*epi*-**5c**) sont alors obtenues avec un rendement global de 4,7 % pour les 14 étapes de la plus longue séquence linéaire soit seulement 2,3 % pour la seule macrolactone **5c**.



## II.2. Via métathèse cyclisante

La métathèse cyclisante est une méthode de synthèse qui a connu un essor important ces dernières années. De par son approche plus convergente (synthèse de 2 fragments qui sont ensuite estérifiés puis cyclisés), de nombreuses synthèses ont fait appel à cette méthode, en particulier pour les herbarumines.



## a) Herbarumine I

Dès 2001, l'équipe de Fürstner publie la première synthèse de l'herbarumine I (Schéma 17).<sup>33</sup> Le D-ribose utilisé comme produit de départ a été choisi car il présente les 3 centres stéréogènes de configuration requise de la molécule cible. L'acétonide **74**, dérivé du D-ribose, est tout d'abord tosylé, puis traité en milieu basique pour conduire à la transestérification du cycle lactonique. Il y a ensuite fermeture spontanée de l'époxyde, par départ du groupement tosylte, pour fournir le composé **75**. Cet époxyde est alors ouvert par addition d'un cuprate (obtenu par réaction entre le bromure d'éthylmagnésium et le complexe bromure cuivreux diméthylsulfure). Dans une deuxième étape, l'aldéhyde formé par réduction de l'ester subit une méthyldénation de Wittig pour former l'oléfine **76**. Le substrat diénique **78** de la réaction de métathèse est alors formé par estérification de **76** avec l'acide hex-5-énoïque (**77**) dans les conditions de Steglich.

Les calculs semi-empiriques réalisés ont montré que la lactone **79** de configuration *Z* est plus stable de 3,5 kcal.mol<sup>-1</sup> que l'isomère *E*. Cela signifie que pour obtenir ce dernier, la réaction de métathèse doit s'effectuer sous contrôle cinétique. L'utilisation de complexes carbéniques de type Grubbs deuxième génération (**G<sub>II</sub>**), fournissent l'isomère *Z* thermodynamique. En revanche, l'utilisation du complexe de Fürstner [**Ru**] conduit à la formation de la macrolactone désirée de configuration *E* avec 69% de rendement (9% de l'isomère *Z* sont également formés). L'herbarumine I est finalement obtenue par déprotection de l'acétonide en milieu acide, avec un rendement global d'environ 10% pour 8 étapes linéaires.

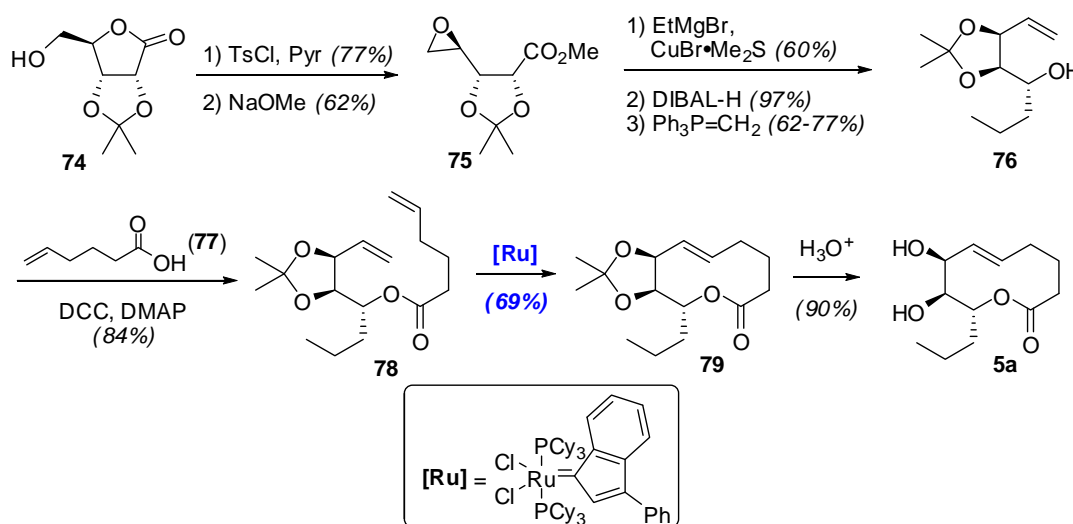
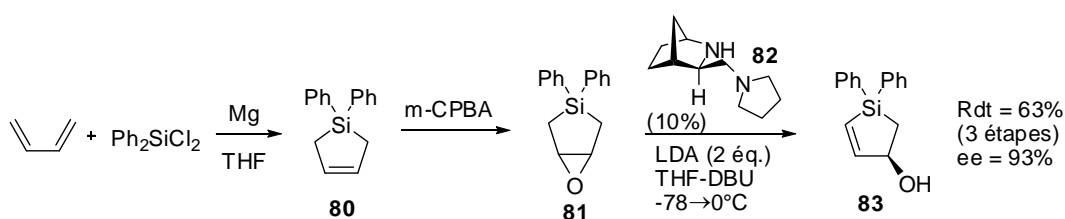


Schéma 17

<sup>33</sup> (a) A. Fürstner, K. Radkowski, *Chem. Commun.* **2001**, 671-672. (b) A. Fürstner, K. Radkowski, C. Wirtz, R. Goddard, C. W. Lehmann, R. Mynott, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7061-7069.

b) 7,8-*epi*-Herbarumine I

L'approche utilisée par Kozmin et Liu lors de la synthèse de l'épimère en C-7 et C-8 de l'herbarumine I est beaucoup plus originale. Elle se fonde sur la construction des centres asymétriques par désymétrisation de l'époxyde silacyclique **81** (Schéma 18), préparé en 2 étapes : réaction du butadiène avec le magnésium puis traitement par le diphenyldichlorosilane.<sup>34</sup> Le silacyclopentène **80** est alors époxydé par le *m*-CPBA. L'ouverture énantiosélective de cet époxyde *meso* est assurée, de façon catalytique, par l'utilisation de la base d'Andersson **82**.<sup>35</sup> L'alcool silacyclique **83** est alors obtenu avec 63% de rendement global et 93% d'excès énantiomérique.



Le *cis*-époxyde issu de l'hydroxysilacyclopentane **83** est ouvert régiosélectivement par le bromure de *n*-propylmagnésium en présence de CuCN (Schéma 19). Le diol **84** ainsi obtenu est transformé en acétonide, qui subit alors le clivage oxydant du silane dans les conditions de Woerpel<sup>36</sup> (*t*-BuOOH, KH, DMF) pour fournir le diol **85**. Celui-ci est alors *bis*-silylé, et l'éther silylé primaire est sélectivement oxydé dans les conditions de Swern pour fournir l'aldéhyde. Celui-ci subit alors une méthyldénation de Wittig avant désilylation pour fournir obtenir le composé *ent*-**76**. De même que dans la synthèse de Fürstner, cet alcool est estérifié avec l'acide 5-hexénoïque **77** par le réactif de couplage de Steglich (DCC, DMAP) pour fournir le diène *epi*-**78** qui peut alors subir les conditions de métathèse. Lorsque le catalyseur de Grubbs **G<sub>II</sub>** (très actif à cause du ligand imidazolylidène) est employé, c'est la lactone de configuration *Z* qui est obtenue (avec un rapport *Z/E* = 90 : 10). Cependant l'utilisation du catalyseur de première génération **G<sub>I</sub>** (moins actif) fournit majoritairement la lactone *E* souhaitée (rapport *Z/E* = 12 : 88). L'énantiomère de l'herbarumine est alors facilement obtenu après déprotection de l'acétal en milieu acide. La synthèse longue de **14** étapes depuis le dichlorodiphénylsilane permet l'accès à l'énantiomère de l'herbarumine I avec un très bon rendement global d'environ **16 %**.

<sup>34</sup> S. A. Kozmin, D. Liu, *Strategies and Tactics in Organic Synthesis*, **2004**, Vol. 5, 89-110, Elsevier, London

<sup>35</sup> (a) M. J. Södergren, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10760-10761. b) M. J. Södergren, S. K. Bertilsson, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6610-6618.

<sup>36</sup> J. H. Smitrovich, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6044-6046

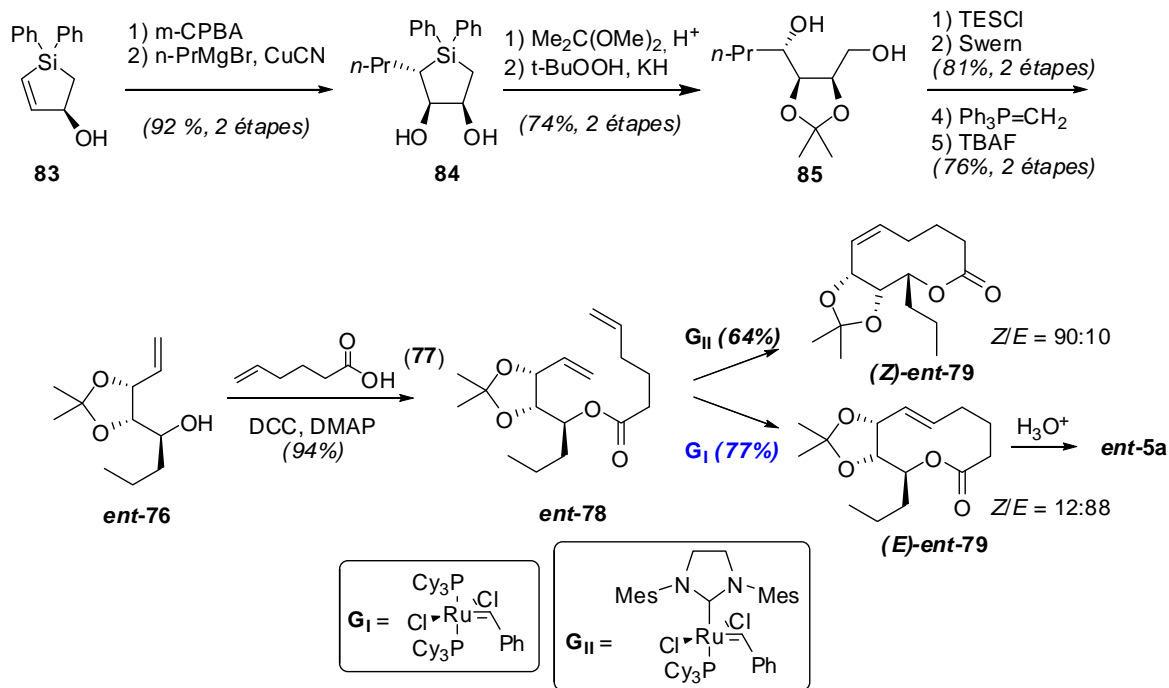


Schéma 19

Une analyse conformationnelle poussée confirme (tout comme Fürstner l'avait observé) que la lactone *E* désirée (*E-ent-79*) possède une énergie supérieure de 2,7 kcal.mol<sup>-1</sup> à celle de la lactone *Z* (*Z-ent-79*) qui est alors le produit favorisé thermodynamiquement. Cependant, l'analyse sur le diol montre que l'isomère *E* (*E-ent-5a*), de façon surprenante, est plus stable que l'isomère *Z* (*Z-ent-5a*) de 1,2 kcal.mol<sup>-1</sup>. Pour vérifier ces calculs, le diène **80** (après déprotection de l'acétonide **ent-78**) a été employé comme substrat de la réaction de métathèse avec le catalyseur de deuxième génération pour fournir majoritairement la lactone de configuration *E* désirée (dans ce cas thermodynamiquement plus stable). De plus, la lactone *Z-ent-5a* dans ces conditions, s'isomérise en lactone de configuration *E*, avec le même rapport diastéréoisomérique *Z/E* = 17 : 83 (Schéma 20).

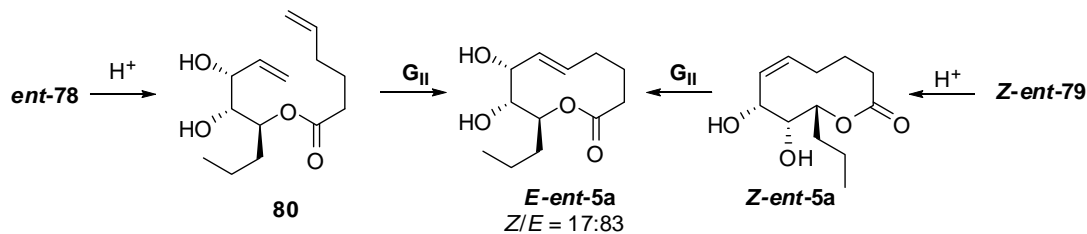


Schéma 20

## c) Herbarumine II

L'équipe de Fürstner a synthétisé l'herbarumine II selon la même séquence synthétique que l'herbarumine I (Schéma 21).<sup>33b</sup> L' $\alpha$ -hydroxylation de l'énolate de **81** par l'oxaziridine **82** est réalisée avec une très bonne sélectivité faciale grâce à l'auxiliaire chiral d'Evans. L'hydroxyle alors introduit est protégé par un groupement MOM, avant l'hydrolyse de la copule. L'acide  $\alpha$ -hydroxylé **83** est alors couplé avec l'alcool **77**, suivi de la réaction de métathèse avec le catalyseur de Fürstner **[Ru]** précédemment employé avec succès lors de la synthèse de l'herbarumine I. La lactone *E* désirée est obtenue avec 79% de rendement et seulement 5% d'isomère *Z* est formé au cours de la réaction. L'herbarumine II est finalement obtenue après déprotection globale sous conditions acide, avec un rendement global de **27,5 %** pour **6** étapes.

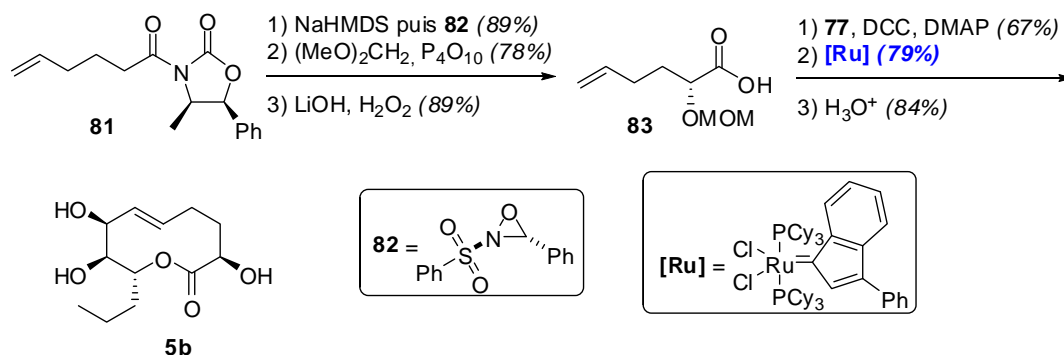


Schéma 21

La synthèse de l'équipe de Ley est fondée sur l'utilisation des 2 énantiomères du *bis*-acétal **86** de l'acide glycolique.<sup>37</sup> Ces deux énantiomères peuvent être préparés, suivant des transformations similaires, à partir de composés issus du *pool* chiral : le (*R*) ou (*S*) 3-bromopropane-1,2-diol **84**. D'autres composés du *pool* chiral plus abordables : le D-mannitol et l'acide L-ascorbique peuvent également être utilisés, mais les acétals sont alors obtenus avec un nombre plus important d'étapes (Schéma 22).<sup>38</sup>

<sup>37</sup> (a) E. Díez, D. J. Dixon, S. V. Ley, A. Polara, F. Rodríguez, *Synlett* **2003**, 1186-1188. (b) E. Díez, D. J. Dixon, S. V. Ley, A. Polara, F. Rodríguez, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3717-3729.

<sup>38</sup> (a) S. V. Ley, E. Díez, D. J. Dixon, R. T. Guy, P. Michel, G. L. Natrass, T. D. Sheppard, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3608-3617. (b) P. Michel, S. V. Ley, *Synthesis* **2003**, 1598-1602.

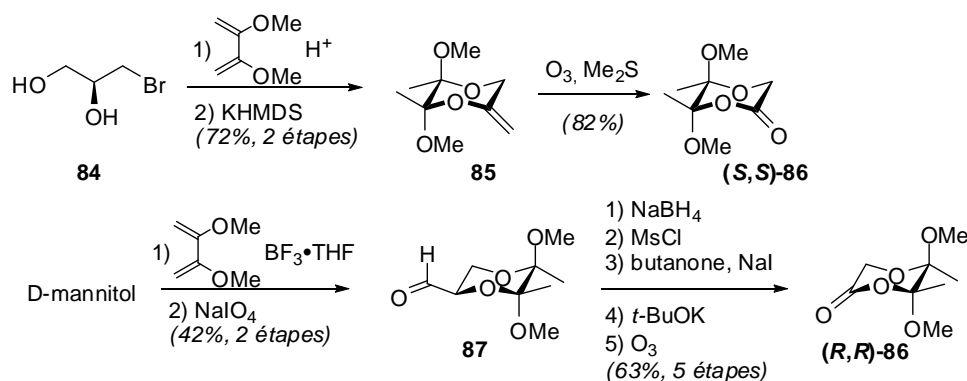


Schéma 22

La réaction d'aldolisation entre l'acroléine et l'énolate lithié de l'acétal (**R,R**)-**86** fournit le composé **88** avec une sélectivité supérieure à 96% suite à une attaque de l'aldéhyde sur la face *Si* de l'énolate, qui est la face la moins encombrée (Schéma 23). Après déprotection de l'acétal par l'acide chlorhydrique, le diol ainsi formé est *bis*-silylé. L'ester méthylique est transformé en aldéhyde suivant une séquence réduction-oxydation. L'addition du chlorure de propylmagnésium sur l'aldéhyde **89** fournit le composé **90** avec une sélectivité de 12 : 1 en faveur du produit issu d'un état de transition de type *Felkin-Anh*. D'autres composés organométalliques ont été également utilisés mais la sélectivité observée n'a pas été améliorée.

L'énolate lithié de l'acétal (**S,S**)-**86** est alkylé par l'iodure homoallylique sur la face *Re* conduisant alors au composé **91** avec la chaîne alkyle en position équatoriale. L'hydrolyse de l'acétal, puis la silylation de l'alcool fournit l'acide **92**. L'estérification de l'alcool **90** et de l'acide **92** dans les conditions de Steglich (DCC/DMAP) ou en utilisant des réactifs de couplage : EDC/DIPEA/DMAP ou HATU/DIPEA nécessitent des temps de réactions longs et la conversion reste faible. En revanche les conditions de Yamaguchi-Yonemitsu permettent l'obtention du produit désiré. Les calculs semi-empiriques effectués au préalable ont montré que la lactone de configuration *E* désirée est plus stable que l'isomère *Z* de 2,5 kcal.mol<sup>-1</sup>. Ceci est dû à un effet stérique des groupements silylés. L'utilisation du catalyseur de Grubbs **G<sub>II</sub>** permet la formation de la lactone *E* avec 85% de rendement. Le catalyseur **G<sub>I</sub>**, fournit également la lactone *E* majoritairement, mais plus lentement (moins de 50% de conversion après 48h). En revanche, l'utilisation du catalyseur de Fürstner (**[Ru]**) aboutit à la formation majoritaire de la lactone de configuration *Z* (mélange *Z/E* = 2 : 1) confirmant la tendance de ce catalyseur à former les produits issus d'un contrôle cinétique. Finalement, l'herbarumine II est obtenue après désilylation globale en 9 étapes (plus longue séquence linéaire) pour un excellent rendement global de 30 %.

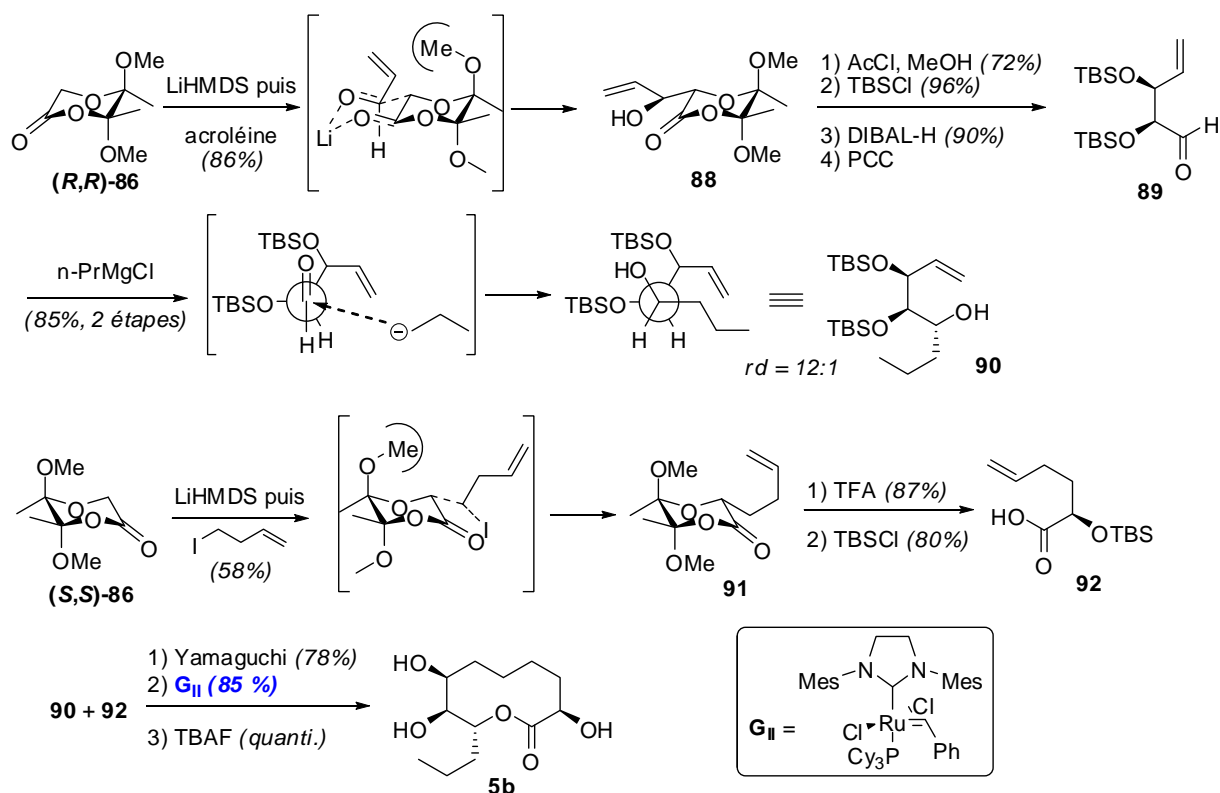


Schéma 23

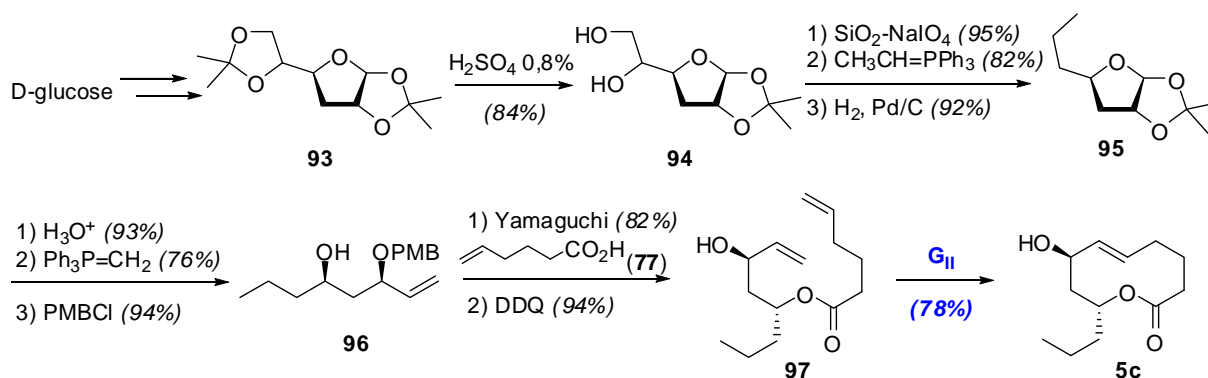
## d) Herbarumine III

Un an après son isolement, le groupe de Mohapatra publie la première synthèse totale de l'herbarumine III à partir du D-glucose (Schéma 24).<sup>39</sup> Le D-glucose est tout d'abord converti en composé **93** selon des transformations décrites dans la littérature.<sup>40</sup> L'acétal 5,6-O-isopropylidène est ensuite sélectivement hydrolysé pour fournir le composé **94**. Le diol primaire-secondaire ainsi obtenu est traité par le periodate de sodium supporté sur silice pour fournir un aldéhyde qui est ensuite couplé avec l'ylure d'éthylphosphonium. L'hydrogénation catalytique de la double liaison fournit le composé **95**. Après hydrolyse acide de l'acétonide, le furanose hémiacétalique est ouvert par méthylation de Wittig. L'alcool en position allylique est sélectivement protégé par un groupement PMB. Cet alcool **96** subit alors une estérification dans les conditions de Yamaguchi pour fournir le diène protégé. Dans les conditions de métathèse, ce diène protégé conduit principalement à la formation d'homodimères. En revanche, le diène non protégé **97** se cyclise facilement avec le catalyseur de Grubbs **G<sub>II</sub>** et l'herbarumine III est obtenue avec 78% de rendement. Cependant, l'utilisation du catalyseur **G<sub>I</sub>** donne lieu à une réaction beaucoup plus lente (36% de produit après 4 jours et 52% de substrat n'ayant pas réagi).

<sup>39</sup> (a) M. K. Gurjar, S. Karmakar, D. K. Mohapatra, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4525-4526. (b) M. K. Gurjar, R. Nagaprasad, C. V. Ramana, S. Karmakar, D. K. Mohapatra, *ARKIVOC* **2005** (iii) 237-257.

<sup>40</sup> (a) O. T. Schmidt, *Methods in Carbohydrate Chemistry*; Ed. R. L. Whistler, M. L. Wolfrom; Academic Press Inc.: New-York, 1963, Vol. 2, p318. (b) D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1975**, 1574-1585.

Cette synthèse est longue de **10** étapes (à partir du substrat **93**), et le nonénolide est obtenu avec un rendement global de **24** %.



La deuxième synthèse de l'herbarumine III a été publiée en 2006 (Schéma 25).<sup>41</sup> L'alcool allylique **99** de configuration *syn* préférentielle a été préparé à partir de l'acétal du (*R*)-glycéraldéhyde **98** en 3 étapes précédemment décrites.<sup>42</sup> L'alcool allylique est alors protégé sous forme d'un éther silylé. Le fort encombrement du groupement *t*-butyldiphénylesilyle impose la sélectivité lors de l'étape de dihydroxylation avec l'AD-mix- $\beta$  exclusivement en faveur du produit *syn*. L'éther de *tert*-butyldiméthylesilyle moins encombrant donne un mélange *syn/anti* de 21 : 1. Il faut noter également que l'utilisation de l'AD-mix- $\alpha$  entraîne une double induction de type "*mismatched*" et induit donc une sélectivité plus faible (*syn/anti* de 7 : 2 dans le cas du TBS). L'hydroxyle primaire est d'abord sélectivement tosylé, puis le traitement en milieu basique entraîne la formation de l'époxyde **100**. Celui-ci est ensuite ouvert par l'addition de bromure d'éthylmagnésium en présence de bromure cuivreux, et l'alcool ainsi obtenu est alors estérifié avec l'acide 5-hexénoïque **77** en présence d'agent de couplage (DCC/DMAP). Le composé **101**, obtenu après déprotection de l'acétal en milieu acide, est métylé avant de subir une élimination en présence de Zn et de NaI. Le diène ainsi obtenu est tout d'abord désilylé avant réaction en présence du catalyseur de Grubbs II qui aboutit donc à la formation de l'herbarumine III avec un rendement global de **9** % pour **9** étapes à partir de l'intermédiaire **99**.

<sup>41</sup> A. Salaskar, A. Sharma, S. Chattopadhyay, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 325-329

<sup>42</sup> B. Dhotare, A. Salaskar, A. Chattopadhyay, *Synthesis* **2003**, 2571-2575

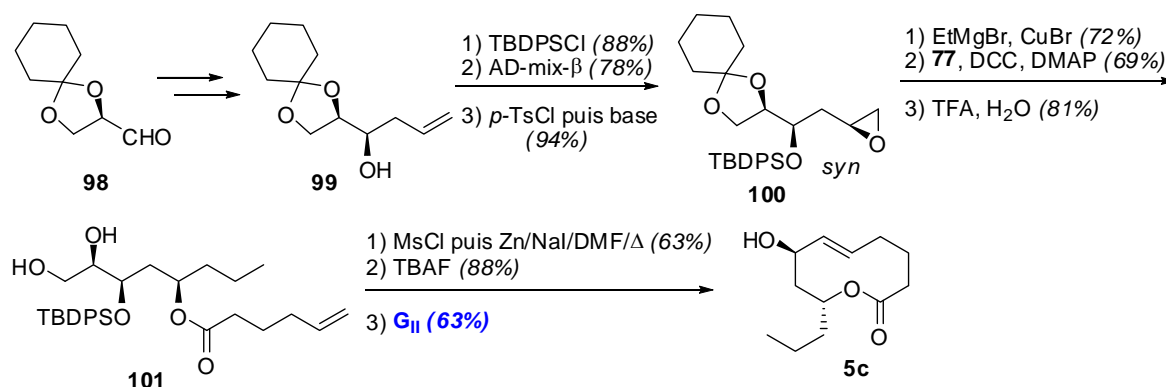


Schéma 25

La troisième synthèse de l'herbarumine III repose sur une approche similaire aux 2 précédentes : la métathèse du diène **97**.<sup>43</sup> Cependant, celui-ci n'est pas obtenu à partir de substrats issus du *pool* chiral, mais à partir du butyraldéhyde (Schéma 26). Le premier centre asymétrique est construit par une réaction d'allylation asymétrique utilisant l'allyltributylétain et le (*R*)-BINOL en présence de Ti(O*i*-Pr)<sub>4</sub>, développée par Keck (95% ee).<sup>44</sup> Après acétylation de l'alcool, la double liaison est dihydroxylée en milieu périodique. Une réaction de Wittig avec un ylure stabilisé est alors réalisée sur l'aldéhyde ainsi obtenu et l'alcool est formé par réduction de l'ester d'éthyle. L'époxydation de Sharpless sur cet alcool allylique par le (-)-DET conduit à l'époxyde **103** (1 seul diastéréoisomère, 96% ee). Celui-ci est alors converti en iodure en 2 étapes. Il est traité par le zinc activé en présence d'iode, ce qui conduit à l'ouverture de l'époxyde avec élimination concomitante de l'iodure, pour aboutir à la formation de **104** après protection de l'alcool. Après désacétylation, la même séquence réactionnelle que précédemment est alors utilisée pour parvenir à l'herbarumine III en **14** étapes linéaires avec **5 %** de rendement global.

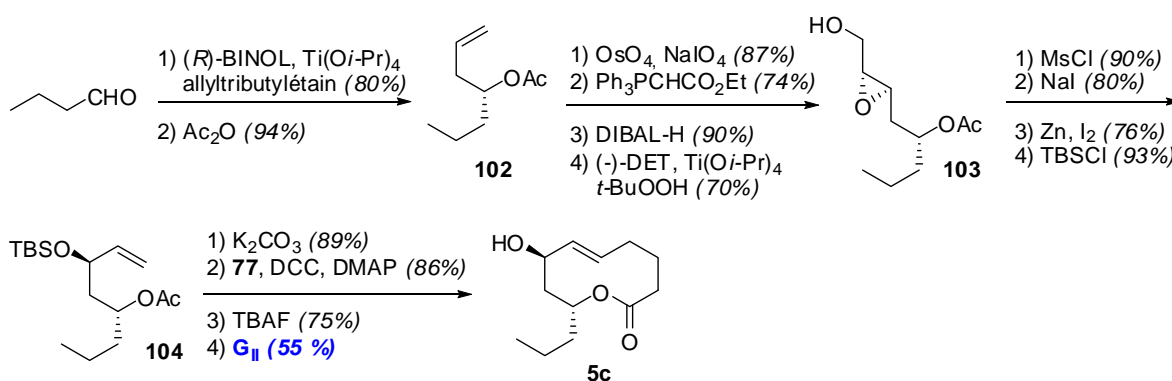


Schéma 26

<sup>43</sup> J. Boruwa, N. Gogoi, N. C. Barua, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3521-3525

<sup>44</sup> (a) G. E. Keck, K. H. Tarbet, L. S. Geraci, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467-8468. (b) G. E. Keck, D. Krishnamurthy, M. C. Grier, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6543-6544



Très récemment, le groupe de Tae a complété la synthèse de l'herbarumine III par métathèse, mais en adoptant une approche plus originale que les groupes précédents.<sup>45</sup> Là encore, le substrat de départ n'est pas issu du *pool* chiral. Le 1,6-heptadien-4-ol **105** est d'abord converti en époxyéther silylé racémique ( $\pm$ )-**106** en 3 étapes (Schéma 27). La résolution cinétique par hydrolyse (*Hydrolytic Kinetic Resolution*, HKR)<sup>46</sup> en présence du catalyseur de Jacobsen (**(R,R)**-**108**) conduit à l'ouverture régio- et énantiospécifique de l'époxyde (+)-**106**. L'époxyalcool (-)-**106** n'ayant pas réagi est isolé avec des rendements de 42-48% et un excès énantiomérique supérieur à 98%, selon la quantité de catalyseur employée.<sup>47</sup>

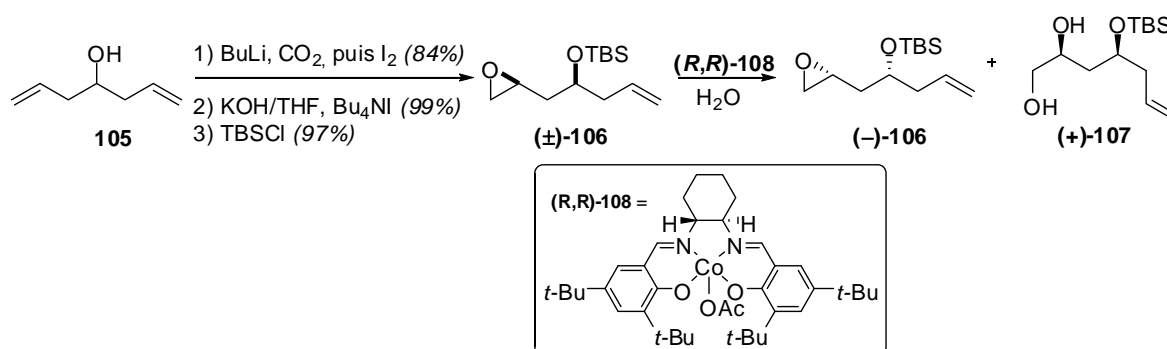


Schéma 27

Cet époxyde (-)-**106** est donc le composé de départ de la synthèse (Schéma 28). Après hydrogénation catalytique de la double liaison, l'époxyde est ouvert par traitement avec l'ylure issu de l'iodure de triméthylsulfonium pour conduire à l'alcool allylique **109** ayant la configuration *syn* requise du diol. L'hydroxyle en position allylique est alors protégé par l'éthylvinyléther tandis que l'autre est désilylé avant d'être couplé avec l'acide 5-hexénoïque. La réaction de métathèse a ensuite été réalisée sur le substrat protégé (**111**) et non protégé (**112**) avec les catalyseurs première et deuxième génération de Grubbs (**G<sub>I</sub>** et **G<sub>II</sub>**). Les résultats montrent que l'isomère désiré *E* peut être obtenu sélectivement, mais dans ce cas les rendements sont modérés (24-62%). En revanche l'utilisation de **G<sub>II</sub>** sur le diène protégé **95** donne un rendement presque quantitatif, mais dans ce cas la sélectivité est seulement de 67 : 33 en faveur de l'isomère *E*. L'herbarumine est alors obtenue avec 23 % de rendement global à partir de l'époxyde (-)-**106** (en 7 étapes linéaires), soit avec 9 % depuis l'alcool racémique **105** (11 étapes).

<sup>45</sup> J. Lee, Y.-H. Jung, J. Tae, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 513-514

<sup>46</sup> S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307-1315

<sup>47</sup> Y.-J. Kim, J. Tae, *Synlett*, **2006**, 61-64

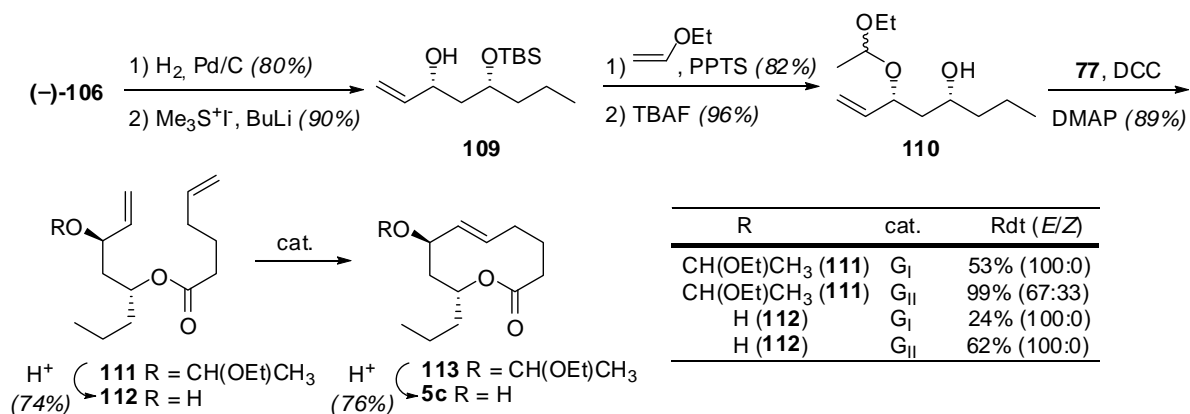


Schéma 28

### II.3. Cyclisation par formation d'une liaison C-C

De très nombreuses méthodes de couplage C-C existent, mais elles ne sont que très peu employées de façon intramoléculaire. Seules les décarestrictines D et J ont été synthétisées par cette méthode.

#### a) Décarestrictine D

L'équipe de Pilli a synthétisé la décarestrictine D par un couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) intramoléculaire (Schéma 29).<sup>18c,48</sup> Le 1,3-propanediol **114** est d'abord monosilylé, puis l'hydroxyle libre est oxydé dans les conditions de Swern avant d'être engagé dans une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons avec le phosphonate **115**. Cet ester  $\alpha,\beta$ -insaturé de configuration *E* majoritaire (22 : 1), est dihydroxylé dans les conditions de Sharpless en utilisant l'AD-mix- $\alpha$ . Le diol *cis* obtenu est silylé, et l'ester est réduit en aldéhyde par le DIBAL-H qui est immédiatement soumis aux conditions modifiées de Takaï. Le complexe au chrome formé en présence d'iodoforme, réagit avec l'aldéhyde selon un état de transition à 6 centres dont la conformation chaise s'équilibre vers une conformation bateau plus dégagée stériquement. C'est donc l'iodure vinylique **117** de configuration *E* qui est formé. L'éther silylé primaire est finalement oxydé par le réactif de Jones pour fournir l'acide carboxylique **118**. L'autre fragment est préparé par dépolymérisation du polyhydroxybutyrate (biopolymère naturel) par LiAlH<sub>4</sub>. L'alcool primaire est ensuite sélectivement silylé et l'alcool secondaire est estérifié avec l'acide **118** dans les conditions de Yamaguchi. L'alcool primaire est sélectivement désilylé avant d'être oxydé en aldéhyde par le periodinane de Dess-Martin. C'est cet intermédiaire **121** qui est soumis au couplage cyclisant de Nozaki-Hiyama-Kishi intramoléculaire entre l'aldéhyde et l'iodure vinylique. Le composé **122** est alors obtenu avec un rendement faible : 30 % sur 3 étapes (désilylation, oxydation, couplage NHK) sous la forme du diastéréoisomère unique désiré. L'optimisation des conditions réactionnelles (groupe protecteur, choix du solvant, traitements

<sup>48</sup> (b) R. A. Pilli, M. M. Victor, *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 373-385.

différents) n'a pas permis d'augmenter significativement les rendements. De plus, la sélectivité chute avec l'apparition de l'épimère en C-7. La décarestrictine D est alors obtenue après désilylation du diol avec un rendement global de **6,6 %** pour les **13** étapes de la plus longue séquence linéaire.

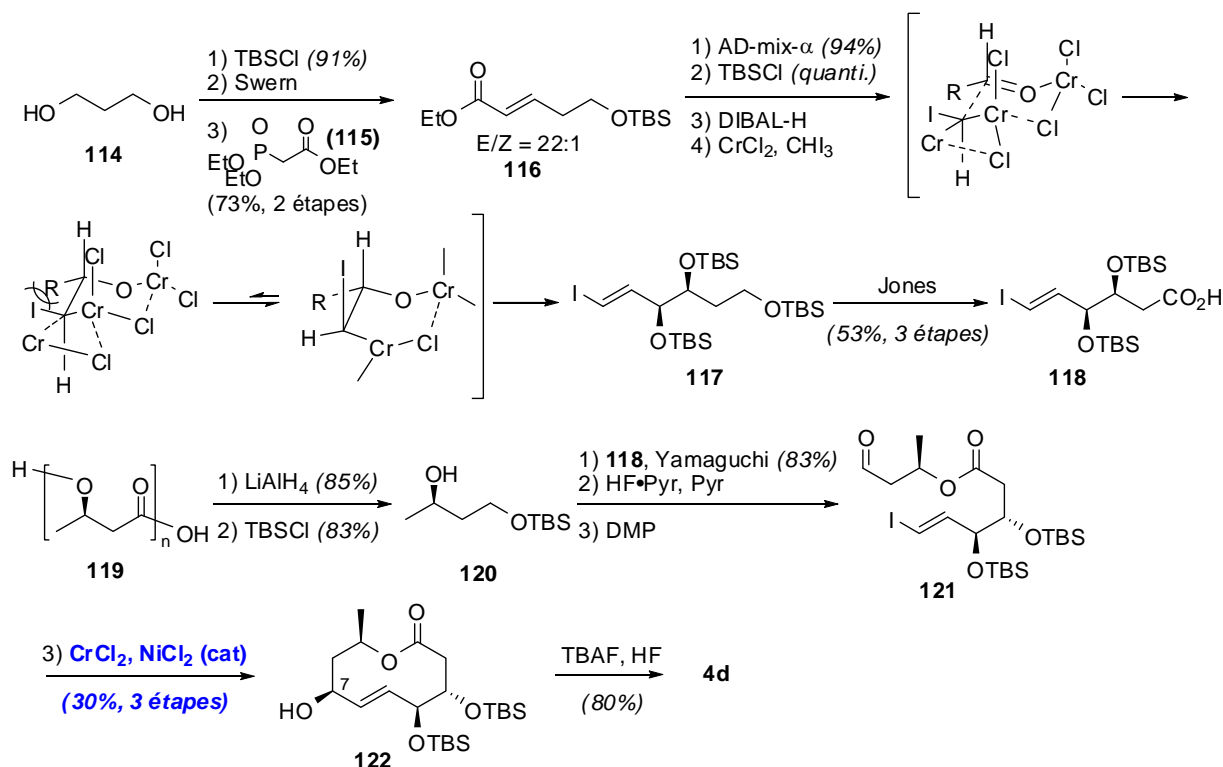


Schéma 29

Enfin Oritani *et al.* ont publié la seule synthèse de la décarestrictine J (Schéma 30).<sup>49</sup> L'ouverture du (*R*)-époxypropane par l'anion lithié de l'éther propargylique **123**, suivie de la benzoylation de l'alcool obtenu et déprotection de l'éther tétrahydropyranique fournit le composé **124** après réduction partielle de la triple liaison. Cet alcool allylique est ensuite époxydé dans les conditions de Sharpless puis oxydé par le periodinane de Dess-Martin. L'aldéhyde obtenu est ensuite mis en présence du phosphonate **115** en milieu basique pour fournir le composé **125** par une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons. La réduction de l'ester par le DIBAL-H entraîne l'ouverture régiocontrôlée de l'époxyde. L'alcool primaire est silylé sélectivement et l'alcool secondaire est ensuite protégé par un groupement MOM. L'étape d'hydrogénation catalytique assure à la fois la réduction de la double liaison et la déprotection de l'éther benzylique pour fournir le composé **126**. L'estérification de l'hydroxyle ainsi libéré par le bromure de bromoacétyle, suivie de la désilylation et de l'oxydation au PCC aboutit à l'aldéhyde **127**. La cyclisation par réaction de Reformatsky catalysée par l'iodure de samarium conduit à la lactone hydroxylée **128** avec un rendement de 79 % sous la forme de 2 diastéréoisomères inséparables

<sup>49</sup> S. Yamada, A. Tanaka, T. Oritani, *Biosci. Biotech. Biochem.* **1995**, *59*, 1657-1660

dans un rapport 6 : 4. Après oxydation par le periodinane de Dess-Martin et libération de l'hydroxyle par le bromure de triméthylsilyle, la décarestrictine J est finalement obtenue avec 3 % de rendement global après 17 étapes linéaires.

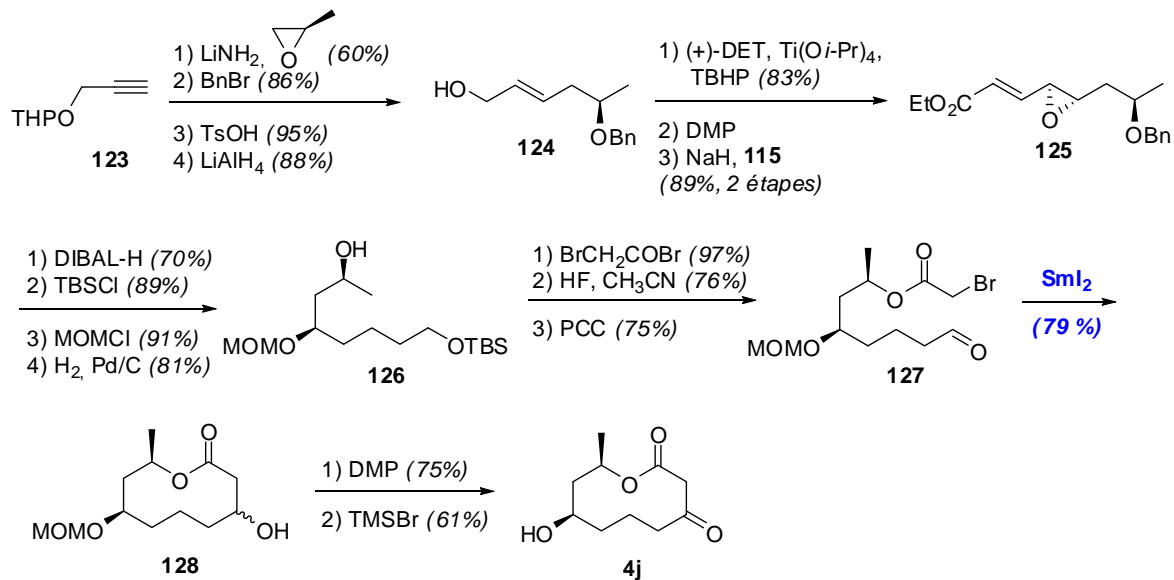


Schéma 30

### III. Bilan de l'étude bibliographique

Malgré leur relative simplicité structurale, l'accès à ces diverses macrolactones nécessite très souvent un grand nombre d'étapes. Parmi celles-ci, certaines étapes-clé ne permettent l'obtention de produit désiré qu'avec un faible rendement (l'étape de macrolactonisation notamment). Par conséquent seule une faible quantité du produit désiré peut être obtenue en fin de synthèse. Toutefois, la métathèse cyclisante permet l'accès aux herbarumines de façon rapide et avec de bons rendements globaux. Des méthodes mettant en jeu une modification de la taille du cycle (agrandissement ou contraction) n'ont pas encore été appliquées à la synthèse de décarestrictines ou d'herbarumines. **Celles-ci n'ont pas non plus été préparées par ouverture d'un précurseur bicyclique.** C'est cette dernière méthode qui nous a plus particulièrement intéressés. Dans le chapitre suivant, seront détaillées les études antérieures conduisant aux décarestrictines par cette voie, ainsi que mes travaux de thèse concernant la synthèse des décarestrictines et des herbarumines. Ces cibles synthétiques que constituent les décarestrictines J (**4j**) et H (**4h**), et les herbarumines I (**5a**) et III (**5c**) ont plusieurs similitudes qui permettraient leur obtention selon un schéma rétrosynthétique commun. En effet, ces macrolactones à 10 chaînons possèdent toutes une fonction hydroxyle en position 7 ainsi qu'une chaîne alkyle sur la position 9 : méthyle pour les décarestrictines, propyle pour les herbarumines (Figure 9). La décarestrictine H et les herbarumines possèdent en plus une double liaison de configuration *E* entre les carbones C5 et C6. Enfin, les décarestrictines sont substituées en position  $\beta$  de l'ester par une fonction carbonyle. L'herbarumine I, quant à elle, possède une fonction hydroxyle sur la position 8.

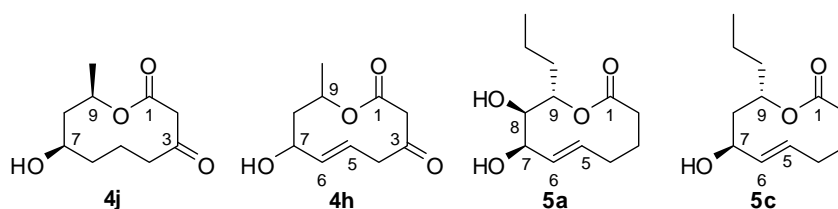


Figure 9

L'accès au motif lactonique des cibles envisagées pourrait être obtenu de façon originale par ouverture oxydante d'un bicyclic hémiacétalique (Schéma 31). Les cibles envisagées possèdent au moins 2 centres d'asymétrie définis (sauf pour la décarestrictine H) qu'il faudra contrôler lors de la synthèse. Le bicyclic intermédiaire devra donc être obtenu de façon hautement contrôlée par une réaction d'hétérocycloaddition asymétrique.

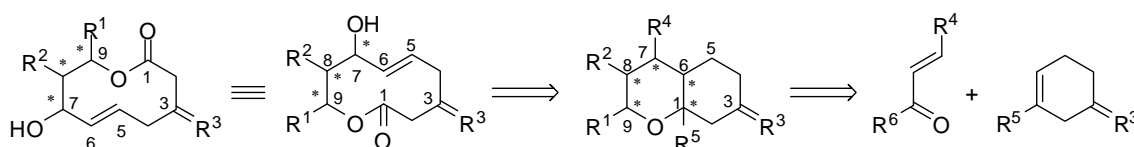


Schéma 31

## **Chapitre II :**

### **Synthèse de décarestrictines et d'herbarumines : résultats**



## I. Études vers la synthèse de décarestrictines

### I.1. Analyse rétrosynthétique

L'analyse rétrosynthétique globale étudiée, l'accès aux décarestrictines sera détaillée ici (Schéma 32). La décarestrictine J pourra être obtenue après hydrogénation de la double liaison d'un intermédiaire de type **129**. Celui-ci pourra également, selon la stéréochimie, aboutir à la décarestrictine H ou son énantiomère. La double liaison de cet intermédiaire **129** serait formée après l'élimination d'iode de la lactone **130**. Cette lactone iodée est le résultat de la fragmentation oxydante d'un bicyclic hémiacétalique **131** dans les conditions de Suárez (par l'iode hypervalent en présence d'iode moléculaire). Ce bicyclic est lui-même obtenu après aménagement fonctionnel (hydrolyse de l'acétal, réduction totale de l'ester jusqu'au méthyle et hydrogénation) d'un adduit de cycloaddition **134**. L'obtention de cet adduit à partir d'un méthylène-pyruvate de méthyle **135** et d'un diénophile cyclique **136** devra se faire de la manière la plus contrôlée possible (contrôle *endo/exo* et si possible contrôle de l'approche faciale), c'est-à-dire que le choix des substrats, ainsi que les conditions réactionnelles (catalyseur, solvant, température) sera crucial. L'hétérodiène enrichi **135** devra être porteur d'une fonction hydroxyle masquée. L'accès à ce type d'hétérodiènes est bien maîtrisé au sein du laboratoire lorsque R est de type aryle ou alkoxy. Son partenaire de cycloaddition, le diénophile **136**, devra présenter deux fonctions cétoniques masquées sous 2 formes différentes (éther d'énol et acétal par exemple ; Y = X = OR').

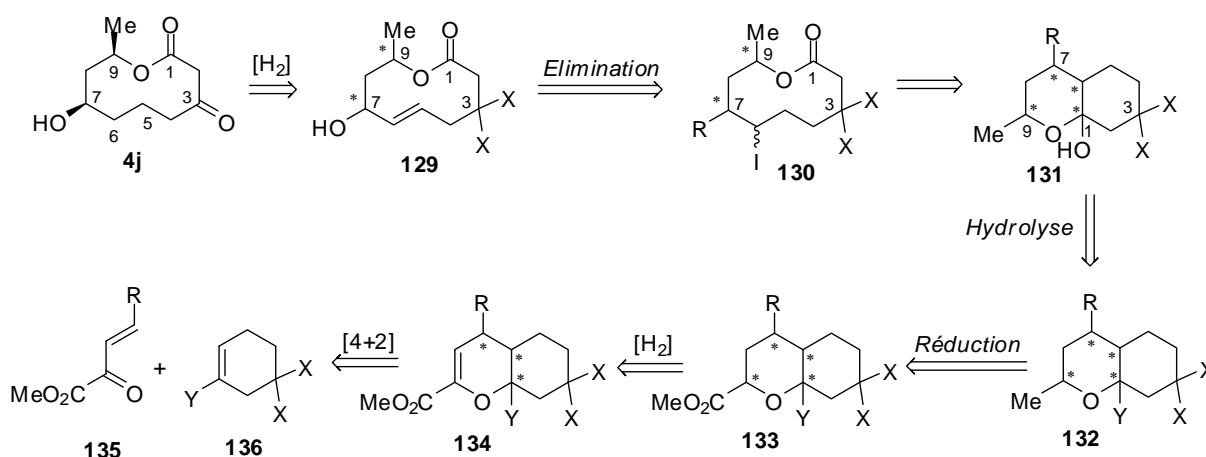


Schéma 32



## I.2. Résultats préliminaires en hétérocycloaddition d'éther d'énol cétonique

Compte tenu de notre schéma rétrosynthétique et des fonctionnalités requises, l'hétérodiène doit être porteur en  $\beta$  d'une fonction hydroxyle masquée ou protégée. Les résultats obtenus par A. Martel au cours de sa thèse ont montré que contrairement aux benzylidènepyruvates de méthyle ( $R = Ar$ ), les alkoxyéthylènepyruvates ( $R = OR^1$ ) de méthyle ne conduisaient généralement qu'à de faibles sélectivités ou de faibles rendements (Schéma 33, Tableau 3) sauf dans un cas (entrée 7).<sup>50</sup>

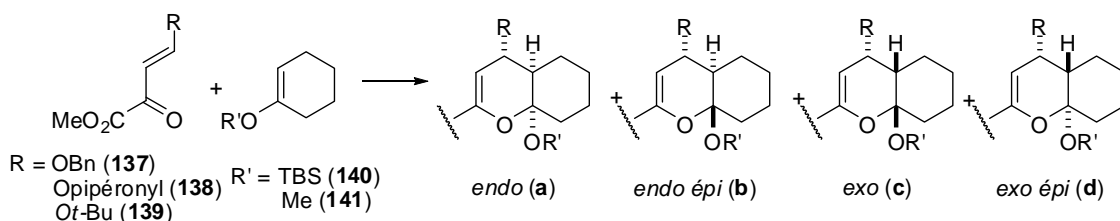


Schéma 33

Entrée	R	R'	Promoteur	Rdt	Sélectivités				Produit
					a	b	c	d	
1	Bn ( <b>137</b> )	TBS ( <b>140</b> )	Eu(fod) <sub>3</sub>	19 %	87	0	13	0	<b>142</b>
2			SnCl <sub>4</sub>	35 %	0	89	11	0	
3	pipéronyl ( <b>138</b> )	TBS ( <b>140</b> )	Eu(fod) <sub>3</sub>	38 %	86	0	14	0	<b>143</b>
4			SnCl <sub>4</sub>	51 %	32	50	18	0	
5	t-Bu ( <b>139</b> )	TBS ( <b>140</b> )	SnCl <sub>4</sub>	21 %	13	37	50	0	<b>144</b>
6	t-Bu ( <b>139</b> )	Me ( <b>141</b> )	Eu(fod) <sub>3</sub>	56 %	0	0	100	0	<b>145</b>
7			SnCl <sub>4</sub>	90 %	0	0	100	0	

Tableau 3 : Hétérocycloaddition d'un éther d'énol cétonique

Lors de l'hétérocycloaddition, jusqu'à 4 diastéréoisomères peuvent se former. Ceux-ci seront notés **a**, **b**, **c** et **d** selon leur configuration correspondant respectivement aux isomères *endo*, *endo épimérisé* (sur la position acétalique), *exo* et *exo épimérisé*, et cela quel que soit le mécanisme mis en jeu.

La formation majoritaire d'adduits de type *endo épimérisés* ("endo épi"), lors de la réaction catalysée par SnCl<sub>4</sub>, est expliquée par le caractère *asynchrone* et *non concerté* de la transformation, se rapprochant alors plus d'une addition de (Mukaiyama-)Michael suivie de la cyclisation (Schéma 34).

<sup>50</sup> A. Martel, S. Leconte, G. Dujardin, E. Brown, V. Maisonneuve, R. Retoux, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 514-525

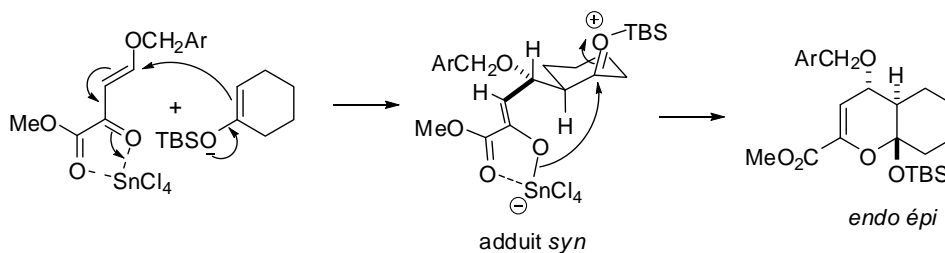


Schéma 34

Dans le cas particulier du *t*-butoxyméthylène-pyruvate de méthyle, l'adduit obtenu sélectivement (et à haut rendement avec SnCl<sub>4</sub>) est de type "*exo*", quel que soit l'acide de Lewis utilisé. Ce résultat peut s'expliquer par de très fortes interactions stériques entre le groupement *t*-butoxy et les protons allyliques du cycle cyclohexényle interdisant l'approche *endo* (Schéma 35).

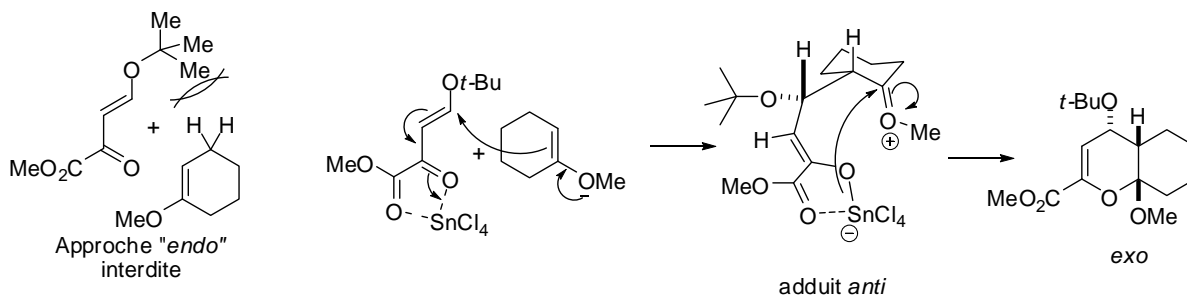


Schéma 35

On peut rationaliser ces résultats par l'intervention d'un cône d'encombrement dont la géométrie (taille et orientation) est dépendante de la substitution de l'hétérodiène, et qui peut gêner voire empêcher l'approche *endo* du diénophile (Figure 10).

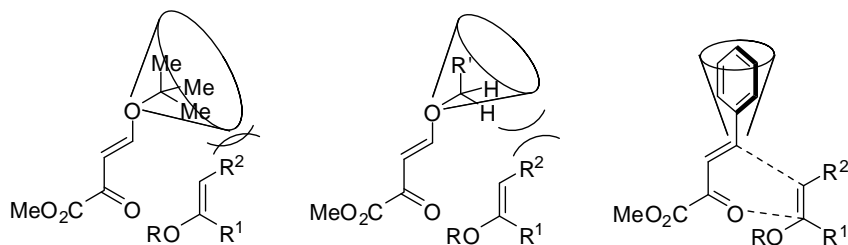


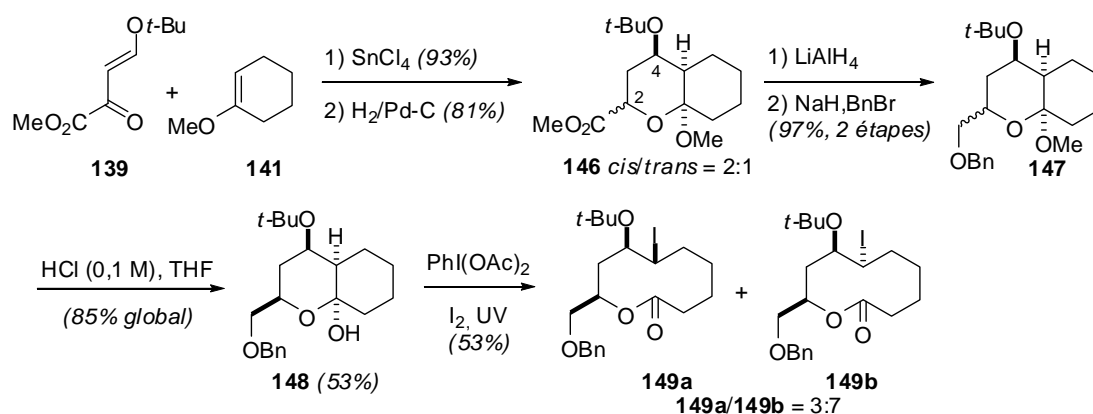
Figure 10

C'est sur ces bases méthodologiques que la réaction d'hétérocycloaddition a été employée pour tenter d'accéder aux décarestrictines. Dans la suite de ce chapitre, les travaux antérieurs du laboratoire ainsi que les difficultés rencontrées alors seront discutées au fur et à

mesure. Les tentatives effectuées au cours de mon travail de thèse pour surmonter ces difficultés seront ensuite abordées.

### I.3. Etude en série modèle

C'est lors de la thèse d'A. Martel que ces travaux visant l'accès spécifique à des 9-décanolides 7-hydroxylés ont débuté.<sup>51</sup> A. Martel a alors validé cette séquence réactionnelle lors d'une étude modèle (Schéma 36).<sup>51b</sup> La réaction de l'hétérodiène *t*-butoxy-méthylène-pyruvate de méthyle **139** avec le méthoxycyclohexène **141** fournit l'adduit de configuration *exo* avec un excellent rendement par catalyse avec SnCl<sub>4</sub> à basse température (-78°C). Cet adduit est ensuite hydrogéné mais sa configuration "*exo*", encombrant les 2 faces de la double liaison empêche une bonne sélectivité. Néanmoins le composé **146** de relation 1,3-*cis* (par rapport au *tert*-butoxy) est obtenu avec une sélectivité de 2 : 1. L'ester est ensuite réduit, puis immédiatement protégé par un groupement benzyle. Ce produit **147** est ensuite soumis à des conditions d'hydrolyse acide de l'acétal. A ce stade, les isomères peuvent être séparés. Enfin, la lactone iodée **149** est obtenue par fragmentation radicalaire oxydante du précurseur hémiacétalique **148** dans les conditions de Suárez.

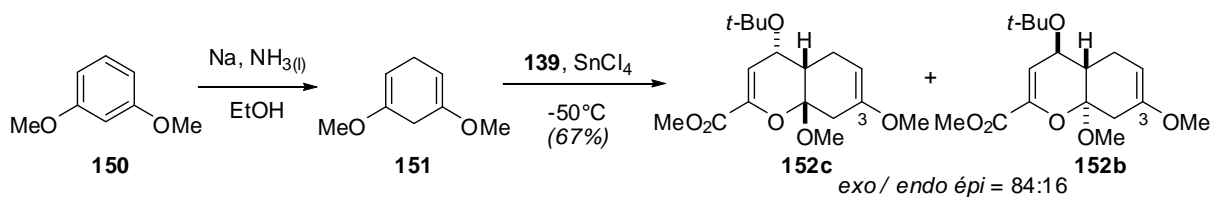


### I.4. Introduction de la fonctionnalité en C-3

Les cibles envisagées en série décarestrictine possédant une fonction cétone en position 3 par rapport au carbonyle de la lactone, il était donc nécessaire de mettre en jeu un diénophile bifonctionnel pouvant générer cette fonctionnalité. Celle-ci ne doit pas interférer dans l'étape d'hétérocycloaddition, ainsi que dans les étapes ultérieures de fonctionnalisation validées

<sup>51</sup> (a) A. Martel, Thèse, Université du Maine, 2001. (b) A. Martel, V. Maisonneuve, E. Brown, G. Dujardin, *Synthesis* 2003, 539-544

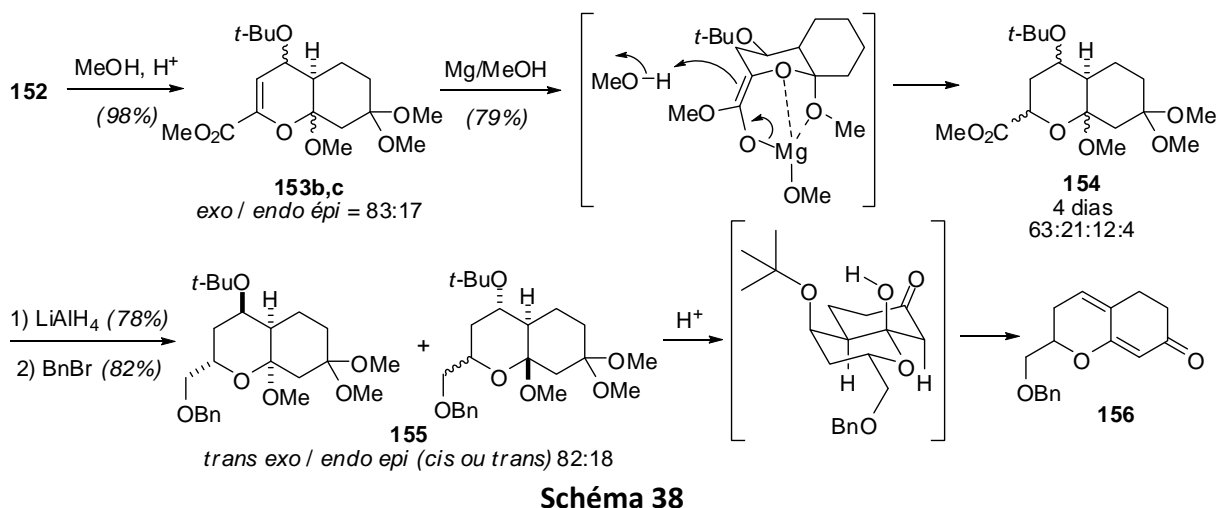
précédemment. Notre choix s'est porté sur le 1,5-diméthoxycyclohexa-1,4-diène porteur de la fonction éther d'énol nécessaire à l'hétérocycloaddition et dont la symétrie empêche la formation d'isomères non désirés. Ce produit a été aisément préparé par réduction de Birch (Schéma 37). L'hétérocycloaddition avec le *t*-butoxypyruvate de méthyle catalysée par SnCl<sub>4</sub> a fourni l'isomère *exo* attendu mais de façon moins sélective qu'en série modèle. En effet, une proportion non négligeable d'adduit de configuration *endo épimérisé* est également isolée. Ces 2 diastéréoisomères sont de plus inséparables en chromatographie.



La fonction éther d'énol résiduelle, réactive, doit nécessairement être protégée. Diverses approches ont alors été tentées.

### 1.5. Première voie : protection en C-3 par un acétal<sup>51a</sup>

Le traitement de cet adduit **152** en milieu acide dans le méthanol conduit à la formation quasi-quantitative de l'acétal **153** (Schéma 38). Diverses tentatives de réduction de la double liaison dihydropyranique ont été faites, dans le but d'obtenir la relation *cis* recherchée entre le groupement *t*-butoxy et l'ester. L'hydrogénation catalytique ayant échoué, c'est la réduction chimique par le magnésium dans le méthanol qui a permis l'obtention des composés tétrahydropyraniques **154**. Cependant, la sélectivité reste faible (3 : 1 pour chaque diastéréoisomère en faveur de l'isomère *trans* non souhaité) et la formation de 4 diastéréoisomères inséparables complique fortement l'interprétation des résultats. Après réduction de l'ester par LiAlH<sub>4</sub> l'isomère **155** majoritaire (*trans exo*) a pu être isolé en mélange avec un des adduits *endo épimérisé* (*cis* ou *trans*). Les différentes tentatives d'hydrolyse, à ce stade, ont conduit à des composés d'élimination ou d'acétalisation avec le centre anomérique. La fonction alcool primaire a ensuite été protégée sous forme de benzyle pour éviter cette transacétalisation, mais la encore les conditions d'hydrolyse ont conduit à des produits d'élimination (structure de type dihydrochromènone). Cette élimination est facilitée à cause de la configuration relative des différents groupements éliminables et donc de la conformation *exo* de l'adduit. Cette cascade d'élimination montre également que la protection sous forme d'*O*-acétal n'est pas compatible avec la formation du lactol.



Suite à ces échecs, nous avons optés pour un groupement protecteur de l'éther d'énol en C-3 plus orthogonal : le dithioacétal.

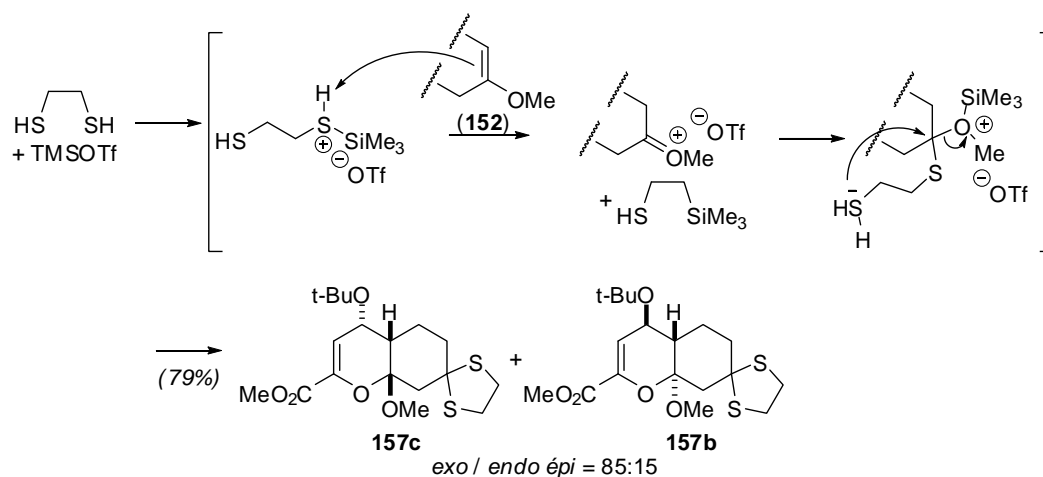
### I.6. Deuxième voie : protection en C-3 par un dithioacétal<sup>51a,52</sup>

La protection du centre C-3 n'est nécessaire que jusqu'à la formation du macrocycle lactonique, obtenu par l'utilisation du bis(acétoxy)iodobenzène. Or les dithianes peuvent être déprotégés par l'action de réactifs à base d'iode hypervalent. Le choix du dithiane comme groupement protecteur semblait donc intéressant, car pouvant conduire à la macrolactone déprotégée en une seule étape.

Lors de cette approche, l'éther d'énol de l'adduit **152** a directement été transformé en dithioacétal **157** par une méthode mise au point spécifiquement pour cette transformation. Elle fait intervenir le triflate de triméthylsilyle en présence d'éthanedithiol à basse température (Schéma 39).<sup>53</sup>

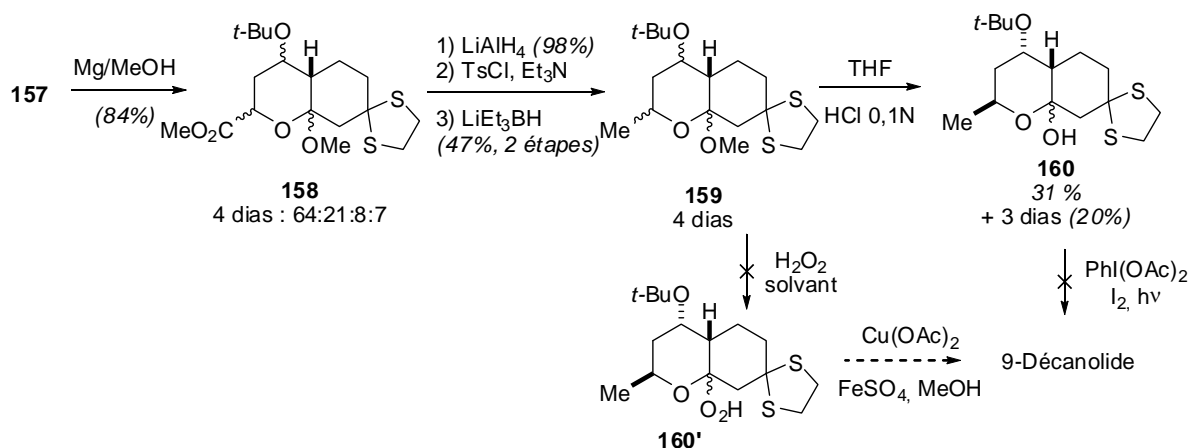
<sup>52</sup> S. Chewchanwuttivong, PhD Thesis, *Chiang Mai University*, Thaïlande, **2003**

<sup>53</sup> A. Martel, S. Chewchanwuttivong, G. Dujardin, E. Brown, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1491-1494



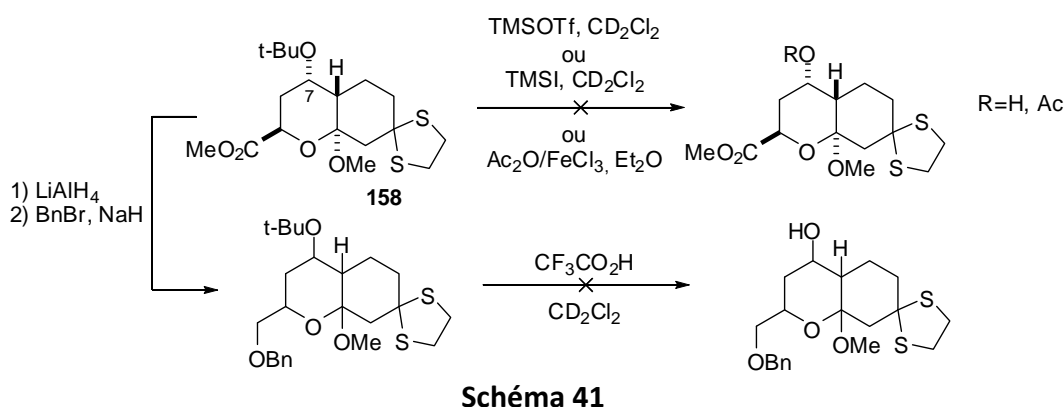
De façon similaire à la voie précédente, la configuration des adduits protégés **157** ne permet pas l'hydrogénation catalytique, et la réduction chimique par le magnésium dans le méthanol aboutit à la formation de 4 diastéréoisomères inséparables avec formation du composé *trans* majoritaire (Schéma 40). Ce mélange a ensuite été engagé dans la séquence réactionnelle permettant de réduire totalement l'ester en méthyle, puis hydrolysé en milieu acide pour conduire au mélange de lactols **160**, dont l'isomère majoritaire a pu être obtenu à l'état pur. Les conditions de Suárez appliquées à cet hémiacétal **160** n'ont conduit qu'à la formation de composés de dégradation. On peut supposer que l'oxydation des atomes de soufre (en sulfoxyde ou sulfone) ait eu lieu dans ces conditions, de façon non contrôlée.

Pour contourner ce problème, l'acétal mixte **159** a été mis à réagir dans les conditions de Schreiber<sup>20g-i</sup> pour obtenir le perhémiacétal bicyclique **160'**. Malheureusement, quelles que soient les conditions utilisées, le produit souhaité n'a pas été obtenu.



Dans toutes ces approches, la mise en jeu d'adduits de configuration *exo* majoritaire nécessite une étape d'inversion de la configuration du centre C-7, initialement prévue en fin de synthèse. Lors de mes travaux de thèse, nous avons repris cette voie dithiane pour effectuer l'étape d'inversion à un stade beaucoup plus avancé. Ceci permettrait alors d'obtenir des produits de géométrie *endo*, et donc d'accéder plus facilement et plus sélectivement aux cibles. Nous pourrions reprendre la stratégie utilisée précédemment en série *O*-acétal, sans les risques d'élimination en cascade.

J'ai alors essayé différentes méthodes décrites de déprotection de l'éther de *t*-butyle, mais tous les essais se sont soldés par des échecs (Schéma 41). En milieu acide protique ou en présence d'un réactif silylé électrophile, on observe la formation de sous-produits non-identifiés, l'analyse RMN montrant la disparition à la fois des signaux des groupements *t*-butoxy et méthoxy acétalique. La tentative de trans-protection de l'éther de *t*-butoxy en acétate catalysée au fer (III)<sup>54</sup> n'a donné aucun résultat.



Le manque de sélectivité et d'orthogonalité lors de la déprotection de l'éther de *t*-butyle, nous ont conduit à abandonner définitivement cette voie.

### I.7. Troisième voie : protection en C-3 par un éther silylé<sup>52</sup>

Suite à ces différents échecs, une troisième voie dans laquelle l'éther d'énol serait temporairement réduit en alcool puis protégé a été tentée. Le désavantage de cette méthode est la création non contrôlée d'un nouveau centre stéréogène et donc de doubler le nombre de diastéréoisomères potentiels, c'est-à-dire 8. Dès lors, l'interprétation des spectres RMN devient extrêmement délicate de par la complexité des spectres. Heureusement, l'adduit **152c** a pu être obtenu par recristallisation, sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Il a d'abord été converti en cétone par traitement avec l'acide dichloroacétique dans le méthanol. Il est à noter que la

<sup>54</sup> A. Alexakis, M. Gardette, S. Colin, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2951-2954

purification de cette cétone sur gel de silice a parfois conduit à la formation du produit de rétro-hétéro-Michael **162**, dans des proportions non négligeables. La cétone **161c** a été réduite par  $\text{NaBH}_4$  pour fournir les 2 alcools **163** épimères en C-3 dans une proportion équimolaire (Schéma 42). La réduction chimique par le magnésium se déroule de façon attendue avec une sélectivité de 3 : 1 en faveur de l'isomère *trans*. Quatre diastéréoisomères sont ainsi obtenus et sont séparables deux à deux selon la configuration de l'hydroxyle en C-3.

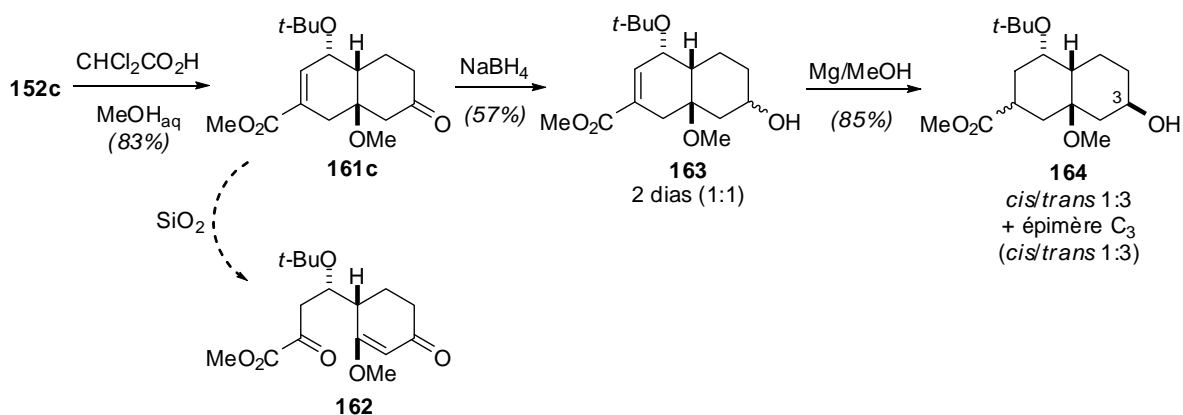


Schéma 42

Ce substrat **164** a ensuite été aménagé pour l'ouverture oxydante (Schéma 43). Dans un premier temps, l'alcool a été *t*-butyldiphénylsilylé. L'ester a ensuite été réduit en alcool, puis benzylé. Les essais d'hydrolyse en hémiacétal **166** n'ont conduit qu'à de faibles rendements. Toutes les tentatives de conversion de l'acétal ou de l'hémiacétal en perhémiacétal pour une ouverture dans les conditions de Schreiber ont échoué.

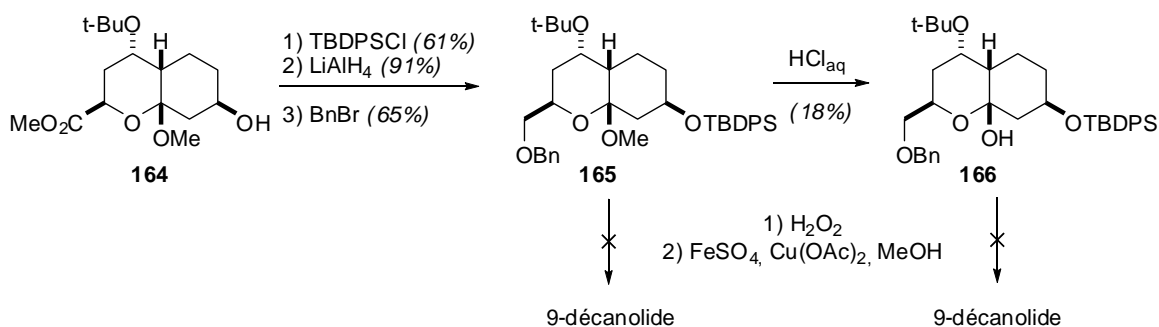


Schéma 43

La difficulté de cette approche réside dans l'obtention d'un adduit diastéréoisomériquement pur. Ceci a pu être réalisé grâce des cristallisations successives et minutieuses. Mais cette étape manque de reproductibilité.



### I.8. Quatrième voie : oléfine<sup>55</sup>

La nécessité de trouver une protection de l'éther d'énol efficace et ne compliquant pas la synthèse nous a conduit à explorer un groupement protecteur de cétone peu usité : un alkylidène, la cétone pouvant ensuite être régénérée par ozonolyse. Pour éviter de multiplier le nombre de diastéréoisomères, un groupement protecteur symétrique est nécessaire. Les groupements *iso*-propylidène et méthylidène ont alors été envisagés.

Nous nous sommes dans un premier temps intéressés à la préparation de substrat cétonique nécessaire à cette alkylidénation. La cétone **161**, obtenue dans les conditions précédentes, a tout d'abord été placée dans les conditions d'hydrogénolyse habituelles (Schéma 44). Malheureusement, dans ce cas, aucune réaction n'a eu lieu. C'est alors que nous avons décidé d'inverser les étapes de formation de la cétone et d'hydrogénolyse. La double liaison de l'adduit **152** a dans un premier temps été réduite chimiquement et a abouti à la formation de 4 diastéréoisomères. La fonction éther d'énol a ensuite été convertie en cétone **168** en milieu acide. La quantité d'acide joue un rôle crucial ici, en effet, des produits d'ouverture du cycle acétalique (**169**) ont pu être observés dans des proportions variables. On peut mettre ce résultat en parallèle avec la formation du composé **162** (Schéma 42).

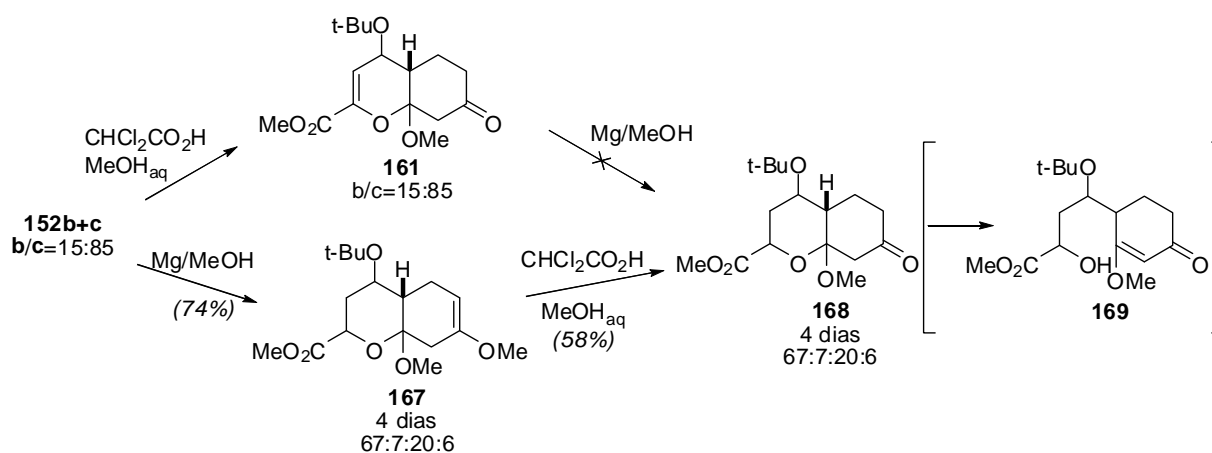


Schéma 44

A titre d'étude modèle, nous avons étudié l'*iso*propylidénation de cétones cycliques simples (cyclohexanone et cyclodécanone) avec l'iodure d'*iso*-propyltriphenylphosphonium (Schéma 45). Quelles que soient les conditions, aucune réaction n'a eu lieu. Nous nous sommes alors intéressés à la réaction de la *tert*-butylcyclohexanone avec l'ylure de méthylènetriphénylphosphonium. La réaction a été étudiée en RMN du phosphore pour suivre la formation de l'ylure. Nous avons ainsi pu obtenir le composé souhaité avec 56 % de conversion en utilisant le butyllithium pour générer l'ylure. Cette conversion a ensuite été améliorée par

<sup>55</sup> F. Gallier, DEA Sciences Chimiques (Chimie Fine), Le Mans, 2003

l'utilisation de l'"Instant Ylid" de Schlosser.<sup>56</sup> Cet *ylure instantané* est un mélange pulvérulent de bromure de méthylphosphonium et d'amidure de sodium. Cette poudre peut se conserver en l'état, et c'est simplement lors de l'ajout d'un solvant étheré (THF par exemple) que l'ylure se forme. La conversion atteint 86 % dans ces conditions.

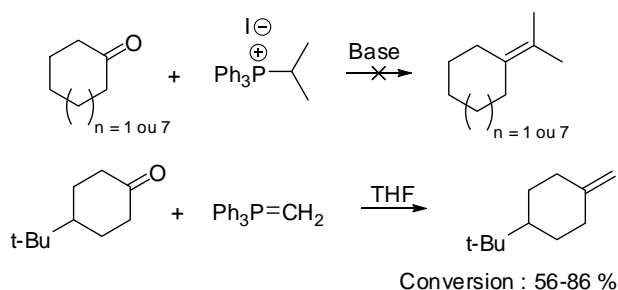


Schéma 45

En vue de l'appliquer à la cétone **168**, nous avons voulu vérifier que cette transformation était sélective du carbonyle cétonique en ajoutant le 2-[(1-méthoxy-1-méthyl)-éthoxy]-propanoate d'éthyle au mélange réactionnel (Schéma 46). Ce composé qui comporte à la fois les fonctions ester et acétal présentes sur l'adduit bicyclique n'a pas réagi dans les conditions de méthyldénation, indiquant ainsi que les conditions employées sont sélectives de la cétone.

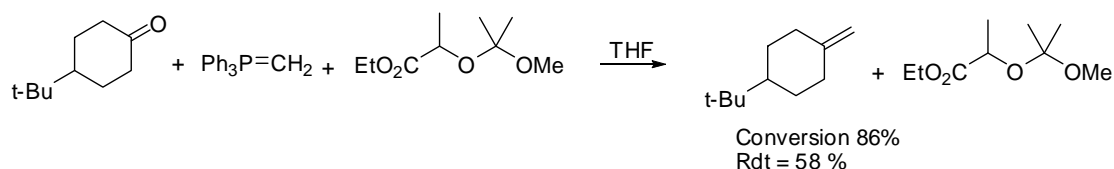
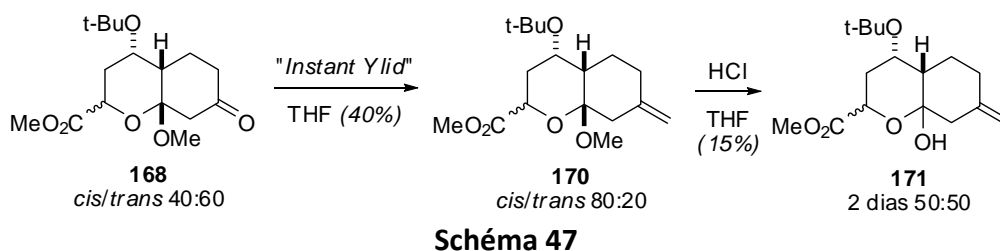


Schéma 46

Le substrat cétonique **168** a alors été mis en présence de l'ylure de Schlosser (Schéma 47). Le composé **170** porteur du méthylidène exocyclique a été obtenu avec un rendement de 40 %. Cependant, il est intéressant de constater un enrichissement en isomère *cis* lors de cette étape, ceci pouvant indiquer que l'isomère *cis* est meilleur substrat pour cette méthyldénation (80 % de conversion contre 13 % de conversion pour l'isomère *trans*). Enfin, l'hydrolyse de l'acétal mixte a conduit, avec un faible rendement, à un mélange diastéréoisomérique du lactol **171** ainsi que des produits de migration de la double liaison. Ce sont ces problèmes de réactivité qui nous ont conduit à abandonner cette voie.

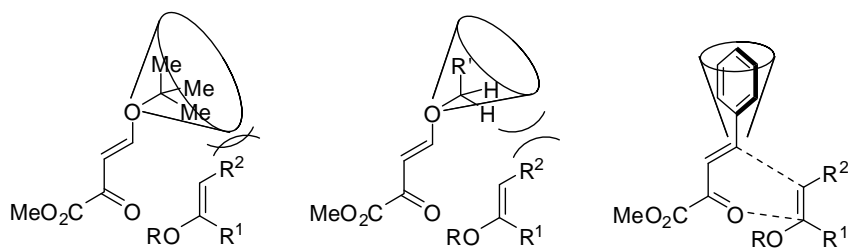
<sup>56</sup> M. Schlosser, B. Schaub, *Chimia*, **1982**, 36, 396-397



Suite aux échecs répétés de ces différentes approches, il paraissait nécessaire de revoir plus profondément la stratégie de synthèse. Le point commun à toutes ces approches est la formation d'un cycloadduit de configuration *exo* majoritaire qui impose une réduction chimique par le magnésium dans le méthanol aboutissant à une relation *trans* entre l'ester et le précurseur de l'hydroxyle. Or les cibles possèdent une relation *cis*, que l'on ne pourra obtenir qu'en introduisant une étape supplémentaire d'inversion dans les conditions de Mitsunobu. De plus, cette configuration *exo* est favorable à des éliminations en cascade. **Il semble donc nécessaire d'obtenir le cycloadduit de configuration *endo*** permettant à la fois, l'hydrogénation catalytique qui fournirait directement la relation *cis* recherchée, et qui n'induirait plus d'élimination. **Pour cela, la synthèse et la réactivité d'hétérodiènes originaux a été étudiée.**

### I.9. Recherche d'un nouvel hétérodiène

L'obtention d'adduits de type *exo* ou *endo épimérisé* n'est pas souhaitable. En effet, ceux-ci présentent un encombrement stérique sur chacune des faces du cycle dihydropyranique qui pose problème lors des étapes d'aménagement fonctionnel du bicyclic. Ces géométries d'adduit sont obtenues (i) avec des hétérodiènes générant un fort encombrement stérique (pour l'*exo*) (Figure 11) et (ii) avec SnCl<sub>4</sub> comme catalyseur acide de Lewis (pour l'*endo épimérisé*). Pour obtenir un adduit de configuration *endo* majoritaire, l'hétérodiène requis devra donc être porteur d'une substitution minimisant ce cône d'encombrement. Il devra également donner aisément la fonction hydroxyle nécessaire. L'utilisation de l'Eu(fod)<sub>3</sub> est à privilégier car ce catalyseur est très *endo*-sélectif, dans des conditions ne provoquant pas l'épimérisation.



**Figure 11**

## a) Études théoriques

Dans le but de réduire le cône d'encombrement, nous nous sommes intéressés en particulier à 2 hétérodiènes non décrits en hétérocycloaddition : l'un porteur d'un atome de chlore (**175**), et l'autre porteur d'un groupement arylsilyle (**173**). La longueur de la liaison C–Si, supérieure à celle de la liaison C–C devrait permettre de décaler, voire diminuer le cône d'encombrement de cet hétérodiène.

Lors d'une hétérocycloaddition [4+2] de type Diels-Alder à *demande électronique inverse* l'interaction orbitalaire dominante concerne l'*HOMO* du diénophile et la *LUMO* de l'hétérodiène. Selon la théorie des orbitales frontières, l'hétérocycloaddition à demande électronique inverse est facilitée lorsque la différence d'énergie entre l'*HOMO* du diénophile et la *LUMO* de l'hétérodiène est diminuée. Le niveau d'énergie de l'*HOMO* du diénophile augmente lorsque le diénophile est porteur d'un groupement électrodonneur. Le niveau d'énergie de la *LUMO* de l'hétérodiène peut être abaissé de différentes façons : présence d'un groupement électroattracteur, complexation avec un acide de Lewis, ou encore formation d'un iminium (Figure 12).<sup>57</sup>

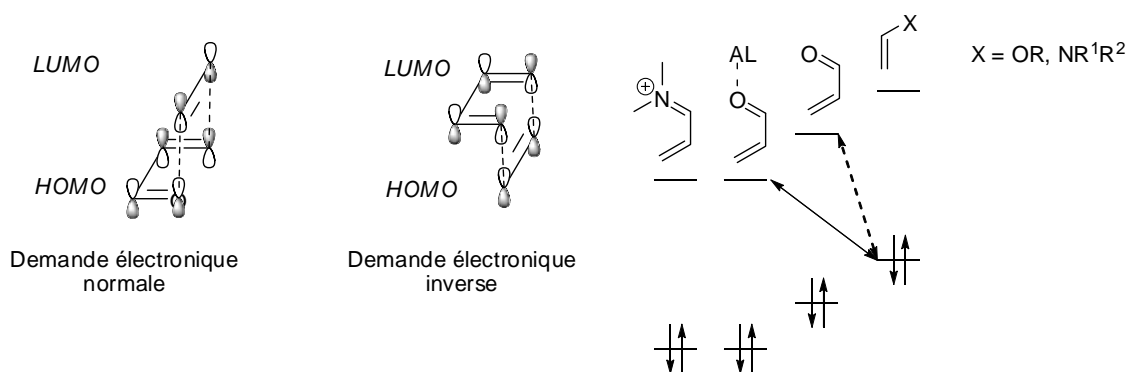


Figure 12

Des calculs *ab initio* préliminaires, portant sur les niveaux d'énergie des orbitales moléculaires, ainsi que sur l'énergie d'activation de l'état de transition ont été réalisés.

- **Calculs des niveaux d'énergie des LUMO des hétérodiènes**

Comme il vient d'être décrit, plus le niveau d'énergie de la LUMO de l'hétérodiène sera faible, plus facile sera la cycloaddition. Nous avons alors entrepris des calculs *ab initio* du niveau d'énergie de la LUMO de quelques hétérodiènes (au niveau HF/3-21G\*)<sup>58</sup>. Il est intéressant de

<sup>57</sup> S. Kobayashi, K. A. Jørgensen, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, **2002**, Chap. 4, Wiley-VCH

<sup>58</sup> Calculs réalisés avec Spartan

comparer les hétérodiènes C-silylé **173** et chloré **175** avec les hétérodiènes de référence (**172** et **174**), et dont les réactivités sont éprouvées. Les faits expérimentaux montrent que le benzylidènepyruvate de méthyle **174** est un peu plus réactif que le méthoxyméthylène-pyruvate de méthyle **172** (ce dernier ayant de plus une tendance marquée à la dégradation). Les calculs effectués viennent bien corroborer la différence de réactivité observée. Le niveau d'énergie de la LUMO de l'hétérodiène silylé **173** étant légèrement supérieur au **174** (qui est le plus réactif des hétérodiènes utilisés au laboratoire), on peut donc prédire une bonne réactivité. Enfin, l'hétérodiène chloré **175** semblerait être le plus réactif de toute la série.

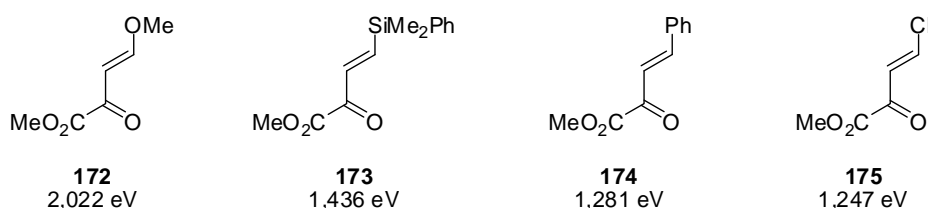


Figure 13

- **Calculs des énergies d'activation des états de transition**

Nous nous sommes ensuite intéressés aux calculs des énergies d'activation des états de transition avec les hétérodiènes précédents. Ceux-ci devraient nous donner plus d'informations sur la réactivité potentielle de ces hétérodiènes. Pour limiter la complexité des calculs, nous avons choisi de modéliser l'hétérocycloaddition d'un diénophile simplifié : le méthylvinyléther, et sans catalyseur. La modélisation avec l'Eu(fod)<sub>3</sub> est en effet très difficile à mettre en œuvre. Ces calculs ont été réalisés avec Gaussian, utilisant une fonctionnelle de densité (B3LYP/6-31G\*) (Figure 14). On peut alors s'apercevoir que l'hétérodiène chloré semble, ici également, le plus réactif de la série. De plus, les énergies des états de transition mettant en jeu les hétérodiènes **174** et **175** sont assez proches ce qui est en accord avec les réactivités similaires observées. En revanche, l'énergie de l'état de transition avec l'hétérodiène silylé **173** est supérieure à celui de l'hétérodiène **174**. Ceci n'est pas en accord avec les niveaux d'énergie des LUMO calculés précédemment, ce qui tendrait à démontrer la limite de la théorie des orbitales frontières dans ce type de cycloaddition.

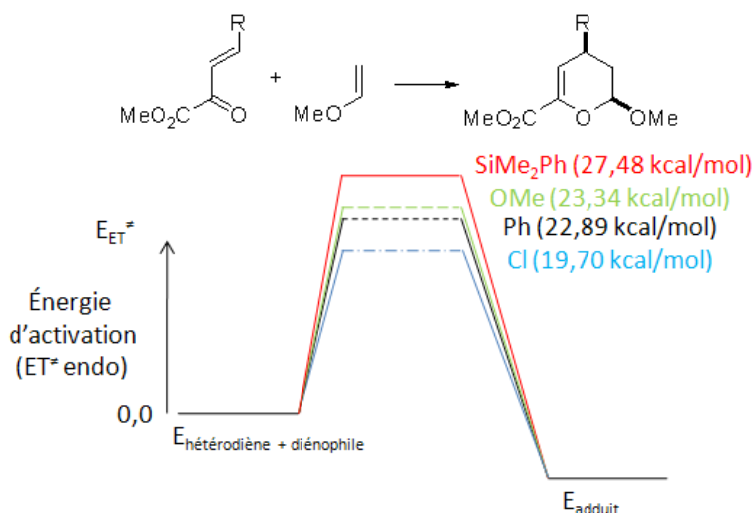


Figure 14

L'analyse des structures de ces états de transition fait ressortir, notamment dans le cas de l'hétérodiène chloré, que la liaison C-C en cours de formation est légèrement plus longue qu'une liaison C-C classique (0,46 Å), tandis que la liaison C-O en cours de formation est plus longue de 0,95 Å qu'une liaison C-O (Figure 15). De plus la somme des angles dièdres au niveau du C1 se rapproche plus de celle d'un carbone tétraédrique, tandis que le carbone C2 est quasiment plan. Ces 2 mesures confirment que le mécanisme concerté évolue bien de façon asynchrone.

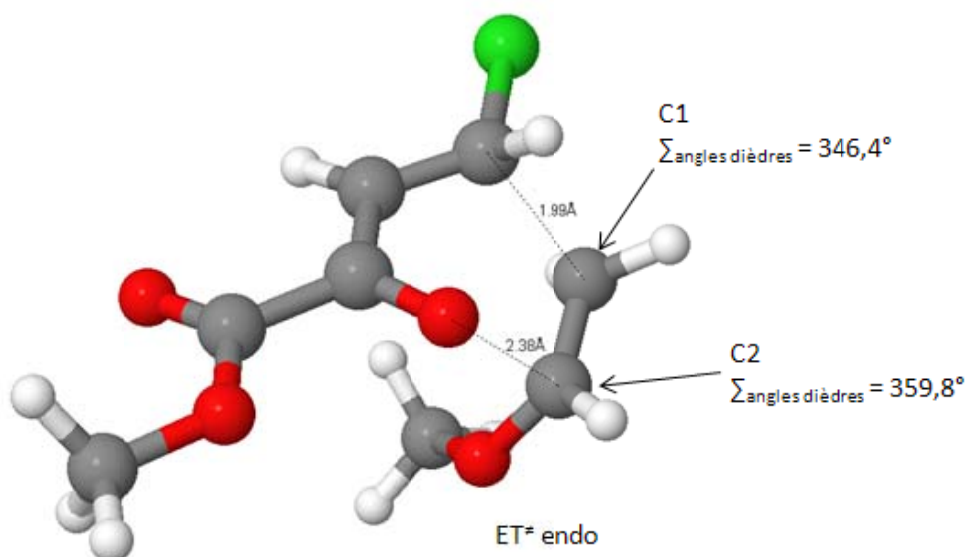


Figure 15

Ces résultats théoriques semblent très prometteurs pour les nouveaux hétérodiènes envisagés. Leur synthèse et leur utilisation vont maintenant être étudiées.

## b) Synthèse de l'hétérodiène chloré

Nous avons alors tenté la synthèse de cet hétérodiène dans les conditions décrites<sup>59</sup> entre le chlorure d'éthoxalyle et le chlorure de vinyle en présence de chlorure d'aluminium (Schéma 48). Cette réaction nécessite des précautions particulières. En effet, le chlorure de vinyle, gazeux à température ambiante, est très toxique (cancérigène pour l'homme). Il peut être issu de source commerciale (soumis à des restrictions de vente), mais peut également être généré par décomposition du dichloroéthane en milieu basique.

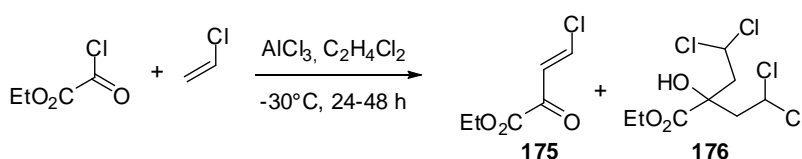


Schéma 48

Lors de cette synthèse, nous avons pu mettre en évidence une influence cruciale de la température sur la préparation de ce produit. En effet, à des températures de l'ordre de  $-20^{\circ}\text{C}$ , il se forme quasiment exclusivement le produit de double addition **176**. A des températures inférieures à  $-30^{\circ}\text{C}$ , la vitesse de réaction diminue, et aucune réaction n'a lieu à  $-50^{\circ}\text{C}$ . Il est donc nécessaire de contrôler très précisément la température à  $-30^{\circ}\text{C}$  pendant un temps assez long (24-48 h) pour obtenir le précurseur de l'hétérodiène **175**, toujours en mélange avec le composé **176**. Ce composé de double addition peut néanmoins être facilement séparé de l'hétérodiène par cristallisation dans un mélange hexane/éther de pétrole.

La réaction entre le chlorure de vinyle et le chlorure d'éthoxalyle fournit d'abord le composé *gem*-dichloré **177**, qui après élimination d'HCl (lors d'une distillation) aboutit à l'hétérodiène **175** (Schéma 49). Cet hétérodiène très réactif donne facilement lieu à des réactions d'hétérocycloaddition sur lui-même pour conduire à un adduit peu stable **178** qui peut alors former divers produits après élimination d'HCl.

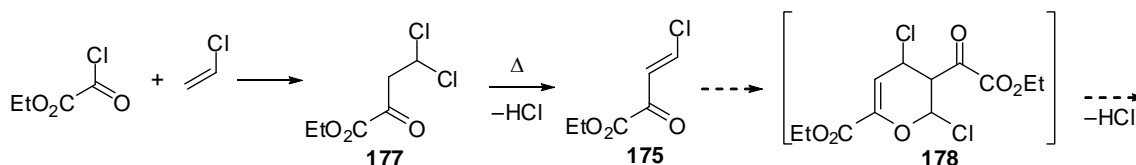


Schéma 49

<sup>59</sup> K. C. Nam, H. Rapoport, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1995**, 36, 431-437

De plus, la réaction de formation du composé **177** étant lente, des composés issus de l'hydrolyse du chlorure d'éthoxalyle ont également été observés (le monoester de l'acide oxalique ou l'anhydride correspondant). De nombreux sous-produits peuvent ainsi venir polluer cet hétérodiène. Il peut être chromatographié, mais cette méthode n'est pas suffisante pour éliminer tous les sous-produits. Sa pureté ne dépasse pas 50 %.

### c) Réactivité de l'hétérodiène chloré en hétérocycloaddition

Bien que pollué par un produit provenant de l'élimination de l'adduit **178**, l'hétérodiène **175** a été engagé dans une réaction d'hétérocycloaddition catalysée à l'Eu(fod)<sub>3</sub> avec l'éthylvinyléther (Schéma 50). En 13 h, à température ambiante, la conversion est totale, ce qui confirme la réactivité attendue d'après les calculs de modélisation. En revanche, l'adduit **179** obtenu n'est pas purifiable par chromatographie : après passage sur colonne de silice, seul le semi-aldéhyde du 2-hydroxymuconate d'éthyle **180** est obtenu. Ces résultats montrent donc que si l'hétérodiène **175** est très réactif, l'adduit qui en résulte est peu stable. Ceci nous a incités à poursuivre nos investigations avec l'hétérodiène C-silylé **173**.

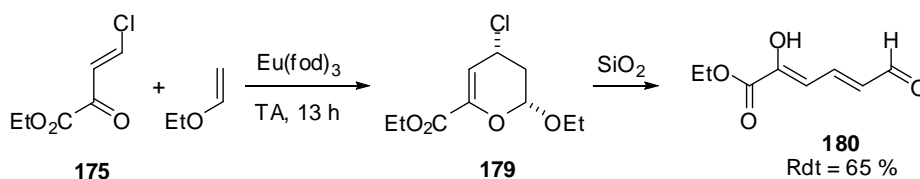


Schéma 50

### d) Synthèse de l'hétérodiène C-silylé

Il est connu dans la littérature que des fonctions du type arylsilane ou trialkylsilylsilane peuvent être précurseurs de la fonction alcool par oxydation de Tamao-Fleming (Schéma 51)



Schéma 51



Nous nous sommes donc intéressés, avec la contribution d'A. Dia<sup>60</sup>, à la synthèse d'un nouveau type d'hétérodiène porteur d'un groupement arylsilyle. A notre connaissance, ce genre de composé n'a encore jamais été décrit.

Les premières tentatives de synthèse de cet hétérodiène silylé **173** ont été réalisées par condensation de Mukaiyama entre l'éther d'énol silylé du pyruvate de méthyle **183** et un aldéhyde silylé **182**, obtenu par oxydation de l'alcool correspondant. Cependant, cette réaction effectuée "one pot" catalysée soit par  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , soit par  $\text{TiCl}_4$ , n'a pas permis l'obtention de l'hétérodiène désiré (Schéma 52). On peut expliquer cet échec par le manque de stabilité de l'acylsilane **182**.

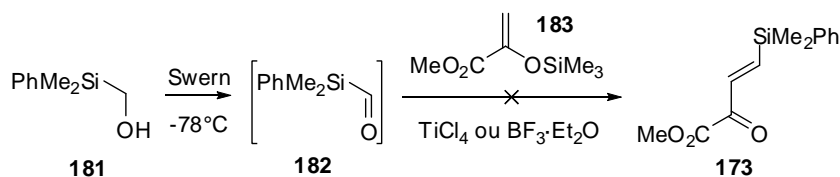


Schéma 52

La deuxième méthode de préparation de cet hétérodiène est inspiré des travaux de Ito reposant sur l'addition-1,4 d'un disilane **184** catalysée au cuivre (II) (Schéma 53).<sup>61</sup>

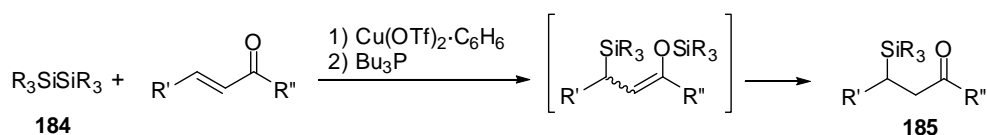


Schéma 53

Cette méthode a été appliquée à l'hétérodiène 4-éthoxy **186**. Malheureusement, les différentes conditions de solvant et de température n'ont pas permis l'obtention des hétérodiènes **172** ou **187**, mais (i) à de la dégradation dans des conditions thermiques ou (ii) à la non réactivité des produits de départ à température ambiante. La dégradation observée peut être expliquée par le manque de stabilité dans ces conditions de l'hétérodiène **186** de départ.

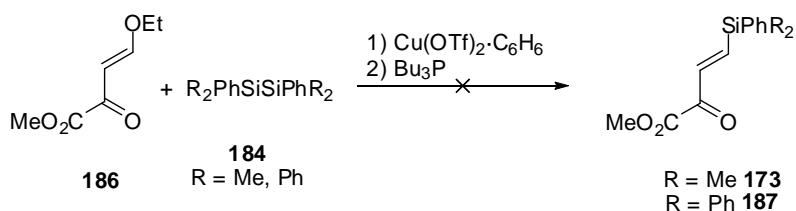


Schéma 54

<sup>60</sup> A. Dia, Master II Recherche, **2006**, Le Mans

<sup>61</sup> H. Ito, T. Ishizuka, J.-i. Tataiwa, M. Sonoda, A. Hosomi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11196-11197

Enfin, la dernière méthode employée fait intervenir une addition-1,4 d'un silylcuprolithien, dans des conditions beaucoup plus douces, compatibles avec l'hétérodiène **186**. La formation de silylcuprolithien s'est montrée très délicate, posant parfois des problèmes de reproductibilité. Dans un premier temps, le chlorosilane est mis à réagir avec le lithium très finement divisé à  $-30^{\circ}\text{C}$  pendant 1 nuit, avec activation préalable sous ultrasons. En présence de  $\text{CuI}\cdot\text{DMS}$ , ce silyllithien **188** génère alors *in situ* le silylcuprolithien. Celui-ci s'additionne alors sur l'hétérodiène **186** pour fournir un acétal mixte qui aboutit à l'hétérodiène **173** après élimination en milieu acide (Schéma 55). La présence (ou la formation) de disilane peut également conduire à la formation concomitante de l'éther d'énol silylé **189**, dans des proportions variables. Cependant, lorsqu'il est traité en milieu acide lors de l'hydrolyse, ce dernier génère également l'hétérodiène **173**. De ce fait, une optimisation importante de l'étape d'hydrolyse a été nécessaire, et le rendement en hétérodiène **173** atteint dans ces conditions 59%.

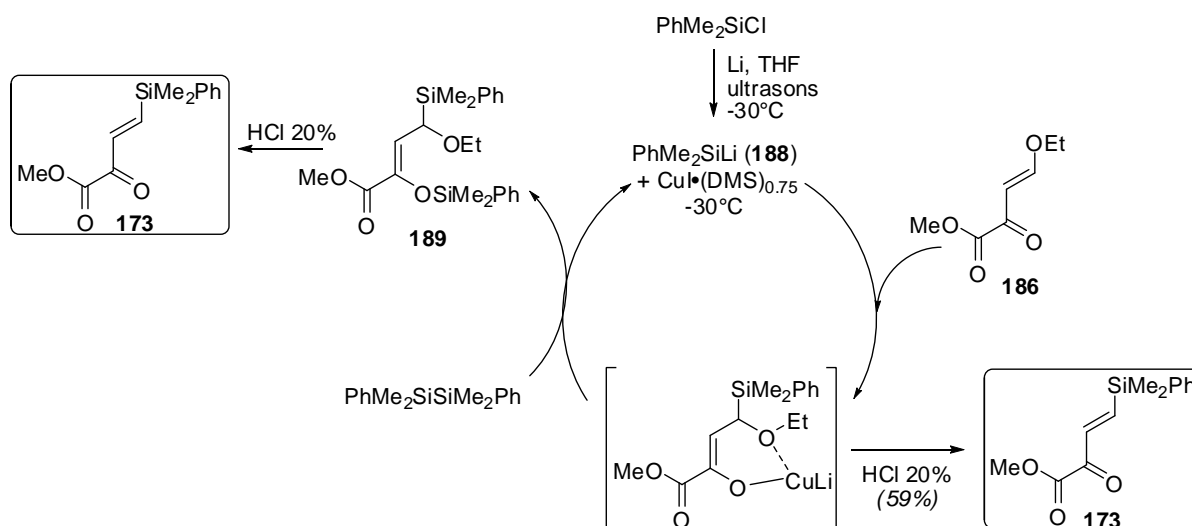


Schéma 55

### e) Réactivité de l'hétérodiène C-silylé en hétérocycloaddition

Les premiers essais de cycloaddition de **173** menés dans l'éthylvinyléther en présence d' $\text{Eu}(\text{fod})_3$  se sont montrés très prometteurs avec la formation quantitative du seul adduit **190** issu d'une approche *endo* du diénophile (Schéma 56). La configuration de cet adduit a été établie par analyse RMN. L'allure du signal correspondant au proton éthylénique  $\text{H}_5$  à 6,14 ppm est en effet caractéristique d'une position pseudo-axiale du proton vicinal  $\text{H}_4$  (doublet avec une constante de couplage  $^3J$  de 3,5 Hz). Elle a ensuite été certifiée par des corrélations NOESY après hydrogénation de la double liaison dihydropyrannique.

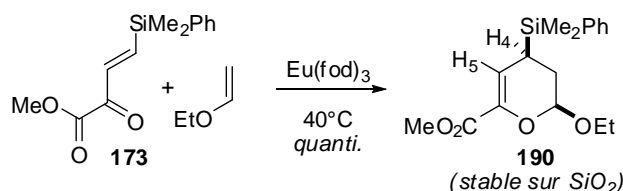


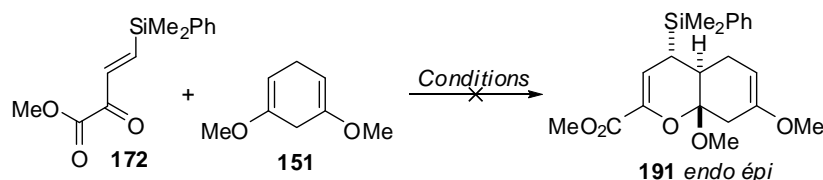
Schéma 56

Nous avons alors tenté l'hétérocycloaddition de cet hétérodiène avec le diméthoxycyclohexadiène **151** (Schéma 57, Tableau 4). Les résultats obtenus ont été très décevants. En effet, en catalyse par l' $\text{Eu}(\text{fod})_3$ , on peut observer, quelle que soit la température, la formation de 1,3-diméthoxybenzène, résultant d'une réaromatisation du diénophile. Il faut noter que ce diénophile est toujours en mélange avec le diméthoxybenzène car leurs points d'ébullition sont trop proches pour qu'ils puissent être convenablement séparés. Le diénophile **151** a été placé dans les conditions de cycloaddition ( $\text{Eu}(\text{fod})_3$  5% molaire, éther de pétrole,  $40^\circ\text{C}$ ) mais sans hétérodiène. Après 24 h, le rapport diméthoxycyclohexadiène/diméthoxybenzène est passé de 13 à 33 % molaire.

Nous avons ensuite utilisé le complexe chiral  $\text{Cu}(\text{II})$ -bis(oxazoline) d'Evans-Jørgensen, mais seule une très faible conversion (< 5%) a été observée, ainsi qu'un début de réaromatisation du diénophile. Il est à noter que cette même évolution du diénophile se produit dans des conditions pourtant distinctes tant par le solvant (THF et éther de pétrole) que par le catalyseur employés (sels d'euporium ou de cuivre).

Nous avons enfin testé la catalyse par  $\text{SnCl}_4$ . Malgré les différentes tentatives d'optimisation, cette réaction ne s'est pas montrée satisfaisante (Tableau 4). A basse température, l'hétérodiène manque de réactivité, quelle que soit la quantité d'acide de Lewis utilisé (entrées 4 à 6). A partir de  $-50^\circ\text{C}$ , on commence à observer la formation du produit issu de l'hétérocycloaddition de l'hétérodiène sur lui-même (entrée 7) et si l'on prolonge le contact, la dégradation devient prépondérante (entrées 8 et 9). Quelles que soient les conditions, le rendement en adduit **186** n'excède pas 10 %, avec formation d'un isomère très majoritaire

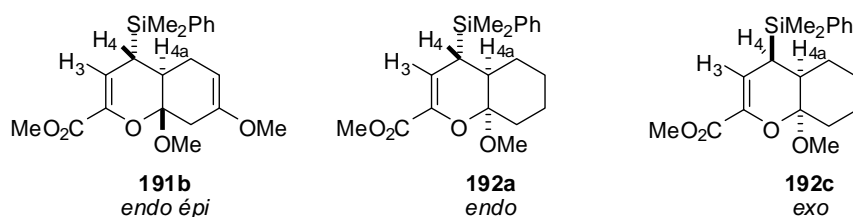
L'analyse RMN du doublet à 6,26 ppm (correspondant au proton éthylénique  $\text{H}_3$ ) montre une constante de couplage  $^3J$  de 2,6 Hz avec le proton vicinal  $\text{H}_4$ , caractéristique d'un adduit de configuration *endo épimérisé* (Figure 16). On peut cependant conclure que le choix initial de cet hétérodiène comme devant générer un plus faible cône d'encombrement que l'hétérodiène *t*-butoxyméthylène-pyruvate de méthyle est validé avec la formation, certes à faible rendement, d'un adduit de configuration *endo épimérisé* lors d'une catalyse par  $\text{SnCl}_4$ .



Entrée	Conditions	Résultats
1	Eu(fod) <sub>3</sub> 5 % mol, éther de pétrole, reflux	Réaromatisation du diénophile
2	Eu(fod) <sub>3</sub> 5 % mol, éther de pétrole, TA	Réaromatisation du diénophile
3	Cu(BOX) <sub>2</sub> 10 % mol, THF, 1 nuit, 0°C puis 3h, TA	Très faible conversion
4	SnCl <sub>4</sub> 5 % mol, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78°C, 0,5h	Rdt < 5 %* ; conversion partielle
5	SnCl <sub>4</sub> 10 % mol, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78°C, 1h	Rdt < 5 %* ; conversion partielle
6	SnCl <sub>4</sub> 110 % mol, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78°C, 1h	Rdt < 5 %* ; conversion partielle
7	SnCl <sub>4</sub> 10 % mol, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -50°C, 1h	Rdt < 5 %* ; conversion partielle + homo-Diels-Alder (< 25 %)
8	SnCl <sub>4</sub> 20 % mol, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -50°C, 2h	Rdt < 10 %* + dégradation
9	SnCl <sub>4</sub> 2,5 % mol, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -30°C, 14h	Dégradation

\* Rendements calculés à partir du spectre RMN du produit brut

**Tableau 4 : Hétérocycloaddition de 173**



Face à ces résultats décevants, nous avons toutefois testé la réactivité de cet hétérodiène vis-à-vis d'un diénophile cyclique plus simple : le méthoxycyclohexène **141** (Schéma 58). Dans des conditions non optimisées, et avec une faible conversion, l'adduit **192** a été isolé sous la forme de 2 diastéréoisomères dans un rapport 1,75 : 1. L'analyse RMN des signaux du proton dihydropyranique a montré que l'adduit majoritaire était de configuration *endo* (doublet à 6,26 ppm correspondant au proton H<sub>3</sub>, avec une constante de couplage <sup>3</sup>J de 5,2 Hz avec le proton vicinal H<sub>4</sub>), tandis que l'adduit minoritaire est de configuration *exo* (doublet de doublet à 6,19 ppm correspondant au proton H<sub>3</sub>, avec des constantes de couplage <sup>3</sup>J de 2,3 Hz avec le proton vicinal H<sub>4</sub>, et <sup>4</sup>J de 1,1 Hz avec le proton de jonction de cycle H<sub>4a</sub>).

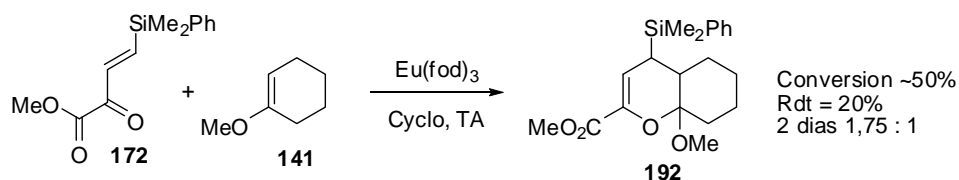


Schéma 58

La réactivité de cet hétérodiène C-silylé en catalyse avec le chélate d'euporium, bien qu'excellente avec l'éthylvinyléther, s'est montrée décevante avec des diénophiles issus de cétones cycliques. Le méthoxycyclohexène ne conduit qu'à 20 % d'adduit, alors que le diénophile **151** ne permet pas l'obtention de l'adduit **191**. Cela démontre que ces éthers d'énol cycliques réagissent difficilement dans ce type de réaction. Pour expliquer ces résultats, on peut mettre en avant des interactions stériques importantes dans l'état de transition, qui défavorisent la cyclisation.

L'accès aux décarestrictines *via* hétérocycloaddition [4+2] semblant alors temporairement compromis, et suite à ce dernier résultat encourageant, nous avons alors décidé d'appliquer cette méthodologie à la synthèse d'autres cibles macrolactoniques pouvant dériver d'adduits de type **192** : les herbarumines I et III. Dans ce nouveau contexte, une évolution en version asymétrique de cette méthodologie, par l'utilisation d'un diénophile chiral sera envisagée.

## II. Études vers la synthèse d'herbarumines

### II.1. Analyse rétrosynthétique

Les herbarumines I et III peuvent être obtenues selon une stratégie similaire à celle permettant l'accès aux décastrictines avec les mêmes étapes aboutissant au squelette lactonique **194** à partir d'un précurseur bicyclique **197** (Schéma 59). Cet acétal proviendrait alors d'un adduit de Diels-Alder **199** après une séquence aménagement fonctionnel et hydroboration-oxydation, ou hydrogénation puis aménagement fonctionnel, selon que l'on désire accéder à l'une ou l'autre cible. La différence réside dans l'utilisation d'un diénophile cyclique **200** monofonctionnel.

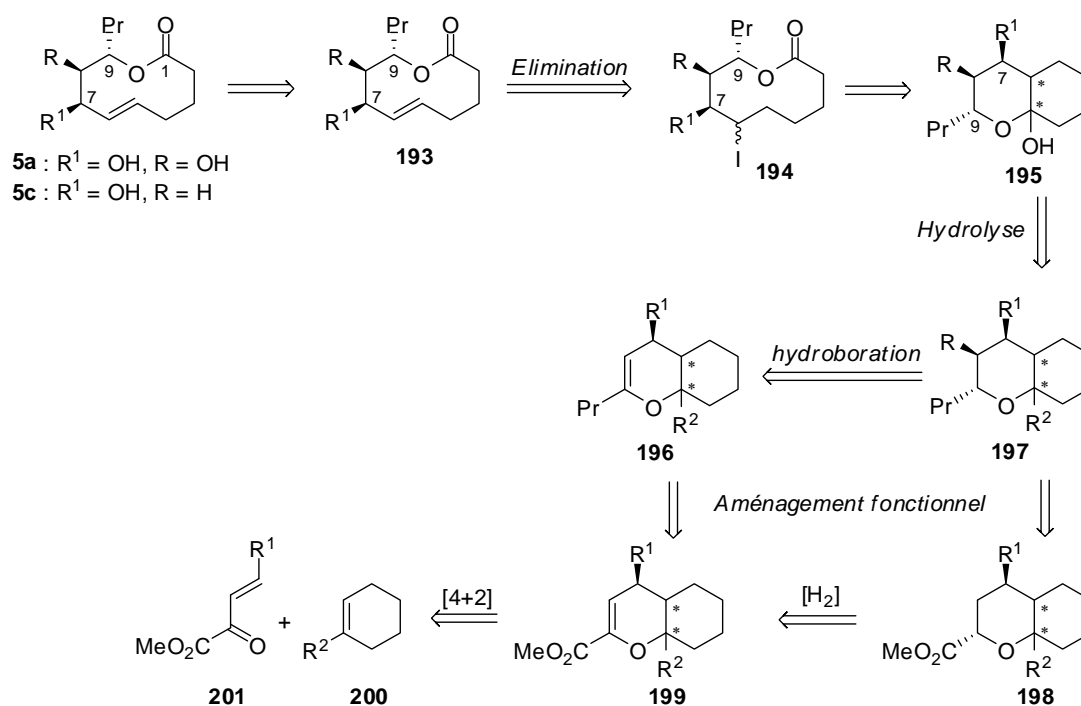


Schéma 59

Lors de cette synthèse, la configuration et la conformation de l'adduit **199** ont également un rôle crucial. Pour assurer de hautes sélectivités tout au long de la synthèse, une configuration *endo* de l'adduit est de nouveau nécessaire. Enfin, dans le but d'accéder de façon asymétrique aux herbarumines, notre choix s'est porté sur l'utilisation d'un diénophile porteur d'une copule chirale.

## II.2. Etude bibliographique : hétérocycloaddition [4+2] à demande électronique inverse asymétrique en série oxygénée

L'obtention d'adduits de Diels-Alder par une réaction asymétriquement contrôlée peut se faire soit par l'utilisation de catalyseurs chiraux soit par l'emploi de substrats (diène ou diénophile) porteurs d'une copule chirale. Dans cette partie vont être rappelées les principales méthodes de contrôle énantiofacial et diastéréofacial décrites pour la réaction d'hétéro-Diels-Alder considérée dans notre étude.

### a) Catalyse asymétrique

La catalyse asymétrique peut se diviser en 2 catégories, selon que l'agent d'activation inducteur de chiralité est une molécule organique (principalement une amine, et on peut parler dans ce cas d'organocatalyse), ou un sel métallique à caractère acide de Lewis.

- **Catalyse par une amine chirale**

Dans ce cas, l'introduction d'une amine chirale conduira à la formation transitoire d'un ion iminium chiral (ou une énamine chirale) qui générera l'énantiosélectivité lors de la réaction. Cette méthode est couramment employée dans des réactions asymétriques d'aldolisation,<sup>62a</sup> de Mannich<sup>62b</sup> ou de Michael,<sup>62c</sup> mais beaucoup moins en cycloaddition.

En 2003 l'équipe de Jørgensen publie la première (et encore la seule) méthode organo-catalysée d'hétéro-Diels-Alder à demande électronique inverse énantiosélective (Schéma 60).<sup>63</sup> Celle-ci met en jeu le pyruvate **204** et une énamine **203** formée *in situ* par condensation entre un aldéhyde et une amine chirale **202** dérivée de la pyrrolidine. Il se forme alors un aminal **205** peu stable qui s'hydrolyse en hémiacétal **206**. Celui-ci étant en équilibre entre la forme cyclique et la forme ouverte, cette réaction ne permet de contrôler la chiralité que sur les centres C2 et C3. Ce contrôle provient alors d'une addition du pyruvate sur la face *Re* de l'énamine suivant un état de transition *endo*. L'optimisation des conditions (solvant, durée et en particulier choix de l'amine chirale) a permis l'obtention d'une petite bibliothèque de lactones **207**, obtenues après oxydation, avec des rendements corrects à bons (62-93%) avec de bons excès énantiomériques (80-94%).

---

<sup>62</sup> (a) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, **2005**, Chap. 6, Wiley-VCH. (b) *ibid.*, Chap. 5. (c) *ibid.*, Chap. 4.

<sup>63</sup> K. Juhl, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1498-1501.

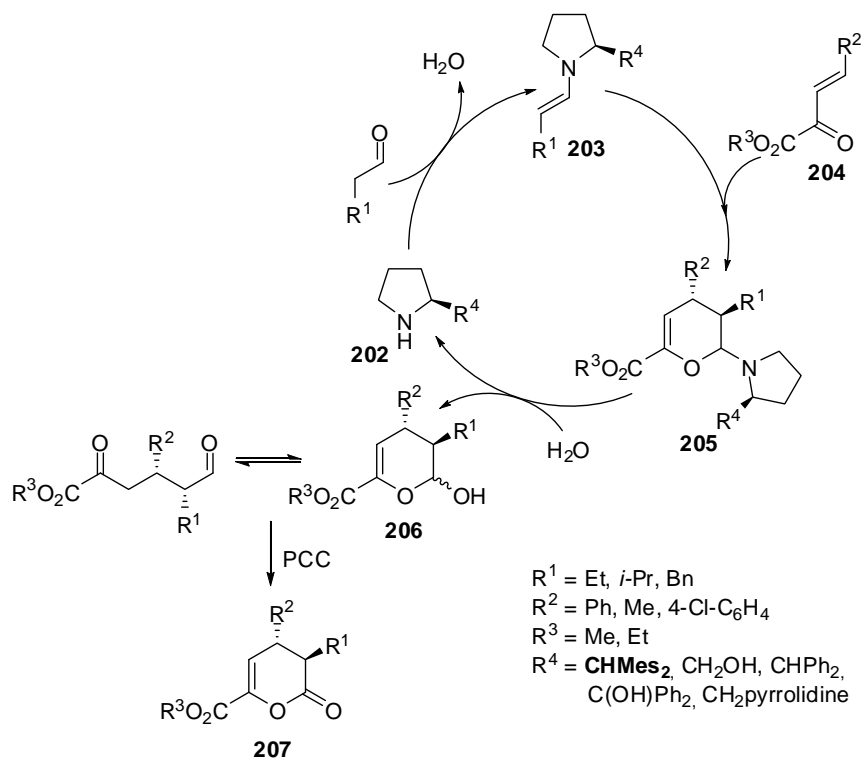


Schéma 60

Il n'existe, à l'heure actuelle et à notre connaissance, aucune méthode organo-catalysée de cycloaddition énantiosélective à demande électronique inverse avec un diénophile dérivé de cétone. Les cétones sont en effet connues pour, lors de la formation de l'intermédiaire énamine ou iminium, réagir plus lentement que les aldéhydes, et nécessiteraient de ce fait des conditions réactionnelles plus poussées (température, temps de réaction).

- **Catalyse par un acide de Lewis chiral**

L'introduction de catalyseurs métalliques chiraux en hétéro-Diels-Alder à demande électronique inverse a fait l'objet de nombreuses études depuis 15 ans.<sup>64</sup>

C'est le groupe de Wada qui développa les premiers catalyseurs chiraux du titane dérivés du TADDOL pour des réactions d'hétérocycloaddition à demande électronique inverse mettant uniquement en jeu des éthers vinyliques en tant que diénophiles (Schéma 61).<sup>65</sup>

<sup>64</sup> (a) H. B. Kagan, O. Riant, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1007-1019. (b) L. C. Dias, *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, 8, 289-332. (c) K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3558-3588. (d) S. Kobayashi, K. A. Jørgensen, *Cycloaddition Reaction In Organic Synthesis* **2001**, Wiley-VCH

<sup>65</sup> E. Wada, H. Yasuoka, S. Kanemasa, *Chem. Lett.* **1994**, 1637-1640



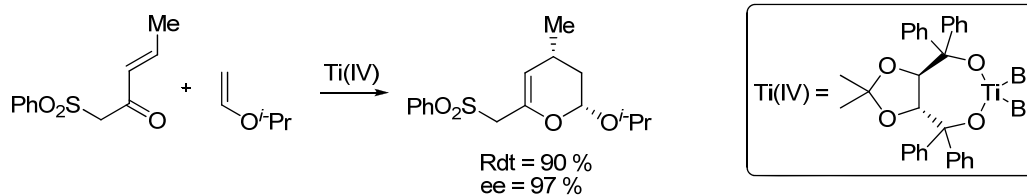


Schéma 61

Par la suite, les groupes d'Evans et de Jørgensen ont parallèlement développé une méthodologie asymétrique basée sur l'utilisation de complexes cuivre (II) bis-oxazolines chirales (Schéma 62).<sup>66</sup> En demande électronique inverse, ce type de catalyseur fonctionne très bien avec des diénophiles de type éther vinylique faiblement encombrés ou même avec des diénophiles hétérocycliques tels que le dihydrofurane ou le dihydropyrane (ce dernier nécessitant cependant une température de réaction supérieure pour avoir une conversion complète).

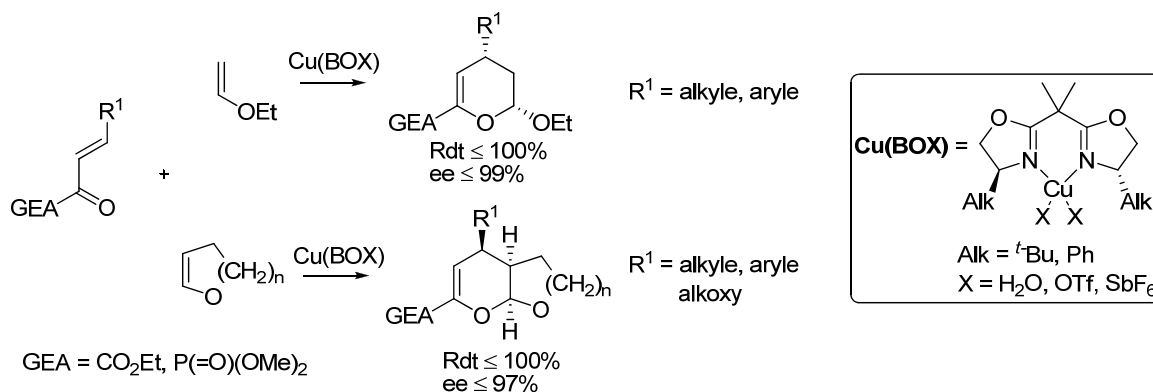


Schéma 62

En revanche, sur l'ensemble des exemples décrits avec des éthers d'énol de cétone en tant que diénophiles, rares sont ceux qui conduisent à la fois à un bon rendement, une bonne sélectivité *endo* et une haute énantiosélectivité. Avec les éthers d'énols silylés de l'acétophénone (**209**), les excès énantiomériques pour l'adduit *endo* sont excellents (96-99 %), mais la réactivité et la sélectivité *endo* sont beaucoup plus faibles (Schéma 63). Des produits non cyclisés **212**, issus d'une addition de Michael ont parfois pu être observés.<sup>66a</sup>

<sup>66</sup> (a) D. A. Evans, J. S. Johnson, E. J. Olhava, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1635-1649. (b) H. Audrain, J. Thorhauge, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4487-4497.

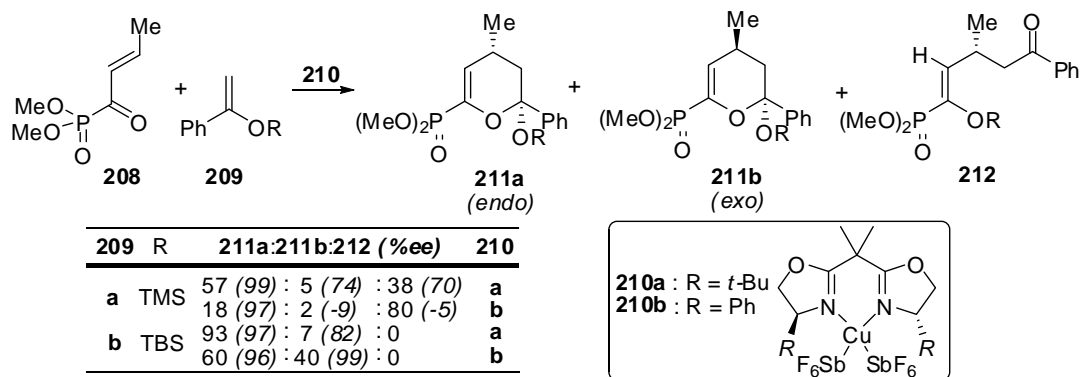


Schéma 63

Le méthylènetétrahydrofurane conduit quant à lui aux dérivés spiraniques avec une faible sélectivité *endo* et des excès énantiomériques plus limités (Schéma 64)<sup>66b</sup>.

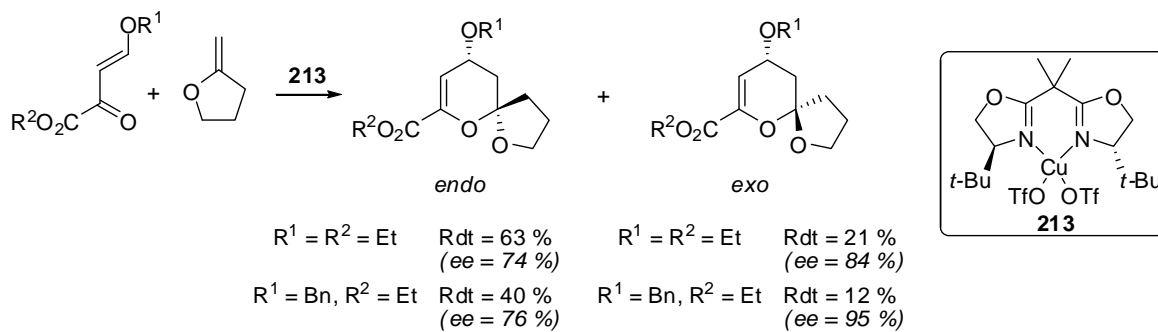
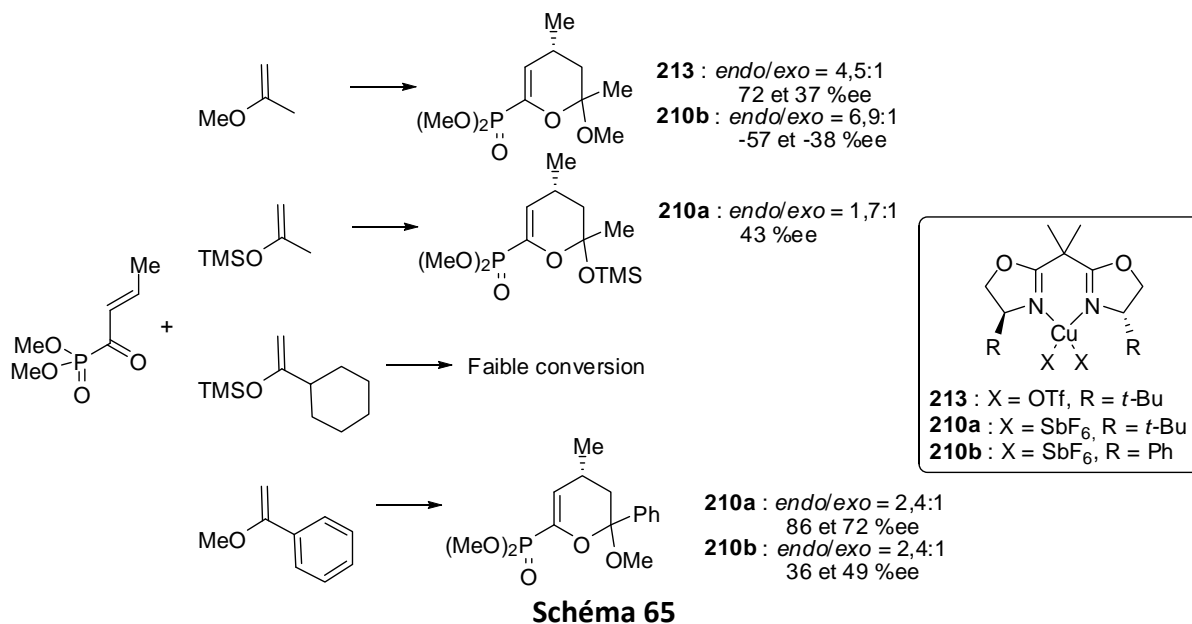
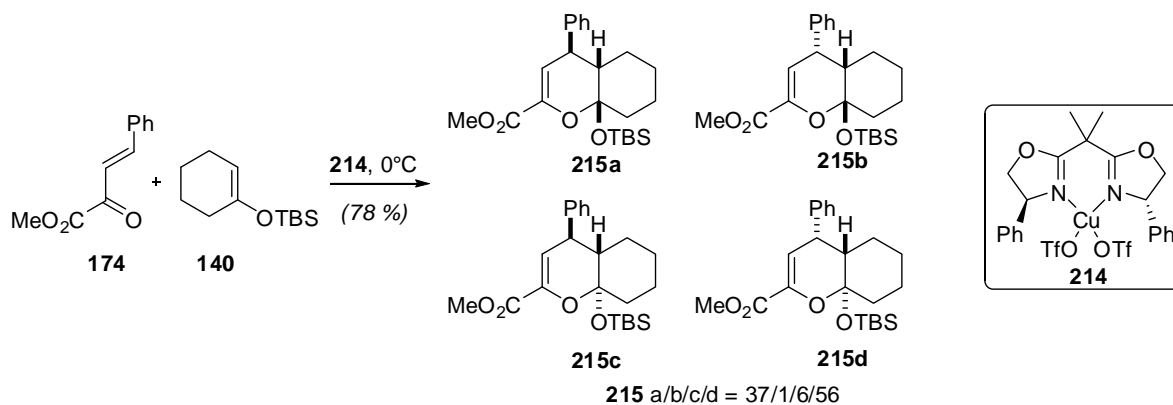


Schéma 64

Enfin, pour les autres éthers d'énol de cétones testés par le groupe d'Evans, les résultats se sont avérés uniformément médiocres (Schéma 65).



Ce type de catalyseur a été utilisé au laboratoire avec un éther d'énol silylé de cyclanone (Schéma 66) et a conduit à 0°C, dans les meilleurs cas, à l'obtention des 4 diastéréoisomères possibles avec une très faible sélectivité.<sup>51a</sup> Il faut noter qu'aucune réaction n'a été observée à basse température dans les conditions habituellement utilisées (-50°C ou -80°C).



Bien qu'il existe de nombreux catalyseurs chiraux pour des réactions de Diels-Alder, peu d'entre eux ont montré leur efficacité en hétérocycloaddition d'un 1-oxabutadiène à demande inverse.<sup>67</sup> De plus, l'utilisation de diénophiles issus de cétones avec ces catalyseurs est peu décrite et ne conduit qu'à des résultats très limités.

<sup>67</sup> K. Gademann, D. E. Chavez, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3059-3061

## b) Contrôle par le substrat

L'autre possibilité pour contrôler la création de nouveaux centres stéréogènes lors de la réaction d'hétérocycloaddition, est de faire porter une copule par l'un ou l'autre des partenaires. En demande électronique inverse, il existe différents exemples dans lesquels le 1-oxa-1,3-butadiène est porteur d'une copule chirale en position 4<sup>68</sup> ou 2.

On peut citer ainsi les travaux de Tietze dans lesquels l'hétérodiène **215** est porteur d'une oxazolidinone chirale (Schéma 67).<sup>69</sup> A l'exception de SnCl<sub>4</sub>, les différents acides de Lewis utilisés permettent un excellent contrôle en faveur d'une approche *endo* du diénophile. De plus, une intéressante stéréodivergence faciale a été mise en évidence en fonction du promoteur utilisé. Ainsi une catalyse par le chlorure de diméthylaluminium conduit majoritairement à l'adduit *endo*  $\alpha$ , tandis que l'utilisation du triflate de triméthylsilyle favorise plutôt la formation de l'adduit *endo*  $\beta$ . Cette divergence peut s'expliquer par une mono-complexation ou bien une chélation entre le promoteur et l'hétérodiène. Des études RMN basse température et des calculs semi-empiriques (AM1 et PM3) ont conforté ces hypothèses.<sup>69c</sup> Cette méthodologie n'a toutefois pas été étendue à des éthers d'énol de cétone.

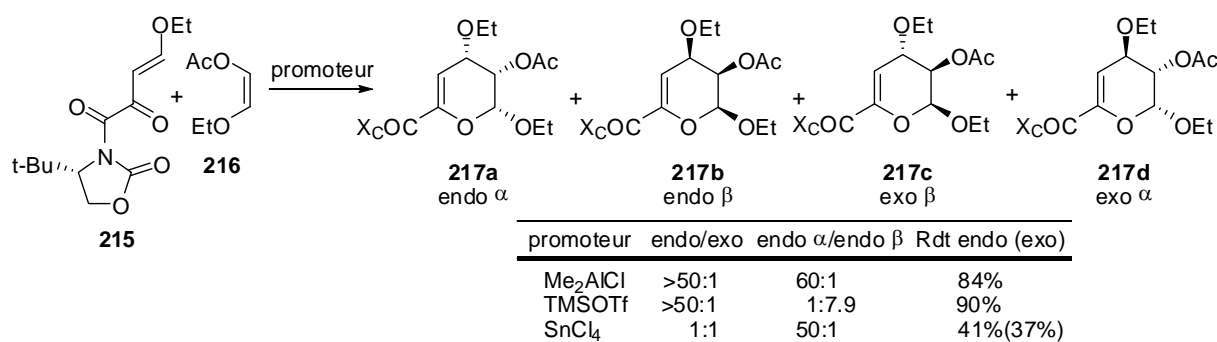


Schéma 67

Au sein du laboratoire également, l'hétérocycloaddition asymétrique a fait depuis 15 ans l'objet de nombreux travaux.<sup>70</sup> Lors de la synthèse du (-)-*O*-diméthylsugirésinol<sup>70b</sup>, diverses copules chirales (menthyle, phénylmenthyle, succinyle ou pantolactonyle) ont été testées sur une structure pyruvate, conduisant à de bonnes sélectivités *endo* et un contrôle facial moyen à très bon. Le dérivé 2-*O*-silylé de l'érythronolactone a conduit aux meilleurs résultats avec le 4-méthoxystyrène en catalyse par l'Eu(fod)<sub>3</sub> (rdt > 75 % ; sélectivité *endo/exo* > 97 : 3 et *endo I/endo II* > 95 : 5). Cet hétérodiène **218** dérivé de la D-(-)-érythronolactone a également été

<sup>68</sup> R. R. Schmidt, M. Maier, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2065-2068

<sup>69</sup> (a) L. F. Tietze, C. Schneider, A. Montenbruck, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 980-982. (b) L. F. Tietze, C. Schneider, A. Grote, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 139-148. (c) L. F. Tietze, G. Schulz, *Liebigs Ann.* **1995**, 1921-1924.

<sup>70</sup> (a) G. Dujardin, M. Maudet, E. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1555-1558. (b) E. Brown, G. Dujardin, M. Maudet, *Tetrahedron* **1997**, 53, 9679-9694.

testé avec l'éther d'énol cyclique **140** (Schéma 68).<sup>51a</sup> Les résultats obtenus alors sont malheureusement en net retrait, avec une *endo* sélectivité et un contrôle facial plus faibles.

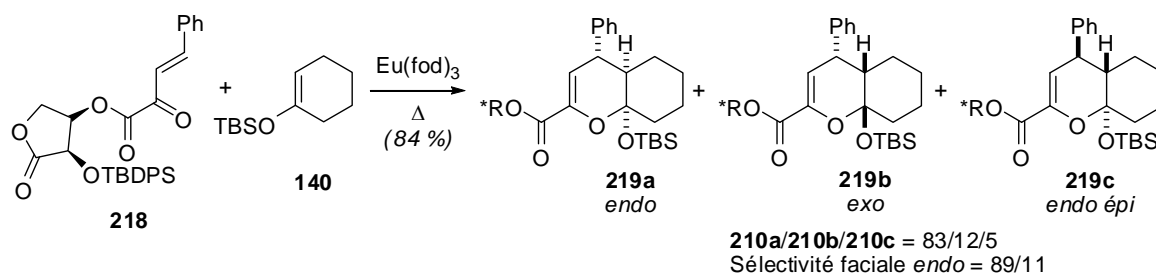


Schéma 68

### • Utilisation de diénophiles chiraux

A l'heure actuelle, très peu de groupes, hormis le nôtre, ont publié des travaux d'hétérocycloaddition en série oxygénée à demande électronique inverse, par induction asymétrique *via* le diénophile.

A l'origine des travaux, la cycloaddition du benzylidènepyruvate de méthyle avec divers éthers vinyliques chiraux dérivés d' $\alpha$ -hydroxyesters a donné des résultats intéressants.<sup>71</sup> La catalyse par l'Eu(fod)<sub>3</sub> est très sélective en faveur d'une approche *endo* du diénophile. Les sélectivités faciales observées sont moyennes à bonnes avec les meilleurs résultats pour des diénophiles de type mandélate d'alkyle (Figure 17).<sup>72a</sup>

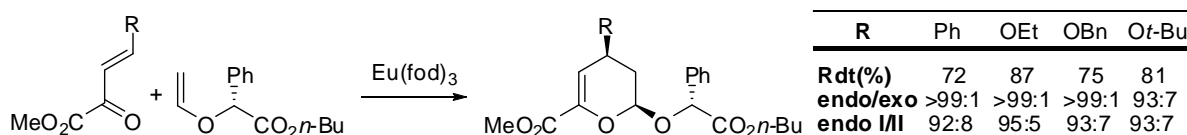


Figure 17

Suite à ces recherches de diastérocontrôle facial avec des éthers vinyliques chiraux, quelques tentatives ont été ponctuellement réalisées pour mettre en jeu des diénophiles chiraux issus de cétones. Avec le benzylidènepyruvate de méthyle **174**, un premier résultat encourageant a été obtenu en 1997 avec l'éther d'énol de la cyclohexanone et du lactate d'éthyle **220** (Schéma 69).<sup>73</sup>

<sup>71</sup> G. Dujardin, S. Rossignol, S. Molato, E. Brown, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 9037-9050

<sup>72</sup> (a) G. Dujardin, S. Rossignol, E. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4007-4010. (b) G. Dujardin, S. Rossignol, E. Brown, *Synthesis* **1998**, 763-770

<sup>73</sup> A. Martel, DEA Chimie Fine (Master II), Université du Maine, **1997**

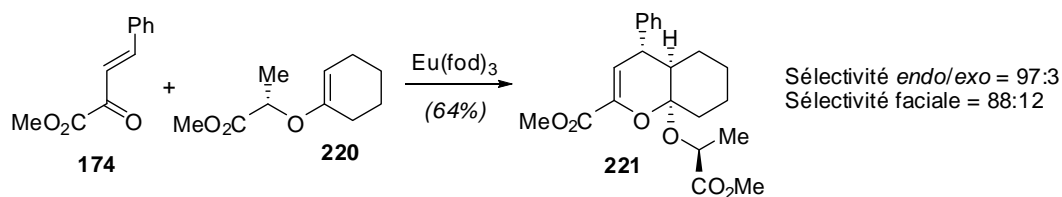


Schéma 69

Avec l'hétérodiène analogue 4-*tert*-butoxy **139**, en collaboration avec l'équipe de J.-P. Genêt, notre équipe a publié le premier exemple de double contrôle *endo* et facial total lors de la cycloaddition d'un diénophile trisubstitué, ici dérivé de la 3-pentanone (Schéma 70).<sup>74</sup> Il est intéressant de noter que cette transformation permet une résolution cinétique du mélange *Z/E* du diénophile **222**. En effet, seul l'isomère *Z* majoritaire réagit. L'isomère *E* ne peut réagir, probablement en raison d'interactions stériques importantes dans l'état de transition *endo*.

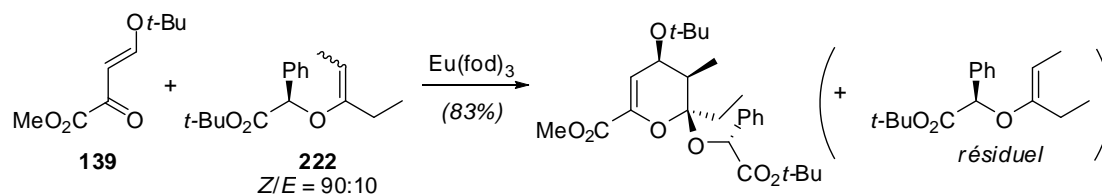


Schéma 70

Ce n'est que plus récemment que l'équipe de Dujardin et Dhal ont introduit les *N*-vinyl-1,3-oxazolidin-2-ones **223** en tant que diénophiles chiraux.<sup>75</sup> Le travail de C. Gaulon a montré que ces copules ont un fort pouvoir stéréoinducteur. En effet, les sélectivités faciales sont toujours supérieures à 96 : 4, et les sélectivités *endo* sont totales lors de l'utilisation d' $\text{Eu}(\text{fod})_3$  (Schéma 71). Toutefois, l'utilisation de l'hétérodiène *t*-butoxyméthylène-pyruvate de méthyle **139** conduit à des rendements inférieurs à ceux obtenus avec l'hétérodiène **174**.

Suite à ce travail, une collaboration a été entreprise avec l'équipe de Rollin pour comparer le potentiel inducteur des *N*-vinyl-1,3-oxazolidin-2-thiones **224** avec les résultats précédents.<sup>76</sup> Les oxazolidinethiones dérivées de  $\beta$ -aminoalcools chiraux se sont montrées de plus faibles inducteurs de chiralité que leurs homologues oxygénés. Ces disparités de sélectivité *endo* et faciale sont attribuables à l'aptitude plus faible qu'aurait le sel d'euprium à co-complexer le thiocarbamate **224** par rapport au carbamate **223**.

<sup>74</sup> J. Gong, E. Bonfand, E. Brown, G. Dujardin, V. Michelet, J.-P. Genêt, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2141-2144

<sup>75</sup> C. Gaulon, R. Dhal, T. Chapin, V. Maisonneuve, G. Dujardin, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4192-4202

<sup>76</sup> Cependant, certaines vinyloxazolidinethiones à charpente saccharidique ont donné lieu à de très bonnes diastéréosélectivités *endo* faciales : S. Tardy, A. Tatibouët, P. Rollin, G. Dujardin, *Synlett* **2006**, 1425-1427

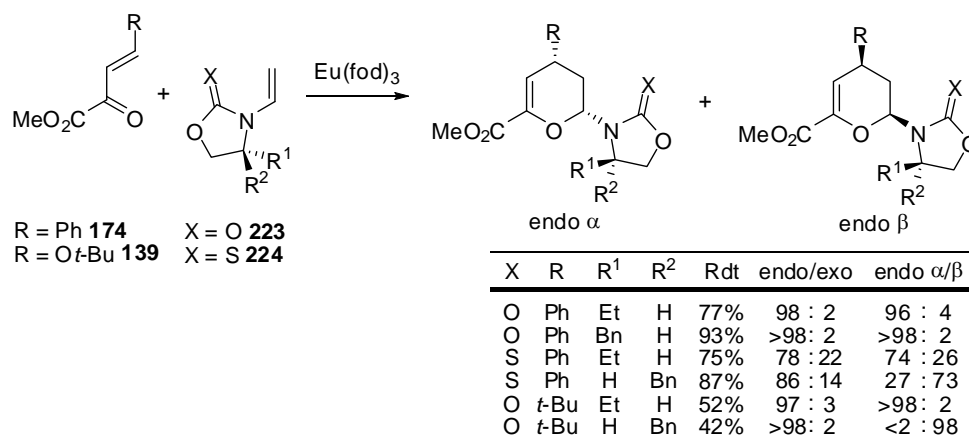


Schéma 71

Enfin, les derniers travaux publiés récemment dans l'équipe avec des vinyloxazolindiones  $\beta$ -substituées ont permis de mettre en évidence une stéréodivergence faciale très marquée, suivant que l'acide de Lewis utilisé est l' $\text{Eu}(\text{fod})_3$  ou  $\text{SnCl}_4$  (Schéma 72).<sup>77</sup> Dans le cas de  $\text{SnCl}_4$ , le mécanisme non concerté supposé fait intervenir une chélation intramoléculaire de l'hétérodiène. En revanche, le mécanisme concerté envisagé en catalyse avec le sel d'euprium ferait intervenir une chélation intermoléculaire entre le carbonyle de l'oxabutadiène et le carbamate.

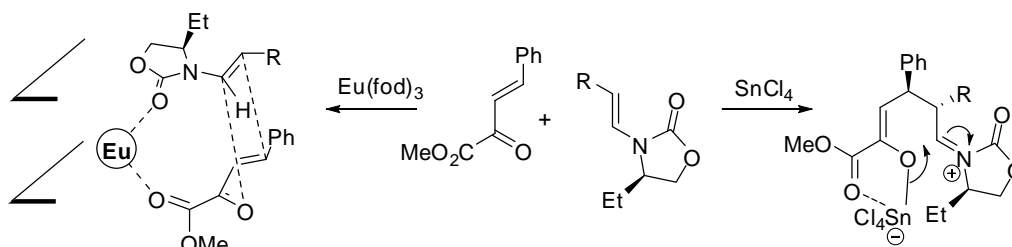
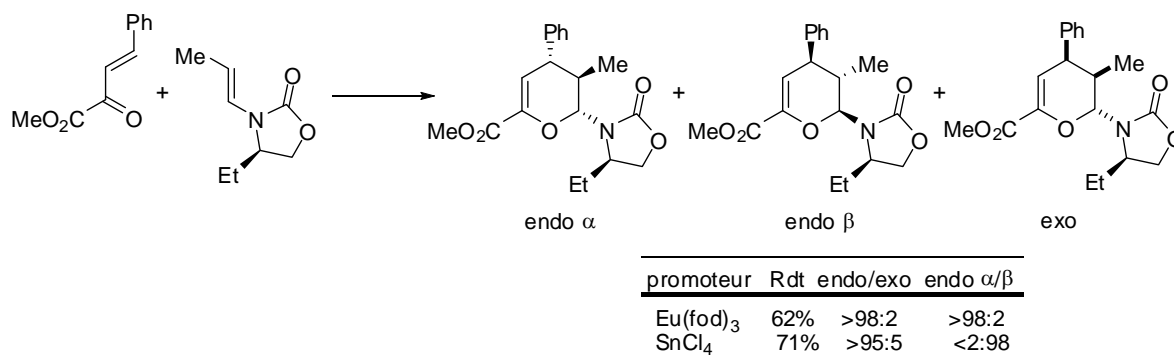


Schéma 72

<sup>77</sup> F. Gohier, K. Bouhadjera, D. Faye, C. Gaulon, V. Maisonneuve, G. Dujardin, R. Dhal, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 211-214

### II.3. Synthèse et utilisation d'un nouveau diénophile chiral issu de la cyclohexanone

Au départ de la cyclohexanone, diverses possibilités de transformation du carbonyle en diénophile chiral étaient envisageables : éther d'énol, énamine, énamide. L'éther d'énol dérivé du lactate d'éthyle avait déjà été employé par Martel avec des résultats corrects. Eiden a utilisé des énamines achirales dérivées de la pipéridine, de la morpholine ou de la pyrrolidine.<sup>78</sup> Il est alors possible d'imaginer une extension asymétrique avec une diméthylpyrrolidine de symétrie  $C_2$  (type A). Cependant, dans ce cas l'adduit obtenu serait porteur d'une fonction aminal très labile, et pourrait être sujet à une ouverture dicétone-1,5 (Schéma 73).

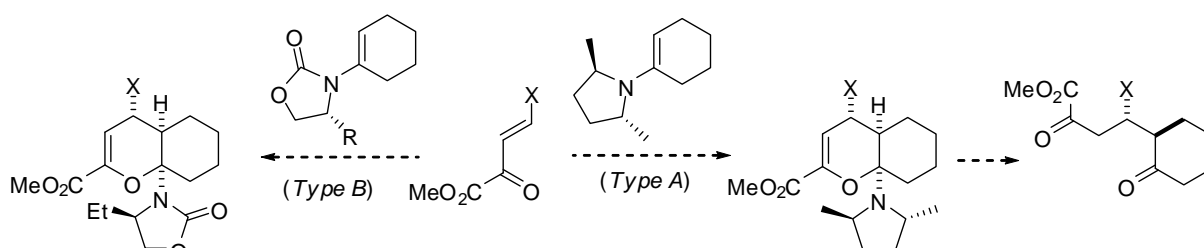


Schéma 73

La dernière option est l'utilisation d'énamides chiraux de type B. Suite aux travaux de C. Gaulon et F. Gohier sur les *N*-vinyloxazolidinones, nous avons alors choisi de cibler une *N*-vinyloxazolidinone particulière :  $\alpha$  et  $\beta$  substituée et cyclique.

#### a) Synthèse de l'énamide cyclique chiral

La cyclohexenyloxazolidinone achirale est décrite dans la littérature par une réaction de couplage au cuivre (I) entre un iodure vinylique et l'oxazolidinone en présence d'un ligand aminé et d'une base inorganique.<sup>79</sup> Nous avons alors appliqué ces conditions à la synthèse du nouveau diénophile chiral **229** (Schéma 74).

<sup>78</sup> (a) F. Eiden, W. Winkler, K. T. Wanner, A. Markhauser, *Arch. Pharm.* **1985**, *318*, 648-655. (b) F. Eiden, B. Wunsch, J. Schünemann, *Arch. Pharm.* **1990**, *323*, 481-486.

<sup>79</sup> (a) X. Pan, Q. Cai, D. Ma, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1809-1812. (b) L. Jiang, G. E. Job, A. Klapars, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3667-3669.



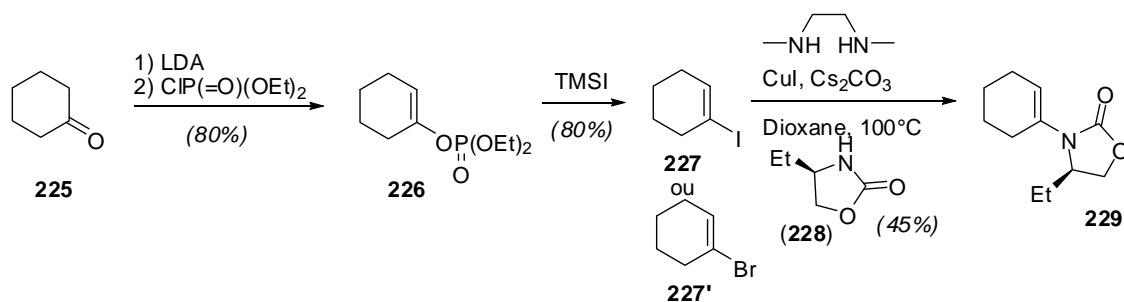


Schéma 74

- **Préparation du cyclohexénylphosphate**

La cyclohexanone **225** est traitée par le LDA à basse température pour former l'énolate correspondant. Cet énolate est alors piégé *in situ* par addition du chlorophosphate de diéthyle. Le produit **226** est finalement obtenu avec 80 %.

- **Préparation de l'iodocyclohexène**

Le cyclohexénylphosphate **226** est traité à température ambiante par de l'iodure de triméthylsilyle pour fournir l'iodocyclohexène **227**. L'iodure de triméthylsilyle peut être généré *in situ* par réaction entre le chlorure de triméthylsilyle et NaI. Cependant, au cours des différents essais menés, nous avons pu mettre en évidence une influence très importante de la qualité du TMSI sur l'efficacité de la réaction. C'est pourquoi il est préférable d'utiliser un iodure de triméthylsilyle commercial. Pour assurer les meilleurs rendements, celui-ci doit de plus être distillé peu de temps avant réaction (et conservé à l'abri de la lumière, sur Cu<sup>0</sup>).

- **Réaction de couplage**

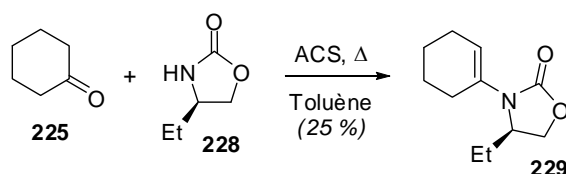
Cette réaction de couplage catalysée au cuivre a été délicate à mettre en œuvre. De nombreux paramètres sont à prendre en compte pour optimiser cette étape (solvant, température, ligand, base, ...). De nombreux essais ont ainsi été réalisés en modifiant les conditions de Ma<sup>79a</sup> ou de Buchwald<sup>79b</sup> (Tableau 5), mais jamais les résultats obtenus n'ont dépassé les 50 % de rendement. Pour favoriser cette transformation, quel que soit le ligand utilisé, il semble nécessaire de chauffer fortement les composés pendant un temps assez long dans le dioxane (entrées 4-6). Des essais sous micro-ondes ont également été menés, mais sans réel succès (entrée 9). Cette transformation est décrite comme étant plus aisée avec des bromures vinyliques qu'avec les iodures. Cependant, lorsque nous avons utilisé le bromocyclohexène **227'**, il ne s'est formé que des produits de dégradation.

	CuI	Ligand*	Base	Solvant	Conditions	Rdt
1	5%	DMEDA (10%)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,5 éq)	THF	TA, 14h puis 50°C, 12h	-
2	5%	DMEDA (10%)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,5 éq)	Toluène	110°C, 13h	-
3	5%	DMEDA (10%)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,5 éq)	Toluène	100°C, 60h	22%
4	5%	DMEDA (10%)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,5 éq)	Dioxane	100°C, 90h	42%
5	5%	DMEDA (10%)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,5 éq)	Dioxane	100°C, 135h	47%
6	10%	DMGly (20%)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 éq)	Dioxane	60°C, 12h puis 100°C, 72h	41%
7	10%	DMGly (20%)	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (2 éq)	Dioxane	100°C, 70h	19%
8	CuI.DMS (10%)	DMGly (20%)	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (2 éq)	Dioxane	100°C, 1 semaine	22%
9	CuI (10%)	DMGly (20%)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 éq)	CH <sub>3</sub> CN	100°C, 2h, micro-ondes	8%

\* DMEDA = N,N'-diméthyléthylènediamine<sup>79b</sup> ; DMGly = N,N-Diméthylglycine.HCl<sup>79a</sup>

**Tableau 5 : Conditions de couplage de l'oxazolidinone**

Le diénophile **229** est ainsi obtenu avec un rendement global de 29 %, en 3 étapes nécessitant l'emploi de réactifs coûteux. Nous avons également tenté la synthèse de ce diénophile en une seule étape, en s'inspirant des synthèses d'éthers d'énol ou d'énamines par condensation en milieu acide de l'oxazolidinone **228** et de la cyclohexanone, suivi de l'élimination d'eau par distillation azéotropique (Schéma 75). Malgré des conditions non optimisées, le rendement de 25% obtenu après purification est équivalent à la synthèse précédente, et ce de façon beaucoup plus rapide et nettement moins coûteuse. Dans ce cas, ce faible rendement peut s'expliquer par la formation d'oligomères. Une autre explication valant pour les 2 approches peut être l'hydrolyse partielle du diénophile lors de la purification.



**Schéma 75**

- **Utilisation en cycloaddition**

Ce nouveau diénophile chiral a alors été engagé dans des réactions de cycloaddition catalysée par Eu(fod)<sub>3</sub> vis-à-vis de différents hétérodiènes. (Schéma 76 et Tableau 6).

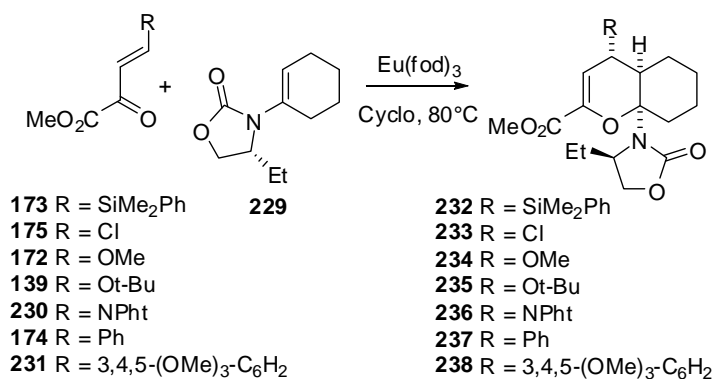


Schéma 76

Entrée	R	Observations (produit brut)	Sélectivité		Rendement (produit isolé)
			<i>endo/exo</i>	<i>endo α / β</i>	
1	SiMe <sub>2</sub> Ph	4 diastéréoisomères	83 : 17	94 : 6	50 % (4 dias)
2	Cl	dégradation diénophile	–	–	0 %
3	OMe	dégradation hétérodiène	–	–	0 %
4	Ot-Bu	dégradation diénophile	–	–	0 %
5	NPht	dégradation diénophile	–	–	0 %
6	Ph	2 diastéréoisomères	97,5 : 2,5	>98 : 2	91 % (1 dia)
7	3,4,5-(OMe) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	1 diastéréoisomère	>98 : 2	>98 : 2	89 % (1 dia)

Tableau 6 : Hétérocycloaddition du diénophile chiral

L'hétérodiène silylé **173** a fourni l'adduit **232** avec 50 % de rendement sous la forme de 4 diastéréoisomères avec une sélectivité *endo* limitée et une bonne sélectivité faciale. Par rapport aux résultats obtenus avec l'éther d'énol **141** (Schéma 58), la copule oxazolidinone ne constitue pas seulement un bon inducteur chiral, mais permet également d'obtenir un diénophile plus réactif qu'un éther d'énol cyclique classique.

Bien que très prometteur d'après les calculs préliminaires, l'hétérodiène chloré **174** ne donne aucun adduit identifiable. Le polluant acide présent dans ce cas (probablement le mono-ester éthylique de l'acide oxalique) en mélange avec l'hétérodiène, conduit à l'hydrolyse du diénophile avant sa cycloaddition.

Les hétérodiènes 4-alkoxy (**139** et **172**) et 4-*N*-phtalimido **230** ne conduisent qu'à la dégradation des produits de départ (hétérodiène ou diénophile). Avec l'hétérodiène *t*-butoxy **139**, l'absence de réactivité n'est pas si surprenante. En effet, les travaux de Bonfand ont montré qu'avec cet hétérodiène, sur un mélange *Z/E* de diénophile seul l'isomère *Z* réagissait dans des conditions comparables (Schéma 70).<sup>74</sup> Or, dans notre cas, la géométrie de la double liaison du diénophile imposée par le cycle est donc de configuration *E*.

En revanche, l'utilisation des hétérodiènes aromatiques (**174** et **231**) a permis l'obtention des adduits correspondants avec une sélectivité *endo* totale, un contrôle facial excellent ou total, ainsi qu'avec de très bons rendements. Ceci constitue le premier exemple, en série éther d'énol de cétone cyclique de double stéréocontrôle à haut rendement. Par comparaison, le résultat obtenu par Martel avec l'éther d'énol dérivé du lactate d'éthyle et le benzylidène-pyruvate de

méthyle conduisait *endo* sélectivement à une sélectivité faciale plus faible (88 : 12) pour 64 % de rendement. Un tel gain de sélectivité faciale avait déjà été observée par C. Gaulon en série *N*-vinyloxazolidinone. L'autre fait intéressant est que l'utilisation du 3,4,5-triméthoxybenzylidènepyruvate **231** de méthyle au lieu du benzylidène **174** conduit à des résultats quasiment identiques. L'enrichissement du cycle aromatique n'induit aucune perte de réactivité ou de sélectivité.

La configuration absolue de l'adduit benzylidène **237** a été élucidée par analyse cristallographique (Figure 18a). Le dihydropyrane de configuration *cis* adopte une conformation plaçant l'oxazolidinone et le cycle aromatique en position 1,3-*pseudo*-diaxiale. L'hydrogène en jonction de cycle est dans une position pseudo-équatoriale. L'orientation faciale est donc similaire à celle observée avec les *N*-vinyloxazolidinone  $\beta$ -substituées (Schéma 72). Ceci conforte pour les réactions catalysées par l' $\text{Eu}(\text{fod})_3$  l'hypothèse d'un état de transition impliquant une chélation intermoléculaire (Figure 18b).

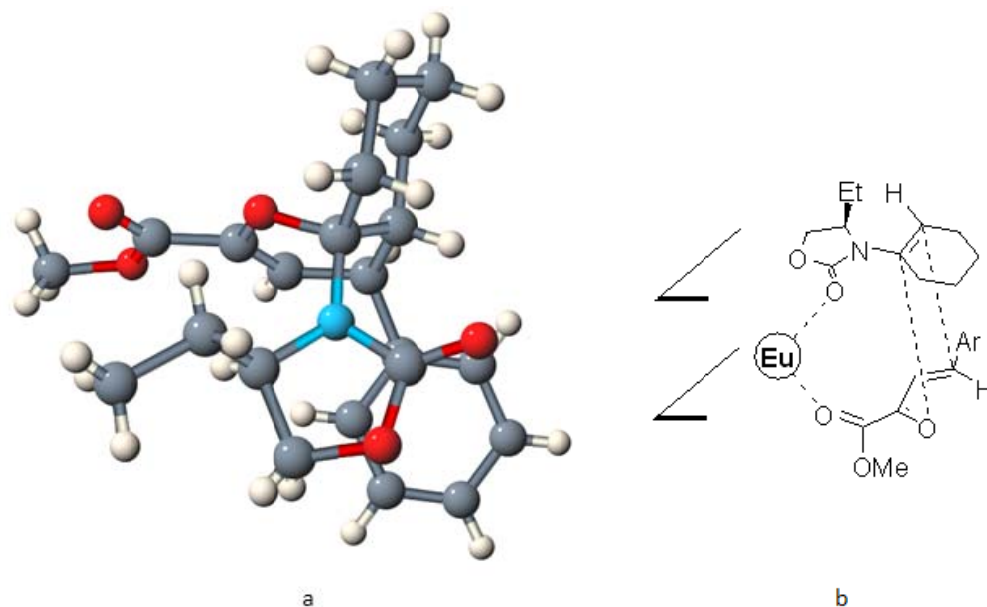


Figure 18

L'accès aux adduits *endo* est très intéressant pour la synthèse de nos cibles. Pour étudier la réactivité de ce diénophile avec un autre système catalytique, ainsi que pour étendre éventuellement les résultats obtenus par F. Gohier observant une inversion de la sélectivité faciale lors de l'utilisation de  $\text{SnCl}_4$  au lieu de l' $\text{Eu}(\text{fod})_3$ , ces conditions de cycloaddition ont été reprises. Malheureusement, la catalyse par l'étain (IV) a conduit à la dégradation du diénophile **229**. L'oxazolidinone **228** a alors pu être récupérée (Schéma 77).

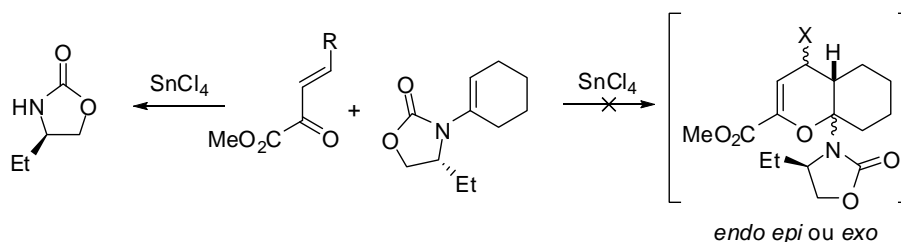


Schéma 77

Nous avons alors tenté d'appliquer ces résultats d'hétérocycloaddition en vue de la synthèse asymétrique des herbarumines I et III.

#### II.4. Approche *via* l'hétéroadduit C-silylé

Dans l'optique d'accéder efficacement à l'herbarumine III, il est nécessaire de suivre la séquence réactionnelle comportant les étapes suivantes : réduction de la double liaison de l'adduit, fonctionnalisation de la chaîne latérale, hydrolyse de l'oxazolidinone suivie de l'ouverture oxydante du bicyclic, élimination de l'iode, oxydation de Tamao-Fleming, prolongée si nécessaire par une étape d'inversion de la configuration de l'alcool par réaction de Mitsunobu.

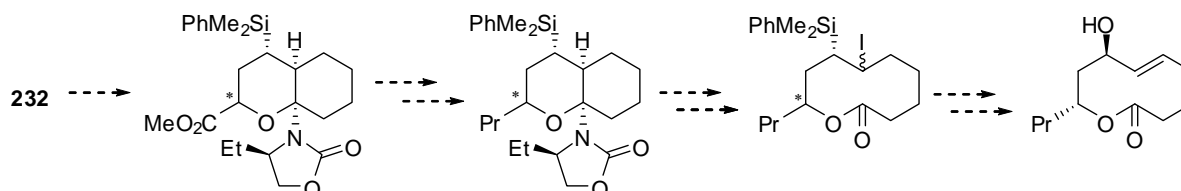
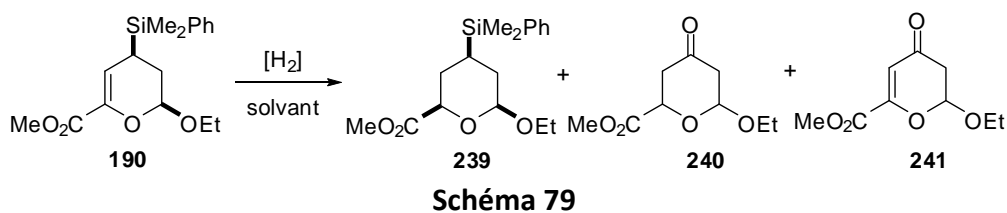


Schéma 78

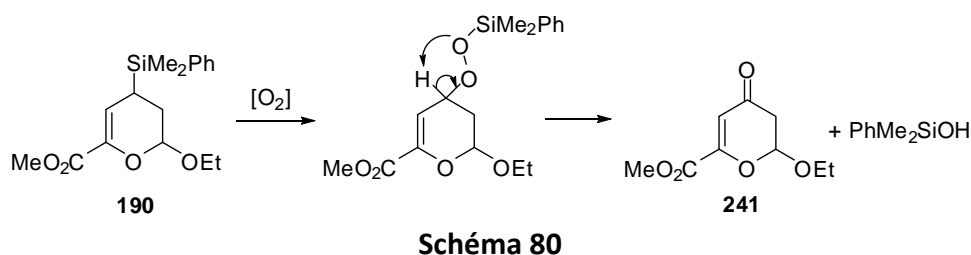
Les premières études menées au laboratoire sur l'hydrogénation catalytique de l'adduit **190** a conduit à des résultats surprenants (Schéma 79 et Tableau 7).<sup>60</sup> En effet, selon les conditions, il se forme, en proportions variables, l'adduit silylé hydrogéné **239** ainsi que les produits dihydro- ou tétrahydropyraniques (**240** et **241**) issus d'une oxydation du silane.



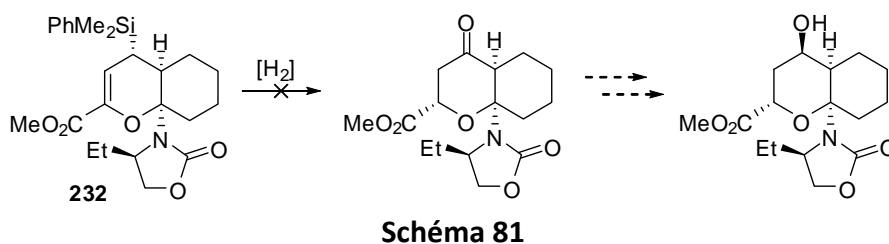
Solvant	Conditions	Rendement		
		239	240	241
EtOH	H <sub>2</sub> 2,5 bar (Pd/C, 18 h)	60 %	24 %	–
EtOH	H <sub>2</sub> 1,5 bar (Pd/C, 18 h)	40 %	37 %	–
Toluène	H <sub>2</sub> 1,6 bar (Pd/C, 18 h)	44 %	–	traces
Toluène	H <sub>2</sub> 1,5 bar (Pt/C, 4 jours)	traces	–	39 %
EtOH	(Pd/C, 3 jours)	-	-	44 %
EtOH	(Pt/C, 3 jours)	-	-	60 %

**Tableau 7 : Conditions d'hydrogénation**

La formation de ces produits d'oxydation peut être expliquée par la présence d'oxygène (provenant du solvant ou du catalyseur) qui pourrait alors s'insérer dans la liaison C–Si, puis hydrolyse intramoléculaire de ce peroxyde avec départ de silanol (Schéma 80).



Cette réaction inattendue est *a priori* intéressante à appliquer dans le contexte de notre synthèse. En effet, dans l'herbarumine la relation entre la chaîne propyle et l'alcool est de géométrie *trans*. Or une simple hydrogénation catalytique de notre adduit conduirait à la relation *cis* et nécessiterait alors une étape d'inversion de la configuration de l'alcool. La relation *trans* nécessaire pourrait également être obtenue par réduction diastéréosélective de la cétone tétrahydropyranique (Schéma 81).

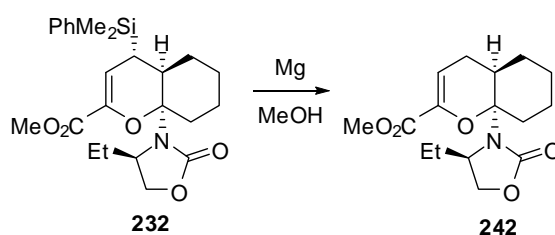


Malheureusement, les différentes conditions d'hydrogénation testées sur l'adduit **232** (mélange d'isomères *endo/exo* 4.4 : 1) n'ont pas permis d'isoler le produit souhaité (Tableau 8). En hydrogénation catalytique les produits de départ ont pu être récupérés. Le transfert d'hydrogène catalysé a conduit à la disparition du seul adduit *endo*. Malheureusement, aucun produit formé n'a pu être identifié.

Solvant	Conditions	Résultats
EtOH	Pd/C (10%), 2 jours puis H <sub>2</sub> (2,2 bar, 20 h)	produit de départ
MeOH	Pd/C (10%), HCO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> (TA, 16 h puis 40°C, 24h)	dégradation de l'adduit <i>endo</i> l'adduit <i>exo</i> n'a pas réagi
MeOH	Mg/MeOH	désilylation quantitative

**Tableau 8 : Conditions d'hydrogénation de l'adduit bicyclique**

L'adduit **232** a alors été placé dans les conditions de réduction chimique par le magnésium dans le méthanol. A notre grande surprise, la double liaison n'a pas été réduite, mais l'analyse RMN a montré une disparition des signaux caractéristiques du silane, et le composé **242** a été isolé (Schéma 82).



**Schéma 82**

Même si elle n'a pas ici d'intérêt pour notre objectif synthétique, cette transformation, si elle peut être généralisée à d'autres substrats, est en soi intéressante et illustre le potentiel synthétique important de l'hétérodiène silylé. En effet, à partir du même substrat il paraît possible d'accéder à une certaine diversité de structures (Schéma 83).

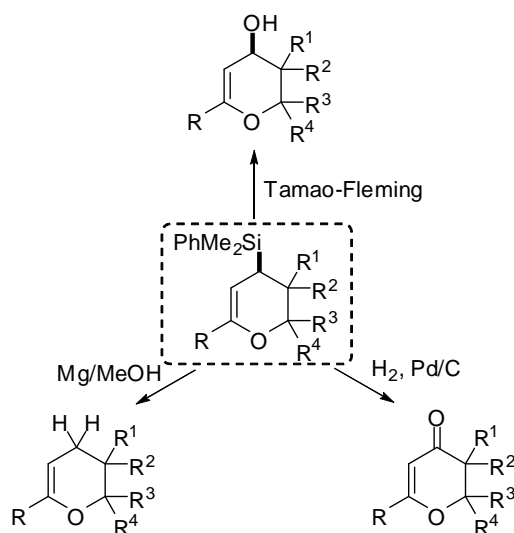


Schéma 83

Compte tenu de la réactivité inattendue de ces substrats porteurs du groupement arylsilane, nous avons choisi d'utiliser un autre hétérodiène porteur d'une fonction hydroxyle masquée. Pour cela, nous avons choisi l'hétérodiène triméthoxybenzylidène, qui peut être précurseur de la fonction alcool requise *via* oxydation au tétraoxyde de ruthénium et décarboxylation. De plus, nous avons vu précédemment que l'adduit correspondant peut être obtenu de façon très sélective et avec un excellent rendement.

## II.5. Approche *via* un hétéroadduit aryl-substitué

### a) Hydrogénation de l'adduit

Dans le but d'accéder à l'herbarumine III, il est nécessaire de réduire la double liaison de l'adduit **238**. Pour l'adduit *endo*, seule la face *Si* de la double liaison est encombrée, et l'hydrogénation devrait avoir lieu de façon très sélective. De plus, la présence de l'ester méthylique, appauvrissant la double liaison, devrait faciliter la réaction. L'adduit a alors été soumis à différentes conditions (Schéma 84 et Tableau 9). De façon surprenante son hydrogénation nécessite une pression élevée (> 30 bar). En revanche, la sélectivité "*cis*" est totale.



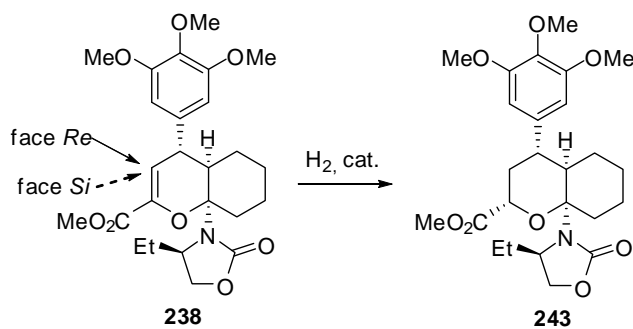


Schéma 84

Conditions	Catalyseur	Résultat
H <sub>2</sub> (1 bar), EtOH	Pd/C (10 %)	Produit de départ
H <sub>2</sub> (3,5 bar), 25°C, EtOH	Pd/C (10 %)	Produit de départ
HCO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> , EtOH	Pd/C (10 %)	Produit de départ
H <sub>2</sub> (32 bar), 40°C, MeOH	Pd/C (10 %)	Rdt = 95 % (1 isomère)
H <sub>2</sub> (32 bar), 40°C, MeOH	PtO <sub>2</sub> (10 %)	Rdt = 90 % (1 isomère)
H <sub>2</sub> (32 bar), 40°C, MeOH	Pd(OH) <sub>2</sub> (10 %)	Quantitatif (1 isomère)

Tableau 9 : Conditions d'hydrogénation

Nous avons choisi de préparer prioritairement l'herbarumine I, ce qui nécessite une réaction d'hydroboration-oxydation du cycle dihydropyranique. Cependant les étapes décrites ci-après peuvent également être appliquées à l'adduit hydrogéné **243**, en vue d'accéder à l'herbarumine III.

### b) Introduction de la chaîne propyle

Nous avons alors choisi de convertir dans un premier temps l'ester de méthyle en chaîne propyle. Pour cela, l'ester **238** a été réduit en alcool **244** par le DIBAL-H en présence d'éthérate de trifluorure de bore<sup>80</sup>, puis protégé quantitativement sous forme d'acétate **245** (Schéma 85). La chaîne alkyle latérale peut alors être introduite par une réaction de substitution nucléophile allylique catalysée au palladium. Il faut alors, pour obtenir la chaîne propyle désirée, introduire un groupement éthyle. Pour cela, le nucléophile envisagé est le diéthylzinc. Malheureusement, pour chacun des essais réalisés, aucune réaction n'a eu lieu.

<sup>80</sup> C. Gaulon, Thèse, Université du Maine, 2003

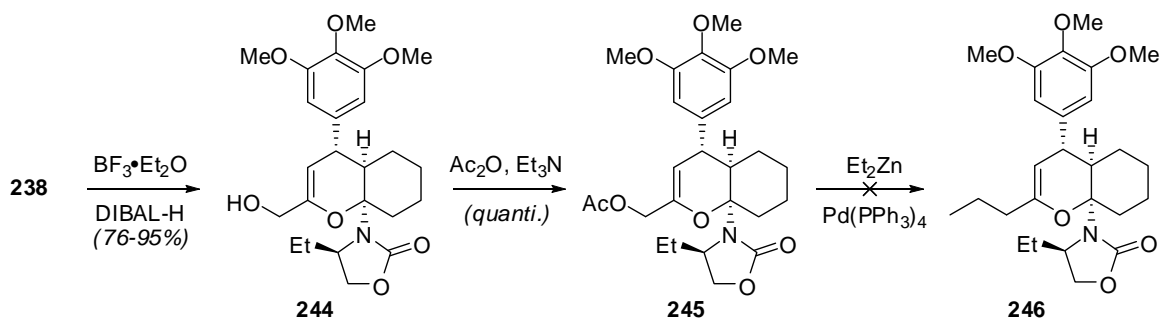


Schéma 85

On peut expliquer ce manque de réactivité par l'absence de formation du complexe  $\pi$ -allylpalladium. En effet, l'acétate n'a pas un caractère purement allylique car la double liaison est une insaturation d'éther d'énol.

Suite à cet échec, nous avons ensuite étudié l'introduction du groupement éthyle par l'intermédiaire de différents composés organométalliques (Schéma 86). L'alcool allylique **244** obtenu précédemment a pu être converti efficacement en une seule étape en iodure **247** par réaction avec l'iode et la triphénylphosphine en présence d'imidazole. Différents composés organométalliques ont alors testés et à chaque tentative aucune trace du composé souhaité n'a été observée.

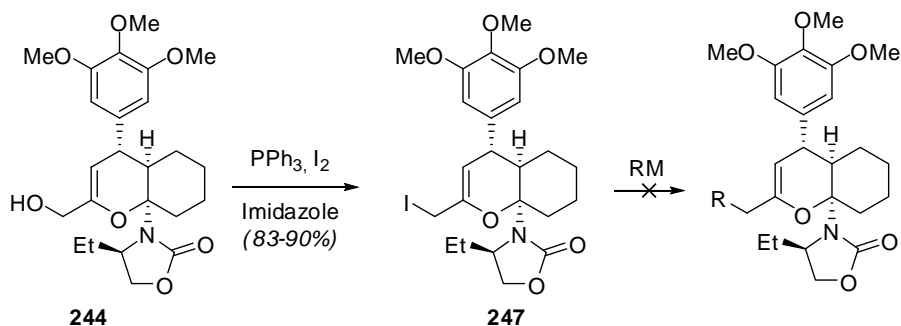


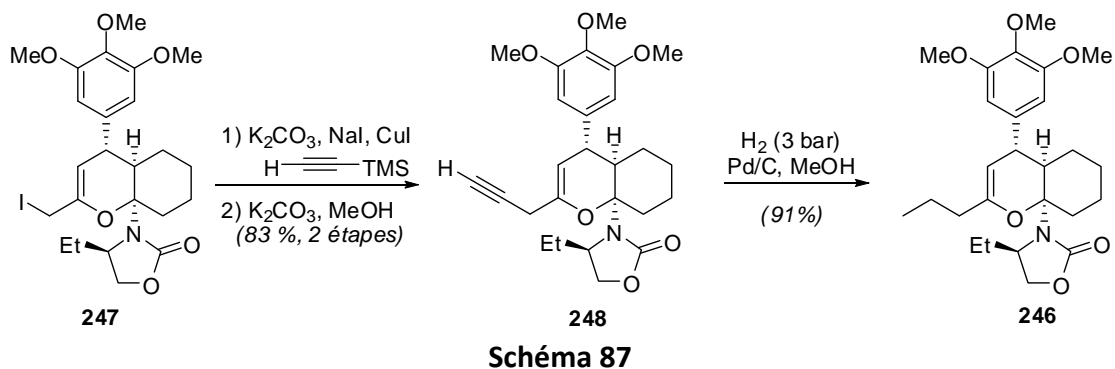
Schéma 86

RM	Résultat
EtMgBr/CuI	Composé de départ + produits non identifiés
Et <sub>2</sub> Zn	Composé de départ + produits non identifiés
Bu <sub>2</sub> CuLi	Composé de départ + produits non identifiés
Bu <sub>2</sub> Cu(CN)Li <sub>2</sub>	Composé de départ + produits non identifiés

Tableau 10 : Réactifs organométalliques

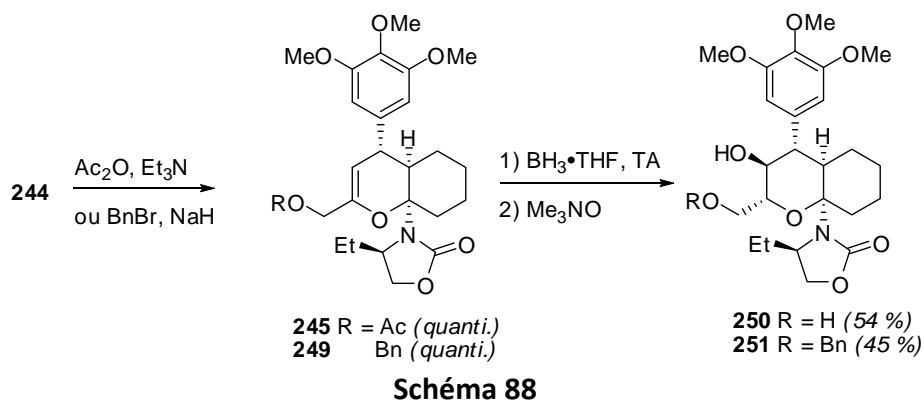
Finalement, nous avons choisi d'introduire la chaîne propyle en 3 étapes *via* l'introduction d'un acétylure (Schéma 87). Le groupe propynyle est installé par substitution de l'iodure **247**, catalysée par le cuivre. Une purification à cette étape entraîne une désilylation partielle de l'alcyne sur gel de silice. Le composé est alors engagé brut dans l'étape de

désilylation par le carbonate de potassium dans le méthanol pour fournir l'alcyne terminal **248** avec un bon rendement. La chaîne propyle du composé **246** est finalement obtenue par réduction totale de l'alcyne. Dans ce cas, l'hydrogénation est chimiosélective et la double liaison dihydropyranique, enrichie, n'est pas réduite.



### c) Hydroboration-oxydation

Pour tester la faisabilité de cette transformation, les premières tentatives d'hydroboration-oxydation ont été réalisées sur des substrats rapidement accessibles. Ceux-ci ont été obtenus par protection de l'alcool **244**. La première tentative a été réalisée avec l'acétate **245** précédemment préparé. Le borane obtenu est alors oxydé dans les conditions de Kabalka par l'oxyde de triméthylamine (Schéma 88)<sup>81</sup>. Même dans ces conditions douces, l'acétate est hydrolysé, et le diol **250** est isolé avec un rendement moyen. L'alcool allylique a ensuite été protégé sous forme d'éther benzylique (**249**) et soumis à ces mêmes conditions d'hydroboration-oxydation. Dans ce cas, l'alcool **251** a pu être isolé, également avec un rendement moyen. L'analyse RMN <sup>1</sup>H des constantes de couplage permet d'établir que dans les 2 cas les substituants aryle et oxazolidinyle adoptent une position équatoriale plus favorable.



<sup>81</sup> G. W. Kabalka, H. C. Hedgecock, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1776-1779

Nous avons ensuite soumis le composé **242** porteur de la chaîne propyle dans ces mêmes conditions, et à notre grande surprise le substrat de départ n'a pas réagi (Schéma 89 et Tableau 11). En forçant légèrement les conditions (40°C), on ne constate toujours pas de réactivité. Il est *a priori* surprenant de constater que le remplacement d'une chaîne CH<sub>2</sub>OR par une chaîne propyle ait une telle incidence sur la réactivité. L'accès à la face *Re* est d'approche assez difficile à cause d'interactions avec le cycle B et en particulier du proton axial H<sub>5</sub> qui se situe à moins de 3Å.<sup>82</sup> On peut penser que des interactions électroniques favorables entre l'oxygène de la chaîne CH<sub>2</sub>OR et le borane, n'existant pas dans le cas de la chaîne propyle, peuvent, dans le premier cas, diriger le borane à proximité du site réactionnel (Figure 19).

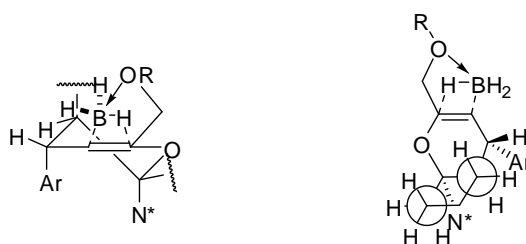


Figure 19

Dans la littérature, Villiers et Ephritikhine décrivent l'hydroboration de doubles liaisons encombrées en utilisant le système LiBH<sub>4</sub>/ZrCl<sub>4</sub>.<sup>83</sup> Nous avons alors appliqué ces conditions à notre substrat, sans résultat pour le premier essai. L'utilisation de conditions fortement poussées n'ont conduit qu'à la dégradation du produit de départ. Enfin, nous avons testé BH<sub>3</sub>·Me<sub>2</sub>S à 60°C, mais de nombreux sous-produits non identifiés (probablement des produits de dégradation) sont observés. Il est intéressant de constater la nette différence de réactivité entre le borane complexé soit au THF soit au sulfure de diméthyle.

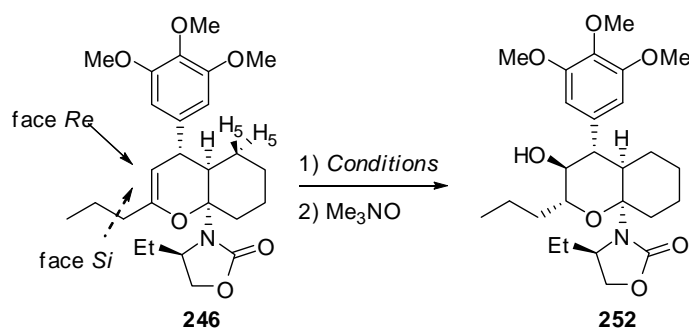


Schéma 89

<sup>82</sup> 2,895 Å selon des calculs semi-empiriques AM1

<sup>83</sup> C. Villiers, M. Ephritikhine, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 979-980

Conditions	Résultat
BH <sub>3</sub> ·THF (3,5 éq), TA	substrat de départ
BH <sub>3</sub> ·THF (5 éq), 40°C	substrat de départ
BH <sub>3</sub> ·Me <sub>2</sub> S 60°C, 48 h	dégradation
LiBH <sub>4</sub> (1,3 éq), ZrCl <sub>4</sub> (20%), TA	substrat de départ
LiBH <sub>4</sub> (5 éq), ZrCl <sub>4</sub> (20%), 70°C	dégradation

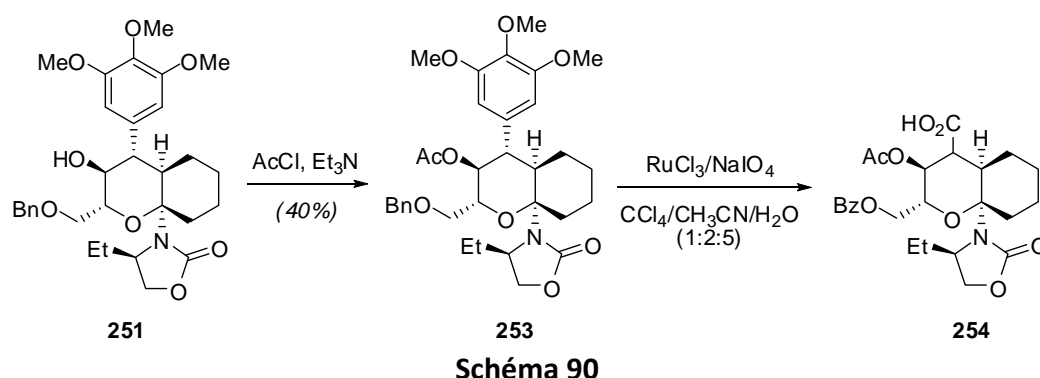
Tableau 11 : Conditions d'hydroboration

Face à ces difficultés et par manque de temps, nous avons consacré le reste de ce travail à la validation de certaines étapes-clé sur des substrats modèles.

#### d) Oxydation du cycle aromatique

L'oxydation d'un cycle aromatique nécessite un oxydant très puissant et plus le cycle est riche en électrons, plus cette oxydation est favorisée. L'oxydant de choix dans cette réaction est le tétraoxyde de ruthénium qui peut être généré *in situ* par oxydation du chlorure de ruthénium par le periodate de sodium dans un mélange ternaire.<sup>84</sup> Le substrat **253** utilisé ici est obtenu après acétylation du substrat **251** obtenu précédemment. Le faible rendement obtenu lors de cette étape de protection peut être expliqué par l'encombrement de l'hydroxyle.

L'oxydation par RuO<sub>4</sub> a conduit à la formation d'un nouveau composé possédant le même squelette bicyclique. Après traitement, la RMN <sup>1</sup>H du produit brut montre la disparition du noyau triméthoxyphényle ainsi que la modification des signaux aromatiques du benzyle explicable par l'oxydation de l'éther benzylique en benzoate. Cependant, la formation de l'acide carboxylique n'a pu être établie de façon formelle (Schéma 90).

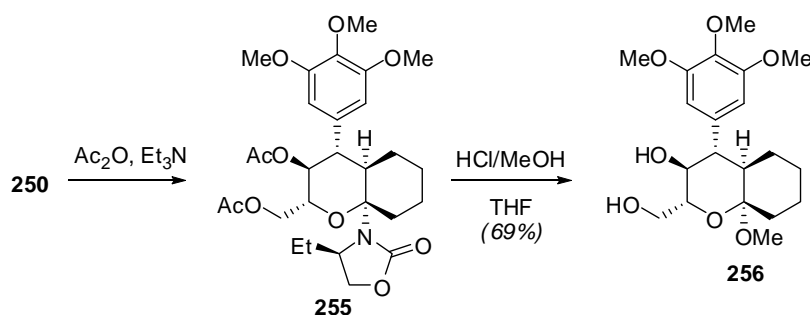


<sup>84</sup> P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, B. K. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936-3938

Le manque de matière n'a pas permis d'autres tentatives d'oxydation pour confirmer, ou infirmer, l'obtention du dérivé acide carboxylique.

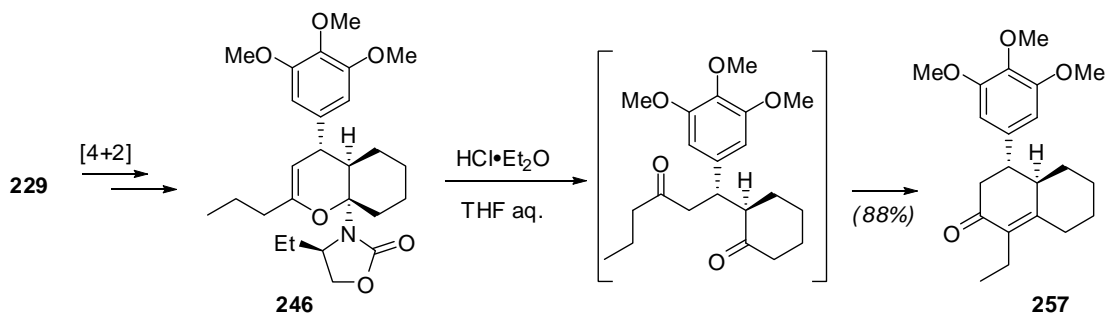
### e) Relargage de la copule chirale

Compte tenu des difficultés rencontrées lors des travaux antérieurs de l'équipe, avec les *N*-glycosyloxazolidinones il semblait essentiel de tester cette étape de relargage de la copule chirale. Par traitement avec HCl gazeux dans le méthanol anhydre et le THF, l'oxazolidinone du substrat **255** a été efficacement relarguée par formation de l'acétal mixte **256** (Schéma 91). Le substrat **255** utilisé dans ce cas, a été préparé à partir du composé **246** issu de l'étape d'hydroboration-oxydation.



## II.6. Retombée méthodologique : annélation de Robinson

Bien qu'ayant conscience des risques d'ouverture du dihydropyrane, nous avons tenté l'hydrolyse sur le substrat **246**. Celle-ci a conduit non pas à la dicétone-1,5 mais directement à l'octalone **257**, qui a été isolée avec un très bon rendement (Schéma 92).



La séquence conduisant à l'octalone **257** à partir de l'éne-carbamate **229** constitue un premier exemple d'une nouvelle procédure d'annélation de Robinson rapide, asymétrique et diastérocontrôlée, dont le champ d'application pourrait couvrir une large variété d'octalones 1,4-disubstituées. En cela, cette méthode constituerait un outil très complémentaire de la méthode de Pfau-D'Angelo basée sur l'addition de Michael asymétrique d'énamines secondaires générées par tautomérie d'imines chirales.<sup>85</sup> En effet, si la méthode de Pfau-D'Angelo donne avec la méthylvinylcétone d'excellents résultats pour un large spectre de cyclanones, son efficacité est plus limitée lorsqu'elle est appliquée à des énones  $\beta$ -substituées. Les possibilités de fonctionnalisation sur le substituant en position C-4 au niveau du précurseur dihydropyranique, ainsi que la possibilité de séparer les diastéréomères résultant d'un éventuel défaut de contrôle facial avant annélation renforcent l'intérêt synthétique spécifique de la présente méthode.

---

<sup>85</sup> J. d'Angelo, D. Desmaële, F. Dumas, A. Guigant, *Tetrahedron : Asymmetry* **1992**, 3, 459-505

### III. Conclusion et perspectives

Lors de cette étude sur l'accès aux macrolactones par ouverture de bicyclic, nous nous sommes intéressés à la synthèse de diénophiles cycliques issus de cétone porteurs d'une copule oxazolidinone chirale (obtenue de façon simple et rapide), ainsi qu'à la synthèse d'hétérodiènes originaux (silylé et chloré). Lors de l'hétérocycloaddition de ces partenaires, nous avons pu observer des sélectivités bonnes, voire excellentes dans le cas des hétérodiènes arylidène, avec des rendements bons à excellents également. Cela constitue la première méthode d'hétérocycloaddition asymétrique, à demande électronique inverse, de dérivés de cétone cyclique présentant un double stéréocontrôle (*endo* et facial) et des rendements élevés. Cette méthode d'hétérocycloaddition a été appliquée à la synthèse de macrolactones naturelles à 10 chaînons : décarestrictines et herbarumines. Malheureusement, nous avons rencontré quelques difficultés, principalement liées à la géométrie très contrainte de ces molécules et qui ne nous ont pas permis d'atteindre les cibles attendues. Lors de la synthèse de l'herbarumine, nous avons toutefois pu mettre en œuvre l'introduction de la chaîne latérale propyle dans des conditions très douces. Nous avons également observé des réactivités particulières pouvant, après une étude méthodologique, conduire à des transformations potentiellement intéressantes en synthèse (désilylation en présence de magnésium/méthanol ou synthèse asymétrique d'octalones).

Les principales étapes étant validées, les cibles herbarumines pourraient être atteintes en quelques étapes. Il reste cependant à résoudre le problème de l'hydroxylation de la double liaison dihydropyranique. On peut alors imaginer une époxydation sélective du composé **246**, suivie d'une ouverture stéréocontrôlée par un hydrure adéquat. Pour accéder aux décarestrictines, il est en revanche nécessaire d'utiliser un diénophile chirale, possédant une fonctionnalité 1,3-dicétone dont les 2 fonctions seraient masquées différemment. L'une d'entre elles devra être du type éther d'énol (ou énamide) avec la double liaison déconjuguée de la cétone ; et c'est là que réside toute la difficulté de leur synthèse. Quelques tentatives de modification du diénophile **151** en protégeant une seule fonction éther d'énol par un acétal ont été faites. Outre le simple éthylèneglycol, nous étions également potentiellement intéressés par un acétal chirale symétrique dérivé du thréitol. Celui-ci pouvait permettre une double induction asymétrique lors la cycloaddition, mais également d'obtenir des composés cristallogènes, facilitant ainsi leur manipulation et caractérisation. Malheureusement, les différentes conditions testées (acide de Brønsted, de Lewis, agents déshydratants, distillation azéotropique) n'ont conduit qu'à la migration de double liaison et la formation d'énones conjuguées (Schéma 93).

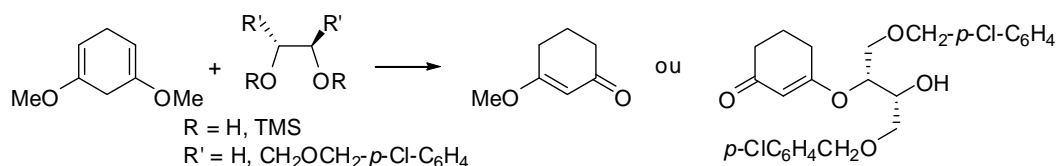


Schéma 93





## **Chapitre III :**

### **Iode hypervalent : Étude bibliographique**



L'iode a été isolé pour la première fois à partir de cendres d'algues, par le chimiste français Bernard Courtois en 1811. En étudiant cette substance, Sir Humphry Davy s'aperçut qu'elle avait un comportement similaire à celui du chlore, qu'il venait de (re)découvrir, il en déduit qu'il était en présence d'un nouvel élément chimique. En 1813, un autre chimiste français, Joseph Louis Gay-Lussac lui donna le nom d'iode. Ce terme vient du grec *ioeidès* qui signifie violet, en rapport aux vapeurs colorées de cette substance. L'iode est le plus gros, le plus polarisable et le moins électronégatif des halogènes (l'astate n'étant pas pris en compte du fait de sa faible stabilité). Il a une tendance marquée à établir des liaisons (de 2 à 8) relativement faibles avec d'autres atomes plus électronégatifs. Tous ces composés sont regroupés sous le terme *polycoordiné*. La notion d'*hypervalence*, souvent employée, a été définie pour la première fois par Jeremy L. Musher en 1969 pour définir les éléments dans un état d'oxydation autre que le plus bas.<sup>86</sup> Ceci implique alors que l'iode possède plus de 8 électrons dans sa couche de valence, donc que la règle de l'octet n'est pas respectée. Lorsque l'iode est au degré d'oxydation +3, (noté également iodane  $\lambda^3$ ) il a alors une structure de decet. De même les composés dans lesquels l'iode est au degré +5 (iodane  $\lambda^5$ ) possèdent une structure électronique de dodecet. Plus récemment, fut introduite la notation *N-X-L* (dite notation de Martin-Arduengo) qui permet de classer les composés ayant une valence variable.<sup>87</sup> Cela permet de donner des informations à la fois sur le nombre d'électrons présents dans la couche de valence (N) de l'élément considéré (X) ainsi que le nombre de ligands présents (L). Il y a 4 types de composés de l'iode hypervalent d'intérêt en synthèse : 8-I-2, 10-I-3, 10-I-4 et 12-I-5 (Figure 20).

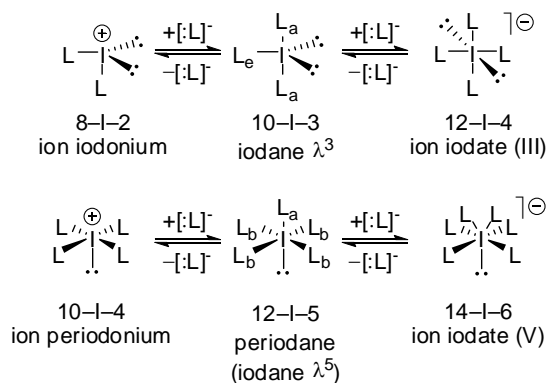


Figure 20

<sup>86</sup> J. L. Musher, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 54-68

<sup>87</sup> C. W. Perkins, J. C. Martin, A. J. Arduengo, W. Lau, A. Alegria, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7753-7759

## I. Structure électronique

Dans les composés à base d'iode (III), de formule générale  $RIL_2$  (donc du type 10–I–3), le ligand R (habituellement le moins électronégatif) est lié à l'orbitale  $5p$  (occupée par un seul électron) de l'iode par recouvrement orbitalaire établissant une liaison covalente normale. Les 2 ligands L vont se placer, de façon axiale, sur chaque lobe de l'orbitale  $5p$  doublement occupée. Il en résulte donc une liaison linéaire à 3 centres et 4 électrons ( $3c-4e$ ). Autrement dit, les 2 liaisons hypervalentes sont formées à partir d'une seule orbitale (Figure 21). Ces liaisons hypervalentes sont plus longues et de plus faible énergie qu'une liaison covalente. Les 4 électrons occupent les 2 états de plus faible énergie, et la majorité de la densité électronique se situe aux extrémités de la triade L–I–L, ceci explique pourquoi les iodanes sont stabilisés par des ligands électronégatifs.<sup>88</sup> Ces molécules ont généralement une forme en T dans laquelle l'iode est au centre d'une bipyramide trigonale déformée, les 2 ligands les plus électronégatifs occupant les positions axiales. Les positions équatoriales sont alors occupées par le ligand le moins électronégatif et par les doublets non liants.

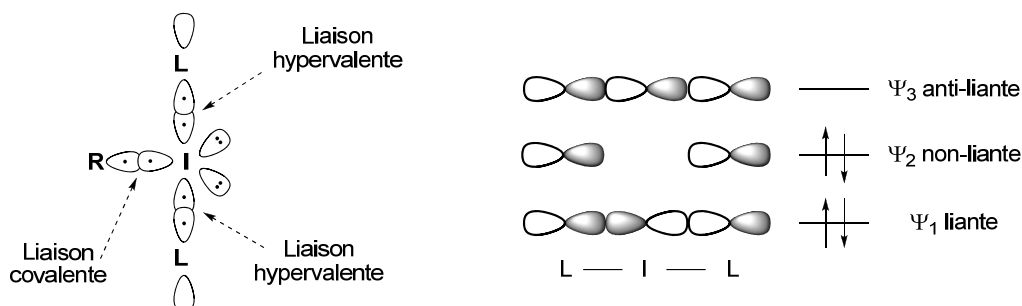


Figure 21

Les sels d'iodonium (donc de type 8–I–2) sont ioniques et adoptent donc une géométrie de type tétraédrique centrée sur l'iode. Cependant, en tenant compte de l'anion, elles adoptent plutôt une forme de T, comme les molécules de type 10–I–3 (Figure 20).

De manière similaire, dans les composés de formule générale  $RIL_4$  (donc du type 12–I–5), il se forme 2 liaisons  $3c-4e$  orthogonales, donc 4 liaisons hypervalentes. Ces molécules s'inscrivent alors dans une pyramide à base carrée définie par les 4 ligands  $L_b$ . Le ligand  $L_a$  ainsi que la paire électronique non liante définissent alors les sommets de ces 2 pyramides. Lorsque l'iode est lié à un ligand divalent ( $RIL_2O$  par exemple), l'interaction des 2 orbitales occupées par un seul électron de l'oxygène avec une orbitale  $5p$  de l'iode doublement occupée aboutit à la formation de 3 orbitales moléculaires : l'une liante (et doublement occupée), une autre non-liante

<sup>88</sup> G. F. Koser, Hypervalent Halogen Compounds, dans *The Chemistry of Functional Groups*, Supplement D, S. Patai, Z. Rappoport, Eds., Wiley, Chichester, **1983**, Chapitres 18 et 25

localisée sur l'oxygène (doublement occupée) et une dernière anti-liante et non occupée (Figure 22). Cela forme donc une liaison 2c-4e (2 centres, 4 électrons). Ces liaisons sont fortement polarisées, avec une charge positive sur l'iode et une densité électronique localisée sur l'oxygène.

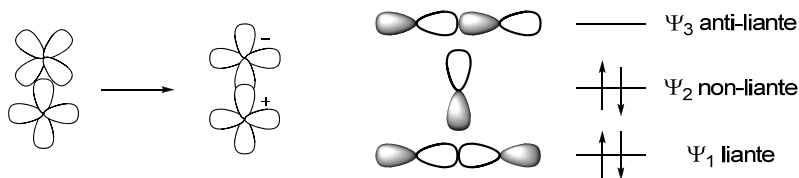


Figure 22

C'est en 1885 que C. Willgerodt, un chimiste allemand, prépare le premier composé polycordiné de l'iode (le dichloriodobenzène) par réaction de l'iodobenzène avec  $\text{ICl}_3$ .<sup>89</sup> Il a ensuite préparé de nombreuses autres substances tels que  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  et  $\text{Ar}_2\text{I}^+\text{HSO}_4^-$ . En 1914, il publia un traité sur l'iode hypervalent qui comportait déjà plus de 500 composés.<sup>90</sup>

Depuis lors, de nombreux composés ont été synthétisés, et leur intérêt en synthèse organique a sans cesse augmenté. En effet, ces dérivés hypervalents sont à la base de nombreuses transformations en synthèse organique (réactions radicalaires, oxydation, transposition, ...). De plus, ces composés organiques faiblement toxiques sont aisément préparés et à de faibles coûts. Ils remplacent donc avantageusement certains sels de métaux lourds (plomb, mercure, thallium) pour des transformations équivalentes.

<sup>89</sup> C. Willgerodt, *J. Prakt. Chem.* **1886**, 33, 154-160

<sup>90</sup> C. Willgerodt, *Die Organischen Verbindungen mit Mehrwertigen Jod* ; Ferdinand Enke Verlag : Stuttgart, **1914**.

## II. Réactivité

Le nombre et la nature des ligands liés à l'iode déterminent la réactivité du composé. Par exemple, les composés qui ont une formule du type  $RIL_2$  (R étant un ligand carboné et L hétéroatomique) auront une réactivité totalement différente des composés du type  $R_2IL$  (pour la classification, voir la partie suivante). Les iodanes  $\lambda^3$  peuvent réagir principalement de 2 façons différentes : l'échange de ligands, et la réduction de l'iodane en iodure (ou élimination réductrice).

### II.1. Échange de ligands

L'échange de ligands peut se faire très facilement, selon 2 mécanismes distincts (Schéma 94). Le mécanisme exact de cette transformation n'est pas totalement élucidé. Aucune preuve expérimentale n'a pu être apportée que l'échange de ligands procédait via un mécanisme dissociatif. Ce dernier impliquerait alors la formation d'un ion iodonium (de type  $\delta-I-2$ ) qui serait très peu stable et qui aurait probablement tendance à se recoordiner avec une molécule de solvant.

*Mécanisme associatif :*



*Mécanisme dissociatif :*



**Schéma 94**

Au contraire, il existe différents résultats qui seraient en accord avec un mécanisme associatif. En effet, dans une molécule de type  $ArIL_2$  l'atome d'iode porte une charge fractionnaire positive, et, par voie de conséquence, est électropositif. Divers nucléophiles peuvent alors réagir avec l'espèce hypervalente pour former un iodate tétracoordiné de configuration *trans*, qui, après isomérisation, expulserait un ligand. Cette séquence d'addition-élimination est rapide, et souvent réversible. De manière similaire un deuxième nucléophile (identique ou différent du premier) peut alors réaliser la même séquence (Figure 23). L'analyse cristallographique du tétrachloroiodate de benzyltriméthylammonium a pu mettre en évidence la

configuration plan-carré de l'ion  $\text{Cl}_4\Gamma^-$ , ce qui semblerait confirmer cette hypothèse de mécanisme associatif.<sup>91</sup>

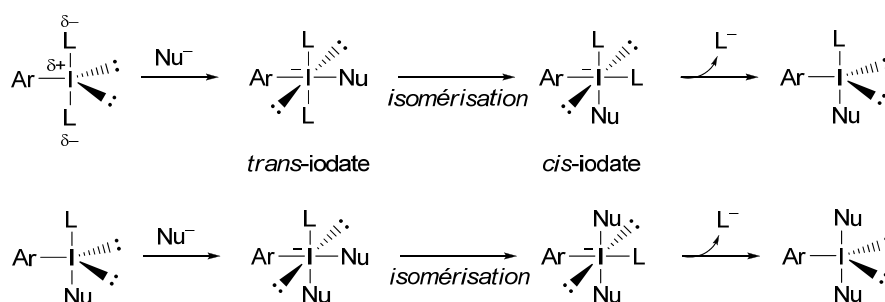


Figure 23

C'est donc cette transformation qui est principalement utilisée pour la formation de nouvelles espèces hypervalentes, tels que les nouveaux réactifs chiraux<sup>92</sup>, ou bien l'accès à divers sels d'iodonium (diaryl, alcényl, alcynyl, ...).

## II.2. Élimination réductrice

En chimie organométallique, l'élimination réductrice désigne la formation d'une liaison entre deux ligands accompagnée de la réduction de l'espèce métallique, ici l'expression définit la réduction du composé hypervalent en iodure avec la perte concomitante de ses ligands (qui peuvent alors éventuellement se lier).

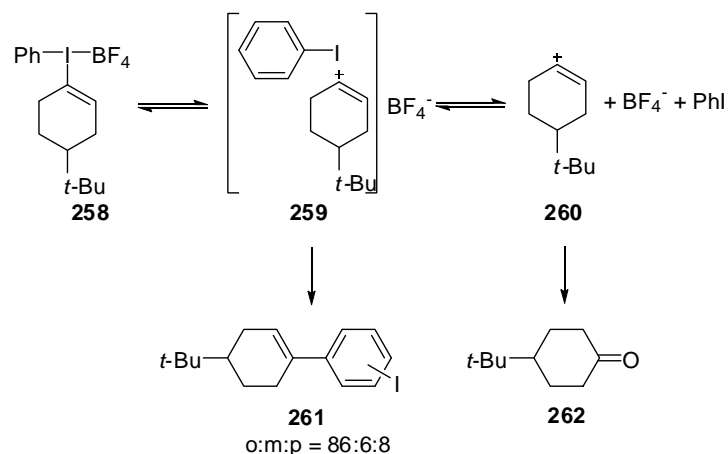
La solvolysse du (1-cyclohexényl)phényliodane **258**, conduit à la formation de 4-*tert*-butylcyclohexanone **262** et d'iodobenzène comme produits principaux, ainsi qu'un mélange de produits de transposition **261** (Schéma 95).<sup>93</sup> La première étape du mécanisme supposé, fait intervenir la formation de la paire d'ions intime **259** entre le cation cyclohexényl et l'iodobenzène. A cette étape pourrait avoir lieu une vinylation de Friedel-Crafts expliquant la formation du mélange de produits **263** avec une sélectivité en faveur de l'isomère *ortho*. Cette sélectivité surprenante peut être expliquée par une recombinaison de la paire d'ion intime pour que l'iodobenzène adopte l'orientation décrite pour le composé **259**. L'existence de paires d'ions solvatées conduiraient à un équilibre des différentes orientations de l'iodobenzène, et de ce fait, à une distribution « normale » des isomères *ortho/para* de l'ordre de 3 : 7.

<sup>91</sup> (a) S. Kajigaeshi, T. Kakinami, M. Moriwaki, T. Tanaka, S. Fujisaki, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5783-5786. (b) A. J. Edwards, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1978**, 1723-1725

<sup>92</sup> (a) E. Hatzigrigoriou, A. Varvoglis, M. Bakola-Christianopoulou, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 315-318. (b) D. G. Ray, G. F. Koser, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5672-5673.

<sup>93</sup> T. Okuyama, T. Takino, T. Sueda, M. Ochiai, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3360-3367

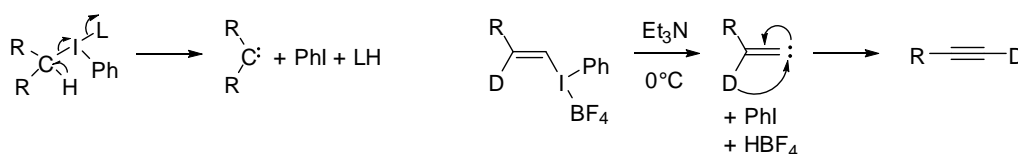




Le groupement phényl- $\lambda^3$ -iodanyl  $\text{Ph}(\text{BF}_4)\text{I}^-$  est un excellent nucléofuge, possédant des propriétés de groupe partant environ un million de fois supérieures à celles d'un triflate. Il est même possible de moduler ces propriétés, sachant que la présence de groupes électro-attracteurs sur l'aromatique améliorent leur caractère nucléofuge. Les composés hypervalents qui sont de meilleurs groupes partants que les triflates, par exemple, sont nommés *hypernucléofuges*. Cette propriété s'explique par la réduction (énergétiquement favorable) de l'atome hypervalent et le retour à sa valence normale respectant ainsi la règle de l'octet.

### a) Élimination réductrice $\alpha$

L'élimination réductrice peut avoir lieu en position  $\alpha$  de l'atome d'iode (Schéma 96). Dans ce cas, un intermédiaire carbénique est formé, qui peut ensuite évoluer (transposition par exemple).<sup>94</sup>



<sup>94</sup> M. Ochiai, Y. Takaoka, Y. Nagao, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6565-6566

### b) Élimination réductrice $\beta$

Cette élimination réductrice peut également avoir lieu en  $\beta$  par rapport à l'iode (Schéma 97). Dans ce cas, il se forme un composé saturé (si l'iode est lié à un carbone) ou oxydé (si l'iode est lié à un hétéroatome : O, N, S).<sup>95</sup>

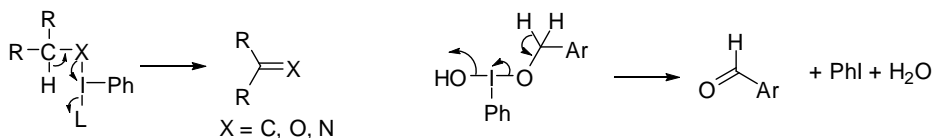


Schéma 97

### c) Élimination réductrice avec intervention d'un nucléophile

L'élimination réductrice peut également avoir lieu avec l'intervention d'un nucléophile extérieur, ce qui conduit alors formellement à une réaction de substitution d'un ligand (Schéma 98).<sup>96</sup> Une alternative à ce mécanisme et pouvant aboutir au même composé final fait intervenir un couplage direct des ligands.<sup>97</sup>

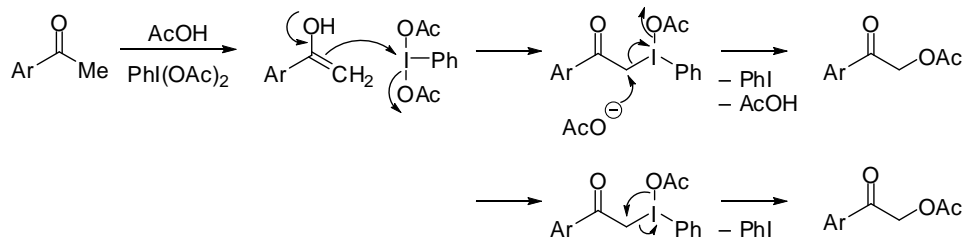


Schéma 98

### d) Élimination réductrice avec fragmentation

L'élimination réductrice peut également se faire avec fragmentation. Ceci constitue une méthode très intéressante de construction de macrolactones (Schéma 99).<sup>98</sup>

<sup>95</sup> T. Takaya, H. Enyo, E. Imoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41, 1032-1032

<sup>96</sup> F. Mizukami, M. Ando, T. Tanaka, J. Imamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, 51, 335-336

<sup>97</sup> A. Ozanne-Beaudenon, S. Quideau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7065-7069

<sup>98</sup> M. Ochiai, S. Iwaki, T. Ukita, Y. Nagao, *Chem. Lett.* **1987**, 133-136

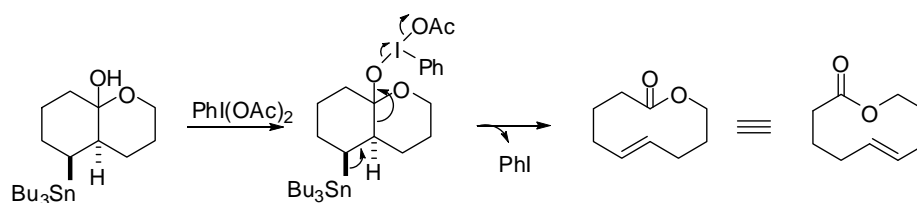


Schéma 99

## e) Élimination réductrice avec transposition

Enfin, l'élimination réductrice peut avoir lieu avec transposition. Le réarrangement d'Hofmann d'amides aliphatiques primaires peut également se produire facilement en présence de bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène en milieu aqueux (Schéma 100). Dans ce cas, l'espèce hypervalente est supposée être un complexe  $\mu$ -oxo, formé en condition acide.<sup>99</sup>

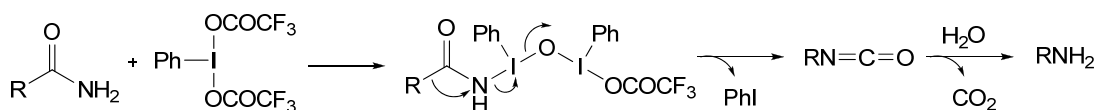


Schéma 100

<sup>99</sup> R. H. Boutin, G. M. Loudon, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4277-4284

### III. Classification et exemples

Outre les composés purement inorganiques, on connaît plus d'une trentaine de catégories de composés où l'iode est polycordiné. Il est possible, dans un premier temps, de différencier les composés où l'iode est au degré d'oxydation (III) et les composés au degré (V). Il est ensuite possible de classer la majorité des molécules selon que l'iode est lié à 1, 2 voire éventuellement 3 atomes de carbone. Une sous-classification peut alors être établie selon la nature du ligand (monovalent ou divalent). Les différentes classes de composés, ainsi que quelques applications des membres les plus importants vont ainsi être examinées, sans toutefois être détaillées. En effet, depuis les 30 ou 40 dernières années, le nombre de publications en rapport avec la chimie de l'iode hypervalent croit de façon exponentielle (660 pour l'année 2006)<sup>100</sup>. Sur la période 1996-2006 plus de 100 revues, livres et chapitres ont été publiés sur ce sujet.<sup>101</sup>

#### III.1. Iode trivalent

##### a) 1 liaison C-I et 2 ligands monovalents

C'est probablement la classe de composés la plus utilisée en synthèse organique. Historiquement, le premier membre de cette classe est donc le dichloriodobenzène (PhICl<sub>2</sub>) préparé à la fin du dix-neuvième siècle. La méthode de préparation, à l'heure actuelle, consiste à faire barboter du chlore dans une solution d'iodobenzène dans le chloroforme.<sup>102</sup> Bien que très réactif (son temps de demi-vie est inférieur à une heure), ce composé est souvent à la base de la synthèse d'autres réactifs hypervalents par échange de ligands. Cependant, ce composé peut également servir d'agent de chloration.<sup>103</sup> D'autres réactifs halogénés sont également accessibles, mais sont de moindre importance synthétique.

Les produits ayant la plus grande importance en synthèse sont les bis(acyloxy)-iodobenzènes. Le premier membre synthétisé (en 1892) est le bis(acétoxy)iodobenzène **263** (BAIB ; ou diacétoxyiodobenzène DIB ou encore phenyliodine diacétate PIDA). Une recherche rapide utilisant *SciFinder* renvoie à plus de 1100 références le concernant. Tout comme le dichloriodobenzène il peut servir de substrat pour la synthèse d'autres composés hypervalents. Sa disponibilité (ce produit est commercial, ou facilement obtenu par oxydation de l'iodobenzène en milieu acétique) ainsi que sa stabilité font qu'il est préféré à PhICl<sub>2</sub>. Le BAIB est un oxydant

<sup>100</sup> SciFinder Scholar Data, au 08 février .2007

<sup>101</sup> (a) T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3656-3665 ; (b) T. Wirth, *Top. Curr. Chem.* **2003**, *vol. 224* ; (c) V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523-2584 ; (d) A. Varvoglis, *The Chemistry of Polycordinated Iodine*, VCH, Weinheim, Germany, **1992**

<sup>102</sup> H. J. Lucas, E. R. Kennedy, *Organic Syntheses* ; Wiley : New-York, **1955**, Coll. Vol. III, p 482

<sup>103</sup> (a) A. Varvoglis, *Synthesis* **1984**, 709-726 ; (b) E. B. Merkushev, *Russ. Chem. Rev.* **1987**, *56*, 826-845

puissant comparable au tétracétate de plomb (ce dernier nécessitant cependant des conditions plus poussées et étant beaucoup plus toxique). C'est un réactif de choix pour la préparation de quinone. En présence de sels de ruthénium ( $\text{RuCl}_3$ )<sup>104a</sup>, ou de TEMPO<sup>15b</sup> les alcools sont oxydés en aldéhydes ou cétones. Les hémiacétals cycliques ou bicycliques (lactols) sont oxydés avec coupure de la liaison C–C pour aboutir à des formiates ou des macrolactones (Schéma 101).<sup>20n,o</sup>

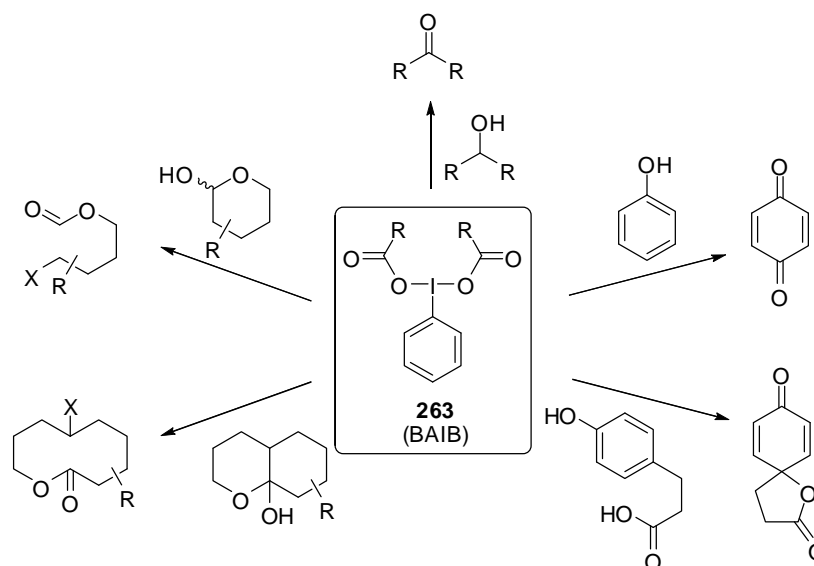


Schéma 101

La modification des ligands portés par l'iode entraîne une modification du caractère électrophile de l'iode donc une réactivité différente du composé hypervalent. La substitution des ligands acétoxy par des groupes trifluoroacétoxy implique une redistribution de la densité électronique. L'iode est alors plus électrophile et le composé est donc plus réactif. Des interactions secondaires peuvent alors s'établir. Le bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène (BTI ou phenyliodine *bis*-trifluoroacetate PIFA) existe sous la forme dimère,<sup>105</sup> contrairement au BAIB. Le BTI peut être utilisé pour les mêmes transformations que le BAIB. L'utilisation du BTI constitue une très bonne méthode de déprotection des dithioacétals cycliques.<sup>106</sup>

Le réactif de Koser ( $\text{PhI}(\text{OH})\text{OTs}$  ; hydroxytosyloxyiodobenzène ou HTIB) fut préparé pour la première fois par Neiland et Karele en 1970.<sup>107</sup> La nature différente des ligands (OH et OTs) implique une dissymétrie de la liaison hypervalente, ce qui suggère que ce composé s'apparente plus à un sel d'iodonium. L'iode est modérément électrophile, le réactif peut, selon le substrat et les conditions opératoires, transférer soit la partie phenyliodonium, soit le groupe tosylate. Il peut ainsi être utilisé pour la fonctionnalisation et le couplage d'alcynes, promouvoir la transposition d'Hofmann, la fonctionnalisation électrophile en  $\alpha$  de cétones (hydroxylation,

<sup>104</sup> (a) M. S. Yusubov, K-W Chi, J. Y. Park, R. Karimov, V. V. Zhdankin, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6305-6308 ; (b) A. De Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi, G. Piancatelli, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6974-6977

<sup>105</sup> G. A. Stergioudis, S. C. Kokku, A. P. Bozopoulos, P. J. Rentzperis, *Acta Cryst. C*, **1984**, 40, 877-879

<sup>106</sup> G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 287-290

<sup>107</sup> O. Neiland, B. Karele, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1970**, 6, 889

tosylation), etc. Une synthèse bibliographique relative à ce type de réactifs a été réalisée par Koser en 2001.<sup>108</sup>

### b) 1 liaison C–I et 1 ligand divalent

Le composé le plus représentatif de cette classe est l'iodosylbenzène  $\text{PhI}=\text{O}$  **264**. La meilleure méthode de préparation est l'hydrolyse du bis(acétoxy)iodobenzène par la soude.<sup>109</sup> Du fait de sa liaison 2c–4e, il est fortement polarisé. Il serait donc préférable de l'écrire en faisant apparaître les charges :  $\text{PhI}^+-\text{O}^-$ . Il a en fait été démontré que ce composé existe sous une forme polymérique.<sup>110</sup> En effet, il existe des liaisons secondaires  $\text{I}\cdots\text{O}$  liant 2 unités monomériques. L'équipe de Koser a par la suite démontré que le polymère est très probablement terminé par des groupes OH (hydroxytélchélique).<sup>111</sup> La formule la plus exacte pour ce composé serait donc  $\text{HO}(\text{PhIO})_n\text{H}$ . En raison de sa structure polymérique, l'iodosylbenzène est insoluble dans la plupart des solvants organiques classiques, ce qui limite son utilisation en synthèse. Les solvants hydroxylés permettent cependant de casser les liaisons secondaires pour fournir  $\text{PhI}(\text{OR})_2$ .

Lorsqu'il sont traités par des dérivés d'acides forts, les composés  $\text{PhIX}_2$  ( $\text{X} = \text{OSO}_2\text{R}$ ,  $\text{ClO}_4$ ,  $\text{NO}_3$ , etc) formés sont très instables et très sensibles à l'humidité (conduisant dans ce cas aux composés de type  $\text{PhI}(\text{OH})\text{X}$ ) et n'ont par conséquent pas pu être isolés. Le traitement de l'iodosylbenzène par l'anhydride trifluorométhanesulfonique peut conduire à la formation de 2 produits distincts selon la stœchiométrie. En effet, si l'on traite l'iodosylbenzène par 1 équivalent molaire d'anhydride triflique (ou 2 équivalents d'acide triflique), on obtient l'iodane para-diiodé **265** (qui peut être considéré comme un sel d'iodonium).<sup>112</sup> Lorsque 2 équivalents de  $\text{PhIO}$  sont traités par 1 équivalent d'anhydride triflique, il doit se former dans un premier temps une espèce proche de  $\text{PhI}(\text{OTf})_2$  qui, est fortement électrophile, et peut réagir avec l'atome d'oxygène (qui possède une densité électronique importante) de  $\text{PhIO}$  résiduel. Il en résulte donc la formation d'un dimère ponté par un atome d'oxygène **266** communément nommé complexe  $\mu$ -oxo (Schéma 102). Lorsque le temps de réaction est prolongé, le réactif de Zefirov s'isomérisse pour donner le *p*-diiodobenzène. Ces réactifs extrêmement électrophiles peuvent conduire à des réactions d'addition sur des insaturations, et peuvent également activer les thioglycosides pour obtenir des composés glycoconjugués.<sup>113</sup> Il est intéressant de noter que beaucoup de composés de l'iode trivalent se présentent sous la forme d'une poudre cristalline blanche, et que les composés  $\mu$ -oxo, en raison de l'enchaînement I–O–I sont d'une couleur jaune intense.

<sup>108</sup> G. F. Koser, *Aldrichimica Acta* **2001**, 34(3), 89-102

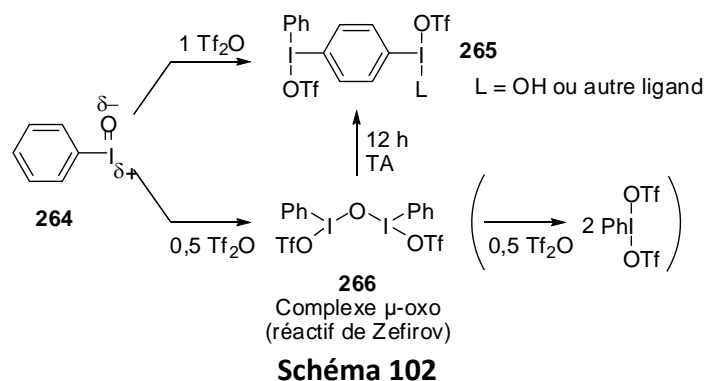
<sup>109</sup> H. Salzman, J. G. Sharefkin, *Organic Syntheses*; Wiley: New-York, **1973**, Coll. Vol. V, p 658-659

<sup>110</sup> C. J. Carmalt, J. G. Crossley, J. G. Knight, P. Lightfoot, A. Martin, M. P. Muldowney, N. C. Norman, A. G. Orpen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2367-2368.

<sup>111</sup> H. W. Richter, B. R. Cherry, T. D. Zook, G. F. Koser, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9614-9623

<sup>112</sup> T. Kitamura, R. Furuki, K. Nagata, H. Taniguchi, P. J. Stang, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6810-6814

<sup>113</sup> (a) K. Fukase, A. Hasuoka, I. Kinoshita, S. Kusumoto, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7165-7168. (b) K. Fukase, I. Kinoshita, T. Kanoh, Y. Nakai, A. Hasuoka, S. Kusumoto, *Tetrahedron* **1996**, 52, 3897-3904.



### c) 2 liaison C-I et 1 ligand monovalent

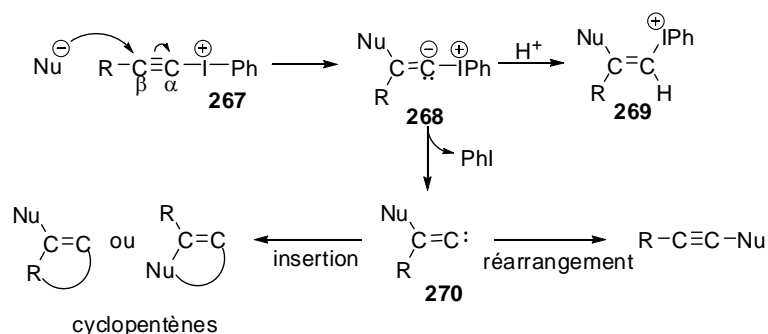
Les sels d'iodonium sont des composés de type 8-I-2 cationiques, de formule générale  $R_2I^+X^-$ . C'est cette classe qui comporte le nombre le plus important de composés, principalement du fait des possibilités de variation très importantes sur la nature du contre-ion. Ces molécules, à quelques exceptions près, existent sous forme de dimères, dans lequel chaque anion établit des liaisons secondaires avec 2 cations. Leur intérêt principal provient des possibilités de transfert d'un des ligands R, et donc de la facilité à alkyler (aryler) des nucléophiles. Ils peuvent également servir d'initiateur photochimique de polymérisation. Certains sels d'iodonium possèdent également des activités biocides (le chlorure de *p*-chlorophényl 2-thiényliodonium cause la mort de 100% de *Salmonella typhosa* avec des concentrations mini de 1 à 5 ppm<sup>114</sup>).

- **Sels d'alcynyl iodonium**

Ce type de sels d'iodonium possédant un ligand acétylénique a une réactivité très particulière. Le groupement iodonium possède un caractère électro-attracteur très prononcé. De ce fait, les sels d'alcynyliodonium **267** sont très réactifs dans des réactions de type Michael ou en cycloaddition. Seuls les nucléophiles mous réagissent avec les sels d'alcynyliodonium. Dans ce cas, la première étape est une addition de Michael sur le carbone le plus déficitaire (en  $\beta$  de l'iode) pour former l'ylure **268** qui peut réagir à son tour. Si une source de proton est présente dans le milieu, il se forme alors les sels d'alcényliodonium **269**  $\beta$ -substitués. Dans la plupart des cas, l'ylure subit une élimination réductrice pour aboutir à la formation d'un intermédiaire carbénique **270** (Schéma 103). Si l'un des substituants a une forte aptitude à migrer, on obtient alors l'alcyne. Sinon (et en l'absence d'espèce pouvant piéger le carbène) le carbène peut s'insérer dans une liaison 1,5 C-H et former des cyclopentènes. Le contre-ion a une influence sur la stabilité globale du composé ; en effet plus le contre-ion est nucléophile, moins le sel sera stable.

<sup>114</sup> C.L.Moyle, *US Patent* 3 944 498

D'une manière générale, les sels préférés sont les triflates, tétrafluoroborates et tosylates. L'utilisation de ces sels d'alcynyliodonium a été revue par Zhdankin et Stang.<sup>115</sup>



- **Sels d'alcényl iodonium et d'aryl iodonium**

Ce type de composés est aisément obtenu par réaction d'un vinyl silane avec l'iodosylbenzène. Ces sels sont hautement réactifs, en particulier dans des réactions de substitution nucléophile vinylique. Ils peuvent alors réagir avec une grande variété de nucléophiles : organocuprates, thiolates, halogénures de cuivre, etc.<sup>116</sup>

#### d) 3 Liaisons C–I

En général, les composés hypervalents possédant 3 liaisons C–I ne sont pas stables à température ambiante. Dans la littérature, on ne détecte qu'un petit nombre de tels composés. On peut néanmoins citer le triphényliodane,<sup>117a</sup> le 5-phenyl-5*H*-benzoiode,<sup>117b</sup> et le dicyanoiodobenzène<sup>117c</sup> (Figure 24). Ce dernier a été décrit récemment comme pouvant promouvoir la cyanation de composés aromatiques tels que des dérivés pyrroliques ou thiophéniques.<sup>118</sup>

<sup>115</sup> V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10927-10966

<sup>116</sup> M. Ochiai, K. Sumi, Y. Takaoka, Y. Kunishima, Y. Nagao, M. Shiro, E. Fujita, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4095-4112

<sup>117</sup> (a) G. Wittig, M. Rieber, *Ann. Chem.* **1949**, *562*, 187-192 ; (b) H. J. Reich, C. S. Cooperman, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5077-5078 ; (c) V. V. Zhdankin, R. Tykwinski, B. L. Williamson, P. J. Stang, N. S. Zefirov, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 733-734

<sup>118</sup> T. Dohi, K. Morimoto, N. Takenaga, A. Goto, A. Maruyama, Y. Kiyono, H. Tohma, Y. Kita, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 109-116



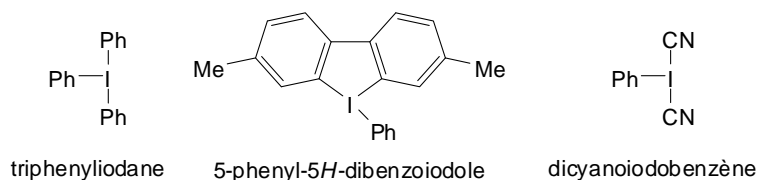


Figure 24

### III.2. Iode pentavalent

Les composés de l'iode (V) peuvent également être classés selon la quantité et la nature des ligands (carboné ou hétéroatomique, mono- ou divalent) qu'ils possèdent. La chimie de l'iode (V) étant moins développée que celle de l'iode trivalent, toutes les classes ne seront pas détaillées ici et seuls quelques composés d'importance synthétique majeure seront détaillés.

Le premier composé à base d'iode hypervalent (V) préparé est l'iodylbenzène  $\text{PhIO}_2$ .<sup>119</sup> Ce composé peut exploser violemment au chauffage. Ce sont les iodylarènes cycliques qui sont les plus étudiés, principalement du fait de leur plus grande stabilité. Parmi ces composés cycliques, 2 sont d'un usage important en synthèse l'IBX **272** et le periodinane de Dess-Martin **273**. L'IBX (acide 2-iodoxybenzoïque ou 1-hydroxy-1-oxo-1*H*-1 $\lambda^5$ -benzo[*d*][1,2]iodoxol-3-one selon les règles de l'IUPAC) est facilement obtenu par oxydation de l'acide *o*-iodobenzoïque **271** (Schéma 104). Cependant, il a été reporté que l'IBX pouvait exploser au chauffage ou sous impact, ce qui a tendance à limiter son emploi.<sup>120</sup> Néanmoins, il existe une formulation stabilisée, commerciale, de l'IBX (le SIBX), qui présente d'excellentes sélectivités et réactivités comparable à l'IBX.<sup>121</sup>

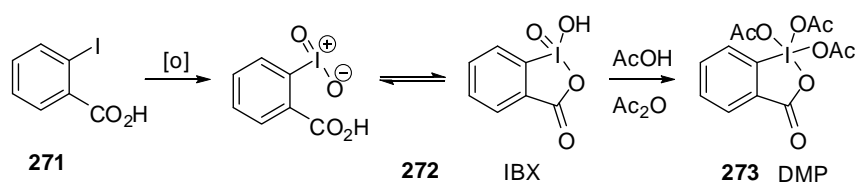


Schéma 104

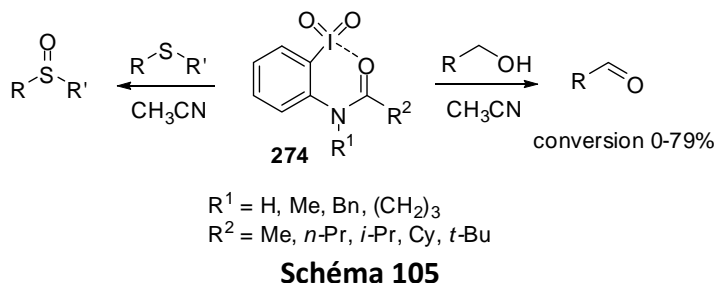
La très faible solubilité de l'IBX dans les solvants organiques classiques en fait à la fois un inconvénient (car requiert l'utilisation de DMSO pour obtenir des conditions homogènes) et un atout (facilitant alors le recyclage par simple filtration). En 2005, l'équipe de Zhdankin a publié divers analogues de l'IBX possédant une fonctionnalité différente (amide, ester, sulfonamide ou sulfonate) pour en accroître la solubilité dans les solvants organiques (Schéma

<sup>119</sup> C. Willgerodt, V. A. Howells, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, 33, 841-851

<sup>120</sup> J. B. Plumb, D. J. Harper, *Chem. Eng. News* **1990**, 68, p. 3

<sup>121</sup> A. Ozanne, L. Pouységu, D. Depernet, B. François, S. Quideau, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2903-2906

105).<sup>122</sup> Ces composés **274** (NIPA pour *N*-(2-iodyl-phenyl)-acylamides) ont été utilisés dans des réactions d'oxydation d'alcools et de sulfures, et il a été montré que leur réactivité dépendait essentiellement de la substitution de l'amide.



Il existe un autre dérivé de l'IBX, soluble, non explosif et facilement accessible : le réactif de Dess-Martin (ou 1,1,1-tris(acétyloxy)-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-one). Ce dérivé peracétylé de l'IBX est souvent employé. Ces composés sont des oxydants puissants, mais sélectifs, et permettant des conditions réactionnelles très douces (température ambiante, pH neutre). L'utilisation de l'IBX<sup>123</sup> ainsi que du periodinane de Dess-Martin<sup>124</sup> ont récemment fait l'objet de revues.

En conclusion, la chimie de l'iode hypervalent n'est pas récente. En effet, la plupart des composés couramment utilisés en synthèse ont été synthétisés il y a plus de 100 ans. Cependant, ce n'est que beaucoup plus récemment qu'ils ont connu des applications variées. Ceci peut être dû au fait qu'ils sont facilement préparés, même à grande échelle et peuvent par conséquent être commercialisés. De plus, ils peuvent remplacer certains sels de métaux lourds, tout en étant dénués de pas leurs propriétés toxiques. Cependant, le potentiel d'utilisation de ces composés n'est pas encore pleinement atteint, principalement en raison de leur coût encore élevé (BAI : 155 €/ 100 g ; BTI : 114 €/ 50 g).<sup>125</sup> De nouveaux concepts doivent donc être mis en œuvre pour tenter de développer leur utilisation.

<sup>122</sup> U. Ladziata, A. Y. Kuposov, K. Y. Lo, J. Willing, V. N. Nemykin, V. V. Zhdankin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7127-7131

<sup>123</sup> T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2812-2814

<sup>124</sup> (a) A. Speicher, V. Bomm, T. Eicher, *J. Prakt. Chem.* **1996**, *338*, 588-590 ; (b) S. S. Chaudhari, *Synlett* **2000**, 278-279

<sup>125</sup> Catalogue Aldrich France, 2007-2008

## IV. Développements récents et orientations actuelles

### IV.1. Introduction contrôlée de la chiralité

Une des grandes avancées de la chimie organique « moderne » est la synthèse de composés énantiomériquement purs (ou énantio-enrichis). A l'heure actuelle, ce concept est également appliqué à quelques réactions modèles que nous allons étudier.

#### a) Aziridination asymétrique

Il a été montré que l'aziridination d'alcènes par le sulfonylimino(phényl)iodane **275**, initialement catalysée par des porphyrines, pouvait l'être également par des sels de cuivre.<sup>126</sup> Parallèlement, les équipes de Jacobsen et d'Evans ont associé leurs ligands chiraux (diimines pour Jacobsen<sup>127a</sup> ou bis(oxazolines) pour Evans<sup>127b</sup>) à ces sels de cuivre ce qui a permis l'extension asymétrique de cette réaction d'aziridination (Schéma 106)

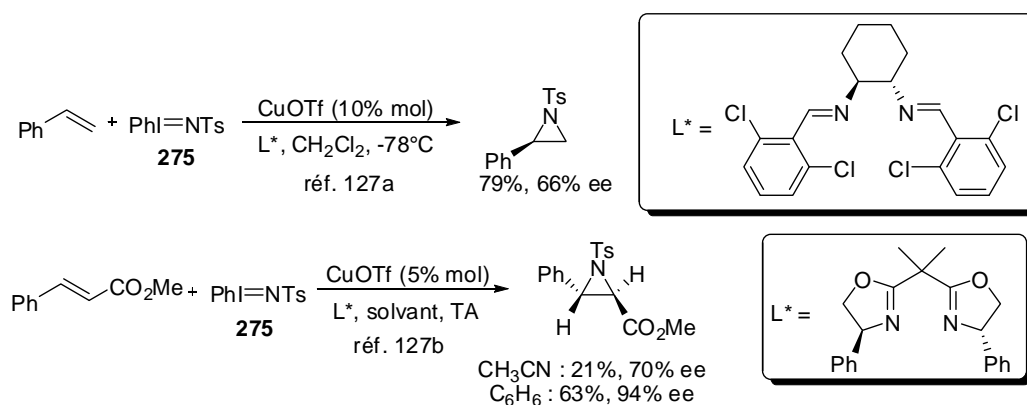


Schéma 106

<sup>126</sup> (a) D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6744-6746 ; (b) D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742-2753

<sup>127</sup> (a) Z. Li, K. R. Conser, E. N. Jacobsen *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326-5327 ; (b) D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, B. A. Anderson, D. M. Barnes, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328-5329

## b) Résolution cinétique d'alcools par oxydation

Plus récemment, des complexes chiraux de Mn(salen) associés au bis(acetoxy)iodobenzène ont été utilisés pour la résolution d'alcools secondaires racémiques (Schéma 107).<sup>128</sup>

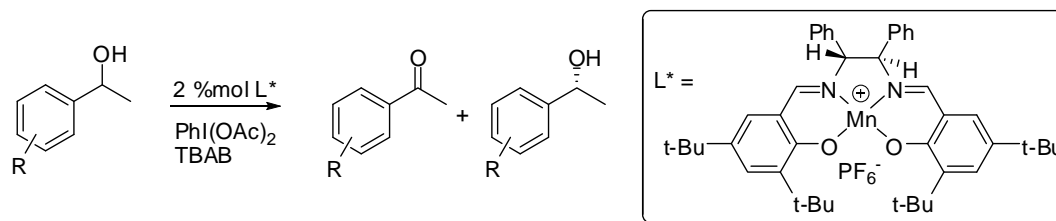


Schéma 107

L'équipe de Zhdankin a publié la synthèse des premiers réactifs hypervalents de l'iode (V) chiraux dérivés de la (*S*)-proline.<sup>129</sup> Ces nouveaux réactifs **276** ont ensuite été testés dans des réactions d'oxydation énantio-ségrégatives d'alcools et donc la résolution des 2 énantiomères (Schéma 108). Cependant, les excès énantiomériques observés sont limités (33-41 %).

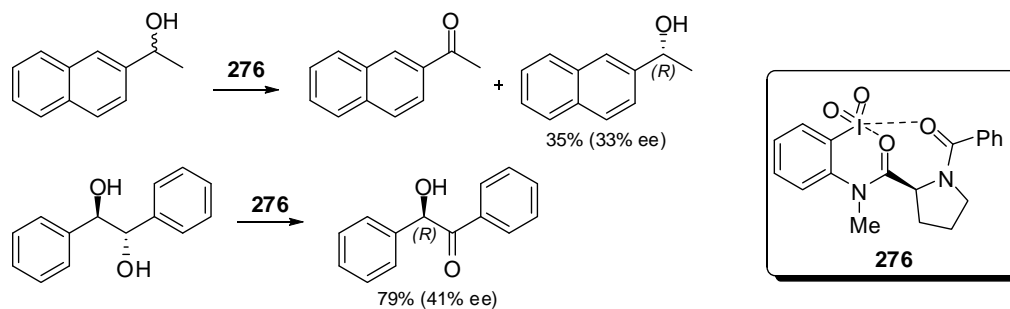


Schéma 108

## c) Oxydation de thioéthers en sulfoxydes chiraux

Lors de cette même étude, l'équipe de Zhdankin s'est également intéressé à l'obtention de sulfoxydes chiraux. Mais l'utilisation du *N*-(2-iodyl-phényl)-acylamide (NIPA) **277** n'a permis l'obtention du sulfoxyde qu'avec 29% d'excès énantiomérique (Schéma 109).

<sup>128</sup> W. Sun, H. Wang, C. Xia, J. Li, P. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1042-1044

<sup>129</sup> U. Ladziata, J. Carlson, V. V. Zhdankin, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6301-6304

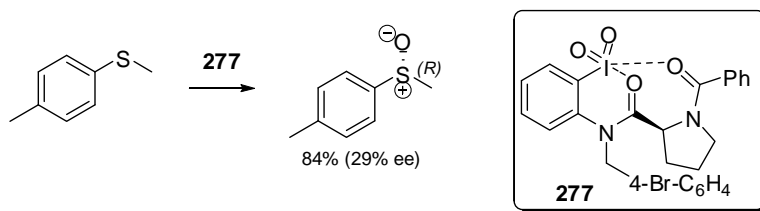


Schéma 109

C'est au début des années 1990 que les premières synthèses de sulfoxydes chiraux par des dérivés de l'iode hypervalent sont apparues. Le groupe de Koser publia en effet un analogue chiral du HTIB : le menthyl(tosyloxy)iodobenzène **279** (MnTIB), obtenu par traitement du méthoxy(tosyloxy)iodobenzène **278** avec le menthol.<sup>130</sup> Le menthol étant disponible sous la forme de 2 diastéréoisomères, le (+) et le (-)-MnTIB ont pu être préparés. Traités avec ces composés chiraux, les sulfures donnent les sulfoniums correspondants (**280**) avec des excès diastéréomériques fortement dépendants de l'encombrement stérique mais ne dépassant pas 57%.

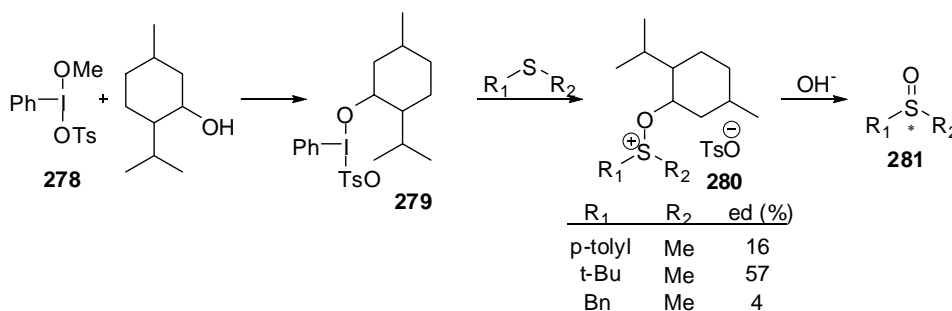


Schéma 110

On peut également citer les travaux de Chen, quelques années plus tard, qui utilisa un autre dérivé du HTI : l'hydroxy[(+)-10-camphosulfonyloxy]iodobenzène **282** (Schéma 111).<sup>131</sup> Malgré de bons rendements, (82-92 %), les sulfoxydes chiraux n'ont été obtenus qu'avec un excès énantiomérique très faible (2,7 à 13,7 %).

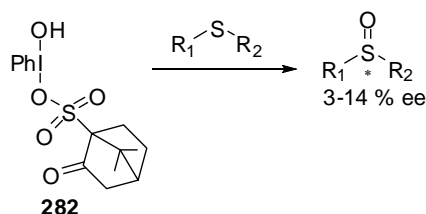


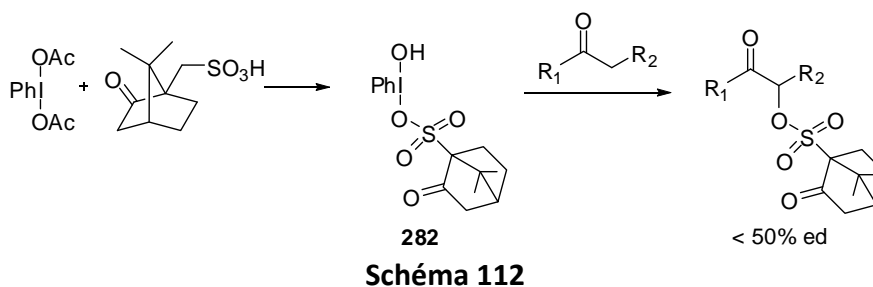
Schéma 111

<sup>130</sup> D. G. Ray III, G. F. Koser, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5672-5673

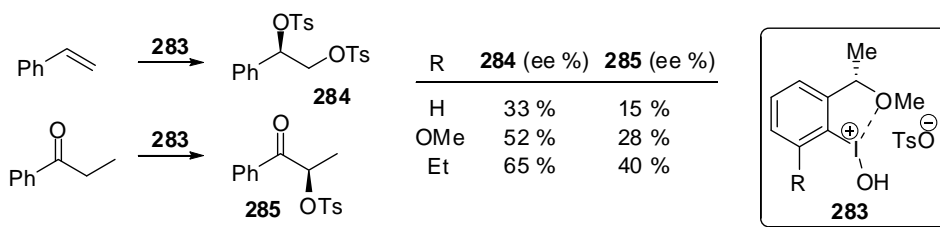
<sup>131</sup> M. Xia, Z.-C. Chen, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1315-1320

## d) Fonctionnalisation électrophile de cétones

C'est en 1990 que le groupe de Varvoglis a publié la synthèse de l'hydroxy[(+)-10-camphosulfonyloxy]iodobenzène **282** (HCIB).<sup>92a</sup> La réactivité de celui-ci évaluée dans des réactions de fonctionnalisation (oxysulfonylation) en position  $\alpha$  d'un carbonyl cétonique, est similaire à celle du réactif de Koser classique. Parmi les substrats étudiés, seule la réaction sur la benzoylacétone a montré une certaine diastéréosélectivité (Schéma 112).



Plus récemment, le groupe de Wirth s'est intéressé à la synthèse de nouveaux sels d'iodonium chiraux. Ils ont décidé de rigidifier la structure en introduisant une substitution, porteuse de la chiralité, sur la position *ortho* du groupement phényle.<sup>132</sup> Dans ce type de structure, le centre portant la chiralité serait plus proche du site réactionnel (l'iode en l'occurrence), ce qui permettrait une meilleure induction. Ces composés ont été testés dans deux réactions : la dioxytosylation du styrène et l' $\alpha$ -oxytosylation de la propiophénone. Les excès énantiomériques ainsi obtenus restent limités (21-33 % pour la dioxytosylation et 10-15 % pour l' $\alpha$ -oxytosylation). Cependant, lorsqu'un groupement méthoxy est présent sur la deuxième position *ortho*, les excès énantiomériques sont significativement améliorés.<sup>132b</sup> Cette observation les a donc poussés à étudier l'influence de la substitution du noyau aromatique sur la sélectivité de la réaction (Schéma 113).<sup>132c</sup> Le meilleur iodane **283** a conduit à un excès énantiomérique de 65 % sur la dioxytosylation du styrène et de 40 % sur l' $\alpha$ -oxytosylation de la propiophénone.



<sup>132</sup> (a) T. Wirth, U. H. Hirt, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8 (1), 23-26 ; (b) U. H. Hirt, B. Spingler, T. Wirth, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7674-7679 ; (c) U. H. Hirt, M. F. H. Schuster, A. N. French, O. G. Wiest, T. Wirth, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1569-1579

Ce domaine de la synthèse asymétrique utilisant des dérivés de l'iode hypervalent est assez récent. De nombreux efforts sont consentis par les différentes équipes pour améliorer les sélectivités, qui restent encore trop moyennes.

#### IV.2. Sub-stœchiométrie

Les réactifs hypervalents de l'iode sont utilisés en quantité stœchiométrique voire en excès. Il en résulte donc des coûts élevés. Un des axes de recherche récent est donc l'utilisation d'une quantité catalytique d'iode hypervalent en présence d'un co-oxydant bon marché en quantité stœchiométrique (Figure 25).

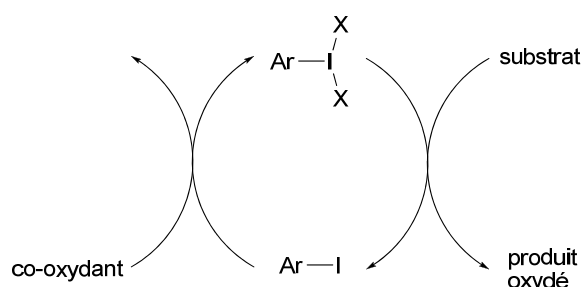


Figure 25

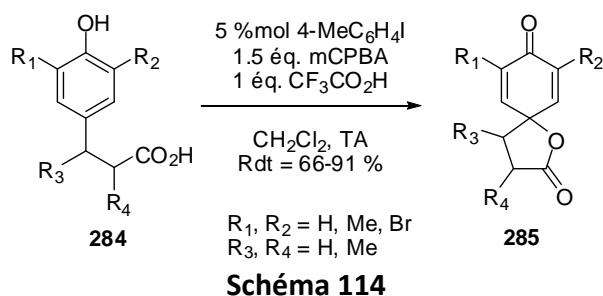
Dans ce type de réaction, il est nécessaire que le co-oxydant ne réagisse pas avec le substrat et oxyde spécifiquement le dérivé iodé. Dans un milieu biphasique, il peut être possible de séparer le co-oxydant du substrat et donc d'éviter toute interaction indésirable. Les iodoarènes peuvent être oxydés par divers réactifs : acide peracétique ( $\text{H}_2\text{O}_2$  30% et anhydride acétique)<sup>133a</sup>, perborate de sodium ( $\text{NaBO}_3$ )<sup>43b</sup>, periodate de sodium ( $\text{NaIO}_4$ )<sup>43c</sup>, oxyde de chrome ( $\text{CrO}_3$ )<sup>43d</sup>, dimethyldioxirane<sup>43e</sup>, etc. Toutefois, aucun de ces réactifs ne s'est montré efficace (en terme de rendement ou de facilité de mise en œuvre). L'équipe de Kita a toutefois trouvé un co-oxydant efficace : l'acide *m*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA).<sup>134</sup> Ce groupe s'est alors intéressés à l'optimisation des conditions réactionnelles de la spirolactonisation d'un phénol *p*-substitué **284**.<sup>135</sup> C'est en utilisant seulement 5 % de 4-iodotoluène, une quantité stœchiométrique d'acide

<sup>133</sup> (a) J. G. Sharefkin, H. Salzman, *Org. Synth. Coll.* **1973**, *5*, 660-662 ; (b) A. McKillop, D. Kemp, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3299-3306 ; (c) P. Kaźmierczak, L. Skulski, L. Kraszkievicz, *Molecules* **2001**, *6*, 881-891 ; (d) P. Kaźmierczak, L. Skulski, *Synthesis* **1998**, 1721-1723 ; (e) A. Bravo, F. Fontana, G. Fronza, F. Minisci, A. Serri, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6945-6948.

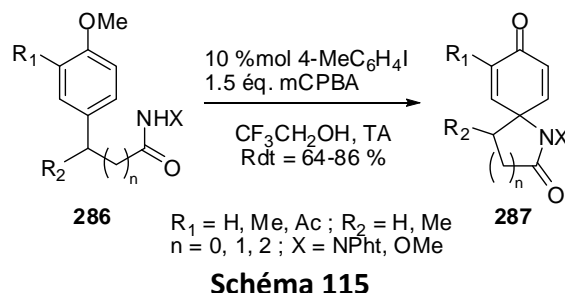
<sup>134</sup> (a) H. Tohma, A. Maruyama, A. Maeda, T. Maegawa, T. Dohi, M. Shiro, T. Morita, Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3595-3598 ; (b) T. Dohi, A. Maruyama, M. Yoshimura, K. Morimoto, H. Tohma, M. Shiro, Y. Kita, *Chem. Commun.* **2005**, 2205-2207

<sup>135</sup> T. Dohi, A. Maruyama, M. Yoshimura, K. Morimoto, H. Tohma, Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6193-6196

trifluoroacétique et 1,5 équivalent de *m*-CPBA que les composés **285** désirés ont été obtenus, avec des rendements corrects à très bons (Schéma 114).



Très récemment, le même groupe s'est intéressé de façon similaire à la formation de spiro lactames **287** (Schéma 115).<sup>136</sup> Dans ce cas, l'utilisation de 2,2,2-trifluoroéthanol (solvant très polaire et peu nucléophile) remplaçait avantageusement l'additif acide. Dans ces conditions avec seulement 2,5 % d'iodoarène ils ont pu obtenir le lactame avec 70 % de rendement (*TON* = 28).

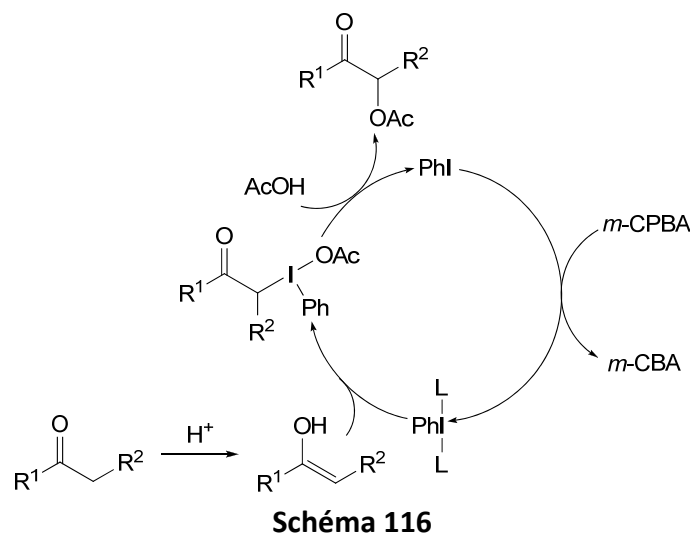


La fonctionnalisation électrophile en  $\alpha$  d'un carbonyle de cétone a été très étudiée. Le groupe d'Ochiai a développé une version catalytique de cette réaction où l'iodobenzène est également réoxydé par le *m*-CPBA (Schéma 116).<sup>137</sup> Une optimisation des conditions a montré que la présence d'exactly 5 équivalents d'eau était cruciale. La présence de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> est également essentielle (probablement pour favoriser l'énolisation de la cétone). Cependant une diminution de la quantité d'iodobenzène introduite conduit à un ralentissement de la réaction, et une réaction de Bayer-Villiger parasite peut alors avoir lieu. Les  $\alpha$ -acyloxy cétones (le solvant étant l'acide acétique) ont cependant été obtenus avec des rendements modérés à bons (43-63 %).

<sup>136</sup> T. Dohi, A. Maruyama, Y. Minamitsuji, N. Takenaga, Y. Kita, *Chem. Commun.* **2007**, 1224-1226

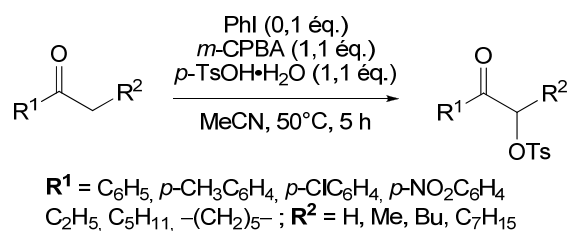
<sup>137</sup> M. Ochiai, Y. Takeuchi, T. Katayama, T. Sueda, K. Miyamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12244-12245





Très récemment, la même réaction a été décrite par le groupe de Huang<sup>138</sup> : l'oxydation de l'iodobenzène se faisant dans ce cas dans les conditions classiques de formation du bis(acétoxy)iodobenzène (par réaction du peroxyde d'hydrogène dans l'anhydride acétique). Les rendements sont faibles à bons (32-86 %), mais les temps de réactions sont beaucoup plus courts que ceux observés avec la méthode d'Ochiai (7 h au lieu de 24-48 h).<sup>137</sup>

De manière similaire, le groupe de Togo a étudié l'oxytosylation de cétones en présence d'une quantité sub-stœchiométrique d'iode hypervalent.<sup>139</sup> Cette réaction requiert l'utilisation d'acide *p*-toluènesulfonique qui doit suffire à déplacer l'équilibre vers la forme énol. L'ajout de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  n'est donc pas nécessaire. Seule une faible quantité d'eau est nécessaire puisque la réaction s'effectue avec le seul apport dû à l'hydratation de l'acide *p*-toluènesulfonique. Les cétones tosylées sont ainsi obtenues avec de bons rendements (63-88 % ; Schéma 117).



Lors de l'étude de l'oxytosylation asymétrique de cétones par le groupe de Wirth<sup>40b</sup>, l'inconvénient majeur était la synthèse et l'isolement des iodanes chiraux. Le pouvoir

<sup>138</sup> J. Sheng, X. Li, M. Tang, B. Gao, G. Huang, *Synthesis*, **2007**, 8, 1165-1168

<sup>139</sup> Y. Yamamoto, H. Togo, *Synlett*, **2006**, 5, 798-800

énantio-inducteur de nombreux iodoarènes ne pouvait alors être testé. La méthode développée par Togo<sup>48</sup> permet donc de former *in situ* des iodanes et de pouvoir tester potentiellement divers iodoarènes énantio-purs. Le résultat de cette étude montre que quelques iodoarènes sont inactifs, alors que d'autres donnent des résultats encourageants (jusqu'à 27 % d'excès énantiomérique).<sup>140</sup> Toutefois, le meilleur iodoarène est le composé **283**, déjà utilisé<sup>132</sup>. Diverses tosyloxycétones ont ainsi été préparées avec des rendements faibles à bons (10-86 %) et des énantiosélectivités encore relativement faibles (21-28 %).

Les alcools peuvent être oxydés selon un processus aérobie catalysé.<sup>141</sup> L'alcool étant oxydé par le TEMPO (Schéma 118). L'équipe de Liu a transposé cette réaction en remplaçant le TEMPO par seulement 1% d'iodoxybenzène (PhIO<sub>2</sub>).<sup>142</sup> Les alcools primaires ont été oxydés en aldéhydes avec des rendements allant de 42 à 98 % (les alcools benzyliques donnant les meilleurs résultats) ; les cétones ont été obtenues avec des rendements compris entre 92 et 98 %. Lorsque la benzoïne (ou l'hydrobenzoïne) est soumise à ces conditions réactionnelles, il y a coupure de la liaison centrale pour aboutir à la formation du benzaldéhyde avec des rendements excellents.

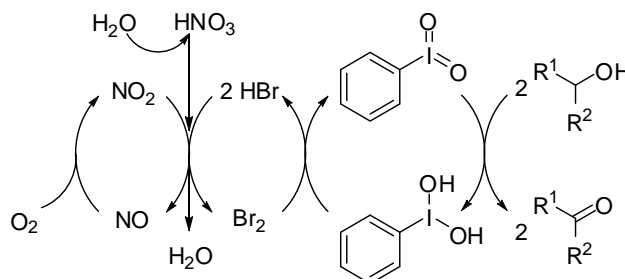


Schéma 118

De manière similaire, Herrerías *et al.* ont transposé cette réaction en remplaçant le brome par le bis(acétoxy)iodobenzène.<sup>143</sup> Toutefois les rendements ne sont bons que sur des alcools benzyliques primaires (59-97 %). Les alcools primaires allyliques ou aliphatiques et les alcools secondaires nécessitent des charges de catalyseurs supérieures et les rendements restent faibles à modérés (20-75 %).

<sup>140</sup> R.D. Richardson, T. K. Page, S. Altermann, S. M. Paradine, A. N. French, T. Wirth, *Synlett* **2007**, 538-542

<sup>141</sup> R. Liu, X. Liang, C. Dong, X. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4112-4113

<sup>142</sup> R. Mu, Z. Liu, Z. Yang, Z. Liu, L. Wu, Z.-L. Liu, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1333-1336

<sup>143</sup> C. I. Herrerías, T. Y. Zhang, C.-J. Li, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 13-17

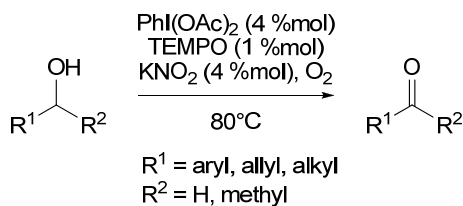
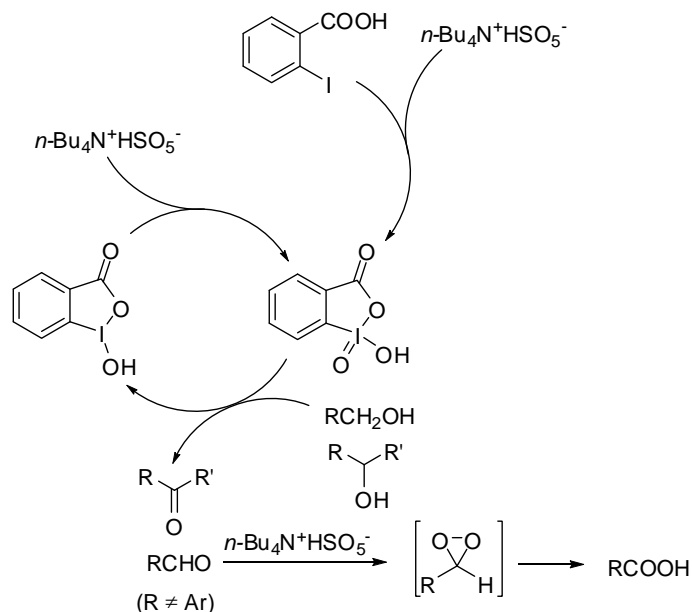


Schéma 119

L'utilisation d'IBX est également une méthode très générale d'oxydation des alcools, mais son utilisation est limitée par sa solubilité et les risques d'explosion. Son utilisation en quantité catalytique a récemment été développée.<sup>144</sup> Schultze et Giannis<sup>144b</sup> utilisent un système biphasique eau-acétate d'éthyle (l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium étant utilisé comme agent de transfert de phase) dans lequel l'IBX est généré *in situ* par l'oxone<sup>®</sup>. De manière générale, l'utilisation d'IBX conduit à l'oxydation des alcools en aldéhydes et cétones. Dans cette étude, les alcools benzyliques sont effectivement oxydés en aldéhydes, mais les alcools primaires non benzyliques sont sur-oxydés en acides carboxyliques. Une hypothèse mécanistique a été avancée dans laquelle la sur-oxydation serait due à l'action oxydante des ions peroxomonosulfate provenant de l'oxone<sup>®</sup> (Schéma 120).



Il a également été montré récemment qu'en présence (stœchiométrique) de NBS, les iodobenzènes *ortho*-substitués **288** pouvaient promouvoir la bromolactonisation d'alcènes

<sup>144</sup> (a) A. P. Thottumkara, M. S. Bowsher, T. K. Vinod, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2933-2936. (b) A. Schulze, A. Giannis, *Synthesis* **2006**, 257-260

(Schéma 121).<sup>145</sup> La substitution en *ortho* a dans ce cas une influence sur la réactivité. En effet, il semblerait que la source électrophile de brome soit un bromoiodinane **289**. De plus la présence de groupements hautement nucléophiles améliore l'activité du catalyseur.

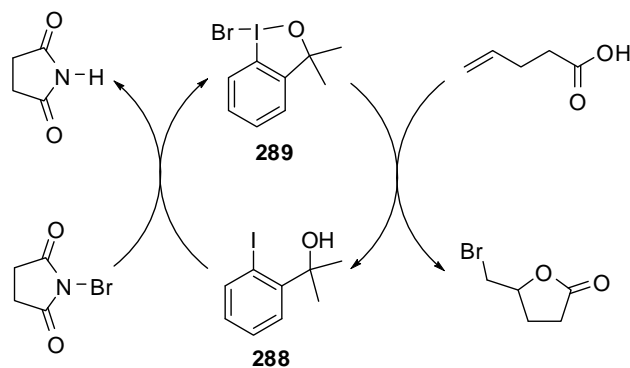


Schéma 121

L'utilisation de l'iode hypervalent en quantités catalytiques est donc une méthodologie en plein essor, qui offre de nombreux avantages. Mais, son développement récent implique quelques inconvénients, notamment le fait qu'elle ne soit pas (encore) généralisable. Cependant, d'autres méthodes existent utilisant une quantité stœchiométrique d'iode hypervalent, mais permettent le recyclage du réactif.

### IV.3. Recyclage

Une des méthodes de recyclage fréquemment employée est de fixer le réactif sur une résine polymère. L'avantage est que l'on peut aisément séparer le réactif du produit en fin de réaction. En chimie de l'iode hypervalent, cette méthodologie a été employée dès 1961. Okawara a en effet préparé l'équivalent du bis(acétoxy)iodobenzène supporté par oxydation de l'iodopolystyrène lui-même obtenu par iodation du polystyrène.<sup>146</sup> De nombreux autres dérivés supportés ont ensuite été préparés.<sup>147</sup> Cependant, il existe quelques défauts majeurs à l'utilisation de ces résines : contrôle de la fonctionnalisation difficile, dégradation de la résine après utilisation multiple, faible réactivité comparée aux formes monomériques. Seules les méthodes les plus récentes seront détaillées dans cette partie.

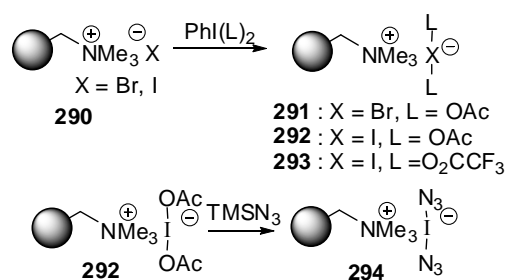
<sup>145</sup> D. C. Braddock, G. Cansell, S. A. Hermitage, *Chem. Commun.* **2006**, 2483-2485

<sup>146</sup> M. Okawara, K. Mizuta, *Kogyo Kagaku Zasshi* **1961**, *64*, 232-235

<sup>147</sup> H. Togo, K. Sakuratani, *Synlett* **2002**, *12*, 1966-1975

## a) Résines ioniques

Dès la fin des années 1990, l'équipe de Kirschning s'est intéressée à l'immobilisation d'halogénates sur résine échangeuse d'ions.<sup>148</sup> L'avantage de cette méthode est la facilité de préparation des réactifs. En effet, les résines halogénées **290** sont commerciales ou aisément accessibles par échange de l'anion. Les composés hypervalents sont ensuite capables d'oxyder les bromures ou iodures supportés pour obtenir ainsi les réactifs souhaités (Schéma 122).



Ces complexes halogénate(I) supportés ont été appliqués dans différentes transformations. Le bis(acétoxy)bromate **291** a été utilisé pour oxyder les alcools.<sup>149</sup> Les résines **291**, **292** et **294** ont été utilisées avec succès pour la fonctionnalisation d'alcènes.<sup>150</sup> Enfin, l'activation électrophile de thioglycosides a pu être obtenue avec la résine **293**.<sup>151</sup>

## b) Liquides ioniques à tâches spécifiques

L'utilisation des liquides ioniques s'est intensifiée ces dernières années pour limiter l'emploi de solvants organiques, et donc développer une chimie plus respectueuse de l'environnement (dite parfois chimie « verte »). Ces liquides ioniques ont les propriétés de posséder une haute stabilité thermique, une pression de vapeur négligeable (donc pas d'évaporation), une capacité importante de chargement (*loading*), ainsi qu'une polarité modifiable. Plus récemment encore, une nouvelle génération de liquides ioniques fonctionnalisés

<sup>148</sup> A. Kirschning, E. Kunst, M. Ries, L. Rose, A. Schönberger, R. Wartchow, *ARKIVOC* **2003**, vi, 145-163 ; et références citées.

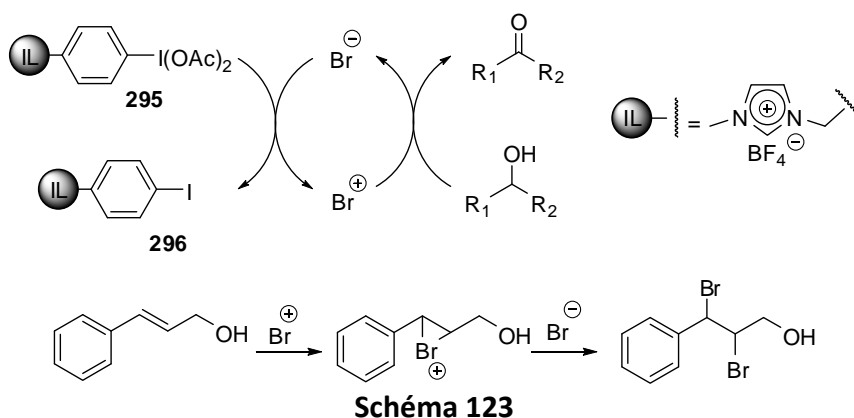
<sup>149</sup> K. Kloth, M. Brünjes, E. Kunst, T. Jöge, F. Gallier, A. Adibekian, A. Kirschning, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1423-1434

<sup>150</sup> (a) G. Sourkouni-Argirusi, A. Kirschning, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3781-3784 ; (b) H. Monenschein, G. Sourkouni-Argirusi, K. M. Schubote, T. O'Hare, A. Kirschning, *Org. Lett.* **1999**, 1, 2101-2104 ; (c) A. Kirschning, H. Monenschein, C. Schmeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 111, 2594-2596.

<sup>151</sup> J. Jaunzems, E. Hofer, M. Jesberger, G. Sourkouni-Argirusi, A. Kirschning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1166-1170

est apparue. Ces *liquides ioniques à tâche spécifique* (TSIL) peuvent servir à la fois de solvant et de réactif.

L'utilisation de ces liquides ioniques à tâche spécifique et porteurs d'un groupement diacétyliodobenzyle a été décrite récemment.<sup>152</sup> Les alcools primaires sont oxydés en aldéhydes par le [dibmim]<sup>+</sup>[BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup> **295** dans le [emim]<sup>+</sup>[BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup> avec des rendements compris entre 57 et 95 % (sans suroxydation notable), et les alcools secondaires en cétones (75-98 %). Il est important de noter, cependant, que l'alcool cinnamique n'est pas oxydé en cinnamaldéhyde, mais conduit au dérivé dibromé correspondant. Cela laisse penser que l'espèce active est un ion Br<sup>+</sup> (sous forme d'acétylhypobromite ou de bis(acétoxy)bromate). Le mécanisme alors probable est décrit dans le Schéma 123. Or, aucune source de brome n'est délibérément introduite lors de la réaction. Une analyse a montré que ce brome provenait du liquide ionique [emim]<sup>+</sup>[BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup> utilisé comme solvant, et qui est préparé par métathèse ionique à partir du bromure correspondant. Un dosage a permis de déterminer que ce solvant [emim]<sup>+</sup>[BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup> pouvait contenir jusqu'à 2 % de bromure résiduel.



Le même groupe a ensuite étendu l'utilisation de ce liquide ionique à la synthèse de thiadiazolidines par oxydation de diverses thiourées<sup>153a</sup> (Schéma 124) ainsi qu'à l'oxydation de sulfures en sulfoxydes.<sup>153b</sup>



<sup>152</sup> W. Qian, E. Jin, W. Bao, Y. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 952-955

<sup>153</sup> (a) W. Qian, E. Jin, W. Bao, Y. Zhang, *J. Chem. Res.* **2005**, *9*, 613-616 ; (b) W. Qian, L. Pei, *Synlett* **2006**, *5*, 709-712

## c) Support tétraphényladamantane / tétraphénylméthane

Le groupe de Kita a récemment publié la synthèse et l'application de nouveaux composés hypervalents dérivés du tétraphényladamantane<sup>134a</sup> ou du tétraphénylméthane<sup>134b</sup>. Le concept de recyclage original utilisé dans ce cas est basé sur la différence de solubilité entre le réactif et les sous-produits (Figure 26). A la fin de la réaction (qui a lieu en milieu homogène), le milieu est repris dans le méthanol et les 2 sous-produits **298** ou **300** précipitent. L'équipe a en effet noté qu'ils sont difficilement solubles dans les solvants protiques polaires, en particulier le méthanol (**298** est soluble seulement à 0,053 mmol/L dans le méthanol ; **300** est environ 4 fois moins soluble), ce qui permet de les séparer des produits oxydés par simple filtration et ce de façon quantitative.

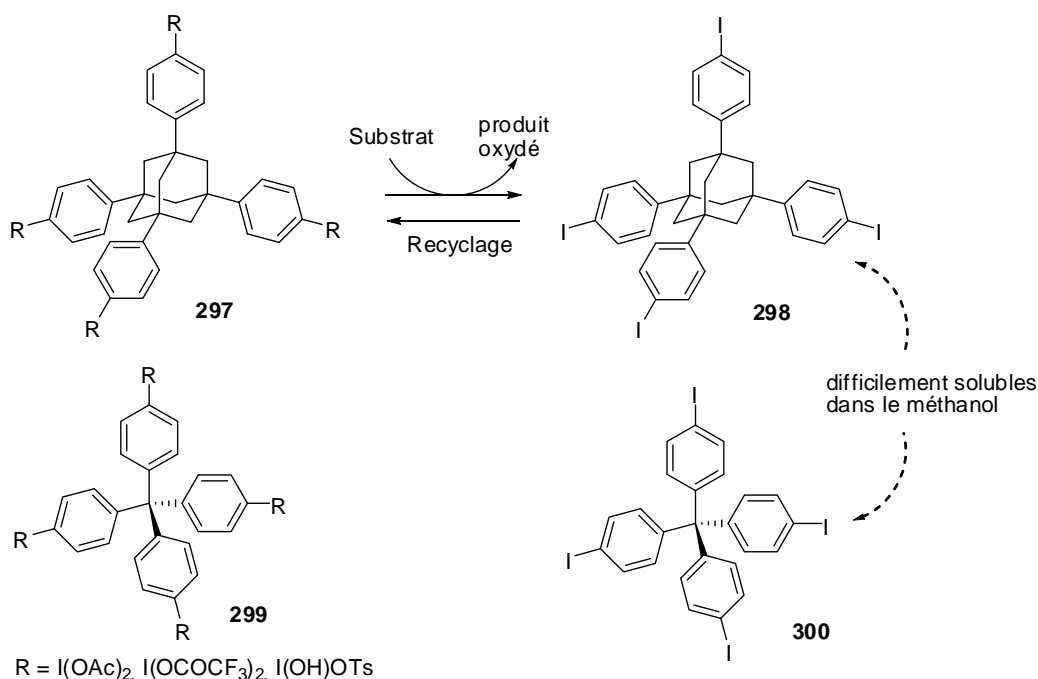


Figure 26

Divers composés hypervalents ont pu être préparés à partir des dérivés tétraiodés. Ils ont ensuite été appliqués à différentes transformations (oxydation d'alcools primaires en aldéhydes et secondaires en cétones, transposition d'Hofmann,  $\alpha$ -tosylation de cétones, couplage oxydant de biaryles, oxydation phénolique et oxydation de sulfures), et ont permis l'obtention (dans des conditions homogènes) des produits avec des rendements excellents (il n'y a que peu de différence de réactivité entre les 2 réactifs).

## d) Système biphasique fluoré

Les systèmes biphasiques liquide-liquide sont couramment employés en synthèse. Le concept est basé sur la différence d'affinité des réactifs, substrats, catalyseurs ou produits avec l'une des phases. La combinaison la plus communément employée consiste en une phase aqueuse et un solvant de faible polarité (hydrocarbure par exemple). Cependant, ces systèmes aqueux ne peuvent pas toujours être employés (substrat sensible, réaction avec l'eau,...). Les fluorocarbures (en particulier les alcanes, éthers, et amines tertiaires perfluorés) ont la particularité de ne pas être miscibles avec l'eau et d'être également faiblement miscibles (dans certaines conditions) avec les solvants organiques usuels (toluène, THF, acétone, alcools). Les réactifs ou catalyseurs peuvent être rendus solubles en phase fluorée en y ajoutant une chaîne perfluorée. Cependant, le fluor étant très électroattracteur, ces chaînes perfluorées peuvent modifier les propriétés électroniques et donc la réactivité de ces réactifs. Il est donc souvent nécessaire d'isoler les chaînes perfluorées par insertion d'un bras espaceur.

Le groupe de Gladysz s'est donc intéressé à la synthèse de nouveaux réactifs à base d'iode hypervalent possédant une ou plusieurs chaînes perfluoroalkyle, ainsi qu'à son utilisation et au recyclage des sous-produits.<sup>154</sup> Dans un premier temps, ils ont décidé de synthétiser divers iodures d'aryle perfluorés (en 4 étapes) à partir d'aldéhydes aromatiques commerciaux (Schéma 125).<sup>154a</sup>

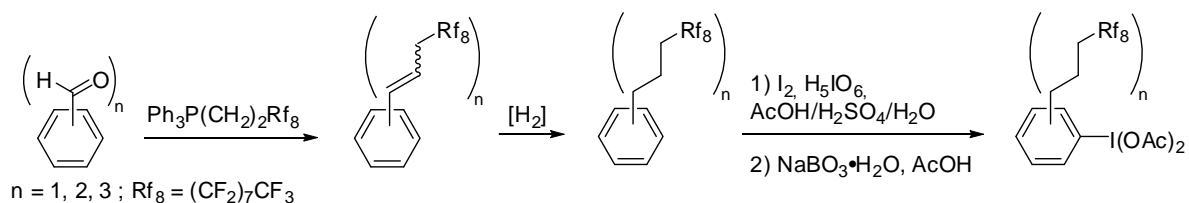


Schéma 125

Dans le but d'accéder plus rapidement aux composés hypervalents, ils ont ensuite décidé d'utiliser les iodures perfluorés aliphatiques commerciaux.<sup>154b</sup> Dans ce cas, l'oxydation de l'iode nécessite cependant l'utilisation de peroxyde d'hydrogène concentré (80 %) et se montre par conséquent hautement explosive.

Les divers composés perfluorés obtenus sont pratiquement insolubles dans le méthanol, mais le sont dans des solvants fluorés de type CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>F<sub>11</sub> ou perfluoro-*n*-hexane FC-72). Le principe du recyclage (Figure 27) repose donc sur une séparation liquide-liquide entre une phase organique (contenant le produit de la réaction) et une phase fluorée (ajoutée en fin de réaction pour séparer le réactif des produits). Le rendement en quinones obtenues après oxydation par les

<sup>154</sup> (a) C. Rocaboy, J. A. Gladysz, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9 (1), 88-95 ; (b) V. Tesevic, J. A. Gladysz, *Green Chem.* **2005**, 7, 833-836



différents réactifs est supérieur à 95 % (sauf pour un seul exemple), et les iodures perfluorés sont isolés à plus de 95 % après réaction.

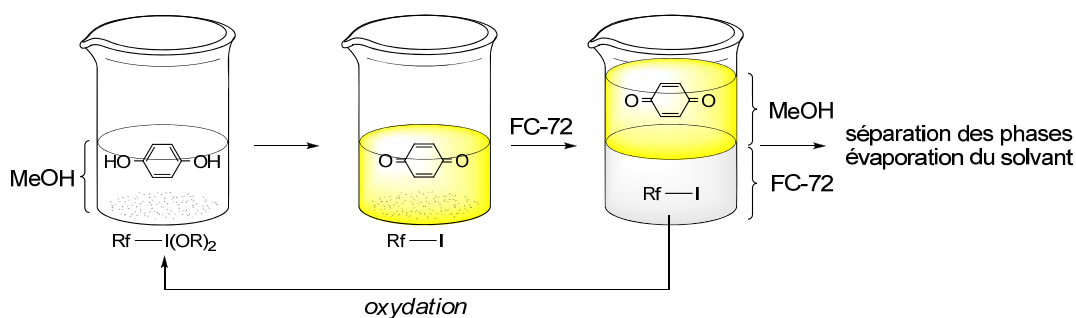


Figure 27

Nous venons donc d'exposer quelques généralités concernant l'iode hypervalent et ses applications. Après une période ayant donné lieu à la synthèse de nombreux nouveaux composés, à l'heure actuelle l'innovation semble prévaloir, avec la nécessité de développer une chimie plus respectueuse de l'environnement et de limiter les coûts, ce qui, conjugué à la créativité de certains groupes, a donné lieu à de nouvelles méthodes et méthodologies de synthèse. C'est également cela qui nous a conduit à développer une autre méthodologie.

## **Chapitre IV :**

### **Réactifs iodés hypervalents à fonction immobilisable : résultats**



## I. Introduction

La dernière partie du chapitre précédent fait état des avancées récentes visant soit à induire une chiralité, soit à diminuer les coûts par l'utilisation du réactif hypervalent en quantité sub-stœchiométrique associé à un co-oxydant bon marché, ou par recyclage de l'iodure formé. Dans le cas classique, l'iodoarène formé après réaction peut être parfois difficile à séparer du mélange réactionnel. Le but de ce travail est donc de développer une nouvelle méthodologie permettant une élimination facilitée de ce sous-produit. Pour cela, nous nous sommes intéressés à l'introduction, sur le cycle aromatique, d'un groupement (*tag*, greffon ou marqueur en français) pouvant être facilement ancré sur une résine polymère (*scavenging*). Ce groupement (*tag*) ne devra pas (ou peu) perturber la réactivité de l'espèce hypervalente. En outre, cette méthodologie peut présenter un intérêt en matière de recyclage si le sous-produit peut être aisément libéré de la résine. Dans ce cas, le groupement introduit devra établir une liaison de type non covalent (ionique) avec le *scavenger* (capteur en français, dans ce cas la résine polymère).

Très peu de méthodes, dans la littérature, décrivent l'"épuration" (*scavenging*) d'iodures d'aryle. L'une de ces méthodes fait intervenir une réaction de Suzuki avec un acide boronique supporté sur une résine polymère (Figure 28).<sup>155</sup> L'efficacité de ce type de « purification » repose sur une conversion totale de la réaction de couplage. De plus, la liaison covalente ainsi créée interdit toute régénération de l'iodure d'alkyle en vue d'un recyclage.

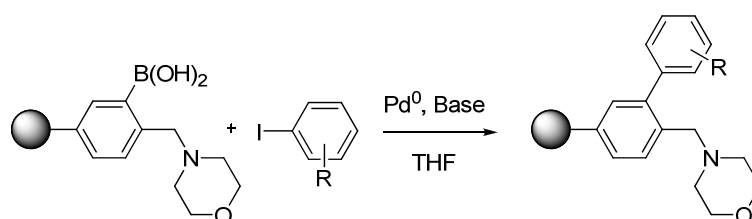


Figure 28

Pour établir un lien ionique avec la résine polymère, deux fonctions nous ont semblées intéressantes : les ester carboxyliques et sulfoniques. Parallèlement à ce travail, une collaboration entre les groupes de Zhdankin et Kirschning a amené Yusubov à développer une méthode de *scavenging* par une liaison carboxylate appliquée à l'oxydation d'alcools.<sup>156</sup> C'est l'acide *m*-iodobenzoïque **301**, oxydé en acide *m*-iodosylbenzoïque **302**, qui a été choisi pour promouvoir l'oxydation. L'iodure peut ensuite être séparé des produits oxydés en milieu basique aqueux (par ajout de NaHCO<sub>3</sub> ou d'une résine échangeuse d'anion) puis facilement recyclé par simple acidification (Figure 29).

<sup>155</sup> G. L. Bolton, R. J. Booth, M. W. Creswell, J. C. Hodges, J. S. Warmus, M. W. Wilson, R. M. Kennedy, Rapid Purification by Polymer-supported Quench, *US Pat.* 1997 WO97/42230

<sup>156</sup> M. S. Yusubov, M. P. Gilmkhanova, V. V. Zhdankin, A. Kirschning, *Synlett* **2007**, 4, 563-566

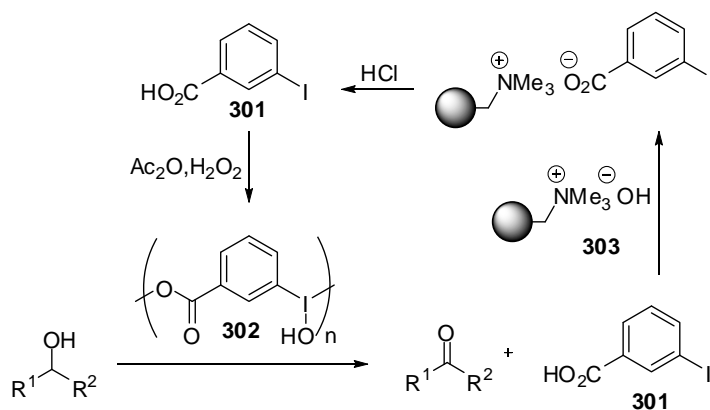


Figure 29

Divers alcools ont ainsi pu être oxydés en aldéhydes et cétones avec de très bons rendements. Il est à noter que la présence d'une double liaison n'affecte pas l'oxydation (en effet le cinnamaldéhyde a pu être isolé avec 87-89 % de rendement). L'acide *m*-iodobenzoïque a finalement pu être dégréffé de la résine **303** avec un rendement supérieur à 95 %.

Lors de mon travail, nous nous sommes donc, pour notre part, intéressés plus particulièrement à l'utilisation d'iodoarènes substitués par un groupement sulfonate. Notre stratégie d'immobilisation de cet iodure aromatique "sulfonaté" sur une résine s'est inspiré d'une étude menée en 1986 par Hassner et Stern (Schéma 126).<sup>157</sup>

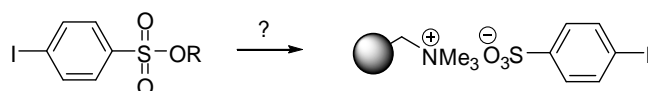


Schéma 126

Ces auteurs décrivent la synthèse d'azotures d'alkyle par substitution nucléophile, à température ambiante, à l'aide d'une résine ionique (Figure 30). Le nucléofuge *Nu* (un sulfonate ou un halogène) est alors immobilisé sur la résine.

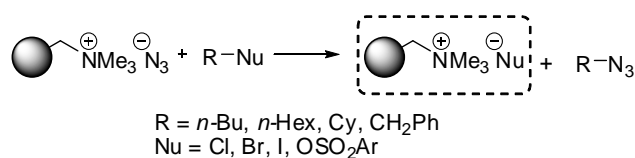


Figure 30

<sup>157</sup> A. Hassner, M. Stern, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 478-479

Cette résine porteuse d'azoture est facilement préparée par métathèse anionique de la résine commerciale Amberlite® IRA-400<sup>158</sup> par l'azoture de sodium. Après réaction, la résine peut être réutilisée après avoir été régénérée.

Dans cet article, cette méthodologie appliquée à divers substrats halogénés en position primaire, secondaire et benzylique donnent d'excellents résultats à température ambiante en quelques heures, avec la séquence de réactivité suivante : R-I > R-Br > R-OTs >> R-Cl. Le dibromométhane est converti en diazidométhane (explosif), cependant avec des temps de réactions plus longs (16 jours et 60 % de conversion). Les réactions sont plus rapides dans les solvants les plus polaires, tels que l'acétonitrile ou le DMF.

Il est donc intéressant de voir que la liaison sulfonate peut facilement être substituée dans ces conditions. Nous avons alors décidé de synthétiser les iodoarènes (précurseurs de composés hypervalents) porteurs d'une fonction ester alkylsulfonique avec un groupement alkyle de faible masse moléculaire. Ainsi, l'azoture d'alkyle généré lors de l'étape de scavenging serait suffisamment volatil et pourrait être éliminé avec les solvants lors de l'évaporation. Enfin, pour étudier la réactivité de ces nouveaux réactifs hypervalents porteurs du groupement sulfonate, leur utilisation pour diverses transformations sera abordée. Parmi ces transformations, nous avons choisi de nous intéresser plus particulièrement aux glycosylations, notamment de décarestrictines.

---

<sup>158</sup> Cette résine, de type gel, est composée d'une matrice styrène-divinylbenzène (avec un taux de réticulation d'environ 8 %) dont le groupe fonctionnel ammonium quaternaire est associé à l'anion chlorure. Cette résine est donc fortement basique

## II. Mise au point de la méthode

### II.1. Synthèse des précurseurs

Le chlorure de 4-iodobenzènesulfonyl **304** (ou chlorure de pipsyle), disponible commercialement, constitue notre produit de départ. La synthèse des différents esters sulfoniques (ou sulfonates) a été réalisée dans des conditions classiques à température ambiante (Schéma 127).<sup>159</sup> Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant.

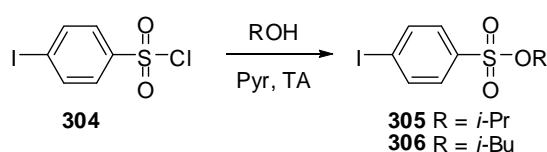


Schéma 127

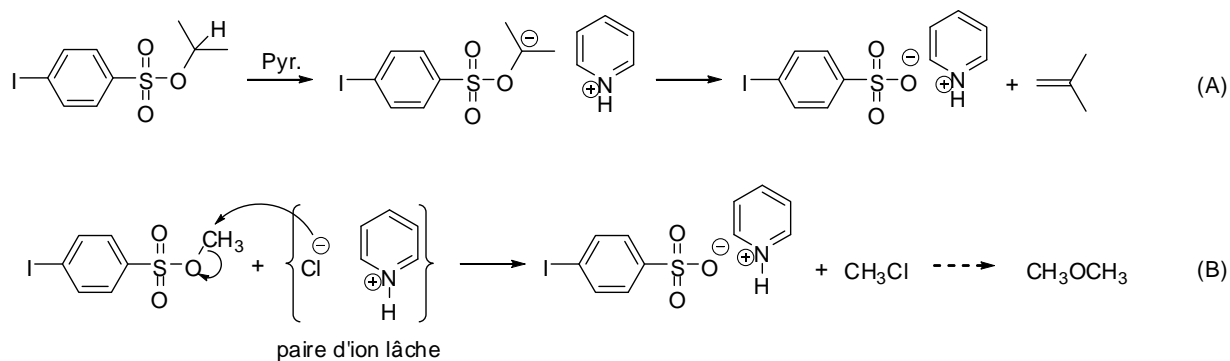
Entrée	ROH	Conditions	Rendement
1	<i>i</i> -PrOH	12 h	0 %*
2	<i>i</i> -PrOH	30 min	86 %
3	<i>i</i> -BuOH	1 semaine	0 %*
4	<i>i</i> -BuOH	12 h	80 %
5	<i>i</i> -BuOH	90 min	94 %
6	BnOH		0 %
7	MeOH		0 %

\* Dégradation totale

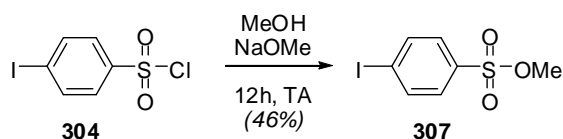
**Tableau 12 : Préparation des sulfonates d'alkyle**

Il est intéressant de noter que le temps de réaction a une influence cruciale sur le rendement. En effet, les sulfonates d'*iso*-propyle et d'*iso*-butyle se dégradent lorsque les temps de réaction sont augmentés. Deux hypothèses peuvent être émises pour expliquer cette dégradation (Schéma 128). Dans le premier cas (**A**), on peut envisager l'abstraction d'un proton acide (en  $\alpha$  du sulfonate) par la pyridine, qui évoluerait ensuite vers l'élimination de propène (ou de 2-méthylpropène) et la formation du sulfonate de pyridinium. La deuxième hypothèse (**B**) fait intervenir l'attaque d'un ion chlorure (pouvant provenir d'une paire d'ion lâche du chlorure de pyridinium) sur le carbone le plus électrophile. Le chlorure d'alkyle correspondant (volatile) ainsi que le sulfonate de pyridinium sont ainsi formés. Cette dernière permettrait également d'expliquer le fait que le sulfonate de méthyle n'a pu être isolé. Il semble en effet, que plus le groupe R est petit, plus la sulfonation est rapide. Il en est de même, pour la dégradation. Ainsi, le sulfonate de méthyle peut être instantanément dégradé après sa rapide formation. L'alcool benzylique ne donne lieu qu'à la formation d'un mélange complexe de produits.

<sup>159</sup> E. Kunst, PhD Dissertation, *Hannover Universität*, 2006



Le sulfonate de méthyle **307** a cependant pu être préparé selon une méthode légèrement différente utilisant le méthanolate de sodium (Schéma 129). Quelles que soient les modifications apportées (température, temps de réaction, ordre d'addition des réactifs), le rendement n'a jamais dépassé les 46 %.



Plusieurs *p*-iodobenzènesulfonates d'alkyle ont pu être préparés. Dans les conditions décrites par Hassner,<sup>157</sup> il est possible de préparer les azotures d'alkyle correspondants, et donc d'immobiliser les *p*-iodobenzènesulfonates.

## II.2. Essais et optimisation de la réaction d'immobilisation

La résine azoture **309** utilisée pour réaliser cette transformation n'est pas commerciale. Cependant, elle peut être aisément préparée à partir de résine Amberlite® IRA-900 (commerciale) **308** par métathèse de contre-ion. Ce polymère possède une fonctionnalité chlorure d'ammonium, avec une matrice styrène-DVB macroréticulée. La métathèse anionique est réalisée par agitation du polymère chlorure dans une solution aqueuse d'azoture de sodium (Schéma 130).



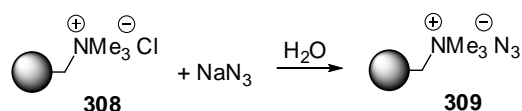


Schéma 130

Pour réaliser le *scavenging* de différents *p*-iodobenzylsulfonates, nous avons choisi d'utiliser l'acétonitrile comme solvant. En effet, Hassner a montré que la substitution était la plus rapide dans le DMF et l'acétonitrile. Le DMF a l'avantage d'être l'un des meilleurs solvants de gonflement des résines, mais son haut point d'ébullition constitue un handicap. Pour passer outre les problèmes de gonflement et de réactivité, l'utilisation de résines macroréticulées (comme l'Amberlite® IRA-900) s'avère indispensable. Nous avons toutefois vérifié qu'il pouvait être également employé (Schéma 131, Tableau 13, entrée 7). L'étape de recyclage n'a pas été tentée, mais un traitement en milieu acide (chlorhydrique par exemple) du sulfonate supporté peut permettre la libération de l'acide sulfonique correspondant.

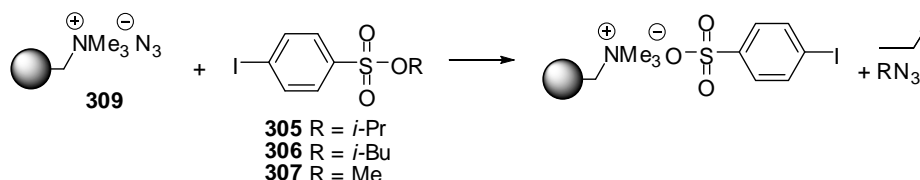


Schéma 131

Entrée	R	Temps	Température	Solvant	Conversion
1	méthyle	24h	T.A.	CH <sub>3</sub> CN	> 99 %
2	<i>i</i> -propyle	24h	60°C	CH <sub>3</sub> CN	> 99 %
3	<i>i</i> -butyle	48h	60°C	CH <sub>3</sub> CN	> 99 %
4	<i>i</i> -butyle	10 min	60°C (micro-ondes, 150 W)	CH <sub>3</sub> CN	22 %
5	<i>i</i> -butyle	30 min	60°C (micro-ondes, 150 W)	CH <sub>3</sub> CN	35 %
6	<i>i</i> -butyle	60 min	100°C (micro-ondes, 150 W)	CH <sub>3</sub> CN	> 99 %
7	<i>i</i> -butyle	60 min	60°C (micro-ondes, 150 W)	DMF	> 99 %

Tableau 13 : Optimisation du *scavenging*

Ces résultats mettent en évidence que plus le groupe R devient encombrant, plus les conditions réactionnelles doivent être poussées (augmentation de la température, et du temps de réaction, entrées 1 à 3) et moins volatile est l'azoture. L'utilisation de micro-ondes apporte alors un gain de temps très significatif (entrée 6). En effet, la réaction est totale après seulement 1 heure.

Ces résultats positifs ont montré que la stratégie envisagée pouvait être appliquée. Nous nous sommes alors tournés vers la synthèse des composés hypervalents.

### III. Synthèse de différents composés hypervalents à ancre sulfonate

Le bis(acétoxy)iodobenzène est l'un des composés les plus polyvalents. En effet, il peut être utilisé pour promouvoir diverses transformations, mais il est également matière première dans la synthèse de divers autres iodanes. C'est pourquoi il nous a semblé être le premier analogue à préparer.

#### III.1. Synthèse du bis(acétoxy)iodobenzène-4-sulfonate d'isobutyle **310**

De nombreuses méthodes d'oxydation de l'iode existent. L'une des plus simple et économique requiert l'utilisation de peroxyde d'hydrogène et d'anhydride acétique.<sup>160</sup> La formation de l'espèce oxydante (très probablement l'acide peracétique) a lieu dans un premier temps par addition **lente** à **40°C** (maintenu avec précision) du peroxyde d'hydrogène sur l'anhydride acétique (Schéma 132). Après 4h, l'iodure aromatique **306** est introduit puis laissé à réagir pendant 2 jours à température ambiante. Ce temps de réaction long est nécessaire : la conversion chute avec des temps de réaction plus courts. Dans ces conditions, seul l'analogue *iso*-butyle a été oxydé (avec 72 % de rendement). Il est intéressant de noter également que l'emploi de l'acide peracétique commercial n'a pas conduit au produit oxydé. Diverses autres méthodes d'oxydation ont été testées pour conduire au composé hypervalent souhaité, mais sans succès ( $\text{NaIO}_4$ ,<sup>133c</sup> *m*-CPBA,<sup>134</sup>  $\text{NaBO}_3$ ,<sup>133b</sup>  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ <sup>161</sup>).

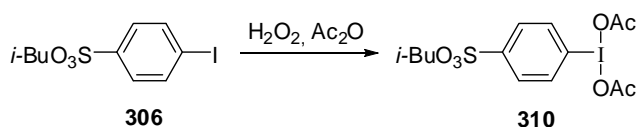


Schéma 132

L'analyse cristallographique confirme l'obtention de ce composé hypervalent possédant la structure en T caractéristique avec un angle O(1)–I–O(3) de 162,5° (Figure 31).

<sup>160</sup> J. G. Sharfkin, H. Saltzman, *Org. Synth.*, Coll. Vol. 5, **1973**, 660-662

<sup>161</sup> M. D. Hossain, T. Kitamura, *Synthesis* **2005**, 12, 1932-1934

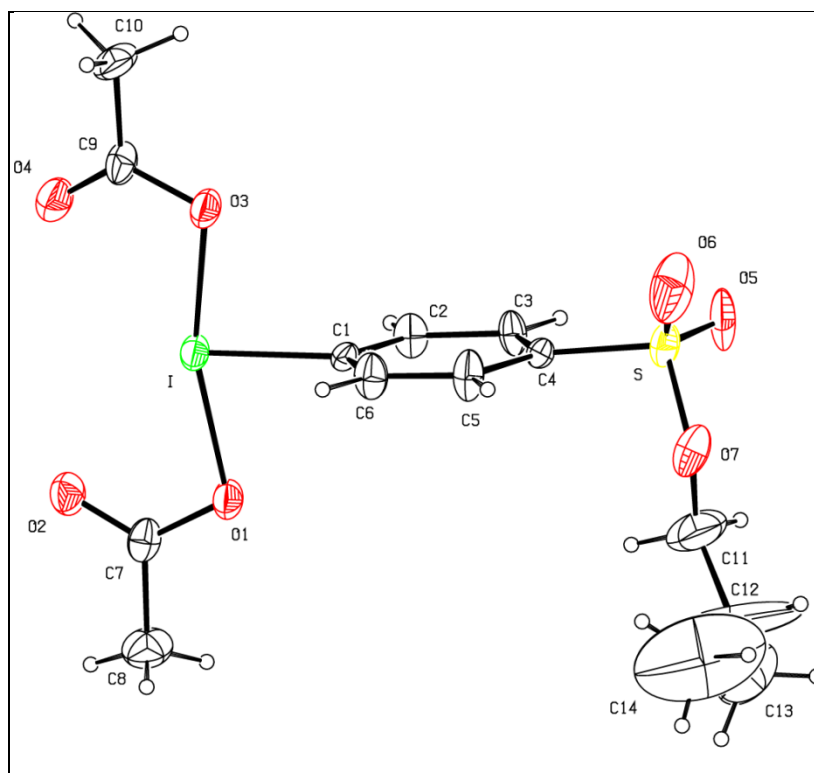


Figure 31

Ces résultats, bien que très encourageants montrent certaines limites. En effet, ils impliquent l'utilisation de l'analogie *iso*-butyle, le moins réactif lors de la réaction de substitution. Cependant, la méthodologie est validée. D'autres réactifs hypervalents ont été ensuite préparés à partir de cet analogue *iso*-butyle.

### III.2. Synthèse de divers iodanes

Selon des protocoles décrits dans la littérature, plusieurs organoiodanes d'importance ont été préparés (Schéma 133).

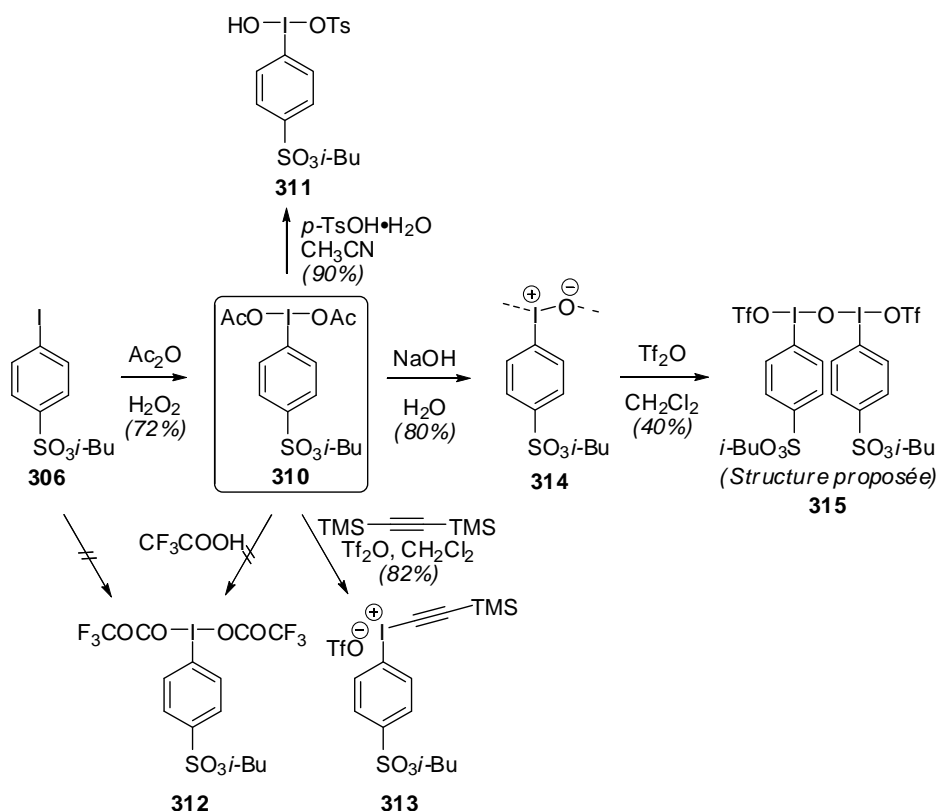


Schéma 133

L'hydroxy(tosyloxy)iodoarène **311** a été obtenu en quelques minutes par réaction de l'acide *p*-toluènesulfonique avec le composé **310** en suspension dans l'acétonitrile. Il a ensuite été purifié par recristallisation dans un mélange méthanol/ether diéthylique et isolé avec 90% de rendement.

L'échelle de réactivité de la substitution nucléophile sur l'atome d'iode suit la tendance du meilleur groupe partant, tout comme en série carbonée. De ce fait, le bis(trifluoro)acétoxyiodane **312** est plus réactif et donc moins stable que le bis(acétoxy)iodane **310**. De manière similaire à la préparation de l'iodane **310**, l'iodoarène **306** a été soumis à l'oxydation par le mélange  $\text{H}_2\text{O}_2$ / $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$  (Schéma 134). Malheureusement, seul le produit de départ a pu être isolé. Lors de cette tentative, le peroxyde d'hydrogène employé était en solution dans l'eau à 35% massique. Il existe cependant une autre méthode utilisant le peroxyde d'hydrogène à 80% (obtenu par concentration du produit commercial).<sup>162,154</sup> Ce peroxyde d'hydrogène est alors extrêmement explosif (en particulier au contact de métaux, ou de leurs sels, de poussières, au chauffage, ...) et n'a donc pas été utilisé pour des raisons de sécurité.

<sup>162</sup> L. M. Yagupolskij, I. I. Maletina, N. V. Kondratenko, V. V. Orda, *Synthesis*, **1978**, 835-837.

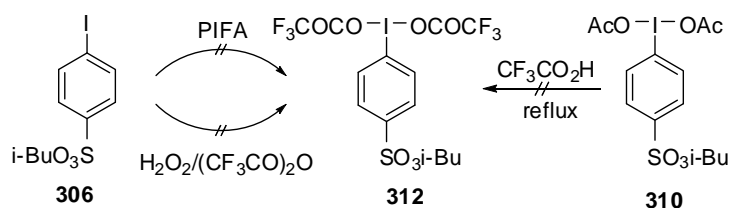


Schéma 134

L'échange de ligands peut se faire très facilement sur les iodanes. De façon identique à la préparation du bis(trifluoroacétoxy)iodate **294**, l'iodure **306** a été engagé dans une réaction avec le bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène commercial. Là encore, seul le produit de départ a pu être isolé. Enfin, le traitement du bis(acétoxy)iodoarène **310** dans l'acide trifluoroacétique bouillant n'a, là encore, pas permis l'isolation du produit désiré. Cependant, en suivant la réaction par RMN, nous avons obtenu l'évidence de la formation du produit (déblindage des signaux aromatiques).<sup>163</sup> Ceci tendrait à montrer que le produit **312** se forme, mais qu'il est rapidement dégradé (soit du fait de sa très grande réactivité, soit lors de l'étape d'isolement).

Le traitement du composé **310** par l'anhydride triflique en présence de bis(triméthylsilyl)acétylène dans le dichlorométhane fournit le sel d'iodonium **313** sous forme de cristaux blancs, avec 82% de rendement.

L'hydrolyse basique (par la soude 3N) du composé **310**, fournit par précipitation l'iodosylarène **314** avec 80% de rendement sous la forme d'une poudre jaune. Celle-ci est insoluble dans la plupart des solvants organiques classiques, ce qui constitue en partie une preuve de sa nature polymérique. Ce produit doit être conservé sous atmosphère inerte et de préférence à 0°C. Après quelques jours (15-20) le produit se dégrade par dismutation (Schéma 135).

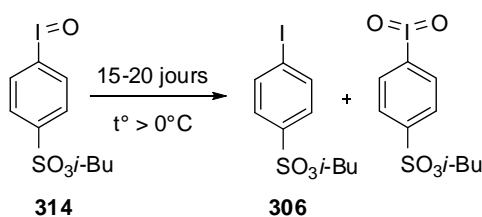


Schéma 135

En suspension dans le dichlorométhane, cette poudre **314** peut être traitée par l'anhydride triflique pour conduire, après dépolymérisation puis précipitation, au complexe ponté  $\mu$ -oxo **315**. Du fait de sa très forte instabilité et réactivité, aucune méthode d'analyse (analyse cristallographique en particulier) n'a pu confirmer avec certitude la structure exacte du composé obtenu. Cependant, il existe de très grandes similitudes avec le réactif de Zefirov **266**.

<sup>163</sup> E. Kunst, résultats non publiés

La couleur jaune très prononcée de ce composé semble indiquer la présence de l'enchaînement I–O–I. L'analyse par RMN est très délicate. En effet, le complexe est très peu soluble dans le chloroforme deutérié. L'utilisation d'acétonitrile deutérié entraîne une décomposition du produit (un solide blanc précipite après quelques minutes). Cependant, l'ajout de quelques gouttes d'acétonitrile deutérié à une suspension du complexe **315** a permis l'enregistrement d'un spectre montrant la présence de composés dont les structures n'ont pu être élucidées. Par comparaison au réactif de Zefirov, l'analogue porteur du groupement sulfonate est beaucoup plus réactif. Il doit impérativement être manipulé sous atmosphère inerte. Pour l'isolement, la technique de filtration de Schlenk, évitant ainsi tout contact avec l'air, a été utilisée. Mais les rendements en produit isolé ne dépassent pas 40%, du fait de sa solubilité partielle dans le dichlorométhane. Contrairement au composé **266** qui peut être stocké pendant plusieurs semaines sous atmosphère inerte et à température ambiante, il doit également être conservé à température plus basse (0°C). En effet, lorsque le produit est stocké en boîte à gants, à température ambiante (25–30°C), il se dégrade rapidement et totalement en acide *p*-iodosulfonique (caractérisé par spectrométrie de masse).<sup>159</sup> La formation d'une quantité catalytique d'acide triflique peut être suffisante pour générer une petite quantité d'acide sulfonique, ce qui a pour effet d'augmenter très rapidement l'acidité du milieu et de conduire à l'hydrolyse totale de l'ester sulfonique (Schéma 136). Cependant, en suspension dans le dichlorométhane au réfrigérateur et sous atmosphère inerte, le produit peut être stocké plusieurs jours sans se détériorer. Il est toutefois conseillé de le préparer fraîchement avant chaque utilisation et de l'utiliser en solution.

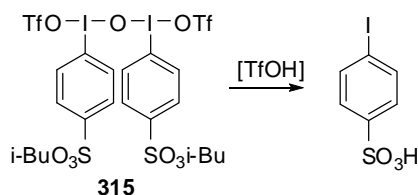


Schéma 136

En conclusion, 5 nouveaux composés de l'iode hypervalent à *tag* sulfonate ont été préparés. Il reste donc, pour valider totalement cette méthodologie à utiliser ces nouveaux réactifs hypervalents dans diverses transformations.

## IV. Applications en synthèse

Notre bis(acétoxy)iodoarène substitué **310** étant le composé le plus directement accessible, nous allons commencer par l'étude de celui-ci.

### IV.1. Réactions avec le bis(acétoxy)iodobenzène-4-sulfonate d'*iso*-butyle

#### a) Oxydation phénolique

De nombreux composés naturels d'intérêt biologique possèdent un cycle quinonique. On peut citer en particulier la vitamine K (nécessaire à la coagulation du sang), les angucyclines (antibiotique) ou les anthracyclines (inhibiteurs par intercalation de la synthèse des acides nucléiques). Ce cycle quinonique peut facilement être obtenu par désaromatisation d'un précurseur aromatique.<sup>164</sup> Une des méthodes de choix pour réaliser cette transformation consiste en l'utilisation du bis(acétoxy)iodobenzène.<sup>165</sup> L'un des intérêts de cette méthode est la possibilité d'obtenir des quinones monoprotégées sous forme d'acétals (R = OR et Nu = OH, Schéma 137). Cette attaque du nucléophile peut également avoir lieu de façon intramoléculaire et conduire à la formation de composés spiraniques.

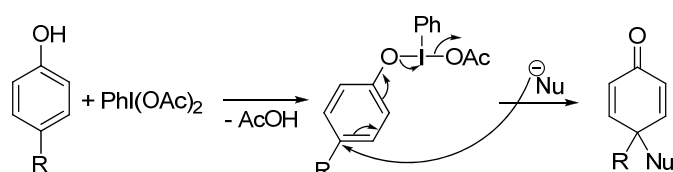


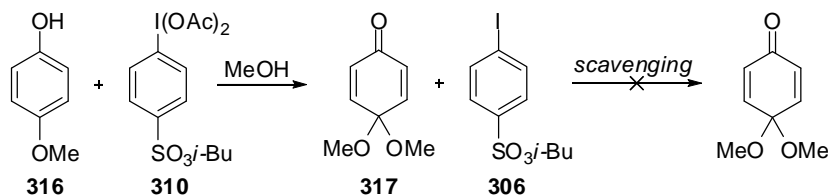
Schéma 137

Nous avons appliqué cette transformation au 4-méthoxyphénol **316** (Schéma 138). Lors de cette réaction, il est absolument nécessaire de travailler dans des conditions parfaitement anhydres. En effet, l'eau éventuellement présente agirait comme un meilleur nucléophile que le méthanol, et conduirait à l'obtention de la *para*-quinone. La diméthoxyquinone **317** désirée a cependant été obtenue avec 75-80% de rendement (en mélange avec 5-10% de *p*-quinone) basé sur l'analyse du spectre de RMN du produit brut. Ce mélange a ensuite été traité par la résine azoture sous irradiation micro-ondes (conditions classiques) pour éliminer l'iodure résiduel.

<sup>164</sup> S. Quideau, L. Pouységu, A. Ozanne, J. Gagnepain, *Molecules* **2005**, *10*, 201-216

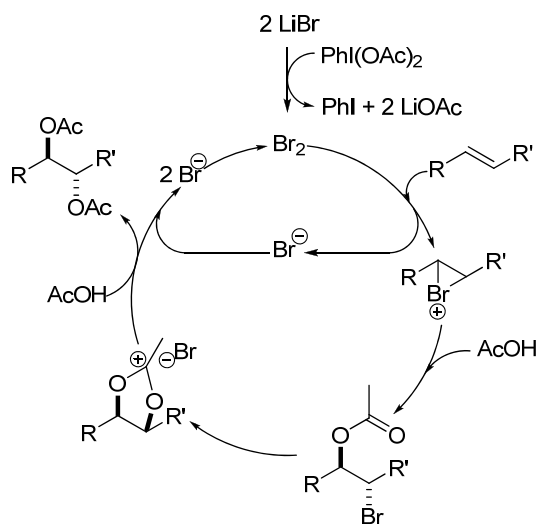
<sup>165</sup> (a) A. Pelter, S. Elgandy, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 677-680. (b) A. Pelter, S. M. A. Elgandy, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1993**, 1891-1896

Celui-ci a effectivement été écarté, mais malheureusement, les conditions réactionnelles n'ont pas permis d'isoler proprement le produit souhaité (seulement 25% de **317** et 10% de *p*-quinone). En effet, l'utilisation d'un nucléophile puissant peut interagir de différentes façons avec la quinone **317** et expliquer (partiellement) les nombreux sous-produits observés.



### b) Dihydroxylation d'alcènes

Une particularité importante des composés de l'iode hypervalent est leur caractère très électrophile. Grâce au caractère hypernucléofuge de leurs ligands, ils sont alors de très bons réactifs pour la fonctionnalisation d'insaturations. La réaction de Prévost permet l'obtention de diols *anti* par addition d'iode sur une double liaison suivie d'une substitution nucléophile par le benzoate d'argent.<sup>166</sup> Le diol est finalement obtenu par hydrolyse basique du benzoate. Récemment, le groupe de Sudalai a publié une méthode basée sur l'utilisation du BAIB en remplacement des sels d'argent ainsi que sur l'utilisation d'une quantité sub-stœchiométrique de bromure de lithium (Schéma 139).<sup>167</sup>



<sup>166</sup> C. Prévost, *Compt. Rend.* **1933**, 196, 1129-1131

<sup>167</sup> L. Emmanuvel, T. M. Ali Shaikh, A. Sudalai, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5071-5074



Les auteurs décrivent cette réaction notamment sur le *trans*-stilbène avec l'obtention du diol de configuration *anti*, et un rendement de 87 % (Schéma 140). Nous avons donc souhaité appliquer notre réactif hypervalent substitué **310** à cette réaction. Dans une optique de simplification des traitements en fin de réaction, il nous a paru intéressant d'utiliser une base supportée (**303**) pour effectuer la désacétylation et ainsi obtenir le diol avec le minimum de traitements. L'utilisation de ces conditions modifiées a permis l'obtention du diol *anti* avec un rendement de 50%. Cet exemple permet toutefois de valider pleinement notre méthodologie.

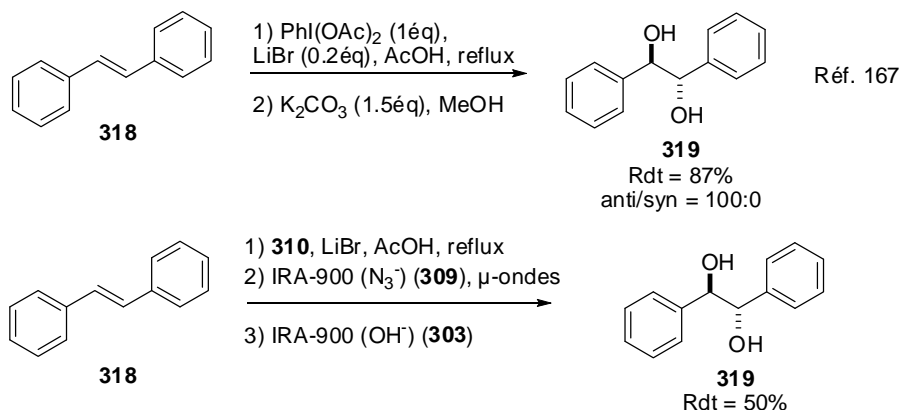


Schéma 140

### c) Fragmentation de pyranoses

Nous avons vu précédemment l'intérêt d'une fragmentation d'hémiacétals bicycliques pour la synthèse de macrolactones. Le groupe de Suárez a également appliqué cette réaction aux hémiacétals monocycliques (pyranoses ou furanoses).<sup>168</sup> Cette méthode permet un accès rapide à des synthons hautement fonctionnalisés pouvant être utiles à la synthèse de composés polyhydroxylés comme les polycétides par exemple. Le radical hémiacétalique, obtenu par réaction du BAIB et de l'iode sur un sucre, évolue vers une forme plus stable dans laquelle le radical est centré sur le carbone C-2 (après  $\beta$ -fragmentation de la liaison C-1-C-2) (Schéma 141). Le radical est finalement piégé soit par une molécule d'iode (cas des 2-déoxysucres) soit par l'acide acétique libéré par le BAIB.

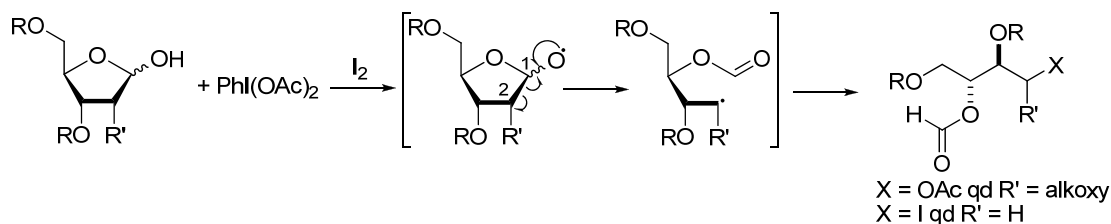


Schéma 141

<sup>168</sup> P. de Armas, C. G. Francisco, E. Suárez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 772-774

Nous avons alors voulu transposer cette réaction en utilisant notre réactif hypervalent **310** avec des sucres dérivés du D-glucose et du L-rhamnose.

- **Préparation des substrats**

Pour les premiers essais, notre choix s'est tourné vers le di-*O*-acétyl-L-rhamnol **320**, facilement accessible au laboratoire. Le traitement de ce composé avec l'Amberlyst IRA-900 sous sa forme hydroxyde (**303**) conduit avec un rendement de 88 % au L-rhamnol **321** (volatil) (Schéma 142). Celui-ci a ensuite été protégé par un éther de *t*-butyldiméthylsilyle (dans des conditions classiques avec un rendement de 80 %). Finalement, ce glycol **322** a été glycosilé par l'utilisation d'une quantité catalytique de bromure de triphénylphosphonium<sup>169</sup> dans l'acétonitrile aqueux (avec un rendement de 49% et une sélectivité  $\alpha/\beta$  de 1,5 : 1). La sélectivité lors de cette étape, principalement liée au choix du solvant, n'est pas importante car la liaison anomérique sera par la suite oxydée. Outre l'utilisation de 2-déoxyypyranoses et afin d'avoir un élément de comparaison avec les travaux de Suárez, le glucopyranose perbenzylé a été également utilisé comme substrat.

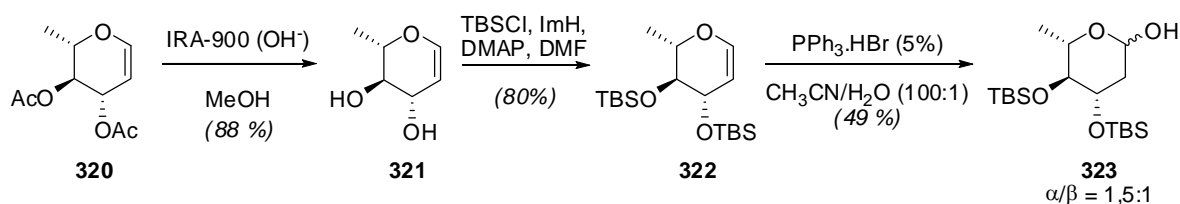


Schéma 142

- **Réaction de fragmentation**

Suivant les conditions réactionnelles décrites par Suárez, les substrats préparés précédemment ont subi la réaction de  $\beta$ -fragmentation. Dans ces conditions, le traitement utilisé en fin de réaction nécessite une étape de lavage au dithionite de sodium pour détruire l'excès d'iode. Toujours dans l'optique de limiter les étapes de traitement final, l'excès d'iode a été éliminé par l'emploi d'une résine fonctionnalisée par l'ion dithionite (**324**). L'utilisation du D-glucose perbenzylé dans ces conditions de fragmentation, avec le double traitement des sous-produits avec des réactifs supportés a conduit à la formation du formiate **325** désiré avec 75% de rendement sous la forme de 2 isomères, inséparables dans un rapport 1,3 : 1. Le rendement obtenu est du même ordre que celui-ci décrit par Suárez (81 %), bien que légèrement plus faible. En revanche, notre réactif semble plus efficace car la réaction nécessite 32 h avec le BAIB commercial contre seulement 15 h avec le BAIB fonctionnalisé. Le deuxième exemple réalisé

<sup>169</sup> V. Bolitt, C. Mioskowski, R. K. Bhatt, J. R. Falck, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5812-5813

sur le rhamnose *bis*-silylé **323** dans les mêmes conditions que précédemment a conduit à la formation du formiate iodé **325** avec 66% de rendement, ce qui est également du même ordre de grandeur que les rendements décrits par l'équipe de Suárez sur des 2-déoxyypyranoses. De plus, il est intéressant de noter que la substitution nucléophile de l'iode par l'azoture n'a pas été observée.

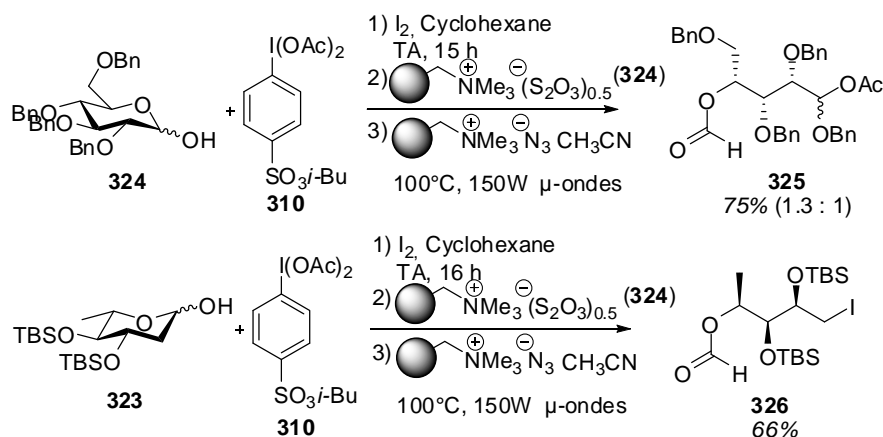


Schéma 143

Le bis(acétoxy)iodobenzène fonctionnalisé par le groupement sulfonate a montré une réactivité proche du réactif commercial. De plus, toute la méthodologie basée sur l'utilisation de réactifs supportés pour faciliter les traitements et éliminer les sous-produits de réaction a également été validée. Nous avons alors voulu étendre ce principe à l'utilisation des réactifs hypervalents à *tag* sulfonate préparés précédemment.

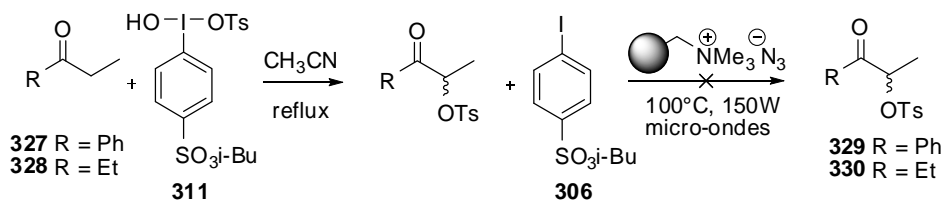
## IV.2. Réactions avec l'hydroxy(tosyloxy)iodobenzène-4-sulfonate d'*iso*-butyle

Le réactif de Koser ou hydroxy(tosyloxy)iodobenzène (HTI) est un réactif hypervalent ayant une réactivité différente des acyloxyiodobenzènes du fait de la dissymétrie de ses ligands et par conséquent de son caractère de sel d'iodonium plus marqué. Ce réactif permet notamment la fonctionnalisation de cétones en  $\alpha$  du carbonyle.

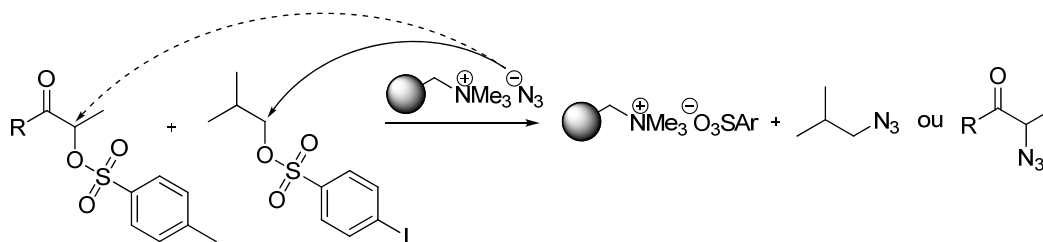
### a) $\alpha$ -Tosylation de cétones

Le réactif de Koser est beaucoup moins soluble que les bis(acyloxy)iodoarènes dans les solvants organiques usuels, c'est pourquoi l'utilisation d'ultrasons ou de chauffage est souvent nécessaire pour que la réaction soit homogène. Notre composé sulfonaté **311**, analogue au réactif

de Koser, se montre également moins soluble que le composé **310**. Toujours par souci de limiter les étapes de traitement en fin de réaction, le choix du solvant lors de la réaction doit être considéré avec soin. L'acétonitrile est l'un des solvants où le HTI est le plus soluble, mais c'est également un solvant nécessaire lors de l'étape de scavenging. Par conséquent, les réactions de tosylation se dérouleront au reflux de l'acétonitrile. Dans un premier temps, le substrat choisi pour cette réaction est la propiophénone **327**. Après 18 h de reflux, la réaction n'est pas complète, cependant, le mélange a été soumis aux conditions de *scavenging* des iodures d'arène. Effectivement, les sous-produits ont bien été retirés du mélange réactionnel, cependant l'irradiation micro-ondes en présence de la résine azoture **309** ont conduit à la dégradation du composé attendu. Les mêmes conditions ont été utilisées avec un autre substrat : la 3-pentanone **328**. De manière similaire la procédure de *scavenging* conduit à la dégradation des produits (Schéma 144).



En réalité cette dégradation peut s'expliquer par une forte analogie entre le groupement *p*-iodophenylsulfonate que l'on souhaite retirer par immobilisation et le groupement *p*-methylphenylsulfonate (tosylate) qui est introduit lors de la réaction. L'anion azoture de la résine (présent en large excès) peut donc également réagir avec la cétone  $\alpha$ -tosylée et conduire à divers sous-produits (Schéma 145).



Face à cet échec, nous avons décidé de tester cet analogue du réactif de Koser dans une réaction de déprotection oxydante de glycal.

## b) Déprotection oxydante de glycols

Cette réaction, initialement développée par A. Kirschning, permet un accès rapide aux 2,3-dihydro-4*H*-pyran-4-ones à partir de glycols protégés (Schéma 146).<sup>170</sup> Cette réaction tolère de nombreux groupements protecteurs de l'alcool en C-3, indépendamment de la configuration de ce centre, mais les meilleurs résultats sont obtenus avec les éthers de *t*-butyldiméthylsilyle. De plus, la présence de tamis moléculaire 3Å est absolument nécessaire à la transformation.

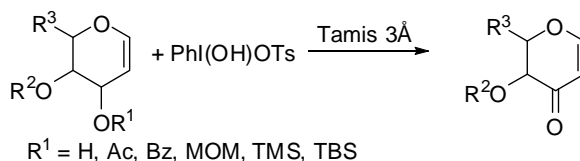


Schéma 146

Dans ces conditions, le composé **322** est transformé en dihydropyranone **331** avec 67% de rendement. Par la suite, les conditions réactionnelles ont été optimisées en remplaçant le HTI par le BAIB en présence d'azoture de triméthylsilyle, générant du bis(azido)iodobenzène *in situ*.<sup>171</sup> La dihydropyranone peut alors être obtenue avec un rendement quantitatif.

Le glycol **322** a d'abord été mis à réagir avec le HTI-sulfonate d'isobutyle **311** et a conduit à une faible conversion en produit désiré, ainsi qu'à la formation de nombreux sous-produits non-identifiés. Dans les conditions optimisées avec le BAIB-sulfonate **310** et TMSN<sub>3</sub>, une faible quantité de dihydropyranone a été obtenue (30% calculé sur le spectre RMN du produit brut). La réaction est très sensible au tamis moléculaire employé et, pour tester ces conditions optimisées, une réaction témoin utilisant le BAIB commercial a été réalisée. Dans ce cas, la pyranone a été isolée avec 65% de rendement. La masse manquante peut alors être expliquée en partie par la volatilité importante du produit final.

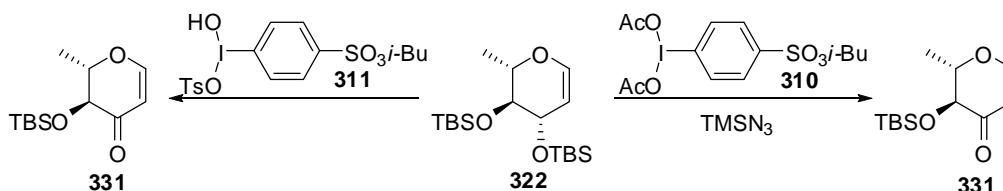


Schéma 147

<sup>170</sup> A. Kirschning, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1228-1232

<sup>171</sup> A. Kirschning, U. Hary, C. Plumeier, M. Ries, L. Rose, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 519-528

De ces réactions, il ressort que la substitution de la position *para* du cycle aromatique par une fonction sulfonate a une influence parfois non négligeable (dépendant du type de transformation effectuée) sur la réactivité globale du réactif hypervalent.

### IV.3. Réactions avec le triflate d'alcynyl iodonium

Comme il a été décrit dans la partie bibliographique, les sels d'alcynyl iodonium peuvent réagir de différentes façons, et conduire à des cyclopentènes, des alcynes ou encore des sels d'alcényl iodonium. Pour élargir le champ d'application de notre méthodologie de « purification » des iodures d'aryle, le triflate d'alcynyl iodonium fonctionnalisé **313**, a été employé avec divers nucléophiles

#### a) Synthèse d'ynamides

En 2004, le groupe de Cossy a publié une synthèse d'*isoindolin-1-one* basée sur une réaction *domino* Heck-Suzuki-Miyaura entre divers ynamides et acides boroniques.<sup>172</sup> Ces ynamides sont eux-mêmes préparés par réaction entre un amidure et un sel d'alcynyl iodonium avec des rendements de 48 à 72 % (Schéma 148).

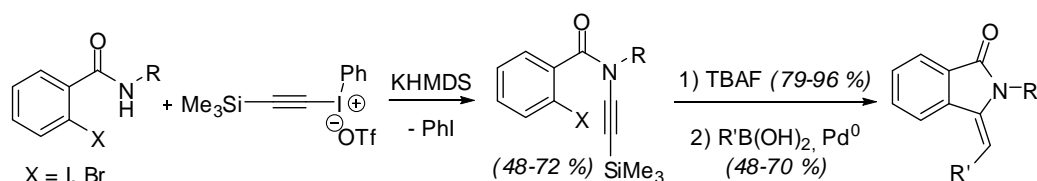


Schéma 148

Afin de tester le réactif **313**, il a fallu tout d'abord synthétiser l'amide de départ **334** (Schéma 149). Cette réaction a été effectuée dans des conditions classiques de couplage peptidique (EDC, DMAP) entre la benzylamine **333** et l'acide 2-iodobenzoïque **332** avec 41 % de rendement. Cet amide a ensuite été mis en présence du triflate d'alcynyl iodonium **313** et de KHMDS, en suivant les conditions décrites. Tous les essais menés pour parvenir à l'ynamide **335** sont restés infructueux, et les produits de départ ont pu être récupérés. Cette absence de réactivité surprenante ne peut être expliquée. Différents lots de KHMDS (à diverses concentrations) ont été employés mais le résultat est identique. L'une des hypothèses retenue est une très forte variation de la réactivité du triflate d'alcynyl iodonium substitué **313** par comparaison avec celui employé par le groupe de Cossy.

<sup>172</sup> S. Couty, B. Liégault, C. Meyer, J. Cossy, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2511-2514

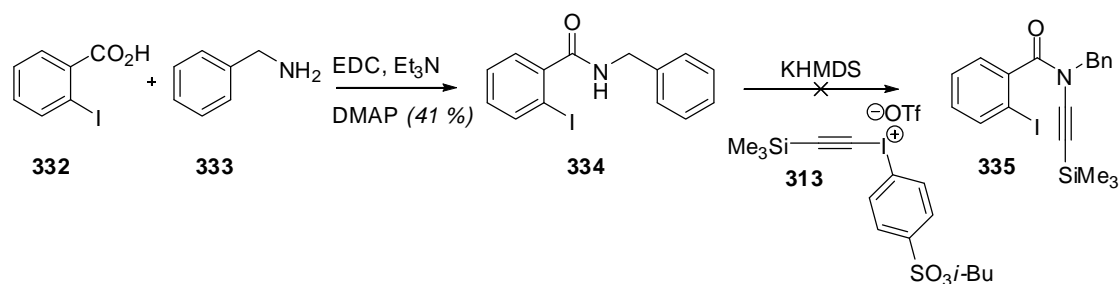


Schéma 149

## b) Alcynylation

Les études menées au sein du groupe Kirschning concernant la synthèse de *seco*-proansamytocine ou d'analogues ont montré la nécessité de l'introduction d'une chaîne alcynyle sur un cycle aromatique polysubstitué (Schéma 150).<sup>173</sup> Très peu de méthodes sont décrites pour réaliser cette transformation. Une réaction de couplage permet l'obtention du produit désiré en faisant intervenir une catalyse au palladium entre une espèce organométallique à base d'indium (préparé par transmétallation avec  $\text{InCl}_3$ ) et un bromure benzylique.<sup>174</sup> Nous nous sommes alors intéressés à développer la réaction entre un nucléophile benzylique et le triflate d'alcynyl iodonium.

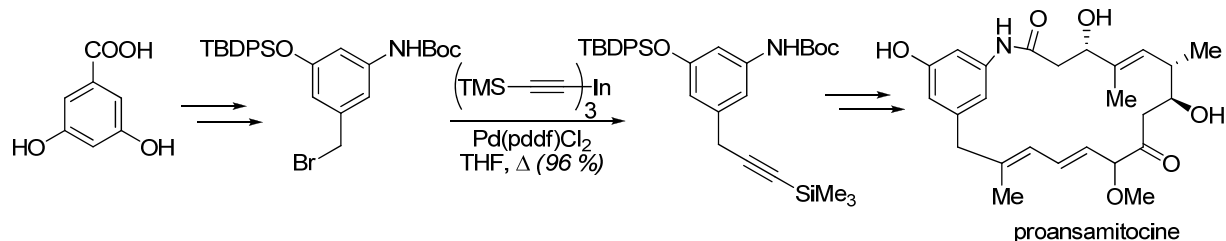


Schéma 150

La réaction avec le triflate d'alcynyl iodonium requiert l'utilisation d'un nucléophile mou. C'est pourquoi des composés organométalliques ont été choisis. Malheureusement, l'utilisation de benzylolithium **336a** ou de bromure de benzylmagnésium **336b** avec le triflate **313**, n'ont conduit qu'à la formation de diphenyléthane **338** issu d'un homo-couplage de Wurtz (Schéma 151).

<sup>173</sup> (a) T. Frenzel, M. Brünjes, M. Quitschalle, A. Kirschning, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 135-138. (b) A. Meyer, M. Brünjes, F. Taft, T. Frenzel, F. Sasse, A. Kirschning, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1489-1492.

<sup>174</sup> I. Pérez, J. Pérez Sestelo, L. A. Sarandeses, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4155-4160

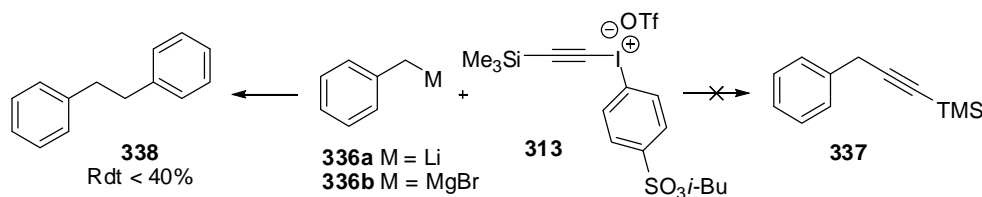


Schéma 151

Ces échecs nous ont incités à poursuivre l'extension de notre méthodologie avec un autre réactif hypervalent : l'iodosylarène et ses dérivés.

#### IV.4. Réactions avec l'iodosylbenzène-4-sulfonate d'iso-butyle

Dans un premier temps nous étudierons le bis(méthoxy)iodoarène **339** formé par dépolymérisation de l'iodosylarène **314** par l'anhydride triflique en milieu méthanolique.

##### a) Contraction de glycols

Les pyrénolides sont des métabolites de la moisissure *Pyrenophora teres*. Cette famille comporte 3 membres (A-C) possédant une structure de décanolide et qui présentent des activités antifongiques. Le quatrième membre (pyrénolide D) possède quant à lui une structure spiro- $\gamma$ -lactone tricyclique. Cette différence structurale importante induit également des propriétés biologiques très différentes. Ce pyrénolide D ne montre pas d'activité antifongique, mais est fortement cytotoxique en particulier sur la souche de cellules cancéreuses HL-60. En 2001, Gin *et coll.* ont réalisé la synthèse du (+)-pyrénolide D *via* une contraction de cycle du 6-déoxy-D-gulal (Schéma 152).<sup>175</sup>

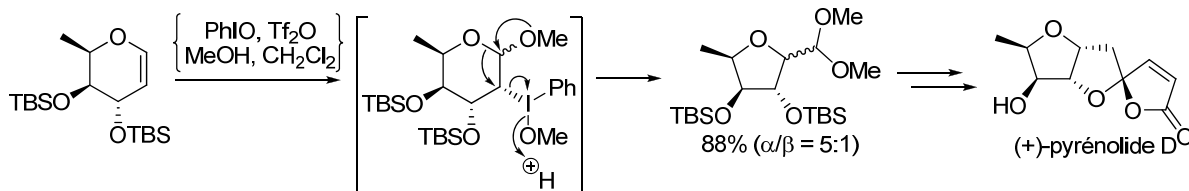


Schéma 152

Ne disposant pas du 6-déoxy-D-gulal utilisé par l'équipe de Gin (et sa préparation nécessitant 5 étapes à partir du tri-*O*-acétyl-D-galactal) cette transformation a été tentée avec le

<sup>175</sup> K. M. Engstrom, M. R. Mendoza, M. Navarro-Villalobos, D. Y. Gin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1128-1130



L-rhamnne **322** pour laquelle diffère seulement l'orientation du méthyle en C-5. L'iodosylarène **314** est activé par l'anhydride triflique dans le dichlorométhane. Après 15 min, le mélange est concentré, puis dilué à nouveau dans le méthanol. Il se forme alors probablement le bis(méthoxy)arène **339**. Le glycal est alors ajouté. Malheureusement, dans ce cas, seule une faible quantité du furane **340** est obtenue. Il y a 2 hypothèses qui peuvent expliquer ce résultat décevant. La première serait liée à une réactivité (très) différente du composé hypervalent substitué par la fonction sulfonate. L'autre hypothèse serait due à la configuration du méthyle en C-5 qui pourrait générer des interactions défavorables lors du processus de contraction. L'utilisation de l'iodosylbenzène non substitué qui aurait pu permettre de trancher en faveur de l'une ou l'autre hypothèse, n'a pas été effectuée faute de temps.

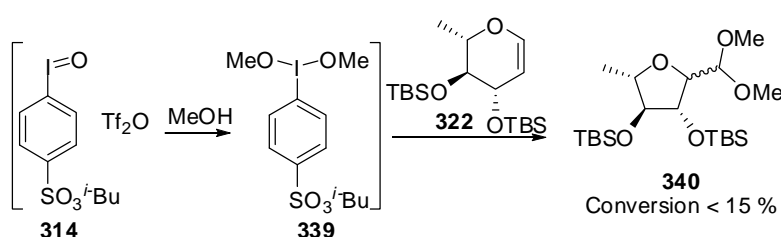


Schéma 153

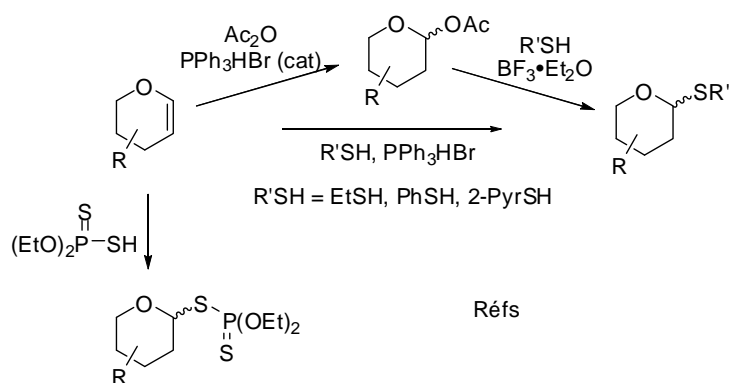
Ce travail de thèse était initialement lié au développement de nouvelles conditions de glycosylation ainsi qu'à leur utilisation avec des décanolides naturels disponibles (décastrictines D et B). Dans cette optique, la mise au point des conditions nécessaires à cette transformation, en utilisant les nouveaux composés de l'iode hypervalent à tag sulfonate, a naturellement constitué une part importante de cette étude.

## b) Glycosylations

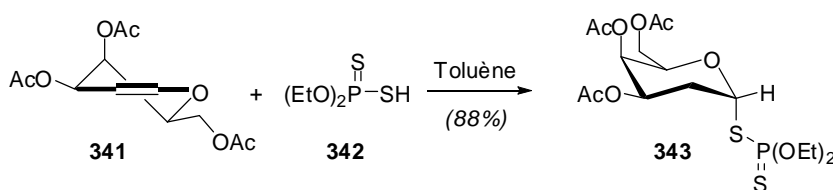
Les thioglycosides sont préparés à partir des glycols correspondant, largement disponibles au laboratoire. De nombreux donneurs de glycosyle non commerciaux étaient alors facilement accessibles. Généralement, ces donneurs sont conservés sous forme de glycal, ce qui permet une plus grande diversité de fonctionnalisation de la position anomérique ainsi qu'un large éventail de conditions de glycosylation. Nous verrons par la suite que l'utilisation de l'iode hypervalent en glycosylation requiert l'utilisation de thioglycosides, nous allons donc commencer par détailler leur synthèse, puis dans un deuxième temps, celle des accepteurs.

- **Synthèse des thioglycosides**

A partir d'un glycal, divers thioglycosides peuvent être préparés (Schéma 154). Les plus utilisés (thioéthyle, thiophényle ou thiopyridyle) peuvent être préparés en 1 ou 2 étapes. La méthode directe nécessite l'utilisation d'une quantité au moins stœchiométrique de bromhydrate de triphénylphosphine avec le thiol. L'utilisation de nucléophiles oxygénés permet de réduire la quantité de  $\text{PPh}_3 \cdot \text{HBr}$ . Cependant, une étape de transacétalisation (en présence d'acide de Lewis) est alors nécessaire pour obtenir le thioglycoside souhaité. Cette dernière méthode est donc plus avantageuse que la méthode directe lors de synthèse à grande échelle. En 1983, Michalska et Borowiecka décrivent l'utilisation d'un nouveau type de glycoside porteur d'une fonction dithiophosphate.<sup>176</sup> Quelques années plus tard, Thiem *et al.* décrivent une méthode permettant un accès rapide à des 2-déoxyglycosides dithiophosphorylés par simple addition du diethyldithiophosphate **366** sur le glycal.<sup>177</sup>



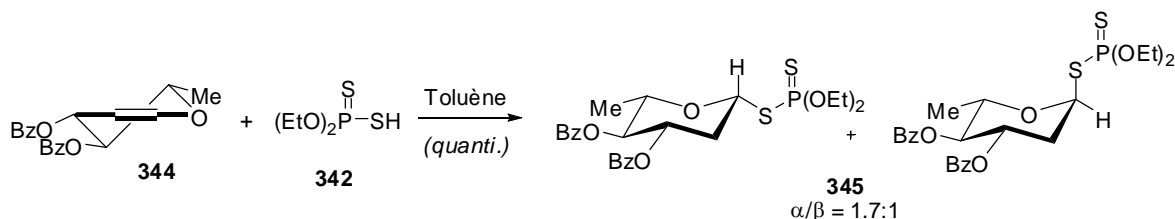
Suivant cette méthode, nous avons pu préparer le 3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-déoxy-1-*S*-(diethoxyphosphorothioyl)-1-thio- $\alpha$ -D-*lyxo*-hexopyranose **343** avec 88% de rendement sous la forme du seul anomère  $\alpha$ , ce qui prouve la haute sélectivité d'approche sur la face la moins encombrée (Schéma 155).



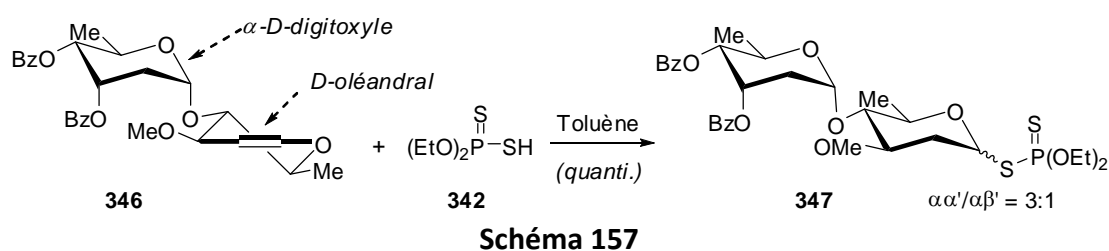
<sup>176</sup> M. Michalska, J. Borowiecka, *J. Carbohydr. Chem.* **1983**, 2, 99-103

<sup>177</sup> L. Laupichler, H. Sajus, J. Thiem, *Synthesis* **1992**, 1133-1136

Le rhamnol **344** protégé sous forme de benzoate a également subi cette addition et le thioglycoside souhaité **345** a été isolé de façon quantitative (Schéma 156). Cependant, l'approche faciale est beaucoup moins sélective sur ce substrat ( $\alpha/\beta = 1,7 : 1$ ). En effet, les 3 substituants du cycle sont dans des conformations équatoriales, ce qui implique que les faces *Re* et *Si* ont un environnement stérique semblable, donc que l'addition peut avoir lieu indifféremment d'un côté ou de l'autre. La sélectivité observée peut alors être expliquée par des effets électroniques.



Enfin, le dernier thioglycoside a été préparé à partir d'un glycal très élaboré. Le disaccharide **346** a été isolé par Eike Kunst en tant que sous-produit lors de la synthèse de la chaîne oligosaccharidique de la versipelostatine.<sup>178</sup> Ce glycal a permis d'obtenir le thioglycoside **347** souhaité, dans les conditions classiques, de façon quantitative (Schéma 157). Dans ce cas également la sélectivité n'est pas totale ( $\alpha\alpha'/\alpha\beta' = 3 : 1$ ). Comme précédemment, la conformation équatoriale des 3 substituants du cycle oléandral implique une approche guidée par des effets électroniques. Cependant, la présence du cycle  $\alpha$ -digitoxyle doit partiellement encombrer la face *Re* et ainsi augmenter la sélectivité en faveur de l'anomère  $\alpha$ .



- **Synthèse des aglycones**

Le but étant de développer une méthode de glycosylation, les premiers essais ont été menés en utilisant des accepteurs de glycosyle simples (alcool benzylique) ou facilement accessibles (diacétone-D-glucose). Cette méthode de glycosylation devait être ensuite appliquée à

<sup>178</sup> E. Kunst, A. Kirschning, *Synthesis* **2006**, 2397-2403

la glycosylation de décanolides (poly)hydroxylés naturels : décarestrictines B et D. Ces substrats ayant une très haute valeur, il était préférable de commencer l'étude sur un modèle. La décarestrictine D comporte une double liaison de configuration (*E*) ainsi que de fonctions hydroxyle en position allylique (Figure 32). Or, il est connu que les dérivés hypervalents de l'iode peuvent facilement conduire à des réactions d'addition sur des doubles liaisons. Le modèle nécessaire devait alors posséder le même motif : double liaison et 2 fonctions hydroxyles. Ne disposant pas du (*E*)-butènediol qui aurait été le modèle le plus simple mimant parfaitement la décarestrictine D, nous nous sommes tournés vers le (*Z*)-butène-1,4-diol **348**.

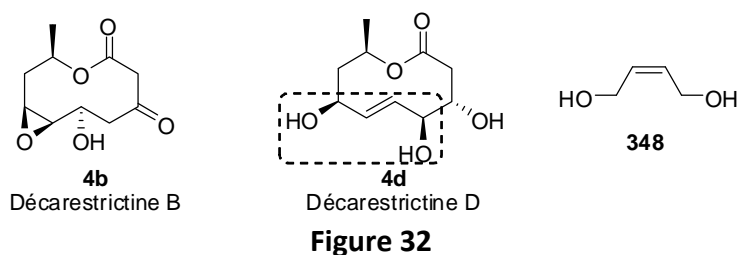


Figure 32

La mono-protection de ce substrat a alors été envisagée sous forme d'éther silylé ou d'acétate. Dans des conditions classiques de monoprotection, les produits attendus ont été isolés avec 32 % de rendement pour l'acétate **349** et 40 % pour l'éther de *t*-butyldiméthylsilyle **350** (ces faibles rendements peuvent s'expliquer par l'obtention d'un mélange de produit désiré, de produit diprotégé, et de produit de départ). Malheureusement, le groupement silylé de l'éther **350** a une forte aptitude à la migration, et ce de façon intermoléculaire. En effet, après quelques jours de stockage, on peut observer l'apparition du produit disilylé **351** ainsi que du diol **348** (Schéma 158).

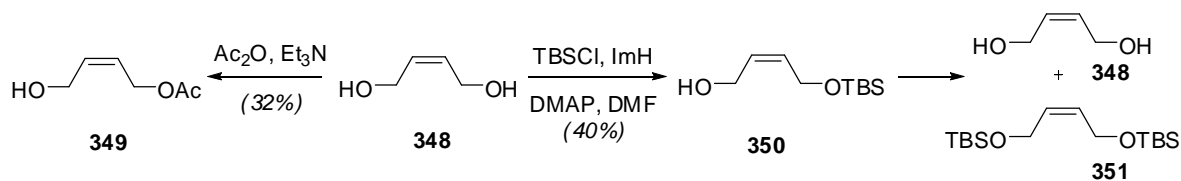


Schéma 158

La décarestrictine D est un décanolide polyhydroxylé. Il est donc nécessaire de pouvoir protéger sélectivement chacune des 3 fonctions alcool. Lors de son travail de thèse J. Jaunzems a développé une stratégie de protection basée sur la différence de réactivité des 3 fonctions hydroxyle.<sup>179</sup> Des échantillons de 3,4-di-*O*-acétoxy- et 4,7-di-*O*-TBS-décarestrictine D (**352** et **353**) étaient donc accessibles au laboratoire.

<sup>179</sup> J. Jaunzems, *Dissertation*, Hannover, 2003

La décarestrictine B **4b** ne possédant qu'une seule fonction hydroxyle pouvait être employée sans modification. La Figure 33 présente les différents 9-décanolides utilisés comme aglycones dans notre étude.

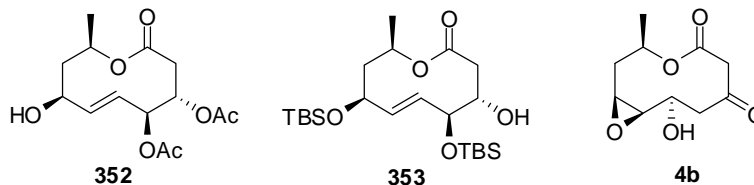


Figure 33

- **Réaction de glycosylation**

Les thioglycosides peuvent être activés par des réactifs électrophiles (sels mercuriques<sup>180a</sup>, NBS<sup>180b</sup>, DMTST<sup>180c</sup>, IDC<sup>180d</sup>, NIS/TfOH<sup>180e</sup>, halogénates supportés<sup>180f</sup>, ...) pour conduire à des glycosides en présence de nucléophiles (Schéma 159). Ceux-ci sont obtenus de façon peu sélective suite à un passage par un intermédiaire oxonium. Selon la nature de l'électrophile utilisé, ainsi que la nature du groupement R, le sulfonium peut être stabilisé, et ainsi conduire au *O*-glycoside de façon contrôlée par un processus S<sub>N</sub>2.

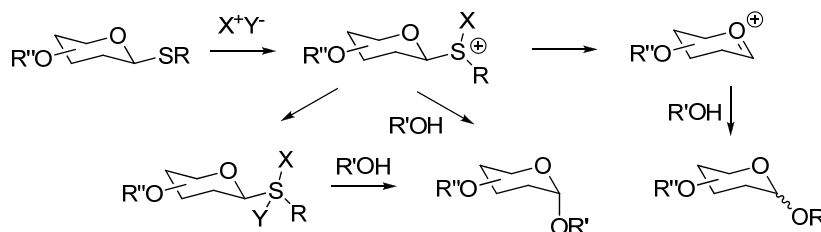


Schéma 159

Les dérivés hypervalents de l'iode sont connus pour être des composés thiophiles et peuvent donc permettre l'activation des thioglycosides. Ce principe a été utilisé pour la première fois par le groupe de Kusumoto en 1992.<sup>113a</sup> Divers méthyl- $\alpha$ -thioglycosides ont pu être activés par un mélange stœchiométrique d'iodosylbenzène et d'anhydride triflique et donner lieu aux composés glycoconjugués correspondants avec de très bons rendements (> 78 %) et souvent de

<sup>180</sup> (a) R. Ferrier, R. Hay, N. Vethaviyasar, *Carbohydr. Res.* **1973**, *27*, 55-61. (b) K. C. Nicolaou, S. P. Seitz, D. P. Papahatjis, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2430-2434. (c) F. Anderson, P. Fúgedi, P. Garegg, M. Nashed, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3919-3922. (d) G. H. Veenemann, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 275-278. (e) G. H. Veenemann, S. H. van Leeuwen, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1331-1334. (f) A. Kirschning, E. Kunst, M. Ries, L. Rose, A. Schönberger, R. Wartchow, *ARKIVOC* **2003** (vi) 145-163.

très bonnes sélectivités en faveur de l'anomère  $\beta$ . Par la suite, Fukase *et al.* ont étudié l'influence sur la réactivité, de l'activateur utilisé (Schéma 160).<sup>113b</sup>

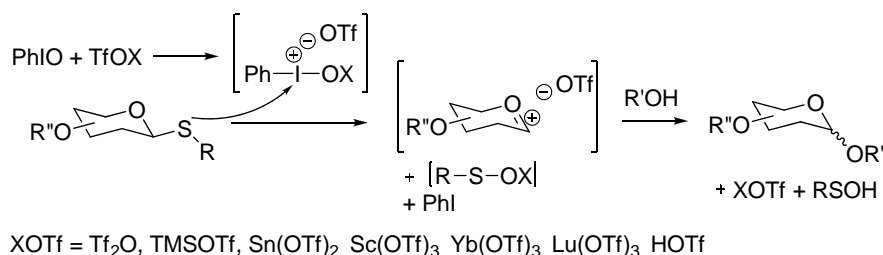


Schéma 160

D'autres réactifs hypervalents (BAIB et HTI) ont été testés vis-à-vis de phényl et *i*-butyl thioglycosides par le groupe de Zhao.<sup>181</sup> Dans ce travail, les accepteurs sont utilisés comme solvant (méthanol, éthanol et *iso*-propanol). Les rendements obtenus sont bons (76-92 %) avec une très bonne sélectivité  $\beta$  (> 7 : 1 lors de l'utilisation du BAIB) provenant d'un mécanisme S<sub>N</sub>2. La sélectivité observée est (très) supérieure à celle obtenue par l'utilisation de NBS.

Le groupe de Fukase et Kusumoto a également étudié l'utilisation de NBS pour les réactions de glycosylation.<sup>182</sup> Ils se sont particulièrement intéressés à l'ajout de sels (triflate de biphenyliodonium ou triflate de tétrabutylammonium) permettant l'augmentation de la vitesse de la réaction, toujours en faveur d'une sélectivité  $\beta$ .

Fort de ces exemples, l'utilisation de l'iodosylbenzène sulfonaté **314**, pour des réactions de glycosylation, paraissait appropriée. Cette substitution permettant de retirer aisément l'un des sous-produits de la réaction, elle n'a d'intérêt que si tout le processus de traitement et de purification est limité au maximum. Lors de la réaction, divers sous-produits sont générés (Schéma 161). On retrouve donc l'iodobenzènesulfonate, mais aussi de l'acide triflique ainsi que des dérivés soufrés pouvant être présents sous diverses formes : disulfure, sulfoxydes, sulfones, ... Les traces acides peuvent facilement être neutralisées par ajout d'une simple résine faiblement basique type Amberlyst A-21 (diméthylamine). Les disulfures générés par l'emploi de phényl thioglycosides peuvent être efficacement écarté par une résine à fonctionnalité borohydrure dans l'*iso*-propanol.<sup>183</sup>

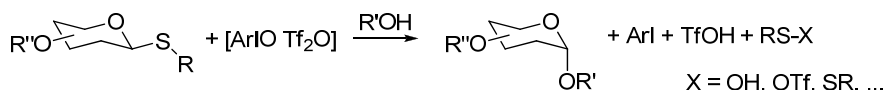


Schéma 161

<sup>181</sup> L. Sun, P. Li, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7147-7150

<sup>182</sup> K. Fukase, A. Hasuoka, I. Kinoshita, Y. Aoki, S. Kusumoto, *Tetrahedron* **1995**, 51, 4923-4932

<sup>183</sup> A. Kirschning, *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 508-511

On peut alors envisager la séquence de traitement suivante : neutralisation des traces acides par l'Amberlyst A-21, réduction et immobilisation du disulfure de diphenyle par la résine borohydrure (utilisable dans le cas de phényl thioglycosides) et finalement *scavenging* des sous-produits iodés par réaction avec la résine azoture sous irradiation micro-ondes (Schéma 162).

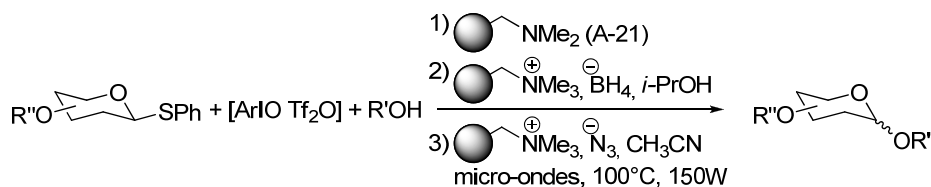


Schéma 162

En présence d'une quantité stœchiométrique d'anhydride triflique, l'iodosylarène est supposé se dimériser pour former un complexe  $\mu$ -oxo ponté (Schéma 133). C'est donc ce réactif qui, une fois préformé, est ajouté à un mélange de thioglycoside et d'accepteur de glycosyle. Aucune preuve formelle n'ayant été établie quant à la formation de ce complexe  $\mu$ -oxo, il est possible que d'autres espèces hypervalentes puissent également activer le thioglycoside.

Nos premiers essais de glycosylation utilisant ce concept de purification ont été réalisés sur des substrats simples (donneurs et accepteurs de glycosyle) pour permettre l'optimisation de réactions. Dans ce cas, le phényl thio-L-rhamnoside **354** (mélange d'anomères  $\alpha$  et  $\beta$  3 : 1) a été activé par addition d'une solution du réactif de Zefirov **315** (préformé par un mélange stœchiométrique entre l'iodosylarène **314** et l'anhydride triflique). Cette activation a lieu en quelques minutes à  $-78^\circ\text{C}$  et conduit vraisemblablement à un ion oxonium qui réagit alors avec l'accepteur présent (alcool benzylique ou diacétone-D-glucose). Les *O*-glycosides obtenus, en quelques heures à  $-78^\circ\text{C}$ , peuvent alors subir la séquence de purification et sont isolés avec de bons rendements (Schéma 163).

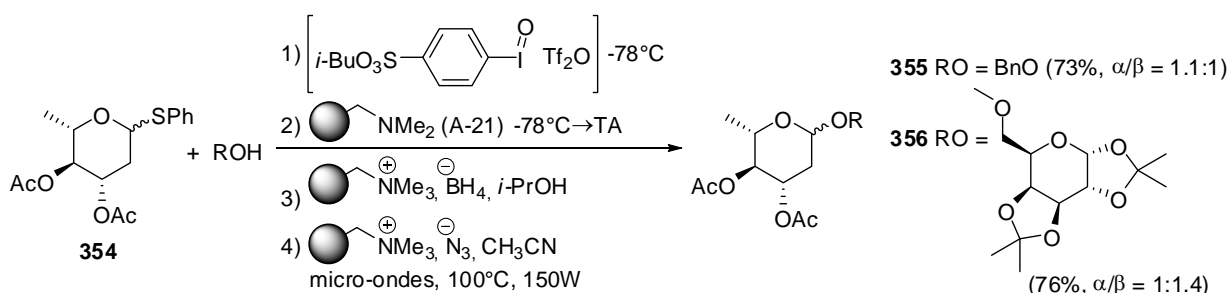


Schéma 163

Les étapes de purification sont très efficaces comme le montre la Figure 34. Le spectre RMN (a) correspond à un agrandissement, principalement dans la zone aromatique, du mélange brut après réaction et neutralisation par l'Amberlyst A-21. Outre les signaux du benzyl glycoside, on peut y voir les signaux caractéristiques de l'iodoarène ( $\alpha$ ) ainsi que ceux du disulfure de diphenyle (§). Après réaction de ce mélange brut avec la résine borohydrure dans l'*iso*-propanol pendant 12h, les signaux du disulfure ont totalement disparu (Figure 34, spectre b). Enfin, l'immobilisation de l'iodoarène sous irradiation micro-ondes est également totale et le benzyl glycoside est obtenu libre de tout sous-produit (Figure 34, spectre c).

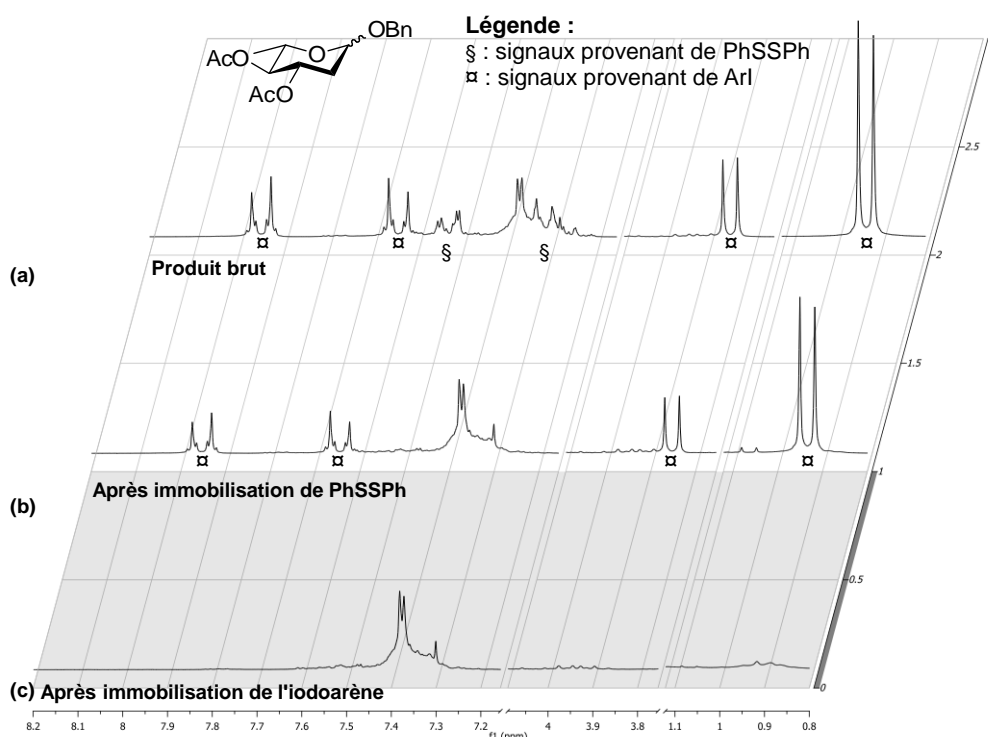
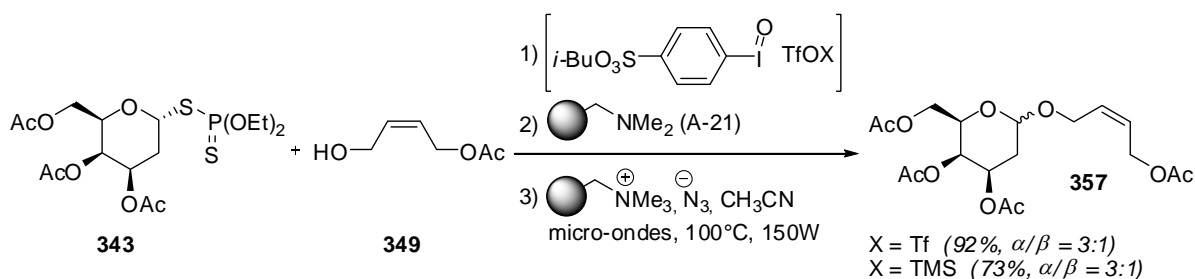


Figure 34

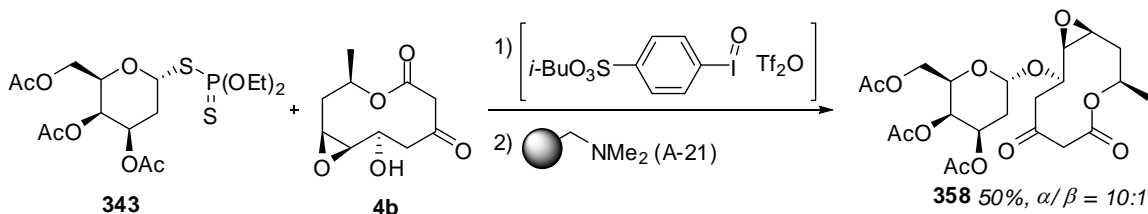
Sur la base de ces résultats encourageants, le butènediol monoacétylé a alors été utilisé comme accepteur, dans ces conditions, pour mimer la décastrictine D. Dans ce cas, l'utilisation du dithiophosphate de galactosyle **343** ne requiert pas l'utilisation de la résine borohydrure et permet donc un processus de purification plus rapide. En effet, le diéthylthiophosphate généré, faiblement acide, doit être immobilisé lors de la neutralisation avec l'Amberlyst A-21. Le glycoside attendu a été obtenu avec un rendement de 92% simplement après neutralisation et *scavenging* de l'iodure d'aryle (Schéma 164). L'utilisation de TMSOTf (2 éq.) à la place de l'anhydride triflique pour former l'espèce activante, s'est montrée moins efficace (seulement 73% de rendement). Ces expériences montrent que le dérivé hypervalent dérivé de l'iodosylarène (analogue au réactif de Zefirov, ou autre) est spécifique de l'activation du thioéther. En effet, aucun produit issu d'une addition sur la double liaison n'a été observé. Partant d'un thio glycoside de configuration  $\alpha$ , le *O*-glycoside obtenu sous forme d'un mélange d'anomères  $\alpha/\beta$



(dans un rapport 3 : 1 respectivement) nous donne des informations sur le mécanisme de la réaction. Quel que soit le réactif activant utilisé (iodosylarène avec anhydride triflique ou TMSOTf), la même sélectivité est observée, ce qui laisse à penser qu'un même intermédiaire se forme dans les 2 cas. Il est fort probable que cet intermédiaire soit un ion oxonium obtenu rapidement après l'activation. L'attaque du nucléophile aurait alors lieu sur la face la plus dégagée de cet ion ce qui expliquerait la formation majoritaire de l'anomère  $\alpha$  (donc globalement avec rétention majoritaire de la configuration).



Cette réaction de glycosylation ayant été validée sur un modèle simplifié, des substrats plus complexes ont alors été engagés dans le même type de réaction. Dans un premier temps, ce dithiophosphate de galactosyle a servi de donneur de glycosyle à la décarestrictine B (Schéma 165). Dans ce cas, afin d'éviter l'ouverture de l'époxyde lors de l'étape d'immobilisation de l'iodoarène, seul un traitement basique a été effectuée à la fin de la réaction. Après purification classique (chromatographie sur gel de silice), la décarestrictine B glycosylée a été obtenue avec 50 % de rendement et une très bonne sélectivité de 10 : 1 en faveur de l'anomère  $\alpha$ . Cette sélectivité est surprenante, en particulier parce que le donneur de glycosyle est un 2-déoxysucre. La participation du groupement en position C-2 (taille, configuration spatiale) permettant de contrôler l'approche (assistance anchimérique) ne peut ici avoir lieu. Selon le mécanisme envisagé ci-dessus (passage par un intermédiaire oxonium) cette sélectivité ne peut s'expliquer que par des effets stériques et/ou électroniques importants.



Il existe déjà des précédents pour la glycosylation de la décastrictine B.<sup>184</sup> Des dérivés du rhamnose ont été transférés par l'intermédiaire de 2-déoxy-2-phénylsélénoglycosylacétates avec activation par TMSOTf. Cette méthode, bien que sélective nécessite l'utilisation de sels toxiques ainsi qu'une étape supplémentaire pour éliminer le sélénium. Une autre méthode utilisant le bromhydrate de triphénylphosphine a également été tentée sur un glycal disaccharidique avec également de bonnes sélectivités (Schéma 166).

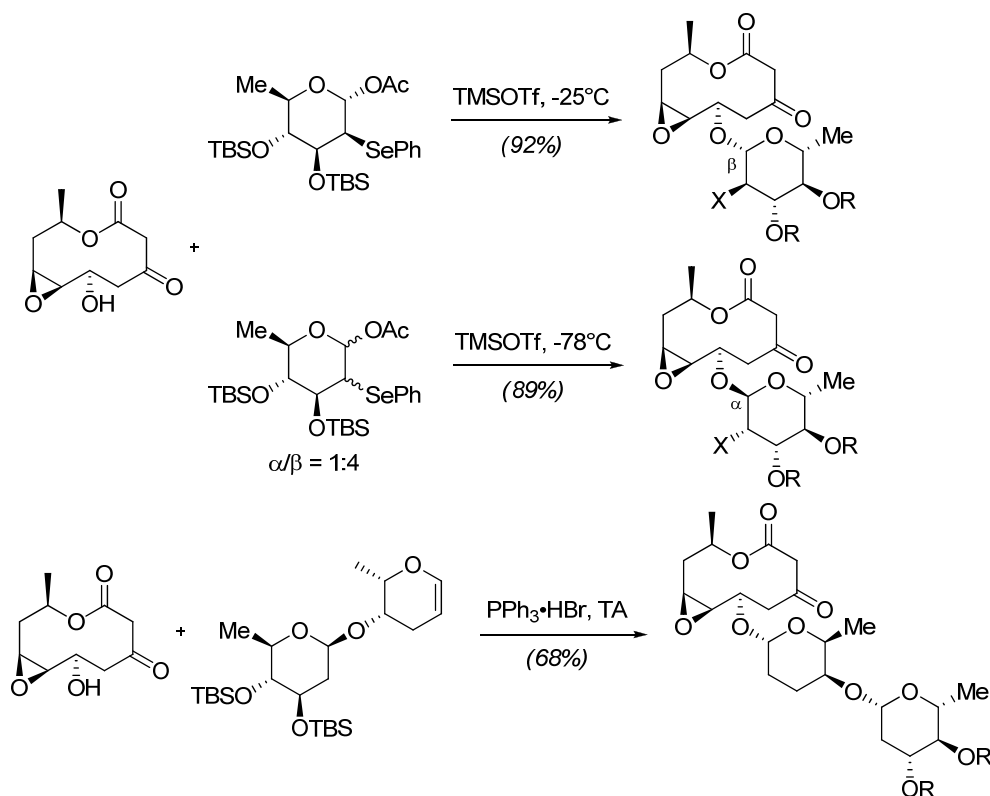
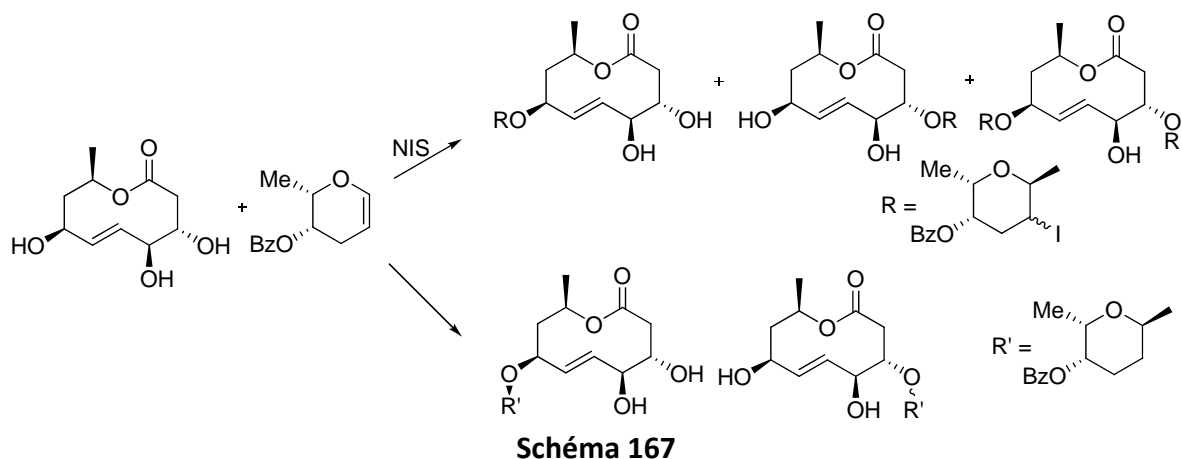


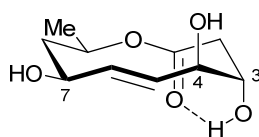
Schéma 166

Lors de ce travail, Dräger a également été amené à glycosyler la décastrictine D avec les 3 fonctions alcools libres (Schéma 167). Selon l'agent activateur employé, un mélange de différents *O*-glycosides en position C-3, C-4 ou C-7 a été obtenu. Avec NIS, les positions C-3 et C-7 sont les plus glycosylées (45% pour C-7 et 28% pour C-3) et obtenus avec une configuration  $\alpha$ . Dans ce cas, la position C-4 n'a pas été glycosylée et les autres produits correspondent à des bis-glycosides sur les positions C-3 et C-7. En revanche, l'utilisation de  $\text{PPh}_3\cdot\text{HBr}$  conduit à un mélange de glycosides sur les positions C-7 (63 %, anomère  $\alpha$ ) ou C-4 (37% sous la forme d'un mélange  $\alpha/\beta = 1 : 2$ ).

<sup>184</sup> (a) G. Dräger, Dissertation, *Clausthal-Zellerfeld*, 1997. (b) G. Dräger, A. Garming, C. Maul, M. Noltemeyer, R. Thiericke, M. Zerlin, A. Kirschning, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1324-1333.

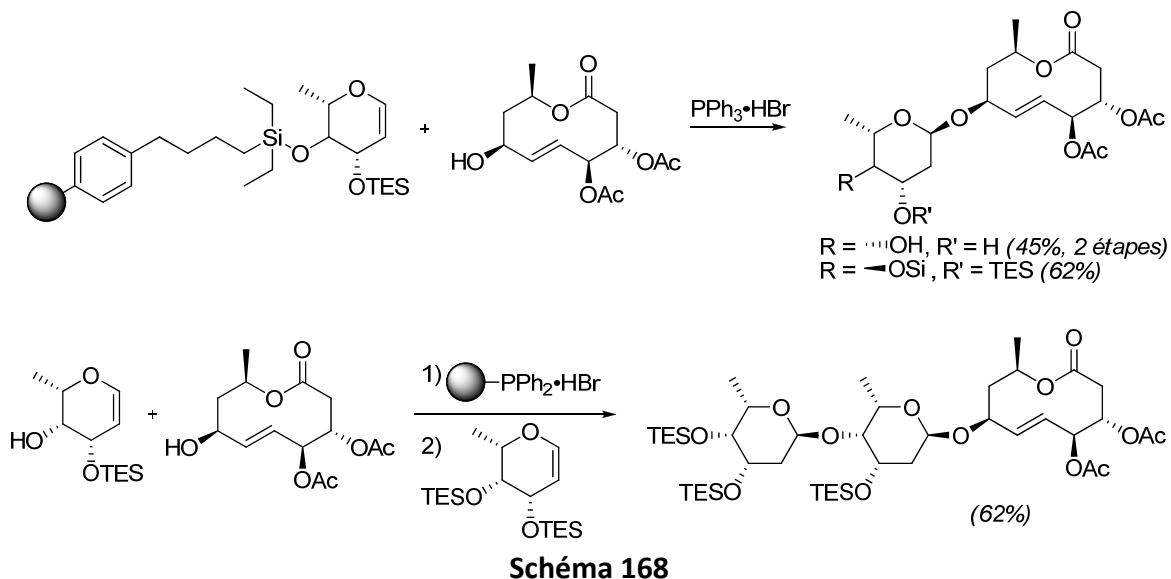


En corrélation avec les études RMN menées, ces résultats ont alors permis de déduire la conformation préférentielle adoptée par le décanolide, ainsi que l'ordre de réactivité des différents hydroxyles (Figure 35). Celui en position C-7 (position équatoriale et allylique) est le plus réactif. Bien qu'également en position allylique, l'alcool en position 4 est moins réactif du fait de sa position axiale. Enfin, l'hydroxyle en position 3 est engagé dans une liaison H avec le carbonyle de l'ester ce qui le rend également moins réactif que l'alcool en C-7.

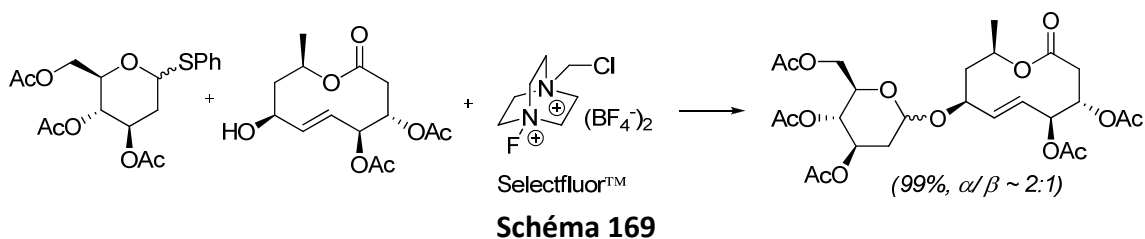


**Figure 35**

D'autres exemples de décastrictine D glycosylée en position 7 ont été réalisés au laboratoire.<sup>179</sup> Les premiers exemples reposent sur l'introduction du glycoside sous forme de glycal par l'utilisation de polymères (Schéma 168). Dans le premier exemple, c'est le glycal (L-fucal ou L-rhamnol) qui est supporté sur une résine polystyrène silylée (PS-DES), et l'activation de fait par le bromhydrate de triphénylphosphine. Dans le deuxième exemple c'est l'activateur ( $\text{PPh}_3 \cdot \text{HBr}$ ) qui est supporté sur une résine polystyrène.

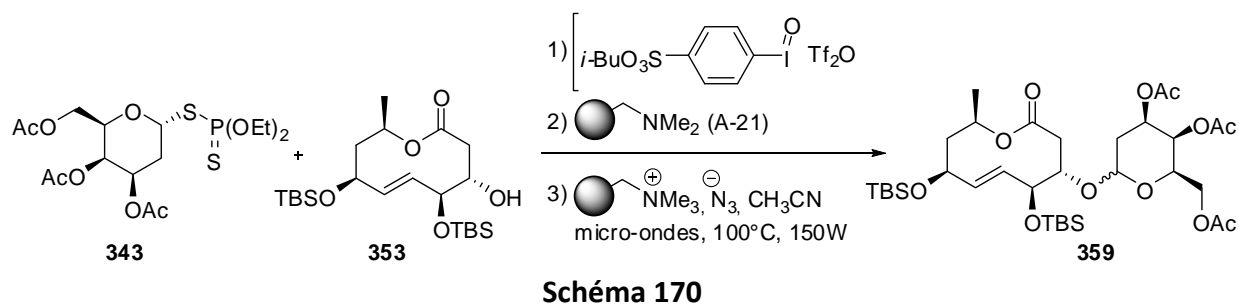


Le dernier exemple fait intervenir une activation d'un phenyl thioglycoside par un électrophile inhabituel : le Selectfluor™ dont l'utilisation a été décrite par Wong (Schéma 169).<sup>185</sup>

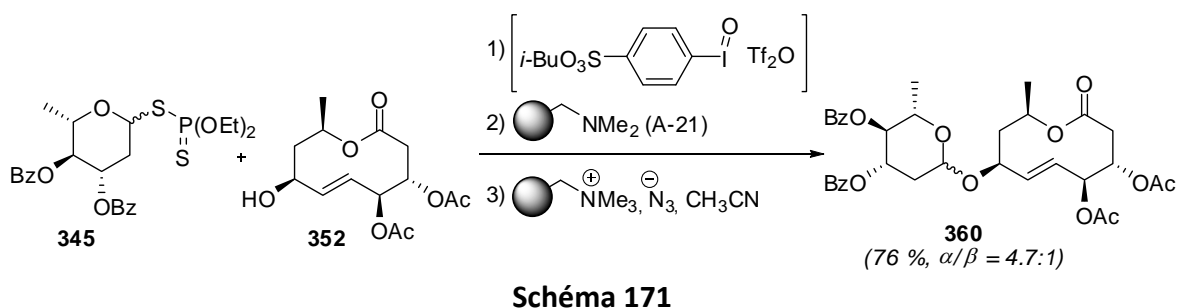


Nous avons alors également été menés à glycosyler la décacrestictine D, en position 3, en utilisant les conditions mises au point précédemment, et en appliquant le processus de purification par immobilisation (Schéma 170). La conversion observée (72%) est en accord avec la faible réactivité de cette position. Le glycoside désiré a cependant été isolé avec 41 % de rendement avec une légère sélectivité en faveur de l'anomère  $\beta$  ( $\alpha/\beta = 1 : 1,6$ ). Il a également été observé des produits issus d'une désilylation certainement due à l'acide triflique libéré lors de la réaction.

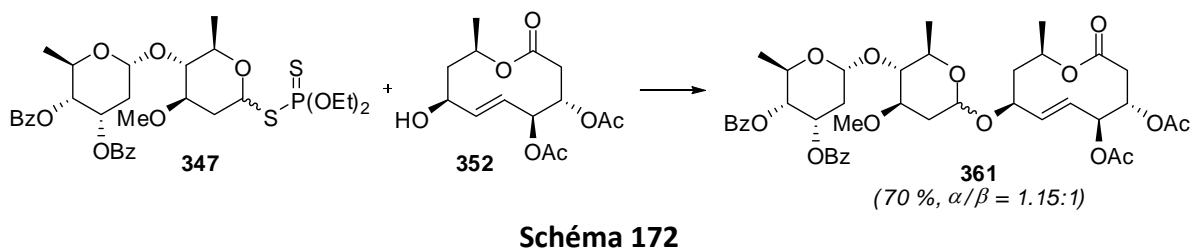
<sup>185</sup> S. P. Vincent, M. D. Burkart, C.-Y. Tsai, Z. Zhang, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5264-5279



Finalement, c'est sur la position la plus réactive (position 7) que les derniers exemples ont été réalisés. Tout d'abord nous avons utilisé un dérivé du L-rhamnose, qui a conduit au composé glycoconjugué avec un bon rendement (Schéma 171).



Enfin, c'est un disaccharide complexe qui a été soumis à ces conditions de glycosylation (Schéma 172). Le composé **361**, présentant une structure très élaborée, a été isolé avec un bon rendement. De plus, la présence du lien saccharidique est entièrement compatible avec ces conditions réactionnelles.



Cette méthode de glycosylation s'est donc montrée efficace même sur des substrats complexes tels que les décarestrictines B et D (possédant un époxyde ou une insaturation) et est également compatible avec l'utilisation de disaccharides. Le processus de purification par immobilisation des sous-produits de réaction, est également compatible avec de telles structures complexes, et a montré dans ces 3 cas un potentiel synthétique important.

## V. Conclusion et perspectives

Lors de cette étude, nous avons pu développer une méthodologie facilitant l'élimination des sous-produits associés à l'utilisation de composés à base d'iode hypervalent. Pour cela nous avons donc synthétisé de nouveaux composés hypervalents porteurs d'un groupement ester sulfonique. Cette fonctionnalité permet l'immobilisation des produits d'évolution. En effet, cet ester sulfonique peut être transformé en ion sulfonate par substitution nucléophile avec une résine azoture, formant un azoture volatil et l'ion sulfonate formé va alors être immobilisé sur la résine. Pour développer ce principe les conditions de formation des composés hypervalents à *tag* ester sulfonique ont été optimisées. Ensuite lors de l'étape de *scavenging* des sous-produits, l'utilisation d'irradiation micro-ondes a permis une diminution importante du temps de réaction, facilitant ainsi le processus.

Divers composés hypervalents porteurs de ce groupement sulfonate ont ainsi été préparés et nous nous sommes alors intéressés à l'application de cette méthodologie à diverses transformations. Nous avons alors pu mettre en évidence quelques limitations, notamment lorsque la molécule possède des sites électrophiles réactifs (énone ou tosylate par exemple). Ces réactifs originaux ont néanmoins été appliqués avec succès à diverses réactions, et ont montré parfois une légère différence de réactivité avec les produits de référence. Parmi les transformations étudiées, nous avons appliqué ces réactifs à base d'iode hypervalent dans des réactions de glycosylation. Les thioglycosides ont alors été activés efficacement et rapidement, même à basse température. L'utilisation fructueuse de donneurs de glycosyles disaccharidiques ou d'accepteurs de glycosyles telles que les décarestrictines B et D dans cette séquence a été l'aboutissement de ce travail. Cela a notamment permis de déterminer la tolérance de certains groupements fonctionnels dans ces conditions réactionnelles.

A titre de future application, on peut envisager l'utilisation de tels réactifs pour l'ouverture oxydante du bicyclic hémiacétalique précurseur des herbarumines et décarestrictines. On peut également penser à obtenir d'autres molécules hybrides par glycosylation des herbarumines et/ou décarestrictines synthétiques, toujours en utilisant cette méthode.

L'utilisation des composés hypervalents à *tag* sulfonate peut également faire l'objet d'autres transformations dans le but d'en déterminer les limites. L'un des aspects importants de cette méthodologie non abordés dans ce travail de 18 mois, est le recyclage. On pourrait envisager de recycler séparément la résine et le composé iodé après l'avoir « dégreffé » en milieu acide. Quelques composés hypervalents intéressants n'ont pas pu être préparés, notamment le dérivé bis(trifluoroacétoxy). Pour cela, on pourrait envisager de le préparer par dépolymérisation du dérivé iodosyl en milieu trifluoroacétique.

Enfin, ce procédé pourrait connaître des applications industrielles potentielles. On peut en effet imaginer l'utilisation de cette résine dans des micro-réacteurs à flux continu (type PASS-Flow<sup>TM</sup>). D'une manière générale, dans cette technique, le substrat est pompé à travers

une colonne remplie d'une résine fonctionnalisée. La réaction se fait alors au contact de cette résine. L'avantage de cette technique est une transposition potentiellement aisée entre le laboratoire et l'échelle industrielle.

## **Conclusion générale**





## Conclusion générale

Au cours de ce travail en co-tutelle, nous avons été amenés à développer de nouveaux synthons et de nouveaux outils de synthèse pour la préparation de nouveaux composés hybrides macrolactone hydroxylée-sucre.

La première partie de ce travail a porté sur le développement d'une stratégie originale d'accès à des macrolactones à 10 chaînons (poly)hydroxylées, à partir de dérivés bicycliques obtenus par hétérocycloaddition à demande électronique inverse. La recherche d'un diastéréocontrôle *endo* et facial élevé lors de l'étape d'hétérocycloaddition a nécessité le développement de nouveaux hétérodiènes et d'un diénophile chiral inédit. Les adduits alors obtenus ont montré une réactivité particulière qui pourra être étudiée et valorisée lors de travaux complémentaires. Bien que présentant un potentiel synthétique intéressant, ces hétérodiènes C-silylé ou halogéné n'ont pas conduit aux résultats attendus pour ce qui concerne la synthèse des hétéroadduits bicycliques. Cependant, la méthodologie développée, permettant la création contrôlée de 5 centres stéréogènes contigus, a abouti à la synthèse asymétrique d'un précurseur avancé de l'herbarumine I. L'étude de la synthèse totale de cette macrolactone à 10 chaînons a permis de valider certaines étapes clé et de mettre en évidence les limitations liées à la stratégie de synthèse envisagée. Toutefois, les essais réalisés ont mis en évidence de nombreuses possibilités de fonctionnalisation de la macrolactone à partir des produits de cycloaddition. Par ailleurs, en marge du projet synthétique, une ouverture prometteuse vers une nouvelle méthode d'annélation de Robinson asymétrique a été identifiée.

Dans la seconde partie de ce travail, l'objectif poursuivi a été la synthèse de nouveaux composés à base d'iode hypervalent. Ceux-ci peuvent être employés pour la fragmentation de bicyclics hémiacétaliques, pouvant alors conduire à la formation de macrolactones. Les nouveaux réactifs développés ainsi que leurs sous-produits de réaction, porteurs d'une fonction sulfonate d'alkyle, peuvent être aisément immobilisés sur résine échangeuse d'ions, par substitution nucléophile. L'activation micro-ondes, ainsi qu'une modulation sur la nature du résidu alkyle ont permis une optimisation de cette étape. Cette méthodologie a ensuite été appliquée à différentes transformations, en utilisant les 4 composés hypervalents préparés. Notamment, la glycosylation a conduit à l'élaboration de structures hybrides complexes entre des 9-décanolides (poly)hydroxylés naturels (décastrictines B et D) et des 2-déoxysucres. Ces conditions de glycosylation se sont montrées sélectives, et n'ont pas conduit à des réactions secondaires en présence de doubles liaisons, d'époxyde ou de lien glycosidique. Ces nouveaux réactifs, dont on peut envisager un recyclage aisé, ouvrent la voie vers de nouvelles applications de l'iode hypervalent dans des cas où l'élimination des sous-produits de réaction s'avère critique.



**Chapitre V :**

**Partie expérimentale**



## I. Généralités relatives au chapitre II

### Réactions

La **verrerie** utilisée dans les manipulations décrites sous atmosphère inerte est préalablement séchée à l'étuve et refroidie sous un courant d'argon.

Les **produits chimiques commerciaux** ont été utilisés sans purification préalable (sauf mention contraire).

Les **solvants organiques anhydres** utilisés ont été séchés et distillés sur hydrure de calcium pour le dichlorométhane ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), le toluène et le DMF ; sur sodium/benzophénone pour l'éther diéthylique ( $\text{Et}_2\text{O}$ ), le tétrahydrofurane (THF) et le 1,4-dioxane ; sur sodium pour le méthanol et sur potasse pour la triéthylamine ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) et la diisopropylamine (*i*- $\text{Pr}_2\text{NH}$ ), selon les méthodes décrites.<sup>186</sup>

Les réactions sont suivies par **chromatographie sur couche mince** (CCM) sur des plaques de gel de silice 60 F254 (Merck) et sont révélées sous lumière UV ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ) et par la vanilline.

### Purification

Les purifications par **chromatographie sur colonne** ont été effectuées sur gel de silice de type Kieselgel 60 (230-400 mesh – Merck) sous pression moyenne (0,5 – 2 bar). Les solvants utilisés pour l'élution sont distillés avant utilisation.

### Analyse

Les spectres de **résonance magnétique nucléaire** (RMN) du proton  $^1\text{H}$  (200 et 400 MHz) et du carbone  $^{13}\text{C}$  (50 et 100 MHz) ont été enregistrés sur un appareil Bruker DPX 200 et sur un appareil Bruker Avance 400, avec des échantillons en solution dans le chloroforme deutérié (sauf mention contraire). Le tétraméthylsilane (TMS) est utilisé comme référence interne. Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont donnés en parties par million (ppm). Les constantes de couplage ( $J$ ) sont exprimées en hertz (Hz).

L'allure du signal en *RMN du proton  $^1\text{H}$*  est décrit comme suit : singulet (s), doublet (d), triplet (t), quadruplet (q), multiplet (m) et singulet élargi (s large). Les caractéristiques spectrales sont

---

<sup>186</sup> D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> Ed., Pergamon Press Oxford, **1988**

données dans l'ordre suivant : déplacement chimique, multiplicité des signaux, constantes de couplage, nombre de protons et attribution.

L'allure du signal en *RMN du carbone*  $^{13}\text{C}$  fait référence au degré de substitution et est décrit comme suit : q (primaire,  $\text{CH}_3$ ), t (secondaire,  $\text{CH}_2$ ), d (tertiaire,  $\text{CH}$ ) et s (quaternaire,  $\text{C}$ ). Les caractéristiques spectrales sont données dans l'ordre suivant : déplacement chimique, degré de substitution et attribution.

Des expériences supplémentaires (DEPT  $90^\circ$ , DEPT  $135^\circ$ , COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , HMBC, HMQC, HSQC, NOESY) ont parfois été nécessaires pour compléter l'élucidation structurale.

Les **spectres infra-rouge** (IR) ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Nicolet (AVATAR 370 DTGS) à transformée de Fourier en mode réflexion totale atténuée (ATR). Les fréquences des bandes d'absorption les plus caractéristiques sont données en  $\text{cm}^{-1}$ .

Les **spectres de masse à haute résolution** (SMHR) ont été effectués au Laboratoire de Synthèse Organique (UCO2M-LSO) à l'Université du Maine sur le spectromètre Waters Micromass® GCT Premier™. Les échantillons sont analysés par introduction directe et selon différents modes d'ionisation : ionisation par impact électronique (EI), ionisation de champ (FI).

Les **spectres de masse à basse résolution** (HPLC-MS) ont été réalisés sur un spectromètre de masse FISIONS MD 800, couplé à une chaîne HPLC Waters 2695 et équipé d'une colonne ALLTIMA  $\text{C}_{18}$  5U (l = 150 mm ; ID = 2,1 mm). L'élution des composés a été réalisée avec un mélange acétonitrile/eau.

Les **analyses élémentaires** ont été réalisées par le service de microanalyse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN, CNRS) de Gif-sur-Yvette.

Les **points de fusion** ont été déterminés au moyen d'un microscope à platine chauffante Reichert, et ne sont pas corrigés.

Les **pouvoirs rotatoires** ont été déterminés au moyen d'un polarimètre Perkin Elmer 343, en opérant à la raie D du sodium (589 nm), et sont rapportés comme suit :  $[\alpha]_D$  (g/100 mL, solvant).

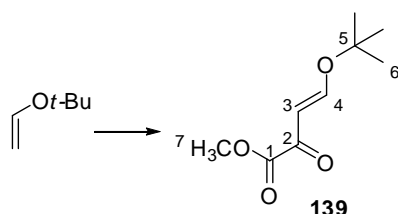
Les déterminations de structure, par **diffraction des rayons X**, ont été réalisées au Laboratoire des Oxydes et Fluorures (LdOF) à l'Université du Maine, à l'aide d'un diffractomètre à quatre cercles Siemens AED2. Les données sont rassemblées en annexe.

## II. Partie expérimentale relative au chapitre II

### Synthèse des hétérodiènes

#### (3E)-tert-Butoxyméthylène-pyruvate de méthyle (139)<sup>72b</sup>

Dans un bicol équipé d'un septum et d'une entrée de gaz reliée à un ballon d'argon, on introduit le chlorure d'oxalyle (15,2 g ; 120 mmol ; 1,5 éq.) en solution dans l'éther anhydre (5 mL). Le milieu est amené à  $-30^{\circ}\text{C}$ . Le *t*-butylvinyléther (8,0 g ; 80 mmol ; 1 éq.), en solution dans l'éther anhydre (5 mL) est alors additionné goutte à goutte. Le mélange réactionnel est maintenu à  $-30^{\circ}\text{C}$  pendant 15 heures. On introduit, dans un second bicol équipé d'un septum et d'une sortie de gaz dirigée vers un barboteur, du méthanol anhydre (10 mL), de la triéthylamine distillée (80 mL) dans l'éther anhydre (200 mL). Le deuxième bicol est amené à  $0^{\circ}\text{C}$  et on relie les deux réacteurs à l'aide d'une canule de façon à transférer le chlorure d'acide intermédiaire. Le transfert effectué, le second réacteur est ramené à température ambiante, et le produit brut est filtré sur célite®, puis rincé à l'éther. Après évaporation du filtrat, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/AcOEt 6 : 4) ce qui fournit le composé **139** sous la forme d'une huile jaune (4,7 g ; 25 mmol ; pureté 67 %).



[207557-90-2]

 $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4$ 

186,205 g/mol

Huile jaune

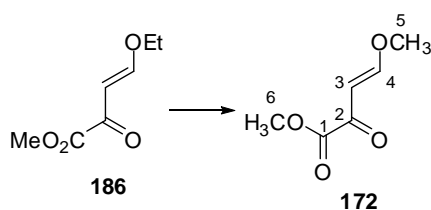
**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,41 (s, 9H,  $\text{H}_6$ ) ; 3,88 (s, 3H,  $\text{H}_7$ ) ; 6,26 (d,  $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 11,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ) ; 8,08 (d,  $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 11,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 28,2 (q,  $\text{C}_6$ ) ; 52,8 (q,  $\text{C}_7$ ) ; 82,2 (s,  $\text{C}_5$ ) ; 104,4 (d,  $\text{C}_3$ ) ; 163,0 (s,  $\text{C}_1$ ) ; 163,8 (d,  $\text{C}_4$ ) ; 181,8 (s,  $\text{C}_2$ )

#### (E)-(Méthoxyméthylène)pyruvate de méthyle (172)

L'hétérodiène **172** a été préparé par traitement de l'hétérodiène **186** (6,6 g ; 41,5 mmol ; 1 éq.), dans le méthanol anhydre (130 mL) à température ambiante pendant 2 h et après concentration sous pression réduite (92 %).





[114908-17-7]

C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>

144,125 g/mol

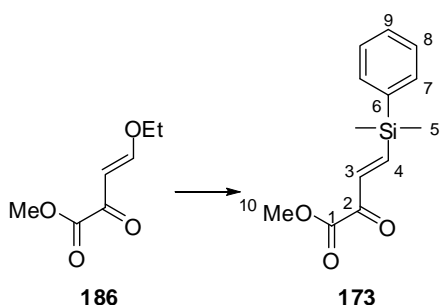
Huile orange

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3,84 (s, 3H, H<sub>5</sub> ou H<sub>6</sub>) ; 3,88 (s, 3H, H<sub>5</sub> ou H<sub>6</sub>) ; 6,21 (d, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>3</sub>-H<sub>4</sub></sub> = 12,7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>) ; 7,92 (d, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>4</sub>-H<sub>3</sub></sub> = 12,7 Hz, 1H, H<sub>4</sub>).

### (3E)-4-[Diméthyl(phényl)silyl]-2-oxobut-3-énoate de méthyle (173)

A une solution de diméthylphénylchlorosilane (3 g ; 17,64 mmol) dans le THF anhydre (20 mL) sous argon, refroidie à -20°C, est ajouté, par petites portions, du lithium métallique **finement divisé** (~3 éq. ; 370 mg). La réaction est initiée par sonication pendant 45 min. Le mélange est ensuite refroidi à -30°C. Après 14 h de réaction, le diméthylphényllithien ainsi formé est titré par une solution de HCl de concentration connue, en utilisant la phénolphtaléine comme indicateur coloré.

Ce silyllithien ainsi préparé et titré (1 éq. ; 0,63 mmol) est alors transféré dans un ballon sous argon à -78°C contenant une solution de CuI•DMS<sub>0,75</sub> (0,95 éq. ; 0,6 mmol ; préparé selon Olsson)<sup>187</sup> dans le THF (10 mL). Après 20 min d'agitation, l'éthoxyacrylate de méthyle (100 mg ; 1 éq.) est ajouté goutte à goutte. Après 2 h à -78°C, la température est remontée progressivement à -30°C et le mélange est maintenu pendant 15 h à cette température avant d'être traité par ajout goutte à goutte d'une solution aqueuse de HCl 20 % (0,3 mL). Après retour à TA, la phase aqueuse est extraite à l'éther de pétrole, et les phases organiques rassemblées sont lavées plusieurs fois à l'eau puis séchées sur MgSO<sub>4</sub> avant concentration sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éther de pétrole/AcOEt 95/5) pour fournir l'hétérodiène **173** sous la forme d'une huile jaune (92 mg ; Rdt = 59%)

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>Si

248,35 g/mol

Huile jaune

<sup>187</sup> M. Eriksson, T. Ilieski, M. Nilsson, T. Olsson, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 182-187

**HPLC-MS** :  $m/z = 331 [M+2\times CH_3CN+H]^+$

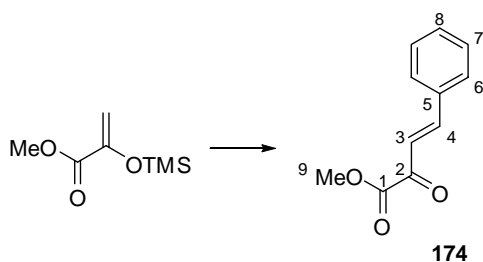
**IR** ( $cm^{-1}$ ) : 1734 ( $\nu_{C=O}$  ester) ; 1701 ( $\nu_{C=O}$ ) ; 1678 ( $\nu_{C=C}$ ).

**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,46 (s, 6H,  $H_5$ ) ; 3,89 (s, 3H,  $H_{10}$ ) ; 7,05 (d,  $^3J_{H4-H5} = 19,0$  Hz, 1H,  $H_4$ ) ; 7,20-7,70 (m, 5H,  $H_{aromatique}$ ) ; 7,57 (d,  $^3J_{H3-H4} = 19,0$  Hz, 1H,  $H_3$ ).

**RMN  $^{13}C$**  (100 Mhz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3,3 ( $2\times C_5$ ) ; 52,9 ( $C_{10}$ ) ; 128,1 ( $2\times C_7$ ) ; 129,7 ( $C_9$ ) ; 133,8 ( $2\times C_8$ ) ; 135,6 ( $C_6$ ) ; 137,3 ( $C_3$ ) ; 153,5 ( $C_4$ ) ; 162,7 ( $C_1$ ) ; 182,3 ( $C_2$ ).

### (E)-Benzylidènepyruvate de méthyle (174)

L'hétérodiène **174**, préparé suivant la méthode de Dujardin et coll.<sup>188</sup> a été obtenu sous la forme de cristaux jaunes avec un rendement de 76 %.



[107969-68-8]  
 $C_{13}H_{16}O_3Si$   
 248,35 g/mol  
 Cristaux jaunes

**RMN  $^1H$**  (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3,95 (s, 3H,  $H_9$ ) ; 7,30 (d,  $^3J_{H3-H4} = 17,0$  Hz, 1H,  $H_3$ ) ; 7,45 (m, 3H,  $2\times H_7 + H_8$ ) ; 7,65 (m, 2H,  $H_6$ ) ; 7,90 (d,  $^3J_{H4-H3} = 17,0$  Hz, 1H,  $H_4$ ).

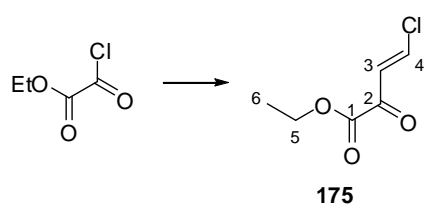
**IR** ( $cm^{-1}$ ) : 1736 ( $\nu_{C=O}$  ester) ; 1690 ( $\nu_{C=O}$ ) ; 1632 ( $\nu_{C=C}$ ).

### (3E)-4-Chloro-2-oxobut-3-énoate d'éthyle (175)<sup>59</sup>

A une solution de chlorure d'éthoxalyle (6,11 g ; 44,7 mmol ; 1 éq.) dans le dichloroéthane (30 mL), à 0°C sous argon, est ajouté  $AlCl_3$  (5,97 g ; 1 éq.). Après refroidissement à -30°C, on fait barboter le chlorure de vinyle. A la fin de la réaction (24-48 h), le mélange est versé sur un mélange eau/glace (30 mL + 60 g). Après séparation, la phase aqueuse est extraite au  $CH_2Cl_2$  et les phases organiques rassemblées sont lavée une fois à l'eau, puis séchées sur  $MgSO_4$ . L'huile obtenue après évaporation sous pression réduite est reprise dans 20 mL d'éther de pétrole et entreposée au réfrigérateur pendant 1 nuit. Le produit de double

<sup>188</sup> G. Dujardin, S. Leconte, A. Bénard, E. Brown, *Synlett* **2001**, 147-149

addition **176** cristallise alors (620 mg). Après évaporation du solvant du surnageant, le résidu est dilué dans 30 mL de dichloroéthane, puis traité par un tampon pH 7 (110 mL). Après 1 h, les phases sont séparées et la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporée sous pression réduite. Le résidu huileux est finalement distillé sous pression réduite pour fournir 1,874 g d'une huile jaune contenant encore 72 % en masse de mono-ester éthylique de l'acide oxalique (525 mg ; 3,22 mmol ; 7 %) . Cependant une flash chromatographie (éluant : cyclohexane/AcOEt 10 : 1 ; SiO<sub>2</sub>/substrat 40 : 1) d'une fraction de ce mélange (460 mg ; pureté 28 %) a permis d'enrichir la composition en hétérodiène (240 mg ; pureté 58 %).



[168921-20-8]

C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>ClO<sub>3</sub>

162,571 g/mol

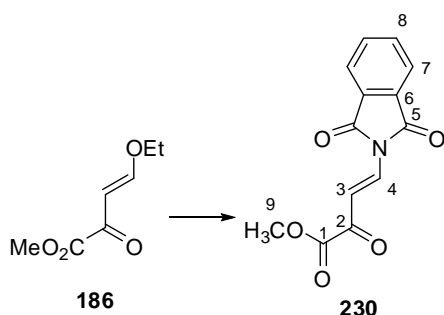
Huile jaune

T<sub>éb</sub> = 100-102°C (20 mm Hg)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1,39 (t, <sup>3</sup>J<sub>H6-H5</sub> = 7,1 Hz, 3H, H<sub>6</sub>) ; 4,37 (q, <sup>3</sup>J<sub>H5-H6</sub> = 7,1 Hz, 2H, H<sub>5</sub>) ; 7,11 (d, <sup>3</sup>J<sub>H3-H4</sub> = 13,7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>) ; 7,70 (d, <sup>3</sup>J<sub>H4-H3</sub> = 13,7 Hz, 1H, H<sub>4</sub>).

### 2-Oxo-4-phthalimido-3-buténoate de méthyle (230)

Cet hétérodiène **230** est obtenu dans les conditions décrites par Tietze.<sup>189</sup>



[120417-47-2]

C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>5</sub>

259,214 g/mol

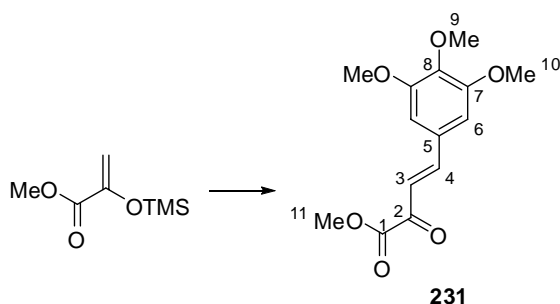
Solide marron

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3,80 (s, 3H, H<sub>9</sub>) ; 7,48 (d, <sup>3</sup>J<sub>H3-H4</sub> = 14,5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>) ; 7,75 (d, <sup>3</sup>J<sub>H4-H3</sub> = 14,5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>) ; 7,80-8,10 (m, 4H, H<sub>7</sub> + H<sub>8</sub>).

<sup>189</sup> L. Tietze, A. Bergmann, G. Brill, K. Brüggemann, U. Hartfield, E. Voß, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 83-94

**(E)-3,4,5-Triméthoxybenzylidènepyruvate de méthyle (231)**<sup>70b</sup>

L'hétérodiène **231**, préparé selon une méthode mise au point au laboratoire, a été obtenu sous la forme de cristaux jaunes avec un rendement de 86 %.



[1629087-77-6]

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>

280,273 g/mol

Cristaux jaune

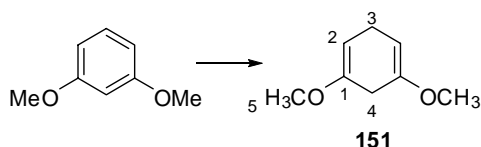
**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3,90 (s, 9H, H<sub>9</sub> + H<sub>10</sub>) ; 3,95 (s, 3H, H<sub>11</sub>) ; 6,85 (s, 2H, H<sub>6</sub>) ; 7,30 (d, <sup>3</sup>J<sub>H3-H4</sub> = 15,9 Hz, 1H, H<sub>3</sub>) ; 7,80 (d, <sup>3</sup>J<sub>H4-H3</sub> = 15,9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>).

**IR** (cm<sup>-1</sup>) : 1752 (ν<sub>C=O</sub> ester) ; 1725 (ν<sub>C2=O</sub>) ; 1614 (ν<sub>C=C</sub>).

**Synthèse des diénophiles****1,5-diméthoxycyclohexa-1,4-diène (151)**<sup>190</sup>

Dans un réacteur plongé dans un bain acétone/carboglance, sous courant d'argon et muni d'une agitation mécanique et d'une ampoule à addition, l'ammoniac distillé (400 mL) sur sodium est condensé à l'aide d'un condenseur refroidi par un mélange acétone/carboglance. Une solution de 1,3-diméthoxybenzène **150** (27,6 g ; 0,2 mole ; 1 éq.) et de *tert*-butanol (32,6 g ; 2,2 éq.) en solution dans 40 mL d'éther anhydre sont additionnés à l'ammoniac liquide. Le sodium (9,7 g ; 2,1 éq.) est alors additionné par petites portions en 20 min, et l'agitation est poursuivie pendant 3 h. Le milieu est alors traité par addition de NH<sub>4</sub>Cl (29,4 g ; 2,8 éq.), puis addition contrôlée d'eau. Après addition de 200 mL d'éther diéthylique, on laisse l'ammoniac s'évaporer en retirant le bain acétone/carboglance. Après décantation, la phase aqueuse est extraite une fois à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau, puis séchées sur MgSO<sub>4</sub>, et enfin évaporées sous pression réduite. Le résidu est distillé sous pression réduite ce qui fournit **151** sous la forme d'une huile incolore (17,5 g ; 0,125 mole ; 63 %).

<sup>190</sup> A. J. Birch, *J. Chem. Soc.* **1947**, 102, 105



[37567-78-5]

C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>

140,180 g/mol

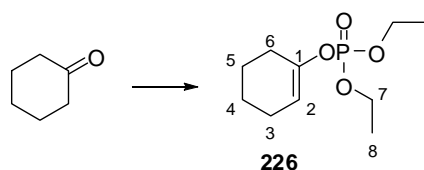
Huile incolore

T<sub>éb</sub> = 95°C (18 mmHg)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2,80 (m, 4H, H<sub>3</sub> + H<sub>4</sub>) ; 3,57 (s, 6H, H<sub>5</sub>) ; 4,65 (t, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>2</sub>-H<sub>3</sub></sub> = 3,4 Hz, 2H, H<sub>2</sub>).

### Cyclohex-1-èn-1-yl diéthylphosphate (226)<sup>191</sup>

A une solution de diisopropylamine distillée (15 mL ; 1,2 éq.) est ajouté goutte à goutte à -65°C et sous argon une solution de *n*-butyllithium (1,6 M dans un mélange d'hexanes ; 67,5 mL ; 1,2 éq.). Trente min après la fin de l'addition, une solution de cyclohexanone (8,83 g ; 90 mmol ; 1 éq.) dans le THF (75 mL) est ajoutée lentement, toujours à -65°C. Après 45 min, l'énolate formé est piégé par addition de diéthylchlorophosphate (17 mL ; 1,2 éq.). Après retour à température ambiante, la solution est hydrolysée par ajout d'une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl (150 mL). Après séparation, la phase aqueuse est extraite au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, et les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par filtration sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt 2,5 : 1) fournissant 19,3 g (91 %) du composé désiré sous la forme d'une huile jaune.



[4452-32-8]

C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>P

234,229 g/mol

Huile jaune

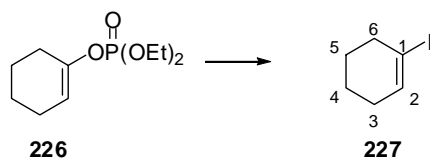
R<sub>f</sub> = 0,17 (Cyclo/AcOEt 2,5 : 1)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 5,50-5,46 (m, 1H, H<sub>2</sub>) ; 4,20-4,11 (m, 4H, H<sub>7</sub>) ; 2,23-2,17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,13-2,04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,75-1,68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,59-1,51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,38-1,33 (m, 6H, H<sub>8</sub>).

<sup>191</sup> K. Lee, D. F. Wiemer, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2433-2436

**1-Iodocyclohexène (227)<sup>191</sup>**

A une solution de cyclohexénylphosphate **226** (1,10 g ; 4,7 mmol ; 1 éq) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (10 mL) est ajouté goutte à goutte à température ambiante et sous argon, l'iodure de triméthylsilyle fraîchement distillé (2 mL ; 3 éq.). Après 15 min, la solution est hydrolysée par ajout d'une solution aqueuse saturée de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (10 mL) et d'une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). Après séparation, la phase aqueuse est extraite par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, et les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. Le résidu huileux jaune (845 mg ; 85 %) est aussitôt engagé dans l'étape suivante sans purification supplémentaire.



[17497-53-9]

C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>I

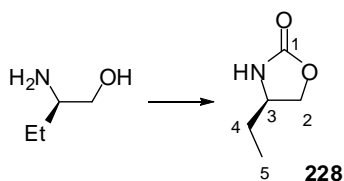
208,040 g/mol

Huile légèrement jaune

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1,60-1,76 (m, 4H, H<sub>5</sub> + H<sub>4</sub>) ; 2,00-2,15 (m, 2H, H<sub>6</sub>) ; 2,45-2,55 (m, 2H, H<sub>3</sub>) ; 6,34 (dddd, <sup>3</sup>J<sub>H2-H3</sub> = 3,9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2-H3</sub> = 3,9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H2-H4</sub> = 1,8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H2-H6</sub> = 1,8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>).

**(4R)-4-Ethyl-1,3-oxazolidin-2-one (228)**

Dans un bicol muni d'un appareil à distiller, on introduit successivement le (*R*)-aminobutanol (18 g ; 0,202 mole ; 1 éq.), le carbonate de diéthyle (49 mL ; 2 éq.) et le carbonate de potassium (2,80 g ; 0,1 éq.). Le ballon est chauffé à 130°C, et l'éthanol est distillé au fur et à mesure de sa formation. Après refroidissement, le contenu du bouilleur est dilué par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, puis filtré sur büchner. La phase organique est lavée avec une solution 1M de NaHCO<sub>3</sub> puis séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous pression réduite. Le résidu est ensuite distillé sous pression réduite pour fournir 16,60 g (0,14 mole ; 72 %) du composé désiré.



[98974-04-0]

C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>

115,131 g/mol

Huile incolore

T<sub>éb</sub> = 150°C (1 mm Hg)

**RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,95 (t,  $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_4} = 7,4$  Hz, 3H,  $\text{H}_5$ ) ; 1,61 (m, 2H,  $\text{H}_4$ ) ; 3,83 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ) ; 4,03 (dd,  $^2J_{\text{H}_2-\text{H}_2} = 8,4$  Hz,  $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 6,1$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ) ; 4,48 (dd,  $^2J_{\text{H}_2-\text{H}_2} = 8,4$  Hz,  $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 8,4$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ) ; 6,97 (s large, 1H, NH).

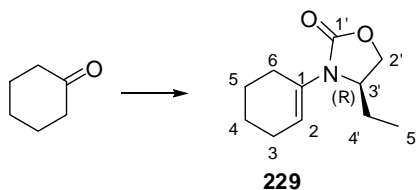
**(4R)-3-Cyclohex-1-èn-1-yl-4-éthyl-1,3-oxazolidin-2-one (229)**

**Méthode A : couplage catalysé au cuivre**

Dans un tube scellé sont introduits successivement  $\text{CuI}$  (22 mg ; 5 % mol.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,13 g ; 1,5 éq.) et la (*R*)-éthylloxazolidinone (320 mg ; 1,2 éq.). Le tube est alors placé sous argon en prenant soin d'avoir évacué toute trace d'air. La *N,N'*-diméthylamine (25  $\mu\text{L}$  ; 10 % mol.), l'iodocyclohexène (480,5 mg ; 2,31 mmol ; 1 éq.) et le dioxane anhydre (4 mL) sont alors successivement ajoutés sous argon. Le tube scellé est alors porté 135 h à 110°C. Après refroidissement, le mélange est dilué à l'acétate d'éthyle puis filtré sur une colonne de silice. Le résidu brut après évaporation sous pression réduite est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt 3 : 1) pour fournir le diénophile souhaité avec 47 % de rendement (213 mg) sous la forme d'une huile légèrement jaune.

**Méthode B : condensation**

Dans un ballon surmonté d'un Dean-Stark, sont introduits successivement l'oxazolidinone (9,5 g ; 82,5 mmol ; 1 éq.), la cyclohexanone (8,1 g ; 1 éq.) et le toluène (100 mL). L'acide camphosulfonique (1 g ; 5 % mol.) est alors additionné et le mélange est porté à reflux pendant 18 h. Une fois cette distillation azéotropique terminée (déterminée par la quantité d'eau récupérée) la solution est filtrée sur une colonne de bicarbonate de sodium. Après évaporation du solvant, le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt 3 : 1) pour fournir le diénophile **229** avec 25 % de rendement (3,90 g) sous la forme d'une huile légèrement jaune.



$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2$

195,258 g/mol

Huile légèrement jaune

$R_f = 0,14$  (Cyclohexane/AcOEt 3 : 1)

$[\alpha]_D^{20} = + 8$  (c = 1,4 ;  $\text{CHCl}_3$ )

**SMHR** (FI) : calculé pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2 = 195,1259$  ; mesuré = 195,1251.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,90 (t,  $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_4} = 7,6$  Hz, 3H,  $\text{H}_5$ ) ; 1,48-1,64 (m, 3H,  $2\times\text{H}_4 + \text{H}_4'$ ) ; 1,68-1,82 (m, 3H,  $2\times\text{H}_5 + \text{H}_4'$ ) ; 1,99-2,10 (m, 1H,  $\text{H}_6$ ) ; 2,10-2,24 (m, 2H,  $2\times\text{H}_3$ ) ; 2,37-2,47 (m, 1H,  $\text{H}_6$ ) ; 3,96-4,04 (m, 2H,  $\text{H}_1 + \text{H}_2$ ) ; 4,36-4,43 (m, 1H,  $\text{H}_2'$ ) ; 5,62-5,66 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ).

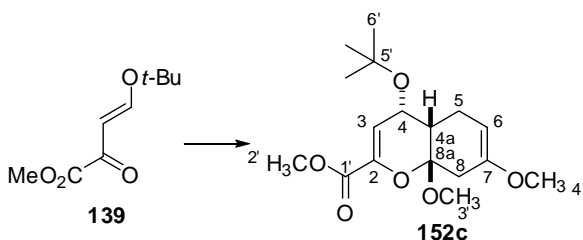
**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 Mhz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8,0 (q,  $\text{C}_5$ ) ; 21,6 (t,  $\text{C}_4$ ) ; 22,4 (t,  $\text{C}_5$ ) ; 24,3 (t,  $\text{C}_3$ ) ; 24,9 (t,  $\text{C}_4'$ ) ; 26,1 (t,  $\text{C}_6$ ) ; 56,6 (s,  $\text{C}_3'$ ) ; 66,5 (t,  $\text{C}_2'$ ) ; 121,3 (d,  $\text{C}_2$ ) ; 132,7 (s,  $\text{C}_1$ ) ; 156,0 (s,  $\text{C}_1'$ ).

## Etudes vers l'accès aux décastrictines

### 4-(*t*-Butoxy)-7,8a-diméthoxy-2-méthoxycarbonyl-4a,5,8,8a-tétrahydro-4H-chromène (152)<sup>51a</sup>

A une solution d'hétérodiène **139** (1 g ; 5,4 mmol ; 1 éq.) et de diénophile **151** (0,83 g ; 1,1 éq.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre (7 mL/mmol) à  $-50^\circ\text{C}$  et sous argon est additionné goutte à goutte une solution de  $\text{SnCl}_4$  (1M dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ; 20 % mol). Après 2 h, le milieu est hydrolysé par ajout d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$ . Après séparation, la phase aqueuse est extraite 2 fois à l'éther. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , puis concentrées sous pression réduite. Le résidu huileux est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/ $\text{AcOEt}$  9 : 1) ce qui fournit 0,95 g (3,43 mmol ; 54 %) d'adduit **152** sous la forme de 2 diastéréoisomères dans un rapport 87 : 13.

#### Isomère (*4S*\*,*4aS*\*,*8aS*\*) 152c

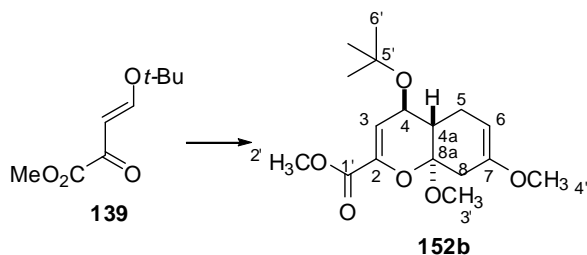


$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_6$   
326,385 g/mol  
Huile jaune

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,22 (s, 9H,  $\text{H}_6'$ ) ; 1,95-2,15 (m, 2H,  $\text{H}_5 + \text{H}_{4a}$ ) ; 2,27 (ddd,  $^2J_{\text{H}_5-\text{H}_5} = 15,7$  Hz,  $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_6} = 5,4$  Hz,  $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_{4a}} = 4,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ) ; 2,37 (dd,  $^2J_{\text{H}_8-\text{H}_8} = 16,7$  Hz,  $^4J_{\text{H}_8-\text{H}_6} = 2,0$  Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ) ; 2,72 (d,  $^2J_{\text{H}_8-\text{H}_8} = 16,7$  Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ) ; 3,31 (s, 3H,  $\text{H}_3'$ ) ; 3,50 (s, 3H,  $\text{H}_4'$ ) ; 3,76 (s, 3H,  $\text{H}_2'$ ) ; 4,61 (m, 1H,  $\text{H}_6$ ) ; 4,72 (dd,  $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_{4a}} = 6,4$  Hz,  $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 2,0$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ) ; 5,92 (dd,  $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 2,0$  Hz,  $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_{4a}} = 1,5$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 21,4 (t,  $\text{C}_5$ ) ; 28,0 (q,  $\text{C}_6'$ ) ; 36,6 (t,  $\text{C}_8$ ) ; 38,9 (d,  $\text{C}_{4a}$ ) ; 48,9 (q,  $\text{C}_3'$ ) ; 52,0 (q,  $\text{C}_2'$ ) ; 54,1 (q,  $\text{C}_4'$ ) ; 64,1 (d,  $\text{C}_4$ ) ; 74,4 (s,  $\text{C}_5'$ ) ; 91,5 (d,  $\text{C}_6$ ) ; 102,9 (s,  $\text{C}_{8a}$ ) ; 115,8 (d,  $\text{C}_3$ ) ; 139,4 (s,  $\text{C}_2$ ) ; 150,6 (s,  $\text{C}_7$ ) ; 162,8 (s,  $\text{C}_1'$ ).



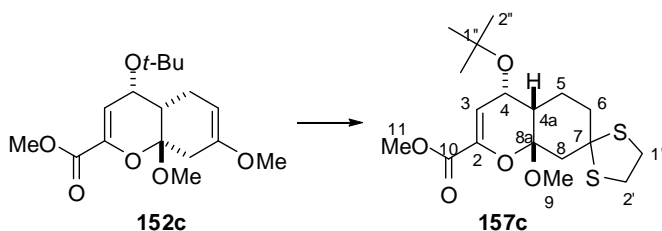
**Isomère (4*R*\*,4*aS*\*,8*aR*\*) 152b**

$C_{17}H_{26}O_6$   
326,385 g/mol  
Huile jaune

**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : signaux caractéristiques : 1,25 (s, 9H,  $H_{6'}$ ) ; 3,28 (s, 3H,  $H_{3'}$ ) ; 3,52 (s, 3H,  $H_{4'}$ ) ; 3,77 (s, 3H,  $H_{2'}$ ) ; 6,07 (d,  $^3J_{H_3-H_4} = 2,5$  Hz, 1H,  $H_3$ ).

**(4*S*\*,4*aS*\*,8*aS*\*)-4-(*t*-Butoxy)-7-([1,3]dithiolan-2-yl)-8*a*-méthoxy-4*a*,5,6,7,8,8*a*-hexahydro-4*H*-chromène-2-carboxylate de méthyle (157c)<sup>51a</sup>**

A une solution d'adduit **152c** (1,96 g ; 6 mmol ; 1 éq.) et d'éthane-1,2-dithiol (530  $\mu$ L ; 1 éq) dans le dichlorométhane anhydre (40 mL) et sous argon à  $-78^\circ C$ , on additionne goutte à goutte TMSOTf (1,45 mL ; 1,25 éq.). Après 4 h à  $-78^\circ C$ , le mélange est hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée de  $NaHCO_3$ . Après séparation, la phase aqueuse est extraite à l'éther et les phases organiques rassemblées sont séchées sur  $MgSO_4$  puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/ $AcOEt$  95 : 5) pour fournir 1,49 g (3,83 mmol ; 64 %) du dithioacétal **157c** diastéréoisomériquement pur.



$C_{18}H_{28}O_5S_2$   
388,542 g/mol  
Huile incolore

**SMHR** (EI) : calculé pour  $C_{18}H_{28}O_5S_2$  ( $M^+$ ) : 388,1378 ; calculé : 388,1360.

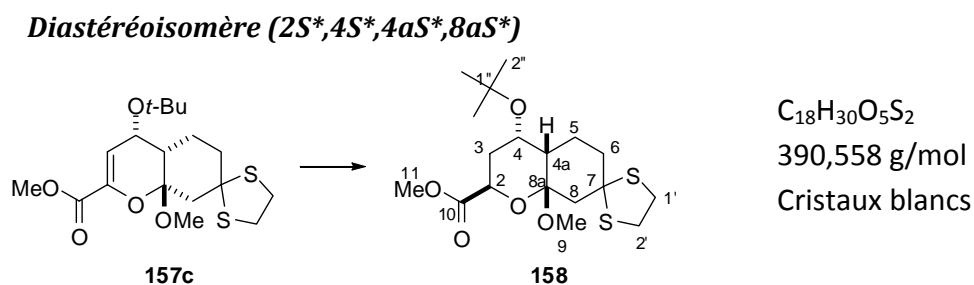
**IR** (film) ( $cm^{-1}$ ) : 2970 ; 2931 ; 2850 ( $\nu_{CH}$  aliphatique) ; 1734 ( $\nu_{C=O}$  ester) ; 1655 ( $\nu_{C=C}$ ) ; 1439 ; 1315 ; 1196 ; 1070 ; 912 ; 733.

**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,22 (s, 9H  $H_{2''}$ ) ; 1,52 (dddd,  $^2J_{H_5-H_6} = 13,8$  Hz,  $^3J_{H_5-H_{4a}} = 13,3$  Hz,  $^3J_{H_5-H_6} = 13,3$  Hz,  $^3J_{H_5-H_6} = 3$  Hz, 1H,  $H_{5ax}$ ), 1,78 (m, 2H,  $H_{4a} + 1 \times H_6$ ) ; 1,91 (dddd,  $^2J_{H_5-H_5} = 13,8$  Hz,  $^3J_{H_5-H_{4a}} = 3,4$  Hz,  $^3J_{H_5-H_6} = 3,4$  Hz,  $^3J_{H_5-H_6} = 3,4$  Hz, 1H,  $H_{5eq}$ ) ; 2,12 (d,  $^2J_{H_8-H_8} = 13,8$  Hz, 1H,  $H_8$ ) ; 2,17 (m, 1H,  $1 \times H_6$ ) ; 2,99 (dd,  $^2J_{H_8-H_8} = 13,8$  Hz,  $^4J_{H_8-H_6} = 2,5$  Hz, 1H,  $1 \times H_8$ ) ; 3,15-3,31 (m, 4H,  $H_{1'} + H_{2'}$ ) ; 3,29 (s, 3H,  $H_9$ ) ; 3,80 (s, 3H,  $H_{11}$ ) ; 4,64 (dd,  $^3J_{H_4-H_{4a}} = 6,4$  Hz,  $^3J_{H_4-H_3} = 2$  Hz, 1H,  $H_4$ ) ; 5,93 (dd,  $^3J_{H_3-H_4} = 2$  Hz,  $^4J_{H_3-H_{4a}} = 1,5$  Hz, 1H,  $H_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 21,4 (t,  $\text{C}_5$ ) ; 28,0 (q,  $\text{C}_{2''}$ ) ; 37,8 (t,  $\text{C}_6$ ) ; 39,4 (t,  $\text{C}_8$ ) ; 41,4 (d,  $\text{C}_{4a}$ ) ; 43,1 (t,  $\text{C}_{2'}$ ) ; 46,3 (d,  $\text{C}_{1'}$ ) ; 48,7 (q,  $\text{C}_9$ ) ; 52,1 (q,  $\text{C}_{11}$ ) ; 63,1 (d,  $\text{C}_4$ ) ; 65,4 (s,  $\text{C}_7$ ) ; 74,4 (s,  $\text{C}_{1''}$ ) ; 101,6 (s,  $\text{C}_{8a}$ ) ; 115,3 (d,  $\text{C}_3$ ) ; 138,8 (s,  $\text{C}_2$ ) ; 162,5 (s,  $\text{C}_{10}$ ).

**4-(*t*-Butoxy)-7-([1,3]dithiolan-2-yl)-8a-méthoxy-octahydro-4*H*-chromène-2-carboxylate de méthyle (158)<sup>51a</sup>**

A une solution de dithiane **157c** (1,49 g ; 3,83 mmol ; 1 éq.) dans le méthanol anhydre (100 mL) est ajouté à température ambiante, le magnésium en tournure (0,94 g ; 10 éq.). Après 16 h, le méthanol est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris dans l'éther diéthylique (120 mL) pendant 4 h, avant d'être filtré sur un lit de célite®. Le filtrat est évaporé sous pression réduite puis recristallisé dans l'éther pour fournir 440 mg (1,13 mmol ; 29 %) du produit désiré sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Le filtrat (1,04 g ; 2,66 mmol ; 69 %) est composé d'un mélange des 2 diastéréoisomères de **158** dans un rapport 3 : 1.

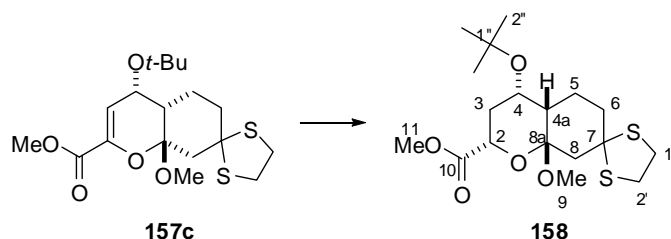


**Analyse centésimale** : calculé pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{S}_2$  (%) : C 55,36 ; H 7,74 ; S 16,42 ; mesuré : C 55,42 ; H 7,72 ; S 16,61.

**IR** (film) ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2974, 2952, 2927 ( $\nu_{\text{CH}}$  aliphatique) ; 1736 ( $\nu_{\text{C=O}}$  ester) ; 1363 ; 1225 ; 1180 ; 1055.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,22 (s, 9H  $\text{H}_{2''}$ ) ; 1,67 (m, 1H,  $1\times\text{H}_5$ ), 1,72-1,92 (m, 5H,  $2\times\text{H}_3 + \text{H}_{4a} + 1\times\text{H}_5 + 1\times\text{H}_6$ ) ; 2,09 (d,  $^2J_{\text{H}_8-\text{H}_8} = 13,8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{8ax}$ ) ; 2,16 (m, 1H,  $1\times\text{H}_6$ ) ; 2,66 (dd,  $^2J_{\text{H}_8-\text{H}_8} = 13,8$  Hz,  $^4J_{\text{H}_8-\text{H}_6} = 2,0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{8eq}$ ) ; 3,17 (s, 3H,  $\text{H}_9$ ) ; 3,19-3,31 (m, 4H,  $\text{H}_{1'} + \text{H}_{2'}$ ) ; 3,74 (s, 3H,  $\text{H}_{11}$ ) ; 4,37 (ddd,  $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 11,8$  Hz,  $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 4,9$  Hz,  $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_{4a}} = 4,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ) ; 4,43 (d,  $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 5,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 21,3 (t,  $\text{C}_5$ ) ; 28,0 (t,  $\text{C}_3$ ) ; 28,6 (q,  $\text{C}_{2''}$ ) ; 38,2 (t,  $\text{C}_{2'}$ ) ; 39,9 (t,  $\text{C}_{1'}$ ) ; 43,2 (t,  $\text{C}_6$ ) ; 45,9 (d,  $\text{C}_{4a}$ ) ; 47,9 (t,  $\text{C}_8$ ) ; 49,4 (q,  $\text{C}_9$ ) ; 52,0 (q,  $\text{C}_{11}$ ) ; 62,0 (d,  $\text{C}_4$ ) ; 66,5 (s,  $\text{C}_7$ ) ; 70,7 (d,  $\text{C}_2$ ) ; 74,5 (s,  $\text{C}_{1''}$ ) ; 101,9 (s,  $\text{C}_{8a}$ ) ; 173,0 (s,  $\text{C}_{10}$ ).

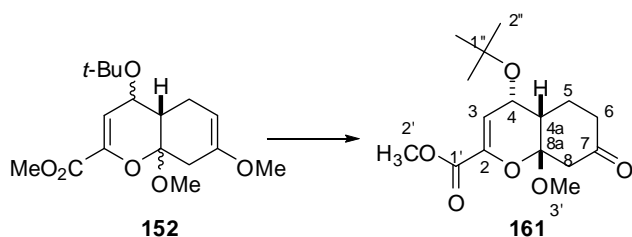
**Diastéréoisomère (2R\*,4S\*,4aS\*,8aS\*)**

$C_{18}H_{30}O_5S_2$   
390,558 g/mol  
Cristaux blancs

**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : signaux caractéristiques : 1,18 (s, 9H,  $H_{2''}$ ) ; 2,81 (dd,  $^2J_{H8-H8} = 13,8$  Hz,  $^3J_{H8-H6} = 2,5$  Hz, 1H,  $H_{8ax}$ ) ; 3,21 (s, 3H,  $H_9$ ) ; 3,19-3,31 (m, 4H,  $H_{1'}$  +  $H_{2'}$ ) ; 3,77 (s, 3H,  $H_{11}$ ) ; 4,23 (m, 2H,  $H_4$  +  $H_2$ ).

**4-(t-Butoxy)-8a-méthoxy-2-méthoxycarbonyl-7-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4H-chromène (161)51a**

A une solution d'adduit **152** (mélange de diastéréoisomères 87 : 13 ; 158 mg ; 0,5 mmol ; 1 éq.) dans un mélange méthanol/eau (6+3 mL), on ajoute 3 gouttes d'acide dichloroacétique. Après 24 h à température ambiante, le milieu est neutralisé par ajout d'une solution saturée de  $NaHCO_3$ . Le mélange est alors dilué dans l'eau, et la phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique. La phase organique est séchée sur  $MgSO_4$  puis concentrée pour fournir la cétone **161** cristalline sous forme de 2 diastéréoisomères (dans un rapport 9 : 1) avec 70 % de rendement brut (106 mg).

**Diastéréoisomère (4S\*,4aS\*,8aS\*) majoritaire**

$C_{16}H_{24}O_6$   
312,358 g/mol  
Cristaux jaunes  
 $T_f = 153-154^\circ C$

**Analyse centésimale** : calculé pour  $C_{16}H_{24}O_6$  (%) : C 61,52 ; H 7,75 ; mesuré : C 61,21 ; H 7,71.

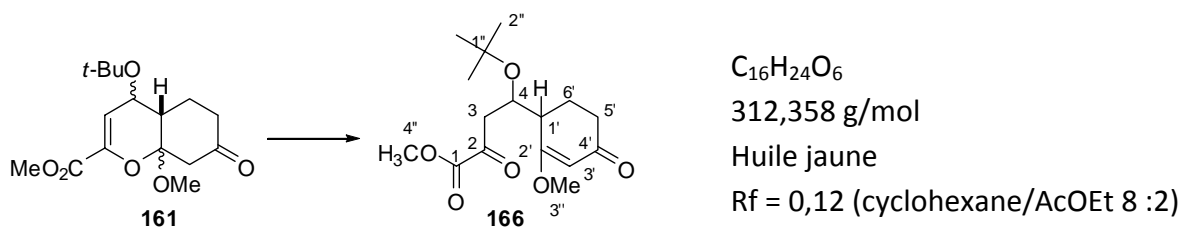
**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,25 (s, 9H,  $H_{2''}$ ) ; 1,47 (m, 1H,  $1 \times H_5$ ) ; 2,20 (m, 2H,  $1 \times H_5$  +  $H_{4a}$ ) ; 2,31 (dd,  $^2J_{H6-H6} = 14,3$  Hz,  $^3J_{H6-H5} = 6,4$  Hz, 1H,  $H_{6ax}$ ) ; 2,39 (d,  $^3J_{H8-H8} = 13,5$  Hz, 1H,  $H_8$ ) ; 2,50 (dddd,  $^2J_{H6-H6} = 14,3$  Hz,  $^3J_{H6-H5} = 4,3$  Hz,  $^3J_{H6-H5} = 2,0$  Hz,  $^4J_{H6-H8} = 2,5$  Hz, 1H,  $H_{6eq}$ ) ; 3,12 (dd,  $^2J_{H8-H8} = 13,5$  Hz,  $^4J_{H8-H6} = 2,5$  Hz, 1H,  $H_8$ ) ; 3,28 (s, 3H,  $H_{3'}$ ) ; 3,76 (s, 3H,  $H_{2'}$ ) ; 4,72 (dd,  $^3J_{H4-H5} = 6,4$  Hz,  $^3J_{H4-H3} = 2,0$  Hz, 1H,  $H_4$ ) ; 5,96 (dd,  $^3J_{H3-H4} = 2,0$  Hz,  $^3J_{H3-H4a} = 1,5$  Hz, 1H,  $H_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 19,9 (t,  $\text{C}_5$ ) ; 27,9 (q,  $\text{C}_{2''}$ ) ; 39,7 (t,  $\text{C}_6$ ) ; 41,0 (d,  $\text{C}_{4a}$ ) ; 47,7 (t,  $\text{C}_8$ ) ; 48,9 (q,  $\text{C}_{3'}$ ) ; 52,0 (q,  $\text{C}_{2'}$ ) ; 63,4 (d,  $\text{C}_4$ ) ; 74,5 (s,  $\text{C}_{1''}$ ) ; 103,6 (s,  $\text{C}_{8a}$ ) ; 115,8 (d,  $\text{C}_3$ ) ; 138,9 (s,  $\text{C}_2$ ) ; 162,2 (s,  $\text{C}_{1'}$ ) ; 205,8 (s,  $\text{C}_7$ ).

**IR** (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2968 ; 2918 ; 2846 ; 1736 ; 1710 ; 1643.

La purification de ce produit sur gel de silice, a conduit à la formation du composé **166** (m = 530 mg ; 69 %).

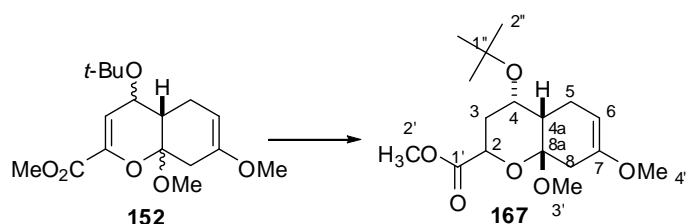
**4-(*t*-Butoxy)-4-(2'-méthoxy-4'-oxo-cyclohex-2'-ènyl)-pyruvate de méthyle 168**



**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,19 (s, 9H,  $\text{H}_{2''}$ ) ; 1,88-1,95 (m, 1H,  $1 \times \text{H}_{6'}$ ) ; 2,16-2,57 (m, 3H,  $1 \times \text{H}_{6'}$  +  $\text{H}_5$ ) ; 2,70 (dd,  $^2J_{\text{H}_3-\text{H}_3} = 15,5$  Hz,  $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 4,7$  Hz, 1H,  $1 \times \text{H}_3$ ) ; 2,88 (m, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ) ; 3,10 (dd,  $^2J_{\text{H}_3-\text{H}_3} = 15,5$  Hz,  $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 7,6$  Hz, 1H,  $1 \times \text{H}_3$ ) ; 3,65 (s, 3H,  $\text{H}_{3''}$ ) ; 3,88 (s, 3H,  $\text{H}_{4''}$ ) ; 4,75 (ddd,  $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 7,6$  Hz,  $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_{1'}}$  = 4,7 Hz,  $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 4,7$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ) ; 5,39 (m, 1H,  $\text{H}_{3'}$ )

**4-(*t*-Butoxy)-7,8a-diméthoxy-2-méthoxycarbonyl-3,4,4a,5,8,8a-hexahydro-2H-chromène (167)<sup>55</sup>**

A une solution de l'adduit **152** (mélange de diastéréoisomères 85 : 15 ; 225 mg ; 0,69 mmol ; 1 éq.) dans le méthanol anhydre (20 mL), est ajouté à température ambiante, par petites portions, le magnésium (168 mg ; 10 éq.). L'agitation est maintenue 18 h à température ambiante. On dilue alors par 50 mL d'éther diéthylique, et on acidifie par 5 mL d'acide sulfurique à 1 %. Après séparation, la phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique, et les phases organiques rassemblées sont lavées par une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , puis séchées sur  $\text{MgSO}_4$ . Après concentration sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : toluène/AcOEt 98 : 2) pour fournir le composé souhaité **167** sous la forme de 4 diastéréoisomères inséparables dans un rapport 67 : 7 : 20 : 6 (167 mg ; 0,51 mmol ; 74 %).

**Diastéréoisomère (2R\*, 4S\*, 4aS\*, 8aS\*) majoritaire**C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>

328,400 g/mol

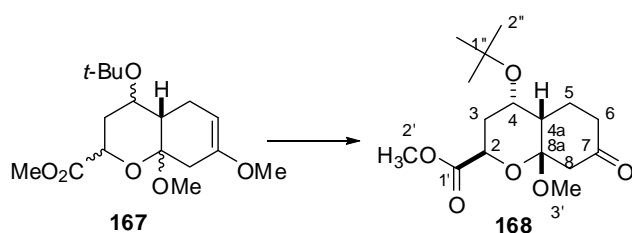
Huile incolore

R<sub>f</sub> = 0,15 (toluène/AcOEt 98 :2)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1,21 (s, 9H, H<sub>2''</sub>) ; 1,64-2,41 (m, 7H, H<sub>3</sub> + H<sub>4a</sub> + H<sub>5</sub> + H<sub>8</sub>) ; 3,21 (s, 3H, H<sub>4'</sub>) ; 3,52 (s, 3H, H<sub>3'</sub>) ; 3,77 (s, 3H, H<sub>2'</sub>) ; 4,40 (m, 2H, H<sub>2</sub> + H<sub>4</sub>) ; 4,64 (m, 1H, H<sub>6</sub>).

**4-(*t*-Butoxy)-8a-méthoxy-2-méthoxycarbonyl-7-oxo-octahydrochromène (168)**

A une solution, d'éther d'énol **167** (4 diastéréoisomères ; 75 mg ; 0,23 mmol) dans un mélange méthanol/eau (3+1 mL) est ajouté 1 goutte d'acide dichloroacétique. Après 24 h, le mélange est neutralisé par addition d'une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> (1 mL). Le méthanol est alors évaporé sous pression réduite. Le résidu aqueux est alors extrait à l'acétate d'éthyle, et les phases organiques réunies sont lavées à l'eau puis séchées sur MgSO<sub>4</sub>. Le résidu obtenu après concentration sous pression réduite, est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt 8 : 2) pour fournir **168** (42 mg ; 0,13 mmol ; 58 %) sous la forme d'un mélange de 4 diastéréoisomères.

**Diastéréoisomère (2R\*, 4S\*, 4aS\*, 8aS\*) majoritaire**C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>

314,374 g/mol

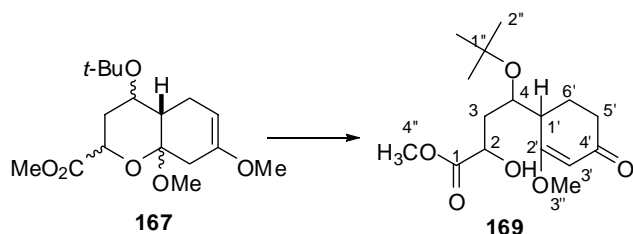
Huile légèrement jaune

R<sub>f</sub> = 0,36 (cyclohexane/AcOEt 6:4)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1,25 (s, 9H, H<sub>2''</sub>) ; 1,60-2,60 (m, 8H, H<sub>3</sub> + H<sub>5</sub> + H<sub>6</sub> + H<sub>8</sub>) ; 2,93 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>4a</sub>-H<sub>4</sub> = 14,8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>4a</sub>-H<sub>5</sub> = 13,8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>4a</sub>-H<sub>5</sub> = 2 Hz, 1H, H<sub>4a</sub>) ; 3,21 (s, 3H, H<sub>3'</sub>) ; 3,77 (s, 3H, H<sub>2'</sub>) ; 4,40 (m, 2H, H<sub>2</sub> + H<sub>4</sub>).</sub></sub></sub>

Une hydrolyse de l'éther d'énol dans des conditions trop acides peut conduire à la formation compétitive du produit suivant :

**4-(*t*-Butoxy)-2-hydroxy-4-(2'-méthoxy-4'-oxo-cyclohex-2'-ényl)-butanoate de méthyle (169)**



C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>

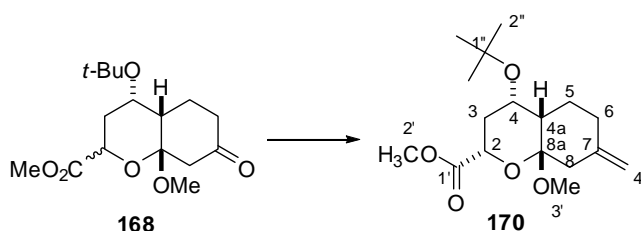
314,374 g/mol

Huile légèrement jaune

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1,26 (s, 9H, H<sub>2''</sub>) ; 1,72 (m, 1H, OH) ; 1,77-2,50 (m, 6H, H<sub>5'</sub> + H<sub>6'</sub> + H<sub>3</sub>) ; 2,95 (m, 1H, H<sub>1'</sub>) ; 3,69 (s, 3H, H<sub>3''</sub>) ; 3,78 (s, 3H, H<sub>4''</sub>) ; 4,28 (m, 1H, H<sub>2</sub>) ; 4,51 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H4-H3</sub> = 8,9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H4-H3</sub> = 4,4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H4-H1'</sub> = 4,4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>) ; 5,40 (m, 1H, H<sub>3'</sub>).

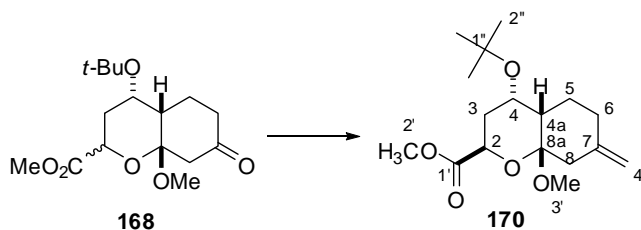
**4-(*t*-Butoxy)-8a-méthoxy-2-méthoxycarbonyl-7-méthylène-octahydro-chromène (170)**

Dans un ballon est introduit, sous atmosphère d'argon, l'"*Instant Ylid*" (mélange solide de bromure de méthyltriphenylphosphonium et d'amidure de sodium ; 225 mg ; 1,5 éq.) puis le THF anhydre (5 mL). Après quelques minutes, on observe la coloration jaune caractéristique de l'ylure, et le mélange est alors placé sous barbotage d'argon pour chasser l'ammoniac formé. On additionne alors la cétone **168** (2 diastéréoisomères 3 : 1 ; 112 mg ; 0,36 mmol ; 1 éq.) en solution dans 2 mL de THF anhydre. Après 24 h à température ambiante, on verse doucement ce mélange, sous agitation forte, sur une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl. Après séparation, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle, et les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO<sub>4</sub>, puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice pour fournir une première fraction enrichie en diastéréoisomère **170 cis** (80 : 20 ; 36 mg ; 0,115 mmol ; 32 %) et une deuxième enrichie en diastéréoisomère **170 trans** (15 : 85 ; 12 mg ; 0,038 mmol ; 11 %).

**Diastéréoisomère (2S\*, 4S\*, 4aS\*, 8aS\*)**

C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>  
 312,401 g/mol  
 Huile incolore  
 R<sub>f</sub> = 0,25 (cyclohexane/AcOEt 9:1)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1,20 (s, 9H, H<sub>2''</sub>) ; 1,64 (m, 1H, H<sub>5</sub>) ; 1,69-2,14 (m, 6H, H<sub>3</sub> + H<sub>4a</sub> + 1×H<sub>5</sub> + 1×H<sub>6</sub> + 1×H<sub>8</sub>) ; 2,37 (m, 1H, 1×H<sub>6</sub>) ; 2,81 (m, 1H, 1×H<sub>8</sub>) ; 3,24 (s, 3H, H<sub>3'</sub>) ; 3,73 (s, 3H, H<sub>2'</sub>) ; 4,23 (m, 2H, H<sub>2</sub> + H<sub>4</sub>) ; 4,75 (m, 2H, H<sub>4'</sub>).

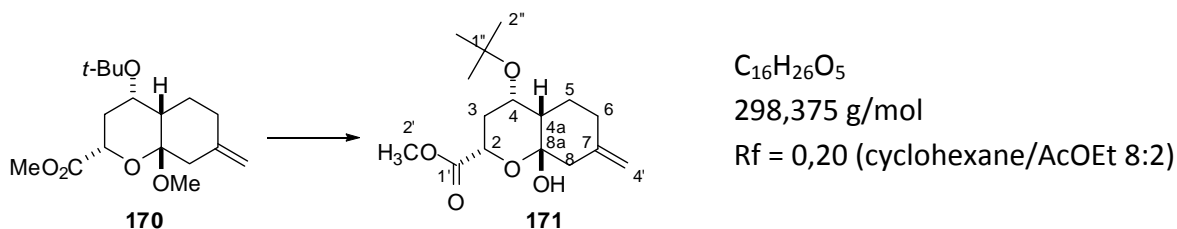
**Diastéréoisomère (2R\*, 4S\*, 4aS\*, 8aS\*)**

C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>  
 312,401 g/mol  
 Huile incolore  
 R<sub>f</sub> = 0,25 (cyclohexane/AcOEt 9:1)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : signaux caractéristiques : 1,20 (s, 9H, H<sub>2''</sub>) ; 3,19 (s, 3H, H<sub>3'</sub>) ; 3,76 (s, 3H, H<sub>2'</sub>).

**(2S\*, 4S\*, 4aS\*, 8aS\*)-4-(t-Butoxy)-8a-hydroxy-2-méthoxycarbonyl-7-méthylène-octahydro-chromène (171)**

A une solution du substrat **170** (2 diastéréoisomères *cis/trans* 80 : 20 ; 35 mg ; 115 μmol ; 1 éq.) dans le THF (1 mL), est additionné à température ambiante une solution d'acide chlorhydrique 0,1 M (0,5 mL). La réaction est suivie par CCM, et la quantité d'HCl aqueux est progressivement augmentée (et le volume de THF ajusté jusqu'à disparition du trouble) jusqu'à consommation du produit de départ. Après 5 jours de contact, la solution est neutralisée par ajout d'une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub>. Après séparation, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau puis séchées sur MgSO<sub>4</sub> avant d'être concentrées sous pression réduite. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt 9 : 1) pour fournir un mélange complexe de produits avec notamment la formation du lactol désiré **171** (rendement estimé = 10 %) ainsi que des produits issus de la migration de la double liaison.

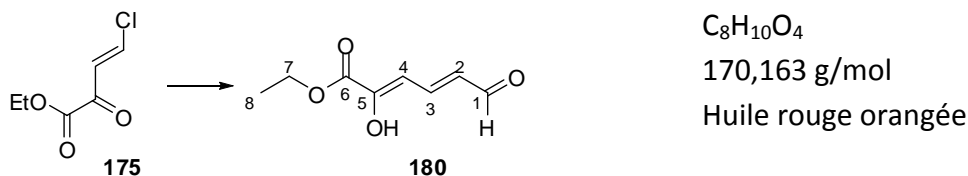


**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,23 (s, 9H,  $H_{2''}$ ) ; 1,55-2,56 (m, 8H,  $H_3 + H_{4a} + H_5 + H_6 + 1 \times H_8$ ) ; 2,81 (m, 1H,  $1 \times H_8$ ) ; 3,77 (s, 3H,  $H_{2'}$ ) ; 4,23 (m, 2H,  $H_2 + H_4$ ) ; 4,75 (m, 2H,  $H_{4'}$ ).

## Etudes vers l'accès aux herbarumines

### (2Z,4E)-2-Hydroxy-6-oxohexa-2,4-diénoate d'éthyle (180)

A un mélange d'hétérodiène **175** (173 mg ; pureté = 44 % en masse ; 0,47 mmol ; 1 éq.) et d'éthylvinyléther (1 mL), est ajouté à température ambiante, l' $Eu(fod)_3$  (23 mg ; 5 % molaire). Après 15 h, l'adduit **179** est obtenu, puis purifié par chromatographie sur gel de silice pour fournir **180** (52 mg ; 0,30 mmol ; 65 %) après élimination.



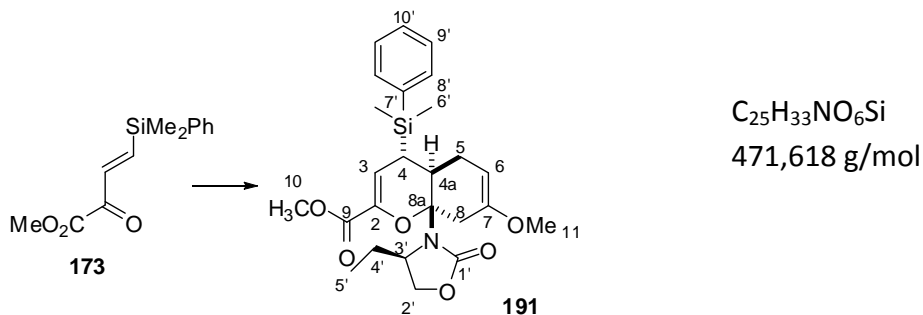
**RMN  $^1H$**  (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,39 (t,  $^3J_{H_8-H_7} = 7,1$  Hz, 3H,  $H_8$ ) ; 4,38 (q,  $^3J_{H_7-H_8} = 7,1$  Hz, 2H,  $H_7$ ) ; 6,29 (dd,  $^3J_{H_2-H_3} = 15,8$  Hz,  $^3J_{H_2-H_1} = 8,2$  Hz, 1H,  $H_2$ ) ; 6,39 (d,  $^3J_{H_4-H_3} = 11,8$  Hz, 1H,  $H_3$ ) ; 7,58 (dd,  $^3J_{H_3-H_2} = 15,8$  Hz,  $^3J_{H_3-H_4} = 11,8$  Hz) ; 9,63 (d,  $^3J_{H_1-H_2} = 8,2$  Hz, 1H,  $H_1$ ).

### (4S\*,4aS\*,8aR\*)-4-(Diméthyl(phényl)silyl)-8a-((R)-4-éthyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-7-methoxy-4a,5,8,8a-tetrahydro-4H-chromène-2-carboxylate de méthyle (191)

A une solution du diénophile **151** (14 mg ; 0,1 mmol ; 1 éq.) et de l'hétérodiène **173** (22,6 mg ; 1 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (1 mL) à  $-50^\circ C$  sous argon, est ajouté goutte à goutte  $SnCl_4$  (1M dans le dichlorométhane ; 20  $\mu L$  ; 20 % molaire). Après 2 h, le mélange est hydrolysé par addition d'une solution saturée de  $NaHCO_3$ . Après retour à température ambiante et séparation, la phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique puis séchée sur  $MgSO_4$  pour



fournir, après concentration sous pression réduite, 31,3 mg de produit brut contenant **191** (rendement estimé < 10 %).

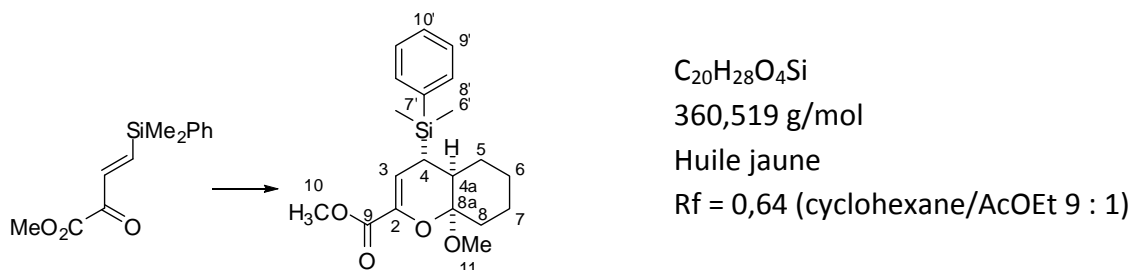


**RMN  $^1H$**  (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : signal caractéristique : 6,26 (d,  $^3J_{H_3-H_4} = 2,6$  Hz, 1H,  $H_3$ ).

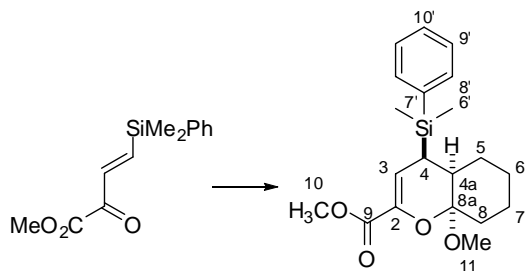
#### 4-[Diméthyl(phényl)silyl]-8a-méthoxy-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4H-chromène-2-carboxylate de méthyle (**192**)

A une solution d'hétérodiène silylé **173** (82,5 mg ; 0,33 mmol ; 1 éq.) et de méthoxycyclohexène (77 mg ; 2 éq.) dans l'éther de pétrole (3,5 mL), est ajouté à température ambiante et sous argon, l' $Eu(fod)_3$  (17 mg ; 5 % molaire). Après 7 jours de réaction à température ambiante, le mélange est filtré sur une colonne de silice puis chromatographié sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt 100 :1) pour fournir une première fraction de 48,6 mg d'un mélange de l'hétérodiène et de l'adduit *endo* dans un rapport 1,4 : 1 (rdt calculé = 20 %) ainsi qu'une deuxième fraction de 28,5 mg contenant le 2ème diastéréoisomère en mélange avec des sous-produits non identifiés.

#### Diastéréoisomère ( $4S^*,4aS^*,8aR^*$ )



**RMN  $^1H$**  (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : signaux caractéristiques : 0,31 (s, 3H, Me) ; 0,32 (s, 3H, Me) ; 3,14 (s, 3H,  $H_{11}$ ) ; 3,77 (s, 3H,  $H_{10}$ ) ; 6,26 (d,  $^3J_{H_3-H_4} = 5,2$  Hz, 1H,  $H_3$ ) ; 7,30-7,55 (m, 5H,  $H_{aromatique}$ ).

**Diastéréoisomère (4R\*,4aS\*,8aR\*)**C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>Si

360,519 g/mol

Huile jaune

R<sub>f</sub> = 0,62 (cyclohexane/AcOEt 9 : 1)

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : signaux caractéristiques : 0,37 (s, 3H, Me) ; 0,38 (s, 3H, Me) ; 3,25 (s, 3H, H<sub>11</sub>) ; 3,78 (s, 3H, H<sub>10</sub>) ; 6,19 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H3-H4</sub> = 2,3 Hz <sup>4</sup>J<sub>H3-H4a</sub> = 1,1 Hz, 1H, H<sub>3</sub>) ; 7,30-7,55 (m, 5H, H<sub>aromatique</sub>).

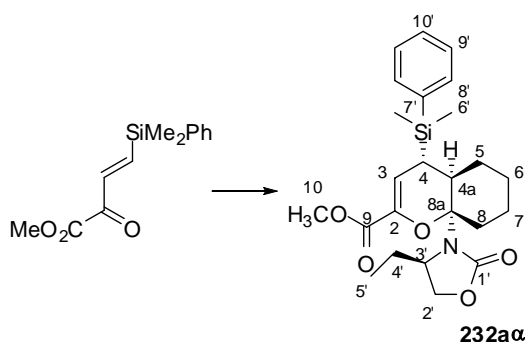
**4-[Diméthyl(phenyl)silyl]-8a-[(4R)-4-éthyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4H-chrom-ène-2-carboxylate de méthyle (232)**

A une solution de diméthyl(phenyl)silylpyruvate de méthyle **173** (62,3 mg ; 0,25 mmol ; 1 éq) et de diénophile **228** (49 mg ; 1 éq) dans le cyclohexane (2 mL) est ajouté l'Eu(fod)<sub>3</sub> (13 mg ; 5 % mol). Le mélange est porté à reflux pendant 16 h. Après chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/AcOEt 4 : 1) l'adduit est obtenu avec 51 % de rendement (56,4 mg ; 0,127 mmol) sous la forme de 4 diastéréoisomères inséparables dans un rapport 78 : 16 : 5 : 1.

**IR** (ATR liquide) (cm<sup>-1</sup>) : 2933,5 (ν<sub>CH2</sub>) ; 1726,9 (ν<sub>C=O</sub>) ; 1645,6 (ν<sub>C=C</sub>) ; 1427,5 ; 1400,5 ; 1308,3 ; 1273,6 ; 1221,5 ; 1100,3 ; 1055,4 ; 1011,5 ; 957,2 ; 917,6 ; 816,3 ; 766,5 ; 734,4 ; 701,6.

**SMHR** (EI) : calculé pour C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>5</sub>Si (M + H) = 444,2206 ; mesuré = 444,2205.

**(4S,4aS,8aR)-4-[Diméthyl(phenyl)silyl]-8a-[(4R)-4-éthyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4H-chrom-ène-2-carboxylate de méthyle (232α)**

C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>Si

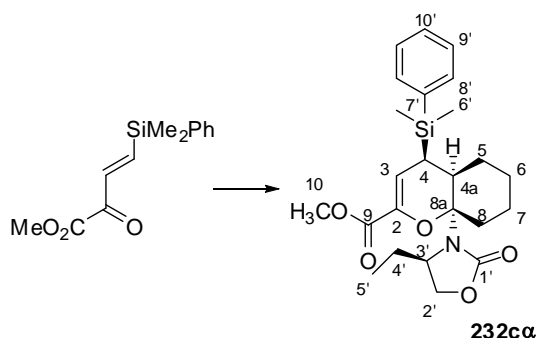
443,608 g/mol

Huile légèrement jaune

R<sub>f</sub> = 0,45 (Cyclohexane/AcOEt 1 : 1)

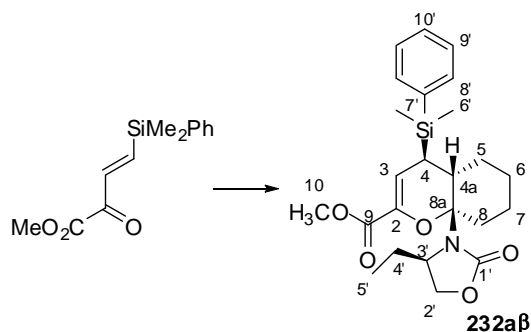
**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,35 (s, 3H,  $\text{H}_{6'}$ ) ; 0,41 (s, 3H,  $\text{H}_{6'}$ ) ; 0,77 (t,  $^3J_{\text{H}_{5'}-\text{H}_{4'}} = 7,5$  Hz,  $\text{H}_{5'}$ ) ; 1,40-1,63 (m, 9H,  $\text{H}_4 + \text{H}_{4'} + \text{H}_{4a} + 2 \times \text{H}_6 + 2 \times \text{H}_7 + \text{H}_8$ ) ; 1,92 (d large,  $^2J_{\text{H}_5-\text{H}_5} = 14,2$  Hz, 1H,  $1 \times \text{H}_5$ ) ; 2,13 (m, 1H,  $\text{H}_{4'}$ ) ; 2,41 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ) ; 3,05-3,11 (m, 1H,  $1 \times \text{H}_8$ ) ; 3,22-3,29 (m, 2H,  $\text{H}_{3'} + 1 \times \text{H}_{2'}$ ) ; 3,71 (d large,  $^2J_{\text{H}_{2'}-\text{H}_2} = 6,6$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ) ; 3,79 (s, 3H,  $\text{H}_{10}$ ) ; 6,37 (dd,  $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 4,3$  Hz,  $^4J_{\text{H}_3-\text{H}_{4a}} = 1,0$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ) ; 7,34-7,40 (m, 3H,  $\text{H}_{10'} + \text{H}_{8'}$ ) ; 7,50-7,55 (m, 2H,  $\text{H}_9$ ).

**(4R,4aS,8aR)-4-[Diméthyl(phenyl)silyl]-8a-[(4R)-4-éthyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4H-chrom-ène-2-carboxylate de méthyle (232c $\alpha$ )**



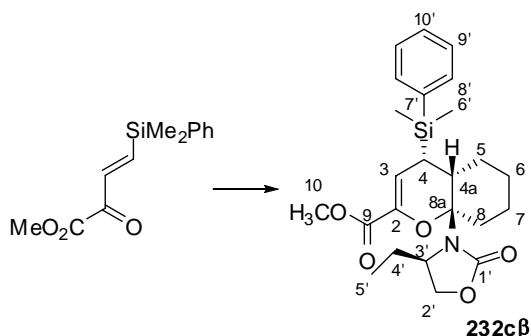
**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : signaux caractéristiques : 0,37 (s, 3H,  $\text{H}_{6'}$ ) ; 0,38 (s, 3H,  $\text{H}_{6'}$ ) ; 0,85 (t,  $^3J_{\text{H}_{5'}-\text{H}_{4'}} = 7,5$  Hz,  $\text{H}_{5'}$ ) ; 2,20 (dd,  $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 2,3$  Hz,  $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_{4a}} = 5,8$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ) ; 3,11-3,18 (m, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ) ; 3,79 (s, 3H,  $\text{H}_{10}$ ) ; 6,23 (dd,  $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 2,3$  Hz,  $^4J_{\text{H}_3-\text{H}_{4a}} = 1,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ) ; 7,34-7,40 (m, 3H,  $\text{H}_{10'} + \text{H}_{8'}$ ) ; 7,50-7,55 (m, 2H,  $\text{H}_9$ )

**(4R,4aR,8aS)-4-[Diméthyl(phenyl)silyl]-8a-[(4R)-4-éthyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4H-chrom-ène-2-carboxylate de méthyle (232a $\beta$ )**



**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : signaux caractéristiques : 6,17 (d large,  $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 3,5$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ).

**(4*S*,4*aR*,8*aS*)-4-[Diméthyl(phenyl)silyl]-8*a*-[(4*R*)-4-éthyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-4*a*,5,6,7,8,8*a*-hexahydro-4*H*-chrom-ène-2-carboxylate de méthyle (232*cβ*)**

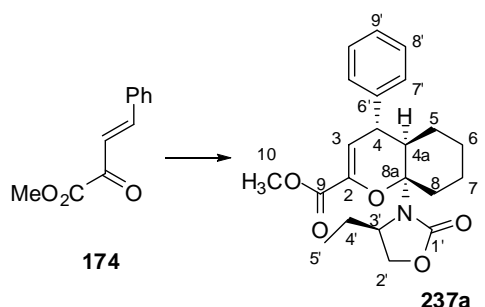


**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : signaux caractéristiques : 6,05 (m, 1H, H<sub>3</sub>).

**8*a*-[(4*R*)-4-Ethyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-4-phényl-4*a*,5,6,7,8,8*a*-hexahydro-4*H*-chrom-ène-2-carboxylate de méthyle (237)**

A une solution de benzylidèneypyruvate de méthyle **174** (40,9 mg ; 0,215 mmol ; 1 éq) et de cyclohexenyloxazolidinone (42,0 mg ; 1 éq) dans le cyclohexane (2 mL) est ajouté l'Eu(fod)<sub>3</sub> (11 mg ; 5 % mol). Le mélange est porté à reflux pendant 60 h. Après chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/AcOEt 85 : 15) l'adduit est obtenu **237** avec 93 % de rendement (76,7 mg ; 0,199 mmol) sous la forme d'un seul diastéréoisomère *endo* majoritaire, qui a également pu être recristallisé dans le pentane (45,1 mg ; 0,117 mmol ; 54 %).

**(4*S*,4*aR*,8*aR*)-8*a*-[(4*R*)-4-Ethyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-4-phényl-4*a*,5,6,7,8,8*a*-hexahydro-4*H*-chromène-2-carboxylate de méthyle (237*a*)**



C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>

385,453 g/mol

Cristaux blancs

R<sub>f</sub> = 0,35 (Cyclohexane/AcOEt 2 : 1)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +20 (c 0,9 ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**SMHR** (EI) : calculé pour C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>5</sub> (M+H) : 386,1967 ; mesuré : 386,1976

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,80 (t,  $^3J_{\text{H5}^\cdot\text{-H4}^\cdot} = 7,5$  Hz, 3H,  $\text{H5}^\cdot$ ) ; 1,38-1,92 (m, 8H,  $2\times\text{H5} + 2\times\text{H6} + 2\times\text{H7} + 1\times\text{H8} + 1\times\text{H4}^\cdot$ ) ; 1,99 (m, 1H,  $1\times\text{H4}^\cdot$ ) ; 2,41 (ddd,  $^2J_{\text{H8ax-H8}^\cdot\text{eq}} = 13,2$  Hz,  $^3J_{\text{H8ax-H7ax}} = 13,1$  Hz,  $^3J_{\text{H8ax-H7}^\cdot\text{eq}} = 4,9$  Hz, 1H,  $\text{H8ax}$ ) ; 3,28 (d large,  $^3J_{\text{H4-H3}} = 5,3$  Hz, 1H,  $\text{H4}$ ) ; 3,34-3,45 (m, 2H,  $\text{H3}^\cdot + \text{H4a}$ ) ; 3,50 (dd,  $^2J_{\text{H2}^\cdot\text{-H2}^\cdot} = 8,1$  Hz,  $^3J_{\text{H2}^\cdot\text{-H3}^\cdot} = 8,0$  Hz, 1H,  $1\times\text{H2}^\cdot$ ) ; 3,64 (dd,  $^2J_{\text{H2}^\cdot\text{-H2}^\cdot} = 8,1$  Hz,  $^3J_{\text{H2}^\cdot\text{-H3}^\cdot} = 1,8$  Hz, 1H,  $\text{H2}^\cdot$ ) ; 3,88 (s, 3H,  $\text{H}_{10}$ ) ; 6,53 (dd,  $^3J_{\text{H3-H4}} = 5,6$  Hz,  $^4J_{\text{H3-H4a}} = 1,5$  Hz, 1H,  $\text{H3}$ ) ; 7,19-7,34 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{aromatique}}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8,6 (q,  $\text{C5}^\cdot$ ) ; 22,4 ; 24,5 ( $2\times\text{t}$ ,  $\text{C6}$  ou  $\text{C5}$  ou  $\text{C7} + \text{C7}$  ou  $\text{C6}$  ou  $\text{C5}$ ) ; 26,7 (t,  $\text{C4}^\cdot$ ) ; 31,8 (t,  $\text{C7}$  ou  $\text{C6}$  ou  $\text{C5}$ ) ; 35,4 (t,  $\text{C8}$ ) ; 38,6 (d,  $\text{C4}$ ) ; 41,9 (d,  $\text{C4a}$ ) ; 52,4 (q,  $\text{C}_{10}$ ) ; 57,2 (d,  $\text{C3}^\cdot$ ) ; 65,4 (t,  $\text{C2}^\cdot$ ) ; 89,4 (s,  $\text{C}_{8a}$ ) ; 112,4 (d,  $\text{C}_3$ ) ; 126,7 ; 127,5 ; 128,3 ; 141,2 ; 142,1 ( $5\times\text{s}$ ,  $\text{C}_2 + \text{C6}^\cdot + \text{C7}^\cdot + \text{C8}^\cdot + \text{C9}^\cdot$ ) ; 154,5 ( $\text{C1}^\cdot$ ) ; 162,6 ( $\text{C}_9$ ).

**RX** : voir annexe

Le spectre RMN du produit brut montre toutefois la présence d'un deuxième isomère dans une proportion très faible (1 : 35)

**(4R,4aR,8aR)-8a-[(4R)-4-Ethyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-4-phényl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4H-chrom-ène-2-carboxylate de méthyle (237c)**

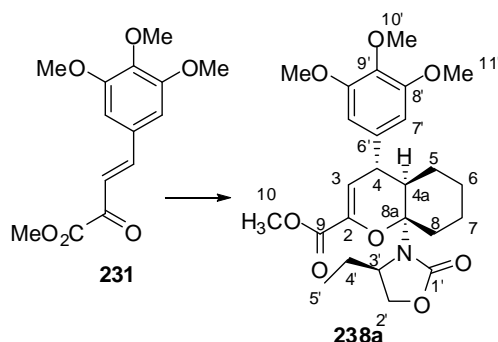
**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : signal caractéristique : 6,42 (dd,  $^3J_{\text{H3-H4}} = 2,3$  Hz,  $^4J_{\text{H3-H4a}} = 1,5$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ )

**8a-[(4R)-4-Ethyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-4-(3,4,5-triméthoxyphényl)-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4H-chrom-ène-2-carboxylate de méthyle (238)**

A une solution de 3,4,5-triméthoxybenzylidène-pyruvate de méthyle **231** (4,05 g ; 14,5 mmol ; 1 éq) et de cyclohexenyloxazolidinone (2,82 g ; 1 éq) dans le cyclohexane, est ajouté à température ambiante et sous argon, l'Eu(fod)<sub>3</sub> (750 mg ; 5 % mol). Le mélange est porté à reflux pendant 60 h. Après chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/AcOEt 2 : 1) l'adduit est obtenu avec 92 % de rendement (6,34 g ; 13,3 mmol) sous la forme d'un seul diastéréoisomère.

**IR** (ATR liquide) ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2932,4 ( $\nu_{\text{CH}_2}$ ) ; 1729,5 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ) ; 1658,0 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ) ; 1587,2 ; 1507,2 ( $\nu_{\text{C=C}}$  aromatique) ; 1449,7 ; 1404,4 ; 1328,0 ; 1274,5 ; 1220,5 ; 1124,4 ; 1098,9 ; 1055,4 ; 1011,6 ; 912,2 ; 766,6 ; 729,2.

**(4*S*,4*aR*,8*aR*)-8*a*-[(4*R*)-4-Ethyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-4-phényl-4*a*,5,6,7,8,8*a*-hexahydro-4*H*-chromène-2-carboxylate de méthyle (238*a*)**



$C_{25}H_{33}NO_8$

475,531 g/mol

Huile incolore

R<sub>f</sub> = 0,13 (Cyclohexane/AcOEt 2 : 1)

$[\alpha]_D^{20} = +4$  (c 0,41 ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

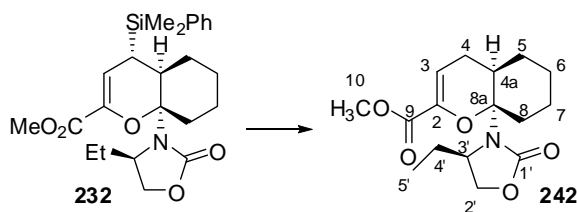
**SMHR** (EI) : calculé pour  $C_{25}H_{33}NO_8$  ( $M^+$ ) : 475,2206 ; mesuré : 475,2215

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0,80 (t, <sup>3</sup>J<sub>H5'-H4'</sub> = 7,3 Hz, 3H, H<sub>5'</sub>) ; 1,34-1,96 (m, 9H, 2×H<sub>5</sub> + 2×H<sub>6</sub> + 2×H<sub>7</sub> + H<sub>8éq</sub> + 2×H<sub>4'</sub>) ; 2,50 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>H8ax-H8éq</sub> = 13,2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H8ax-H7ax</sub> = 13,1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H8ax-H7éq</sub> = 4,7 Hz, 1H, H<sub>8ax</sub>) ; 3,24 (d, <sup>3</sup>J<sub>H4-H3</sub> = 5,7 Hz, 1H, H<sub>4</sub>) ; 3,29 (m, 2H, 1×H<sub>2'</sub> + H<sub>3'</sub>) ; 3,41 (m, 1H, H<sub>4a</sub>) ; 3,64 (d, <sup>3</sup>J<sub>H2'-H3'</sub> = 6,3 Hz, 1H, H<sub>2'</sub>) ; 3,81 (s, 3H, H<sub>10</sub>) ; 3,87 (s, 6H, H<sub>11'</sub>) ; 3,88 (s, 3H, H<sub>10'</sub>) ; 6,47 (m, 2H, H<sub>7'</sub>) ; 6,51 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H3-H4</sub> = 5,7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H3-H4a</sub> = 1,6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 8,2 (q, C<sub>5'</sub>) ; 22,1 ; 24,0 (2×t, C<sub>6</sub> + C<sub>7</sub>) ; 26,5 (t, C<sub>4'</sub>) ; 31,2 (t, C<sub>5</sub>) ; 34,9 (t, C<sub>8</sub>) ; 37,5 (d, C<sub>4a</sub>) ; 41,0 (d, C<sub>4</sub>) ; 52,2 (q, C<sub>10'</sub>) ; 56,4 (q, C<sub>11'</sub>) ; 56,8 (d, C<sub>3'</sub>) ; 60,7 (q, C<sub>10</sub>) ; 65,2 (t, C<sub>2'</sub>) ; 89,1 (s, C<sub>8a</sub>) ; 104,5 (d, C<sub>7'</sub>) ; 111,5 (d, C<sub>3</sub>) ; 137,3 ; 137,5 ; 141,1 (3×s, C<sub>2</sub> + C<sub>6'</sub> + C<sub>10'</sub>) ; 152,8 (s, C<sub>8'</sub>) ; 154,4 (s, C<sub>1'</sub>) ; 162,3 (s, C<sub>9</sub>)

**(4*aR*,8*aR*)-8*a*-[(4*R*)-4-Ethyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-4*a*,5,6,7,8,8*a*-hexahydro-4*H*-chromène-2-carboxylate de méthyle (242)**

Dans un ballon équipé d'un réfrigérant et d'une garde à silicagel, l'adduit **232** (16,5 mg ; 37 μmol) est mis en solution dans le méthanol anhydre (1 mL). Les tournures de magnésium (9 mg ; 10 éq.) sont alors additionnées et l'agitation est maintenue pendant 3 h. Le méthanol est ensuite évaporé sous pression réduite et le résidu est repris dans l'éther diéthylique. L'agitation est alors laissée 1 nuit, et le mélange est ensuite filtré sur un lit de célite®. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt 3 : 1) pour fournir **242** (13,7 mg ; 119 %).

C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>

309,357 g/mol

Huile incolore

R<sub>f</sub> = 0,33 (Cyclohexane/AcOEt 1 : 1)[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +23 (c 0,41 ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**SMHR** (EI) : calculé pour C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub> (M+H) : 310,1654 ; mesuré : 310,1654.

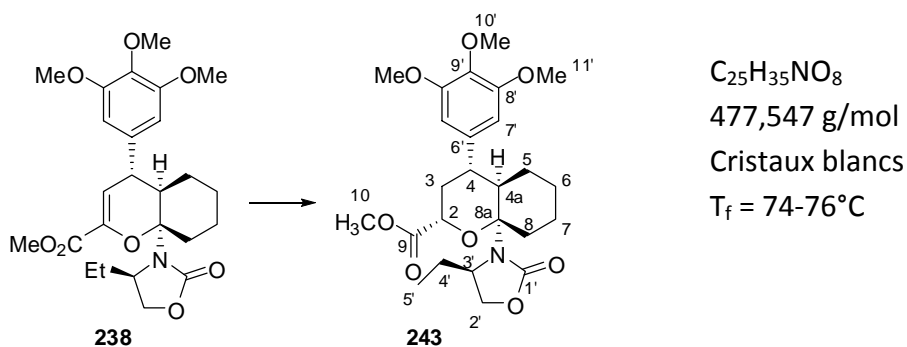
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0,87 (<sup>3</sup>J<sub>H5'-H4'</sub> = 7,5 Hz, 3H, H<sub>5'</sub>) ; 1,37-1,42 (m, 2H, H<sub>5</sub>) ; 1,60-1,75 (m, 5H, 2×H<sub>6</sub> + 2×H<sub>7</sub> + 1×H<sub>4'</sub>) ; 1,77 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H4-H4</sub> = 19,4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H4-H3</sub> = 5,9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>) ; 1,98-2,05 (m, 2H, H<sub>8éq</sub> + H<sub>4'</sub>) ; 2,29 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>H8ax-H8éq</sub> = 13,6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H8ax-H7ax</sub> = 12,4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H8ax-H7éq</sub> = 5,2 Hz, 1H, H<sub>8ax</sub>) ; 2,45 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>H4-H4</sub> = 19,4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H4-H4a</sub> = 6,7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H4-H3</sub> = 2,5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>) ; 3,08 (m, 1H, H<sub>4a</sub>), 3,54 (dddd, <sup>3</sup>J<sub>H3'-H2'</sub> = 8,2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3'-H4'</sub> = 8,3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3'-H4'</sub> = 2,4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3'-H2'</sub> = 2,2 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>) ; 3,80 (s, 3H, H<sub>10</sub>) ; 3,98 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H2'-H2'</sub> = 8,4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2'-H3'</sub> = 2,2 Hz, 1H, H<sub>2'</sub>) ; 4,15 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H2'-H2'</sub> = 8,4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2'-H3'</sub> = 8,2 Hz, 1H, H<sub>2'</sub>) ; 6,18 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H3-H4</sub> = 5,9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3-H4</sub> = 2,5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H3-H4a</sub> = 1,2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 8,4 (q, C<sub>5'</sub>) ; 22,5 ; 24,4 (2×t, C<sub>6</sub> + C<sub>7</sub>) ; 25,0 (t, C<sub>4</sub>) ; 26,9 (t, C<sub>4'</sub>) ; 29,2 (t, C<sub>5</sub>) ; 31,3 (d, C<sub>4a</sub>) ; 35,1 (t, C<sub>8</sub>) ; 52,1 (q, C<sub>10</sub>) ; 57,6 (q, C<sub>3'</sub>) ; 65,9 (t, C<sub>2'</sub>) ; 89,8 (s, C<sub>8a</sub>) ; 112,3 (d, C<sub>3</sub>) ; 140,2 (s, C<sub>2</sub>) ; 154,9 (s, C<sub>1'</sub>) ; 162,6 (s, C<sub>9</sub>).

**IR** (ATR liquide) (cm<sup>-1</sup>) : 2932, 1732 (ν<sub>C=O</sub>), 1658 (ν<sub>C=C</sub>), 1438, 1404, 1307, 1263, 1224, 1131, 1099, 1009, 756 cm<sup>-1</sup>.

**(2S,4S,4aR,8aR)-8a-[(4R)-4-Ethyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-4-(3,4,5-triméthoxyphenyl)octahydro-2H-chromène-2-carboxylate de méthyle (243)**

Dans une bombe à hydrogène, l'adduit **238** (143,3 mg ; 0,3 mmol ; 1 éq.) est mis en solution dans le méthanol 95% (1,5 mL). Le palladium adsorbé sur charbon (10% Pd/C ; 32 mg ; 10 % mol) est ensuite additionné. La bombe est alors purgée 3 fois à l'hydrogène et la pression est ajustée à 32 bar. Après 18 h à 40°C, le mélange est filtré sur une colonne de silice (éluant acétate d'éthyle) puis évaporé sous pression réduite pour fournir **243** pur (136,9 mg ; 96 %).



**SMHR** (FI) : calculé pour  $C_{25}H_{35}NO_8$  ( $M^+$ ) : 477,2363 ; mesuré : 477,2373

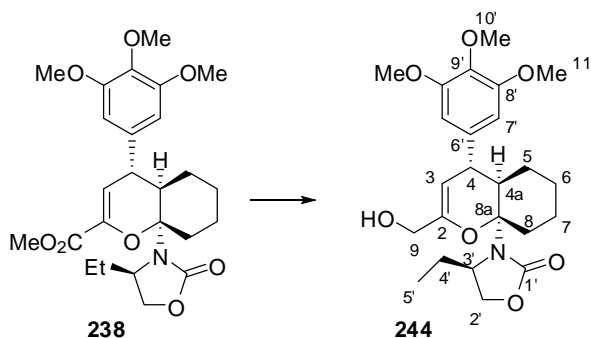
**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,06 (t,  $^3J_{H5'-H4'} = 7,4$  Hz, 3H,  $H_{5'}$ ) ; 1,30-1,50 (m, 5H,  $1 \times H_5 + H_6 + H_7$ ) ; 1,71-1,84 (m, 2H,  $1 \times H_3 + 1 \times H_5$ ) ; 1,98-2,19 (m, 5H,  $H_{4a} + 1 \times H_3 + 2 \times H_{4'} + 1 \times H_8$ ) ; 3,14-3,23 (m, 2H,  $H_4 + 1 \times H_8$ ) ; 3,72 (s, 3H,  $H_{10}$ ) ; 3,83 (s, 3H,  $H_{10'}$ ) ; 3,86 (s, 6H,  $H_{11'}$ ) ; 3,93 (m, 1H,  $H_{3'}$ ) ; 4,07 (d,  $^3J_{H2'-H3'} = 8,4$  Hz, 1H,  $H_{2'}$ ) ; 4,22 (dd,  $^2J_{H2'-H2'} = 7,9$  Hz,  $^3J_{H2'-H3'} = 7,9$  Hz, 1H,  $H_{2'}$ ) ; 4,45 (dd,  $^3J_{H2ax-H3ax} = 12,2$  Hz ;  $^3J_{H2ax-H3eq} = 2,5$  Hz, 1H,  $H_{2ax}$ ) ; 6,39 (s, 2H,  $H_{7'}$ ).

**RMN  $^{13}C$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8,3 (q,  $C_{5'}$ ) ; 19,8 (t,  $C_6$  ou  $C_7$ ) ; 23,6 (t,  $C_5$ ) ; 24,9 (t,  $C_8$ ) ; 25,4 (t,  $C_6$  ou  $C_7$ ) ; 26,9 (t,  $C_{4'}$ ) ; 36,3 (t,  $C_3$ ) ; 41,0 (d,  $C_4$ ) ; 52,1 (q,  $C_{10}$ ) ; 55,9 (d,  $C_{3'}$ ) ; 56,3 (q,  $C_{11'}$ ) ; 61,0 (q,  $C_{10'}$ ) ; 65,8 (t,  $C_{2'}$ ) ; 71,3 (d,  $C_2$ ) ; 89,9 (s,  $C_{8a}$ ) ; 104,2 (d,  $C_{7'}$ ) ; 137,1 ; 138,3 ; 153,6 ( $3 \times s$ ,  $C_{6'} + C_{8'} + C_{9'}$ ) ; 156,5 (s,  $C_{1'}$ ) ; 171,4 (s,  $C_9$ ).

**(4R)-4-Ethyl-3-[(4S,4aR,8aR)-2-(hydroxyméthyl)-4-(3,4,5-triméthoxyphényl)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-8aH-chromèn-8a-yl]-1,3-oxazolidin-2-one (244)**

A une solution d'adduit **238** (5,846 g ; 12,3 mmol ; 1 éq.) dans  $CH_2Cl_2$  anhydre (60 mL) refroidie à  $-78^\circ C$  sous argon, est ajouté goutte à goutte  $BF_3 \cdot OEt_2$  (1,87 mL ; 1,2 éq.), puis le DIBAL-H (1 M dans le toluène ; 61,5 mL ; 5 éq.). Une heure après la fin de l'addition, l'excès de DIBAL-H est détruit par addition lente de méthanol (0,3 mL/mmol de DIBAL-H, soit 20 mL). Après retour à température ambiante, les sels d'aluminium sont traités par une solution aqueuse de tartrate mixte de sodium et de potassium (30% en masse ; 2 mL/mmol de DIBAL-H soit 120 mL). Après séparation, la phase aqueuse est extraite au  $CH_2Cl_2$  avant d'être séchée sur  $MgSO_4$  puis évaporée sous pression réduite, pour fournir **244** (5,202 g ; 11,6 mmol ; 95 %) sous la forme d'une huile incolore qui peut être engagée dans l'étape suivante sans purification.





$C_{24}H_{33}NO_7$   
 447,521 g/mol  
 Huile incolore  
 $R_f = 0,44$  (AcOEt pur)  
 $[\alpha]_D^{20} = +3$  ( $c = 0,53$  ;  $CH_2Cl_2$ )

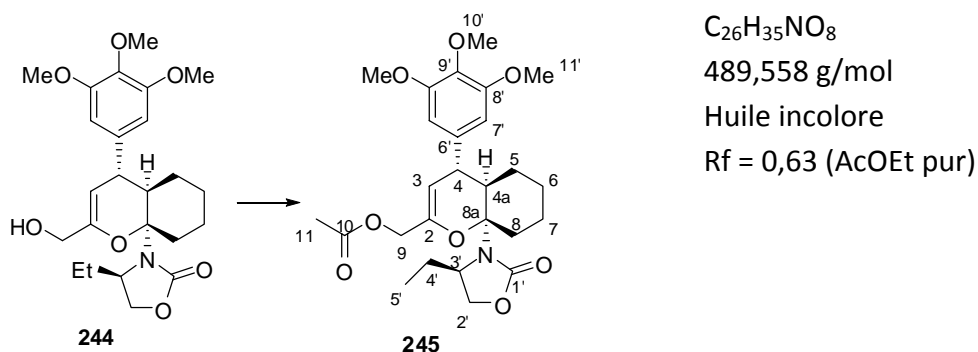
**SMHR** (EI) : calculé pour  $C_{24}H_{33}NO_7$  ( $M^+$ ) : 447,2257 ; mesuré : 447,2252

**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,81 (t,  $^3J_{H5'-H4'} = 7,4$  Hz, 3H,  $H_{5'}$ ) ; 1,40-1,85 (m, 9H,  $H_5 + H_6 + H_7 + H_{8\text{éq}} + H_{4'}$ ) ; 2,03 (s large, 1H, OH) ; 2,54 (m, 1H,  $H_{8ax}$ ) ; 3,09 (d large,  $^3J_{H4-H3} = 4,4$  Hz, 1H,  $H_4$ ) ; 3,18-3,42 (m, 2H,  $H_{2'}$  +  $H_{4a}$ ) ; 3,52 (m, 1H,  $H_{3'}$ ) ; 3,62 (d,  $^3J_{H2'-H3'} = 8,0$  Hz, 1H,  $H_{2'}$ ) ; 3,81 (s, 3H,  $H_{10'}$ ) ; 3,88 (s, 6H,  $H_{11'}$ ) ; 4,12-4,24 (m, 2H,  $H_9$ ) ; 5,25 (d large,  $^3J_{H3-H4} = 5,3$  Hz, 1H,  $H_3$ ) ; 6,55 (s, 2H,  $H_{7'}$ ).

**RMN  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8,3 (q,  $C_{5'}$ ) ; 22,5 ; 24,3 ; 26,9 ; 26,9 ; 30,2 ; 38,0 (s + 4 $\times$ t,  $C_{4a} + C_5 + C_6 + C_7 + C_8 + C_{4'}$ ) ; 40,4 (d,  $C_4$ ) ; 56,6 (d,  $C_{3'}$ ) ; 56,6 (q,  $C_{11'}$ ) ; 60,1 (q,  $C_{10'}$ ) ; 62,7 (t,  $C_9$ ) ; 65,4 (t,  $C_{2'}$ ) ; 88,8 (s,  $C_{8a}$ ) ; 98,2 (d,  $C_3$ ) ; 104,6 (d,  $C_{7'}$ ) ; 136,8 ; 140,0 ; 150,0 (3 $\times$ s,  $C_2 + C_9 + C_{6'}$ ) ; 152,9 (s,  $C_{8'}$ ) ; 155,0 (s,  $C_{1'}$ ).

**(4R)-4-Ethyl-3-[(4S,4aR,8aR)-2-(acétoxyméthyl)-4-(3,4,5-triméthoxyphényl)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-8aH-chromèn-8a-yl]-1,3-oxazolidin-2-one (244)**

A une solution d'alcool **244** (67,4 mg ; 0,15 mmol ; 1 éq.) dans  $CH_2Cl_2$  anhydre (3 mL) sont ajoutés successivement à température ambiante sous argon, la triéthylamine distillée (100  $\mu$ L) et l'anhydride acétique (30  $\mu$ L ; 2 éq.). Après 18 h, le mélange est hydrolysé par ajout d'une solution aqueuse saturée de  $NaHCO_3$ . Après séparation, la phase aqueuse est extraite au  $CH_2Cl_2$  puis séchée sur  $MgSO_4$  avant d'être évaporé sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt 2 : 1) pour fournir 73,1 mg (0,15 mmol ; 99 %) du composé souhaité.

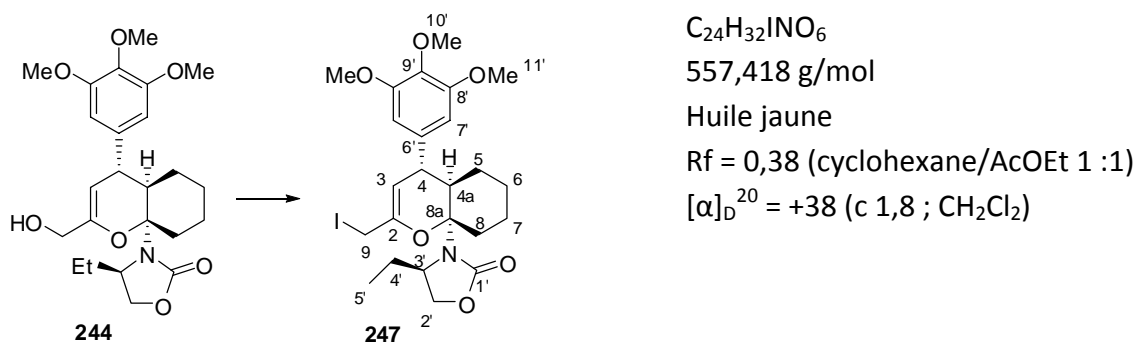


**SMHR** (EI) : calculé pour  $C_{26}H_{35}NO_8$  ( $M^+$ ) : 489,2363 ; mesuré : 489,2371

**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,84 (t,  $^3J_{H_5'-H_4'}$  = 7,4 Hz, 3H,  $H_5'$ ) ; 1,38-1,85 (m, 9H,  $H_5$  +  $H_6$  +  $H_7$  +  $H_{8\text{éq}}$  +  $H_4'$ ) ; 2,50 (m, 1H,  $H_{8ax}$ ) ; 3,09 (d large,  $^3J_{H_4-H_3}$  = 5,3 Hz, 1H,  $H_4$ ) ; 3,18 (m, 1H,  $H_{4a}$ ) ; 3,38-3,41 (m, 1H,  $H_{3'}$ ) ; 3,42-3,50 (m, 1H,  $H_{2'}$ ) ; 3,61 (d,  $^3J_{H_2'-H_3'}$  = 7,9 Hz, 1H,  $H_{2'}$ ) ; 3,81 (s, 3H,  $H_{10'}$ ) ; 3,87 (s, 6H,  $H_{11'}$ ) ; 4,62 (s large, 2H,  $H_9$ ) ; 5,30 (d large,  $^3J_{H_3-H_4}$  = 5,3 Hz, 1H,  $H_3$ ) ; 6,52 (s, 2H,  $H_{7'}$ )

**(4R)-4-Ethyl-3-[(4S,4aR,8aR)-2-(iodométhyl)-4-(3,4,5-triméthoxyphényl)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-8aH-chromèn-8a-yl]-1,3-oxazolidin-2-one (247)**

A une solution d'alcool **244** (5,184 g ; 11,6 mmol ; 1 éq.) dans le toluène (120 mL) sont ajoutés successivement à température ambiante, la triphénylphosphine (5,165 g ; 1,7 éq.), l'imidazole (1,816 g ; 2,3 éq.) puis l'iode (6,772 g ; 2,3 éq.). Après 3 h, le mélange est hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée de  $Na_2S_2O_3$ . Après séparation, la phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique, puis séchée sur  $MgSO_4$ . Après évaporation sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/AcOEt 1 : 1) pour fournir 5,595 g (10,0 mmol ; 87 %) du composé souhaité **247**.



**SMHR** (FI) : calculé pour  $C_{24}H_{32}NO_6I$  ( $M^+$ ) : 557,1274 ; mesuré : 557,1249

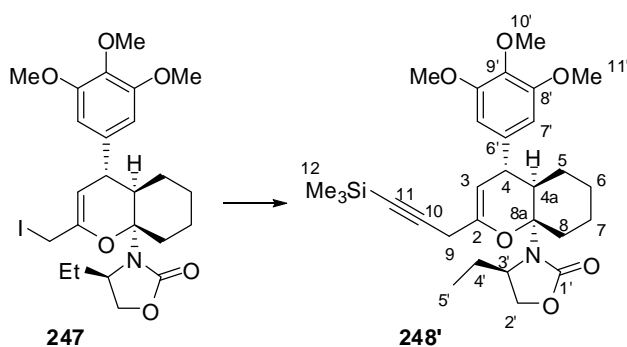
**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,86 (t,  $^3J_{\text{H}_5'-\text{H}_4'} = 7,4$  Hz, 3H,  $\text{H}_5'$ ) ; 1,40-1,87 (m, 9H,  $\text{H}_5 + \text{H}_6 + \text{H}_7 + \text{H}_{8\text{éq}} + \text{H}_4'$ ) ; 2,43-2,55 (m, 1H,  $\text{H}_{8\text{ax}}$ ) ; 3,06 (d large,  $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 5,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ) ; 3,07-3,14 (m, 1H,  $\text{H}_2'$ ) ; 3,39-3,43 (m, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ) ; 3,56 (m, 1H,  $\text{H}_3'$ ) ; 3,63 (d,  $^3J_{\text{H}_2'-\text{H}_3'} = 7,7$  Hz, 1H,  $\text{H}_2'$ ) ; 3,80 (s, 3H,  $\text{H}_{10'}$ ) ; 3,87 (s, 6H,  $\text{H}_{11'}$ ) ; 3,96 (s large, 2H,  $\text{H}_9$ ) ; 5,46 (d large,  $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 5,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ) ; 6,51 (s, 2H,  $\text{H}_7'$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2,5 (t,  $\text{C}_9$ ) ; 8,1 (q,  $\text{C}_5'$ ) ; 22,4 ; 24,2 ; 26,7 ; 30,9 ( $4\times$ t,  $\text{C}_7 + \text{C}_6 + \text{C}_5 + \text{C}_4'$ ) ; 35,6 (t,  $\text{C}_8$ ) ; 37,0 (d,  $\text{C}_{4a}$ ) ; 40,6 (d,  $\text{C}_4$ ) ; 55,9 (d,  $\text{C}_3'$ ) ; 56,3 (q,  $\text{C}_{11'}$ ) ; 60,7 (q,  $\text{C}_{10'}$ ) ; 64,9 (t,  $\text{C}_2'$ ) ; 89,5 (s,  $\text{C}_{8a}$ ) ; 100,6 (d,  $\text{C}_3$ ) ; 103,9 (d,  $\text{C}_7'$ ) ; 136,5 (s,  $\text{C}_6'$ ) ; 138,3 (s,  $\text{C}_9'$ ) ; 147,7 (s,  $\text{C}_2$ ) ; 152,7 (s,  $\text{C}_7'$ ) ; 154,6 (s,  $\text{C}_1'$ ).

**IR** (ATR liquide) ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2933,2 ; 1734,7 ( $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ ) ; 1587,8 ( $\nu_{\text{C}=\text{C}}$  aromatique) ; 1507,0 ; 1451,6 ; 1416,2 ; 1326,4 ; 1224,6 ; 1127,3 ; 1012,8.

**(4R)-4-Ethyl-3-((4S,4aR,8aR)-4-(3,4,5-triméthoxyphényl)-2-[3-(triméthylsilyl)prop-2-yn-1-yl]-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-8aH-chromèn-8a-yl]-1,3-oxazolidin-2-one (248')**

A une solution d'iodure **247** (5,52 g ; 9,9 mmol ; 1 éq.) dans le DMF anhydre (150 mL) sont ajoutés successivement, à température ambiante et sous argon, le carbonate de potassium finement broyé (4,104 g ; 3 éq.), l'iodure de sodium (4,451 g ; 3 éq.), le CuI (5,656 g ; 3 éq.) puis le triméthylsilylacétylène (4,2 mL ; 3 éq.). Cette suspension est laissée 18 h sous agitation forte avant d'être hydrolysée par ajout d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Les sels de cuivre sont alors filtrés sur fritté, et après séparation, la phase organique est lavée une fois à l'eau, et la phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  puis concentrées sous pression réduite pour fournir le produit désiré **248'** (4,491 g ; 8,51 mmol ; 86 %). Celui-ci est engagé dans l'étape suivante sans purification.



$\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{NO}_6\text{Si}$   
527,724 g/mol  
Huile jaune

**SMHR** (FI) : calculé pour  $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{NO}_6\text{Si}$  ( $\text{M}^+$ ) : 527,2703 ; mesuré : 527,2747

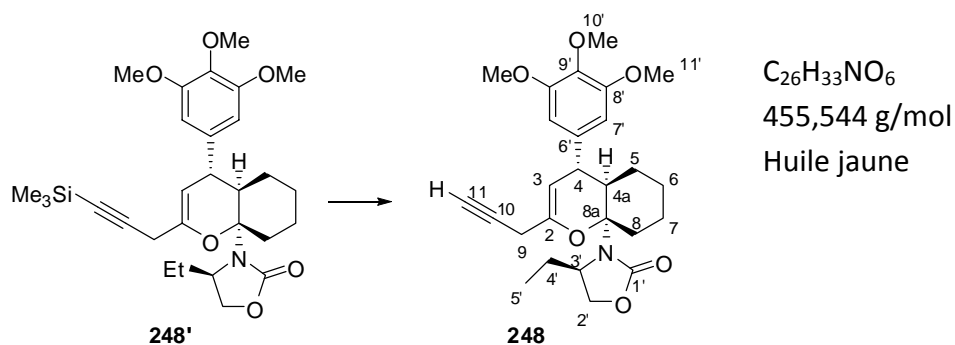
**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,18 (s, 9H,  $\text{H}_{12}$ ) ; 0,82 (t,  $^3J_{\text{H}_{5'}-\text{H}_{4'}} = 7,5$  Hz, 3H,  $\text{H}_{5'}$ ) ; 1,40-1,82 (m, 9H,  $\text{H}_5 + \text{H}_6 + \text{H}_7 + \text{H}_{8\text{éq}} + \text{H}_{4'}$ ) ; 2,49 (m, 1H,  $\text{H}_8$ ) ; 3,05 (d,  $^2J_{\text{H}_9-\text{H}_9} = 18,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_9$ ) ; 3,05-3,10 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ) ; 3,15-3,20 (m, 1H,  $1 \times \text{H}_{2'}$ ) ; 3,20 (d,  $^2J_{\text{H}_9-\text{H}_9} = 18,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_9$ ) ; 3,30-3,45 (m, 2H,  $\text{H}_{4a} + \text{H}_{3'}$ ) ; 3,59 (d,  $^3J_{\text{H}_{2'}-\text{H}_{3'}} = 8,1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2'}$ ) ; 3,81 (s, 3H,  $\text{H}_{10'}$ ) ; 3,88 (s, 6H,  $\text{H}_{11'}$ ) ; 5,32 (d,  $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 5,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ) ; 6,57 (s, 2H,  $\text{H}_{7'}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,16 (q,  $\text{C}_{12}$ ) ; 8,4 (q,  $\text{C}_{5'}$ ) ; 22,6 ; 24,5 ( $2 \times$ t,  $\text{C}_5$  ou  $\text{C}_6$  ou  $\text{C}_7 + \text{C}_5$  ou  $\text{C}_6$  ou  $\text{C}_7$ ) ; 25,2 (t,  $\text{C}_9$ ) ; 27,1 ; 27,2 ; 31,4 ; 35,6 (d,  $\text{C}_8$ ) ; 37,6 (d,  $\text{C}_{4a}$ ) ; 40,7 (d,  $\text{C}_4$ ) ; 56,7 (d,  $\text{C}_{3'}$ ) ; 56,7 (q,  $\text{C}_{11'}$ ) ; 61,1 (q,  $\text{C}_{10'}$ ) ; 65,5 (t,  $\text{C}_{2'}$ ) ; 87,7 (s,  $\text{C}_{11}$ ) ; 89,4 (s,  $\text{C}_{8a}$ ) ; 98,2 (d,  $\text{C}_3$ ) ; 101,6 (s,  $\text{C}_{10}$ ) ; 104,5 (d,  $\text{C}_7$ ) ; 136,9 (s,  $\text{C}_9$ ) ; 139,2 (s,  $\text{C}_6$  ou  $\text{C}_8$ ) ; 146,4 (s,  $\text{C}_2$ ) ; 153,0 (s,  $\text{C}_6$  ou  $\text{C}_8$ ) ; 154,8 (s,  $\text{C}_1$ ).

**IR** (ATR liquide) ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2929,5 ( $\nu_{\text{CH}}$ ) ; 2856,8 ; 1737,1 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ) ; 1587,1 ( $\nu_{\text{C=C}}$  aromatique) ; 1507,0 ; 1452,0 ; 1414,1 ; 1326,7 ; 1222,8 ; 1126,5 ; 1053,6 ; 1010,3 ; 842,7 ; 761,9.

**(4R)-4-Ethyl-3-[(4S,4aR,8aR)-2-prop-2-yn-1-yl-4-(3,4,5-triméthoxyphényl)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-8aH-chromèn-8a-yl]-1,3-oxazolidin-2-one (248)**

A une solution de l'alcyne silylé **248'** brut (4,381 g ; 8,3 mmol ; 1 éq.) dans le méthanol anhydre (80 mL) est ajouté le carbonate de potassium finement broyé (1,434 g ; 1,25 éq.). Après 16 h sous agitation forte, le mélange est hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , et après séparation, la phase aqueuse est extraite au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Les phases organiques rassemblées sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , puis concentrées sous pression réduite pour fournir l'alcyne terminal désiré **248** de façon quantitative (3,78 g ; 8,3 mmol), ne nécessitant pas de purification supplémentaire.



**SMHR** (FI) : calculé pour  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_6$  ( $\text{M}^+$ ) : 455,2308 ; mesuré : 455,2281

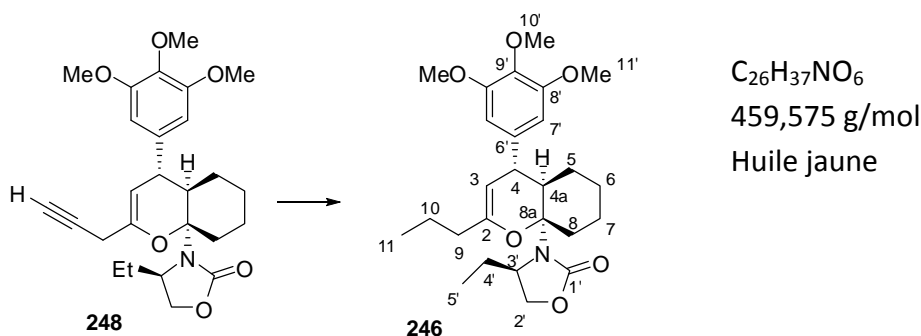
**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,82 (t,  $^3J_{\text{H}_5'-\text{H}_4'} = 7,4$  Hz, 3H,  $\text{H}_5'$ ) ; 1,40-1,83 (m, 9H,  $\text{H}_5 + \text{H}_6 + \text{H}_7 + \text{H}_{8\text{éq}} + \text{H}_4'$ ) ; 2,16-2,19 (m, 1H,  $\text{H}_{11}$ ) ; 2,42-2,58 (m, 1H,  $\text{H}_{8\text{ax}}$ ) ; 3,06-3,21 (m, 2H,  $\text{H}_4 + 1 \times \text{H}_2'$ ) ; 3,32-3,39 (m, 1H,  $\text{H}_{4\text{a}}$ ) ; 3,44 (m, 1H,  $\text{H}_3'$ ) ; 3,61 (d,  $^3J_{\text{H}_2'-\text{H}_3'} = 8,0$  Hz, 1H,  $\text{H}_2'$ ) ; 3,81 (s, 3H,  $\text{H}_{10}'$ ) ; 3,88 (s, 6H,  $\text{H}_{11}'$ ) ; 3,96 (s large, 2H,  $\text{H}_9$ ) ; 5,30 (d large,  $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 5,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ) ; 6,56 (s, 2H,  $\text{H}_7'$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8,3 (q,  $\text{C}_5'$ ) ; 22,5 (t,  $\text{C}_6$  ou  $\text{C}_7$ ) ; 23,8 (t,  $\text{C}_9$ ) ; 24,4 (t,  $\text{C}_6$  ou  $\text{C}_7$ ) ; 26,9 (t,  $\text{C}_4'$ ) ; 31,0 ( $\text{C}_5$ ) ; 35,5 (t,  $\text{C}_8$ ) ; 37,5 (d,  $\text{C}_{4\text{a}}$ ) ; 40,6 (d,  $\text{C}_4$ ) ; 56,6 (q,  $\text{C}_{11}'$ ) ; 56,7 (d,  $\text{C}_3'$ ) ; 60,9 (q,  $\text{C}_{10}'$ ) ; 65,3 (t,  $\text{C}_2'$ ) ; 70,9 (d,  $\text{C}_{11}$ ) ; 79,4 (s,  $\text{C}_{10}$ ) ; 89,3 (s,  $\text{C}_{8\text{a}}$ ) ; 98,3 (d,  $\text{C}_3$ ) ; 104,4 (d,  $\text{C}_7'$ ) ; 136,8 (s,  $\text{C}_9'$ ) ; 139,0 (s,  $\text{C}_6'$ ) ; 146,1 (s,  $\text{C}_2$ ) ; 152,9 (s,  $\text{C}_8'$ ) ; 154,7 ( $\text{C}_{1'}$ ).

**IR** (ATR liquide) ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3308,6 ( $\nu_{\text{CH}}$  alcyne) ; 2937,4 ( $\nu_{\text{CH}}$  aliphatique) ; 2252,9 ( $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ ) ; 1732,4 ( $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ ) ; 1671,6 ( $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ ) ; 1412,8 ; 1226,4 ; 1129,3 ; 907,8 ; 732,7.

**(4R)-4-Ethyl-3-[(4S,4aR,8aR)-2-propyl-4-(3,4,5-triméthoxyphényl)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-8aH-chromèn-8a-yl]-1,3-oxazolidin-2-one (246)**

Dans une bombe à hydrogèner l'alcyne **248** (3,78 g ; 8,3 mmol ; 1 éq.) est mis en solution dans le méthanol absolu (80 mL). Le palladium adsorbé à 10% sur charbon (10 % molaire, 900 mg) est alors ajouté. La bombe est alors placée sous une pression de 3 bar d'hydrogène à température ambiante pendant 15 h. Le mélange est alors filtré sur célite®, pour fournir 3,474 g (7,56 mol ; 91 %) du composé souhaité.



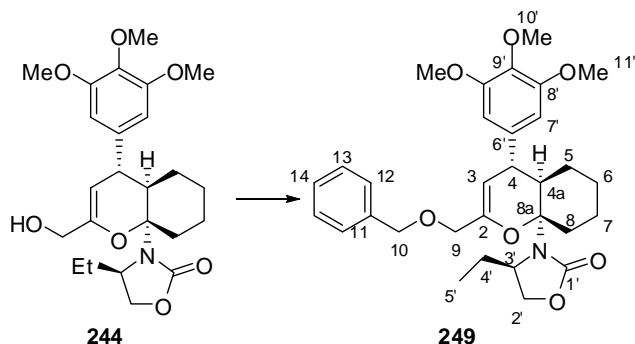
**SMHR** (FI) : calculé pour  $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_6$  ( $\text{M}^+$ ) : 459,2621 ; mesuré : 459,2624

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,81 (t,  $^3J_{\text{H}_5'-\text{H}_4'} = 7,4$  Hz, 3H,  $\text{H}_5'$ ) ; 1,03 (t,  $^3J_{\text{H}_{11}-\text{H}_{10}} = 7,4$  Hz, 3H,  $\text{H}_{11}$ ) ; 1,40-1,86 (m, 11H,  $\text{H}_5 + \text{H}_6 + \text{H}_7 + \text{H}_{8\text{éq}} + \text{H}_{10} + \text{H}_4'$ ) ; 2,16 (t,  $^3J_{\text{H}_9-\text{H}_{10}} = 7,4$  Hz, 2H,  $\text{H}_9$ ) ; 2,49 (m, 1H,  $\text{H}_8$ ) ; 3,02 (d,  $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 5,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ) ; 3,06-3,18 (m, 1H,  $\text{H}_2'$ ) ; 3,24-3,38 (m, 2H,  $\text{H}_3' + \text{H}_{4\text{a}}$ ) ; 3,58 (d,  $^3J_{\text{H}_2'-\text{H}_3'} = 8,0$  Hz, 1H,  $\text{H}_2'$ ) ; 3,80 (s, 3H,  $\text{H}_{10}'$ ) ; 3,87 (s, 6H,  $\text{H}_{11}'$ ) ; 4,94 (d,  $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 5,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ) ; 6,57 (d large, 2H,  $\text{H}_7'$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8,1 (q,  $\text{C}_{5'}$ ) ; 13,7 (q,  $\text{C}_{11}$ ) ; 20,0 (t,  $\text{C}_{10}$ ) ; 22,3 ; 24,2 (2xt,  $\text{C}_6 + \text{C}_7$ ) ; 26,7 (t,  $\text{C}_{2'}$ ) ; 31,1 (t,  $\text{C}_5$ ) ; 35,3 (t,  $\text{C}_8$ ) ; 35,9 (t,  $\text{C}_9$ ) ; 37,3 (d,  $\text{C}_{4a}$ ) ; 40,4 ( $\text{C}_4$ ) ; 56,3 (q,  $\text{C}_{11'}$ ) ; 56,3 (d,  $\text{C}_{3'}$ ) ; 60,6 (q,  $\text{C}_{10'}$ ) ; 65,1 (t,  $\text{C}_{2'}$ ) ; 89,1 (s,  $\text{C}_{8a}$ ) ; 98,0 (d,  $\text{C}_3$ ) ; 104,2 (d,  $\text{C}_{7'}$ ) ; 136,5 (s,  $\text{C}_{9'}$ ) ; 138,8 (s,  $\text{C}_{6'}$ ) ; 145,9 (s,  $\text{C}_2$ ) ; 152,7 (s,  $\text{C}_{8'}$ ) ; 154,5 (s,  $\text{C}_{1'}$ ).

**(4R)-3-[(4S,4aR,8aR)-2-[(Benzyloxy)methyl]-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-8aH-chromen-8a-yl]-4-ethyl-1,3-oxazolidin-2-one (249)**

A une solution d'alcool **244** (36,8 mg ; 82  $\mu\text{mol}$  ; 1 éq.) dans le DMF, refroidie à 0°C, est ajouté, sous argon, l'hydrure de sodium (60 % dans l'huile minérale ; 5 mg ; 1,5 éq.). Après 20 min de réaction à 0°C est additionné goutte à goutte le bromure de benzyle (13  $\mu\text{L}$  ; 1,3 éq.). Après retour à température ambiante, le mélange est laissé sous agitation pendant 5 h. L'excès de réactif est alors traité, à 0°C, par addition lente de méthanol (0,5 mL). Après 1 h à température ambiante, le mélange est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans le dichlorométhane, et la phase organique est lavée à l'eau puis à la saumure. Après séchage sur  $\text{MgSO}_4$ , les phases organiques réunies sont évaporées sous pression réduite, et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt 2 :1) pour fournir 43,6 mg (81  $\mu\text{mol}$  ; 99 %) du composé désiré **249**.



$\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{NO}_7$   
 537,644 g/mol  
 Huile incolore  
 $R_f = 0,69$  (AcOEt pur)  
 $[\alpha]_D^{20} = -16$  (c 1,0 ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

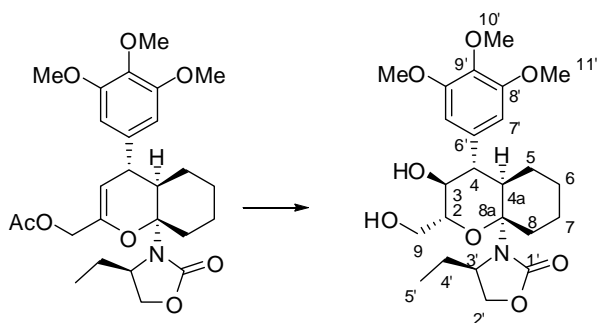
**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,71 (t,  $^3J_{\text{H}_{5'}-\text{H}_{4'}} = 7,5$  Hz, 3H,  $\text{H}_{5'}$ ) ; 1,44-1,82 (m, 9H,  $2 \times \text{H}_5 + 2 \times \text{H}_6 + 2 \times \text{H}_7 + 1 \times \text{H}_8 + 2 \times \text{H}_{4'}$ ) ; 2,45-2,55 (m, 1H,  $1 \times \text{H}_8$ ) ; 3,08 (d,  $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 5,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ) ; 3,19 (dd,  $^2J_{\text{H}_{2'}-\text{H}_{2'}} = 8,0$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{2'}-\text{H}_{3'}} = 7,8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2'}$ ) ; 3,32-3,40 (m, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ) ; 3,46 (m, 1H,  $\text{H}_{3'}$ ) ; 3,58 (dd,  $^2J_{\text{H}_{2'}-\text{H}_{2'}} = 8,0$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{2'}-\text{H}_{3'}} = 1,4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2'}$ ) ; 3,81 (s, 3H,  $\text{H}_{10'}$ ) ; 3,87 (s, 6H,  $\text{H}_{11'}$ ) ; 4,03 (s large, 2H,  $\text{H}_9$ ) ; 4,64 (m, 2H,  $\text{H}_{10}$ ) ; 5,29 (d,  $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 5,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ) ; 6,56 (s large, 2H,  $\text{H}_7$ ) ; 7,36-7,39 (m, 5H,  $2 \times \text{H}_{12} + 2 \times \text{H}_{13} + \text{H}_{14}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8,2 (q,  $\text{C}_{5'}$ ) ; 22,4 ; 24,3 (2 $\times$ t,  $\text{C}_6$  ou  $\text{C}_7$  ou  $\text{C}_5$  +  $\text{C}_6$  ou  $\text{C}_7$  ou  $\text{C}_5$ ) ; 26,7 (t,  $\text{C}_{4'}$ ) ; 31,3 (t,  $\text{C}_6$  ou  $\text{C}_7$  ou  $\text{C}_5$ ) ; 35,3 (t,  $\text{C}_8$ ) ; 37,6 (d,  $\text{C}_{4a}$ ) ; 40,5 (d,  $\text{C}_4$ ) ; 56,5 (q,  $\text{C}_{11'}$ ) ; 56,6 (d,  $\text{C}_{3'}$ ) ; 60,8 (q,  $\text{C}_{10'}$ ) ; 65,2 (t,  $\text{C}_{2'}$ ) ; 69,8 (t,  $\text{C}_9$ ) ; 72,7 (t,  $\text{C}_{10}$ ) ; 88,8 (s,  $\text{C}_{8a}$ ) ; 100,2 (d,  $\text{C}_3$ ) ; 104,5 (d,  $\text{C}_{7'}$ ) ; 127,6 (d,  $\text{C}_{12}$ ) ; 127,8 (d,  $\text{C}_{14}$ ) ; 128,4 (d,  $\text{C}_{13}$ ) ; 136,7 (s,  $\text{C}_{9'}$ ) ; 137,8 (s,  $\text{C}_{11}$ ) ; 139,7 (s,  $\text{C}_{6'}$ ) ; 147,8 (s,  $\text{C}_2$ ) ; 152,8 (s,  $\text{C}_{8'}$ ) ; 154,6 (s,  $\text{C}_{1'}$ ).

**IR** (ATR liquide) ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2925,2 ( $\nu_{\text{CH}}$  aliphatique) ; 1734,5 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ) ; 1586,4 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ) ; 1506,3 ; 1413,2 ; 1326,4 ; 1221,9 ; 1123,9 ; 1010,1 ; 739,0.

**(4R)-4-Ethyl-3-[(2R,3S,4S,4aR,8aR)-3-hydroxy-2-(hydroxyméthyl)-4-(3,4,5-triméthoxyphenyl)octahydro-8aH-chromèn-8a-yl]-1,3-oxazolidin-2-one (250)**

A une solution d'acétate **245** (34,6 mg ; 71  $\mu\text{mol}$  ; 1 éq.) dans le THF fraîchement distillé (1 mL), à 0°C sous argon, est ajouté goutte à goutte  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  (1M dans le THF, 250  $\mu\text{L}$  ; 3,5 éq). Après 36 h de réaction à température ambiante, la réaction semble incomplète, et donc 250  $\mu\text{L}$  supplémentaires de  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  sont ajoutés à 0°C. La réaction est poursuivie encore 70 h à température ambiante. Le borane est finalement oxydé, après dilution dans le THF (1 mL) par addition d'oxyde de triméthylamine (79 mg ; 10 éq.) puis porté à reflux pendant 2 h. Après refroidissement, une solution aqueuse de NaCl saturé est ajoutée, et le THF est évaporé sous pression réduite. Le résidu est alors repris dans l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, puis séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et enfin concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle pur) pour fournir 17,7 mg du composé désiré **250** (38  $\mu\text{mol}$  ; 54 %).



$\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_8$   
465,537 g/mol  
Huile incolore  
Rf = 0,17 (AcOEt pur)  
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4$  (c 8,3 ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,02 (t,  $^3J_{\text{H}_5'-\text{H}_4'} = 7,4$  Hz, 3H,  $\text{H}_{5'}$ ) ; 1,20-2,00 (m, 8H,  $\text{H}_5$  +  $\text{H}_6$  +  $\text{H}_7$  +  $\text{H}_{4'}$ ) ; 2,15-2,23 (m, 2H,  $\text{H}_{4a}$  +  $1\times\text{H}_8$ ) ; 3,07 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ) ; 3,15 (m, 1H,  $1\times\text{H}_8$ ) ; 3,65-3,90 (m, 5H,  $\text{H}_2$  +  $\text{H}_3$  +  $2\times\text{H}_9$  +  $\text{H}_{3'}$ ) ; 3,85 (s, 3H, OMe) ; 3,87 (s, 6H, OMe) ; 4,06 (d,  $^2J_{\text{H}_2'-\text{H}_2'} = 8,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2'}$ ) ; 4,21 (dd,  $^2J_{\text{H}_2'-\text{H}_2'} = 8,3$  Hz,  $^3J_{\text{H}_2'-\text{H}_3'} = 7,6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2'}$ ) ; 6,44 (s large, 2H,  $\text{H}_{7'}$ ).

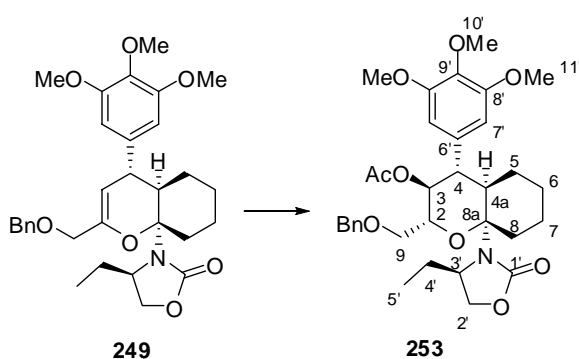
**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8,7 (q,  $\text{C}_{5'}$ ) ; 19,6 ; 23,7 ; 24,6 ; 25,6 (4 $\times$ t,  $\text{C}_5 + \text{C}_6 + \text{C}_7 + \text{C}_8$ ) ; 27,1 (t,  $\text{C}_{4'}$ ) ; 42,2 (d,  $\text{C}_{4a}$ ) ; 49,4 (d,  $\text{C}_4$ ) ; 56,1 (d,  $\text{C}_{3'}$ ) ; 56,4 (q,  $\text{C}_{11'}$ ) ; 61,1 (q,  $\text{C}_{10'}$ ) ; 63,5 (t,  $\text{C}_9$ ) ; 65,8 (t,  $\text{C}_{2'}$ ) ; 71,3 (d,  $\text{C}_3$ ) ; 75,4 (d,  $\text{C}_2$ ) ; 89,4 (s,  $\text{C}_{8a}$ ) ; 105,5 (d,  $\text{C}_{7'}$ ) ; 134,9 ; 137,6 (2 $\times$ s,  $\text{C}_6 + \text{C}_9$ ) ; 153,5 (s,  $\text{C}_8$ ) ; 156,8 (s,  $\text{C}_{1'}$ )

**IR** (ATR liquide) ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3401,9 ( $\nu_{\text{OH}}$ ) ; 2931,8 ( $\nu_{\text{CH}}$  aliphatique) ; 2861,0 ; 1731,2 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ) ; 1591,3 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ) ; 1509,4 ; 1460,7 ; 1424,3 ; 1401,2 ; 1227,0 ; 1125,1 ; 1056,7 ; 1010,5 ; 975,2.

**(4R)-4-Ethyl-3-[(2R,3S,4S,4aR,8aR)-3-acétoxy-2-(benzyloxyméthyl)-4-(3,4,5-triméthoxyphenyl)octahydro-8aH-chromèn-8a-yl]-1,3-oxazolidin-2-one (253)**

Le substrat **249** (151,1 mg ; 0,28 mmol ; 1 équ) est mis en solution dans le THF anhydre (2 mL) et à 0°C sous argon est ajoutée goutte à goutte une solution de  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (1M dans le THF ; 1 mL ; 3,5 équ). Après 36 h à température ambiante, le mélange est traité par addition de  $\text{Me}_3\text{NO}$  (110 mg ; 3,5 équ.) puis porté à reflux du THF pendant 2 h. Après refroidissement, une solution aqueuse saturée de NaCl est ajoutée, et le résidu laissé après évaporation du THF est repris dans l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis concentrée sous pression réduite. L'huile brute est rapidement chromatographiée (éluant cyclohexane/AcOEt 1,5 : 1), puis engagée dans l'étape de protection.

Le composé **251** ainsi obtenu (40 mg, 71  $\mu\text{mol}$ ) est mis en solution dans le dichlorométhane anhydre (1 mL), à température ambiante et sous argon sont successivement ajoutés la triéthylamine (50  $\mu\text{L}$  ; 5 équ) et le chlorure d'acétyle (50  $\mu\text{L}$  ; 10 équ). Après 60 h, le mélange réactionnel est hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$ . Après séparation, la phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  puis séchée sur  $\text{MgSO}_4$ . Le résidu obtenu après concentration sous pression réduite est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/AcOEt 3 : 1) pour fournir le composé **253** (15 mg ; 25,3  $\mu\text{mol}$  ; 9 %, 2 étapes).



$\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{NO}_9$

597,696 g/mol

Huile incolore

$[\alpha]_D^{20} = +5,7^\circ$  (c 1,5 ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

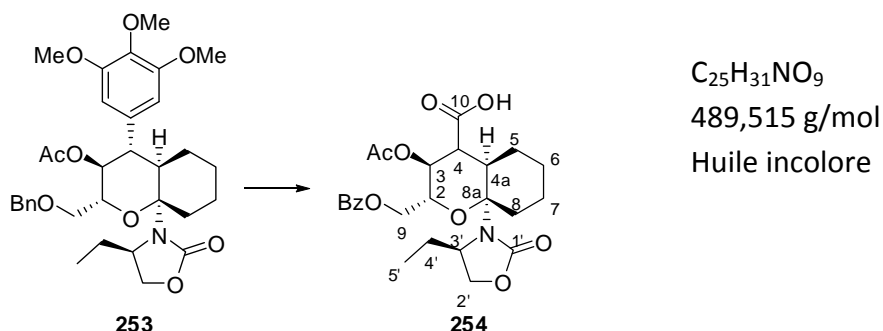
Rf = 0,12 (cyclohexane/AcOEt 3 : 1)



**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,95 (t,  $^3J_{\text{H}_5'-\text{H}_4'} = 7,4$  Hz, 3H,  $\text{H}_5'$ ) ; 1,20-2,30 (m, 10H,  $\text{H}_{4a} + 2 \times \text{H}_5 + 2 \times \text{H}_6 + 2 \times \text{H}_7 + 1 \times \text{H}_8 + 2 \times \text{H}_{4'}$ ) ; 1,67 (s, 3H, OAc) ; 3,17-3,22 (m, 2H,  $\text{H}_4 + 1 \times \text{H}_8$ ) ; 3,50 (dd,  $^2J_{\text{H}_9-\text{H}_9} = 10,6$  Hz,  $^3J_{\text{H}_9-\text{H}_2} = 4,2$  Hz, 1H,  $\text{H}_9$ ) ; 3,56 (dd,  $^2J_{\text{H}_9-\text{H}_9} = 10,6$  Hz,  $^3J_{\text{H}_9-\text{H}_2} = 4,0$  Hz, 1H,  $\text{H}_9$ ) ; 3,76-3,87 (m, 1H,  $\text{H}_3'$ ) ; 3,83 (s, 3H, OMe) ; 3,85 (s, 6H, OMe) ; 3,92 (ddd,  $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 9,8$  Hz,  $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_9} = 4,0$  Hz,  $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_9} = 4,2$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ) ; 4,04 (d,  $^2J_{\text{H}_2'-\text{H}_2'} = 8,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_2'$ ) ; 4,19 (dd,  $^2J_{\text{H}_2'-\text{H}_2'} = 8,3$  Hz,  $^3J_{\text{H}_2'-\text{H}_3'} = 7,8$  Hz, 1H,  $\text{H}_2'$ ) ; 4,52 (s large, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ) ; 5,16 (dd,  $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 10,8$  Hz,  $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 9,8$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ) ; 6,40 (s, 2H,  $\text{H}_7'$ ) ; 7,20-7,35 (m, 5H, Ph).

**Acide (2R,3S,4aR,8aR)-3-acétoxy-2-(benzyloxyméthyl)-8a-[(R)-4-éthyl-2-oxooxazolidin-3-yl]octahydro-2H-chromèn-4-carboxylique (254)**

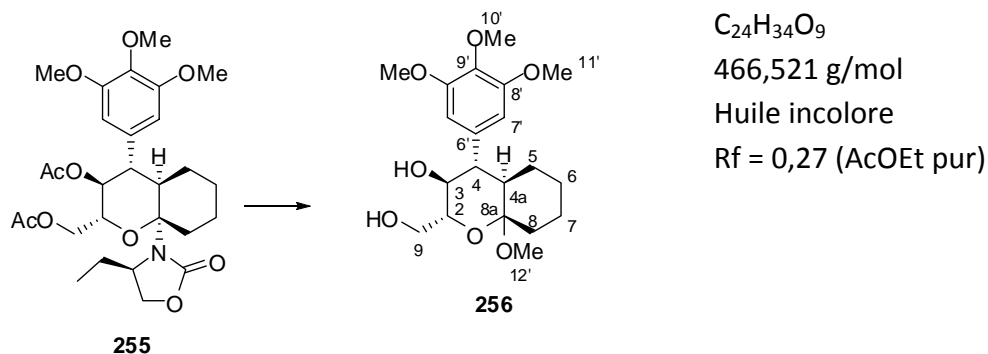
A une solution de **253** (13,6 mg ; 23  $\mu\text{mol}$  ; 1 éq.) et de  $\text{NaIO}_4$  (100 mg, 20 éq.) dans un mélange ternaire  $\text{CCl}_4/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0,2 + 1 + 0,4 mL) est ajouté une pointe de spatule de  $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . On observe alors une coloration jaune intense caractéristique de la formation de  $\text{RuO}_4$ . Après 4 h, le mélange est filtré sur célite®, puis dilué avec de l'eau. Après addition d'une solution aqueuse demi-saturée (15% massique) de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , la phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Elle est ensuite acidifiée avec  $\text{HCl}$  2 % (jusqu'à pH 3), puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique ainsi obtenue est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis concentrée sous pression réduite pour fournir 3,8 mg (7,8  $\mu\text{mol}$ ) du composé **254**, qui n'a pu être formellement identifié.



**(2R,3S,4S,4aR,8aR)-2-(Hydroxyméthyl)-8a-méthoxy-4-(3,4,5-triméthoxyphényl)-octahydro-2H-chromèn-2-ol (256)**

A une solution de **255** (2,5 mg ; 4,5  $\mu\text{mol}$  ; 1 éq.) dans le THF anhydre (250  $\mu\text{L}$ ), à température ambiante et sous argon, est ajouté une solution anhydre de  $\text{HCl}$  dans  $\text{MeOH}$  (2 mol/L, 25  $\mu\text{L}$ ). Après 22 h, aucune réaction n'est observée et 25  $\mu\text{L}$  d'une solution anhydre de  $\text{HCl}$  dans  $\text{MeOH}$  (4 mol/L) sont ajoutés. Après 18 h supplémentaires, le mélange est neutralisé par ajout d'une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$ . Après séparation, la phase aqueuse est extraite à

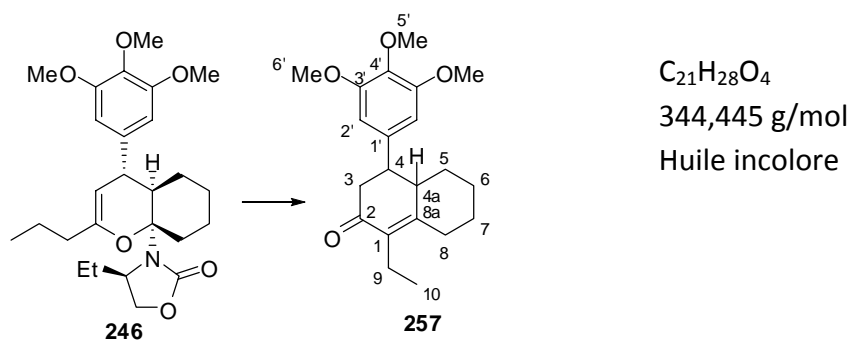
l'acétate d'éthyle, puis séchée sur  $\text{MgSO}_4$ . Après concentration sous pression réduite, le résidu est purifié sur gel de silice (éluant  $\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1 : 1) pour fournir 1,2 mg de l'acétal **256** désiré (2,6  $\mu\text{mol}$  ; 69 %).



**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : signaux caractéristiques : 2,81 (dd,  $^3J = 11,6$  Hz,  $^3J = 9,5$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ) ; 3,23 (s, 3H,  $\text{H}_{12'}$ ).

### 1-Ethyl-4-(3,4,5-triméthoxyphényl)-4,4a,5,6,7,8-hexahydronaphtalèn-2(3H)-one (257)

A une solution de **246** (110,0 mg ; 0,24 mmol ; 1 éq.) dans le THF aqueux (3 gouttes d'eau dans 1,5 mL de THF), est ajouté à température ambiante une solution anhydre de HCl dans  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 mol/L ; 150  $\mu\text{L}$  ; 1,25 éq.). Après 16 h à température ambiante, la réaction n'est pas finie, et on rajoute alors 300  $\mu\text{L}$  supplémentaire. Le mélange est filtré sur carbonate de sodium, puis lavé à l'eau. Après séchage sur  $\text{MgSO}_4$ , le solvant est éliminé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour fournir 73 mg (0,21 mmol ; 88 %) de l'octalone **257**.



**SMHR** (FI) : calculé pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4$  ( $\text{M}^+$ ) : 344,1988 ; mesuré : 344,2012

**IR** (ATR liquide) ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2932,3 ( $\nu_{\text{CH}}$  aliphatique) ; 1748,0 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ) ; 1659,5 ; 1583,3 ; 1507,1 ; 1460,0 ; 1422,9 ; 1325,3 ; 1237,7 ; 1123,7 ; 1050,9 ; 1008,5.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,95 (t,  $^3J_{\text{H}_{10}\text{-H}_9} = 7,5$  Hz, 3H,  $\text{H}_{10}$ ) ; 1,00-1,15 (m, 1H,  $1 \times \text{H}_5$ ) ; 1,26-1,45 (m, 2H,  $1 \times \text{H}_6 + 1 \times \text{H}_7$ ) ; 1,73-1,70 (m, 1H,  $1 \times \text{H}_6$ ) ; 1,84-2,05 (m, 3H,  $1 \times \text{H}_5 + 1 \times \text{H}_7 + 1 \times \text{H}_8$ ) ; 2,32 (dd,  $^2J_{\text{H}_9\text{-H}_9} = 7,0$  Hz,  $^3J_{\text{H}_9\text{-H}_{10}} = 7,5$  Hz, 1H,  $\text{H}_9$ ) ; 2,40-2,49 (m, 2H,  $\text{H}_9 + \text{H}_{4a}$ ) ; 2,52-2,64 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ) ; 2,76 (ddd,  $^3J_{\text{H}_4\text{-H}_{3ax}} = 12,5$  Hz,  $^3J = 9,3$  Hz,  $^3J = 5,2$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ) ; 2,91-2,98 (m, 1H,  $\text{H}_8$ ) ; 3,84 (s, 3H, OMe) ; 3,85 (s, 6H, OMe) ; 6,41 (s large, 2H,  $\text{H}_2'$ )

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 14,2 (q,  $\text{C}_{10}$ ) ; 18,4 (t,  $\text{C}_9$ ) ; 25,6 (t,  $\text{C}_6$ ) ; 26,9 (t,  $\text{C}_7$ ) ; 31,1 (t,  $\text{C}_8$ ) ; 33,4 (t,  $\text{C}_5$ ) ; 44,9 (t,  $\text{C}_3$ ) ; 45,2 (d,  $\text{C}_{4a}$ ) ; 47,3 (d,  $\text{C}_4$ ) ; 56,2 (q,  $\text{C}_6'$ ) ; 60,1 (q,  $\text{C}_5'$ ) ; 104,5 (d,  $\text{C}_2'$ ) ; 135,1 (s,  $\text{C}_1$ ) ; 136,8 (s,  $\text{C}_4'$ ) ; 139,0 (s,  $\text{C}_1'$ ) ; 153,3 (s,  $\text{C}_3'$ ) ; 158,4 ( $\text{C}_{8a}$ ) ; 198,3 (s,  $\text{C}_2$ ).

Épimère (dans un rapport 1 : 8) : signaux caractéristique : 6,36 (s large, 2H, Harom.).

### III. Généralités relatives au chapitre IV

#### Réactions

La **verrerie** utilisée dans les manipulations décrites sous atmosphère inerte est préalablement séchée à l'étuve et refroidie sous un courant d'argon.

Les **produits chimiques commerciaux** ont été utilisés sans purification préalable (sauf mention contraire).

Les **solvants organiques anhydres** utilisés ont été séchés et distillés sur hydrure de calcium pour le dichlorométhane ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), l'acétonitrile ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ), le toluène, le nitrométhane ( $\text{CH}_3\text{NO}_2$ ) et le DMF ; sur sodium/benzophénone pour l'éther diéthylique ( $\text{Et}_2\text{O}$ ), le tétrahydrofurane (THF) ; sur sodium pour le méthanol et sur potasse pour la triéthylamine ( $\text{Et}_3\text{N}$ ), selon les méthodes décrites.<sup>192</sup> Le dichlorométhane, l'acétonitrile, le toluène, cyclohexane, l'éther diéthylique et le DMF peuvent également être obtenu anhydre par filtration sur colonne d'alumine activée sous pression d'azote.

Les réactions sont suivies par **chromatographie sur couche mince** (CCM) sur des plaques de gel de silice 60 F254 (Merck) et sont révélées sous lumière UV ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ) et par l'anisaldéhyde.

#### Purification

Les purifications par **chromatographie sur colonne** ont été effectuées sur gel de silice de type Kieselgel 60 (230-400 mesh – Merck) sous pression moyenne (0,5 – 2 bar). Les solvants utilisés pour l'élution sont distillés avant utilisation.

Les purifications par **chromatographie liquide haute pression** ont été effectuées sur un appareil Merck-Hitachi LaChrom L-7150 équipé d'un détecteur UV Merck-Hitachi Interface L-7000 et d'une colonne semi-préparative Trentec, Reprosil-Pur 120  $\text{C}_{18}$  AQ (250 mm). Les volumes d'injection sont de 20  $\mu\text{L}$  (en mode analytique) et de 500  $\mu\text{L}$  (en mode semi-préparatif).

#### Analyse

Les spectres de **résonance magnétique nucléaire** (RMN) du proton  $^1\text{H}$  (200 et 400 MHz), du carbone  $^{13}\text{C}$  (50 et 100 MHz) et du phosphore  $^{31}\text{P}$  (162 MHz) ont été enregistrés sur un

---

<sup>192</sup> D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> Ed., Pergamon Press Oxford, **1988**

appareil Bruker Avance DPX 200 et sur un appareil Bruker Avance DPX 400, avec des échantillons en solution dans le chloroforme deutérié (sauf mention contraire). Le tétraméthylsilane (TMS) est utilisé comme référence interne pour les spectres du proton  $^1\text{H}$  et du carbone  $^{13}\text{C}$ . Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont donnés en parties par million (ppm). Les constantes de couplage ( $J$ ) sont exprimées en hertz (Hz).

L'allure du signal en *RMN du proton*  $^1\text{H}$  est décrit comme suit : singulet (s), doublet (d), triplet (t), quadruplet (q), multiplet (m) et singulet élargi (s large). Les caractéristiques spectrales sont données dans l'ordre suivant : déplacement chimique, multiplicité des signaux, constantes de couplage, nombre de protons et attribution.

L'allure du signal en *RMN du carbone*  $^{13}\text{C}$  fait référence au degré de substitution et est décrit comme suit : q (primaire,  $\text{CH}_3$ ), t (secondaire,  $\text{CH}_2$ ), d (tertiaire,  $\text{CH}$ ) et s (quaternaire,  $\text{C}$ ). Les caractéristiques spectrales sont données dans l'ordre suivant : déplacement chimique, degré de substitution et attribution.

Des expériences supplémentaires (DEPT 90°, DEPT 135°, COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , HMBC, HMQC, HSQC, NOESY) ont parfois été nécessaires pour compléter l'élucidation structurale.

Les **spectres infra-rouge** (IR) ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Bruker (Vector 22) à transformée de Fourier en mode réflexion totale atténuée (ATR). Les fréquences des bandes d'absorption les plus caractéristiques sont données en  $\text{cm}^{-1}$ .

Les **spectres de masse à haute résolution** (SMHR) ont été réalisés sur un spectromètre Waters Micromass® LCT couplé à une chaîne HPLC Waters Alliance 2695. Les échantillons sont ionisés par électrospray (ESI).

Les **points de fusion** ont été déterminés par un appareil à points de fusion de marque Büchi, et ne sont pas corrigés.

Les **pouvoirs rotatoires** ont été déterminés au moyen d'un polarimètre Perkin Elmer 243B, en opérant à la raie D du sodium (589 nm), et sont rapportés comme suit :  $[\alpha]_D$  (g/100 mL, solvant).

Les déterminations de structure, par **diffraction des rayons X**, ont été réalisées à l'Institut für Anorganische Chemie, Leibniz Universität Hannover, à l'aide d'un diffractomètre à quatre cercles STOE IDPS. Les données sont rassemblées en annexe.

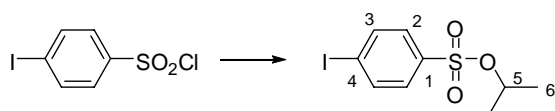
## IV. Partie expérimentale relative au chapitre IV

### Méthode générale de préparation des 4-iodophénylsulfonates d'alkyle

A une solution de chlorure de *p*-iodophénylsulfonyle (1 éq.) dans la pyridine (1-3 mL / mmol), est ajouté l'alcool, à température ambiante. Après réaction, le mélange est hydrolysé par ajout d'une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub>. La phase aqueuse est extraite par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et les phases organiques rassemblées sont séchées (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Après concentration, les traces de pyridine sont co-distillées avec du toluène à l'évaporateur rotatif.

#### 4-Iodophénylsulfonate d'*iso*-propyle 305

Chlorure de *p*-iodophénylsulfonyle (2,0 g ; 6,6 mmol ; 1 éq.) ; pyridine (20 mL) ; 2-propanol (3 mL ; 6 éq.) ; 30 min. Le composé **305** souhaité est obtenu avec 86 % de rendement (1,19 g ; 5,7 mmol) sous la forme d'un solide blanc.



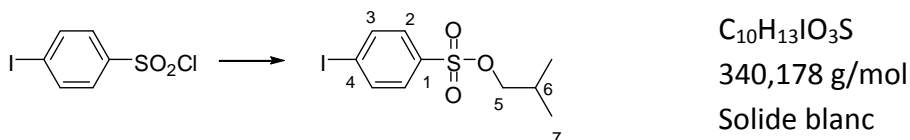
C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>IO<sub>3</sub>S  
326,151 g/mol  
Solide blanc

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1,28 (d, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>6</sub>-H<sub>5</sub></sub> = 6,2 Hz, 6H, H<sub>6</sub>) ; 4,76 (sept, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>5</sub>-H<sub>6</sub></sub> = 6,2 Hz, 1H, H<sub>5</sub>) ; 7,61 (d, <sup>3</sup>J = 8,6 Hz, 2H, H<sub>2</sub>) ; 7,89 (d, <sup>3</sup>J = 8,6 Hz, 2H, H<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 22,8 (q, C<sub>6</sub>) ; 77,9 (d, C<sub>5</sub>) ; 101,0 (s, C<sub>4</sub>) ; 128,9 (d, C<sub>2</sub>) ; 137,2 (d, C<sub>3</sub>) ; 138,4 (s, C<sub>1</sub>).

#### 4-Iodophénylsulfonate d'*iso*-butyle 306

Chlorure de *p*-iodophénylsulfonyle (933 mg ; 3,25 mmol ; 1 éq.) ; pyridine (4 mL) ; *i*-butanol (300 μL ; 1 éq.) ; 90 min. Le composé souhaité est obtenu avec 94 % de rendement (1,041 g ; 3,06 mmol) sous la forme d'un solide blanc.



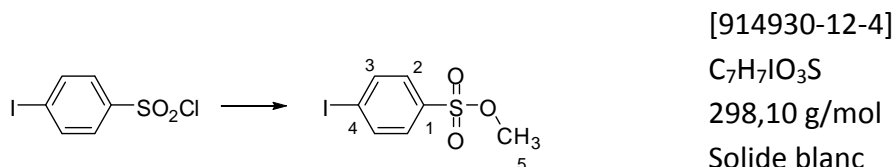
**SMHR** (ESI) : calculé pour  $C_{10}H_{13}IO_3S$  ( $M^+$ ) : 339,9630 ; mesuré : 339,9633.

**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,90 (d,  $^3J_{H7-H6} = 6,7$  Hz, 6H,  $H_6$ ) ; 1,95 (m, 1H,  $H_6$ ) ; 3,82 (d,  $^3J_{H5-H6} = 6,5$  Hz, 2H,  $H_5$ ) ; 7,61 (d,  $^3J = 8,2$  Hz, 2H,  $H_2$ ) ; 7,92 (d,  $^3J = 8,2$  Hz, 2H,  $H_3$ ).

**RMN  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 18,9 (q,  $C_7$ ) ; 28,5 (d,  $C_6$ ) ; 77,2 (t,  $C_5$ ) ; 101,7 (s,  $C_4$ ) ; 129,5 (d,  $C_2$ ) ; 136,4 (d,  $C_3$ ) ; 138,9 (s,  $C_1$ ).

#### 4-Iodophénylesulfonate de méthyle (307)

A une suspension de chlorure de 4-iodophénylesulfonyle (1 g ; 3,3 mmol) dans le méthanol (5 mL) est ajouté le méthanolate de sodium (1 éq. ; 180 mg). Après 14 h d'agitation, le mélange hétérogène est dilué à l'eau puis extrait par le dichlorométhane. Après séchage sur sulfate de sodium et concentration sous pression réduite, le composé désiré **307** est obtenu sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 45 %.



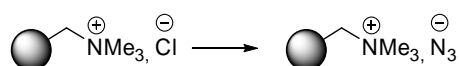
**SMHR** (ESI) : calculé pour  $C_7H_7IO_3S$  ( $M^+$ ) : 297,9161 ; mesuré : 297,9162.

**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3,77 (s, 3H,  $H_5$ ) ; 7,61 (d,  $^3J = 8,6$  Hz, 2H,  $H_2$ ) ; 7,92 (d,  $^3J = 8,6$  Hz, 2H,  $H_3$ ).

**RMN  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 56,5 (q,  $C_5$ ) ; 101,7 (s,  $C_4$ ) ; 129,3 (d,  $C_2$ ) ; 134,6 (s,  $C_3$ ) ; 138,6 (s,  $C_1$ ).

**Résine azoture 309**

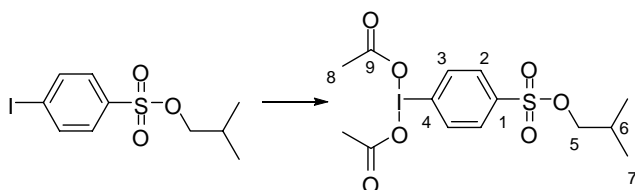
La résine macroréticulée commerciale Amberlite<sup>®</sup> IRA-900 (contre-ion Cl<sup>-</sup> ; 2,9 mmol/g ; 10 g) préalablement lavée à l'eau, est ajoutée à une solution aqueuse d'azoture de sodium (2 mol/L ; 20 mL). Cette suspension est agitée pendant 1 h à température ambiante. Après filtration, la résine est lavée à l'eau (200 mL), puis à l'acétonitrile (ou méthanol : 200 mL) et enfin au dichlorométhane (200 mL), puis elle est séchée sous vide poussé pendant au moins 4 h.



**IR** (ATR solide) (cm<sup>-1</sup>) : 2020 (ν<sub>N3</sub>)

**4-[Bis(acétoxy)iodo]phénylsulfonate d'iso-butyle 310**

Dans un ballon, à l'abri de la lumière, sont mis à réagir, à 40°C exactement, l'anhydride acétique (60 mL) et le peroxyde d'hydrogène (30 % en masse, 14 mL). Après 4 h, ce mélange est versé sur l'iodophénylsulfonate **306** (6,06 g, 17,8 mmol), finement broyé. Après 2 jours de réaction à température ambiante, le mélange est versé sur 150 mL d'eau glacée. Après 5-10 min (le temps nécessaire pour que les cristaux grossissent), le mélange est filtré sur Büchner. Les cristaux sont alors rincés avec 150 mL d'eau glacée, avant d'être séchés sous vide. Le composé souhaité **310** a alors été isolé avec 72 % de rendement (5,89 g ; 12,8 mmol).



C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>IO<sub>7</sub>S  
458,266 g/mol  
Cristaux blancs  
T<sub>f</sub> = 117-123°C (déc.)

**SMHR** (ESI) : calculé pour C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>IO<sub>7</sub>S (M<sup>+</sup>) : 457,9896 ; mesuré : 457,9903.

**RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0,94 (d, <sup>3</sup>J<sub>H7-H6</sub> = 6,6 Hz, 6H, H<sub>7</sub>) ; 2,04 (m, 1H, H<sub>6</sub>) ; 3,92 (d, <sup>3</sup>J<sub>H5-H6</sub> = 6,5 Hz, 2H, H<sub>5</sub>) ; 7,97 (d, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz, 2H, H<sub>2</sub>) ; 8,26 (d, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz, 2H, H<sub>3</sub>).

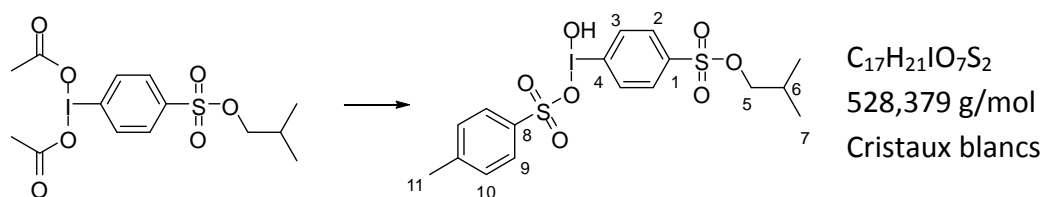


**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 18,5 (q,  $\text{C}_7$ ) ; 20,3 (q,  $\text{C}_8$ ) ; 28,1 (d,  $\text{C}_6$ ) ; 77,2 (t,  $\text{C}_5$ ) ; 128,5 (s,  $\text{C}_4$ ) ; 129,7 (d,  $\text{C}_2$ ) ; 135,6 (d,  $\text{C}_3$ ) ; 139,5 (s,  $\text{C}_1$ ) ; 176,7 (s,  $\text{C}_9$ ).

**RX** : voir annexe

#### 4-[Hydroxy(tosyloxy)iodo]phénylsulfonate d'*iso*-butyle **311**

A une suspension de bis(acétoxy)iodophénylsulfonate **310** (459 mg ; 1 mmol ; 1 éq.) dans l'acétonitrile (4 mL) est ajouté à température ambiante une solution d'acide *p*-toluènesulfonique (380 mg ; 2 éq.) dissous dans le minimum d'acétonitrile. Le mélange devient immédiatement homogène et légèrement jaune et fournit le composé souhaité **311** qui précipite alors. Celui-ci est alors recristallisé d'un mélange éther diéthylique/méthanol et est isolé avec 90 % de rendement (477 mg ; 0,90 mmol).

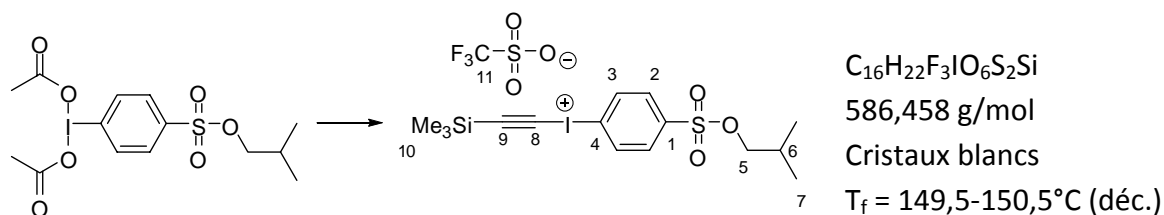


**SMHR** (ESI) : fragmentation en  $\text{ArI}$  :  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{IO}_3\text{S}$  ( $\text{M}^+ - \text{OTs} - \text{OH}$ )

**RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,90 (d,  $^3J_{\text{H}_7-\text{H}_6} = 6,5$  Hz, 6H,  $\text{H}_7$ ) ; 1,96 (m, 1H,  $\text{H}_6$ ) ; 2,37 (s, 3H,  $\text{H}_{11}$ ) ; 3,84 (d,  $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_6} = 6,5$  Hz, 2H,  $\text{H}_5$ ) ; 4,19 (s large, 3H,  $\text{OH} + \text{H}_2\text{O}$ ) ; 7,14 (d,  $^3J_{\text{H}_{10}-\text{H}_9} = 8,1$  Hz, 2H,  $\text{H}_{10}$ ) ; 7,52 (d,  $^3J_{\text{H}_9-\text{H}_{10}} = 8,1$  Hz, 2H,  $\text{H}_9$ ) ; 7,84 (d,  $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 8,7$  Hz, 2H,  $\text{H}_2$ ) ; 8,26 (d,  $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 8,7$  Hz, 2H,  $\text{H}_3$ ).

#### [4-(*iso*-Butoxysulfonyl)phényl][triméthyl(silyl)]iodonium trifluorométhanesulfonate (**313**)

A une suspension de bis(acétoxy)iodane **310** (405 mg, 0,88 mmol ; 1 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (1 mL), est ajouté goutte à goutte à  $0^\circ\text{C}$  et sous argon l'anhydride trifluorométhanesulfonique (75  $\mu\text{L}$ , 0,5 éq.). Après 30 min, le bis(triméthylsilyl)acétylène (200  $\mu\text{L}$ , 1 éq.) est ajouté. Après 2 h de réaction à  $0^\circ\text{C}$ , le solvant est évaporé, et le produit est recristallisé dans l'éther diéthylique. Les cristaux (335 mg ; 0,57 mmol ; 65 %) sont ensuite rincés à l'éther diéthylique et séchés sous vide. Une seconde portion a pu être recristallisée des eaux mères (33 mg ; 0,06 mmol ; 7 %).



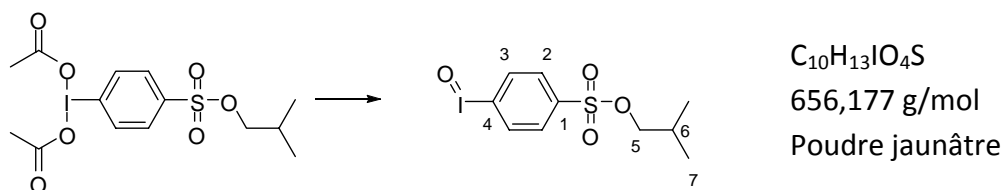
**SMHR** (ESI) : fragmentation en ArI :  $C_{10}H_{13}IO_3S$

**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,24 (s, 9H,  $H_{10}$ ) ; 0,90 (d,  $^3J_{H7-H6} = 6,7$  Hz, 6H,  $H_7$ ) ; 1,97 (m, 1H,  $H_2$ ) ; 3,87 (d,  $^3J_{H5-H6} = 6,5$  Hz, 2H,  $H_5$ ) ; 8,02 (d,  $^3J_{H2-H3} = 8,7$  Hz, 2H,  $H_2$ ) ; 8,28 (d,  $^3J_{H3-H2} = 8,7$  Hz, 2H,  $H_3$ ).

**RMN  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : -1,0 (q,  $C_{10}$ ) ; 18,4 (q,  $C_7$ ) ; 28,0 (d,  $C_6$ ) ; 43,4 (s,  $C_9$ ) ; 77,6 (t,  $C_5$ ) ; 120,1 (s,  $J_{C-F} = 319$  Hz,  $C_{11}$ ) ; 120,8 ; 121,2 ( $2 \times s$ ,  $C_8 + C_4$ ) ; 131,0 (d,  $C_2$ ) ; 134,8 (d,  $C_3$ ) ; 140,5 (s,  $C_1$ ).

#### 4-(Iodosyl)phénylsulfonate d'iso-butyle (**314**)

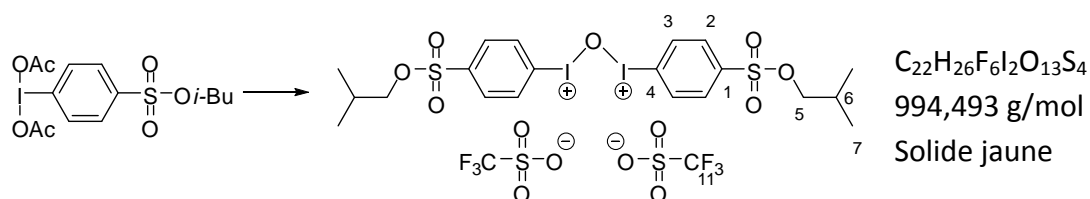
Le bis(acétoxy)iodane **310** finement broyé (846 mg, 1,85 mmol) est introduit dans un bécher. Une solution aqueuse de soude 3N (30 mL) est alors additionnée en 5 min sous forte agitation. Le mélange est ensuite trituré à la spatule pendant 15 min, avant d'être laissé à reposer pendant 45 min. 20 mL d'eau sont alors ajoutés sous forte agitation, et le solide récupéré après filtration sur büchner est trituré une deuxième fois avec 40 mL d'eau. Ce mélange est alors filtré sur büchner, et le solide est rincé avec 3 fois 40 mL d'eau avant d'être séché sous vide. Ce solide jaunâtre insoluble (**314**) est isolé avec 80 % de rendement (523 mg ; 1,47 mmol).



**IR** (ATR solide) ( $cm^{-1}$ ) : 2972, 1568, 1469, 1357, 1282, 1176, 1091, 976, 944, 843, 811, 768, 745, 729, 708

**$\mu$ -Oxo-bis[(trifluorométhylsulfonyloxy)(4-*iso*-butoxysulfonyl)]iodobenzène (315)**

A une suspension de bis(acétoxy)iodane **310** (1 g ; 2,80 mmol ; 1 éq.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (3 mL), est ajouté à 0°C et sous argon l'anhydride trifluorométhanesulfonique (235  $\mu$ L, 0,5 éq.). Le mélange devient aussitôt homogène, et un solide jaune précipite après 15-75 min. Ce solide est récupéré par filtration sous atmosphère inerte en utilisant de la verrerie de Schlenk. Le solide est séché 1 à 2 h sous vide, puis est transféré en boîte à gants pour une manipulation plus aisée. Le composé souhaité **315** a pu être isolé avec 40 % de rendement (553 mg ; 0,56 mmol).



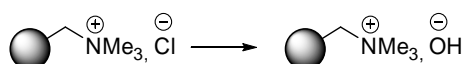
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, CHD<sub>2</sub>CN = 1,94 ppm)  $\delta$  (ppm) : 0,74 (d, <sup>3</sup>J<sub>H7-H6</sub> = 6,6 Hz, 6H, H<sub>7</sub>) ; 1,78-1,86 (m, 1H, H<sub>6</sub>) ; 3,73 (d, <sup>3</sup>J<sub>H5-H6</sub> = 6,6 Hz, 2H, H<sub>5</sub>) ; 7,90 (m, 2H, H<sub>2</sub>) ; 8,21 (m, 2H, H<sub>3</sub>).

**4,4-Diméthoxycyclohexa-2,5-diène-1-one (317)**

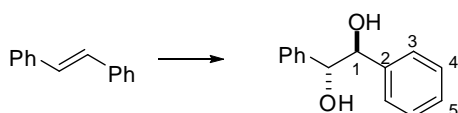
A une solution de *p*-méthoxyphénol (24,8 mg ; 0,2 mmol ; 1 éq.) dans le méthanol anhydre (0,4 mL) à température ambiante et sous argon, est ajouté goutte à goutte une solution de bis(acétoxy)iodane **310** (91,7 mg ; 1 éq.) dans le méthanol anhydre (0,9 mL). Après 90 min, le solvant est évaporé fournissant 90 mg de produit brut. Une analyse RMN montre la présence du composé souhaité (évalué à 77% de rendement), mais également celle de la *p*-quinone (évaluée à 10%). Ce mélange brut est alors dissous dans l'acétonitrile (2 mL) et la résine **309** (200 mg) est ensuite ajoutée. Après irradiation micro-ondes (100°C, 150 W, 1 h), la résine est filtrée et rincée au dichlorométhane. La phase organique rassemblée est évaporée sous pression réduite, et seulement 10,5 mg de produit sont isolés. L'analyse RMN montre alors la présence du composé souhaité en mélange avec la *p*-quinone (dans un rapport ~2 : 1), ainsi que des produits de décomposition non identifiés.

**Résine hydroxyle (303)**

La résine macroréticulée commerciale Amberlite<sup>®</sup> IRA-900 (contre-ion Cl<sup>-</sup> ; 2,9 mmol/g ; 10 g) préalablement lavée à l'eau, est ajoutée à une solution aqueuse de soude (2N ; 20 mL). Cette suspension est agitée pendant 1 h à température ambiante. Après filtration, la résine est lavée à l'eau (200 mL), puis à l'acétonitrile (ou méthanol : 200 mL) et enfin au dichlorométhane (200 mL), puis elle est séchée sous vide poussé pendant au moins 4 h.

**(1R\*,2S\*)-1,2-Diphényléthan-1,2-diol (319)<sup>167</sup>**

A une solution de *trans*-stilbène (37 mg ; 0,2 mmol ; 1 éq.) dans l'acide acétique (0,5 mL) sont ajoutés successivement, à température ambiante et sous argon, le bis(acétoxy)iodane **310** (92,3 mg ; 1 éq.) et le bromure de lithium (3,5 mg ; 20 % molaire). Cette solution est portée à 95°C pendant 18 h. Après refroidissement, la solution jaune est diluée à l'acétate d'éthyle. La phase organique est successivement lavée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub>, et avec de l'eau. Après séchage (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et évaporation des solvants sous pression réduite, le résidu est repris dans l'acétonitrile (2 mL). La résine **309** est alors ajoutée et le mélange est soumis aux radiations micro-ondes (100°C, 150 W, 1 h). Après filtration et rinçage de la résine, la phase organique est évaporée sous pression réduite, ce qui fournit le diol bis-protégé sous forme d'acétate. Celui-ci est alors repris dans le méthanol, et la résine IRA-900 hydroxyle **303** (500 mg) est alors ajoutée. Après 18 h, la résine est filtrée et rincée au dichlorométhane. La phase organique rassemblée est évaporée sous pression réduite fournissant 20,5 mg (95 μmol ; 48 %) du composé souhaité **319**.



[579-43-1]

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>

214,260 g/mol

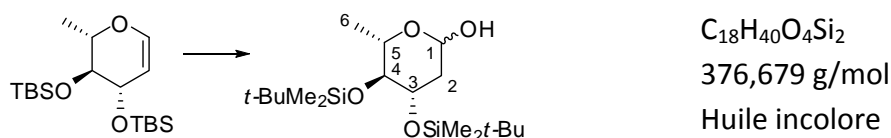
Huile incolore

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2,98 (s large, 2H, OH) ; 4,69 (s, 2H, H<sub>1</sub>) ; 7,07-7,27 (m, 10H, H<sub>3</sub> + H<sub>4</sub> + H<sub>5</sub>).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 79,1 (d,  $\text{C}_1$ ) ; 126,9 ; 127,9 ; 128,1 ( $3\times\text{d}$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$ ) ; 139,9 (s,  $\text{C}_2$ )

### 3,4-Bis-*O*-[*t*-butyl(diméthyl)silyl]-2,6-didéoxy- $\alpha/\beta$ -L-arabino-hexopyranose (**323**)

A une solution de 3,4-di-*O*-(*t*-butyldiméthylsilyl)-L-rhamnol **322** (107,7 mg ; 0,3 mmol ; 1 éq.) dans un mélange acétonitrile/eau (10 + 0,1 mL), est ajouté à température ambiante le bromure de triphénylphosphonium (5 mg ; 5 % molaire). Le mélange est traité après 6 h par ajout d'Amberlyst A-21 (25 mg). La résine est ensuite filtrée et rincée au dichlorométhane. La phase organique rassemblée est évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/AcOEt 9 : 1) pour fournir 55,6 mg (0,15 mmol ; 49 %) du composé désiré **323** sous la forme de 2 anomères ( $\alpha/\beta$  1,5 : 1).



**SMHR** (ESI) : calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{43}\text{NO}_4\text{Si}_2\text{Na}$  ( $\text{M} + \text{CH}_3\text{CN} + \text{Na}^+$ ) : 440,2628 ; mesuré : 440,2636.

#### anomère $\alpha$

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,08 (s, 3H,  $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$ ) 0,10 (s, 3H,  $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$ ) ; 0,90 (s, 9H,  $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$ ) ; 1,23 (d,  $^3J_{\text{H}_6\text{-H}_5} = 6,5$  Hz, 3H,  $\text{H}_6$ ) ; 1,65 (ddd,  $^2J_{\text{H}_{2\text{ax}}\text{-H}_{2\text{éq}}} = 13,0$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{2\text{ax}}\text{-H}_3} = 10,4$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{2\text{ax}}\text{-H}_1} = 2,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2\text{ax}}$ ) ; 2,05 (ddd,  $^2J_{\text{H}_{2\text{éq}}\text{-H}_{2\text{ax}}} = 13,0$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{2\text{éq}}\text{-H}_3} = 4,3$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{2\text{éq}}\text{-H}_1} = 2,6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2\text{éq}}$ ) ; 3,01 (s large, 1H, OH) ; 3,16 (dd,  $^3J_{\text{H}_4\text{-H}_5} = 7,6$  Hz,  $^3J_{\text{H}_4\text{-H}_3} = 7,6$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ) ; 3,87 (dd,  $^3J_{\text{H}_5\text{-H}_4} = 7,6$  Hz,  $^3J_{\text{H}_5\text{-H}_6} = 6,5$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ) ; 3,98 (ddd,  $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_{2\text{ax}}} = 10,4$  Hz,  $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 7,6$  Hz,  $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_{2\text{éq}}} = 4,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ) ; 5,25 (d large,  $^3J_{\text{H}_1\text{-H}_{2\text{éq}}} = 2,6$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : -4,4 ; -4,1 ; -3,3 ; -3,0 ( $4\times\text{q}$ ,  $4\times\text{SiCH}_3$ ) ; 18,1 ; 18,2 ( $2\times\text{s}$ ,  $2\times\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ) ; 18,6 (q,  $\text{C}_6$ ) ; 26,1 ; 26,2 ( $2\times\text{q}$ ,  $2\times\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ) ; 39,1 (t,  $\text{C}_2$ ) ; 69,8 (d,  $\text{C}_5$ ) ; 70,3 (d,  $\text{C}_3$ ) ; 77,7 (d,  $\text{C}_4$ ) ; 91,3 (d,  $\text{C}_1$ ).

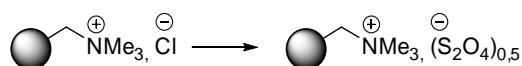
**anomère  $\beta$** 

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,08 (s, 3H,  $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$ ) 0,10 (s, 3H,  $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$ ) ; 0,89 (s, 9H,  $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$ ) ; 1,30 (d,  $^3J_{\text{H}_6\text{-H}_5} = 6,2$  Hz, 3H,  $\text{H}_6$ ) ; 1,57 (ddd,  $^2J_{\text{H}_{2\text{ax}}\text{-H}_{2\text{éq}}} = 12,7$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{2\text{ax}}\text{-H}_3} = 11,0$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{2\text{ax}}\text{-H}_1} = 9,1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2\text{ax}}$ ) ; 2,23 (ddd,  $^2J_{\text{H}_{2\text{éq}}\text{-H}_{2\text{ax}}} = 12,7$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{2\text{éq}}\text{-H}_3} = 4,5$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{2\text{éq}}\text{-H}_1} = 2,1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2\text{éq}}$ ) ; 3,19 (dd,  $^3J_{\text{H}_4\text{-H}_3} = 7,9$  Hz,  $^3J_{\text{H}_4\text{-H}_5} = 7,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ) ; 3,33 (dd,  $^3J_{\text{H}_5\text{-H}_4} = 7,9$  Hz,  $^3J_{\text{H}_5\text{-H}_6} = 6,2$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ) ; 3,68 (ddd,  $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_{2\text{ax}}} = 11,0$  Hz,  $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 7,9$  Hz,  $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_{2\text{éq}}} = 4,5$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ) ; 3,73 (d,  $^3J_{\text{OH-H}_1} = 6,7$  Hz, 1H, OH), 4,84 (ddd,  $^3J_{\text{H}_1\text{-H}_{2\text{ax}}} = 9,1$  Hz,  $^3J_{\text{H}_1\text{-OH}} = 6,7$  Hz,  $^3J_{\text{H}_1\text{-H}_{2\text{éq}}} = 2,1$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ).

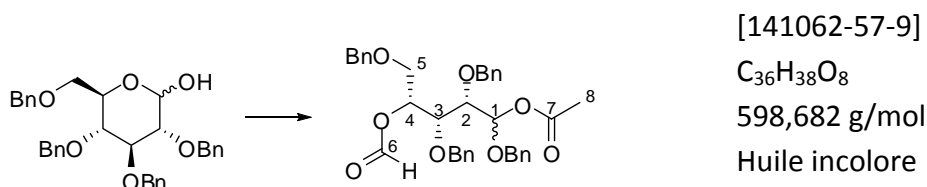
**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : -4,3 ; -4,0 ; -3,1 ; -2,8 (4 $\times$ q, 4 $\times$  $\text{SiCH}_3$ ) ; 18,0 ; 18,3 (2 $\times$ s, 2 $\times$  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ) ; 18,9 (q,  $\text{C}_6$ ) ; 26,1 ; 26,3 (2 $\times$ q, 2 $\times$  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ) ; 41,7 (t,  $\text{C}_2$ ) ; 72,7 (d,  $\text{C}_3$ ) ; 72,9 (d,  $\text{C}_5$ ) ; 77,3 (d,  $\text{C}_4$ ) ; 93,5 (d,  $\text{C}_1$ ).

**Résine dithionite (324)**

La résine macroréticulée commerciale Amberlite<sup>®</sup> IRA-900 (contre-ion  $\text{Cl}^-$  ; 2,9 mmol/g ; 3 g) préalablement lavée à l'eau, est ajoutée à une solution aqueuse de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (20 % massique ; 10 mL). Cette suspension est agitée pendant 1 h à température ambiante. Après filtration, la résine est lavée à l'eau (50 mL), puis à l'acétonitrile (ou méthanol : 50 mL) et enfin au dichlorométhane (50 mL), puis elle est séchée sous vide poussé pendant au moins 4 h.

**Acétate de (2S,3R,4R)-1,2,3,5-tétrakis(benzyloxy)-4-(formyloxy)pentyle (325)**

A une solution de D-glucose perbenzylé (108 mg ; 0,2 mmol ; 1 éq.) dans le toluène anhydre (5 mL) est ajouté, à température ambiante, le bis(acétoxy)iodane **310** (110 mg ; 1,2 éq.) puis l'iode (51 mg ; 1 éq.). Après 7 h, le milieu est traité par ajout de la résine dithionite **324** (100 mg) pendant 15 h. Après filtration et rinçage de la résine, le résidu obtenu après évaporation des solvants sous pression réduite est repris dans l'acétonitrile (2 mL). La résine **309** (100 mg) est alors ajoutée, et le tout est soumis aux micro-ondes (100°C, 150 W, 1 h). Après filtration et rinçage de la résine, la phase organique est évaporée sous pression réduite, pour fournir 120 mg de produit brut. Celui-ci est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/AcOEt 5 : 1) et le composé souhaité **325** est obtenu avec 75 % de rendement (90 mg ; 0,15 mmol) sous la forme de 2 diastéréoisomères dans un rapport 1,3 : 1.



**SMHR** (ESI) : calculé pour  $C_{36}H_{38}O_8Na$  ( $M + Na^+$ ) : 621,2464 ; mesuré : 621,2469.

**isomère majoritaire**

**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2,03 (s, 3H,  $H_8$ ) ; 3,70-3,78 (m, 2H,  $H_5$ ) ; 3,81 (dd,  $^3J_{H_3-H_4} = 2,9$  Hz,  $^3J_{H_3-H_2} = 2,9$  Hz, 1H,  $H_3$ ) ; 3,98 (m, 1H,  $H_2$ ) ; 4,38-4,87 (m, 8H,  $4 \times OCH_2Ph$ ) ; 5,35 (ddd,  $^3J_{H_4-H_5} = 5,5$  Hz,  $^3J_{H_4-H_5} = 5,5$  Hz,  $^3J_{H_4-H_3} = 2,9$  Hz, 1H,  $H_4$ ) ; 6,20 (d,  $^3J_{H_1-H_2} = 5,5$  Hz, 1H,  $H_1$ ) ; 7,20-7,35 (m, 20H,  $H_{aromatique}$ ) ; 7,96 (s, 1H,  $H_6$ ).

**RMN  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 21,1 (q,  $OCOCH_3$ ) ; 68,0-79,5 ( $5 \times t + 3 \times d$ ,  $4 \times CH_2Ph + C_5 + C_2 + C_3 + C_4$ ) ; 92,7 (d,  $C_1$ ) ; 127,6-128,6 ( $20 \times d$ ,  $8 \times ortho + 8 \times meta + 4 \times para-Bn$ ) ; 136,9-137,9 (s,  $ipso-Bn$ ) ; 160,3 (s,  $C_6$ ) ; 170,6 (s,  $C_7$ ).

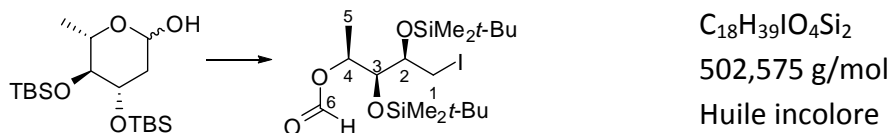
**isomère minoritaire**

**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,96 (s, 3H,  $H_8$ ) ; 3,70-3,78 (m, 2H,  $H_5$ ) ; 3,84 (dd,  $^3J_{H_3-H_4} = 2,9$  Hz,  $^3J_{H_3-H_2} = 3,2$  Hz, 1H,  $H_3$ ) ; 4,08 (dd,  $^3J_{H_2-H_1} = 6,3$  Hz,  $^3J_{H_2-H_3} = 3,2$  Hz, 1H,  $H_2$ ) ; 4,38-4,87 (m, 8H,  $4 \times OCH_2Ph$ ) ; 5,32 (ddd,  $^3J_{H_4-H_5} = 5,5$  Hz,  $^3J_{H_4-H_5} = 5,5$  Hz,  $^3J_{H_4-H_3} = 3,1$  Hz, 1H,  $H_4$ ) ; 6,26 (d,  $^3J_{H_1-H_2} = 6,3$  Hz, 1H,  $H_1$ ) ; 7,20-7,35 (m, 20H,  $H_{aromatique}$ ) ; 7,99 (s, 1H,  $H_6$ ).

**RMN  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 21,0 (q,  $OCOCH_3$ ) ; 68,0-79,5 ( $5 \times t + 3 \times d$ ,  $4 \times CH_2Ph + C_5 + C_2 + C_3 + C_4$ ) ; 96,1 (d,  $C_1$ ) ; 127,6-128,6 ( $20 \times d$ ,  $8 \times ortho + 8 \times meta + 4 \times para-Bn$ ) ; 136,9-137,9 (s,  $ipso-Bn$ ) ; 160,3 (s,  $C_6$ ) ; 170,8 (s,  $C_7$ ).

**Formiate de (1S,2S,3R)-2,3-bis[[tert-butyl(diméthyl)silyl]oxy]-4-iodo-1-méthylbutyle (326)**

A une solution de di(*t*-butyldiméthylsilyloxy)rhannose **323** (53 mg ; 0,14 mmol ; 1 éq.) dans le cyclohexane anhydre (5 mL) est ajouté, à température ambiante, le bis(acétoxy)iodane **310** (77 mg ; 1,2 éq.) puis l'iode (36 mg ; 1 éq.). Après 16 h, le mélange est concentré sous pression réduite, puis repris dans le dichlorométhane avant traitement par ajout de la résine dithionite **324** (100 mg). Au bout de 4 h, la résine est filtrée et rincée, et le résidu obtenu après évaporation des solvants sous pression réduite est repris dans l'acétonitrile (2 mL). La résine **309** (100 mg) est alors ajoutée, et le tout est soumis aux micro-ondes (100°C, 150 W, 1 h). Après filtration et rinçage de la résine, la phase organique est évaporée sous pression réduite, pour fournir 56 mg de produit brut. Celui-ci est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/AcOEt 40 :1) et le composé souhaité **326** est obtenu avec 66 % de rendement (46 mg ; 92  $\mu$ mol).



**SMHR** (ESI) : fragmentation en  $C_{10}H_{21}O_3Si$  (calculé: 217,1260 ; mesuré : 217,1261).

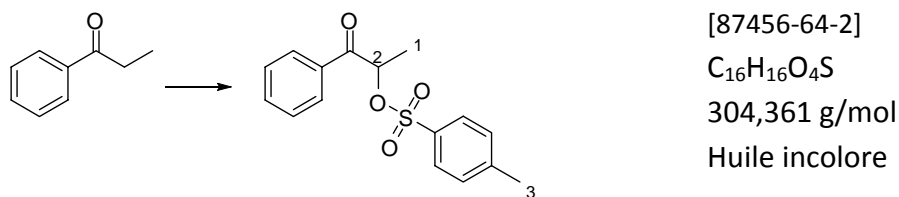
**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,08 ; 0,11 ; 0,11 ; 0,18 (4×s, 12H,  $SiMe_2t-Bu$ ) ; 0,90 ; 0,92 (2×s, 18H,  $SiMe_2t-Bu$ ) ; 1,26 (d,  $^3J_{H_5-H_4} = 6,4$  Hz, 3H,  $H_5$ ) ; 3,03 (dd,  $^2J_{H_{1a}-H_{1b}} = 10,0$  Hz,  $^3J_{H_{1a}-H_2} = 8,2$  Hz, 1,  $H_{1a}$ ) ; 3,53 (dd,  $^2J_{H_{1b}-H_{1a}} = 10,0$  Hz,  $^3J_{H_{1b}-H_2} = 3,4$  Hz, 1H,  $H_{1b}$ ) ; 3,82 (dd,  $^3J_{H_3-H_2} = 4,4$  Hz,  $^3J_{H_3-H_4} = 3,0$  Hz, 1H,  $H_3$ ) ; 3,95 (ddd,  $^3J_{H_2-H_{1a}} = 8,2$  Hz,  $^3J_{H_2-H_3} = 4,4$  Hz,  $^3J_{H_2-H_{1b}} = 3,4$  Hz, 1H,  $H_2$ ) ; 5,26 (dq,  $^3J_{H_4-H_5} = 6,4$  Hz,  $^3J_{H_4-H_3} = 3,0$  Hz, 1H,  $H_4$ ) ; 8,00 (s, 1H,  $H_6$ ).

**RMN  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : -4,7 ; -4,6 ; -4,3 ; -4,2 (4×q, 4× $SiMe_2t-Bu$ ) ; 7,7 (t,  $C_1$ ) ; 16,4 (q,  $C_5$ ) ; 18,0 ; 18,1 (2×s, 2× $SiMe_2C(CH_3)_3$ ) ; 25,7 ; 25,8 (2×s, 2× $SiMe_2C(CH_3)_3$ ) ; 70,3 (d,  $C_4$ ) ; 75,7 (d,  $C_3$ ) ; 76,8 (d,  $C_2$ ) 160,0 (s,  $C_6$ ).

### Méthode générale pour la tosylation de cétones

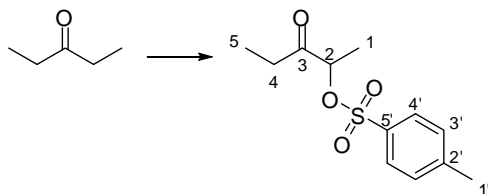
A une solution chaude (40-60°C) du réactif **311** (1 éq.) dans l'acétonitrile (10mL/mmol) est ajoutée la cétone (1 éq.). Après 14 h de reflux, le solvant est évaporé pour fournir un mélange de la cétone tosylé et du sous-produit iodé, qui peut être immobilisé dans les conditions habituelles, mais conduisant également à la dégradation de la cétone tosylée.

#### 2-Tosyloxypropionophénone (**329**)



**RMN  $^1H$**  (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,59 (d,  $^3J_{H_1-H_2} = 6,9$  Hz, 3H,  $H_1$ ) ; 2,39 (s, 3H,  $H_3$ ) ; 5,79 (q,  $^3J_{H_2-H_1} = 6,9$  Hz, 1H,  $H_2$ ) ; 7,0-8,0 (m, 9H,  $H_{aromatiques}$ )



**2-Tosyloxyppentan-3-one (330)**

[81447-33-8]

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>S

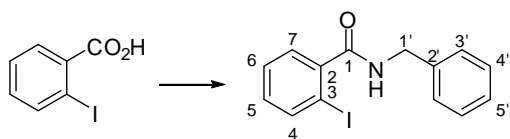
256,318 g/mol

Huile incolore

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1,01 (t, <sup>3</sup>J<sub>H5-H4</sub> = 7,2 Hz, 3H, H<sub>5</sub>) ; 1,35 (d, <sup>3</sup>J<sub>H1-H2</sub> = 6,9 Hz, 3H, H<sub>1</sub>) ; 2,45 (s, 3H, H<sub>1'</sub>) ; 2,61 (q, <sup>3</sup>J<sub>H4-H5</sub> = 7,2 Hz, 2H, H<sub>4</sub>) ; 4,81 (q, <sup>3</sup>J<sub>H2-H1</sub> = 6,9 Hz, 1H, H<sub>2</sub>) ; 7,40 (d, <sup>3</sup>J<sub>H3'-H4'</sub> = 8,0 Hz, 2H, H<sub>3'</sub>) ; 7,84 (d, <sup>3</sup>J<sub>H4'-H3'</sub> = 8,0 Hz, 2H, H<sub>4'</sub>).

**N-benzyl-2-iodobenzamide (324)**

A une suspension d'acide 2-iodobenzoïque (496 mg ; 2 mmol ; 1 éq.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) est ajouté à température ambiante l'EDCI (383,4 mg ; 1 éq.) suivi de l'addition de triéthylamine (0,5 mL), de benzylamine (240 μL ; 1,1 éq.) et de DMAP (25 mg ; 0,1 éq.). Après 2,5 h le mélange est hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub>. Après séparation, la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) puis évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/AcOEt 3 :1) conduisant à l'isolement de 278 mg (0,82 mmol ; 41 %) du composé souhaité sous forme cristalline.



[73178-23-1]

C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>INO

337,156 g/mol

Cristaux blancs

T<sub>f</sub> = 109,9-110,9°C (Lit. 109-110°C)<sup>193</sup>

**SMHR** (ESI) : calculé pour C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NOI (M – H) : 335,9885 ; mesuré : 335,9884.

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4,60 (d, <sup>3</sup>J<sub>H1'-NH</sub> = 5,7 Hz, 2H, H<sub>1'</sub>) ; 6,21 (s large, 1H, NH) ; 7,07 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H5-H4</sub> = 7,8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5-H6</sub> = 6,2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H5-H7</sub> = 3,0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>) ; 7,28-7,41 (m, 7H, H<sub>3'</sub> + H<sub>4'</sub> + H<sub>5'</sub> + H<sub>6</sub> + H<sub>7</sub>) ; 7,83 (d, <sup>3</sup>J<sub>H4-H5</sub> = 7,8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>).

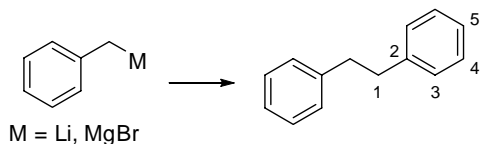
<sup>193</sup> O. C. Dermer, J. King, *J. Org. Chem.* **1943**, *8*, 168-171

**1,2-Diphényléthane (338)****Méthode A :**

A une solution de bromure de benzyle (30  $\mu\text{L}$  ; 0,25 mmol ; 1 éq) dans le THF fraîchement distillé (2,5 mL), sous argon à  $-78^\circ\text{C}$ , est ajouté le butyllithium (2,5 M dans un mélange d'hexanes ; 100  $\mu\text{L}$  ; 1 éq.). Après 1 h, le sel d'iodonium **313** (147 mg ; 1 éq.) est ajouté, et la réaction se poursuit pendant 1 h supplémentaire à  $-78^\circ\text{C}$ , puis 2 h après retour à température ambiante. Le mélange réactionnel est alors hydrolysé par ajout d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La phase aqueuse est extraite à l'éther de pétrole, et les phases organiques rassemblées sont séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  avant d'être concentrées sous pression réduite. Le *scavenging* de l'iodure d'aryle est ensuite réalisé dans les conditions habituelles.

**Méthode B :**

Dans un bicol équipé d'une ampoule à addition, préalablement séchés, est introduit sous argon, le magnésium en tournures (31 mg ; 1,25 mmol ; 1,25 éq). Après l'avoir recouvert de THF fraîchement distillé, quelques gouttes d'une solution de bromure de benzyle dans le THF sont ajoutées pour initier la réaction. Une fois la réaction démarrée, le reste du bromure de benzyle (125  $\mu\text{L}$  ; 1 mmol ; 1 éq.) dans le THF (1 mL) est ajouté goutte à goutte en 20-30 min. Une heure après la fin de l'addition, environ la moitié de cette solution est transférée à une solution de sel d'iodonium (147 mg, 0,25 mmol) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL). A la fin de la réaction, le mélange est hydrolysé de l'eau glacée. La phase aqueuse est extraite au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , et les phases organiques rassemblées sont séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  avant d'être concentrées sous pression réduite. Le *scavenging* de l'iodure d'aryle est ensuite réalisé dans les conditions habituelles.



[103-29-7]  
 $\text{C}_{14}\text{H}_{14}$   
 182,261 g/mol  
 Huile incolore

**SMHR** (ESI) : calculé pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}$  (M – H) : 181,1017 ; mesuré : 181,1012.

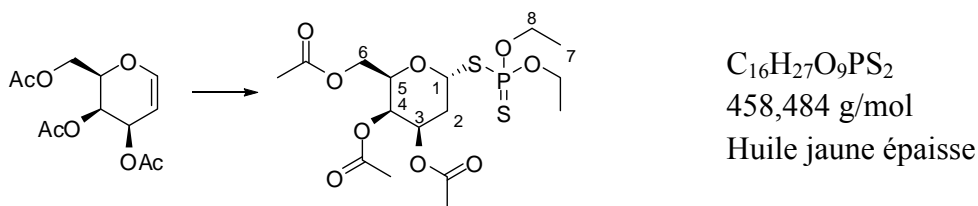
**RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2,95 (s, 4H,  $\text{H}_1$ ) ; 7,15-7,40 (m, 10H,  $\text{H}_3 + \text{H}_4 + \text{H}_5$ ).

**Méthode générale de synthèse des dithiophosphates de glycosyle**

A une solution de glycal (1 éq.) dans le toluène (3 mL/mmol) est ajouté le *O,O*-diéthylthiophosphate. A la fin de la réaction (suivie par CCM), le solvant est évaporé sous pression réduite, et le dithiophosphate peut être purifié par chromatographie sur gel de silice.

**3,4,6-Tri-*O*-acétyl-2-déoxy-1-*S*-(diéthoxyphosphorothioyl)-1-thio- $\alpha$ -D-lyxo-hexopyranose (343)**

3,4,6-Tri-*O*-acétyl-D-galactal (545 mg ; 2 mmol ; 1 éq.) ; *O,O*-diéthylthiophosphate (370  $\mu$ L ; 1,2 éq.) ; toluène (6 mL) ; 18 h. La purification par chromatographie sur gel de silice (éluant éther de pétrole/AcOEt 5 : 1) fournit 804 mg (1,75 mmol ; 88 %) du composé souhaité **343**.



**SMHR** (ESI) : calculé pour  $C_{16}H_{27}O_9NaPS_2$  ( $M + Na^+$ ) : 481,0751 ; mesuré : 481,0751.

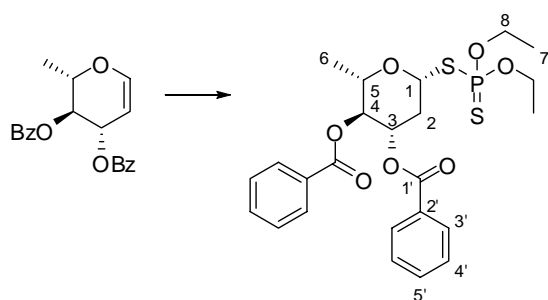
**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,36 (dt,  $^3J_{H7-H8} = 7,1$  Hz,  $^4J_{H7-P} = 0,6$  Hz) ; 1,99 (s, 3H,  $OCOCH_3$ ) ; 2,04 (s, 3H,  $OCOCH_3$ ) ; 2,00-2,09 (m, 1H,  $H_{2ax}$ ) ; 2,13 (s, 3H,  $OCOCH_3$ ) ; 2,52 (dddd,  $^2J_{H2\acute{e}q-H2ax} = 13,0$  Hz,  $^3J_{H2\acute{e}q-H3} = 12,8$  Hz,  $^3J_{H2\acute{e}q-H1} = 5,2$  Hz,  $^4J_{H2\acute{e}q-P} = 2,6$  Hz, 1H,  $H_{2\acute{e}q}$ ) ; 4,00-4,28 (m, 6H,  $2 \times H_6 + 4 \times H_8$ ) ; 4,34 (m, 1H,  $H_5$ ) ; 5,13 (ddd,  $^3J_{H3-H2\acute{e}q} = 12,8$  Hz,  $^3J_{H3-H2ax} = 4,7$  Hz,  $^3J_{H3-H4} = 3,0$  Hz, 1H,  $H_3$ ) ; 5,34 (m, 1H,  $H_4$ ) ; 6,00 (dd,  $^3J_{H1-P} = 12,3$  Hz,  $^3J_{H1-H2\acute{e}q} = 5,2$  Hz, 1H,  $H_1$ ).

**RMN  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 15,8 (q,  $^3J_{C7-P} = 8,3$  Hz,  $C_7$ ) ; 20,6 ; 20,6 ; 20,7 ( $3 \times$ q,  $3 \times OCOCH_3$ ) ; 32,1 (t,  $^3J_{C2-P} = 8,3$  Hz,  $C_2$ ) ; 61,5 (t,  $C_6$ ) ; 64,1 (t,  $^2J_{C8-P} = 6,3$  Hz,  $C_8$ ) ; 64,3 (t,  $^2J_{C8-P} = 5,8$  Hz,  $C_8$ ) ; 66,0 (d,  $C_4$ ) ; 66,6 (d,  $C_3$ ) ; 69,3 (d,  $C_5$ ) ; 85,5 (d,  $^2J_{C1-P} = 2,5$  Hz,  $C_1$ ) ; 169,8 ; 170,0 ; 170,2 ( $3 \times$ q,  $3 \times OCOCH_3$ ).

**RMN  $^{31}P$**  (162 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 90,9.

**3,4-Di-*O*-benzoyl-2,6-didéoxy-1-*S*-(diéthoxyphosphorothioyl)-1-thio- $\alpha/\beta$ -*L*-arabino-hexopyranose (345)**

3,4-di-*O*-benzoyl-*L*-rhamnol (263,4 mg ; 0,78 mmol ; 1 éq.) ; *O,O*-diéthylthiophosphate (150  $\mu$ L ; 1,15 éq.) ; toluène (3 mL) ; 2 jours. La purification par chromatographie sur gel de silice (éluant éther de pétrole/AcOEt 10 : 1) fournit 399 mg (0,76 mmol ; 98 %) du composé souhaité **345** sous la forme de 2 anomères inséparables dans un rapport  $\alpha/\beta = 1,7 : 1$ .



$C_{24}H_{29}O_7PS_2$   
524,587 g/mol  
Huile jaune épaisse

**SMHR** (ESI) : calculé pour  $C_{24}H_{29}O_7NaPS_2$  ( $M + Na^+$ ) : 547,0990 ; mesuré : 547,0978.

Anomère  $\alpha$

**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,30 (d,  $^3J_{H6-H5} = 6,4$  Hz, 3H,  $H_6$ ) ; 1,37 (t,  $^3J_{H7-H8} = 7,0$  Hz, 3H,  $H_7$ ) ; 1,39 (t,  $^3J_{H7-H8} = 7,0$  Hz, 3H,  $H_7$ ) ; 2,41 (dddd,  $^2J_{H2ax-H2eq} = 13,5$  Hz,  $^3J_{H2ax-H3} = 11,4$  Hz,  $^3J_{H2ax-H1} = 5,0$  Hz,  $^4J_{H2ax-P} = 2,5$  Hz, 1H,  $H_{2ax}$ ) ; 2,67 (ddd,  $^3J_{H2eq-H2ax} = 13,5$  Hz,  $^3J_{H2eq-H3} = 5,0$  Hz,  $^3J_{H2eq-H1} = 1,0$  Hz, 1H,  $H_{2eq}$ ) ; 4,09-4,27 (m, 4H,  $H_8$ ) ; 4,31 (dq,  $^3J_{H5-H4} = 9,4$  Hz,  $^3J_{H5-H6} = 6,4$  Hz, 1H,  $H_5$ ) ; 5,25 (dd,  $^3J_{H4-H3} = 9,6$  Hz,  $^3J_{H4-H5} = 9,4$  Hz, 1H,  $H_4$ ) ; 5,50 (ddd,  $^3J_{H3-H2ax} = 11,4$  Hz,  $^3J_{H3-H4} = 9,6$  Hz,  $^3J_{H3-H2eq} = 5,0$  Hz, 1H,  $H_3$ ) ; 5,97 (dd,  $^3J_{H1-P} = 12,3$  Hz,  $^3J_{H1-H2ax} = 5,0$  Hz, 1H,  $H_1$ ) ; 7,32-8,02 (m, 10H,  $H_{3'}$  +  $H_{4'}$  +  $H_{5'}$ ).

**RMN  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 15,8 (q,  $^3J_{C7-P} = 8,4$  Hz,  $C_7$ ) ; 15,9 (q,  $^3J_{C7-P} = 8,4$  Hz,  $C_7$ ) ; 17,6 (q,  $C_6$ ) ; 37,4 (t,  $^3J_{C2-P} = 8,2$  Hz,  $C_2$ ) ; 64,0 (t,  $^2J_{C8-P} = 6,0$  Hz,  $C_8$ ) , 64,3 (t,  $^2J_{C8-P} = 5,6$  Hz,  $C_8$ ) ; 69,3 (d,  $C_5$ ) ; 70,1 (d,  $C_3$ ) ; 74,3 (d,  $C_4$ ) ; 84,7 (d,  $^2J_{C1-P} = 2,7$  Hz,  $C_1$ ) ; 128,3 ; 128,4 (2 $\times$ d, 2 $\times$  $C_{4'}$ ) ; 129,2 ; 129,3 (2 $\times$ d, 2 $\times$  $C_{2'}$ ) ; 129,6 ; 129,7 (2 $\times$ d, 2 $\times$  $C_{3'}$ ) ; 133,2 ; 133,3 (2 $\times$ d, 2 $\times$  $C_{5'}$ ) ; 165,6 ; 165,6 (2 $\times$ d, 2 $\times$  $C_{1'}$ ).

**RMN  $^{31}P$**  (162 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 93,0.

Anomère  $\beta$ 

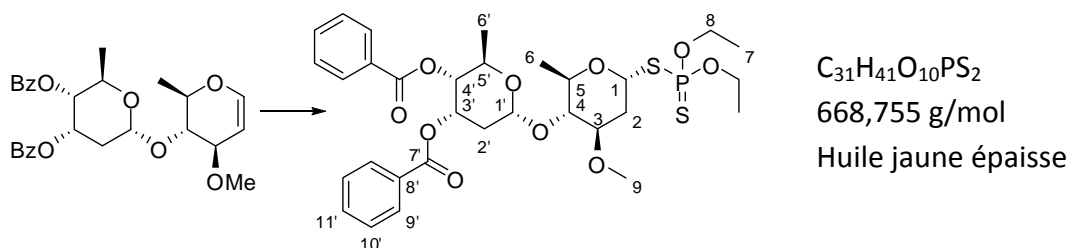
**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,31 (d,  $^3J_{\text{H}_6-\text{H}_5} = 6,3$  Hz, 3H,  $\text{H}_6$ ) ; 1,37 (t,  $^3J_{\text{H}_7-\text{H}_8} = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{H}_7$ ) ; 1,39 (t,  $^3J_{\text{H}_7-\text{H}_8} = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{H}_7$ ) ; 2,14 (ddd large,  $^2J_{\text{H}_{2\text{ax}}-\text{H}_{2\text{eq}}} = 12,2$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{2\text{ax}}-\text{H}_1} = 12,2$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{2\text{ax}}-\text{H}_3} = 11,5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2\text{ax}}$ ) ; 2,71 (ddd,  $^3J_{\text{H}_{2\text{eq}}-\text{H}_{2\text{ax}}} = 12,2$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{2\text{eq}}-\text{H}_3} = 5,2$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{2\text{eq}}-\text{H}_1} = 2,0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2\text{eq}}$ ) ; 3,82 (dq,  $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_4} = 9,7$  Hz,  $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_6} = 6,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ) ; 4,09-4,27 (m, 4H,  $\text{H}_8$ ) ; 5,16 (ddd,  $^3J_{\text{H}_1-\text{P}} = 12,3$  Hz,  $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_{2\text{ax}}} = 12,2$  Hz,  $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_{2\text{eq}}} = 2,0$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ) ; 5,26 (dd,  $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 9,7$  Hz,  $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_5} = 9,7$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ) ; 5,38 (ddd,  $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_{2\text{ax}}} = 11,5$  Hz,  $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 9,7$  Hz, 1H,  $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_{2\text{eq}}} = 5,2$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ) ; 7,32-8,02 (m, 10H,  $\text{H}_3'$  +  $\text{H}_4'$  +  $\text{H}_5'$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 15,8 (q,  $^3J_{\text{C}_7-\text{P}} = 7,1$  Hz,  $\text{C}_7$ ) ; 15,8 (q,  $^3J_{\text{C}_7-\text{P}} = 7,1$  Hz,  $\text{C}_7$ ) ; 17,9 (q,  $\text{C}_6$ ) ; 37,3 (t,  $^3J_{\text{C}_2-\text{P}} = 11,7$  Hz,  $\text{C}_2$ ) ; 64,2 (t,  $^2J_{\text{C}_8-\text{P}} = 6,0$  Hz,  $\text{C}_8$ ) , 64,2 (t,  $^2J_{\text{C}_8-\text{P}} = 5,2$  Hz,  $\text{C}_8$ ) ; 72,3 (d,  $^4J_{\text{C}_3-\text{P}} = 2,2$  Hz,  $\text{C}_3$ ) ; 73,7 (d,  $\text{C}_4$ ) ; 75,0 (d,  $\text{C}_5$ ) ; 81,8 (d,  $^2J_{\text{C}_1-\text{P}} = 3,4$  Hz,  $\text{C}_1$ ) ; 128,3 ; 128,4 ( $2 \times \text{d}$ ,  $2 \times \text{C}_{4'}$ ) ; 129,2 ; 129,2 ( $2 \times \text{d}$ ,  $2 \times \text{C}_{2'}$ ) ; 129,6 ; 129,6 ( $2 \times \text{d}$ ,  $2 \times \text{C}_{3'}$ ) ; 133,2 ; 133,3 ( $2 \times \text{d}$ ,  $2 \times \text{C}_{5'}$ ) ; 165,6 ; 165,7 ( $2 \times \text{d}$ ,  $2 \times \text{C}_{1'}$ ).

**RMN  $^{31}\text{P}$**  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 92,4.

**2,6-Didéoxy-4-O-(3,4-di-O-benzoyl-2,6-didéoxy- $\alpha$ -D-ribo-hexopyranosyl)-1-S-(diéthoxyphosphorothioyl)-3-O-méthyl-1-thio- $\alpha/\beta$ -D-arabino-hexopyranose (347)**

Disaccharide glycal (30,6 mg ; 63  $\mu\text{mol}$  ; 1 éq.) ; *O,O*-diéthylthiophosphate (13  $\mu\text{L}$  ; 1,2 éq.) ; toluène (1 mL) ; 2 jours. La purification par chromatographie sur gel de silice (éluant éther de pétrole/AcOEt 5 : 1) fournit 42 mg (63  $\mu\text{mol}$  ; 100 %) du composé souhaité **347** sous la forme de 2 anomères inséparables dans un rapport  $\alpha/\beta = 3 : 1$ .



**SMHR** (ESI) : calculé pour  $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{O}_{10}\text{NaPS}_2$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ) : 691,1776 ; mesuré : 691,1771.

Anomère  $\alpha$ 

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,27 (d,  $^3J_{\text{H}_6\text{-H}_5} = 6,3$  Hz, 3H,  $\text{H}_6$ ) ; 1,36-1,42 (m, 6H,  $\text{H}_7$ ) ; 1,43 (d,  $^3J_{\text{H}_6\text{'-H}_5\text{'}} = 6,2$  Hz, 3H,  $\text{H}_6$ ) ; 1,94 (dddd,  $^2J_{\text{H}_{2\text{ax}}\text{-H}_{2\text{éq}}} = 13,5$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{2\text{ax}}\text{-H}_3} = 11,0$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{2\text{ax}}\text{-H}_1} = 5,2$  Hz,  $^4J_{\text{H}_2\text{-P}} = 2,5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2\text{ax}}$ ) ; 2,19 (ddd,  $^2J_{\text{H}_2\text{'-H}_2\text{'}} = 15,0$  Hz,  $^3J_{\text{H}_2\text{'-H}_1} = 4,4$  Hz,  $^3J_{\text{H}_2\text{'-H}_3\text{'}} = 3,4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2\text{'ax}}$ ) ; 2,40 (m, 2H,  $\text{H}_{2\text{éq}} + \text{H}_{2\text{'éq}}$ ) ; 3,28 (s, 3H,  $\text{H}_9$ ) ; 3,29-3,36 ( $\text{H}_3 + \text{H}_4$ ) ; 3,84 (dq,  $^3J_{\text{H}_5\text{-H}_4} = 8,3$  Hz,  $^3J_{\text{H}_5\text{-H}_6} = 6,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ) ; 4,06-4,29 (m, 4H,  $\text{H}_8$ ) ; 4,61 (dq,  $^3J_{\text{H}_5\text{'-H}_4\text{'}} = 9,8$  Hz,  $^3J_{\text{H}_5\text{'-H}_6\text{'}} = 6,2$  Hz, 1H,  $\text{H}_5\text{'}$ ) ; 5,02 (dd,  $^3J_{\text{H}_4\text{'-H}_5\text{'}} = 9,8$  Hz,  $^3J_{\text{H}_4\text{'-H}_3\text{'}} = 3,4$  Hz, 1H,  $\text{H}_3\text{'}$ ) ; 5,34 (d,  $^3J_{\text{H}_1\text{'-H}_2\text{'}} = 4,1$  Hz, 1H,  $\text{H}_1\text{'}$ ) ; 5,65 (ddd,  $^3J_{\text{H}_3\text{'-H}_4\text{'}} = 3,4$  Hz,  $^3J_{\text{H}_3\text{'-H}_2\text{'}} = 3,4$  Hz,  $^3J_{\text{H}_3\text{'-H}_2\text{'}} = 3,4$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ) ; 5,84 (dd large,  $^3J_{\text{H}_1\text{-P}} = 12,3$  Hz,  $^3J_{\text{H}_1\text{-H}_2} = 4,4$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ) ; 7,30-8,10 (m, 10H,  $\text{C}_9\text{'}$  +  $\text{C}_{10\text{'}}$  +  $\text{C}_{11\text{'}}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 15,8 (q,  $^3J_{\text{C}_7\text{-P}} = 8,6$  Hz,  $\text{C}_7$ ) ; 15,9 (q,  $^3J_{\text{C}_7\text{-P}} = 9,0$  Hz,  $\text{C}_7$ ) ; 17,5 (q,  $\text{C}_6\text{'}$ ) ; 18,3 (q,  $\text{C}_6$ ) ; 33,7 (t,  $\text{C}_2\text{'}$ ) ; 36,4 (t,  $^3J_{\text{C}_2\text{-P}} = 7,9$  Hz,  $\text{C}_2$ ) ; 56,6 (q,  $\text{C}_9$ ) ; 62,8 (d,  $\text{C}_5$ ) ; 63,8 (t,  $^2J_{\text{C}_8\text{-P}} = 5,8$  Hz,  $\text{C}_8$ ) ; 64,0 (t,  $^2J_{\text{C}_8\text{-P}} = 5,6$  Hz,  $\text{C}_8$ ) ; 67,3 (s,  $\text{C}_3\text{'}$ ) ; 69,9 (d,  $\text{C}_5$ ) ; 73,0 (d,  $\text{C}_4\text{'}$ ) ; 79,7 (d,  $\text{C}_3$  ou  $\text{C}_4$ ) ; 81,6 (d,  $\text{C}_4$  ou  $\text{C}_3$ ) ; 85,2 (d,  $^2J_{\text{C}_1\text{-P}} = 2,7$  Hz,  $\text{C}_1$ ) ; 97,7 (d,  $\text{C}_1\text{'}$ ) ; 128,3 ; 128,4 ( $2\times\text{d}$ ,  $2\times\text{C}_{10\text{'}}$ ) ; 129,7 ; 129,7 ( $2\times\text{d}$ ,  $2\times\text{C}_9\text{'}$ ) ; 130,5 (s,  $\text{C}_8\text{'}$ ) ; 133,1 ; 133,1 ( $2\times\text{d}$ ,  $2\times\text{C}_{11\text{'}}$ ) ; 165,5 ; 165,8 ( $2\times\text{s}$ ,  $2\times\text{C}_7\text{'}$ ).

**RMN  $^{31}\text{P}$**  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 93,4.

Anomère  $\beta$ 

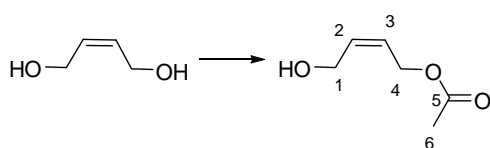
**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,28 (d,  $^3J_{\text{H}_6\text{'-H}_5\text{'}} = 6,5$  Hz, 3H,  $\text{H}_6\text{'}$ ) ; 1,36-1,42 (m, 6H,  $\text{H}_7$ ) ; 1,45 (d,  $^3J_{\text{H}_6\text{-H}_5} = 5,8$  Hz, 3H,  $\text{H}_6$ ) ; 1,72 (ddd,  $^2J_{\text{H}_{2\text{ax}}\text{-H}_{2\text{éq}}} = 12,0$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{2\text{ax}}\text{-H}_1} = 12,0$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{2\text{ax}}\text{-H}_3} = 11,0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2\text{ax}}$ ) ; 2,22 (m, 1H,  $\text{H}_{2\text{'ax}}$ ) ; 2,43 (m, 2H,  $\text{H}_{2\text{éq}} + \text{H}_{2\text{'éq}}$ ) ; 3,20 (ddd,  $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_{2\text{ax}}} = 11,0$  Hz,  $^3J = 8,5$  Hz,  $^3J = 4,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ) ; 3,32 (s, 3H,  $\text{H}_9$ ) ; 3,29-3,36 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ) ; 4,10 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ) ; 4,06-4,29 (m, 4H,  $\text{H}_8$ ) ; 4,61 (m, 1H,  $\text{H}_5\text{'}$ ) ; 4,81 (ddd,  $^3J_{\text{H}_1\text{-P}} = 13,1$  Hz,  $^3J_{\text{H}_1\text{-H}_{2\text{ax}}} = 12,0$  Hz,  $^3J_{\text{H}_1\text{-H}_{2\text{éq}}} = 1,7$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ) ; 5,01 (m, 1H,  $\text{H}_4\text{'}$ ) ; 5,35 (m, 1H,  $\text{H}_1\text{'}$ ) ; 5,63 (m, 1H,  $\text{H}_3\text{'}$ ) ; 7,30-8,10 (m, 10H,  $\text{C}_9\text{'}$  +  $\text{C}_{10\text{'}}$  +  $\text{C}_{11\text{'}}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 15,8 (q,  $^3J_{\text{C}_7\text{-P}} = 8,6$  Hz,  $\text{C}_7$ ) ; 15,8 (q,  $^3J_{\text{C}_7\text{-P}} = 8,4$  Hz,  $\text{C}_7$ ) ; 17,5 (q,  $\text{C}_6\text{'}$ ) ; 18,6 (q,  $\text{C}_6$ ) ; 33,6 (t,  $\text{C}_2\text{'}$ ) ; 36,5 (t,  $^3J_{\text{C}_2\text{-P}} = 10,5$  Hz,  $\text{C}_2$ ) ; 56,7 (q,  $\text{C}_9$ ) ; 62,7 (d,  $\text{C}_5\text{'}$ ) ; 64,2 (t,  $^2J_{\text{C}_8\text{-P}} = 5,9$  Hz,  $\text{C}_8$ ) ; 64,2 (t,  $^2J_{\text{C}_8\text{-P}} = 5,6$  Hz,  $\text{C}_8$ ) ; 67,4 (d,  $\text{C}_3\text{'}$ ) ; 80,6 (d,  $\text{C}_3$ ) ; 82,2 (d,  $^2J_{\text{C}_1\text{-P}} = 3,5$  Hz,  $\text{C}_1$ ) ; 97,5 (d,  $\text{C}_1\text{'}$ ) ; 128,3 ; 128,3 ( $2\times\text{d}$ ,  $2\times\text{C}_{10\text{'}}$ ) ; 129,6 ; 129,6 ( $2\times\text{d}$ ,  $2\times\text{C}_9\text{'}$ ) ; 130,5 (s,  $\text{C}_8\text{'}$ ) ; 133,1 ; 133,2 ( $2\times\text{d}$ ,  $2\times\text{C}_{11\text{'}}$ ) ; 165,5 ; 165,8 ( $2\times\text{s}$ ,  $2\times\text{C}_7\text{'}$ ).

**RMN  $^{31}\text{P}$**  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 93,5.

**Acétate de (2Z)-4-hydroxy-but-2-èn-1-yle (349)**

A une solution de Z-butène-1,4-diol (1 mL ; 12,1 mmol ; 1 éq) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) sont ajoutés successivement, à température ambiante, la triéthylamine (1 mL), et l'anhydride acétique (0,6 mL ; 0,52 éq.). Après 18 h, la réaction est hydrolysée par ajout d'une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub>, et la phase aqueuse est extraite par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques rassemblées sont séchées (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et évaporées sous pression réduite. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/éther diéthylique 2 : 1 → 1 : 1) pour fournir le composé désiré **349** avec 33 % de rendement (519 mg ; 4,0 mmol).



[64196-68-5]

C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>

130,142 g/mol

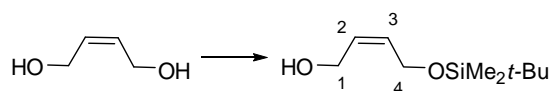
Liquide incolore

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2,00 (s, 3H, H<sub>6</sub>) ; 3,28 (s large, 1H, OH) ; 4,17 (d, <sup>3</sup>J<sub>H1-H2</sub> = 6,6 Hz, 2H, H<sub>1</sub>) ; 4,60 (d, <sup>3</sup>J<sub>H4-H3</sub> = 7,0 Hz, 2H, H<sub>4</sub>) ; 5,55 (m, 1H, H<sub>3</sub>) ; 5,76 (m, 1H, H<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 20,7 (q, C<sub>6</sub>) ; 57,9 (t, C<sub>1</sub>) ; 60,1 (t, C<sub>4</sub>) ; 125,0 (d, C<sub>3</sub>) ; 133,2 (d, C<sub>2</sub>) ; 171,1 (s, C<sub>5</sub>).

**(2Z)-4-{{tert-Butyl(diméthyl)silyl}oxy}but-2-èn-1-ol (350)**

A une solution de Z-butène-1,4-diol (0,5 mL ; 6,1 mmol ; 1 éq.) dans le DMF (6 mL), sont ajoutés successivement à température ambiante le DMAP (15 mg ; 2 % molaire), l'imidazole (2 g ; 5 éq.) et le TBSCl (911 mg ; 1 éq.). Après 18 h, le mélange est hydrolysé par addition d'une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl. La phase aqueuse est extraite à l'éther de pétrole, et les phases organiques rassemblées sont ensuite évaporées sous pression réduite. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/éther diéthylique 3 : 1) pour fournir le composé désiré **350** avec 37 % de rendement (453 mg ; 2,24 mmol).



[113123-37-8]

C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>Si

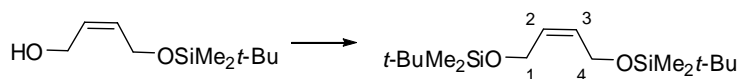
202,366 g/mol

Liquide incolore

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,08 (s, 6H,  $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$ ) ; 0,90 (s, 9H,  $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$ ) ; 2,24 (t large,  $^3J_{\text{OH-H1}} = 5,4$  Hz, 1H, OH) ; 4,13-4,27 (m, 4H,  $2\times\text{H}_1 + 2\times\text{H}_4$ ) ; 5,63-5,72 (m, 2H,  $\text{H}_2 + \text{H}_3$ ).

Ce composé à une tendance forte à subir une migration intermoléculaire de silyle, pour fournir le produit bis-silylé ainsi que le diol.

**(2Z)-di-O-[tert-Butyl(diméthyl)silyl]but-2-èn-1,4-diol (351)**



[132835-15-5]

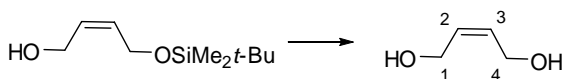
$\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}_2$

316,627 g/mol

Liquide incolore

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,08 (s, 12H,  $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$ ) ; 0,90 (s, 18H,  $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$ ) ; 4,16-4,28 (m, 4H,  $2\times\text{H}_1 + 2\times\text{H}_4$ ) ; 5,52-5,58 (m, 2H,  $\text{H}_2 + \text{H}_3$ ).

**(2Z)-But-2-èn-1,4-diol (348)**



[6117-80-2]

$\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$

88,105 g/mol

Liquide incolore

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,90-2,20 (s large, 2H, OH) ; 4,16-4,28 (m, 4H,  $2\times\text{H}_1 + 2\times\text{H}_4$ ) ; 5,75-5,81 (m, 2H,  $\text{H}_2 + \text{H}_3$ ).

**Méthode générale de glycosylation**

A une solution du thioglycoside et de l'accepteur de glycosyle (préalablement séchés par distillation azéotropique avec du toluène au rotavapor, puis sous vide) dans un mélange acétonitrile/nitrométhane (4 : 1 ; 50 mL/mmol), est ajouté du tamis moléculaire fraîchement



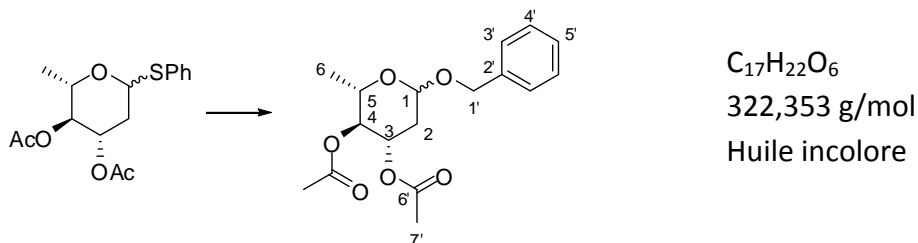
activé (4Å ; 1 g/mmol), puis refroidi à  $-78^{\circ}\text{C}$ . L'activateur est fraîchement préparé par addition d'anhydride triflique (0,5 éq.) ou de TMSOTf (1 éq.), à  $0^{\circ}\text{C}$  sous argon, à une suspension d'iodosylarène **314** (1 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (5 mL/mmol) à  $0^{\circ}\text{C}$ . Après quelques minutes, un précipité se forme (correspondant à la formation supposée de **315**), qui après dilution dans le minimum d'acétonitrile anhydre est transféré (1,0-1,3 éq.) au mélange réactionnel ci-dessus. A la fin de la réaction (suivie en CCM), le mélange est neutralisé par addition d'Amberlyst A-21 (1 g/mmol), puis filtré sur une colonne de silice (ou célite) pour fournir un produit brut qui va subir le protocole de *scavenging*.

Pour cela, le résidu brut après évaporation, est dissous dans l'acétonitrile (20 mL/mmol) et la résine azoture est ajoutée (2 g/mmol). Le mélange est alors irradié sous micro-ondes à 150W et  $100^{\circ}\text{C}$  pendant 1 h ou porté à reflux pendant 2 jours.

Lorsque les phényl thioglycosides sont employés, une étape supplémentaire de purification des dérivés soufrés est nécessaire. Pour cela, le résidu brut est dissous dans le 2-propanol et la résine borohydrure est ajoutée (3 g/mmol), et le mélange est agité pendant 15 h.

#### ***Benzyl 3,4-di-O-acétyl-2,6-didéoxy- $\alpha/\beta$ -L-arabino-hexopyranoside( 355)***

Procédure générale avec le phényl thioglycoside **354** (rapport  $\alpha/\beta = 3 : 1$  ; 32 mg ; 0,1 mmol ; 1 éq.) ; alcool benzylique (10  $\mu\text{L}$  ; 1 éq.) dans un mélange  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{Et}_2\text{O}$  (2 + 4 mL) ; tamis moléculaire 4Å (100 mg) et agent activateur **315** (préparé à partir de 36 mg ; 0,1 mmol ; 1 éq de **314** et 8,5  $\mu\text{L}$  ; 0,5 éq de  $\text{Tf}_2\text{O}$  dans 0,5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ; 3 h ;  $-78^{\circ}\text{C}$ . Purification : Amberlyst A-21 (100 mg) ; filtration ; évaporation ; IRA-900 ( $\text{BH}_4^-$  ; 100 mg ; *i*-PrOH ; 12 h) ; filtration ; évaporation ; IRA-900 ( $\text{N}_3^-$  ; 100 mg ;  $\text{CH}_3\text{CN}$  ; micro-ondes). Le produit souhaité **355** à été obtenu avec 73 % de rendement (23,5 mg ; 0,073 mmol) sous la forme de 2 anomères inséparables ( $\alpha/\beta = 1,1 : 1$ )



Anomère  $\alpha$ 

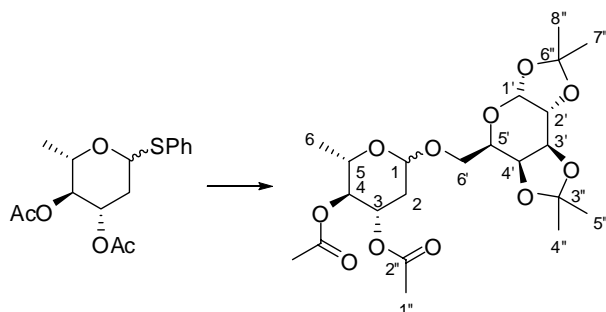
**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,28 (d,  $^3J_{\text{H}_6\text{-H}_5} = 6,2$  Hz, 3H,  $\text{H}_6$ ) ; 2,05 (m, 6H,  $2 \times \text{H}_7$ ) ; 2,32 (m, 2H,  $\text{H}_2$ ) ; 3,46 (dq,  $^3J_{\text{H}_5\text{-H}_4} = 9,5$  Hz,  $^3J_{\text{H}_5\text{-H}_6} = 6,2$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ) ; 4,60 (d,  $^2J_{\text{H}_{1'}\text{-H}_{1'}} = 11,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ) ; 4,75 (dd,  $^3J_{\text{H}_4\text{-H}_3} = 9,5$  Hz,  $^3J_{\text{H}_4\text{-H}_5} = 9,5$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ) ; 4,89 (d,  $^2J_{\text{H}_{1'}\text{-H}_{1'}} = 11,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ) ; 4,96 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ) ; 5,31 (ddd,  $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_{2\text{ax}}} = 11,6$  Hz,  $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 9,5$  Hz,  $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_{2\text{eq}}} = 5,4$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ) ; 7,32-7,36 (m, 5H,  $\text{H}_{3'} + \text{H}_{4'} + \text{H}_{5'}$ ).

Anomère  $\beta$ 

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,19 (d,  $^3J_{\text{H}_6\text{-H}_5} = 6,3$  Hz, 3H,  $\text{H}_6$ ) ; 1,81 (m, 2H,  $\text{H}_2$ ) ; 2,05 (m, 6H,  $2 \times \text{H}_7$ ) ; 3,90 (dq,  $^3J_{\text{H}_5\text{-H}_4} = 9,7$  Hz,  $^3J_{\text{H}_5\text{-H}_6} = 6,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ) ; 4,48 (d,  $^2J_{\text{H}_{1'}\text{-H}_{1'}} = 12,1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ) ; 4,60 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ) ; 4,67 (d,  $^2J_{\text{H}_{1'}\text{-H}_{1'}} = 12,1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ) ; 4,75 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ) ; 4,95 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ) ; 7,32-7,36 (m, 5H,  $\text{H}_{3'} + \text{H}_{4'} + \text{H}_{5'}$ ).

**1-(1:2,3:4-Di-O-isopropylidene-galacto- $\alpha$ -D-hexopyranosyl)-2,6-dideoxy-3,4-di-O-acétoxy- $\alpha/\beta$ -L-xylo-hexopyranoside (356)**

Procédure générale avec le phényl thioglycoside **354** (rapport  $\alpha/\beta = 3 : 1$  ; 32 mg ; 0,1 mmol ; 1 éq.) ; 1':2',3':4'-di-O-isopropylidène galactopyranose (26 mg ; 1 éq.) dans un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$  (4 + 2 mL) ; tamis moléculaire 4Å (100 mg) et agent activateur **315** (préparé à partir de 36 mg ; 0,1 mmol ; 1 éq de **314** et 8,5  $\mu\text{L}$  ; 0,5 éq de  $\text{Tf}_2\text{O}$  dans 0,5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ; 3 h ;  $-78^\circ\text{C}$ . Purification : Amberlyst A-21 (100 mg) ; filtration ; évaporation ; IRA-900 ( $\text{BH}_4^-$  ; 100 mg ; *i*-PrOH ; 12 h) ; filtration ; évaporation ; IRA-900 ( $\text{N}_3^-$  ; 100 mg ;  $\text{CH}_3\text{CN}$  ; micro-ondes). Le produit souhaité à été obtenu avec 76 % de rendement (36 mg ; 0,076 mmol) sous la forme de 2 anomères inséparables ( $\alpha/\beta = 1 : 1,4$ ).



$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_{11}$   
474,499 g/mol  
Huile incolore

**LC-MS** (ESI) : calculé pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_{11}\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) : 497,1999 for ; mesuré : 497,2000

Anomère  $\alpha$ 

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,15 (d,  $^3J_{\text{H}_6\text{-H}_5} = 6,2$  Hz, 3H,  $\text{H}_6$ ) ; 1,30-1,55 (4 $\times$ s, 12H,  $\text{H}_4'' + \text{H}_5'' + \text{H}_7'' + \text{H}_8''$ ) ; 1,77 (ddd,  $^2J_{\text{H}_2\text{-H}_2} = 12,8$  Hz,  $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 11,8$  Hz,  $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_1} = 3,7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2\text{ax}}$ ) ; 1,98 (s, 3H,  $\text{H}_1''$ ) ; 2,03 (s, 3H,  $\text{H}_1''$ ) ; 2,24 (ddd,  $^2J_{\text{H}_2\text{-H}_2} = 12,8$  Hz,  $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 5,4$  Hz,  $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_1} = 1,0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2\text{éq}}$ ) ; 3,56 (dd,  $^2J_{\text{H}_6'\text{-H}_6'} = 9,9$  Hz,  $^3J_{\text{H}_6'\text{-H}_5'} = 6,4$  Hz, 1H,  $\text{H}_6'$ ) ; 3,82 (dd,  $^2J_{\text{H}_6'\text{-H}_6'} = 9,9$  Hz,  $^3J_{\text{H}_6'\text{-H}_5'} = 6,7$  Hz, 1H,  $\text{H}_6'$ ) ; 3,95 (dq,  $^3J_{\text{H}_5\text{-H}_4} = 9,8$  Hz,  $^3J_{\text{H}_5\text{-H}_6} = 6,2$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ) ; 4,00 (m, 1H,  $\text{H}_5'$ ) ; 4,28 (m, 1H,  $\text{H}_4'$ ) ; 4,30 (m, 1H,  $\text{H}_2'$ ) ; 4,60 (m, 1H,  $\text{H}_3'$ ) ; 4,72 (dd,  $^3J_{\text{H}_4\text{-H}_3} = 9,7$  Hz,  $^3J_{\text{H}_4\text{-H}_5} = 9,7$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ) ; 4,93 (d,  $^3J_{\text{H}_1\text{-H}_{2\text{ax}}} = 3,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ) ; 5,24 (ddd,  $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_{2\text{ax}}} = 11,6$  Hz,  $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 9,5$  Hz ;  $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_{2\text{éq}}} = 5,4$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ) ; 5,50 (d,  $^3J_{\text{H}_1'\text{-H}_2'} = 4,8$  Hz, 1H,  $\text{H}_1'$ ).

Anomère  $\beta$ 

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,21 (s,  $^3J_{\text{H}_6\text{-H}_5} = 6,2$  Hz, 3H,  $\text{H}_6$ ) ; 1,32 ; 1,35 ; 1,44 ; 1,53 (4 $\times$ s, 12H,  $\text{H}_4'' + \text{H}_5'' + \text{H}_7'' + \text{H}_8''$ ) ; 1,72 (ddd,  $^2J_{\text{H}_{2\text{ax}}\text{-H}_{2\text{éq}}} = 12,2$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{2\text{ax}}\text{-H}_1} = 9,8$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{2\text{ax}}\text{-H}_3} = 12,2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2\text{ax}}$ ) ; 2,02 (s, 3H, OAc) ; 2,04 (s, 3H, OAc) ; 2,33 (ddd,  $^2J_{\text{H}_{2\text{éq}}\text{-H}_{2\text{ax}}} = 12,4$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{2\text{éq}}\text{-H}_3} = 5,3$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{2\text{éq}}\text{-H}_1} = 2,0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2\text{éq}}$ ) ; 3,46 (dq,  $^3J_{\text{H}_5\text{-H}_6} = 6,2$  Hz,  $^3J_{\text{H}_5\text{-H}_4} = 9,6$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ) ; 3,75 (dd,  $^2J_{\text{H}_6'\text{-H}_6'} = 10,0$  Hz,  $^3J_{\text{H}_6'\text{-H}_5'} = 8,2$  Hz, 1H,  $\text{H}_6'$ ) ; 3,90 (dd,  $^2J_{\text{H}_6'\text{-H}_6'} = 10,0$  Hz,  $^3J_{\text{H}_6'\text{-H}_5'} = 5,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_6'$ ) ; 4,00 (ddd,  $^3J_{\text{H}_5'\text{-H}_6'} = 5,9$  Hz,  $^3J_{\text{H}_5'\text{-H}_6'\text{b}} = 7,9$  Hz,  $^3J_{\text{H}_5'\text{-H}_4'} = 1,7$  Hz, 1H,  $\text{H}_5'$ ) ; 4,29 (dd,  $^3J_{\text{H}_4'\text{-H}_3'} = 7,9$  Hz,  $^3J_{\text{H}_4'\text{-H}_5'} = 1,8$  Hz, 1H,  $\text{H}_4'$ ) ; 4,31 (dd,  $^3J_{\text{H}_2'\text{-H}_3'} = 2,4$  Hz,  $^3J_{\text{H}_2'\text{-H}_1'} = 5,1$  Hz, 1H,  $\text{H}_2'$ ) ; 4,58 (dd,  $^3J_{\text{H}_1\text{-H}_{2\text{ax}}} = 9,9$  Hz,  $^3J_{\text{H}_1\text{-H}_{2\text{éq}}} = 2,1$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ) ; 4,61 (dd,  $^3J_{\text{H}_3'\text{-H}_2'} = 2,5$  Hz,  $^3J_{\text{H}_3'\text{-H}_4'} = 8,1$  Hz, 1H,  $\text{H}_3'$ ) ; 4,61 (dd,  $^3J_{\text{H}_3'\text{-H}_2'} = 2,5$  Hz,  $^3J_{\text{H}_3'\text{-H}_4'} = 8,1$  Hz, 1H,  $\text{H}_3'$ ) ; 4,72 (dd,  $^3J_{\text{H}_4\text{-H}_3} = 9,5$  Hz,  $^3J_{\text{H}_4\text{-H}_5} = 9,5$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ) ; 4,96 (ddd,  $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_{2\text{éq}}} = 5,3$  Hz,  $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_{2\text{ax}}} = 11,9$  Hz,  $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 9,4$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ) ; 5,51 (d,  $^3J_{\text{H}_1'\text{-H}_2'} = 5,0$  Hz, 1H,  $\text{H}_1'$ ).

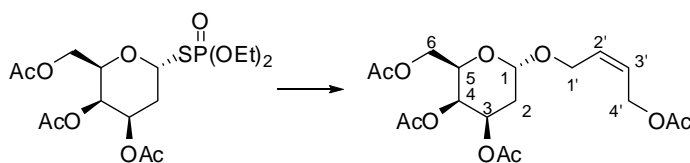
**1-[(Z)-4'-Acetyloxybut-3'-enyl] 3,4,6-tri-O-acétoxy-2-déoxy- $\alpha/\beta$ -D-galactopyranoside**

Procédure générale avec **343** (43,4 mg ; 0,1 mmol ; 1 éq.) ; acétoxybuténol (25 mg ; 2 éq.) dans un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{NO}_2$  (4 + 1 mL) ; tamis moléculaire 4Å (100 mg) et agent activateur **315** (préparé à partir de 49,2 mg ; 1,5 éq de **314** et 12  $\mu\text{L}$  ; 0,75 éq de  $\text{Tf}_2\text{O}$  dans 0,5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ;  $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$ , 3 h. Purification : Amberlyst A-21 (100 mg) ; filtration ; évaporation ; IRA-900 ( $\text{N}_3^-$  ; 100 mg ;  $\text{CH}_3\text{CN}$  ; micro-ondes). Le produit souhaité **357** à été obtenu avec 92 % de rendement (35,2 mg ; 0,087 mmol) sous la forme de 2 anomères partiellement séparables ( $\alpha/\beta = 3 : 1$ ).

Procédure générale avec **343** (43,4 mg ; 0,1 mmol ; 1 éq.) ; acétoxybuténol (25 mg ; 2 éq.) dans un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{NO}_2$  (4 + 1 mL) ; tamis moléculaire 4Å (100 mg) et agent activateur **315** (préparé à partir de 49,2 mg ; 1,5 éq de **314** et 8,5  $\mu\text{L}$  ; 1,5 éq de TMSOTf dans 0,5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ;  $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$ , 3 h. Purification : Amberlyst A-21 (100 mg) ; filtration ; évaporation ; IRA-900 ( $\text{N}_3^-$  ; 100 mg ;  $\text{CH}_3\text{CN}$  ; micro-ondes). Le produit souhaité à été obtenu avec 73 % de rendement (30,3 mg ; 0,075 mmol) sous la forme de 2 anomères partiellement séparables ( $\alpha/\beta = 3 : 1$ ).

LC-MS (ESI) : calculé pour C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>10</sub>Na (M+Na) : 425,1424 ; mesuré : 425,1425

### Anomère α

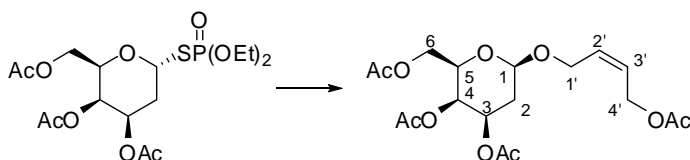


C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>10</sub>  
402,393 g/mol  
Huile incolore  
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 75,3° (c = 2,2 ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1,87 (m, 1H, H<sub>2ax</sub>) ; 1,97 (s, 3H, OC(=O)CH<sub>3</sub>) ; 2,05 (s, 3H, OC(=O)CH<sub>3</sub>) ; 2,05 (s, 3H, OC(=O)CH<sub>3</sub>) ; 2,08 (m, 1H, H<sub>2éq</sub>) ; 2,13 (s, 3H, OC(=O)CH<sub>3</sub>) ; 4,06-4,22 (m, 5H, H<sub>5</sub> + 2×H<sub>6</sub> + 2×H<sub>1'</sub>) ; 4,64 (d, <sup>3</sup>J<sub>H4'-H3'</sub> = 5,1 Hz, 2H, H<sub>4'</sub>) ; 5,04 (d large, <sup>3</sup>J<sub>H1-H2ax</sub> = 3,1 Hz, 1H, H<sub>1</sub>) ; 5,28 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H3-H2ax</sub> = 12,6 Hz, <sup>3</sup>J = 4,8 Hz, <sup>3</sup>J = 3,1 Hz, 1H, H<sub>3</sub>) ; 5,32 (m, 1H, H<sub>4</sub>) ; 5,74 (m, 2H, H<sub>2'</sub> + H<sub>3'</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 20,7 ; 20,7 ; 20,8 ; 20,9 ; 30,0 ; 60,0 ; 62,5 ; 62,7 ; 66,1 ; 66,6 ; 66,8 ; 96,7 (d, C<sub>1</sub>) ; 127,3 ; 129,6 (2×d, C<sub>2'</sub> + C<sub>3'</sub>) ; 170,0 ; 170,3 ; 170,5 ; 170,7 (4×s, C=O).

### Anomère β



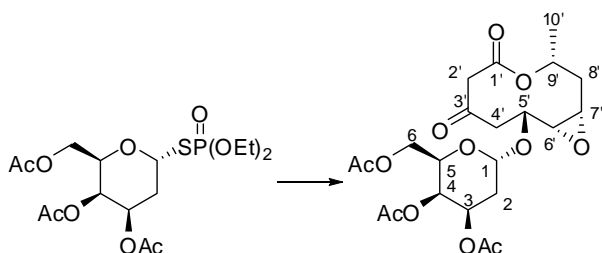
C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>10</sub>  
402,393 g/mol  
Huile incolore  
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 0,9° (c = 0,6 ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1,95-2,10 (m, 2H, H<sub>2ax</sub> + H<sub>2éq</sub>) ; 2,00 (s, 3H, OC(=O)CH<sub>3</sub>) ; 2,05 (s, 3H, OC(=O)CH<sub>3</sub>) ; 2,07 (s, 3H, OC(=O)CH<sub>3</sub>) ; 2,14 (s, 3H, OC(=O)CH<sub>3</sub>) ; 3,82 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H5-H6</sub> = 6,8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5-H6</sub> = 6,5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5-H4</sub> = 1,0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>) ; 4,16 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H1'-H2'</sub> = 6,6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H1'-H3'</sub> = 1,4 Hz) ; 4,32 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H6-H6</sub> = 12,4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H6-H5</sub> = 6,8 Hz, 1H, H<sub>6</sub>) ; 4,42 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H6-H6</sub> = 12,4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H6-H5</sub> = 6,5 Hz, 1H, H<sub>6</sub>) ; 4,58-4,65 (m, 2H, H<sub>4'</sub>) ; 4,68 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H1-H2ax</sub> = 12,9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H1-H2éq</sub> = 6,0 Hz, 1H, H<sub>1</sub>) ; 5,00 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H3-H2ax</sub> = 11,2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3-H2éq</sub> = 6,4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3-H4</sub> = 3,1 Hz, 1H, H<sub>3</sub>) ; 5,26 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H4-H3</sub> = 3,1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H4-H5</sub> = 1,0 Hz, 1H, H<sub>4</sub>) ; 5,74 (m, 2H, H<sub>2'</sub> + H<sub>3'</sub>).

**5-O-[3',4',6'-Tri-O-acétyl- $\alpha/\beta$ -D-galactosyl]-décarestrictine B (358)**

Procédure générale avec **343** (25 mg ; 0,05 mmol ; 1 éq.) ; décarestrictine B (11,7 mg ; 1 éq.) dans un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{NO}_2$  (2 + 0,5 mL) ; tamis moléculaire 4Å (50 mg) et agent activateur **315** (préparé à partir de 30 mg ; 1,5 éq de **314** et 15  $\mu\text{L}$  ; 1,5 éq de TMSOTf dans 0,5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ;  $-78^\circ\text{C}$ , 5 h. Purification : Amberlyst A-21 (100 mg) ; filtration ; évaporation. Le produit souhaité **358** à été purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant éther de pétrole/AcOEt 2 : 1) et isolé avec 50 % de rendement (13,3 mg ; 0,027 mmol) sous la forme de 2 anomères ( $\alpha/\beta = 10 : 1$ ).

LC-MS (ESI) : calculé pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_{12}$  (M-H) : 485,1659 ; mesuré : 485,1661

Anomère  $\alpha$ 

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_{12}$   
486,466 g/mol  
Huile incolore

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,32 (d,  $^3J_{\text{H}_{10'}-\text{H}_{9'}} = 6,3$  Hz, 3H,  $\text{H}_{10'}$ ) ; 1,55 (ddd,  $^2J_{\text{H}_{8'}-\text{H}_{8'}} = 14,7$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{8'}-\text{H}_{9'}} = 11,4$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{8'}-\text{H}_{7'}} = 10,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{8\text{ax}}$ ) ; 1,86 (m, 1H,  $\text{H}_{2\text{ax}}$ ) ; 1,98 (s, 3H,  $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ ) ; 2,02 (s, 3H,  $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ ) ; 2,13 (s, 3H,  $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ ) ; 2,15 (m, 1H,  $\text{H}_{2\text{éq}}$ ) ; 2,34 (ddd,  $^2J_{\text{H}_{8'}-\text{H}_{8'}} = 14,7$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{8'}-\text{H}_{7'}} = 4,3$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{8'}-\text{H}_{9'}} = 0,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{8'\text{éq}}$ ) ; 2,57 (dd,  $^2J_{\text{H}_{4'}-\text{H}_{4'}} = 14,3$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{4'}-\text{H}_{5'}} = 3,2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4'}$ ) ; 2,98 (ddd,  $^2J_{\text{H}_{4'}-\text{H}_{4'}} = 14,3$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{4'}-\text{H}_{5'}} = 4,4$  Hz,  $^4J_{\text{H}_{4'}-\text{H}_{6'}} = 0,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4'}$ ) ; 3,01 (dd,  $^3J_{\text{H}_{6'}-\text{H}_{5'}} = 9,3$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{6'}-\text{H}_{7'}} = 4,0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{6'}$ ) ; 3,10 (ddd,  $^3J_{\text{H}_{7'}-\text{H}_{8'\text{ax}}} = 10,3$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{7'}-\text{H}_{8'\text{éq}}} = 4,3$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{7'}-\text{H}_{6'}} = 4,0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{7'}$ ) ; 3,41 (d,  $^2J_{\text{H}_{2'}-\text{H}_{2'}} = 15,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2'}$ ) ; 3,51 (d,  $^2J_{\text{H}_{2'}-\text{H}_{2'}} = 15,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2'}$ ) ; 3,73 (ddd,  $^3J_{\text{H}_{5'}-\text{H}_{6'}} = 9,3$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{5'}-\text{H}_{4'}} = 4,4$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{5'}-\text{H}_{4'}} = 3,2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{5'}$ ) ; 4,03 (dd,  $^2J_{\text{H}_{6'}-\text{H}_{6'}} = 11,2$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{6'}-\text{H}_{5'}} = 6,5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{6'}$ ) ; 4,07 (dd,  $^2J_{\text{H}_{6'}-\text{H}_{6'}} = 11,2$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{6'}-\text{H}_{5'}} = 6,5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{6'}$ ) ; 4,45 (ddd,  $^3J_{\text{H}_{5'}-\text{H}_{6'}} = 6,5$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{5'}-\text{H}_{6'}} = 6,5$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{5'}-\text{H}_{4'}} = 1,0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{5'}$ ) ; 5,07 (ddq,  $^3J_{\text{H}_{9'}-\text{H}_{8'\text{ax}}} = 11,4$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{9'}-\text{H}_{10'}} = 6,3$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{9'}-\text{H}_{8'\text{éq}}} = 0,9$  Hz) ; 5,32 (ddd,  $^3J_{\text{H}_{3'}-\text{H}_{2\text{ax}}} = 8,6$  Hz,  $^3J = 4,8$  Hz,  $^3J = 3,1$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ) ; 5,34 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ) ; 5,40 (d large,  $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 3,0$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 20,7 ; 20,7 ; 20,8 ; 20,9 ; 30,3 ; 36,5 ; 47,4 ; 51,8 ; 54,2 ; 58,6 ; 62,4 ; 66,1 ; 66,5 ; 66,8 ; 69,1 ; 72,2 ; 95,0 (d,  $\text{C}_1$ ) ; 165,4 (s,  $\text{C}_{1'}$ ) ; 170,0 ; 170,3 ; 170,4 ( $3\times\text{s}$ ,  $3\times\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ ) ; 200,4 (s,  $\text{C}_{3'}$ ).

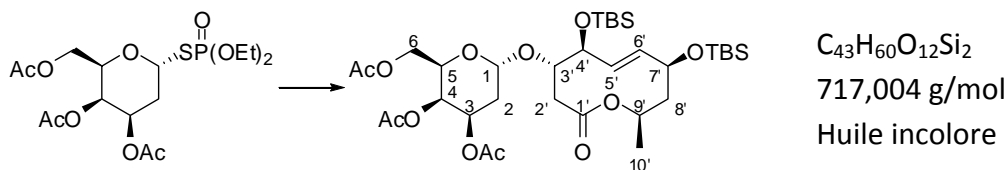
Anomère  $\beta$ 

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : signaux caractéristiques : 4,92 (dd,  $^3J_{\text{H1-H2ax}} = 9,5$  Hz,  $^3J_{\text{H1-H2eq}} = 2,5$  Hz, 1H, H<sub>1</sub>).

**3',4',6'-Tri-O-acétyl- $\alpha/\beta$ -D-galactosyl-(1'→3)-4,7-di-O-(tert-butyldiméthylsilyl)-  
décarestrictine D (359)**

Procédure générale avec **343** (23 mg ; 0,05 mmol ; 1 éq.) ; 4,7-di-O-TBS-décarestrictine D (23 mg ; 1 éq.) dans un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{NO}_2$  (2 + 0,5 mL) ; tamis moléculaire 4Å (50 mg) et agent activateur **315** (préparé à partir de 30 mg ; 1,6 éq de **314** et 5,5  $\mu\text{L}$  ; 0,8 éq de  $\text{TiF}_2\text{O}$  dans 0,5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ;  $-78^\circ\text{C}$ , 13 h. Purification : Amberlyst A-21 (200 mg) ; filtration ; évaporation. IRA-900 ( $\text{N}_3^-$  ; 200 mg ;  $\text{CH}_3\text{CN}$  ; micro-ondes). Le produit souhaité **359** a été obtenu avec 41 % de rendement (16 mg ; 22  $\mu\text{mol}$ ) sous la forme de 2 anomères ( $\alpha/\beta = 1,7 : 1$ ). La décarestrictine n'ayant pas réagi (5,2 mg ; 28 %) a également été isolé après chromatographie (éluant : éther de pétrole/AcOEt 20 : 1).

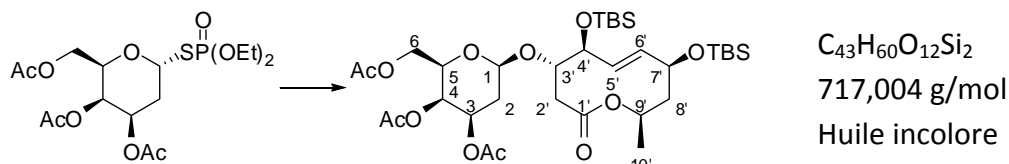
**LC-MS (ESI)** : calculé pour  $\text{C}_{34}\text{H}_{60}\text{O}_{12}\text{NaSi}_2$  (M+Na) : 739,3521 ; mesuré : 739,3518

Anomère  $\alpha$ 

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,00-0,12 (m, 12H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2t\text{-Bu}$ ) ; 0,85-0,97 (m, 18H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2t\text{-Bu}$ ) ; 1,21 (d,  $^3J_{\text{H10'-H9'}} = 5,5$  Hz, 3H, H<sub>10'</sub>) ; 1,65-1,87 (m, 2H, H<sub>8'</sub>) ; 2,02 (s, 3H,  $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ ) ; 2,06 (s, 3H,  $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ ) ; 2,11-2,17 (m, 2H, H<sub>2</sub>) ; 2,17 (s, 3H,  $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ ) ; 2,49 (dd,  $^2J_{\text{H2'-H2'}} = 14,0$  Hz,  $^3J_{\text{H2'-H3'}} = 6,0$  Hz, 1H, H<sub>2'ax</sub>) ; 2,58 (dd,  $^2J_{\text{H2'-H2'}} = 14,0$  Hz,  $^3J_{\text{H2'-H3'}} = 1,3$  Hz, 1H, H<sub>2'eq</sub>) ; 3,94 (ddd,  $^3J_{\text{H3'-H2'ax}} = 6,0$  Hz,  $^3J_{\text{H3'-H4'}} = 4,1$  Hz,  $^3J_{\text{H3'-H2'eq}} = 1,3$  Hz, 1H, H<sub>3'</sub>) ; 4,00-4,21 (m, 4H, H<sub>6</sub> + H<sub>5</sub> + H<sub>7'</sub>) ; 4,32 (ddd,  $^3J_{\text{H4'-H3'}} = 4,1$  Hz,  $^3J_{\text{H4'-H5'}} = 2,2$  Hz,  $^4J_{\text{H4'-H6'}} = 1,9$  Hz, 1H, H<sub>4'</sub>) ; 4,92-4,99 (m, 1H, H<sub>9'</sub>) ; 5,31-5,37 (m, 2H, H<sub>3</sub> + H<sub>4</sub>) ; 5,40 (d large,  $^3J_{\text{H1-H2}} = 2,8$  Hz, 1H, H<sub>1</sub>) ; 5,58 (dd,  $^3J_{\text{H5'-H6'}} = 15,7$  Hz,  $^3J_{\text{H5'-H4'}} = 2,2$  Hz, 1H, H<sub>5'</sub>) ; 5,88 (ddd,  $^3J_{\text{H6'-H5'}} = 15,7$  Hz,  $^3J_{\text{H6'-H7'}} = 9,5$  Hz,  $^4J_{\text{H6'-H4'}} = 1,9$  Hz, 1H, H<sub>6'</sub>).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : -5,2 ; -5,0 ; -4,7 ; -4,2 (4×q,  $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ; 18,1 ; 18,2 (2×s,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ) ; 20,8 ; 20,8 ; 20,9 ; 21,4 ; 25,8 ; 25,8 ; 29,4 ; 29,6 ; 44,1 ; 62,7 ; 66,2 ; 66,6 ; 67,1 ; 68,0 ; 71,4 ; 73,3 ; 75,7 ; 93,7 (d,  $\text{C}_1$ ) ; 126,2 ; 136,5 ; 170,3 ; 170,4 ; 170,4 ; 170,5 (4×s, 3× $\underline{\text{C}}(\text{=O})\text{CH}_3$  +  $\text{C}_1$ ).

### Anomère $\beta$



**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,00-0,12 (m, 12H,  $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2t\text{-Bu}$ ) ; 0,85-0,97 (m, 18H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2t\text{-Bu}$ ) ; 1,22 ( $^3J_{\text{H}_{10'}-\text{H}_{9'}} = 6,1$  Hz, 3H,  $\text{H}_{10'}$ ) ; 1,65-1,87 (m, 2H,  $\text{H}_8$ ) ; 1,93-2,07 (m, 2H,  $\text{H}_2$ ) ; 2,03 (s, 3H,  $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ ) ; 2,06 (s, 3H,  $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ ) ; 2,16 (s, 3H,  $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ ) ; 2,35 (dd,  $^2J_{\text{H}_{2'}-\text{H}_{2'}} = 14,3$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{2'}\text{-ax}-\text{H}_{3'}} = 9,8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2'}\text{-ax}$ ) ; 2,83 (dd,  $^2J_{\text{H}_{2'}-\text{H}_{2'}} = 14,3$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{2'}\text{-éq}-\text{H}_{3'}} = 3,6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2'}\text{-éq}$ ) ; 3,81 (dt,  $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_6} = 6,7$  Hz,  $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_4} = 1,0$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ) ; 3,87 (ddd,  $^3J_{\text{H}_{3'}-\text{H}_{2'}\text{-ax}} = 9,8$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{3'}-\text{H}_{4'}} = 6,5$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{3'}-\text{H}_{2'}\text{-éq}} = 3,6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3'}$ ) ; 4,00-4,21 (m, 4H,  $\text{H}_{4'} + \text{H}_{7'} + 2\times\text{H}_6$ ) ; 4,80 (dd,  $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_{2\text{ax}}} = 9,3$  Hz,  $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_{2\text{éq}}} = 3,4$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ) ; 4,93-4,99 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ) ; 5,21 (ddq,  $^3J_{\text{H}_{9'}-\text{H}_{10'}} = 6,3$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{9'}-\text{H}_{8'}} = 6,3$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{9'}-\text{H}_{8'}} = 1,7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{9'}$ ) ; 5,24 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ) ; 5,61 (dd,  $^3J_{\text{H}_{5'}-\text{H}_{6'}} = 16,0$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{5'}-\text{H}_{4'}} = 4,1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{5'}$ ) ; 5,85 (ddd,  $^3J_{\text{H}_{6'}-\text{H}_{5'}} = 16,0$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{6'}-\text{H}_{7'}} = 9,2$  Hz,  $^4J_{\text{H}_{6'}-\text{H}_{4'}} = 1,0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{6'}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : -4,9 ; -4,8 ; -4,6 ; -4,4 (4×q,  $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ; 18,1 ; 18,1 (2×s,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ) ; 20,7 ; 20,8 ; 20,8 ; 21,6 ; 25,7 ; 25,8 ; 31,8 ; 38,2 ; 43,5 ; 61,8 ; 65,3 ; 67,9 ; 68,5 ; 70,9 ; 72,1 ; 73,5 ; 82,6 ; 101,1 (d,  $\text{C}_1$ ) ; 126,1 ; 138,6 ; 170,0 ; 170,4 ; 170,4 ; 170,5 (4×s, 3× $\underline{\text{C}}(\text{=O})\text{CH}_3$  +  $\text{C}_1$ ).

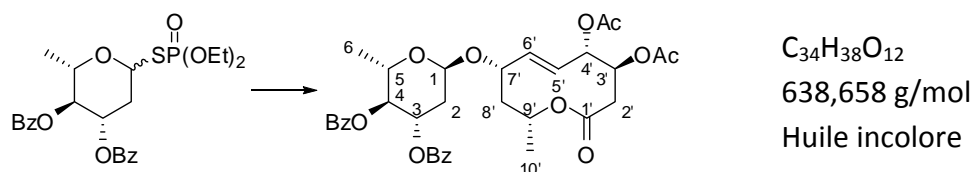
### (3',4'-Di-O-benzoyl-2-déoxy- $\alpha$ -L-arabino-hexopyranosyl)-(1'→7)-3,4-di-O-acétyl-décarestrictine D (360)

Procédure générale avec **345** (32 mg ; 0,06 mmol ; 1 éq.) ; 3,4-diacétoxy-décarestrictine D (18,4 mg ; 1 éq.) dans un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{NO}_2$  (2 + 0,5 mL) ; tamis moléculaire 4Å (50 mg) et agent activateur **315** (préparé à partir de 33 mg ; 1,5 éq de **314** et 7,7  $\mu\text{L}$  ; 0,75 éq de  $\text{Tf}_2\text{O}$  dans 0,5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ;  $-78^\circ\text{C}$ , 15 h. Purification : Amberlyst A-21 (120 mg) ; filtration ; évaporation. IRA-900 ( $\text{N}_3^-$  ; 200 mg ;  $\text{CH}_3\text{CN}$  ; micro-ondes). Le produit souhaité à été obtenu avec 76 % de rendement (33,3 mg ; 0,05 mmol) sous la forme de 2 anomères ( $\alpha/\beta = 4,7 : 1$ ). La purification par chromatographie sur gel de silice a conduit à une perte importante du composé.

Cependant, les 2 anomères ont pu être séparés par HPLC : anomère  $\alpha$  (7,3 mg ; 11  $\mu$ mol ; 19 %) ; anomère  $\beta$  (2,4 mg ; 3,8  $\mu$ mol ; 6 %).

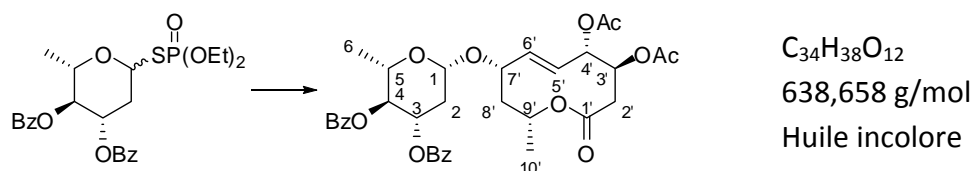
LC-MS (ESI) : calculé pour  $C_{34}H_{38}O_{12}Na$  (M+Na) : 661,2261 ; mesuré : 661,2270

### Anomère $\alpha$



**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,27 (d,  $^3J_{H_6-H_5} = 6,2$  Hz, 3H,  $H_6$ ) ; 1,28 (d,  $^3J_{H_{10'}-H_9'} = 6,4$  Hz, 3H,  $H_{10'}$ ) ; 1,89-1,99 (m, 3H,  $H_7 + H_7 + H_7$ ) ; 2,15 (s, 3H,  $O(C=O)CH_3$ ) ; 2,17 (s, 3H,  $O(C=O)CH_3$ ) ; 2,37 (ddd,  $J = 12,8$  Hz,  $J = 5,1$  Hz,  $J = 1,1$  Hz, 1H,  $H_7$ ) ; 2,56 (dd,  $^2J_{H_2'-H_2'} = 14,2$  Hz,  $^3J_{H_2'-H_3'} = 2,3$  Hz, 1H,  $H_{2'eq}$ ) ; 2,73 (dd,  $^2J_{H_2'-H_2'} = 14,2$  Hz,  $^3J_{H_2'-H_3'} = 6,9$  Hz, 1H,  $H_{2'ax}$ ) ; 4,03 (dq,  $^3J_{H_5-H_4} = 9,7$  Hz,  $^3J_{H_5-H_6} = 6,2$  Hz, 1H,  $H_5$ ) ; 4,17 (ddd,  $^3J_{H_3-H_4} = 9,4$  Hz,  $^3J_{H_3-H_{2ax}} = 8,4$  Hz,  $^3J_{H_3-H_{2eq}} = 6,1$  Hz, 1H,  $H_3$ ) ; 4,95 (d large,  $^3J_{H_1-H_2} = 2,8$  Hz, 1H,  $H_1$ ) ; 5,03 (ddd,  $J = 6,9$  Hz;  $J = 4,9$  Hz,  $J = 2,3$  Hz, 1H,  $H_7$ ) ; 5,20 (dd,  $^3J_{H_4-H_5} = 9,7$  Hz,  $^3J_{H_4-H_3} = 9,4$  Hz, 1H,  $H_4$ ) ; 5,21 (m, 1H,  $H_7$ ) ; 5,37 (ddd,  $J = 4,9$  Hz,  $J = 3,3$  Hz,  $J = 1,4$  Hz, 1H,  $H_7$ ) ; 5,61 (ddd,  $^3J_{H_7'-H_8'ax} = 11,6$  Hz,  $^3J_{H_7'-H_6'} = 9,5$  Hz,  $^3J_{H_7'-H_8'eq} = 1,4$  Hz, 1H,  $H_7'$ ) ; 5,65 (ddd,  $^3J_{H_6'-H_5'} = 16,0$  Hz,  $^3J_{H_6'-H_7'} = 9,5$  Hz,  $^4J_{H_6'-H_4'} = 1,4$  Hz, 1H,  $H_6'$ ) ; 5,87 (dd,  $^3J_{H_5'-H_6'} = 16,0$  Hz,  $^3J_{H_5'-H_4'} = 3,3$  Hz, 1H,  $H_5'$ ) ; 7,33-8,00 (m, 10H,  $H_{aromatiques}$ ).

### Anomère $\beta$





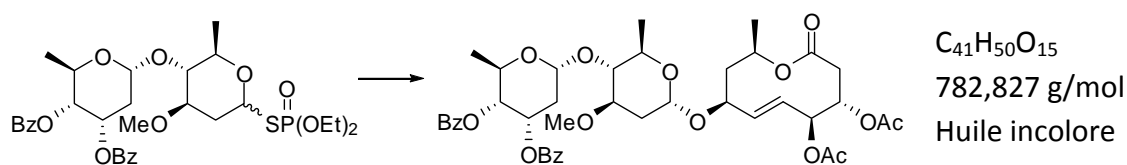
**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,24 (d,  $^3J_{\text{H}_{10'}-\text{H}_{9'}} = 6,4$  Hz, 3H,  $\text{H}_{10'}$ ) ; 1,26 (d,  $^3J_{\text{H}_6-\text{H}_5} = 6,2$  Hz, 3H,  $\text{H}_6$ ) ; 1,89 (ddd,  $^2J_{\text{H}_2-\text{H}_2} = 12,3$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{2\text{ax}}-\text{H}_3} = 11,8$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{2\text{ax}}-\text{H}_1} = 9,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2\text{ax}}$ ) ; 1,81-1,97 (m, 2H,  $\text{H}_7 + \text{H}_7$ ) ; 2,13 (s, 3H,  $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ ) ; 2,15 (s, 3H,  $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ ) ; 2,50 (ddd,  $^2J_{\text{H}_2-\text{H}_2} = 12,3$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{2\text{éq}}-\text{H}_3} = 5,1$  Hz,  $^3J_{\text{H}_{2\text{éq}}-\text{H}_1} = 2,0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2\text{éq}}$ ) ; 2,59 (dd,  $^2J_{\text{H}_2'-\text{H}_2'} = 14,2$  Hz,  $^3J_{\text{H}_2'-\text{H}_3'} = 2,8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2'\text{éq}}$ ) ; 2,68 (dd,  $^2J_{\text{H}_2'-\text{H}_2'} = 14,2$  Hz,  $^3J_{\text{H}_2'-\text{H}_3'} = 7,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2'\text{ax}}$ ) ; 3,62 (dq,  $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_4} = 9,5$  Hz,  $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_6} = 6,2$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ) ; 4,17 (ddd,  $J = 10,1$  Hz,  $J = 9,6$  Hz,  $J = 3,7$  Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ) ; 4,69 (dd,  $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_{2\text{ax}}} = 9,9$  Hz,  $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_{2\text{éq}}} = 2,0$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ) ; 5,05 (ddd,  $J = 7,3$  Hz,  $J = 5,2$  Hz,  $J = 2,8$  Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ) ; 5,15 (ddq,  $^3J_{\text{H}_9'-\text{H}_{8'\text{ax}}} = 10,7$  Hz,  $^3J_{\text{H}_9'-\text{H}_{10'}}$  = 6,4 Hz,  $^3J_{\text{H}_9'-\text{H}_{8'\text{éq}}} = 2,2$  Hz, 1H,  $\text{H}_9$ ) ; 5,17 (dd,  $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 9,5$  Hz,  $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_5} = 9,5$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ) ; 5,28 (ddd,  $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_{2\text{ax}}} = 11,8$  Hz,  $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 9,4$  Hz,  $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_{2\text{éq}}} = 5,1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2\text{éq}}$ ) ; 5,35 (ddd,  $J = 5,2$  Hz,  $J = 3,5$  Hz,  $J = 1,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ) ; 5,77 (dd,  $^3J_{\text{H}_5'-\text{H}_6'} = 16,0$  Hz,  $^3J_{\text{H}_5'-\text{H}_4'} = 3,5$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ) ; 5,90 (ddd,  $^3J_{\text{H}_6'-\text{H}_5'} = 16,0$  Hz,  $^3J_{\text{H}_6'-\text{H}_7'} = 9,5$  Hz,  $^4J_{\text{H}_6'-\text{H}_4'} = 1,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ) ; 7,33-7,95 (m, 10H,  $\text{H}_{\text{aromatiques}}$ ).

**(3'',4''-Di-O-benzoyl- $\alpha$ ''-D-digitoxyl)-(1'' $\rightarrow$ 4')-( $\alpha$ '/ $\beta$ '-D-oléandrosyl)-(1' $\rightarrow$ 7)-3,4-di-O-acétyl décarestrictine D (361)**

Procédure générale avec le disaccharide **347** (40 mg ; 0,06 mmol ; 1 éq.) ; 3,4-diacétoxy-décarestrictine D (18 mg ; 1 éq.) dans un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{NO}_2$  (2 + 0,5 mL) ; tamis moléculaire 4Å (50 mg) et agent activateur **315** (préparé à partir de 30 mg ; 1,4 éq de **314** et 7,1  $\mu\text{L}$  ; 0,7 éq de  $\text{Tf}_2\text{O}$  dans 0,5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ;  $-78^\circ\text{C}$ , 15 h. Purification : Amberlyst A-21 (120 mg) ; filtration ; évaporation. IRA-900 ( $\text{N}_3^-$  ; 200 mg ;  $\text{CH}_3\text{CN}$  ; micro-ondes). Le produit souhaité **361** à été obtenu, après chromatographie (éluant : éther de pétrole/ $\text{AcOEt}$  2,5 : 1) sous la forme de 2 fractions diastéréoisomériquement pures :  $\alpha$  (15,7 mg ; 20  $\mu\text{mol}$  ; 33 %) et  $\beta$  (12,9 mg ; 16,5  $\mu\text{mol}$  ; 28 %) ainsi qu'une fraction de mélange (4,1 mg ; 5,2  $\mu\text{mol}$  ; 9 %).

**LC-MS (ESI)** : calculé pour  $\text{C}_{41}\text{H}_{50}\text{O}_{15}\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) : 805,3047 ; mesuré : 805,3053

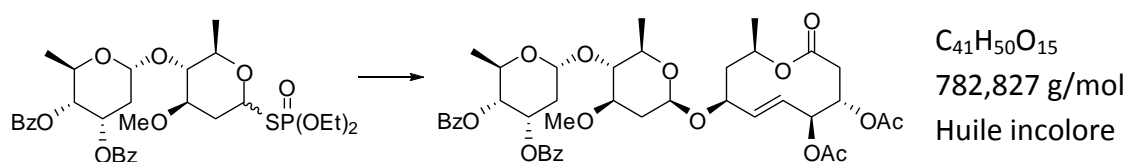
Anomère  $\alpha$



**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.24 (d,  $J = 6.5$ , 3H), 1.26 (d,  $J = 6.5$ , 3H), 1.32 (d,  $J = 6.2$ , 3H), 1.50 (ddd,  $J = 12.9$ , 11.4, 3.5, 1H), 1.71 (ddd,  $J = 14.2$ , 11.1, 11.0, 1H), 1.89 (ddd,  $J = 14.2$ , 3.3, 1.5, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.37 (ddd,  $J = 15.0$ , 3.7, 1.3, 1H), 2.60 (dd,  $J = 14.1$ , 3.3, 1H), 2.66 (dd,  $J = 14.1$ , 7.5, 1H), 3.24 (dd,  $J = 9.1$ , 8.9, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.44 (ddd,  $J = 11.4$ , 8.9, 5.0, 1H), 3.63 (dq,  $J = 9.1$ , 6.2, 1H), 4.04 (ddd,  $J = 11.0$ , 9.2, 3.3, 1H), 4.59 (dq,  $J = 9.5$ , 6.5, 1H), 4.93 (bd,  $J = 3.5$ , 1H), 5.02 (dd,  $J = 9.5$ , 3.3, 1H), 5.12 (m, 2H), 5.35 (bdd,  $J = 4.5$ , 1.3, 1H), 5.38 (ddd,  $J = 6.0$ , 3.6, 1.0, 1H), 5.65 (ddd,  $J = 3.7$ , 3.5, 3.3, 1H), 5.73 (dd,  $J = 16.0$ , 3.6, 1H), 5.87 (ddd,  $J = 16.0$ , 9.2, 1.0, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.93 (m, 2H), 8.06 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 17.5, 18.0, 20.9, 21.0, 21.5, 33.8, 34.1, 34.7, 39.8, 56.6, 62.9, 67.0, 67.3, 68.2, 70.6, 72.1, 73.0, 77.2, 78.9, 82.0, 95.6, 97.5, 122.9, 128.1-133.2 (12 C), 136.5, 165.6, 165.8, 169.0, 169.3, 169.9 ppm.

### Anomère $\beta$



**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.22 (d,  $J = 6.3$ , 3H), 1.26 (d,  $J = 6.3$ , 3H), 1.28-1.42 (m, 1H), 1.44 (d,  $J = 6.0$ , 3H), 1.81 (ddd,  $J = 14.1$ , 11.2, 11.2, 1H), 1.97 (ddd,  $J = 14.1$ , 3.2, 1.6, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.10-2.23 (m, 2H), 2.38 (ddd,  $J = 15.0$ , 3.6, 1.1, 1H), 2.56 (dd,  $J = 14.2$ , 2.4, 1H), 2.70 (dd,  $J = 14.2$ , 7.1, 1H), 3.10-3.19 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.25 (dd,  $J = 8.8$ , 8.8, 1H), 4.27-4.35 (m, 2H), 4.60 (dq,  $J = 9.7$ , 6.3, 1H), 5.01 (dd,  $J = 9.7$ , 3.2, 1H), 5.05 (ddd,  $J = 7.1$ , 5.0, 2.4, 1H), 5.15-5.22 (m, 1H), 5.33-5.40 (m, 2H), 5.62 (ddd,  $J = 3.6$ , 3.4, 3.2, 1H), 5.63 (ddd,  $J = 16.1$ , 9.5, 1.2, 1H), 5.80 (dd,  $J = 16.1$ , 3.4, 1H), 7.30-8.10 (m, 10H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 17.5, 18.5, 20.9, 21.0, 21.4, 33.5, 33.7, 35.7, 41.0, 56.3, 62.6, 67.4, 68.2, 70.8, 70.9, 72.0, 73.0, 76.4, 80.8, 81.4, 95.5, 97.1, 126.1, 127.5-133.5 (12 C), 134.2, 165.5, 165.9, 169.1, 169.5, 169.8 ppm.



## **Annexes**



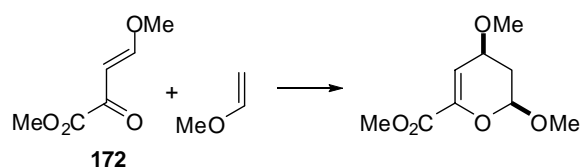
## Données cristallographiques

Références	<b>237</b>	<b>310</b>	
Formule brut	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>5</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> IO <sub>7</sub> S	
Masse molaire (g/mol)	385,453	458,266	
Paramètres de maille	a =	9,082(2) Å	8,818(2) Å
	b =	11,525(15) Å	9,020(2) Å
	c =	10,141(8) Å	11,931(3) Å
	α =	90°	90°
	β =	104,82(7)°	100,79(3)°
	γ =	90°	90°
Volume ; Z	1026,290(5) Å <sup>3</sup> ; 4	932,2(4) Å <sup>3</sup> ; 2	
Densité calculée (g·cm <sup>-3</sup> )	1,247	1,633	
Système cristallin, groupe d'espace	Monoclinique, P2 <sub>1</sub>	Monoclinique, P2 <sub>1</sub>	
Température (°K)	300	300	
2θ plage d'acquisition (°)	3-60	2-26	
Raies de diffractions, Nb de paramètres affinés	2864, 257	3615, 208	
(hkl) <sub>min</sub> , (hkl) <sub>max</sub>	-12 -16 0, 12 16 14	-10 -10 -14, 10 10 14	
R <sub>1</sub> [I > 2σ(I)] ; wR <sub>2</sub>	0,0660 ; 0,1929	0,0339 ; 0,0467	

Un monocristal sélectionné à l'aide d'un microscope optique, est monté sur une fibre de verre. Les paramètres de maille sont obtenus par une recherche aléatoire des raies de diffraction. Les données de diffraction des rayons X ont été collectées à l'aide d'un diffractomètre à quatre cercles Siemens AED2 équipé d'un monochromateur graphite MoK $\alpha_1$  ( $\lambda = 0,71073$  Å). Les intensités des raies de diffraction, sont corrigées des effets de Lorentz et des effets de polarisation, mais aucune correction d'absorption n'a été appliquée. Les facteurs de diffusion sont tirés de "*International Table for X-ray Crystallography*". Le groupe spatial est déduit des extinctions systématiques. La structure a été résolue à l'aide des méthodes directes (SHELXS-97) puis par affinements successifs à l'aide du programme SHELXL-97. Le positionnement des atomes d'hydrogène a été réalisé en appliquant des contraintes géométriques (option AFIX et DFIX de SHELXL-97).



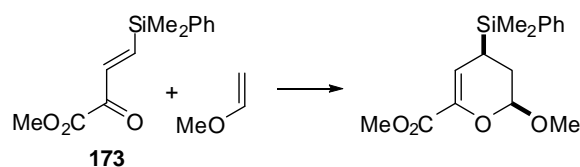
## Données de modélisation



B3LYP/6-31G\* E(**172** + méthylvinyléther) = -727,390954249 A.U.

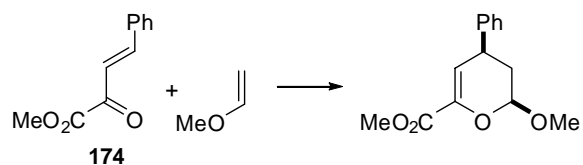
C	-0.594714	-0.616656	-0.386191
H	0.348514	-1.469759	1.381445
C	0.473709	-1.076371	0.380203
O	-0.40911	0.001638	-1.481037
C	1.76365	-0.829187	-0.160989
H	1.866136	-1.002001	-1.233943
C	1.999978	1.115815	-0.388699
H	2.783975	1.109476	-1.141325
H	2.361422	1.334288	0.611877
C	0.822083	1.75742	-0.814068
H	0.6284	2.002242	-1.848293
C	-1.99247	-0.790772	0.187663
O	-2.233697	-1.304567	1.26434
O	-2.940054	-0.318786	-0.642818
C	-4.285797	-0.462751	-0.170936
H	-4.428844	0.085067	0.765217
H	-4.525117	-1.51629	3.0E-6
H	-4.917953	-0.048239	-0.957046
O	-0.061592	2.336246	-0.002749
C	0.179089	2.375495	1.412481
H	1.055212	2.998312	1.63091
H	0.313016	1.375412	1.825876
H	-0.71246	2.834091	1.841144
O	2.823044	-1.242147	0.601763
C	4.067542	-1.356057	-0.073972
H	4.758418	-1.830878	0.625583
H	4.465581	-0.372506	-0.357309
H	3.976566	-1.979899	-0.973074





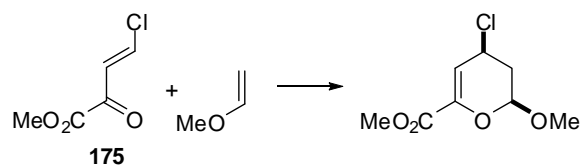
B3LYP/6-31G\* E(**173** + méthylvinyléther) = -1213,26604038 A.U.

<b>C</b>	1.922749	0.825409	-0.170387	<b>H</b>	2.789494	-1.484239	1.537554
<b>C</b>	0.770128	0.25268	0.3929	<b>Si</b>	-1.664372	-1.26818	0.144482
<b>H</b>	0.625098	0.292749	1.467515	<b>C</b>	-1.51647	-1.877476	1.931891
<b>O</b>	2.261943	0.600731	-1.368964	<b>H</b>	-1.197201	-1.07472	2.605672
<b>C</b>	0.023564	-0.616818	-0.451302	<b>H</b>	-0.797044	-2.700582	2.025284
<b>C</b>	1.083871	-2.180092	-0.875224	<b>H</b>	-2.484227	-2.243915	2.294317
<b>H</b>	0.50539	-2.550256	-1.716698	<b>C</b>	-2.243213	-2.696299	-0.959588
<b>H</b>	0.966466	-2.776816	0.025395	<b>H</b>	-2.253156	-2.406081	-2.017014
<b>C</b>	2.401913	-1.828108	-1.225152	<b>H</b>	-3.260992	-3.009673	-0.699473
<b>C</b>	2.877328	1.552766	0.776334	<b>H</b>	-1.601376	-3.578916	-0.856696
<b>O</b>	3.019351	1.186712	1.927206	<b>C</b>	-2.92339	0.14265	0.027788
<b>O</b>	3.618512	2.581369	0.321417	<b>C</b>	-4.850204	2.210529	-0.090942
<b>C</b>	3.420894	3.142173	-0.987504	<b>C</b>	-2.541403	1.497142	0.032189
<b>H</b>	2.360502	3.307756	-1.19714	<b>C</b>	-4.301091	-0.142609	-0.040887
<b>H</b>	3.838768	2.489161	-1.754015	<b>C</b>	-5.254658	0.874475	-0.096982
<b>H</b>	3.944308	4.100413	-0.965941	<b>C</b>	-3.490879	2.519186	-0.026625
<b>H</b>	0.032249	-0.269564	-1.487327	<b>H</b>	-1.486924	1.757335	0.081626
<b>H</b>	2.689183	-1.60487	-2.243818	<b>H</b>	-4.643887	-1.175312	-0.051885
<b>O</b>	3.450605	-1.829181	-0.418609	<b>H</b>	-6.311509	0.624489	-0.148465
<b>C</b>	3.338096	-2.229637	0.961946	<b>H</b>	-3.16774	3.557247	-0.023415
<b>H</b>	4.366109	-2.280459	1.320831	<b>H</b>	-5.590222	3.005479	-0.137225
<b>H</b>	2.871203	-3.217586	1.039029				



B3LYP/6-31G\* E(**174** + méthylvinyléther) = -843.915892856 A.U.

C	-1.531736	-0.646081	-0.146308
C	-0.222937	-0.754106	0.325645
H	-0.028591	-0.987298	1.365485
O	-1.784882	-0.190208	-1.307385
C	0.790494	-0.29356	-0.55989
C	0.4968	1.613619	-0.888952
H	1.153232	1.708596	-1.749519
H	0.923115	2.024038	0.021304
C	-0.849181	1.927678	-1.170664
C	-2.66328	-0.882417	0.849952
O	-2.542805	-0.582273	2.022426
O	-3.837854	-1.382633	0.420924
C	-4.011204	-1.877196	-0.91781
H	-3.175261	-2.51317	-1.221613
H	-4.107925	-1.052146	-1.62404
H	-4.928738	-2.46847	-0.883982
H	0.588787	-0.542136	-1.600965
H	-1.235105	1.936562	-2.181064
C	2.232131	-0.378119	-0.191787
C	4.969049	-0.553535	0.445542
C	2.677961	-0.170775	1.123686
C	3.185391	-0.661198	-1.181806
C	4.541111	-0.754065	-0.867646
C	4.03223	-0.260097	1.439806
H	1.958655	0.061767	1.904536
H	2.855912	-0.821731	-2.20609
H	5.261796	-0.983875	-1.647899
H	4.357937	-0.100664	2.464299
H	6.024693	-0.623364	0.693397
O	-1.728581	2.440855	-0.320385
C	-1.393581	2.666561	1.062124
H	-2.228584	3.243873	1.460103
H	-0.470485	3.249924	1.148039
H	-1.315949	1.721899	1.602017



B3LYP/6-31G\* E(**175** + méthylvinyléther) = -1072.46291909 A.U.

<b>C</b>	-0.624359	-0.547921	-0.491054
<b>H</b>	0.405687	-1.518446	1.17238
<b>C</b>	0.486902	-1.08886	0.182173
<b>O</b>	-0.491986	0.116756	-1.552423
<b>C</b>	1.721832	-0.833022	-0.44125
<b>H</b>	1.754829	-0.922648	-1.521362
<b>C</b>	2.11877	1.109857	-0.537477
<b>H</b>	2.824897	1.080775	-1.361773
<b>H</b>	2.587648	1.218531	0.434991
<b>C</b>	0.952102	1.845077	-0.78814
<b>H</b>	0.63938	2.143196	-1.778619
<b>C</b>	-1.985916	-0.716045	0.175724
<b>O</b>	-2.153222	-1.26052	1.250407
<b>O</b>	-2.975674	-0.199368	-0.569133
<b>C</b>	-4.291089	-0.332938	-0.010741
<b>H</b>	-4.355474	0.182813	0.951604
<b>H</b>	-4.540844	-1.387285	0.13727
<b>H</b>	-4.964334	0.12353	-0.736729
<b>O</b>	0.15433	2.342389	0.149628
<b>C</b>	0.535081	2.271015	1.535321
<b>H</b>	0.684223	1.240605	1.859075
<b>H</b>	-0.298783	2.711202	2.082138
<b>H</b>	1.443518	2.86022	1.706476
<b>Cl</b>	3.18069	-1.527619	0.298787

- <sup>1</sup> L. F. Tietze, H. P. Bell, S. Chandrasekhar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3996-4028
- <sup>2</sup> R. B. Woodward, *Angew. Chem.* **1957**, *69*, 50-58
- <sup>3</sup> S. Masamune, G. S. Bates, J. W. Corcoran, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 585-607
- <sup>4</sup> S. Omura, *Macrolides Antibiotics*, Academic Press, **2002**, Chap. 1, pp 1-56.
- <sup>5</sup> (a) G. Dräger, A. Kirschning, R. Thiericke, M. Zerlin, *Nat. Prod. Report* **1996**, *13*, 365-375. (b) G. Rousseau, *Tetrahedron* **1995**, *15*, 2777-2849
- <sup>6</sup> (a) S. Grabley, E. Granzer, K. Hütter, D. Ludwig, M. Mayer, R. Thiericke, G. Till, J. Wink, S. Philipps, A. Zeeck, *J. Antibiotics* **1992**, *45*, 56-65. (b) A. Göhr, A. Zeeck, K. Hütter, R. Kirsch, H. Kluge, R. Thiericke, *J. Antibiotics* **1992**, *45*, 66-73. (c) S. Grabley, P. Hammann, K. Hütter, R. Kirsch, H. Kluge, R. Thiericke, M. Mayer, A. Zeeck, *J. Antibiotics* **1992**, *45*, 1176-1181
- <sup>7</sup> E. Granzer, P. Hammann, J. Wink, S. Grabley, *Eur. Pat. Appl.* **EP 477,552**, 01 Apr. 1992
- <sup>8</sup> W. A. Ayer, M. Sun, L. M. Browne, L. S. Brinen, J. Clardy, *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 649-653
- <sup>9</sup> B. K. Joshi, J. B. Gloer, D. T. Wicklow, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1734-1737
- <sup>10</sup> M. Mayer, R. Thiericke, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 495-500
- <sup>11</sup> (a) J. F. Rivero-Cruz, G. García-Aguirre, C. M. Cerda-García-Rojas, R. Mata, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5337-5344. (b) J. F. Rivero-Cruz, M. Marcías, C. M. Cerda-García-Rojas, R. Mata, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 511-514
- <sup>12</sup> A. Parenty, X. Moreau, J.-M. Campagne, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911-939
- <sup>13</sup> (a) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5614-5616. (b) T. Mukaiyama, M. Usui, K. Saigo, *Chem. Lett.* **1976**, *5*, 49-50. (c) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993. (d) A. C. Spivey, S. Arseniyadis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5436-5441. (e) E. P. Boden, G. E. Keck, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394-2395. (f) O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1-28.
- <sup>14</sup> J. García-Fortanet, J. Murga, E. Falomir, M. Carda, J. A. Marco, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9822-9827.
- <sup>15</sup> R. Vijaya Anand, S. Baktharaman, V. K. Singh, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3356-3359
- <sup>16</sup> *vide infra*
- <sup>17</sup> D. K. Mohapatra, D. K. Ramesh, M. A. Giardello, M. S. Chorghade, M. K. Gurjar, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2621-2625.
- <sup>18</sup> (a) B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1595-1597. (b) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, S. H. Ramcharitar, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 2957-2976. (c) R. A. Pilli, M. M. Victor, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4421-4424. (d) T. Tabuchi, K. Kawamura, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3889-3890. (e) J. Tsuji, T. Mandai, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1817-1820. (f) T. Takahashi, S. Hashiguchi, K. Kasuga, J. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7424-7425. (g) F. Yvergnaux, Y. Le Floc'h, R. Grée, L. Toupet, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7393-7396. (h) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, M. B. Mitchell, J. Robertson, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5901-5918. (i) F. O. H. Pirrung, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, B. Kaptein, H. E. Schoemaker, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12415-12442. (j) I. Ryu, K. Nagahara, H. Yamazaki, S. Tsunoi, N. Sonoda, *Synlett* **1994**, 643-645. (k) M. Wada, T. Shigehisa, K. Y. Akiba, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5191-5194. (l) M. Abe, T. Hayashikoshi, T. Kurata, *Chem. Lett.* **1994**, 1789-1792.
- <sup>19</sup> (a) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, R. Singh, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3385-3412. (b) T. Ohnuma, N. Hata, N. Miyachi, T. Wakamatsu, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 219-222. (c) S. Suzuki, A. Tanaka, K. Yamashita, *Agric. Biol. Chem.* **1987**, *51*, 3095-3098. (d) R. Ballini, E. Marcantoni, M. Petrini, *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 1381-1383. (e) R. Malherbe, G. Rist, D. Bellu, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 860-869. (f) E. Fouque, G. Rousseau, *Synthesis* **1989**, 661-666. (g) E. Fouque, G. Rousseau, J. Seyden-Penne, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4807-4817. (h) R. E. Ireland, F. R. Brown Jr., *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1868-1880.
- <sup>20</sup> (a) I. J. Borowitz, G. J. Williams, L. Gross, R. D. Rapp, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2013-2020. (b) G. H. Posner, E. Asirvatham, K. S. Webb, S.-s. Jew, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5071-5074. (c) G. H. Posner, K. S. Webb, E. Asirvatham, S.-s. Jew, A. Degl'Innocenti, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4754-4762. (d) K. S. Webb, E. Asirvatham, G. H. Posner, *Org. Synth.* **1993**, Coll. Vol. 8, p.562 ou **1990**, Vol. 69, p.188. (e) T. Wang, J. Chen, D. W. Landrey, K. Zhao, *Synlett* **1995**, 543-544. (f) M. Ochiai, S. Iwaki, T. Ukita, Y. Nagao, *Chem. Lett.* **1987**, 133-136. (g) S. L. Schreiber, B. Hulin, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4561-4564. (h) S. L. Schreiber, B. Hulin, W.-F. Liew, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2945-2950. (i) S. L. Schreiber, T. Sammakia, B. Hulin, G. Schulte, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2106-2108. (j) J. Tércio, B. Ferreira, F. Simonelli, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6311-6318. (k) T. Wakamatsu, K. Akasaka, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2755-2758. (l) T. Wakamatsu, K. Akasaka, Y. Ban, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2008-2012. (m) K. Kostova, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1713-1724. (n) R. Freire, J. J. Marrero, M. S. Rodríguez, E. Suárez, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 383-386. (o) M. T. Arencibia, R. Freire, A. Perales, M. S. Rodríguez, E. Suárez, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1991**, 3349-3360. (p) H. Suginome, S. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3715-3718. (q) S. Stanchev, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta*, **1990**, *73*, 460-467.

- <sup>21</sup> M. B. Andrus, T.-L. Shih, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8780-8785
- <sup>22</sup> M. Arai, N. Morita, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1199-1203
- <sup>23</sup> C. C. Deane, T. D. Inch, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 813
- <sup>24</sup> P. Radha Krishna, P. V. Narasimba Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7473-7476
- <sup>25</sup> S. Hanessian, A. Ugolini, D. Dube, A. Glamyan, *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 2146-2147
- <sup>26</sup> T. Katsuki, B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976
- <sup>27</sup> R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 801-811
- <sup>28</sup> (a) Y. Kobayashi, M. Asano, S. Yoshida, A. Takeuchi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1533-1536. (b) Y. Kobayashi, S. Yoshida, M. Asano, A. Takeuchi, H. P. Acharya, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1707-1716
- <sup>29</sup> A. Aparecido Sabino, R. A. Pilli, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2819-2821
- <sup>30</sup> S. Nanda, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3661-3663
- <sup>31</sup> U. T. Bornscheuer, R. J. Kazlauskas, *Hydrolases in Organic Synthesis: Regio- and Stereoselective Biotransformations*; Wiley-VCH, 1999, Chapter 5, p 65
- <sup>32</sup> X. S. Chen, S. J. Da, L. H. Yang, B. Y. Xu, Z. X. Xie, Y. Li, *Chinese Chem. Lett.* **2007**, *18*, 255-257
- <sup>33</sup> (a) A. Fürstner, K. Radkowski, *Chem. Commun.* **2001**, 671-672. (b) A. Fürstner, K. Radkowski, C. Wirtz, R. Goddard, C. W. Lehmann, R. Mynott, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7061-7069.
- <sup>34</sup> S. A. Kozmin, D. Liu, *Strategies and Tactics in Organic Synthesis*, **2004**, Vol. 5, 89-110, Elsevier, London
- <sup>35</sup> (a) M. J. Södergren, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10760-10761. (b) M. J. Södergren, S. K. Bertilsson, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6610-6618.
- <sup>36</sup> J. H. Smitrovich, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6044-6046
- <sup>37</sup> (a) E. Díez, D. J. Dixon, S. V. Ley, A. Polara, F. Rodríguez, *Synlett* **2003**, 1186-1188. (b) E. Díez, D. J. Dixon, S. V. Ley, A. Polara, F. Rodríguez, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3717-3729.
- <sup>38</sup> (a) S. V. Ley, E. Díez, D. J. Dixon, R. T. Guy, P. Michel, G. L. Natrass, T. D. Sheppard, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3608-3617. (b) P. Michel, S. V. Ley, *Synthesis* **2003**, 1598-1602.
- <sup>39</sup> (a) M. K. Gurjar, S. Karmakar, D. K. Mohapatra, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4525-4526. (b) M. K. Gurjar, R. Nagaprasad, C. V. Ramana, S. Karmakar, D. K. Mohapatra, *ARKIVOC* **2005** (iii) 237-257.
- <sup>40</sup> (a) O. T. Schmidt, *Methods in Carbohydrate Chemistry*; Ed. R. L. Whistler, M. L. Wolfrom; Academic Press Inc.: New-York, 1963, Vol. 2, p318. (b) D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1975**, 1574-1585.
- <sup>41</sup> A. Salaskar, A. Sharma, S. Chattopadhyay, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 325-329
- <sup>42</sup> B. Dhotare, A. Salaskar, A. Chattopadhyay, *Synthesis* **2003**, 2571-2575
- <sup>43</sup> J. Boruwa, N. Gogoi, N. C. Barua, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3521-3525
- <sup>44</sup> (a) G. E. Keck, K. H. Tarbet, L. S. Geraci, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467-8468. (b) G. E. Keck, D. Krishnamurthy, M. C. Grier, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6543-6544
- <sup>45</sup> J. Lee, Y.-H. Jung, J. Tae, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 513-514
- <sup>46</sup> S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307-1315
- <sup>47</sup> Y.-J. Kim, J. Tae, *Synlett*, **2006**, 61-64
- <sup>48</sup> (b) R. A. Pilli, M. M. Victor, *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 373-385.
- <sup>49</sup> S. Yamada, A. Tanaka, T. Oritani, *Biosci. Biotech. Biochem.* **1995**, *59*, 1657-1660
- <sup>50</sup> A. Martel, S. Leconte, G. Dujardin, E. Brown, V. Maisonneuve, R. Retoux, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 514-525
- <sup>51</sup> (a) A. Martel, Thèse, *Université du Maine*, **2001**. (b) A. Martel, V. Maisonneuve, E. Brown, G. Dujardin, *Synthesis* **2003**, 539-544
- <sup>52</sup> S. Chewchanwuttiwong, PhD Thesis, *Chiang Mai University, Thaïlande*, **2003**
- <sup>53</sup> A. Martel, S. Chewchanwuttiwong, G. Dujardin, E. Brown, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1491-1494
- <sup>54</sup> A. Alexakis, M. Gardette, S. Colin, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2951-2954
- <sup>55</sup> F. Gallier, DEA Sciences Chimiques (Chimie Fine), Le Mans, 2003
- <sup>56</sup> M. Schlosser, B. Schaub, *Chimia*, **1982**, *36*, 396-397
- <sup>57</sup> S. Kobayashi, K. A. Jørgensen, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, **2002**, Chap. 4, Wiley-VCH
- <sup>58</sup> Calculs réalisés avec Spartan
- <sup>59</sup> K. C. Nam, H. Rapoport, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1995**, *36*, 431-437
- <sup>60</sup> A. Dia, Master II Recherche, **2006**, Le Mans
- <sup>61</sup> H. Ito, T. Ishizuka, J.-i. Tataiwa, M. Sonoda, A. Hosomi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11196-11197
- <sup>62</sup> (a) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, **2005**, Chap. 6, Wiley-VCH. (b) *ibid.*, Chap. 5. (c) *ibid.*, Chap. 4.
- <sup>63</sup> K. Juhl, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1498-1501.

- <sup>64</sup> (a) H. B. Kagan, O. Riant, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1007-1019. (b) L. C. Dias, *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, 8, 289-332.  
(c) K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3558-3588. (d) S. Kobayashi, K. A. Jørgensen, *Cycloaddition Reaction In Organic Synthesis* **2001**, Wiley-VCH
- <sup>65</sup> E. Wada, H. Yasuoka, S. Kanemasa, *Chem. Lett.* **1994**, 1637-1640
- <sup>66</sup> (a) D. A. Evans, J. S. Johnson, E. J. Olhava, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1635-1649. (b) H. Audrain, J. Thorhauge, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4487-4497.
- <sup>67</sup> K. Gademann, D. E. Chavez, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3059-3061
- <sup>68</sup> R. R. Schmidt, M. Maier, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2065-2068
- <sup>69</sup> (a) L. F. Tietze, C. Schneider, A. Montenbruck, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 980-982. (b) L. F. Tietze, C. Schneider, A. Grote, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 139-148. (c) L. F. Tietze, G. Schulz, *Liebigs Ann.* **1995**, 1921-1924.
- <sup>70</sup> (a) G. Dujardin, M. Maudet, E. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1555-1558. (b) E. Brown, G. Dujardin, M. Maudet, *Tetrahedron* **1997**, 53, 9679-9694.
- <sup>71</sup> G. Dujardin, S. Rossignol, S. Molato, E. Brown, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 9037-9050
- <sup>72</sup> (a) G. Dujardin, S. Rossignol, E. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4007-4010. (b) G. Dujardin, S. Rossignol, E. Brown, *Synthesis* **1998**, 763-770
- <sup>73</sup> A. Martel, DEA Chimie Fine (Master II), *Université du Maine*, **1997**
- <sup>74</sup> J. Gong, E. Bonfand, E. Brown, G. Dujardin, V. Michelet, J.-P. Genêt, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2141-2144
- <sup>75</sup> C. Gaulon, R. Dhal, T. Chapin, V. Maisonneuve, G. Dujardin, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4192-4202
- <sup>76</sup> Cependant, certaines vinyloxazolidinethiones à charpente saccharidique ont donné lieu à de très bonnes diastéréosélectivités *endo* faciales : S. Tardy, A. Tatibouët, P. Rollin, G. Dujardin, *Synlett* **2006**, 1425-1427
- <sup>77</sup> F. Gohier, K. Bouhadjera, D. Faye, C. Gaulon, V. Maisonneuve, G. Dujardin, R. Dhal, *Org. Lett.* **2007**, 9, 211-214
- <sup>78</sup> (a) F. Eiden, W. Winkler, K. T. Wanner, A. Markhauser, *Arch. Pharm.* **1985**, 318, 648-655. (b) F. Eiden, B. Wünsch, J. Schünemann, *Arch. Pharm.* **1990**, 323, 481-486.
- <sup>79</sup> (a) X. Pan, Q. Cai, D. Ma, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1809-1812. (b) L. Jiang, G. E. Job, A. Klapars, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3667-3669.
- <sup>80</sup> C. Gaulon, Thèse, *Université du Maine*, **2003**
- <sup>81</sup> G. W. Kabalka, H. C. Hedgecock, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1776-1779
- <sup>82</sup> 2,895 Å selon des calculs semi-empiriques AM1
- <sup>83</sup> C. Villiers, M. Ephritikhine, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 979-980
- <sup>84</sup> P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, B. K. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3936-3938
- <sup>85</sup> J. d'Angelo, D. Desmaële, F. Dumas, A. Guigant, *Tetrahedron : Asymmetry* **1992**, 3, 459-505
- <sup>86</sup> J. L. Musher, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 54-68
- <sup>87</sup> C. W. Perkins, J. C. Martin, A. J. Arduengo, W. Lau, A. Alegria, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7753-7759
- <sup>88</sup> G. F. Koser, Hypervalent Halogen Compounds, dans *The Chemistry of Functional Groups*, Supplement D, S. Patai, Z. Rappoport, Eds., Wiley, Chichester, **1983**, Chapitres 18 et 25
- <sup>89</sup> C. Willgerodt, *J. Prakt. Chem.* **1886**, 33, 154-160
- <sup>90</sup> C. Willgerodt, *Die Organischen Verbindungen mit Mehrwertigen Jod* ; Ferdinand Enke Verlag : Stuttgart, **1914**.
- <sup>91</sup> (a) S. Kajigaeshi, T. Kakinami, M. Moriwaki, T. Tanaka, S. Fujisaki, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5783-5786. (b) A. J. Edwards, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1978**, 1723-1725
- <sup>92</sup> (a) E. Hatzigrigoriou, A. Varvoglis, M. Bakola-Christianopoulou, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 315-318. (b) D. G. Ray, G. F. Koser, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5672-5673.
- <sup>93</sup> T. Okuyama, T. Takino, T. Sueda, M. Ochiai, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3360-3367
- <sup>94</sup> M. Ochiai, Y. Takaoka, Y. Nagao, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6565-6566
- <sup>95</sup> T. Takaya, H. Enyo, E. Imoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41, 1032-1032
- <sup>96</sup> F. Mizukami, M. Ando, T. Tanaka, J. Imamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, 51, 335-336
- <sup>97</sup> A. Ozanne-Beaudenon, S. Quideau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7065-7069
- <sup>98</sup> M. Ochiai, S. Iwaki, T. Ukita, Y. Nagao, *Chem. Lett.* **1987**, 133-136
- <sup>99</sup> R. H. Boutin, G. M. Loudon, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4277-4284
- <sup>100</sup> SciFinder Scholar Data, au 08 février .2007
- <sup>101</sup> (a) T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3656-3665 ; (b) T. Wirth, *Top. Curr. Chem.* **2003**, vol. 224 ; (c) V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2523-2584 ; (d) A. Varvoglis, *The Chemistry of Polycoordinated Iodine*, VCH, Weinheim, Germany, **1992**
- <sup>102</sup> H. J. Lucas, E. R. Kennedy, *Organic Syntheses* ; Wiley : New-York, **1955**, Coll. Vol. III, p 482
- <sup>103</sup> (a) A. Varvoglis, *Synthesis* **1984**, 709-726 ; (b) E. B. Merkushev, *Russ. Chem. Rev.* **1987**, 56, 826-845
- <sup>104</sup> (a) M. S. Yusubov, K-W Chi, J. Y. Park, R. Karimov, V. V. Zhdankin, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6305-6308 ; (b) A. De Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi, G. Piancatelli, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6974-6977

- <sup>105</sup> G. A. Stergioudis, S. C. Kokku, A. P. Bozopoulos, P. J. Rentzeperis, *Acta Cryst. C*, **1984**, *40*, 877-879
- <sup>106</sup> G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 287-290
- <sup>107</sup> O. Neiland, B. Karele, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1970**, *6*, 889
- <sup>108</sup> G. F. Koser, *Aldrichimica Acta* **2001**, *34*(3), 89-102
- <sup>109</sup> H. Salzman, J. G. Sharefkin, *Organic Syntheses*; Wiley: New-York, **1973**, Coll. Vol. V, p 658-659
- <sup>110</sup> C. J. Carmalt, J. G. Crossley, J. G. Knight, P. Lightfoot, A. Martin, M. P. Muldowney, N. C. Norman, A. G. Orpen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2367-2368.
- <sup>111</sup> H. W. Richter, B. R. Cherry, T. D. Zook, G. F. Koser, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9614-9623
- <sup>112</sup> T. Kitamura, R. Furuki, K. Nagata, H. Taniguchi, P. J. Stang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6810-6814
- <sup>113</sup> (a) K. Fukase, A. Hasuoka, I. Kinoshita, S. Kusumoto, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7165-7168. (b) K. Fukase, I. Kinoshita, T. Kanoh, Y. Nakai, A. Hasuoka, S. Kusumoto, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3897-3904.
- <sup>114</sup> C.L.Moyle, *US Patent* 3 944 498
- <sup>115</sup> V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10927-10966
- <sup>116</sup> M. Ochiai, K. Sumi, Y. Takaoka, Y. Kunishima, Y. Nagao, M. Shiro, E. Fujita, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4095-4112
- <sup>117</sup> (a) G. Wittig, M. Rieber, *Ann. Chem.* **1949**, *562*, 187-192; (b) H. J. Reich, C. S. Cooperman, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5077-5078; (c) V. V. Zhdankin, R. Tykwinski, B. L. Williamson, P. J. Stang, N. S. Zefirov, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 733-734
- <sup>118</sup> T. Dohi, K. Morimoto, N. Takenaga, A. Goto, A. Maruyama, Y. Kiyono, H. Tohma, Y. Kita, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 109-116
- <sup>119</sup> C. Willgerodt, V. A. Howells, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, *33*, 841-851
- <sup>120</sup> J. B. Plumb, D. J. Harper, *Chem. Eng. News* **1990**, *68*, p. 3
- <sup>121</sup> A. Ozanne, L. Pouységu, D. Depernet, B. François, S. Quideau, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2903-2906
- <sup>122</sup> U. Ladziata, A. Y. Kuposov, K. Y. Lo, J. Willing, V. N. Nemykin, V. V. Zhdankin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7127-7131
- <sup>123</sup> T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2812-2814
- <sup>124</sup> (a) A. Speicher, V. Bomm, T. Eicher, *J. Prakt. Chem.* **1996**, *338*, 588-590; (b) S. S. Chaudhari, *Synlett* **2000**, 278-279
- <sup>125</sup> Catalogue Aldrich France, 2007-2008
- <sup>126</sup> (a) D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6744-6746; (b) D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742-2753
- <sup>127</sup> (a) Z. Li, K. R. Conser, E. N. Jacobsen *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326-5327; (b) D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, B. A. Anderson, D. M. Barnes, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328-5329
- <sup>128</sup> W. Sun, H. Wang, C. Xia, J. Li, P. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1042-1044
- <sup>129</sup> U. Ladziata, J. Carlson, V. V. Zhdankin, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6301-6304
- <sup>130</sup> D. G. Ray III, G. F. Koser, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5672-5673
- <sup>131</sup> M. Xia, Z.-C. Chen, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1315-1320
- <sup>132</sup> (a) T. Wirth, U. H. Hirt, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8* (1), 23-26; (b) U. H. Hirt, B. Spingler, T. Wirth, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7674-7679; (c) U. H. Hirt, M. F. H. Schuster, A. N. French, O. G. Wiest, T. Wirth, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1569-1579
- <sup>133</sup> (a) J. G. Sharefkin, H. Salzman, *Org. Synth. Coll.* **1973**, *5*, 660-662; (b) A. McKillop, D. Kemp, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3299-3306; (c) P. Kaźmierczak, L. Skulski, L. Kraszkiewicz, *Molecules* **2001**, *6*, 881-891; (d) P. Kaźmierczak, L. Skulski, *Synthesis* **1998**, 1721-1723; (e) A. Bravo, F. Fontana, G. Fronza, F. Minisci, A. Serri, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6945-6948.
- <sup>134</sup> (a) H. Tohma, A. Maruyama, A. Maeda, T. Maegawa, T. Dohi, M. Shiro, T. Morita, Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3595-3598; (b) T. Dohi, A. Maruyama, M. Yoshimura, K. Morimoto, H. Tohma, M. Shiro, Y. Kita, *Chem. Commun.* **2005**, 2205-2207
- <sup>135</sup> T. Dohi, A. Maruyama, M. Yoshimura, K. Morimoto, H. Tohma, Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6193-6196
- <sup>136</sup> T. Dohi, A. Maruyama, Y. Minamitsuji, N. Takenaga, Y. Kita, *Chem. Commun.* **2007**, 1224-1226
- <sup>137</sup> M. Ochiai, Y. Takeuchi, T. Katayama, T. Sueda, K. Miyamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12244-12245
- <sup>138</sup> J. Sheng, X. Li, M. Tang, B. Gao, G. Huang, *Synthesis*, **2007**, *8*, 1165-1168
- <sup>139</sup> Y. Yamamoto, H. Togo, *Synlett*, **2006**, *5*, 798-800
- <sup>140</sup> R.D. Richardson, T. K. Page, S. Altermann, S. M. Paradine, A. N. French, T. Wirth, *Synlett* **2007**, 538-542
- <sup>141</sup> R. Liu, X. Liang, C. Dong, X. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4112-4113
- <sup>142</sup> R. Mu, Z. Liu, Z. Yang, Z. Liu, L. Wu, Z.-L. Liu, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1333-1336
- <sup>143</sup> C. I. Herrerías, T. Y. Zhang, C.-J. Li, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 13-17

- <sup>144</sup> (a) A. P. Thottumkara, M. S. Bowsher, T. K. Vinod, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2933-2936. (b) A. Schulze, A. Giannis, *Synthesis* **2006**, 257-260
- <sup>145</sup> D. C. Braddock, G. Cansell, S. A. Hermitage, *Chem. Commun.* **2006**, 2483-2485
- <sup>146</sup> M. Okawara, K. Mizuta, *Kogyo Kagaku Zasshi* **1961**, *64*, 232-235
- <sup>147</sup> H. Togo, K. Sakuratani, *Synlett* **2002**, *12*, 1966-1975
- <sup>148</sup> A. Kirschning, E. Kunst, M. Ries, L. Rose, A. Schönberger, R. Wartchow, *ARKIVOC* **2003**, *vi*, 145-163 ; et références citées.
- <sup>149</sup> K. Kloth, M. Brünjes, E. Kunst, T. Jöge, F. Gallier, A. Adibekian, A. Kirschning, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1423-1434
- <sup>150</sup> (a) G. Sourkouni-Argirusi, A. Kirschning, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3781-3784 ; (b) H. Monenschein, G. Sourkouni-Argirusi, K. M. Schubote, T. O'Hare, A. Kirschning, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2101-2104 ; (c) A. Kirschning, H. Monenschein, C. Schmeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *111*, 2594-2596.
- <sup>151</sup> J. Jaunzems, E. Hofer, M. Jesberger, G. Sourkouni-Argirusi, A. Kirschning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1166-1170
- <sup>152</sup> W. Qian, E. Jin, W. Bao, Y. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 952-955
- <sup>153</sup> (a) W. Qian, E. Jin, W. Bao, Y. Zhang, *J. Chem. Res.* **2005**, *9*, 613-616 ; (b) W. Qian, L. Pei, *Synlett* **2006**, *5*, 709-712
- <sup>154</sup> (a) C. Rocaboy, J. A. Gladysz, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9* (1), 88-95 ; (b) V. Tesevic, J. A. Gladysz, *Green Chem.* **2005**, *7*, 833-836
- <sup>155</sup> G. L. Bolton, R. J. Booth, M. W. Creswell, J. C. Hodges, J. S. Warmus, M. W. Wilson, R. M. Kennedy, Rapid Purification by Polymer-supported Quench, *US Pat.* 1997 WO97/42230
- <sup>156</sup> M. S. Yusubov, M. P. Gilmkhanova, V. V. Zhdankin, A. Kirschning, *Synlett* **2007**, *4*, 563-566
- <sup>157</sup> A. Hassner, M. Stern, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 478-479
- <sup>158</sup> Cette résine, de type gel, est composée d'une matrice styrène-divinylbenzène (avec un taux de réticulation d'environ 8 %) dont le groupe fonctionnel ammonium quaternaire est associé à l'anion chlorure. Cette résine est donc fortement basique
- <sup>159</sup> E. Kunst, PhD Dissertation, *Hannover Universität*, **2006**
- <sup>160</sup> J. G. Sharfkin, H. Saltzman, *Org. Synth.*, Coll. Vol. 5, **1973**, 660-662
- <sup>161</sup> M. D. Hossain, T. Kitamura, *Synthesis* **2005**, *12*, 1932-1934
- <sup>162</sup> L. M. Yagupolskii, I. I. Maletina, N. V. Kondratenko, V. V. Orda, *Synthesis*, **1978**, 835-837.
- <sup>163</sup> E. Kunst, résultats non publiés
- <sup>164</sup> S. Quideau, L. Pouységu, A. Ozanne, J. Gagnepain, *Molecules* **2005**, *10*, 201-216
- <sup>165</sup> (a) A. Pelter, S. Elgandy, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 677-680. (b) A. Pelter, S. M. A. Elgandy, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1993**, 1891-1896
- <sup>166</sup> C. Prévost, *Compt. Rend.* **1933**, *196*, 1129-1131
- <sup>167</sup> L. Emmanuvel, T. M. Ali Shaikh, A. Sudalai, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5071-5074
- <sup>168</sup> P. de Armas, C. G. Francisco, E. Suárez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 772-774
- <sup>169</sup> V. Bolitt, C. Mioskowski, R. K. Bhatt, J. R. Falck, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5812-5813
- <sup>170</sup> A. Kirschning, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1228-1232
- <sup>171</sup> A. Kirschning, U. Hary, C. Plumeier, M. Ries, L. Rose, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 519-528
- <sup>172</sup> S. Couty, B. Liégault, C. Meyer, J. Cossy, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2511-2514
- <sup>173</sup> (a) T. Frenzel, M. Brünjes, M. Quitschalle, A. Kirschning, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 135-138. (b) A. Meyer, M. Brünjes, F. Taft, T. Frenzel, F. Sasse, A. Kirschning, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1489-1492.
- <sup>174</sup> I. Pérez, J. Pérez Sestelo, L. A. Sarandeses, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4155-4160
- <sup>175</sup> K. M. Engstrom, M. R. Mendoza, M. Navarro-Villalobos, D. Y. Gin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1128-1130
- <sup>176</sup> M. Michalska, J. Borowiecka, *J. Carbohydr. Chem.* **1983**, *2*, 99-103
- <sup>177</sup> L. Laupichler, H. Sajus, J. Thiem, *Synthesis* **1992**, 1133-1136
- <sup>178</sup> E. Kunst, A. Kirschning, *Synthesis* **2006**, 2397-2403
- <sup>179</sup> J. Jaunzems, PhD Dissertation, *Hannover Universität*, **2003**
- <sup>180</sup> (a) R. Ferrier, R. Hay, N. Vethaviasar, *Carbohydr. Res.* **1973**, *27*, 55-61. (b) K. C. Nicolaou, S. P. Seitz, D. P. Papahatjis, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2430-2434. (c) F. Anderson, P. Fúgedi, P. Garegg, M. Nashed, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3919-3922. (d) G. H. Veenemann, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 275-278. (e) G. H. Veenemann, S. H. van Leeuwen, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1331-1334. (f) A. Kirschning, E. Kunst, M. Ries, L. Rose, A. Schönberger, R. Wartchow, *ARKIVOC* **2003** (*vi*) 145-163.
- <sup>181</sup> L. Sun, P. Li, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7147-7150
- <sup>182</sup> K. Fukase, A. Hasuoka, I. Kinoshita, Y. Aoki, S. Kusumoto, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4923-4932
- <sup>183</sup> A. Kirschning, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 508-511



- <sup>184</sup> (a) G. Dräger, Dissertation, *Clausthal-Zellerfeld*, **1997**. (b) G. Dräger, A. Garming, C. Maul, M. Noltemeyer, R. Thiericke, M. Zerlin, A. Kirschning, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1324-1333.
- <sup>185</sup> S. P. Vincent, M. D. Burkart, C.-Y. Tsai, Z. Zhang, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5264-5279
- <sup>186</sup> D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> Ed., Pergamon Press Oxford, **1988**
- <sup>187</sup> M. Eriksson, T. Ilieski, M. Nilsson, T. Olsson, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 182-187
- <sup>188</sup> G. Dujardin, S. Leconte, A. Bénard, E. Brown, *Synlett* **2001**, 147-149
- <sup>189</sup> L. Tietze, A. Bergmann, G. Brill, K. Brüggemann, U. Hartfield, E. Voß, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 83-94
- <sup>190</sup> A. J. Birch, *J. Chem. Soc.* **1947**, *102*, 105
- <sup>191</sup> K. Lee, D. F. Wiemer, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2433-2436
- <sup>192</sup> D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> Ed., Pergamon Press Oxford, **1988**
- <sup>193</sup> O. C. Dermer, J. King, *J. Org. Chem.* **1943**, *8*, 168-171

# Résumé

Lors de ces travaux de thèse effectués en co-tutelle, nous nous sommes intéressés à la fois :  
(i) à de nouvelles approches synthétiques de macrolactones hydroxylées à 10 chaînons *via* deux étapes clés de formation d'un hétéroadduit bicyclique et d'ouverture oxydante de ce bicycle.  
(ii) à la glycosylation de 9-décanolides naturels par une méthodologie utilisant un réactif à iode hypervalent sous une forme immobilisable.

Le travail de synthèse multi-étapes a nécessité une étude de la réactivité, en hétérocycloaddition [4+2] à demande électronique inverse, de nouveaux hétérodiènes visant à favoriser une configuration *endo* des adduits bicycliques obtenus. Ceux-ci ont alors montré des réactivités particulières pouvant conduire à une certaine diversité structurale. Nous avons également développé un nouveau diénophile chiral issu de la cyclohexanone porteur d'une copule oxazolidinone. L'hétérocycloaddition catalysée par l'Eu(fod)<sub>3</sub> de ce diénophile avec des arylidènepyruvates de méthyle, s'opère avec un double stéréocontrôle *endo* et facial excellent et de très bons rendements. Ces résultats ont ensuite pu être mis en application lors de l'accès à des cibles macrolactoniques à 10 chaînons d'origine naturelle (décarestrictines et herbarumines).

Dans une seconde partie, nous avons mis au point la synthèse de nouveaux réactifs à base d'iode hypervalent fonctionnalisés par un groupement sulfonate d'*iso*-butyle. Nous avons montré que ce groupement permettait l'immobilisation des réactifs iodés hypervalents et surtout de leurs produits d'évolution. L'utilisation d'une résine échangeuse d'ion fonctionnalisée par un azoture permet en effet cette immobilisation *via* une substitution nucléophile du groupement sulfonate. Nous avons ainsi préparé quatre iodanes (III) à "*tag*" sulfonate originaux et avons testé ces réactifs dans diverses réactions parmi lesquelles l'ouverture oxydante de bicycles, et la *O*-glycosylation d'alcools polyfonctionnels. Cette dernière nous a permis d'obtenir des structures hybrides décarestrictine-sucre de façon rapide et en limitant les étapes de purification en utilisant la méthodologie précédemment mise au point.

## Mots clés :

**Hétérocycloaddition**

**Décarestrictines**

**Herbarumines**

**Eu(fod)<sub>3</sub>**

**Iode hypervalent**

**Immobilisation**

**Glycosylation**

**Sulfonate**



# Abstract

During this co-direction Ph.D. thesis we were interested both in:

- (i) New synthetic approaches towards hydroxylated 10-membered macrolactones, involving two key-steps: formation of a bicyclic heteroadduct and its oxidative fragmentation.
- (ii) Glycosylation of natural 9-decanolides using a methodology based on tagged hypervalent iodine reagents.

The multi-step synthesis part of this work required a study for the inverse electronic demand heterocycloaddition reaction. Therefore, we synthesized new heterodienes, aiming to favour *endo* configured bicyclic adducts, which showed unique reactivity, and may lead to structural diversity. In this process, we developed a new cyclohexanone-derived chiral dienophile bearing oxazolidinone moiety, which was subjected to Eu(fod)<sub>3</sub>-catalyzed heterocycloaddition with methyl arylidenepyruvates to afford the desired adduct in good yields. The reaction proceeds with high facial and *endo* double stereocontrol. These results were then applied to access natural 10-membered macrolactones (such as decarestrictines or herbarumins).

In the second part of this work, we have synthesized novel hypervalent iodine reagents tagged with *iso*-butyl sulfonate group. This particular group allows the scavenging of the hypervalent iodine species and especially their by-products. Nucleophilic substitution occurring at the sulfonate group by an azide ion exchange resin allows indeed this scavenging. Four sulfonate-tagged iodanes were prepared and applied to several reactions, including oxidative fragmentation of bicycles and *O*-glycosylation of polyfunctional alcohols. Using this reaction, hybrid molecules bearing both decarestrictine and sugar moiety were quickly obtained with limited purification step based on the scavenging methodology.

**Key words :**

**Heterocycloaddition**

**Decarestrictines**

**Herbarumins**

**Eu(fod)<sub>3</sub>**

**Hypervalent iodine**

**Scavenging**

**Glycosylation**

**Sulfonate**



## Zusammenfassung

Florian Gallier

### Hydroxilierte Decanolide: Neue synthetische Ansätze und Glycosylierungen durch neue hypervalente Iod-Reagenzien

Schlagworte: Heterocycloaddition – Decarestrictin – Herbarumin –  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  – Hypervalentes Iod-Reagenz – Immobilisierung – Glycosylierung – Sulfonat

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation, die unter der doppelten Betreuung von Dr. Gilles Dujardin in Le Mans und Professor Dr. Andreas Kirschning in Hannover realisiert wurde, haben wir uns für folgende Themengebiete interessiert:

i) Der Ausarbeitung neuer Synthesemethoden für 10-gliedrige, hydroxylierte Macrolactone in zwei Schlüsselschritten mit einem bicyclischen Heteroaddukt und der oxidativen Öffnung dieser Bicyclen.

ii) Der Glycosidierung von natürlichen 9-Decanoliden mit einer Methode, die auf einem immobilisierten, hypervalenten Iod basiert.

#### I. Zum Zugang zu 10-gliedrigen, hydroxylierten

Im Rahmen dieser synthetischen Arbeit wurde die Synthese von 10-gliedrigen, hydroxylierten Macrolactonen untersucht, dabei insbesondere für die Decarestrictine H und J, und die Herbarumine I und III (Abbildung 1).

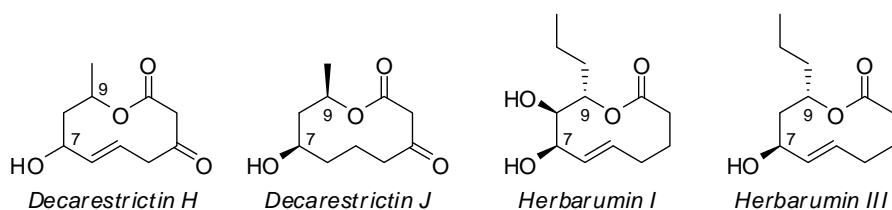
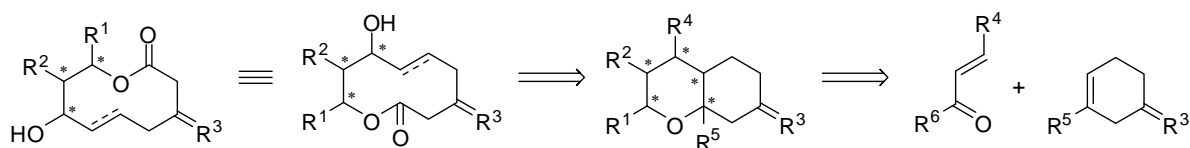


Abbildung 1

Neben einem generellen 10-gliedrigen Aufbau dieser Macrolactone, besitzen diese zusätzliche strukturelle Ähnlichkeiten: eine Alkylgruppe an C-9 (eine Methylgruppe bei den Decarestrictinen und eine Propylgruppe bei den Herbaruminen), sowie eine Hydroxylgruppe an Position 7. Diese Macrolactone können nach einem Retrosyntheschema erhalten werden, das auf zwei Schlüsselschritten aufbaut: eine Heterocycloaddition [4+2] und die oxidative Spaltung des Bicyclus, der nach einer Funktionalisierung des Adduktes erhalten wird. Die in unserer

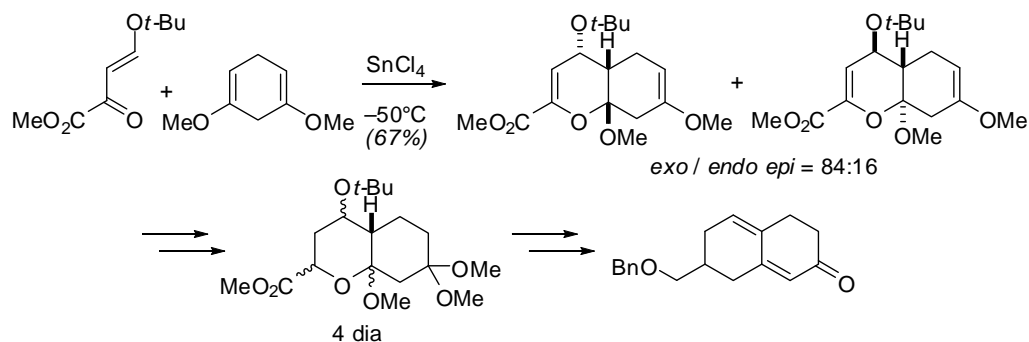
## Zusammenfassung

Studie benutzten Dienophile sind stets Cyclohexanon-Derivate (teilweise derivatisiert), die zusätzlich eine dreifach-substituierte Doppelbindung besitzen. Das Heterodien selbst soll dabei eine geschützte oder maskierte Hydroxylgruppe enthalten, damit später die Alkoholfunktion an C-7 generiert werden kann (Schema 1).



Schema 1

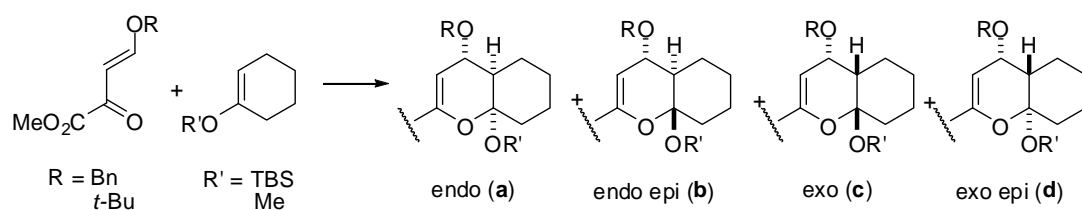
Vorherige Studien haben gezeigt, dass die Konfiguration des während der Heterocycloaddition erhaltenen Addukts einen sehr wichtigen Einfluss auf die Reaktionsfähigkeit dieses Produkts hat, sowie dass die Funktionalisierung einen Einfluss auf die erhaltene Selektivität nimmt (Schema 2). Die beiden erhaltenen Konfigurationen „endo-epimerisiert“ (am Acetalzentrum) oder „exo“ haben sich dabei als nicht adäquat gezeigt.



Schema 2

Die bei der Etappe der Heterocycloaddition beobachtete Selektivität ist sowohl auf das verwendete Dienophil als auch das Heterodien zurückzuführen. Katalysiert durch Eu(fod)<sub>3</sub>, führte die Verwendung des Benzyloxyheterodiens zu den *endo*- und *exo*-Addukten in einem Verhältnis von 87:13. Diese Selektivität ist nicht überraschend, da Eu(fod)<sub>3</sub> ein äußerst *endo*-selektiver Katalysator ist. Dagegen hat die Benutzung des *tert*-Butoxyheterodiens zu einer exklusiven Bildung des *exo*-Addukts geführt (Schema 3 und Tabelle 1).

## Zusammenfassung

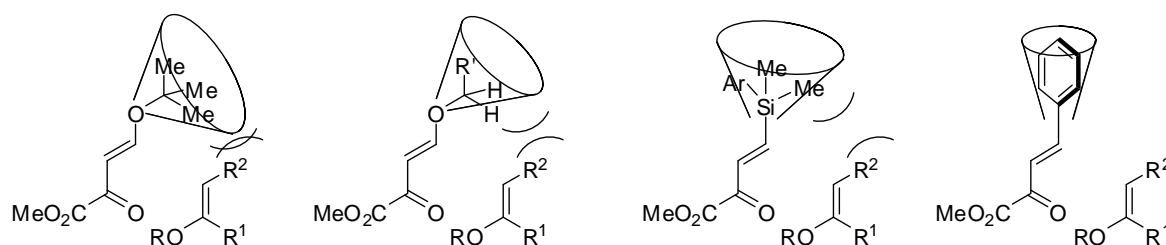


**Schema 3**

Eintrag	R	R'	Lewis Säure	Ausbaute	Selektivität			
					a	b	c	d
1	Bn	TBS	Eu(fod) <sub>3</sub>	19 %	87	0	13	0
2			SnCl <sub>4</sub>	35 %	0	89	11	0
3	t-Bu	TBS	SnCl <sub>4</sub>	21 %	13	37	50	0
4	t-Bu	Me	Eu(fod) <sub>3</sub>	56 %	0	0	100	0
5			SnCl <sub>4</sub>	90 %	0	0	100	0

**Tabelle 1**

Diese Selektivität kann modellhaft durch den Einfluss eines begrenzenden Kegels erklärt werden, der von der Geometrie (Größe und Orientierung) des verwendeten Heterodiens abhängig ist (Abbildung 2). Dieser Kegel kann dann das Näherkommen des Dienophils bei der Bildung des *endo*-Produktes behindern, oder sogar ganz verhindern.



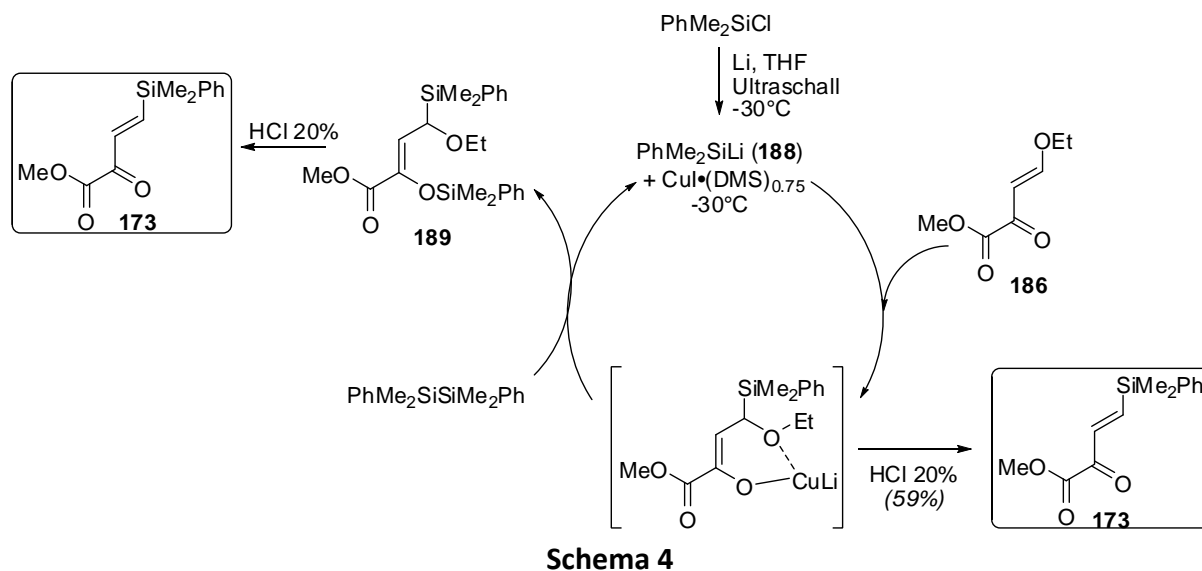
**Abbildung 2**

Mit dem Ziel der Synthese eines *endo*-Addukts haben wir uns dann einem neuen Heterodien zugewendet, das ein Arylsilan als funktionelle Gruppe tragen soll. Dieses bringt zwei Vorteile gegenüber dem Alkoxy-Heterodien, das vorher in der Synthese benutzt wurde. Der erste Vorteil ist, dass die Bindung C-Si länger als die von C-C ist, so dass nun davon ausgegangen werden kann, dass der Kegel, der vorher die Reaktion behindert hat, verschoben und eventuell sogar reduziert wird und damit das Näherkommen des Dienophils in *endo*-Position erleichtert wird. Zusätzlich kann das Arylsilan mit einer Oxidation nach Tamao-Fleming leicht in eine Alkohol-Funktion umgewandelt werden.

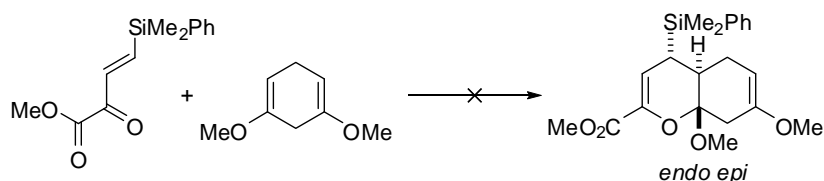


## Zusammenfassung

Die Synthese dieses Heterodiens konnte dann mit Hilfe von A realisiert werden. Dia.<sup>1</sup> Nach verschiedenen, weniger erfolgreichen Versuchen hat die Addition eines Silylkupferlithiums (erhalten durch die Behandlung von Silyllithium mit CuI·DMS) an das Ethoxyheterodien (dessen Synthese im Labor optimiert wurde) und die darauffolgende Hydrolyse die Gewinnung des gewünschten Heterodiens ermöglicht (Schema 4).



Die Benutzung dieses Heterodiens zusammen mit 1,3-Dimethoxycyclohexadien hat (mit dem Ziel die Decarestrictine zu erhalten) in den besten Fällen nur zu geringen Ausbeuten geführt (Schema 5 und Tabelle 2). Im Gegensatz dazu konnte mit einem einfacheren Dienophil das gewünschte Addukt mit einem Umsatz von 50 % und einer Ausbeute von 20 % (in einer nicht optimierten Reaktion) erhalten werden (Schema 6).



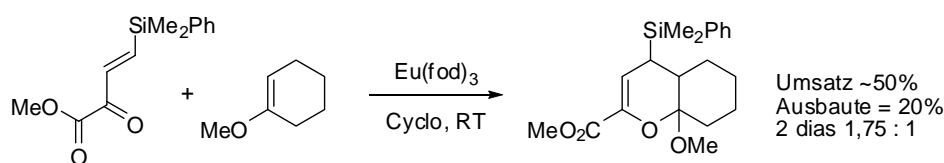
<sup>1</sup> A. Dia, Master II recherche, 2006, Le Mans

## Zusammenfassung

Eintrag	Bedingungen	Resultat
1	Eu(fod) <sub>3</sub> 5 mol%, Pet. Ether, Rückfluss	1,3-Dimethoxybenzol + Dienophil
2	Eu(fod) <sub>3</sub> 5 mol%, Pet. Ether, RT	1,3-Dimethoxybenzol + Dienophil
3	Cu(BOX) <sub>2</sub> 10 mol%, THF, über Nacht bei 0°C dann 3 St. bei RT	Niedrig Umsatz
4	SnCl <sub>4</sub> 5 mol%, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78°C, 0.5 St.	Ausbaute < 5 %* ; Partiiell Umsatz
5	SnCl <sub>4</sub> 10 mol%, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78°C, 1 St.	Ausbaute < 5 %* ; Partiiell Umsatz
6	SnCl <sub>4</sub> 110 mol%, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78°C, 1 St.	Ausbaute < 5 %* ; Partiiell Umsatz
7	SnCl <sub>4</sub> 10 mol%, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -50°C, 1 St.	Ausbaute < 5 %* ; Partiiell Umsatz + homo-Diels-Alder (< 25 %)
8	SnCl <sub>4</sub> 20 mol%, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -50°C, 2 St.	Ausbaute < 10 %* + Zersetzung
9	SnCl <sub>4</sub> 2.5 mol%, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -30°C, 14 St.	Zersetzung

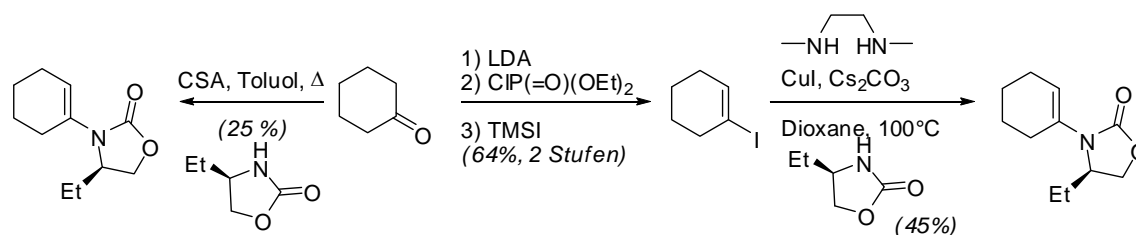
\* Ausbaute wurden anhand des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums der Rohprodukte bestimmt

**Tabelle 2**



**Schema 6**

Wir haben uns dann dazu entschlossen, das Herbarumin III und insbesondere das Herbarumin I in einer Synthese zusammenzufassen. Mit dem Ziel der Synthese enantiomerenreiner Verbindungen, haben wir uns entschieden, ein chirales Dienophil zu benutzen, das ein Oxazolidin als Kupplungsgruppe trägt. Dieses neue Dieneophil konnte in drei Schritten synthetisiert werden, basierend auf einer Kupfer-katalysierten Kupplungsreaktion oder in einer einzigen Kondensationsreaktion (Schema 7).

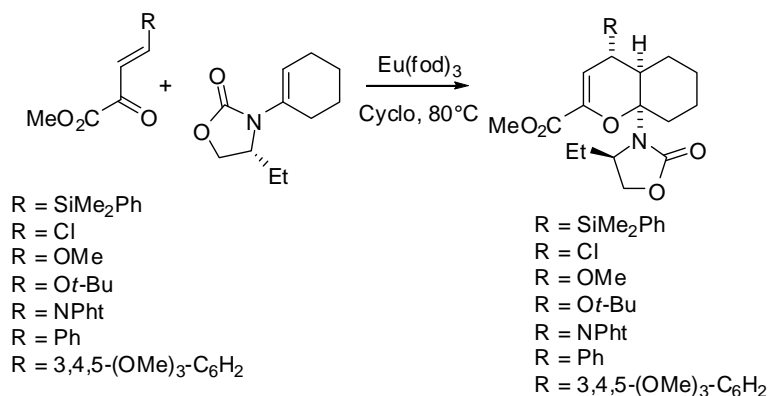


**Schema 7**

Dieses neue Dienophil wurde dann in der Eu(fod)<sub>3</sub>-katalysierten Heterocyloaddition mit verschiedenen Heterodienen eingesetzt. Das C-silylierte Heterodien führte mit einem Umsatz von 50 % zu den 4 nicht trennbaren Diastereomeren, die ausschließlich *endo*-selektiv und auch einer guten *facialen* Selektivität erhalten wurden. Die Benutzung der aromatischen Heterodiene führte mit einer vollständigen *endo*-Selektivität und einer exzellenten oder vollständigen *facialen*

## Zusammenfassung

Selektivität zu den korrespondierenden Produkten in sehr guten Ausbeuten. Das erste Beispiel aus der Serie der Enolether aus cyclischen Ketonen mit doppelter Stereokontrolle konnte in hoher Ausbeute erhalten werden (Schema 8 und Tabelle 3).



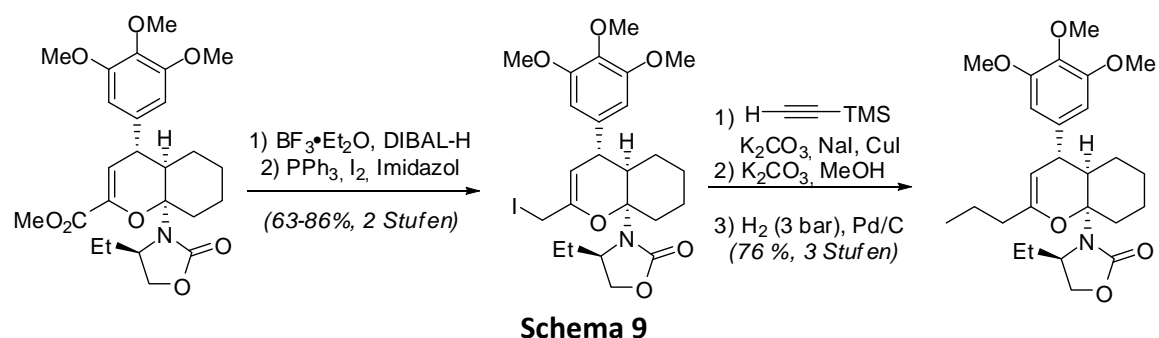
**Schema 8**

Eintrag	R	Bemerkungen (Rohprodukt)	Selectivität		Ausbaute (Isoliert)
			<i>endo/exo</i>	<i>endo α / β</i>	
1	SiMe <sub>2</sub> Ph	4 Diastereomeren	83 : 17		50 % (4 Dias)
2	Cl	Dienophil Zersetzung	–	–	0 %
3	OMe	Heterodien Zersetzung	–	–	0 %
4	O <i>t</i> -Bu	Dienophil Zersetzung	–	–	0 %
5	NPht	Dienophil Zersetzung	–	–	0 %
6	Ph	2 Diastereomeren	97,5 : 2,5	>98 : 2	91 % (1 Dia)
7	3,4,5-(OMe) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	1 Diastereomere	>98 : 2	>98 : 2	89 % (1 Dia)

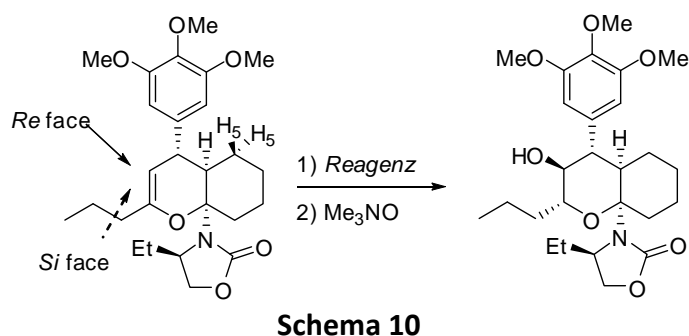
**Tabelle 3**

Aufgrund der speziellen Reaktivitäten der erhaltenen C-silylierten Addukte haben wir uns entschieden, Trimethoxyphenyl als allgemeine Vorstufe unserer Zielprodukte zu benutzen. Der gewünschte Alkohol kann dabei durch eine Sharpless-Oxidation (RuCl<sub>3</sub> / NaIO<sub>4</sub>) und Decarboxylierung erhalten werden. Nach zunächst erfolglosen Versuchen konnten wir dann in 5 Stufen die Propylkette mit einer sehr guten Ausbeute ausgehend vom Methylester einführen. Dafür musste der Ester zuallererst mit LiAlH<sub>4</sub> zum Alkohol reduziert werden, um danach in das Iodid konvertiert werden zu können. Schließlich wird die Propylgruppe durch Desilylierung und Hydrierung des Alkins eingeführt (Schema 9).

## Zusammenfassung



Nachdem wir die Hydroborierungs- und Oxidationsreaktion auf einem Trägersubstrat mit einer hydroxymethylierten Kette studiert haben, übertrugen wir diese Reaktion auf unser Substrat mit Propylgruppe. Leider konnte auch nach Variation der Bedingungen das gewünschte Produkt nicht erhalten werden (Schema 10 und Tabelle 4). Daher ist diese Stufe der Hydroxylierung der Doppelbindung weiterhin ein Thema unserer Untersuchungen.

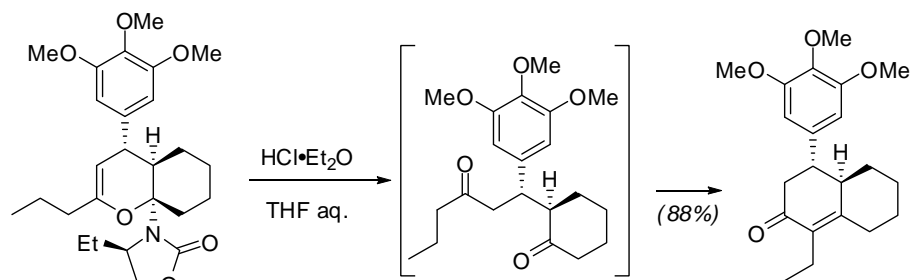


Bedingungen	Resultat
BH <sub>3</sub> ·THF (3.5 Äq), RT	Kein Reaktion
BH <sub>3</sub> ·THF (5 Äq), 40°C	Kein Reaktion
BH <sub>3</sub> ·Me <sub>2</sub> S (5 Äq), 60°C, 48 St.	Zersetzung
LiBH <sub>4</sub> (1.3 Äq), ZrCl <sub>4</sub> (20%), RT	Kein Reaktion
LiBH <sub>4</sub> (5 Äq), ZrCl <sub>4</sub> (20%), 70°C	Zersetzung

**Tabelle 4**

Ebenfalls haben wir uns für die Anreicherung des chiralen Kupplungsproduktes interessiert. Das erste Modell-Substrat wurde ausgehend von einem methylierten Acetal durch Behandlung mit einer Lösung von gasförmigen HCl in wasserfreiem Methanol erhalten. Das Dihydropyran, behandelt unter sauren Bedingungen in wässrigem THF, führte nicht zum 1,5-Diaceton, sondern direkt zum Octalon (Schema 11). Dieser Schritt bietet einen neuen Zugang zu Produkten der Robinson-Annelierung, wobei dieser schnell, asymmetrisch und diastereosektiv, und komplementär zu bestehenden Methoden ist.

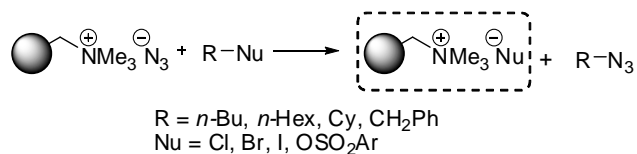
## Zusammenfassung



Schema 11

## II. Reagenzien auf Basis von immobilisierten, hypervalenten Iod-Verbindungen

Die Benutzung der Aryliodane(III) führt zur Bildung von Iodaromaten, die manchmal schwer entfernt werden können. Daher haben wir beschlossen, eine Methode anzuwenden, die uns ermöglicht dieser Nebenprodukte abzufangen. Um dies zu erreichen, boten sich Iodaromaten als Vorstufen der hypervalenten Verbindungen an, die mit einem Sulfonyl substituiert sind. Diese Arbeit basiert auf den Studien von Stern und Hassner, die die Synthese der alkylierten Azid durch eine nucleophile Substitution mit Hilfe eines Ionenaustauscherharzes beschreiben.<sup>2</sup> Das Nucleophil (ein Sulfonyl oder ein Halogen) wird dabei auf dem Harz immobilisiert.

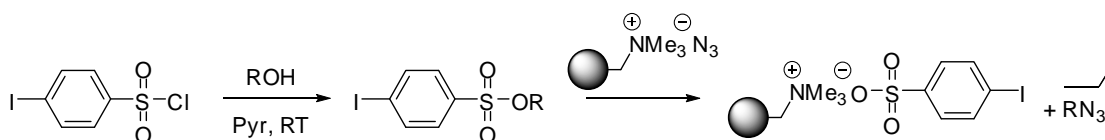


Schema 12

Die Ausgangsverbindung, das Chlorid des *p*-Iodophenylsulfonyls, wurde dann mit verschiedenen Alkoholen umgesetzt. Dabei konnten wir zeigen, dass ausschließlich die Reaktionszeit für den Umsatz entscheidend ist. Verschiedene Sulfonylgruppen wurden dann eingesetzt, um mit dem Polymer-gebundenen Azid zu reagieren. Dabei wurde ersichtlich, dass je kleiner die Alkylgruppen sind, umso milder die Immobilisierungs-Bedingungen gewählt werden können. Zusätzlich ist zu erwähnen, dass unter Mikrowellen-Bestrahlung ein deutlicher Zeitgewinn erreicht werden kann (Schema 13, Tabelle 5 : Erster Schritt und Tabelle 6 : Zweiter Schritt).

<sup>2</sup> A. Hassner, M. Stern, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 478-479

## Zusammenfassung



**Schema 13**

Eintrag	ROH	Bedingungen	Ausbaute
1	<i>i</i> -PrOH	12 St.	0 %*
2	<i>i</i> -PrOH	30 Min.	86 %
3	<i>i</i> -BuOH	1 Woche	0 %*
4	<i>i</i> -BuOH	12 St.	80 %
5	<i>i</i> -BuOH	90 Min.	94 %
6	BnOH		0 %
7	MeOH		0 %

\* Zersetzung

**Tabelle 5 : Erster Schritt**

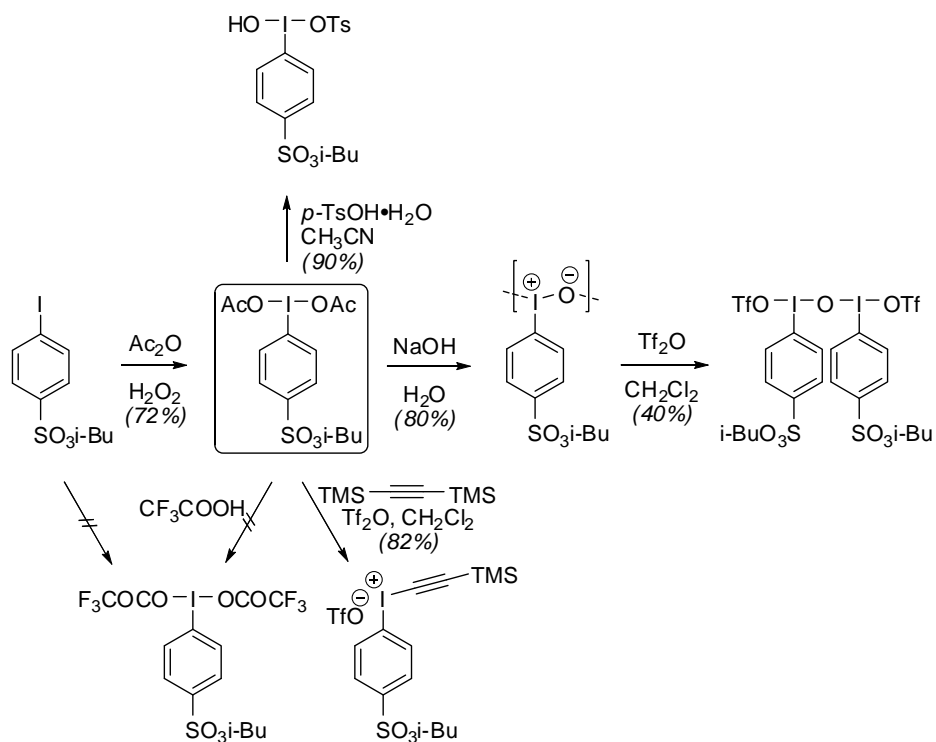
Eintrag	R	Zeit	Temperatur	Lösungsmittel	Umsatz
1	Methyl	24 St.	RT	CH <sub>3</sub> CN	> 99 %
2	<i>iso</i> -Propyl	24 St.	60°C	CH <sub>3</sub> CN	> 99 %
3	<i>iso</i> -Butyl	48 St.	60°C	CH <sub>3</sub> CN	> 99 %
4	<i>iso</i> -Butyl	10 Min.	60°C (μwelle, 150 W)	CH <sub>3</sub> CN	22 %
5	<i>iso</i> -Butyl	30 Min.	60°C (μwelle, 150 W)	CH <sub>3</sub> CN	35 %
6	<i>iso</i> -Butyl	60 Min.	100°C (μwelle, 150 W)	CH <sub>3</sub> CN	> 99 %
7	<i>iso</i> -Butyl	60 Min.	60°C (μwelle, 150 W)	DMF	> 99 %

**Tabelle 6 : Zweiter Schritt**

Diese positiven Ergebnisse haben gezeigt, dass die in Betracht gezogene Strategie sehr gut angewendet werden konnte. Wir haben uns dann der Synthese der hypervalenten Verbindungen zugewendet (Schema 14). Das *bis*(Acetoxy)-iodbenzol konnte durch die Oxidation von Iodbenzol in einer Mischung aus Essigsäureanhydrid und Wasserstoffperoxid nach den Bedingungen von Saltzman und Sharefkin erhalten werden.<sup>3</sup> Diese hypervalente Iodverbindung bildet dabei die Ausgangsbasis für verschiedene, in der Literatur beschriebene und synthetisierte Iodverbindungen.

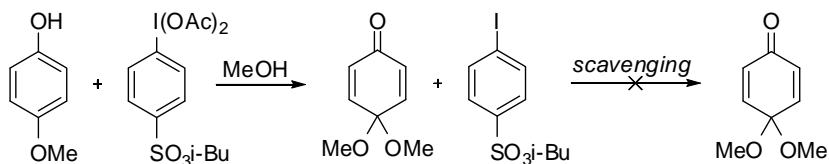
<sup>3</sup> J. G. Sharefkin, H. Saltzman, *Org. Synth. Coll. Vol. 5*, **1973**, 660-662

## Zusammenfassung



**Schema 14**

Um diese Methodologie zu validieren, war es notwendig, diese reaktiven, hypervalenten Iodverbindungen in verschiedenen Reaktionen einzusetzen. Dabei haben wir uns zuerst für die phenolische Oxidation des 4-Methoxyphenols interessiert. Das Dimethoxychinon konnte dabei mit einer 75-80 %igen Ausbeute erhalten werden (mit 5-10 % *p*-Chinon), basierend auf einer NMR-Analyse des Rohprodukts. Das zurückbleibende Aryliodid konnte aus der Reaktionsmischung beseitigt werden, dagegen haben die gewählten Reaktionsbedingungen es nicht ermöglicht, das gewünschte Produkt in Reinform zu erhalten. Allerdings kann durch die Verwendung des starken Nucleophils und dessen möglichen unterschiedlichen Interaktionen mit dem Chinon die Bildung der verschiedenen, beobachteten Nebenprodukte erklärt werden.

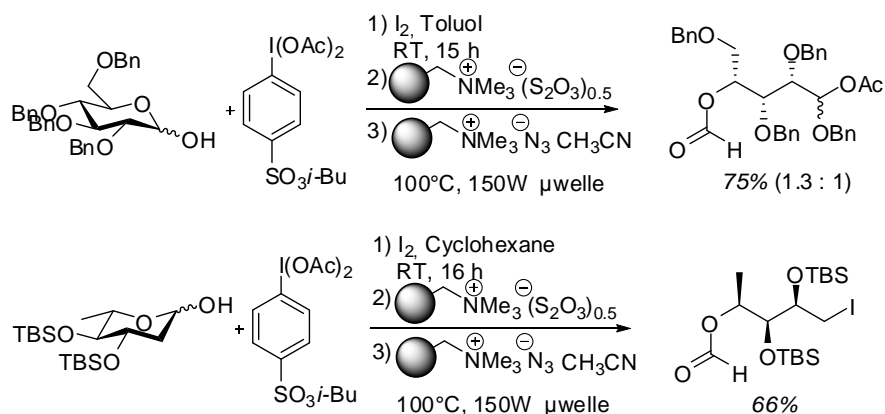


**Schema 15**

Eine weitere Anwendung hat uns, insbesondere im Rahmen der Synthese der Macrolactone, besonders interessiert: die Fragmentation des Hemiacetals. So haben wir die Bedingungen von Suárez für 2 Substrate angewandt: für die perbenzylierte D-Glucose, sowie die

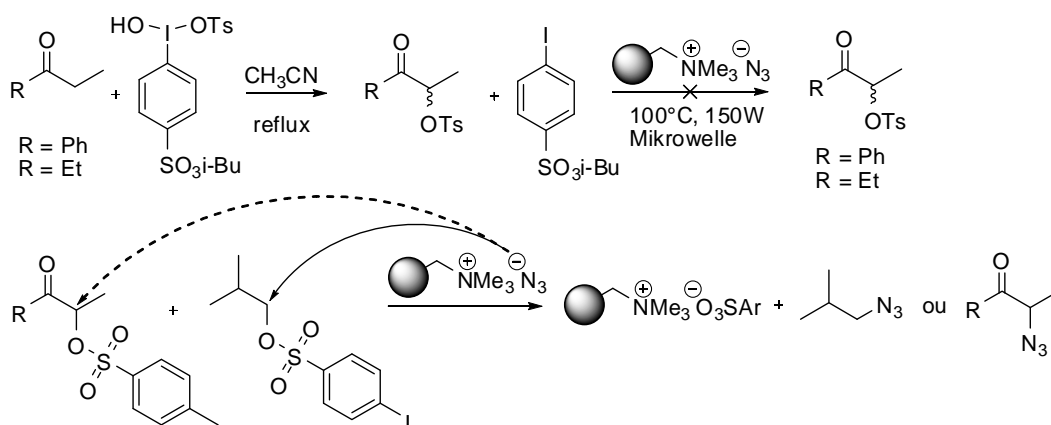
## Zusammenfassung

Silylether-geschützte L-Rhamnose.<sup>4</sup> Wir haben uns ebenfalls dazu entschieden, für alle Reaktionsschritte Festphasen-gebundene Reagenzien zu benutzen. Zurückbleibendes Jod wird dann durch die Benutzung des Harzes reduziert, das mit dem Thiosulfation funktionalisiert ist. Die gewünschten Formiate konnten dabei jeweils mit 75 und 66 %iger Ausbeute erhalten werden (Schema 16). Dieses Ergebnis stimmt mit den von Suárez beobachteten Ausbeuten überein.



Schema 16

Gleichzeitig haben wir uns für die Anwendung weiterer hypervalenter Iod-Reagenzien interessiert. Die zum Koser-Reagenz analoge Verbindung Hydroxy(tosyloxy)iodbenzol wurde zur Tosylierung von Ketonen in  $\alpha$ -Position eingesetzt. Leider haben bei der Aufreinigungsstufe Nebenreaktionen an der eingeführten Tosylgruppe zur Zersetzung der Produkte geführt (Schema 17).



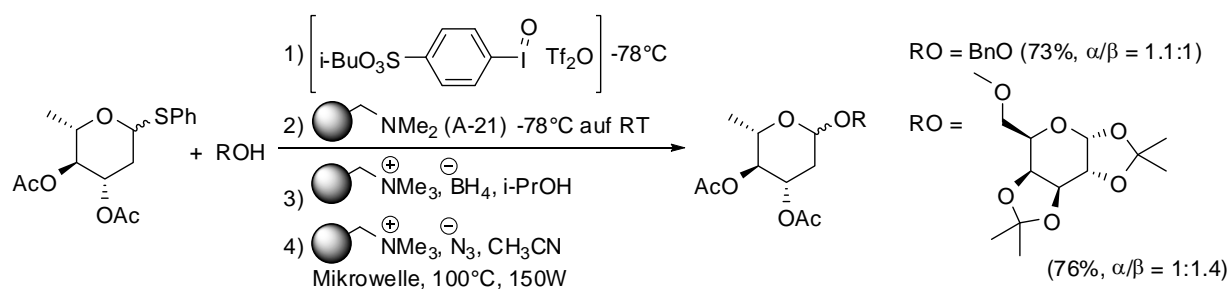
Schema 17

<sup>4</sup> P. de Armas, C. G. Francisco, E. Suárez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, 31, 772-774



## Zusammenfassung

Schließlich haben wir uns im Detail dafür interessiert, neue Methoden nützlicher Glycosidierungen auf Basis hypervalenter Iod-Verbindungen zu entwickeln und dabei unsere Aufreinigungsmethode zu benutzen. Die Bedingungen der Glycosidierung sollen mit den Decarestrictinen kompatibel sein, mit dem Ziel, Hydridverbindungen zu erhalten die potentiell bioaktiv sind. Es ist bekannt, dass die Thioglycoside durch elektrophile Reagenzien aktiviert werden können, die sich von hypervalenten Ioverbindungen ableiten lassen. Die Arbeiten von Fukase haben gezeigt, dass Iodosylbenzole in Anwesenheit von Triflatanhydrid oder von Triflattrimethylsilyl effektiv unterschiedliche Thioglycoside aktivieren können und zu glycosidischen Verbindungen führen.<sup>5</sup> Auf die letzte Reaktionsstufe haben wir diese Bedingung mit dem Iodosylbenzol angewandt und dabei nur Festphasen-gebundene Reagenzien eingesetzt. Spuren von Säure konnten durch Zusatz des basischen Ionenaustauscher-Harzes Amberlyst A-21 neutralisiert werden (tertiäres Amin). Die Benutzung der Phenylthioglycoside führt zu verschiedenen, schwefelhaltigen Nebenprodukten (insbesondere des Dimethylsulfids), die durch die Anwendung eines Borohydrat-Ionenaustauscher-Harzes in Propanol immobilisiert werden können (Schema 18). Die Analyse der NMR-Spektren zeigt die Wirksamkeit dieser Festphasensysteme mit dem völligen Verschwinden der charakteristischen Signale (Abbildung 3).



Schema 18

<sup>5</sup> K. Fukase, A. Hasuoka, I. Kinoshita, Y. Aoki, S. Kusumoto, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4923-4932

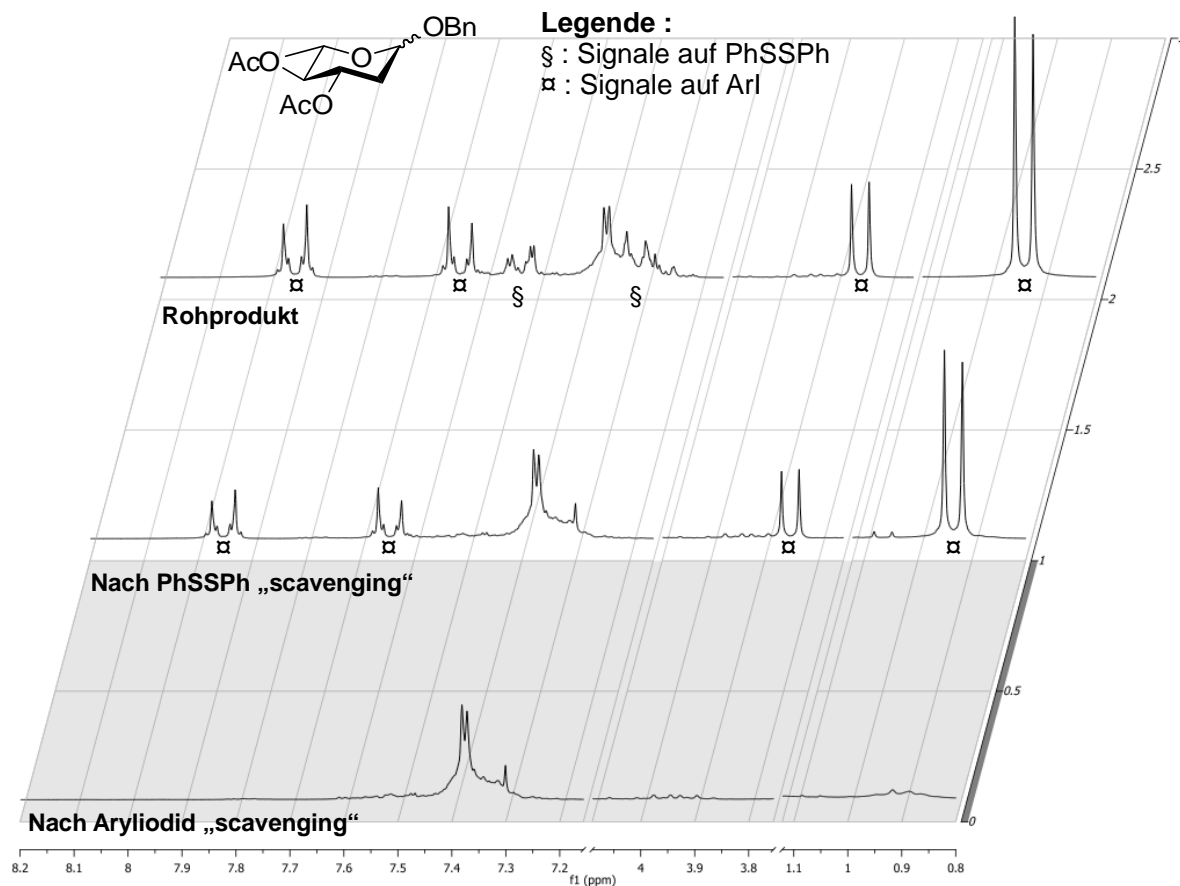
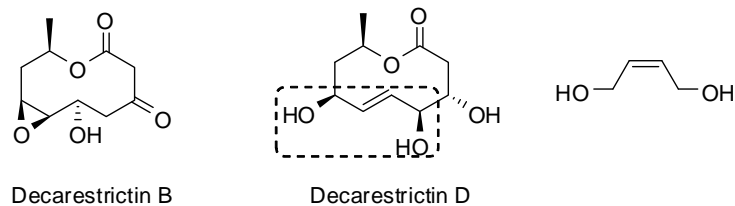


Abbildung 3

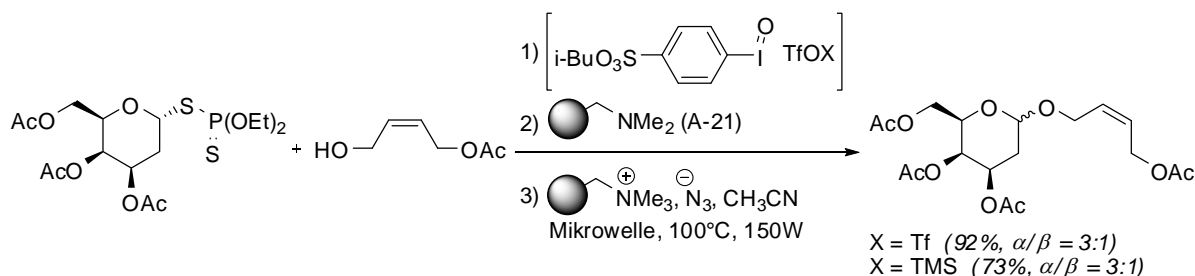
Die reaktiven, hypervalenten Iod-Verbindungen sind Elektrophile und können sehr leicht in Additionsreaktionen an Doppelbindungen eingesetzt werden. Um das Decarestrictin D nachzuahmen, welches eine Doppelbindung und allylische Hydroxylgruppen besitzt, haben wir uns zuallererst entschieden, die Glycosylierung des Acetoxybutenols zu studieren (Abbildung 4). Zusätzlich haben wir uns dazu entschlossen, wenig benutzte Verbindungen einzusetzen, aus denen Glycoside hervorgehen können: die Dithiophosphate.<sup>6</sup> Von diesen wird angenommen, dass sie nur das Diethyldithiophosphat abspalten, welches schwach sauer ist und von Amberlyst A-21 neutralisiert werden kann. Die Reduktionsstufe mit dem Festphasen-gebundenen Borohydrat ist dann nicht notwendig. Das gewünschte Glykokonjugat konnte mit 92 %igem Umsatz erhalten werden. Nebenprodukte der Addition an die Doppelbindung konnte dabei nicht beobachtet werden (Schema 19).

<sup>6</sup> (a) M. Michalska, J. Borowiecka, *J. Carbohydr. Chem.* **1983**, 2, 99-103. (b) L. Laupichler, H. Sajus, J. Thiem, *Synthesis* **1992**, 1133-1136.

## Zusammenfassung

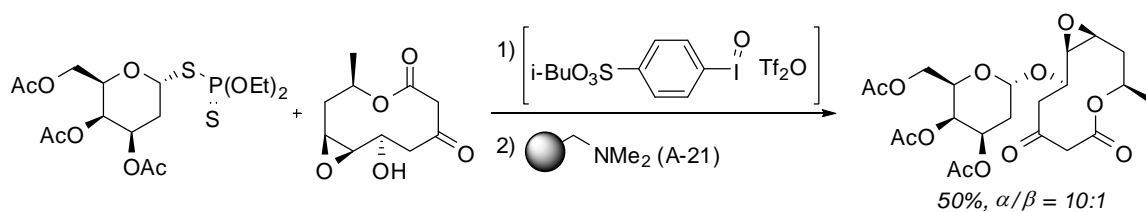


**Abbildung 4**



**Schema 19**

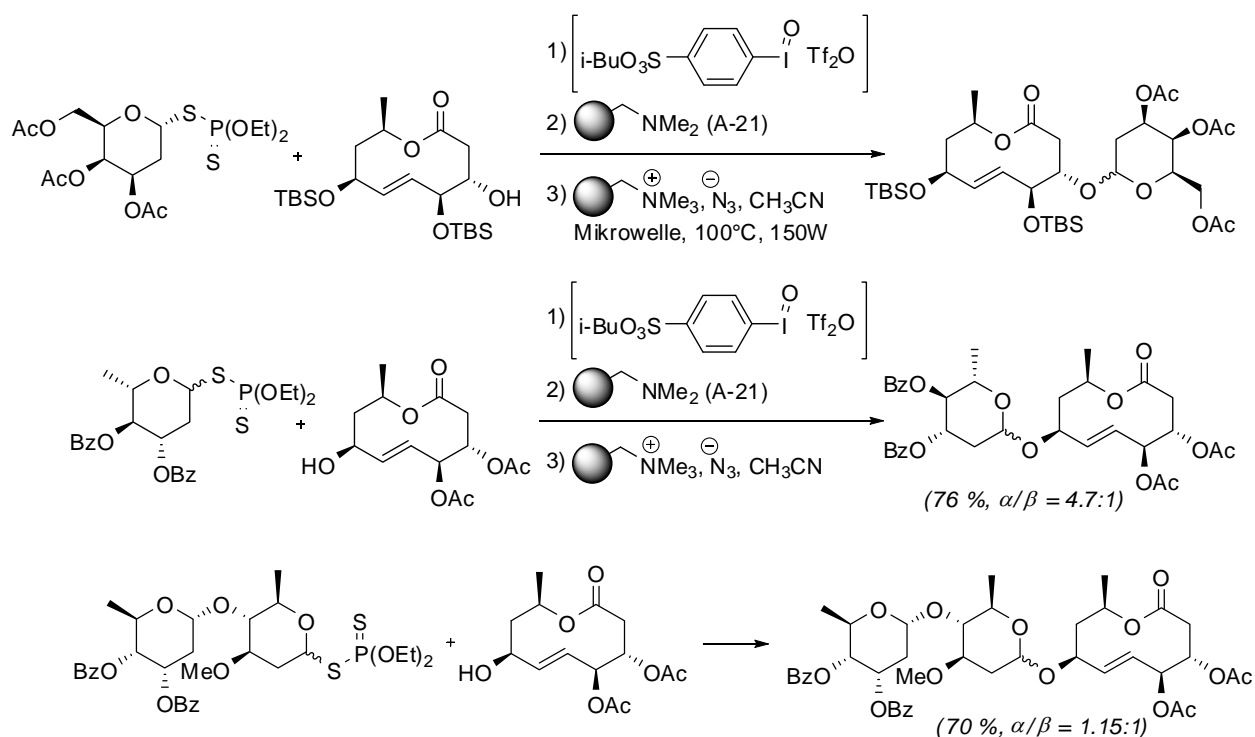
Nach der vollständigen Validierung unserer Glycosidierungs-Methode an einfachen Substraten haben wir die Glycosidierung der Decarestrictine begonnen. Zunächst wurde das Decarestrictin B benutzt, um aber die Öffnung des Epoxids zu vermeiden wurde das Stickstoffhaltige Harz nicht eingesetzt. Wir konnten jedoch die gewünschten glycosidierten Verbindungen mit einer Ausbeute von 50 % erhalten und dabei eine sehr gute  $\alpha$ -Selektivität erreichen (10:1) (Schema 20).



**Schema 20**

Schließlich konnte das Decarestrictin D in der Position 3 oder 7 mit einfachen oder komplexen Gruppen (Disacchariden) mit guten Ausbeuten glycosidiert werden (Schema 21).

## Zusammenfassung



**Schema 21**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte die erfolgreiche Synthese neuer Synthese genauso wie die Entwicklung neuer Synthesemethoden gezeigt werden, die dazu genutzt werden können, neue hydroxylierte, glycosidierte Hybrid-Macrolactone aufzubauen. Daher bezieht sich ein Teil dieser Arbeit auf die Entwicklung einer neuen Strategie zum Zugang zu 10-gliedrigen Macrolactonen, die aus bicyclischen Derivaten aufgebaut werden. Diese wurden in einer doppelt-diastereokontrollierten *endo*- und *facial*-selektiven Heterocycloaddition mit umgekehrten Elektronenbedarf erhalten, mit der Notwendigkeit, neue Heterodiene und ein noch nicht veröffentlichtes, chirales Dionophil zu synthetisieren. Diese Methodologie hat den Aufbau von 5 aufeinander folgenden, stereogenen Zentren ermöglicht, und mündete in der asymmetrischen Synthese einer weit fortgeschrittenen Vorstufe von Herbarumin I. Der zweite Teil dieser Arbeit basiert auf der Synthese von neuen, reaktiven, hypervalenten Iod-Reagenzien. Diese neuen Reagenzien, sowie die Nebenprodukte, tragen eine Alkylsulfonatgruppe, dabei können diese leicht mit einem Ionenaustauscherharz abgetrennt werden. Durch Mikrowellen-Aktivierung sowie einer Umsetzung des Alkylrestes konnte eine Optimierung dieser Etappe ermöglicht werden. Diese Methodologie wurde dann erfolgreich auf diverse Transformationen angewendet, insbesondere für die Spaltung des Hemiacetals oder der Glycosidierung. Diese neuen Reagenzien, deren einfache Wiederverwertung möglich ist, öffnen den Weg zu neuen Anwendungen des hypervalenten Iods in Fällen, wo sich die Beseitigung der Reaktionsnebenprodukte als kritisch erweist.





# Résumé

Lors de ces travaux de thèse effectués en co-tutelle, nous nous sommes intéressés à la fois :  
(i) à de nouvelles approches synthétiques de macrolactones hydroxylées à 10 chaînons *via* deux étapes clés de formation d'un hétéroadduit bicyclique et d'ouverture oxydante de ce bicycle.  
(ii) à la glycosylation de 9-décanolides naturels par une méthodologie utilisant un réactif à iode hypervalent sous une forme immobilisable.

Le travail de synthèse multi-étapes a nécessité une étude de la réactivité, en hétérocycloaddition [4+2] à demande électronique inverse, de nouveaux hétérodiènes visant à favoriser une configuration *endo* des adduits bicycliques obtenus. Ceux-ci ont alors montré des réactivités particulières pouvant conduire à une certaine diversité structurale. Nous avons également développé un nouveau diénophile chiral issu de la cyclohexanone porteur d'une copule oxazolidinone. L'hétérocycloaddition catalysée par l'Eu(fod)<sub>3</sub> de ce diénophile avec des arylidènepyruvates de méthyle, s'opère avec un double stéréocontrôle *endo* et facial excellent et de très bons rendements. Ces résultats ont ensuite pu être mis en application lors de l'accès à des cibles macrolactoniques à 10 chaînons d'origine naturelle (décarestrictines et herbarumines).

Dans une seconde partie, nous avons mis au point la synthèse de nouveaux réactifs à base d'iode hypervalent fonctionnalisés par un groupement sulfonate d'*iso*-butyle. Nous avons montré que ce groupement permettait l'immobilisation des réactifs iodés hypervalents et surtout de leurs produits d'évolution. L'utilisation d'une résine échangeuse d'ion fonctionnalisée par un azoture permet en effet cette immobilisation *via* une substitution nucléophile du groupement sulfonate. Nous avons ainsi préparé quatre iodanes (III) à "tag" sulfonate originaux et avons testé ces réactifs dans diverses réactions parmi lesquelles l'ouverture oxydante de bicycles, et la *O*-glycosylation d'alcools polyfonctionnels. Cette dernière nous a permis d'obtenir des structures hybrides décarestrictine-sucre de façon rapide et en limitant les étapes de purification en utilisant la méthodologie précédemment mise au point.

## Mots clés :

**Hétérocycloaddition**

**Décarestrictines**

**Herbarumines**

**Eu(fod)<sub>3</sub>**

**Iode hypervalent**

**Immobilisation**

**Glycosylation**

**Sulfonate**