



HAL
open science

Synthèse biomimétique de motifs polypropionates par hydrogénation asymétrique à l'aide de complexes chiraux du ruthénium. Application aux synthèses du Dolabélide A et du (+)-Discodermolide

Rémi Le Roux

► **To cite this version:**

Rémi Le Roux. Synthèse biomimétique de motifs polypropionates par hydrogénation asymétrique à l'aide de complexes chiraux du ruthénium. Application aux synthèses du Dolabélide A et du (+)-Discodermolide. Chemical Sciences. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2007. English. NNT: . pastel-00003946

HAL Id: pastel-00003946

<https://pastel.hal.science/pastel-00003946>

Submitted on 16 Jul 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.

ÉCOLE DOCTORALE DE CHIMIE MOLECULAIRE

Présentée par

Rémi LE ROUX

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE – PARIS VI

Spécialité : Chimie Organique

Sujet de la thèse :

**SYNTHESE BIOMIMETIQUE DE MOTIFS POLYPROPIONATES PAR
HYDROGENATION ASYMETRIQUE A L'AIDE DE COMPLEXES CHIRAUX
DU RUTHENIUM.
APPLICATION AUX SYNTHESES DU DOLABELIDE A ET DU
(+)-DISCODERMOLIDE**

Thèse dirigée par : Pr J.-P. GENET

Soutenue le 27 juin 2007

Devant le jury composé de :

C. GRECK	Professeur à l'Université de Versailles	Rapporteur
O. PIVA	Professeur à l'Université Claude Bernard – Lyon I	Rapporteur
R. DODD	Directeur de recherches à l'I.C.S.N	Examineur
M. MALACRIA	Professeur à l'Université P. et M. Curie – Paris VI	Examineur
J.-P. GENET	Professeur à l'E.N.S.C. Paris	Directeur de thèse
P. PHANSAVATH	Maître de conférences à l'E.N.S.C. Paris	

Préparée à l'École nationale supérieure de chimie de Paris

SOMMAIRE

SOMMAIRE	5
LISTE DES ABREVIATIONS	11
STRUCTURE DES LIGANDS CITES	15
INTRODUCTION GENERALE	17
CHAPITRE 1 : BIBLIOGRAPHIE	21
I. MOLECULES NATURELLES AVEC DES MOTIFS POLYPROPIONATES	23
I.1 ORIGINE ET DIVERSITE	23
I.2 Biosynthèse des polypropionates	25
I.2.1 Métabolisme primaire et secondaire	25
I.2.2 Le métabolisme de l' « acétyl-S-CoA »	25
I.2.3 Les réactions mises en jeu	26
I.2.4 Origine biosynthétique d'un métabolite secondaire	28
I.3 ROLE PHARMACEUTIQUE – NECESSITE DE LA SYNTHÈSE	29
II. HYDROGENATION ASYMETRIQUE PAR DES COMPLEXES CHIRAUX DE RUTHENIUM	30
II.1 INTRODUCTION	30
II.2 SYNTHÈSE DE COMPLEXES CHIRAUX DE RUTHENIUM	32
II.3 APPLICATION DES CATALYSEURS [Ru(P*P)X ₂] EN HYDROGENATION ASYMETRIQUE	36
II.4 HYDROGENATION ASYMETRIQUE DE β-CETOESTERS	37
II.4.1 Mécanisme – Cycle catalytique	37
II.4.2 Prédiction du sens de l'énantiosélectivité – Règle des quadrants	39
II.5 APPLICATION EN SYNTHÈSE TOTALE DE L'HYDROGENATION ASYMETRIQUE DE β-CETOESTERS	40
CHAPITRE 2 : APPROCHE SYNTHETIQUE DU DOLABELIDE A	43
PARTIE I : BIOLOGIE ET CHIMIE DES DOLABELIDES	45
I. LES DOLABELIDES	45
I.1 ISOLEMENT ET PROPRIETES	45
I.2 DETERMINATION DE LA STRUCTURE	46
I.3 BIOSYNTHESE – HYPOTHESES	46
II. SYNTHÈSES TOTALES ET DIVERSES APPROCHES SYNTHETIQUES DES DOLABELIDES	47
II.1 SYNTHÈSE DU DOLABELIDE D PAR LEIGHTON	47
II.2 SYNTHÈSE DU FRAGMENT C ¹ -C ¹³ DU DOLABELIDE B PAR KECK	50
II.3 SYNTHÈSE DES FRAGMENTS C ¹ -C ¹⁵ ET C ¹⁶ -C ²⁴ DU DOLABELIDE C PAR PRUNET	51
II.3.1 Synthèse du fragment C ¹⁶ -C ²⁴	51
II.3.2 Synthèse du fragment C ¹ -C ¹⁵	52

PARTIE II : APPROCHE SYNTHETIQUE DEVELOPPEE POUR LE DOLABELIDE A 55

I. STRATEGIE DE SYNTHESE	55
I.1 OBJECTIFS : HYDROGENATION, FRAGMENTS POLYPROPIONATES/POLYACETATES	55
I.1.1 Etude de la structure du Dolabélide A	55
I.1.2 Les méthodes à notre disposition	55
I.2 RETROSYNTHÈSE GLOBALE	56
I.3 PREMIERE APPROCHE SYNTHETIQUE	58
I.3.1 Fragment Nord	58
I.3.2 Fragment Sud	58
II. TRAVAIL SUR LA PREMIERE APPROCHE SYNTHETIQUE	59
II.1 SYNTHÈSE DU FRAGMENT C ¹ -C ⁵	59
II.1.1 Schéma rétrosynthétique	59
II.1.2 Approche TBS	59
II.1.3 Approches TBDPS et TIPS	63
II.2 SYNTHÈSE DU FRAGMENT C ⁶ -C ¹⁴ – APPROCHE ACETAL	64
II.2.1 Schéma rétrosynthétique	64
II.2.2 Synthèse	64
II.3 SYNTHÈSE DU FRAGMENT C ⁶ -C ¹⁴ – APPROCHE BENZYLOXY	68
II.3.1 Nouvelle rétrosynthèse	68
II.3.2 Synthèse du Fragment C ⁶ -C ¹⁴	69
II.3.3 Conclusion sur l'approche suivie	74
III. SECONDE APPROCHE SYNTHETIQUE	75
III.1 NOUVEAUX OBJECTIFS	75
III.2 NOUVELLE APPROCHE SYNTHETIQUE	75
III.3 SYNTHÈSE DU FRAGMENT C ⁶ -C ¹³	75
III.3.1 Rétrosynthèse	75
III.3.2 Synthèse du précurseur benzyloxy-β-cétoester 93	77
III.3.3 Synthèse du δ-hydroxy-β-cétoester 92	78
III.3.4 Synthèse du Fragment C ⁶ -C ¹³	79
III.4 COUPLAGE DES FRAGMENTS C ¹ -C ⁵ ET C ⁶ -C ¹³	84
III.4.1 Première approche	84
III.4.2 Seconde approche	84
III.5 SYNTHÈSE DU FRAGMENT NORD	86
III.5.1 Première approche	86
III.5.2 Seconde approche	88
III.6 AUTRES VOIES D'APPROCHE POUR LE FRAGMENT NORD	90
III.6.1 Rétrosynthèses	90
III.6.2 Approche alcyne – voie A	91
III.6.3 Approche iodure vinylique – Voie B	93
III.7 CONCLUSION SUR LA SYNTHÈSE DU FRAGMENT NORD	95
IV. SYNTHÈSE DU FRAGMENT SUD	96
IV.1 SCHEMA RETROSYNTHETIQUE	96
IV.2 RAPPEL SUR LE TRAVAIL EFFECTUE PAR NICOLAS DESROY	96
IV.3 PERSPECTIVES	98
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	100

CHAPITRE 3 : APPROCHE SYNTHETIQUE DU (+)-DISCODERMOLIDE

PARTIE I : BIOLOGIE DU DISCODERMOLIDE **103**

I. LE DISCODERMOLIDE	103
I.1 ISOLEMENT	103
I.2 PROPRIETES BIOLOGIQUES INITIALEMENT TROUVEES	103
I.3 DETERMINATION DE LA STRUCTURE	103
I.4 BIOSYNTHESE – HYPOTHESES	104
II. UN AGENT ANTICANCEREUX PUISSANT	105
II.1 INTRODUCTION : LE CANCER	105
II.2 LE CYCLE DE VIE CELLULAIRE	106
II.2.1 <i>Les microtubules</i>	106
II.2.2 <i>Le cycle cellulaire</i>	107
II.3 LES AGENTS STABILISANT LES MICROTUBULES	109
II.4 PROPRIETES ANTIMITOTIQUES ET MODE D’ACTION DU (+)-DISCODERMOLIDE	111

PARTIE II : RAPPELS SUR LES SYNTHESSES DU (+)-DISCODERMOLIDE **113**

I. SYNTHESSES TOTALES ACADEMIQUES	113
I.1 CARACTERISTIQUES COMMUNES DES DIFFERENTES SYNTHESSES	113
I.2 SYNTHESE TOTALE DE SCHREIBER – 1996	114
I.3 SYNTHESE TOTALE DE MARSHALL – 1998	116
I.4 SYNTHESE TOTALE DE SMITH – 1999	118
I.4.1 <i>Première et seconde générations</i>	118
I.4.2 <i>Troisième génération</i>	120
I.4.3 <i>Quatrième génération</i>	121
I.5 SYNTHESE TOTALE DE PATERSON – 2000	122
I.5.1 <i>Première génération</i>	122
I.5.2 <i>Seconde génération</i>	124
I.5.3 <i>Troisième génération</i>	125
I.6 SYNTHESE TOTALE DE MYLES – 2003	126
I.7 SYNTHESE TOTALE DE PANEK – 2005	127
I.8 SYNTHESE TOTALE DE BETZER ET ARDISSON – 2007	129
I.9 BILAN – COMPARAISON DES SYNTHESSES TOTALES	131
II. SYNTHESE TOTALE DE NOVARTIS	132
III. APPROCHES SYNTHETIQUES	135
IV. NOUVEAUX DEFIS POUR LE DEVELOPPEMENT D’UN MEDICAMENT : LES ANALOGUES	140
IV.1 ENJEUX	140
IV.2 ETUDES DE RELATION STRUCTURE-ACTIVITE	140
IV.2.1 <i>Principe</i>	140
IV.2.2 <i>Etudes préliminaires de Schreiber et Paterson</i>	141
IV.2.3 <i>Etudes de Gunasekera</i>	141
IV.2.4 <i>Etudes de Curran et Day</i>	142
IV.2.5 <i>Etudes de Smith en collaboration avec Kosan Biosciences</i>	143

PARTIE III : SYNTHÈSE DÉVELOPPÉE POUR LE (+)-DISCODERMOLIDE **145**

I. STRATEGIE DE SYNTHÈSE	145
I.1 OBJECTIFS	145
I.1.1 Étude de la structure du (+)-Discodermolide	145
I.1.2 Nouveaux défis de synthèse	145
I.2 SCHEMA RETROSYNTHETIQUE	146
I.2.1 Principes	146
I.2.2 Rétrosynthèse globale	148
II. APPROCHE SYNTHETIQUE DU (+)-DISCODERMOLIDE	149
II.1 SYNTHÈSE DU PRECURSEUR 296 COMMUN AUX FRAGMENTS C ¹ -C ⁷ ET C ⁹ -C ¹⁴	149
II.1.1 Schéma rétrosynthétique	149
II.1.2 Synthèse du précurseur 296	149
II.2 SYNTHÈSE DU FRAGMENT C ¹ -C ⁷	152
II.2.1 Schéma rétrosynthétique	152
II.2.2 Vers la synthèse du Fragment C ¹ -C ⁷	153
II.2.3 Conclusion et perspectives	157
II.3 SYNTHÈSE DU FRAGMENT C ⁹ -C ¹⁴	158
II.3.1 Schéma rétrosynthétique	158
II.3.2 Synthèse de l'aldéhyde 319	158
II.3.3 Synthèse du Fragment C ⁹ -C ¹⁴	158
II.4 SYNTHÈSE DU FRAGMENT C ¹⁵ -C ²⁴	161
II.4.1 Schéma rétrosynthétique	161
II.4.2 Synthèse de la lactone 333 – Approche benzyloxy	161
II.4.3 Synthèse de la lactone 333 – Approche directe	162
II.4.4 Méthylation diastérosélective de la lactone 333	166
II.4.5 Suite de la synthèse du Fragment C ¹⁵ -C ²⁴	167
II.4.6 Nouvelle approche du Fragment C ¹⁵ -C ²⁴	168
II.4.7 Conclusion et perspectives	170

CONCLUSION ET PERSPECTIVES **171****CONCLUSION GENERALE** **173**

PARTIE EXPERIMENTALE **177**

PARTIE I : GENERALITES **179**

I. CONVENTIONS	179
II. METHODES GENERALES	179
II.1 CONDUITE DES REACTIONS	179
II.2 PURIFICATION DES SOLVANTS ET DES REACTIFS	179
II.3 CHROMATOGRAPHIES	180
II.4 ANALYSES	180
II.4.1 Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire	180
II.4.2 Spectroscopie d'absorption infrarouge	180
II.4.3 Polarimétrie	181
II.4.4 Spectrométrie de masse et analyse élémentaire	181
II.4.5 Point de fusion	181
II.4.6 Dosages HPLC	181

III. MODES OPERATOIRES GENERAUX	181
III.1 DOSAGE D'UNE SOLUTION COMMERCIALE DE <i>N</i> -BUTYLLITHIUM	181
III.2 PREPARATION DU DIISOPROPYLAMIDURE DE LITHIUM (LDA)	181
III.3 REDUCTION DE β -CETOESTERS PAR LE BOROHYDRURE DE SODIUM	182
IV. HYDROGENATION ASYMETRIQUE DE β-CETOESTERS ET DE β-HYDROXYCETONES A L'AIDE DE COMPLEXES CHIRAUX DU RUTHENIUM	182
IV.1 PREPARATION D'UNE SOLUTION D'ACIDE BROMHYDRIQUE DANS DU METHANOL	182
IV.2 PREPARATION DES CATALYSEURS	182
IV.3 REACTIONS D'HYDROGENATION	183
PARTIE II : DESCRIPTION DES PRODUITS	184
<hr/>	
I. INDEX DES PRODUITS SYNTHETISES	184
II. DOLABÉLIDE A	193
III. (+)-DISCODERMOLIDE	259
IV. CATALYSEUR	288
ANNEXE : SYNTHESSES TOTALES DU (+)-DISCODERMOLIDE	289
<hr/>	
I. SYNTHESE TOTALE DE SCHREIBER – 1996	291
II. SYNTHESE TOTALE DE MARSHALL – 1998	292
III. SYNTHESE TOTALE DE SMITH (SECONDE GENERATION) – 2000	293
IV. SYNTHESE TOTALE DE SMITH (TROISIEME GENERATION) – 2003	294
V. SYNTHESE TOTALE DE SMITH (QUATRIEME GENERATION) – 2005	295
VI. SYNTHESE TOTALE DE PATERSON (PREMIERE GENERATION) – 2000	296
VII. SYNTHESE TOTALE DE PATERSON (SECONDE GENERATION) – 2003	297
VIII. SYNTHESE TOTALE DE PATERSON (TROISIEME GENERATION) – 2004	298
IX. SYNTHESE TOTALE DE MYLES – 2003	299
X. SYNTHESE TOTALE DE PANEK – 2005	300
XI. SYNTHESE TOTALE DE BETZER ET ARDISSON – 2007	301
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	303
<hr/>	
PUBLICATIONS	313
<hr/>	

LISTE DES ABREVIATIONS

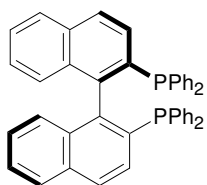
A	Ac	carbéthoxy (acétyle)
	acac	acétylacétonate
	AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile
	ADN	acide désoxyribonucléique
	AL	acide de Lewis
	APTS	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
	Ar	aryle
B	BAIB	[bis(acétoxyiodo)]benzène
	9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
	9-BBN-OMe	<i>B</i> -méthoxy-9-borabicyclo[3.3.1]nonane
	BDPP	2,4-bis(diphénylphosphino)pentane
	BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
	BINOL	2,2'-bis(hydroxy)-1,1'-binaphtyle
	BITIP	catalyseur préparé à partir de BINOL et d' isopropoxyde de titane IV
	Bn	benzyle
	Boc	<i>tert</i> -butoxycarbone
	BOM	benzyloxyméthyle
	Bu	butyle
	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butyle
	<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle (2,2-diméthyléthyle)
	Bz	benzoyle
C	cat.	catalytique
	Cb	<i>N,N</i> -diisopropylcarbamoyle
	CBS	Corey Bakshi Shibata
	CCM	chromatographie sur couche mince
	Ch	chaîne principale
	<i>c</i> Hex	cyclohexyle
	CI ₅₀	concentration inhibitrice à 50 %
	Me-CnrPHOS	1,2-bis(2,4-diméthylphosphétano)benzène
	COD	cycloocta-1,5-diène
	conv.	conversion
	COT	cycloocta-1,3,5-triène
	COSY	Spectroscopie de corrélation (Correlation Spectroscopy)
	Cp	cyclopentadiényle
	CSA	acide camphorsulfonique (camphorsulfonic acid)
D	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
	DCC	dicyclohexylcarbodiimide
	DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
	DDQ	dichlorodicyanobenzoquinone
	DIMS	diisopropylméthylsilyle
	DIOP	2,3- <i>O</i> -isopropylidène-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphénylphosphinobutane)
	DIPA	diisopropylamine
	DIPAMP	bis[(2-méthoxyphényl)phénylphosphino]éthane

	DIPEA	diisopropyléthylamine
	DMAP	diméthylaminopyridine
	DMF	<i>N,N'</i> -diméthylformamide
	DMPU	1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydropyrimidin-2(1 <i>H</i>)-one
	DMS	diméthylsulfure
	DMSO	diméthylsulfoxyde
	DQF	filtre à double quantum (Double Quantum Filter)
	dppf	1,2-bis(diphénylphosphino)ferrocène
E	e.d.	excès diastéréoisomérique
	e.e.	excès énantiomérique
	éq	équivalent
	Et	éthyle
F	F	point de fusion
G	G0	phase de quiescence pour une cellule
	G1	première phase de croissance d'une cellule
	G2	seconde phase de croissance d'une cellule
	GDP	guanosine diphosphate
	GTP	guanosine triphosphate
H	HMDS	hexaméthyledisilylazane
	HMPT	hexaméthylphosphotriamide
	HPLC	chromatographie liquide haute performance (High Performance Liquid Chromatography)
	HMBC	corrélation proton-carbone à plus d'une liaison (Heteronuclear Multiple Bond Connectivity)
	HMG-CoA	3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A
	HOBt	1-hydroxybenzotriazole
	HRFABMS	spectrométrie de masse haute résolution (High Resolution Fast Atom Bombardment Mass Spectroscopy)
	HWE	réaction de Horner-Wadsworth-Emmons
I	IBX	1-hydroxy-1,2-benzodioxol-3-one
	IC	ionisation chimique
	IE	impact électronique
	Im	imidazole
	Ipc	isopinocamphéyle
	IR	infrarouge
L	L*	ligand chiral
	LDBB	4,4'-di- <i>tert</i> -butylbiphénylure de lithium
	LDA	diisopropylamidure de lithium (Lithium Diisopropyl Amide)
	Litt.	littérature
M	M	phase de division cellulaire (mitose)
	M	masse molaire
	M	mol.L ⁻¹
	<i>m</i> -CPBA	acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque

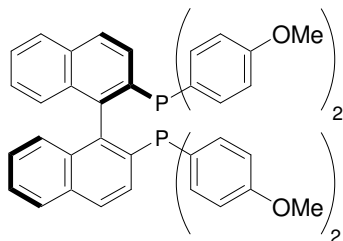
	Me	méthyle
	Me-DuPHOS	1,2-bis-2,5-diméthyl(phospholano)benzène
	MEM	2-méthoxyéthoxyméthyle
	MeO-BIPHEP	6,6'-bis(méthoxy)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-biphényle
	Mes	mésityle (2,4,6-triméthylphényle)
	MMPP	Monoperoxyphthalate de magnésium
	MOM	méthoxyméthyle
	[Mo]	catalyseur à base de molybdène
	Ms	méthanesulfonyle (mésyle)
N	NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
	NMO	<i>N</i> -oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
	NOESY	Spectroscopie par effet nucléaire Overhauser (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy)
P	PCC	chlorochromate de pyridinium
	PDC	dichromate de pyridinium
	Pd/C	palladium sur charbon
	Ph	phényle
	Piv	pivaloyle
	PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
	PMP	<i>para</i> -méthoxyphényle
	P*P	diphosphine chirale
	ppm	partie par million
	PPTS	<i>p</i> -toluènesulfonate de pyridinium (pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate)
	<i>i</i> -Pr	isopropyle (2-méthyléthyle)
	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -propyle
	pyr	pyridine
R	RCM	métathèse par fermeture de cycle (Ring Closing Metathesis)
	r.d.	rapport diastéréoisomérique
	Rdt	rendement
	Red-Al	bis(2-méthoxyéthoxy)aluminohydrure de sodium
	Rf	rapport frontal
	RMN	résonance magnétique nucléaire
	[Ru*]	catalyseur chiral à base de ruthénium
S	S	phase de réplication de l'ADN
	SEGPPOS [®]	5,5'-bis(diphénylphosphino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxole
	SYNPPOS [®]	6,6'-bis(diphénylphosphino)-2,2',3,3'-tétrahydro-5,5'-bi-1,4-benzodioxane
T	t.a.	température ambiante
	TBAF	fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
	TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
	TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
	TEMPO	radical 2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyloxy
	TES	triéthylsilyle
	Tf	trifluorométhanesulfonyle (triflyle)
	TFA	acide trifluoroacétique

THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylsilyle
TMEDA	tétraméthylènediamine
TMP	tétraméthylpipéridine
TMS	triméthylsilyle
tof	turn over frequency
tolBINAP	2,2'-bis(ditolylphosphino)-1,1'-binaphtyle
ton	turn over number
TPAP	perruthénate de tétra- <i>n</i> -propylammonium
Tr	triphénylméthane (trityle)
Ts	<i>para</i> -toluènesulfonyle (tosyle)
U	UV
	ultraviolet
1D	à une dimension
2D	à deux dimensions
18-Cr-6	1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadécane
)))	ultrasons

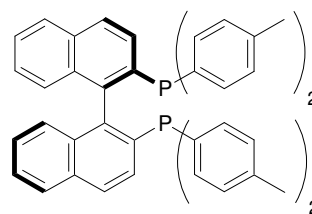
STRUCTURE DES LIGANDS CITES



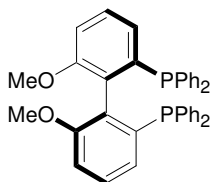
(R)-BINAP



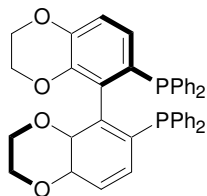
(R)-p-MeO-BINAP



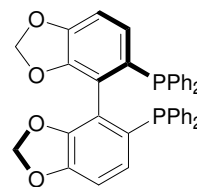
(R)-TolBINAP



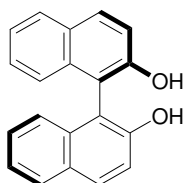
(R)-MeO-BIPHEP



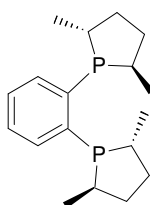
(R)-SYNPHOS®



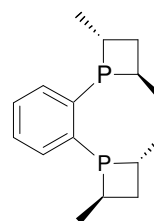
(R)-SEGPHOS®



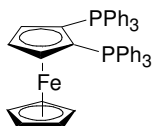
(R)-BINOL



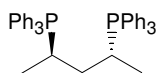
(R,R)-Me-DUPHOS



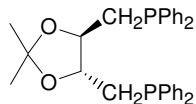
(R,R)-Me-CnrPHOS



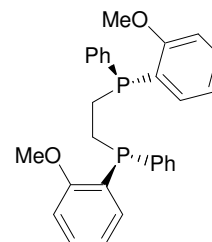
dppe



(R,R)-BDPP



(R,R)-DIOP



(R,R)-DIPAMP

INTRODUCTION GENERALE

La classification périodique comporte aujourd'hui plus d'une centaine d'éléments, dont 92 sont naturels, du plus léger, l'hydrogène, au plus lourd, l'uranium.

Parmi cette grande diversité, la nature en a retenu un nombre très restreint pour élaborer les molécules qui interviennent dans la structure et le fonctionnement des êtres vivants. L'élément de base est le carbone qui constitue le squelette de toute molécule naturelle. Du fait de sa structure électronique et de son électronégativité, c'est le seul élément capable de former des enchaînements avec lui-même par liaison covalente pour conduire à de très grandes structures moléculaires stables. Atome tétravalent, le carbone peut engendrer des structures aussi bien bi- que tridimensionnelles, ces dernières pouvant même être chirales, c'est-à-dire non superposables à leur image dans un miroir plan. L'autre élément de base est l'hydrogène qui permet de compléter les valences libres du carbone. Outre ces deux éléments, quatre « hétéroéléments »^[1] interviennent dans la structure des molécules naturelles : l'oxygène, l'azote et, dans une moindre mesure, le phosphore et le soufre.

En jouant habilement sur ces six éléments, et grâce aux possibilités géométriques offertes par le carbone, la nature a ainsi pu donner naissance à une quantité apparemment illimitée de molécules de structures originales et variées (Schéma 1)^[2].

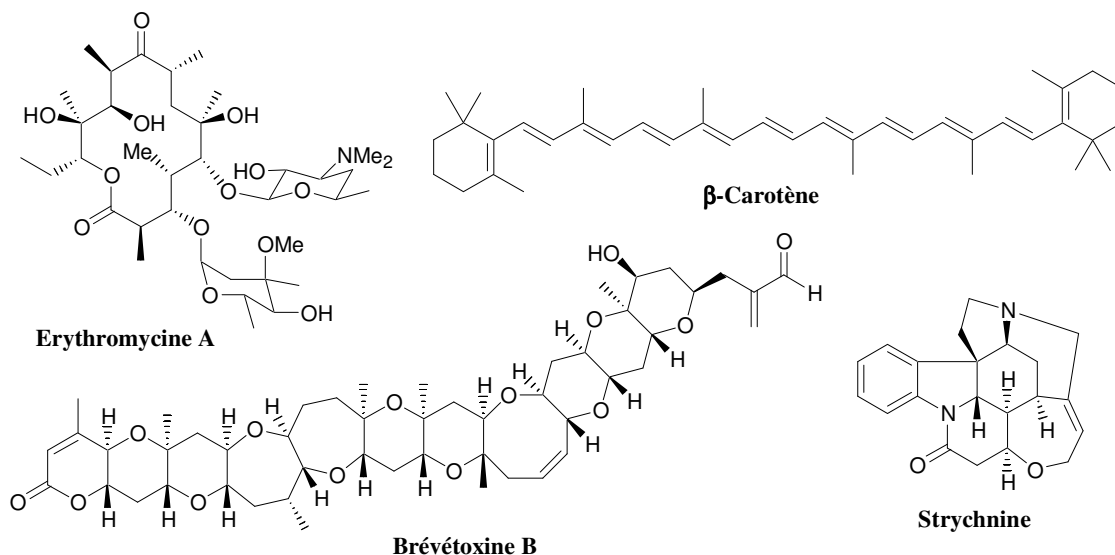


Schéma 1. Quatre exemples de la diversité et de l'originalité moléculaire dont témoigne la nature.

Plus qu'un simple architecte, la nature est un artiste complet, dont la prouesse réside aussi dans la capacité à engendrer la complexité grâce à des outils chimiques extrêmement simples et en nombre très limité.

Ce réservoir que constituent les molécules naturelles est utilisé depuis bien longtemps par les chimistes pour les propriétés souvent exceptionnelles que possèdent ces molécules, dans des domaines comme la chimie pharmaceutique ou la cosmétique. Cependant, le chimiste organicien est souvent amené à synthétiser ces molécules ou à en inventer d'autres,

[1] Le carbone et l'hydrogène constituent la base de la chimie organique, puisque celle-ci étudie par définition les molécules comportant des liaisons carbone-hydrogène. Les autres éléments intervenant en chimie organique, et donc dans la chimie des substances naturelles, sont appelés « hétéroéléments ».

[2] P. Atkins, *Le parfum de la fraise*, Dunod, Paris, 2005.

pour pallier un problème d'approvisionnement depuis le milieu naturel, pour développer des analogues structuraux, ou par simple défi.

Depuis les premières préparations de molécules organiques au milieu du dix-neuvième siècle, la synthèse organique a fait des progrès fulgurants en moins de deux siècles, et les molécules synthétisées sont de plus en plus complexes^[3,4]. La synthèse organique est devenue un art, art de copier la nature mais aussi de s'ingénier à rivaliser avec elle, tant au niveau des structures élaborées qu'au niveau des méthodes employées^[4]. Cela demande de la part du chimiste qui la pratique d'incontestables qualités de manipulateur, mais aussi de l'imagination, de la patience et de la persévérance.

Parmi les métabolites primaires et secondaires que produit la nature, on trouve une famille très importante pour ses propriétés biologiques, les polypropionates qui comportent une ou plusieurs chaînes linéaires présentant une alternance de substituants méthyles et hydroxyles (Schéma 2).

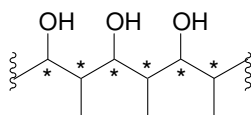


Schéma 2. Motif polypropionate.

L'érythromycine A, antibiotique important, présenté sur le Schéma 1, en est un exemple notable. Très simples structurellement, ces motifs sont également biosynthétisés selon des méthodes très simples. Ces structures constituent pourtant un véritable défi synthétique pour le chimiste organicien, en particulier pour le contrôle des stéréochimies relatives et absolues de ces motifs.

Nous verrons donc dans un premier temps comment la nature élabore ce type de molécules. Nous présenterons ensuite une méthode simple et flexible permettant de construire à volonté toute sorte de motifs polypropionates, méthode mettant en jeu des réactions d'hydrogénation asymétrique à l'aide de complexes chiraux de ruthénium développées au laboratoire.

Dans un second temps, nous détaillerons ces méthodes et les perspectives qu'elles ouvrent par l'intermédiaire de la synthèse de deux molécules cytotoxiques, successivement le Dolabélide A et le (+)-Discodermolide.

[3] (a) E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, **1989**. (b) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996**. (c) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Classics in Total Synthesis II*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.

[4] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 44-122.

CHAPITRE 1 : BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

I. MOLECULES NATURELLES AVEC DES MOTIFS POLYPROPIONATES

I.1 ORIGINE ET DIVERSITE

On désigne par le terme « polycétide^[5] » les molécules naturelles issues de la polycondensation d'unités acétyle ou propionyle. Les polycétides représentent une famille très diverse de produits naturels possédant une très large gamme d'activités biologiques et de propriétés pharmacologiques.

Certains polycétides possèdent des motifs constitués d'une chaîne carbonée linéaire portant alternativement des substituants méthyles et hydroxyles (Schéma 3). Ce type de motif est appelé polypropionate car il est formellement issu de la condensation de molécules d'acide propanoïque.

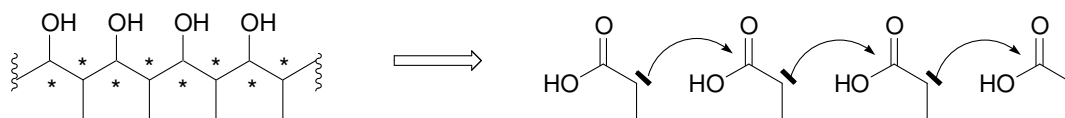


Schéma 3. Motif polypropionate.

De la même manière, certains polycétides possèdent des motifs constitués d'une chaîne carbonée linéaire portant des substituants hydroxyles un carbone sur deux (Schéma 4). Ce type de motif est appelé polyacétate car il est formellement issu de la condensation de molécules d'acide acétique.



Schéma 4. Motif polyacétate.

Une même molécule peut posséder simultanément des motifs polypropionates et polyacétates. Dans la suite, pour alléger la nomenclature, des « polypropionates » désigneront des polycétides qui possèdent des motifs polypropionates et/ou polyacétates.

Ce type de molécules est produit par des organismes très variés, principalement des bactéries ou des organismes marins, mais aussi par des champignons ou des végétaux. Le Schéma 5 présente quelques exemples de polypropionates.

[5] Faute d'équivalent français pour le terme anglais « polyketide », nous nous contenterons de la transcription proposée qui à défaut d'être reconnue a le mérite d'être claire et sans ambiguïté.

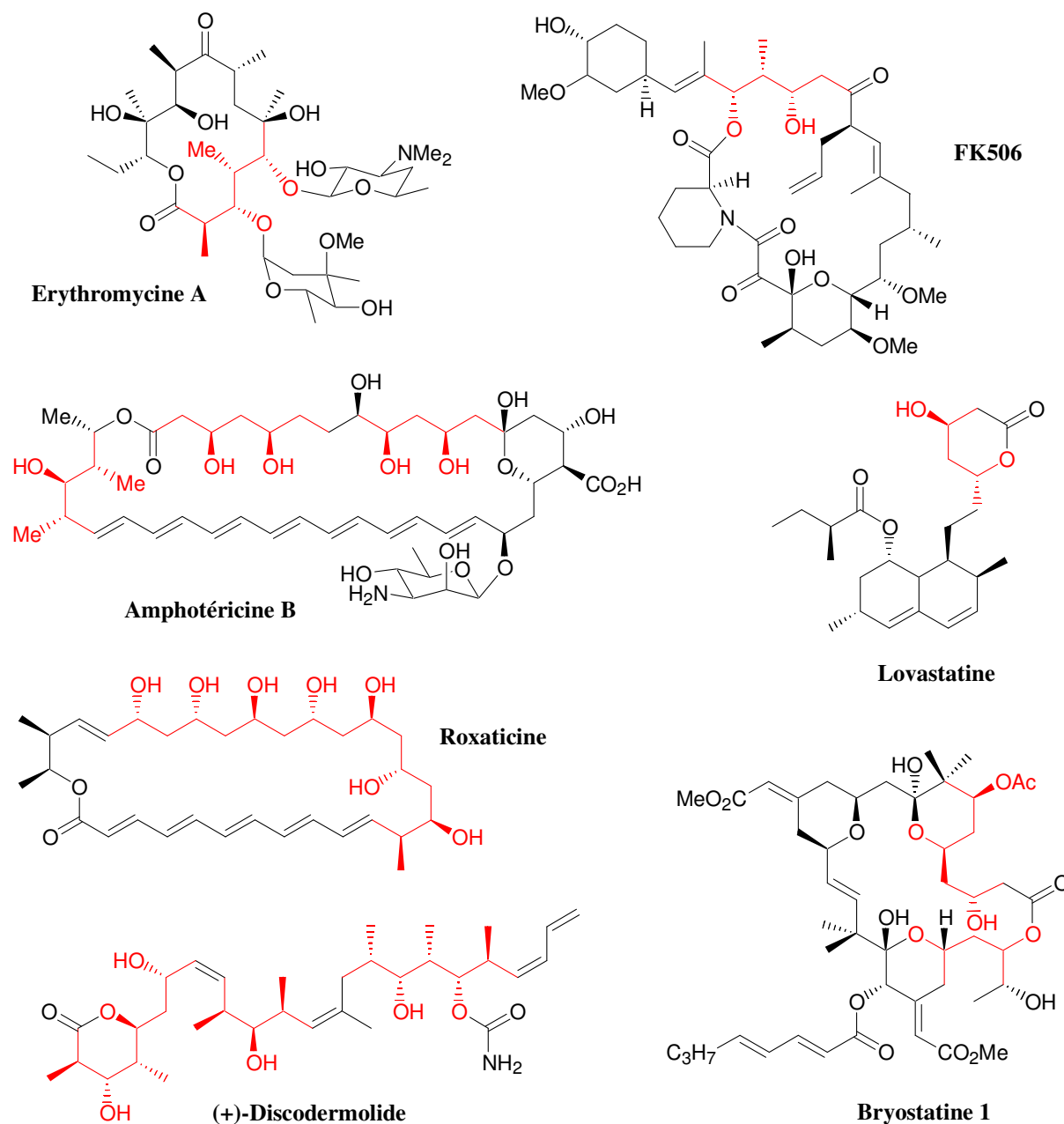


Schéma 5. Exemples de polypropionates.

L'Erythromycine A est une molécule aux propriétés antibiotiques issue de *Streptomyces erythreus*. Le FK506, lui aussi produit par une bactérie, *Streptomyces tsukubaensis*, a des propriétés immunosuppressives, alors que l'Amphotéricine B, extrait de *Streptomyces nodosus*, est un antimycotique puissant. La Roxaticine, de structure très proche de l'Amphotéricine B est un antibiotique produit par *Streptomyces X-14994*.

La Lovastatine, utilisée pour ses propriétés hypocholestérolémiantes est produite par un champignon, *Aspergillus terreus*.

Enfin, la Bryostatine 1 et le (+)-Discodermolide, tous deux cytotoxiques, sont issus du milieu marin, d'une mousse sous-marine (*Bugula neritina*) pour la première, et d'une éponge de mer (*Discodermia dissoluta*) pour la seconde.

I.2 BIOSYNTHESE DES POLYPROPIONATES^[6,7]

I.2.1 Métabolisme primaire et secondaire

Tous les organismes vivants ont besoin de produire ou transformer des molécules pour assurer leur croissance, permettre leur survie et pouvoir se reproduire. L'ensemble des transformations moléculaires et des transferts d'énergie associés ayant lieu au sein d'un organisme vivant est appelé métabolisme. On distingue généralement deux types de métabolismes dont les limites respectives sont relativement vagues.

Le métabolisme primaire comprend l'ensemble des processus universels et communs à tous les êtres vivants et permettant la synthèse des protéines, des glucides, des lipides et des acides nucléiques présents chez tous les organismes vivants. Par opposition au métabolisme primaire, on appelle métabolisme secondaire un ensemble de processus chimiques spécifiques à certaines espèces animales ou végétales. Hormis les molécules simples issues du métabolisme primaire, toutes les molécules produites par des organismes vivants sont issues du métabolisme secondaire. Parmi celles-ci, certaines ont un rôle bien connu, comme les phéromones, les poisons ou les colorants, mais beaucoup n'ont pas de rôle identifié à ce jour.

I.2.2 Le métabolisme de l' « acétyl-S-CoA »

Le tour de force de la nature réside dans sa capacité à produire une quantité apparemment sans limites de molécules complexes et structurellement très diverses grâce à un nombre très restreint de réactions chimiques, environ une dizaine, et à partir de quelques molécules de base extrêmement simples produites par le métabolisme primaire.

Dans toute la suite, nous allons nous intéresser uniquement aux processus issus de l'acétyl-S-Coenzyme A^[8] (acétyl-S-CoA) et aux quelques réactions permettant d'élaborer les motifs polypropionates et polyacétates.

L'acétyl-S-CoA est issu de la décarboxylation de l'acide pyruvique, lui-même produit de la dégradation du glucose selon une séquence de réactions chimiques appelée glycolyse (Schéma 6).

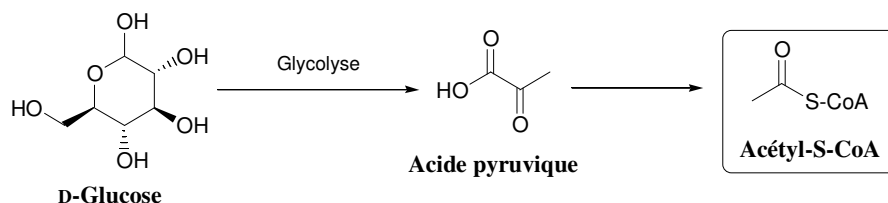
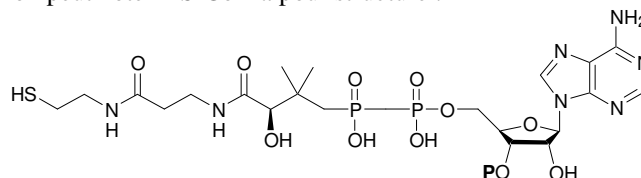


Schéma 6. Synthèse de l'acétyl-S-CoA à partir du glucose.

[6] P. M. Dewick, *Medicinal Natural Products*, John Wiley & Sons, Chichester, **2002**.

[7] J. Mann, *Chemical Aspects of Biosynthesis*, Oxford university Press, Oxford, **1994**.

[8] Le Coenzyme A, que l'on peut noter HS-CoA a pour structure :



Le métabolisme extrêmement riche de l'acétyl-S-CoA est représenté très succinctement sur le Schéma 7. La première étape est la carboxylation de l'acétyl-S-CoA qui conduit au malonyl-S-CoA. Celui-ci réagit alors sur une molécule d'acétyl-S-CoA pour donner le composé de condensation **1**. Formellement, il s'agit d'une condensation de type Claisen de l'acide acétique sur lui-même, l'étape de carboxylation permettant de rendre plus réactive la position en α de la fonction thioester.

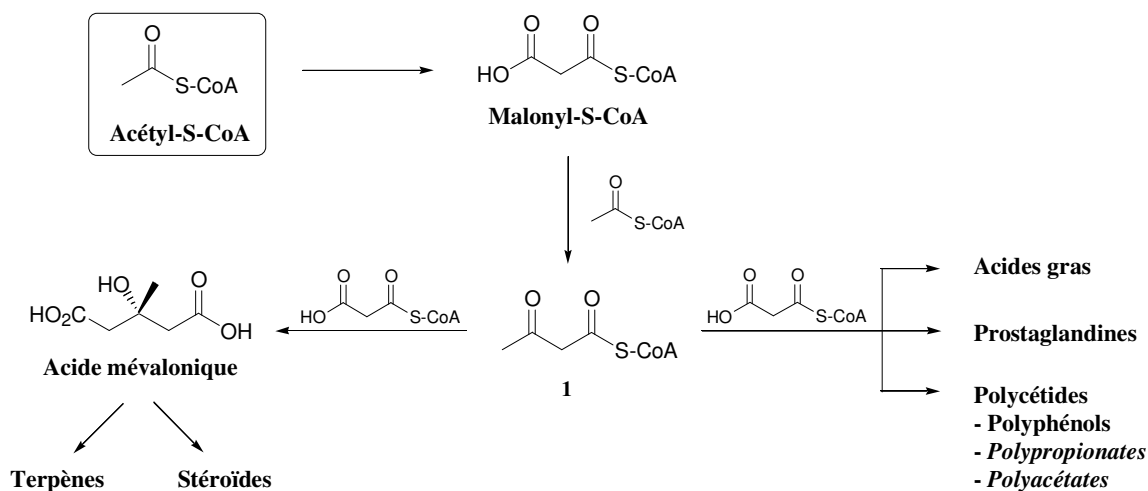


Schéma 7. Métabolisme simplifié de l'acétyl-S-CoA.

A partir du composé **1**, deux options sont possibles. La première consiste en l'aldolisation entre **1** et le malonyl-S-CoA qui conduit à l'acide mévalonique, point de départ de la biosynthèse des terpènes et des stéroïdes (Schéma 7). L'autre possibilité est une nouvelle condensation avec le malonyl-S-CoA qui permet d'allonger la chaîne carbonée du côté de la fonction thioester de **1**. Cette voie conduit entre autres aux acides gras, aux prostaglandines et aux polycétides dont font partie les polypropionates et les polyacétates (Schéma 7).

1.2.3 Les réactions mises en jeu^[9]

- Pour une chaîne polyacétate

Par des condensations de Claisen successives avec le malonyl-S-CoA, il est possible d'allonger la chaîne amorcée par le composé **1** pour donner naissance aux polycétides (Schéma 8).

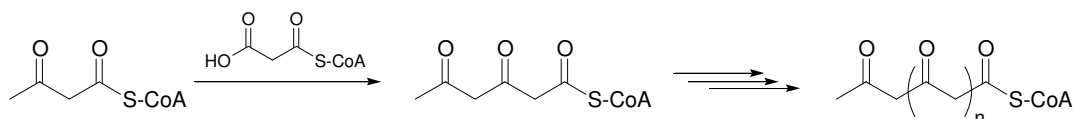


Schéma 8. Allongement de chaîne par condensation de Claisen.

[9] J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380-416.

Cependant, la réduction par une enzyme adaptée de la cétone en β de la fonction thioester avant une condensation de Claisen permet d'introduire les groupements hydroxyles (Schéma 9).

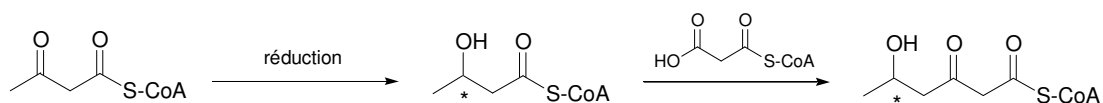


Schéma 9. Allongement de la chaîne par condensation de Claisen après réduction de la cétone en β du thioester.

En répétant cette succession de réactions autant de fois que nécessaire, il est ainsi possible d'obtenir des chaînes polyacétates. La réduction complète à l'aide d'enzymes adaptées de la cétone en alcène ou même en alcane est également possible conduisant à des structures plus élaborées comme le montre l'exemple de la Zéaralénone^[6] (Schéma 10).

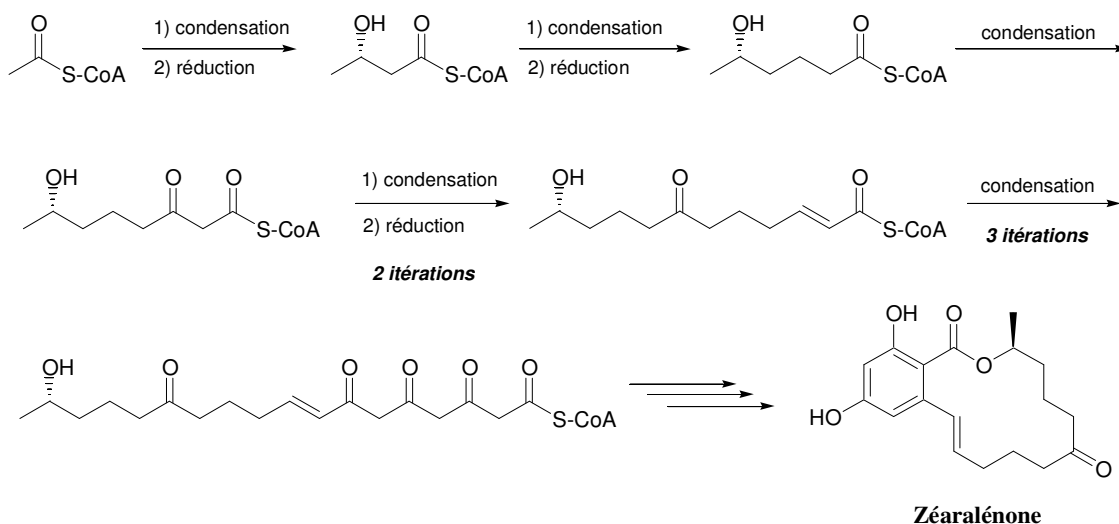


Schéma 10. Biosynthèse de la Zéaralénone.

- Pour une chaîne polypropionate

Pour une chaîne polypropionate, le problème plus complexe en apparence est résolu tout aussi simplement par la nature. La principale méthode consiste à réaliser les condensations de Claisen à l'aide du méthylmalonyl-S-CoA issu du propionyl-S-CoA. Pour le reste, les fonctions cétones introduites sont réduites ou non de façon adéquate pour conduire aux structures visées (Schéma 11).

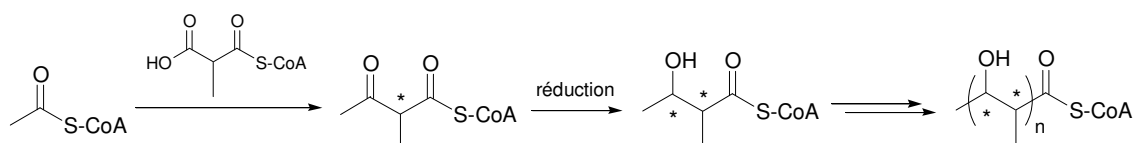




Schéma 11. Synthèse d'une chaîne polypropionate.

I.2.4 Origine biosynthétique d'un métabolite secondaire

La détermination exacte de toutes les étapes de la biosynthèse d'une molécule naturelle est relativement longue et complexe. Elle nécessite en particulier l'utilisation de marqueurs isotopiques placés sur des précurseurs simples administrés à l'organisme qui produit le métabolite étudié. Cette étude sort du cadre de ce travail et ne sera pas détaillée ici^[7]. Il est également souvent possible de formuler des hypothèses quant aux étapes de la biosynthèse d'une molécule en étudiant la structure de cette dernière.

Une nomenclature biosynthétique précise^[10,11] permet de représenter, sur la formule topologique de la molécule étudiée, l'origine de ses différents atomes constitutifs. Nous nous contenterons ici de donner et d'illustrer la nomenclature associée aux deux précurseurs que nous avons vus précédemment : l'acétyl-S-CoA et le propionyl-S-CoA.

- Deux atomes issus d'une unité acétyl-S-CoA sont représentés par le symbole suivant : . Le rond indique le carbone fonctionnel du thioester.
- Deux atomes issus d'une unité propionyl-S-CoA sont représentés par le symbole suivant : . Le rond indique le carbone fonctionnel du thioester.

Si on reprend l'exemple de la Zéaralénone étudiée plus haut, on constate que la molécule contient 18 atomes de carbones issus de 9 unités acétyl-S-CoA. La représentation biosynthétique de la molécule est alors la suivante :

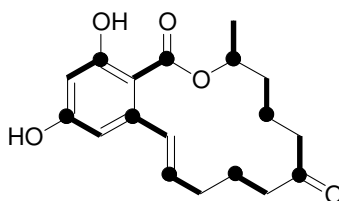


Schéma 12. Représentation biosynthétique de la Zéaralénone.

Il est également possible de rencontrer des molécules élaborées à partir de plusieurs précurseurs utilisés en alternance, comme le montre l'exemple de l'Amphotéricine B (Schéma 13). Celle-ci est constituée de 16 unités acétyl-S-CoA et de 3 unités propionyl-S-CoA^[11].

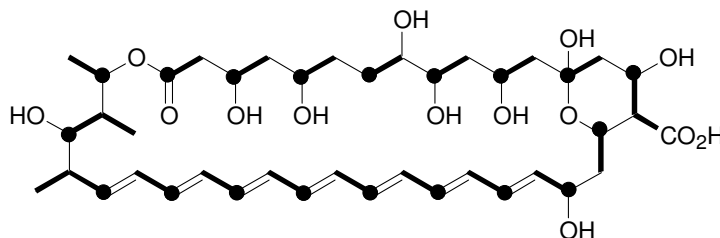


Schéma 13. Représentation biosynthétique de la partie aglycone de l'Amphotéricine B.

[10] B. J. Rawlings, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, 18, 190-227.

[11] B. J. Rawlings, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, 18, 231-281.

I.3 ROLE PHARMACEUTIQUE – NECESSITE DE LA SYNTHESE

Les exemples de polypropionates présentés sur le Schéma 5 sont tout à fait représentatifs du potentiel pharmaceutique considérable de cette grande famille de molécules.

Nous venons de voir avec quelle simplicité et quelle efficacité la nature produit ces molécules, mais dans certaines situations il peut être nécessaire de faire appel à la synthèse chimique pour fabriquer les polypropionates. En effet, l'extraction depuis le milieu naturel n'est pas toujours facile et les quantités obtenues sont parfois très insuffisantes par rapport aux besoins de l'industrie pharmaceutique. C'est le cas en particulier des molécules issues d'organismes marins.

D'autre part, les molécules naturelles ne sont pas toujours directement utilisables comme médicaments. Certaines, comme les molécules cytotoxiques se révèlent souvent beaucoup trop toxiques pour l'organisme. D'autres, comme les antibiotiques deviennent assez rapidement inefficaces à cause de la résistance que développent les bactéries. Dans ces cas la synthèse totale peut apporter une réponse adaptée permettant la préparation d'analogues structuraux dont l'activité sera meilleure et les effets secondaires moindres par rapport aux molécules naturelles.

II. HYDROGENATION ASYMETRIQUE PAR DES COMPLEXES CHIRAUX DE RUTHENIUM

L'hydrogénation asymétrique d'oléfines ou de cétones prochirales au moyen de complexes organométalliques optiquement actifs s'est révélée être une méthode de choix pour la création de centres stéréogènes tertiaires avec d'excellentes stéréosélectivités, tant au niveau académique qu'au niveau industriel en chimie pharmaceutique, en cosmétique ou dans l'agrochimie^[12]. En 2001, le prix Nobel de Chimie décerné à Sharpless, Noyori et Knowles pour leur travaux dans le domaine de la catalyse asymétrique a ainsi récompensé ces deux derniers chercheurs pour leur contribution au développement de l'hydrogénation asymétrique^[13,14].

II.1 INTRODUCTION

Les premières réactions d'hydrogénation catalytique en milieu homogène ont été réalisées dans les années 1960. L'hydrogénation d'oléfines a été décrite en 1961 par Halpern, Harrod et James en utilisant le trichlorure de ruthénium comme catalyseur^[15], et par Wilkinson en 1965 avec le complexe $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ ^[16].

Les premières études d'hydrogénation asymétrique en phase homogène ont été simultanément et indépendamment initiées, dans le cadre de la réduction d'alcènes prochiraux, par Horner^[17] et Knowles^[18]. Ils ont modifié le catalyseur achiral de Wilkinson en remplaçant la triphénylphosphine par une phosphine tertiaire chirale monodentate portant la chiralité sur l'atome de phosphore et ont ainsi obtenu des excès énantiomériques compris entre 3 et 15 %. Ces excès, certes modestes, ont néanmoins ouvert la porte au développement de catalyseurs chiraux du rhodium (I).

Une innovation notable a été apportée par Kagan^[19] en 1971, qui a démontré qu'un ligand bidentate portant la chiralité sur la chaîne carbonée pouvait être utilisé avec succès dans l'hydrogénation asymétrique de déhydroaminoacides catalysée par des complexes de rhodium. Le ligand DIOP (Schéma 14) de symétrie C_2 dérivé de l'acide tartrique a permis d'obtenir la phénylalanine avec un excès énantiomérique de 80 %.

[12] Revues : (a) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New-York, **1994**, pp. 1-93. (b) J.-P. Genêt in *Reductions in Organic Synthesis* (Ed. : A. F. Abdel-Magid), ACS Symposium Series 641, American Chemical Society, Washington DC, **1996**, pp. 31-51. (c) T. Ohkuma, M. Kitamura, R. Noyori in *Catalytic Asymmetric Synthesis 2nd edition* (Ed. : I. Ojima), Wiley, New York, **2000**, pp. 1-110. (d) J.-P. Genêt, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 908-918.

[13] W. S. Knowles, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998-2007.

[14] R. Noyori, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022.

[15] J. Halpern, J. F. Harrod, B. R. James, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 753-754.

[16] J. F. Young, J. A. Osborn, F. H. Jardine, G. Wilkinson, *Chem. Commun.* **1965**, 131-132.

[17] L. Horner, H. Siegel, H. Buthe, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 942-948.

[18] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun.* **1968**, 1445-1446.

[19] (a) T. P. Dang, H. B. Kagan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481-482. (b) H. B. Kagan, T. P. Dang *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429-6433.

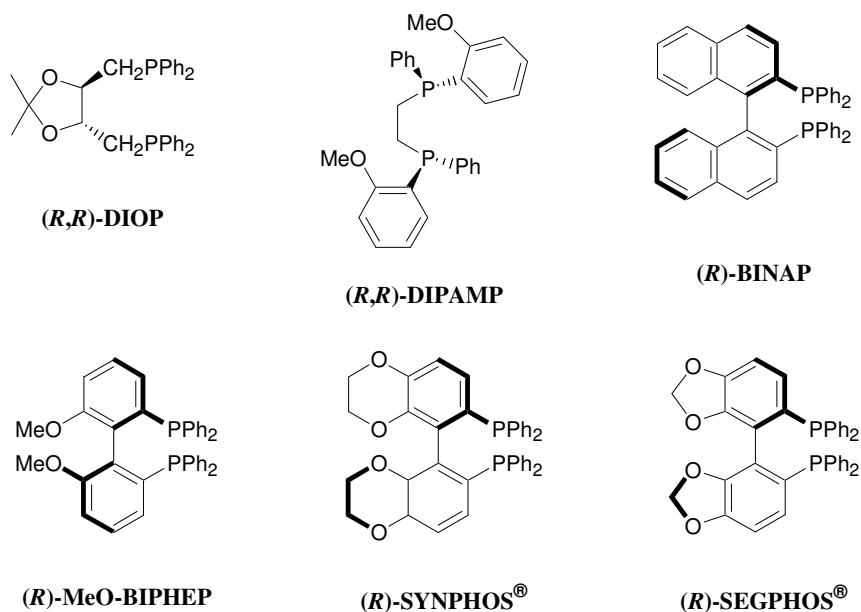


Schéma 14. Exemples de diphosphines chirales.

Cette technologie a ensuite connu un essor considérable, y compris à l'échelle industrielle. La société Monsanto a développé, en collaboration avec Knowles, un procédé de synthèse de la L-DOPA^[20], un médicament servant dans le traitement de la maladie de Parkinson. L'étape-clé de la synthèse est l'hydrogénation asymétrique catalysée par un complexe rhodium-(*R,R*)-DIPAMP^[21] (Schéma 15).

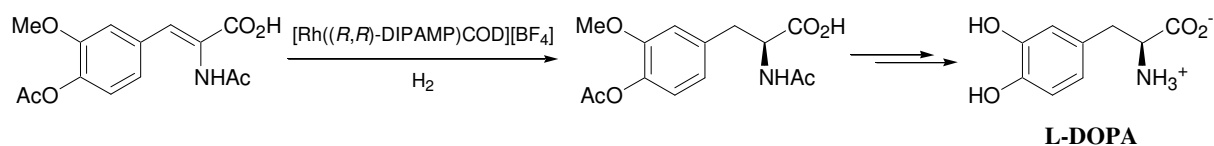


Schéma 15. Synthèse de la L-DOPA par Monsanto par hydrogénation asymétrique à l'aide d'un complexe chiral de rhodium.

A la fin des années 1970, Noyori a synthétisé le premier ligand possédant un motif biaryle chiral par atropoisomérisation, appelé BINAP^[14] (Schéma 14). Ce ligand, d'abord utilisé pour la synthèse d'acides aminés, a ensuite eu de multiples applications en catalyse asymétrique. Par la suite, des centaines de ligands chiraux ont été préparés dont la majeure partie possède un motif biaryle à l'instar du BINAP. Le Schéma 14 présente quelques exemples de diphosphines chirales^[22].

Pendant une vingtaine d'années, les catalyseurs chiraux du rhodium associés à des diphosphines chirales ont largement dominé la catalyse homogène asymétrique. Plus récemment, l'emploi de monophosphines chirales a permis d'obtenir d'excellentes énantiosélectivités, en particulier pour l'hydrogénation d' α -déhydroaminoacides. Le Schéma 16 présente quelques exemples de monophosphines chirales^[23].

[20] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, Brevet Américain US 4005127, 1977.

[21] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, D. J. Weinkauff *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567-2568.

[22] W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029-3069.

[23] Revues : (a) F. Lacasse, H. B. Kagan, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 7183-7194. (b) T. Jerphagnon, J.-L. Renaud, C. Bruneau, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2101-2111.

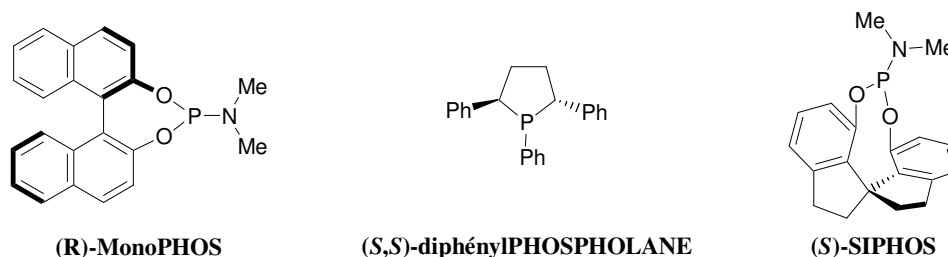


Schéma 16. Exemples de monophosphines chirales.

II.2 SYNTHÈSE DE COMPLEXES CHIRAUX DE RUTHENIUM

Le premier catalyseur chiral de ruthénium(II), $[\text{Ru}_2(\text{DIOP})_3\text{Cl}_4]$, a été découvert en 1975 par l'équipe de James^[24]. Sa préparation fait intervenir le précurseur $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ et un excès de la diphosphine chirale DIOP. Ce complexe a permis d'hydrogéner l'acide α -acétamidoacrylique pour donner la (*S*)-*N*-acétylalanine avec un excès énantiomérique de 60 %.

En 1985, Ikariya et Saburi ont décrit la synthèse du premier complexe de ruthénium (II) avec le BINAP comme diphosphine chirale^[25]. Le polymère $[\text{RuCl}_2(\text{COD})]_n$ porté au reflux du toluène en présence de triéthylamine et de (*R*)-BINAP conduit à un complexe dinucléaire de ruthénium. La formule initialement postulée était $[\text{RuCl}_2(\text{BINAP})]_2(\text{NEt}_3)^{[25a,26]}$. Il s'agit en fait d'un complexe dinucléaire anionique de formule $[\{\text{RuCl}(\text{BINAP})\}_2(\mu\text{-Cl})_3]^- [\text{NH}_2\text{Et}_2]^+$. La structure exacte d'un complexe analogue avec le *p*-MeO-BINAP a pu être déterminée en 1996^[27] par Mashima et Takaya par diffraction des rayons X (Schéma 17).

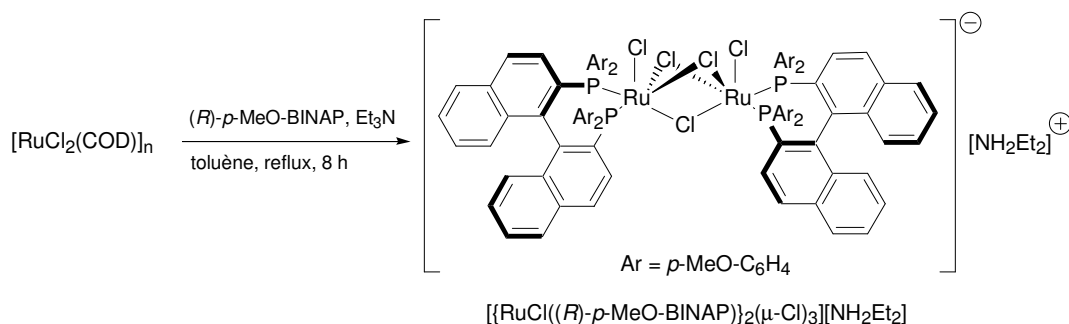


Schéma 17. Détermination de la structure du complexe de ruthénium d'Ikariya et Saburi.

En 2000, une méthode de préparation simplifiée de ce type de complexe a été décrite par Mashima à partir d'un dimère commercial $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-arène})]_2$, de deux équivalents de diphosphine chirale et d'un excès de chlorhydrate de dialkylammonium^[28]. Ce catalyseur est maintenant largement désigné sous le nom de *complexe d'Ikariya-Mashima* (Schéma 18).

[24] B. R. James, D. K. W. Wang, R. F. Voigt, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 574-575.

[25] (a) T. Ikariya, Y. Ishii, H. Kawano, T. Arai, M. Saburi, S. Yoshikawa, S. Akatugawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 922-924. (b) T. Ikariya, Y. Ishii, H. Kawano, M. Saburi, S. Yoshikawa, Y. Uchida, H. Kumobayashi, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1989**, 1571-1575.

[26] (a) R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856-5858. (b) L. Shao, T. Seki, H. Kawano, M. Saburi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7699-7702.

[27] T. Ohta, Y. Tonomura, K. Nazaki, H. Takaya, K. Mashima *Organometallics* **1996**, *19*, 1521-1523.

[28] K. Mashima, T. Nakamura, Y. Matsuo, K. Tani, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *607*, 51-56.

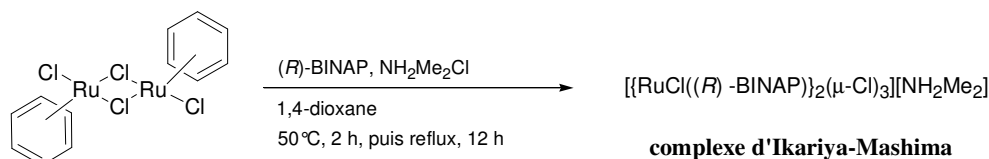


Schéma 18. Synthèse simplifiée du complexe d'Ikariya-Mashima avec le (*R*)-BINAP comme ligand chiral.

Le complexe d'Ikariya-Mashima a notamment été utilisé pour la préparation du premier complexe mononucléaire de ruthénium, $[\text{Ru}((S)\text{-BINAP})(\eta^3\text{-OAc})_2]$, synthétisé par Noyori en 1986 (Schéma 19)^[29]. Une étude par diffraction des rayons X de ce complexe a révélé une structure mononucléaire hexacoordinée pseudo-octaédrique^[30]. Après traitement par deux équivalents d'hydracide (HBr ou HCl) ce complexe conduit à un dihalogénure de ruthénium de formule empirique « $[\text{Ru}(\text{BINAP})\text{X}_2]$ » dont la structure trinuécléaire cationique a été déterminée par rayons X et RMN ^{31}P par Takaya^[31] en 1991 (Schéma 19).

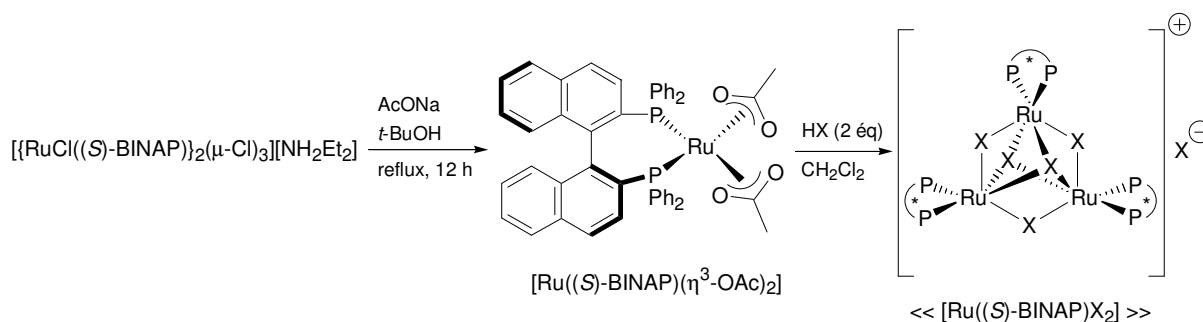


Schéma 19. Synthèse du premier complexe mononucléaire de ruthénium par Noyori.

Par la suite, Noyori a décrit une nouvelle préparation du diacétate de ruthénium précédent à partir d'un précurseur achiral $[\text{RuX}_2(\eta^6\text{-arène})]_2$ ^[32]. La méthode est plus douce et beaucoup plus rapide. En effet, le complexe intermédiaire obtenu par réaction avec le (*S*)-BINAP à 100°C dans le DMF en 10 minutes n'est pas isolé mais traité directement par l'acétate de sodium pour conduire au complexe $[\text{Ru}((S)\text{-BINAP})(\eta^3\text{-OAc})_2]$ (Schéma 20).

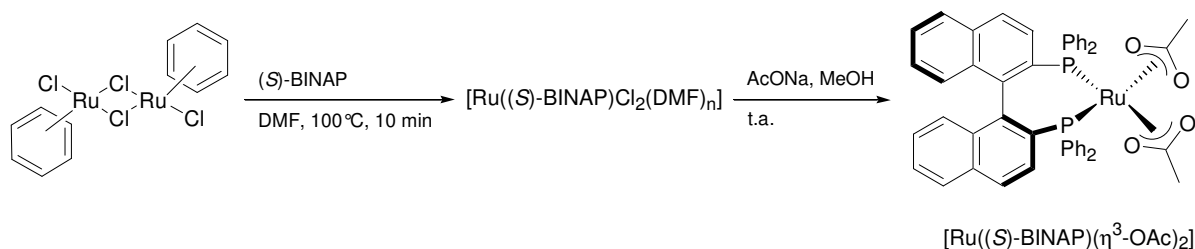


Schéma 20. Amélioration de la synthèse du complexe $[\text{Ru}((R)\text{-BINAP})(\eta^3\text{-OAc})_2]$ de Noyori.

[29] R. Noyori, M. Ohta, Y. Hsiao, M. Kitamura, T. Ohta, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7117-7119.

[30] T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *Inorg. Chem.* **1988**, 566-569.

[31] K. Mashima, T. Hino, H. Takaya, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3101-3104.

[32] (a) M. Kitamura, M. Tokunaga, T. Ohkuma, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4163-4166. (b) M. Kitamura, M. Tokunaga, R. Noyori *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4053-4054.

Le complexe $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-benzène})]_2$, en présence d'une diphosphine chirale de type BINAP, conduit dans un mélange éthanol/benzène à des complexes cationiques $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-benzène})(\text{P}^*\text{P})]^+$ actifs en hydrogénation asymétrique (Schéma 21)^[33].

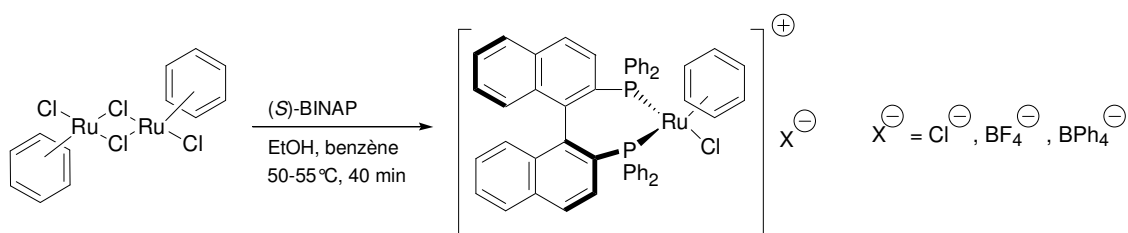


Schéma 21. Synthèse de complexes chiraux cationiques $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-arène})(\text{P}^*\text{P})]^+$.

Cette méthode douce, rapide et efficace a permis de commercialiser ce type de catalyseurs. Le contre-ion X^- peut être échangé par traitement avec le sel d'argent AgBF_4 ou le sel de sodium NaBPh_4 dans le méthanol^[34] (Schéma 21). Le *para*-cymène utilisé comme ligand à la place du benzène donne plus de stabilité au complexe.

Au début des années 1990, les travaux de recherche sur les complexes chiraux du ruthénium(II) se sont peu à peu orientés vers des méthodes générales permettant la complexation d'une plus grande variété de diphosphines chirales. Un procédé général de synthèse de catalyseurs chiraux de ruthénium(II) a été mis au point au laboratoire en 1991 (Schéma 22)^[35].

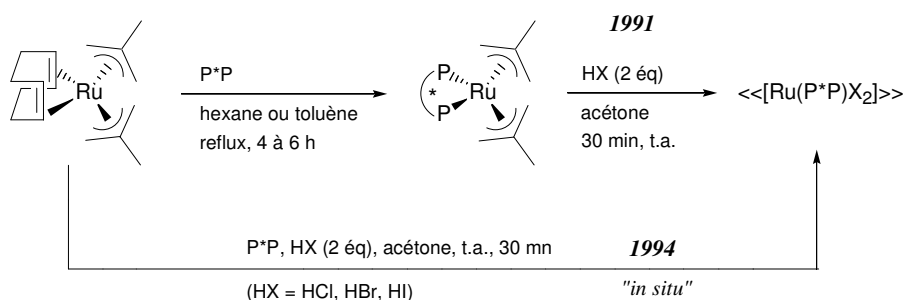


Schéma 22. Méthodes générales de préparation des complexes « $[\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})\text{X}_2]$ » développées au laboratoire.

Simultanément aux travaux du laboratoire, les équipes de Heiser^[36] et de Brown^[37] ont également mis au point la synthèse de catalyseurs du ruthénium (II) permettant la complexation de diverses diphosphines chirales.

La préparation du catalyseur mononucléaire $[\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})(\eta^3\text{-2-méthylallyl})_2]$ est effectuée à partir du complexe commercial $[\text{Ru}(\text{COD})(\eta^3\text{-2-méthylallyl})_2]$. Le déplacement du cyclooctadiène par une diphosphine chirale est réalisé au reflux de l'hexane ou du toluène selon le type de ligand. Cette méthode est générale et compatible avec une grande variété de

[33] K. Mashima, K. H. Kusano, T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1208-1210.

[34] K. Mashima, K. H. Kusano, N. Sato, Y. Matsumura, K. Nozaki, H. Kumobayashi, N. Sayo, Y. Hori, T. Ishizari, S. Akutagawa, H. Takaya, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3064-3076.

[35] J.-P. Genêt, S. Mallart, C. Pinel, S. Jugé, J. A. Laffitte *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 43-46.

[36] B. Heiser, E. A. Broger, Y. Cramer, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 51-62.

[37] N. W. Alcock, J. M. Brown, M. Rose, A. Wienand, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 47-50.

diphosphines chirales, y compris celles qui portent la chiralité sur la chaîne carbonée ou sur l'atome de phosphore^[38]. Ces complexes, actifs essentiellement en hydrogénation d'acides insaturés^[39], sont également d'excellents précurseurs des dihalogénures de ruthénium, de formule empirique « [Ru(P*P)X₂] »^[40]. Ces derniers sont obtenus par traitement des complexes [Ru(P*P)(η^3 -2-méthylallyl)₂] avec deux équivalents d'hydracide (Schéma 22).

En 1994, une synthèse simplifiée des dihalogénures de ruthénium [Ru(P*P)X₂] a été mise au point au laboratoire^[41]. Celle-ci est réalisée en une seule étape à partir du complexe [Ru(COD)(η^3 -2-méthylallyl)₂] dans des conditions douces. Les complexes sont préparés *in situ* à température ambiante en présence de deux équivalents d'hydracide et de la diphosphine chirale dans l'acétone (Schéma 22). Dans ces conditions, les complexes [Ru(P*P)X₂] sont rapidement obtenus et utilisés tels quels en hydrogénation asymétrique. Comme précédemment, cette méthode générale peut s'appliquer à une grande variété de diphosphines chirales.

Le complexe [Ru(COD)(η^3 -2-méthylallyl)₂] est également le précurseur de complexes de ruthénium cationiques [Ru(COT)(P*P)][BF₄], très actifs en hydrogénation asymétrique, et obtenus par réaction avec une diphosphine chirale en présence d'acide tétrafluoroborique (Schéma 23)^[42,43].

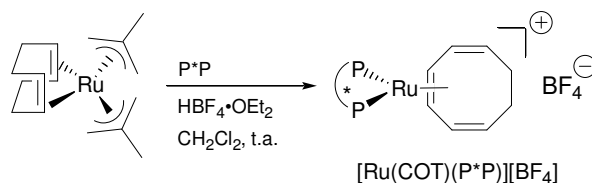


Schéma 23. Préparation de complexes cationiques à partir de [Ru(COD)(η^3 -2-méthylallyl)₂].

Plus récemment, deux autres méthodes simplifiées de préparation des catalyseurs chiraux de ruthénium pour l'hydrogénation asymétrique de cétones fonctionnalisées ont également été mises au point au laboratoire. Elles utilisent le polymère commercial [RuCl₂(COD)]_n^[44] ou le trichlorure de ruthénium RuCl₃^[45] comme sources de ruthénium.

D'autres groupes, enfin, comme ceux de Hoke^[46], Stahly^[47] ou Bergens^[48] ont décrit des méthodes de préparation de complexes de ruthénium (II) permettant l'utilisation de diverses diphosphines chirales.

- [38] J.-P. Genêt, C. Pinel, S. Mallart, S. Jugé, N. Cailhol, J. A. Laffitte, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5343-5346.
 [39] J.-P. Genêt, C. Pinel, V. Ratovelomanana-Vidal, S. Mallart, X. Pfister, L. Bischoff, M.-C. Caño de Andrade, S. Darses, C. Galopin, J.-A. Laffitte, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 675-690.
 [40] J.-P. Genêt, S. Mallart, C. Pinel, S. Thorimbert, S. Jugé, J.-A. Laffitte, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 555-590.
 [41] J.-P. Genêt, C. Pinel, V. Ratovelomanana-Vidal, S. Mallart, X. Pfister, L. Bischoff, M.-C. Caño de Andrade, J.-A. Laffitte, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 665-674.
 [42] D. A. Dobbs, K. P. M. Vanhessche, E. Brazi, V. Rautenstrauch, J.-Y. Lenoir, J.-P. Genêt, J. Wiles, S. H. Bergens, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 1992-1995.
 [43] J. A. Wiles, C. J. A. Daley, R. J. Hamilton, C. G. Leong, S. H. Bergens, *Organometallics* **2004**, 23, 4564-4568.
 [44] P. Guerreiro, M.-C. Caño de Andrade, J. C. Henry, J.-P. Tranchier, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, T. Homri, A. R. Touati, B. Ben Hassine, *C. R. Acad. Sci. Paris, t.2. Série IIc* **1999**, 175-179.
 [45] J. Madec, X. Pfister, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, J. P. Genêt, *Tetrahedron* **2001**, 57, 2563-2568.
 [46] J. B. Hoke, L. S. Hollis, E. W. Stern, *J. Organomet. Chem.* **1993**, 455, 193-196.

II.3 APPLICATION DES CATALYSEURS [Ru(P*P)X₂] EN HYDROGENATION ASYMETRIQUE

Les catalyseurs de type [Ru(P*P)X₂] obtenus par la méthode de synthèse *in situ* sont très performants pour l'hydrogénation asymétrique de doubles liaisons carbone-carbone ou carbone oxygène (Schéma 24).

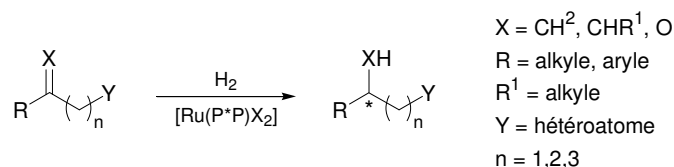


Schéma 24. Utilisation des catalyseurs [Ru(P*P)X₂] préparés *in situ* pour la réduction de liaisons C=C et C=O.

Ils permettent de réduire efficacement les acides α,β -insaturés comme les dérivés de l'acide itaconique^[39], mais également les *N*-acétyldéhydroaminoacides, les alcools allyliques^[49,50] ou encore les dérivés d'acides vinylphosphoniques^[51].

Ces complexes sont également particulièrement actifs pour l'hydrogénation asymétrique de cétones fonctionnalisées comme les α - et β -cétocétoesters^[26a,49,52], les β -cétophosphonates^[53], les phénylthiocétones^[54], les β -cétosulfones^[55], les β -cétosulfoxydes^[56], et les dicétones (1,2), (1,3) ou (1,4)^[57,58]. Ils permettent enfin de transformer des β -cétocétoesters α -substitués en β -hydroxyesters α -substitués *syn* ou *anti* en conditions de dédoublement cinétique dynamique^[59,60].

[47] T. Manimaran, T. Wu, W. D. Klobucar, L. H. Kolich, L. P. Stahly, F. R. Fronczek, S. E. Watkins, *Organometallics* **1993**, *12*, 1467-1470.

[48] O. M. Akotski, K. Metera, R. D. Reid, R. McDonald, S. H. Bergens, *Chirality* **2000**, *12*, 514-522.

[49] V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*, 163-171.

[50] T. Ohta, H. Takaya, M. Kitamura, K. Nagai, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3174-3176.

[51] (a) J.-C. Henry, D. Lavergne, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3473-3476. (b) N. S. Goulioukina, T. M. Dolgina, I. P. Beletskaya, J.-C. Henry, D. Lavergne, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 319-327.

[52] J.-P. Genêt, C. Pinel, V. Ratovelomanana-Vidal, M.-C. Caño de Andrade, X. Pfister, P. Guerreiro, J.-Y. Lenoir, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4801-4804.

[53] I. Gautier, V. Ratovelomanana-Vidal, P. Savignac, J.-P. Genêt, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *43*, 7721-7724.

[54] J.-P. Tranchier, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, S. Tong, T. Cohen, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2951-2954.

[55] (a) P. Bertus, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, A. R. Touati, T. Homri, B. Ben Hassine, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3175-3178. (b) P. Bertus, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, A. R. Touati, T. Homri, B. Ben Hassine, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1369-1380.

[56] S. Duprat de Paule, L. Piombo, V. Ratovelomanana-Vidal, C. Greck, J.-P. Genêt, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *8*, 1535-1537.

[57] Q.-H. Fan, C.-H. Yeung, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 4041-4045.

[58] D. Blanc, V. Ratovelomanana-Vidal, A. Marinetti, J.-P. Genêt, *Synlett* **1999**, 480-482.

[59] V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 846-851.

[60] (a) C. Mordant, P. Dünkermann, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, *Chem. Commun.* **2004**, 1296-1297.

(b) C. Mordant, P. Dünkermann, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3017-3026.

A l'échelle industrielle, ces catalyseurs sont par exemple utilisés par la société Firmenich, en collaboration avec le laboratoire, pour la synthèse du (+)-*cis*-dihydrojasmonate de méthyle (Paradisone[®]) par hydrogénation asymétrique d'une oléfine tétrasubstituée (Schéma 25). Le (+)-*cis*-dihydrojasmonate de méthyle entre dans la composition de divers parfums (*Romance* de Ralph Lauren et *Dolce Vita* de Christian Dior)^[42].

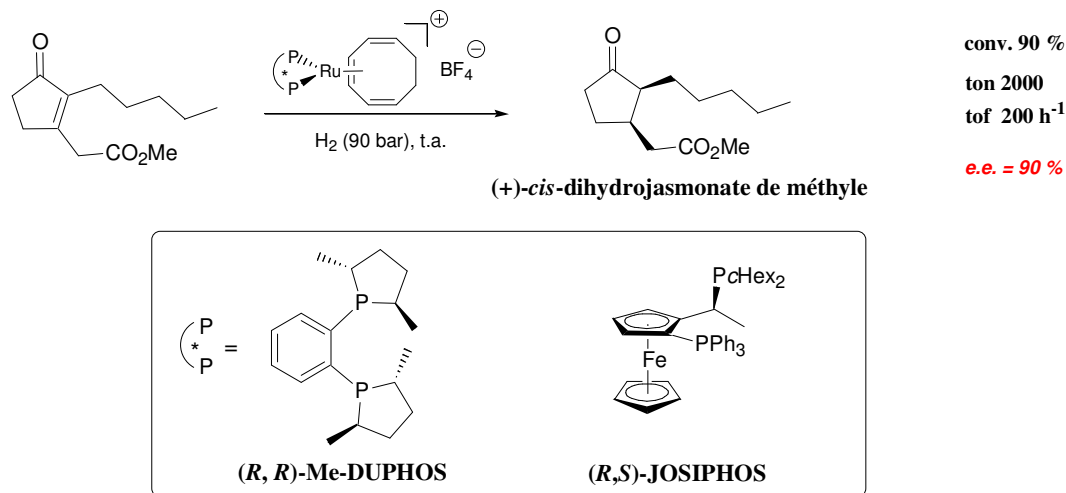


Schéma 25. Synthèse de la Paradisone par Firmenich.

Cette réaction constitue aujourd'hui l'une des plus importantes applications industrielles (en tonnage) de l'hydrogénation asymétrique par catalyse homogène et illustre bien les potentialités industrielles de cette réaction.

II.4 HYDROGENATION ASYMETRIQUE DE β -CETOESTERS

Nous allons, pour la suite de ces rappels bibliographiques nous concentrer sur l'hydrogénation asymétrique des β -cétoesters, méthode à la base du travail développé au cours de cette thèse, et initialement mise au point par Noyori^[26a] avec les catalyseurs du type $[\text{Ru}(\text{BINAP})\text{X}_2]$ (Schéma 26).

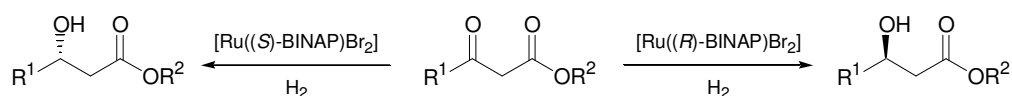


Schéma 26. Hydrogénation asymétrique de β -cétoesters par Noyori.

II.4.1 Mécanisme – Cycle catalytique

Une proposition de cycle catalytique effectuée par Noyori^[12a,61] pour l'hydrogénation asymétrique de β -cétoesters catalysée par des complexes chiraux du ruthénium $[\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})\text{X}_2]$ est représentée sur le Schéma 27. Par analogie avec l'hydrogénation des oléfines, ce cycle fait intervenir un intermédiaire monohydrure de ruthénium(II) **A** obtenu à partir du dihalogénure de ruthénium $[\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})\text{X}_2]$ par coupure hétérolytique d'une molécule de dihydrogène. La

[61] R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 40-73.

réaction procède ensuite par l'intermédiaire d'une complexation bidentate du substrat au ruthénium pour donner l'intermédiaire $[\text{RuHX}(\text{P}^*\text{P})(\text{substrat})]$ **B**. La liaison carbonyle s'insère alors dans la liaison Ru-H *via* un état de transition cyclique à 4 centres pour donner l'intermédiaire alkoxyruthénium **C**. Cette étape de transfert d'hydrure est stéréodéterminante. Le β -hydroxyester obtenu est ensuite libéré dans le milieu, soit par hydrogénolyse du complexe alkoxyruthénium **C** (Voie A), soit par protonolyse de **C** en présence d'un alcool (Voie B) et le monohydruure de ruthénium(II) **A** est régénéré.

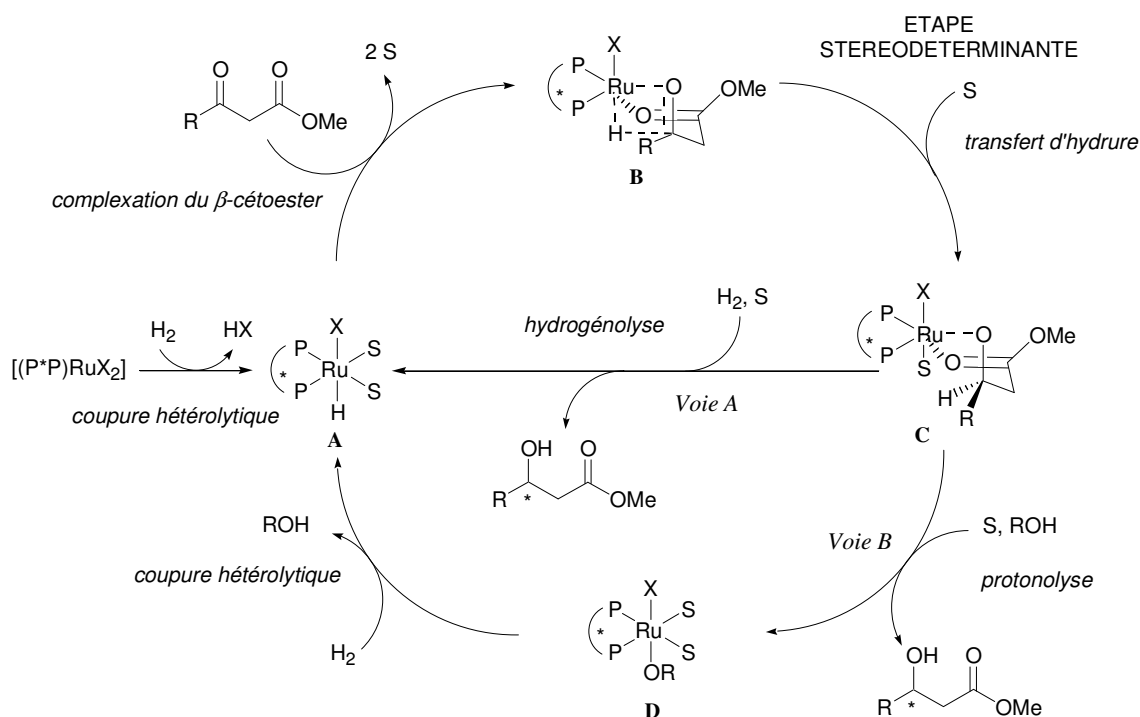


Schéma 27. Mécanisme proposé pour l'hydrogénation asymétrique des β -cétoesters par les catalyseurs de ruthénium.

En 2001, l'équipe de Noyori a proposé un mécanisme légèrement modifié pour lequel le transfert d'hydrure est accompagné d'une protonation pour former un intermédiaire alkoxyruthénium **C** protoné (Schéma 28)^[61,62].

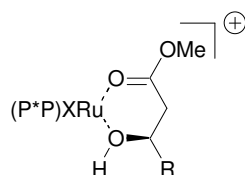


Schéma 28. Intermédiaire alkoxyruthénium protoné.

Plus récemment enfin, Bergens^[63] a pu identifier, pour la première fois, des espèces catalytiques de type alkoxyruthénium, comme l'intermédiaire **C**, grâce à des études RMN ^1H et des marquages isotopiques. Ces résultats tendent à valider le mécanisme proposé au Schéma 27.

[62] R. Noyori, M. Kitamura, T. Ohkuma, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5356-5362.

[63] C. J. A Daley, S. H. Bergens, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3680-3691.

II.4.2 Prédiction du sens de l'énantiosélectivité – Règle des quadrants

Pour prévoir l'énantiosélectivité de la réaction, il faut s'intéresser à l'étape stéréodéterminante du mécanisme, ici le transfert d'hydrure qui permet de conduire de l'intermédiaire **B** à l'alkoxyruthénium **C**. Deux états de transition diastéréoisomères **ET1** et **ET2** sont alors envisageables, suivant la configuration absolue de la diphosphine chirale employée (Schéma 29).

En effet, la diphosphine chirale crée autour du métal un environnement chiral. Les groupements aromatiques (phényle généralement) portés par les atomes de phosphore peuvent être soit équatoriaux, soit axiaux. Les groupements équatoriaux étant dirigés vers les sites de coordination du substrat, ils créent une gêne stérique dans l'espace qu'ils occupent. Le Schéma 29 présente le cas d'une diphosphine de configuration *S* pour laquelle les quadrants en haut à droite et en bas à gauche sont encombrés par les groupes phényles équatoriaux.

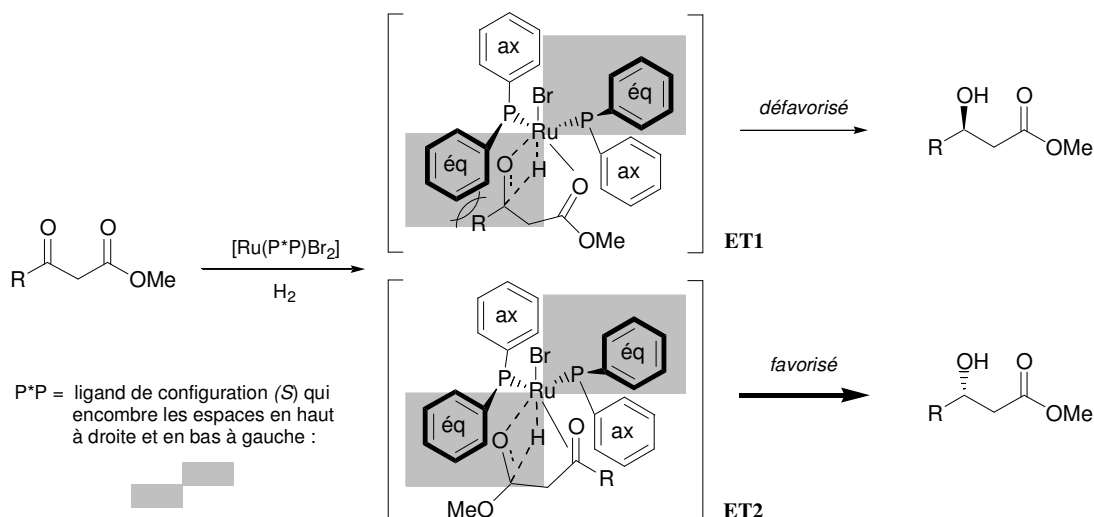


Schéma 29. Représentation des états de transition diastéréoisomères de l'étape stéréodéterminante permettant de déterminer le sens de l'énantiosélectivité de la réaction.

L'état de transition favorisé énergétiquement et conduisant au β -hydroxyester majoritaire est celui pour lequel les interactions stériques ligand / substrat sont minimisées. Ici, l'état de transition **ET1** est défavorisé par une gêne stérique entre la chaîne latérale R et le groupement phényle du quadrant en bas à gauche. L'état de transition **ET2**, en revanche, présente une gêne stérique moindre entre ce même groupement phényle et l'ester. Il conduit donc à l'hydroxyester majoritaire (Schéma 29).

Une règle générale, dite « règle des quadrants » peut ainsi être définie pour prévoir le sens de l'énantiosélectivité lors de l'hydrogénation de cétones fonctionnalisées^[12b,64]. En fonction de la configuration du ligand atropoisomère, l'hydrogénation de cétones α -, β - ou γ -fonctionnalisées conduit à l'un ou l'autre des énantiomères de l'alcool, selon le Schéma 30. Cette règle est généralisable aux ligands présentant le même type d'encombrement autour du métal comme les dérivés du DuPHOS ou du CnrPHOS.

[64] R. Noyori, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 380-390.

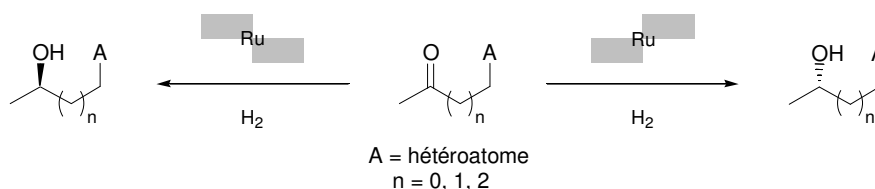


Schéma 30. Règle simple de prévision du sens de l'énantiosélectivité.

II.5 APPLICATION EN SYNTHÈSE TOTALE DE L'HYDROGÉNATION ASYMETRIQUE DE β -CETOESTERS

L'hydrogénation asymétrique des β -cétosters a été utilisée dans de nombreuses applications industrielles et académiques^[12,64,65]. Nous nous limiterons dans la suite aux seules applications en synthèse totale académique.

L'une des premières applications de cette méthode en synthèse totale a été la préparation de la Gloeosporone par Schreiber en 1988 (Schéma 31)^[66]. La réduction simultanée du carbonyle et de la double liaison carbone-carbone de **2** fournit **3** avec un excellent excès énantiomérique. Après quelques transformations, l'hydrogénation du β -cétostère **4** donne le diol déprotégé **5**, précurseur de la molécule cible.

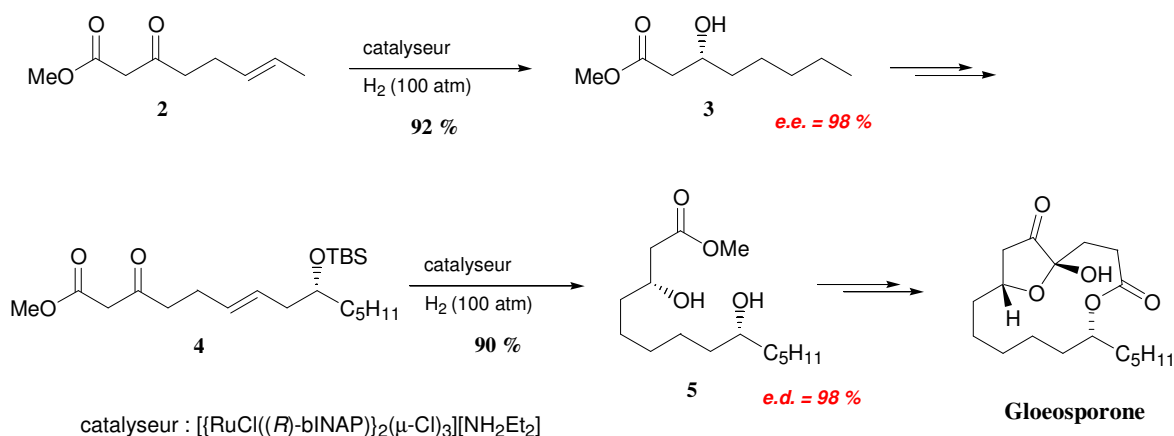


Schéma 31. Application de l'hydrogénation asymétrique de β -cétosters à la synthèse de la Gloeosporone.

Depuis, de nombreuses synthèses totales académiques ont mis à profit l'hydrogénation asymétrique des β -cétosters pour créer des centres stéréogènes hydroxyles ou dérivés. Quelques exemples de molécules sont présentés dans le Schéma 32^[67].

[65] H. U. Blaser, F. Spindler, M. Studer, *Applied Catalysis A: General* **2001**, 221, 119-143.

[66] S. L. Schreiber, S. E. Kelly, J. A. Porco Jr, T. Sammakia, E. M. Suh, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6210-6218.

[67] (+)-Roxaticine : (a) S. D. Rychnovsky, R. C. Hoye, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1753-1765. (-)-Tétrahydrolipstatine : (b) A. Pommier, J.-M. Pons, P. J. Kocienski, L. Wong, *Synthesis*, **1994**, 1294-1300. (+)-Bréfeldine A : (c) D. F. Taber, L. J. Silverberg, E. D. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6639-6645. FK506 : (d) M. Nakatsuka, J. A. Ragan, T. Sammakia, D. B. Smith, D. E. Uehling, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5583-5601.

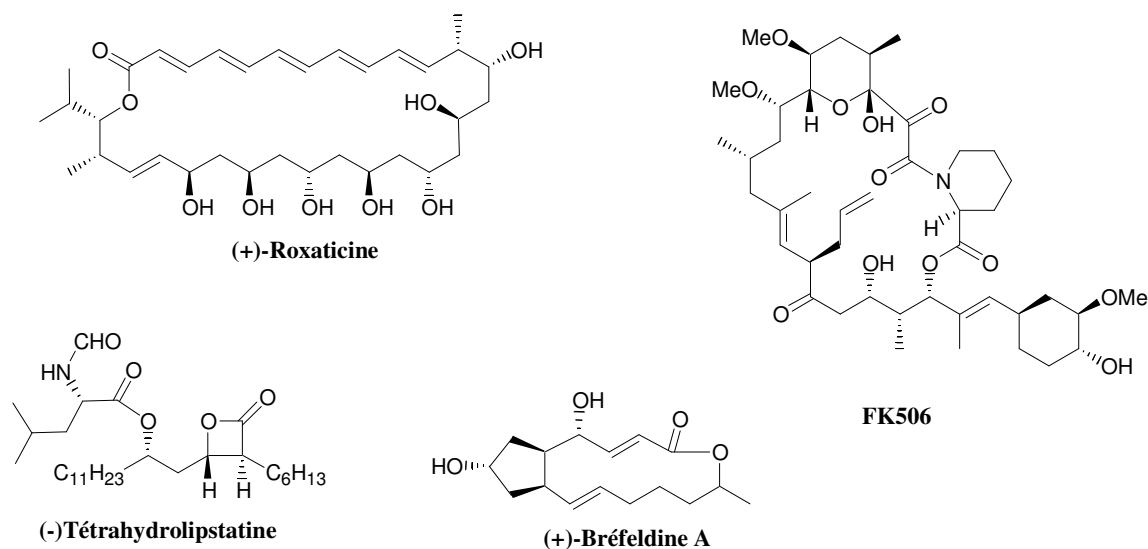


Schéma 32. Exemples de molécules dont la synthèse totale met en jeu une étape d'hydrogénation asymétrique d'un β -cétoester.

L'exemple suivant de la synthèse des Salicylihalamides par Fürstner est très intéressant en regard du travail de thèse que nous allons présenter plus loin (Schéma 33).

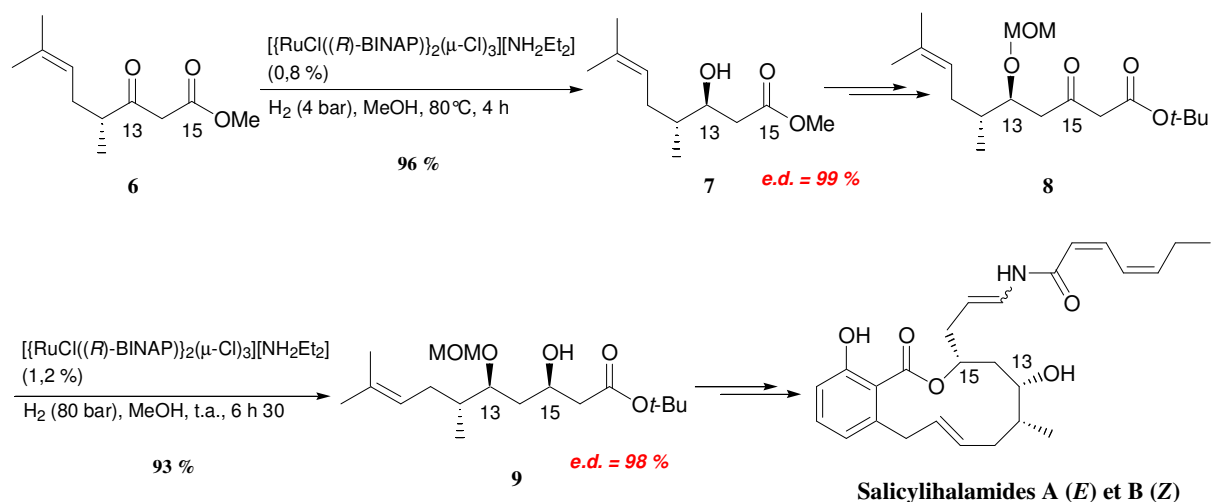


Schéma 33. Utilisation de l'hydrogénation asymétrique de β -cétoesters par Fürstner pour la synthèse des Salicylihalamides.

Fürstner^[68] a réalisé la création séquentielle du motif diol 1,3-*syn* du composé **9** par deux hydrogénations asymétriques effectuées sur les β -cétoesters **6** puis **8** après élongation de la chaîne carbonée par condensation de Claisen (Schéma 33). Les deux centres stéréogènes ont ainsi pu être créés avec d'excellentes sélectivités.

[68] (a) A. Fürstner, O. R. Thiel, G. Blanda, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3731-3734. (b) A. Fürstner, T. Dierkes, O. R. Thiel, G. Blanda, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 5286-5298.

Par ailleurs, au laboratoire, l'hydrogénation asymétrique de β -cétoesters a été employée pour la synthèse totale ou formelle de molécules naturelles, en témoignent les exemples présentés au Schéma 34^[69].

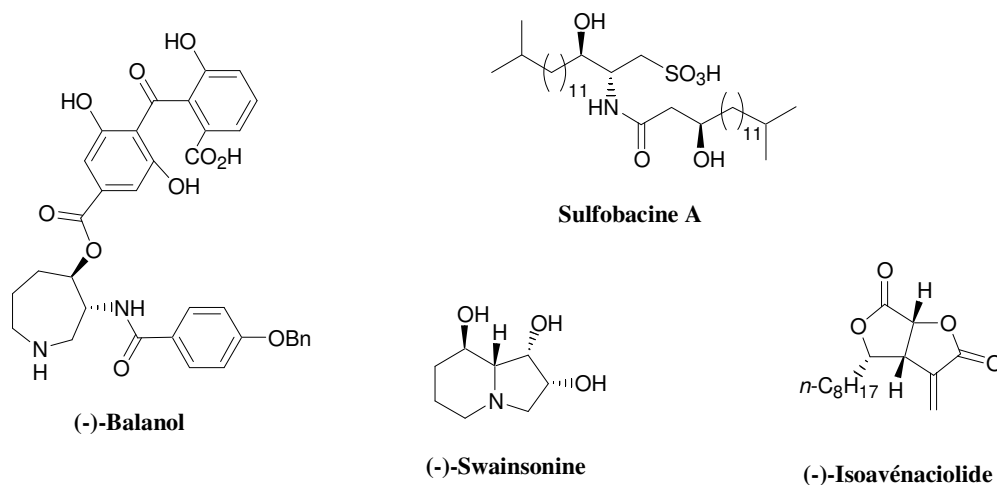


Schéma 34. Molécules dont la synthèse réalisée au laboratoire met en jeu au moins une étape d'hydrogénation asymétrique d'un β -cétoester.

Ce premier chapitre avait pour objectif de présenter succinctement une grande famille de molécules naturelles que sont les polypropionates. L'enjeu crucial de la synthèse chimique de ces molécules, très vite compris par les chimistes, a entraîné le développement de nombreuses méthodes de synthèse pour répondre à ce problème.

A notre tour, nous nous sommes intéressés à développer, sur deux exemples de polypropionates que sont le Dolabélide A et le (+)-Discodermolide, une méthode simple et flexible, inspirée des voies de synthèses biochimiques. Celle-ci repose essentiellement sur 3 réactions : condensation de Claisen, méthylation diastéréosélective et hydrogénation asymétrique de β -cétoesters et β -hydroxycétones pour laquelle le laboratoire a acquis, depuis une quinzaine d'année, une expérience dans ce domaine.

Le Chapitre 2 est ainsi consacré au Dolabélide A qui met en jeu des motifs polypropionates relativement simples à préparer. Le Chapitre 3 présente ensuite la préparation du (+)-Discodermolide pour lequel les défis synthétiques sont d'un autre ordre mais tirent largement partie de l'expérience acquise sur le Dolabélide A.

[69] (-)-Balanol (a) P. Phansavath, S. Duprat de Paule, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3903-3907. (-)-Swainsonine : (b) F. Ferreira, C. Greck, J.-P. Genêt, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, 134, 615-621. Sulfobacine A : (c) O. Labeeuw, P. Phansavath, J.-P. Genêt, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6383-6386. (d) O. Labeeuw, P. Phansavath, J.-P. Genêt, *Tetrahedron : Asymmetry* **2004**, 15, 1899-1908. (-)-Isoavénaciolide : (e) O. Labeeuw, D. Blanc, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2352-2358.

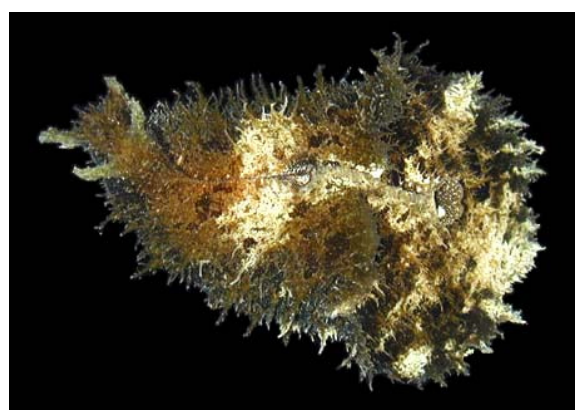
CHAPITRE 2 : APPROCHE SYNTHETIQUE DU DOLABELIDE A

PARTIE I : BIOLOGIE ET CHIMIE DES DOLABELIDES

I. LES DOLABELIDES

I.1 ISOLEMENT ET PROPRIETES

Les Dolabélides constituent une famille de quatre macrolides issus du mollusque marin *Dolabella auricularia* (famille des Aplysiidae), un lièvre de mer d'une dizaine de centimètres, vivant dans l'océan indien et la mer du Japon (Photographies 1).



Photographies 1. Spécimens de *Dolabella auricularia*.

Isolés en 1995 (Dolabélides A et B)^[70] et 1997 (Dolabélides C et D)^[71], ces macrolides semblent posséder une activité cytotoxique vis-à-vis de cellules tumorales du type HeLa-S₃ avec des CI₅₀ variant de 1,7 à 7,9 μM (Schéma 35 et Tableau 1).

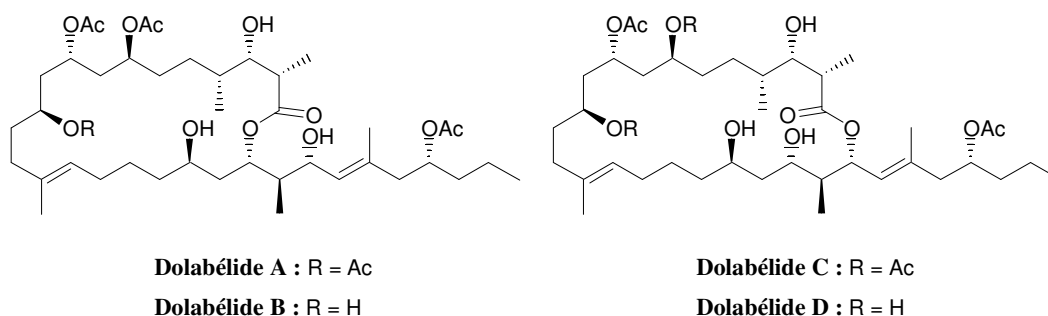


Schéma 35. Structure des Dolabélides.

[70] M. Ojika, T. Nagoya, T. Shibata, K. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7491-7494.

[71] K. Suenaga, T. Nagoya, T. Shibata, H. Kigoshi, K. Yamada, *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 155-157.

Tableau 1. Isolement et propriétés cytotoxiques des Dolabélides vis-à-vis de cellules du type HeLa-S₃.

	Quantité de mollusque extraite (Kg)	Masse isolée (mg)	Rendement (%)	CI ₅₀ (μM)
Dolabélide A	40	35,2	8,8.10 ⁻⁵	7,9
Dolabélide B	40	9,6	2,4.10 ⁻⁵	1,7
Dolabélide C	138	99,0	7,2.10 ⁻⁵	2,4
Dolabélide D	175	2,7	1,5.10 ⁻⁵	2,1

I.2 DETERMINATION DE LA STRUCTURE

La structure des Dolabélides, organisée autour d'un cycle macrolactone de 22 ou 24 chaînons, comporte 11 centres stéréogènes, dont 8 sont des fonctions hydroxyles ou dérivées. Elle a pu être déterminée par différentes techniques spectroscopiques telles que la spectrométrie de masse haute résolution (HRFABMS), la RMN 1D (¹H et ¹³C) et la RMN 2D (COSY-DQF, COSY-¹³C-¹H, COSY-¹H-¹H, HMBC, NOESY). Les configurations absolues des centres stéréogènes ont été, quant à elles, établies en employant la méthode de Mosher modifiée^[72].

I.3 BIOSYNTHESE – HYPOTHESES

A ce jour aucune étude biosynthétique n'a été rapportée pour le Dolabélide A. Cependant, quelques hypothèses peuvent être formulées en étudiant sa structure. La chaîne polypropionate pourrait provenir de la condensation itérative de 11 unités acétyles et de 4 unités propionyles (Schéma 36).

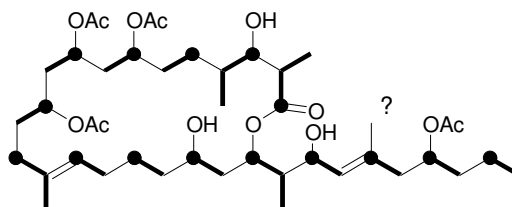


Schéma 36. Hypothèse biosynthétique pour le Dolabélide A.

Il y a néanmoins une ambiguïté sur un atome de carbone qui ne peut pas provenir d'une sous-unité propionyle. On peut supposer que l'addition nucléophile d'une unité acétyle sur une fonction cétone suivie d'une décarboxylation et d'une réaction d'élimination permettent d'obtenir l'atome de carbone supplémentaire.

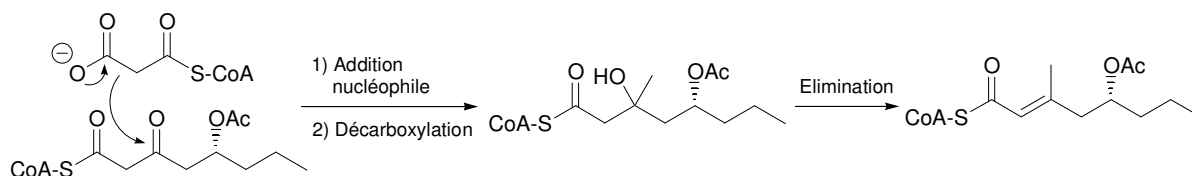


Schéma 37. Hypothèse pour l'incorporation d'un atome de carbone supplémentaire.

[72] I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092-4096.

II. SYNTHÈSES TOTALES ET DIVERSES APPROCHES SYNTHÉTIQUES DES DOLABELIDES

II.1 SYNTHÈSE DU DOLABELIDE D PAR LEIGHTON

En 2003, Leighton a publié la synthèse d'un fragment C¹⁵-C³⁰ pour les Dolabélides A et B^[73]. Tout récemment, cette synthèse a été reprise et adaptée au niveau des groupements protecteurs pour la synthèse totale du Dolabélide D, publiée en 2006^[74].

D'un point de vue rétrosynthétique, la molécule cible est découpée en deux fragments de tailles similaires C¹-C¹⁴ **10**, et C¹⁵-C³⁰ **11** qui peuvent être assemblés par une réaction d'estérification suivie de la fermeture du cycle par métathèse (Ring Closing Metathesis) (Schéma 38).

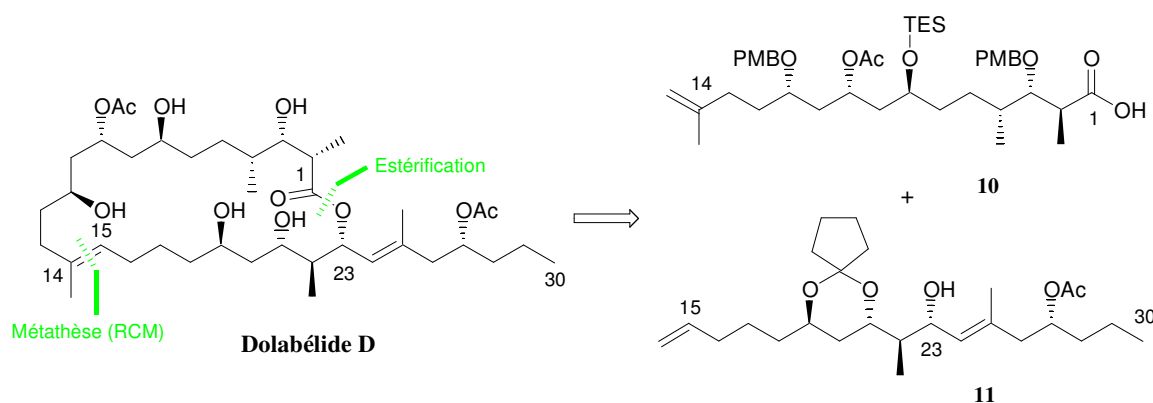


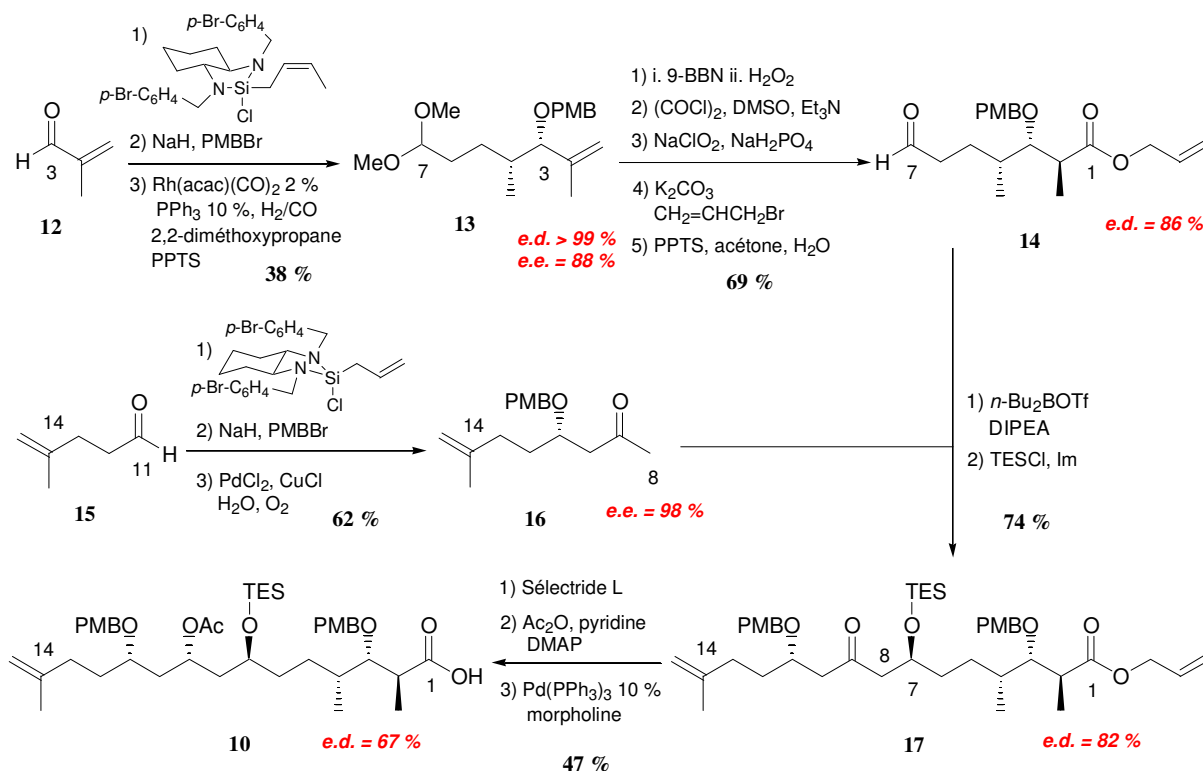
Schéma 38. Rétrosynthèse envisagée par le groupe de Leighton^[73,74].

La synthèse du fragment C¹-C¹⁴ **10** est effectuée en utilisant une méthode d'allyl- et de crotylsilylation développée par le groupe de Leighton^[75]. Dans un premier temps, le composé **13** est obtenu à partir de la méthacroléine **12** après crotylsilylation diastéréosélective, protection de la fonction hydroxyle résultante par un PMB et hydroformylation (Schéma 39). L'hydroboration/oxydation de **13** suivie de la conversion de la fonction alcool en ester allylique et de la déprotection de l'aldéhyde en position 7 conduisent au composé **14**. La cétone **16**, quant à elle, est obtenue en trois étapes à partir de l'aldéhyde **15**, après allylsilylation énantiosélective, protection de la fonction hydroxyle résultante par un PMB et oxydation de Wacker. Le couplage entre les deux fragments **16** et **14** par une réaction d'aldolisation diastéréosélective suivie de la protection de l'hydroxyle formé donne le composé **17**. Le fragment C¹-C¹⁴ **10** est finalement obtenu par réduction diastéréosélective de la fonction cétone de **17**, acétylation de l'hydroxyle résultant et déprotection de l'acide.

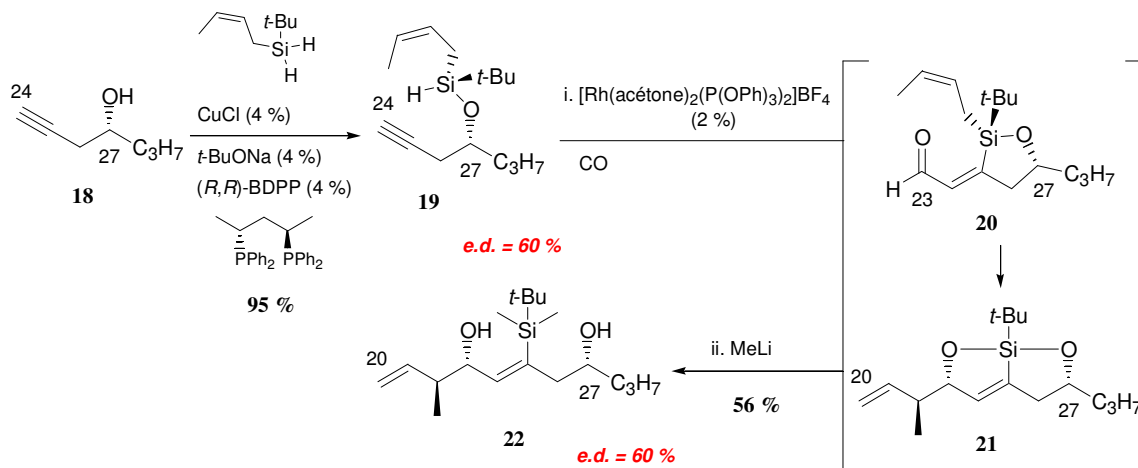
[73] D. R. Schmidt, P. K. Park, J. L. Leighton, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3535-3537.

[74] P. K. Park, S. J. O'Malley, D. R. Schmidt, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2796-2797.

[75] (a) K. Kubota, J. L. Leighton, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 946-948. (b) B. M. Hackman, P. J. Lombardi, J. L. Leighton, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4375-4377.

Schéma 39. Synthèse du fragment C¹-C¹⁴ par Leighton^[74].

Pour ce qui est du fragment C¹⁵-C³⁰, l'alkoolyse diastéréosélective par **18** du (*Z*)-*tert*-butylcrotylsilane en utilisant un système catalytique à base de cuivre (I) et du ligand (*R,R*)-BDPP^[76] conduit au silane **19** (Schéma 40).

Schéma 40. Réaction tandem silylformylation/crotylsilylation^[73].

Une réaction tandem de silylformylation et de crotylsilylation catalysée par un complexe de rhodium^[77] conduit à l'intermédiaire **21** via l'aldéhyde **20** puis le traitement du milieu réactionnel par du méthyllithium permet ensuite d'obtenir **22**.

[76] D. R. Schmidt, S. J. O'Malley, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1190-1191.

Après protection de la fonction hydroxyle la moins encombrée de **22**, le traitement par du butyllithium puis l'addition de bromure de cuivre et de DMPU, et finalement d'iodométhane conduit à la migration du groupement *tert*-butyldiméthylsilyle pour donner **23** (Schéma 41). La chaîne carbonée est alors allongée par oxydation de Wacker suivie de l'acétylation de la fonction hydroxyle déprotégée en C²⁷ et d'une aldolisation diastéréosélective pour obtenir **24**. La réduction de la cétone selon la méthode d'Evans pour introduire le motif diol 1,3-*anti* peut alors conduire au fragment C¹⁵-C³⁰ **11** après une séquence protection/déprotection (Schéma 41).

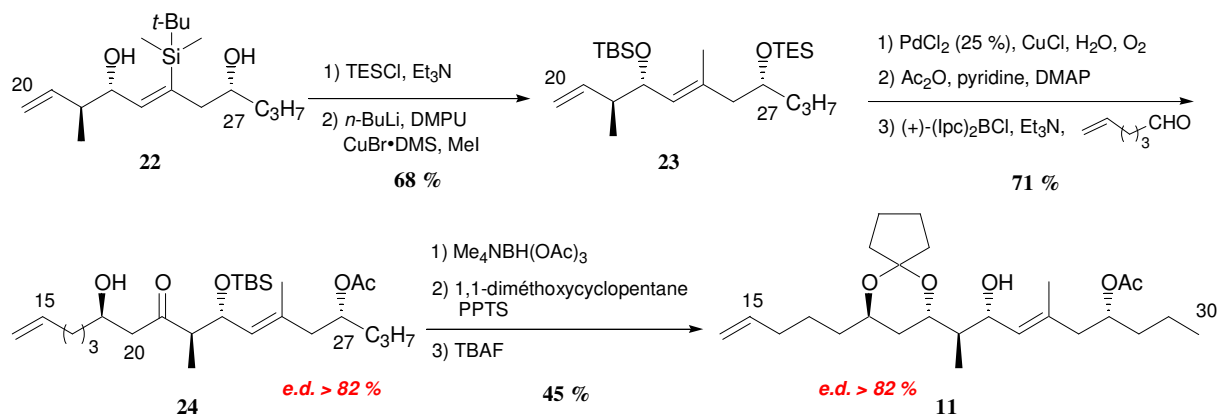


Schéma 41. Synthèse du fragment C¹⁵-C³⁰ par Leighton^[73,74].

L'assemblage des deux fragments C¹-C¹⁴ **10** et C¹⁵-C³⁰ **11** est réalisée par une réaction d'estérification de Yamaguchi, pour conduire à **25**, après déprotection globale de la molécule. Une métathèse (RCM) finale, réalisée avec le catalyseur de Grubbs de seconde génération **26**, permet d'obtenir, malgré un faible rendement de 31 % et une stéréosélectivité *E* : *Z* médiocre (1,3 : 1), le Dolabélide D (Schéma 42).

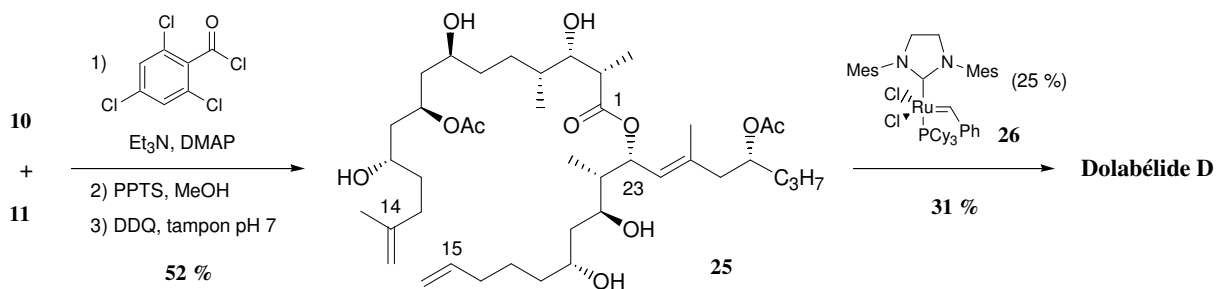


Schéma 42. Dernières étapes de la synthèse du Dolabélide D de Leighton^[74].

Le Dolabélide D a ainsi été obtenu en 27 étapes avec un rendement de 1,4 % pour la séquence linéaire la plus longue qui comporte 17 étapes.

[77] (a) S. J. O'Malley, J. L. Leighton, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2915-2917. (b) M. J. Zacuto, S. J. O'Malley, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7890-7891. (c) M. J. Zacuto, S. J. O'Malley, J. L. Leighton, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8889-8900.

II.2 SYNTHÈSE DU FRAGMENT C¹-C¹³ DU DOLABELIDE B PAR KECK

Le groupe de Keck a proposé en 2005 une approche synthétique d'un fragment C¹-C¹³ pour le Dolabélide B^[78]. Après une fonctionnalisation adaptée en position 1 ainsi qu'en position 13, ce fragment serait assemblé au reste de la molécule par un couplage de Suzuki pour la liaison C¹³-C¹⁴ suivi d'une réaction de macrolactonisation pour fermer le cycle (Schéma 43).

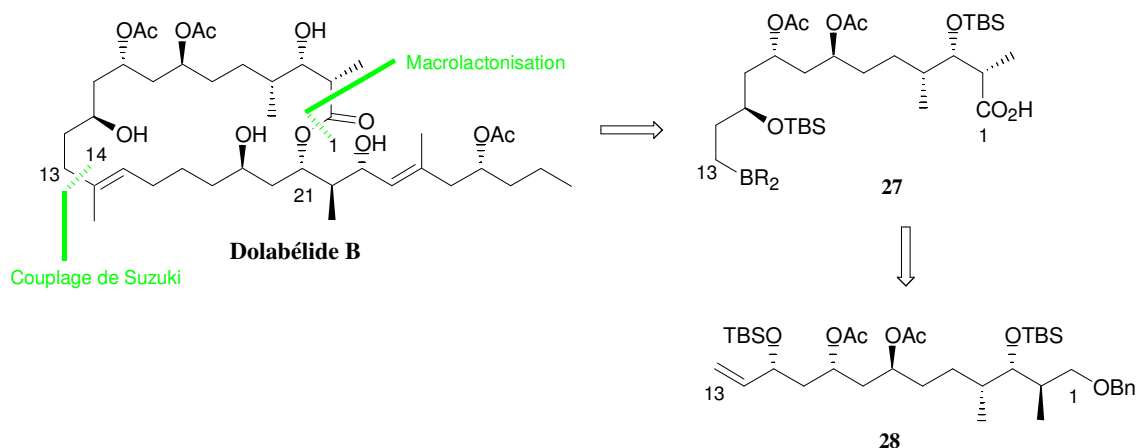


Schéma 43. Rétrosynthèse du Dolabélide B par le groupe de Keck^[78].

Une réaction de crotylstannylation effectuée sur l'aldéhyde **29** suivie de la protection de l'alcool résultant et de l'hydroformylation de l'alcène obtenu permet dans un premier temps de conduire à l'aldéhyde **30** avec une excellente régiosélectivité (linéaire : ramifié = 96 : 4) lors de l'hydroformylation (Schéma 44).

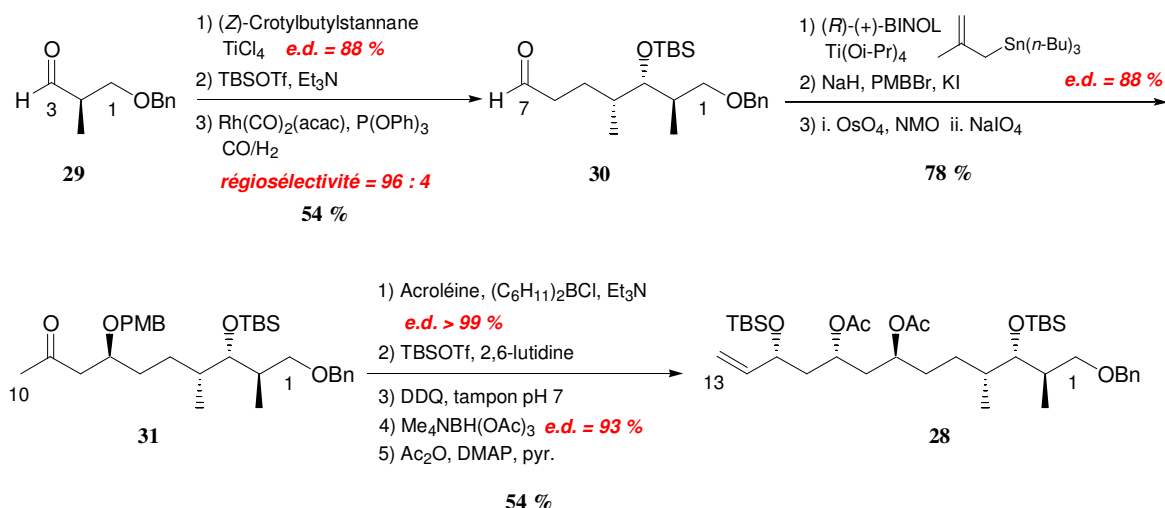


Schéma 44. Synthèse du fragment C¹-C¹³ du Dolabélide B par Keck^[78].

[78] G. E. Keck, M. D. McLaws, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4911-4914.

Le composé **30** est alors engagé dans une réaction d'allylstannylation diastéréosélective catalysée par un complexe de titane associé au ligand BINOL (BITIP) développé par le groupe de Keck^[79] pour conduire, après protection de l'alcool formé et coupure oxydante de l'alcène introduit, à la cétone **31**. L'aldolisation de **31** avec l'acroléine suivie d'une séquence protection/déprotection puis de la réduction d'Evans de la β -hydroxycétone ainsi obtenue permet d'obtenir, après acétylation des fonctions hydroxyles libres le diol 1,3-*anti* **28** correspondant au fragment C¹-C¹³ du Dolabélide B.

Ce fragment C¹-C¹³ **28** a ainsi été obtenu en 11 étapes avec un rendement global de 24 % à partir de l'aldéhyde chiral **29**.

II.3 SYNTHÈSE DES FRAGMENTS C¹-C¹⁵ ET C¹⁶-C²⁴ DU DOLABELIDE C PAR PRUNET

II.3.1 Synthèse du fragment C¹⁶-C²⁴

Le groupe de Prunet a tout d'abord décrit en 2002 la synthèse d'un fragment C¹⁶-C²⁴ du Dolabélide C. La synthèse des Dolabélides à partir de ce fragment est envisagée par une réaction de Wittig-Horner pour former la double liaison C²⁴-C²⁵, suivie d'un couplage de Suzuki avec l'iodure vinylique **32** pour la formation de la double liaison C¹⁵-C¹⁶, et une macrolactonisation pour fermer le cycle (Schéma 45)^[80].

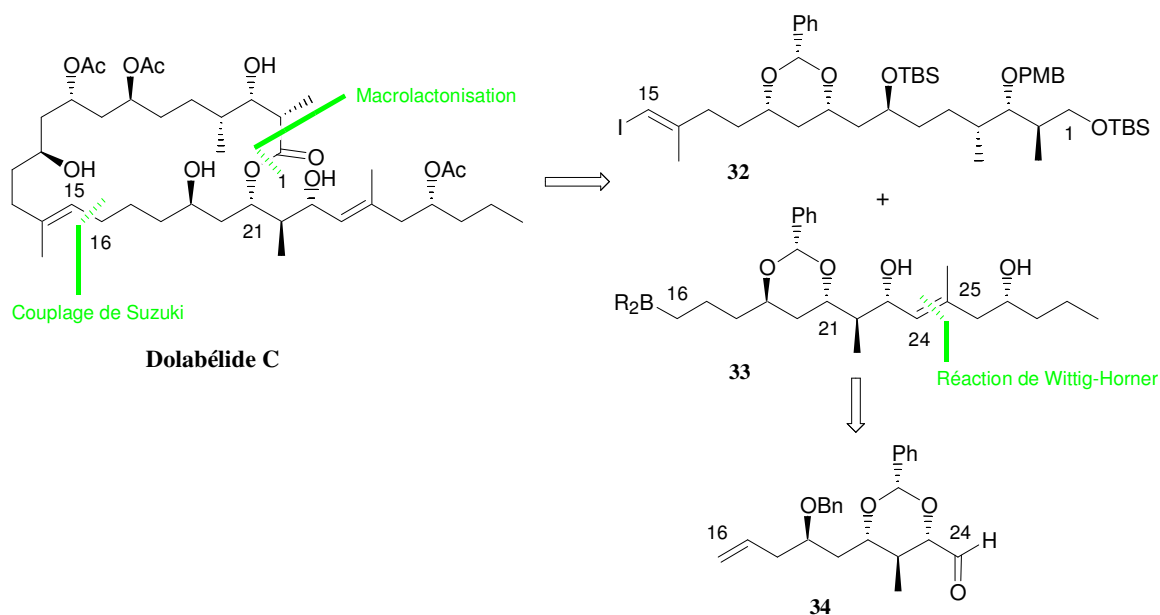


Schéma 45. Rétrosynthèse des Dolabélides par le groupe de Prunet^[80,83].

Après fonctionnalisation adéquate de **35**, une homoaldolisation de type Hoppe^[81] non sélective est effectuée, pour conduire à un mélange de diastéréoisomères **36** inséparables à ce stade et obtenus dans un rapport 1 : 1 (Schéma 46). Ce n'est qu'avant l'étape d'oxydation

[79] (a) G. E. Keck, K. H. Tarbet, L. S. Geraci, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467-8468. (b) G. E. Keck, D. Krishnamurthy, *Syn. Prep.* **1998**, 12-18. (c) G. E. Keck, D. Krishnamurthy, M. C. Grier, *J. Org. Chem.* **1993**, 6543-6544.

[80] L. Grimaud, R. de Mesmay, J. Prunet, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 419-421.

[81] (a) D. Hoppe, O. Zshage, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1989**, *28*, 69-71. (b) D. Hoppe, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5657-5666.

conduisant à la sulfone **37** que les deux diastéréoisomères ont pu être séparés. L'addition conjuguée intramoléculaire de l'anion d'un hémiacétal formé *in situ* avec le benzaldéhyde en présence d'une quantité catalytique de *tert*-butylate de potassium permet de créer le motif diol 1,3-*syn* du fragment C¹⁶-C²⁴. Cette étape est l'étape clef de la synthèse^[82]. Le fragment C¹⁶-C²⁴ **34** a été ensuite obtenu après deux étapes de réduction et d'oxydation pour introduire l'aldéhyde en position 24.

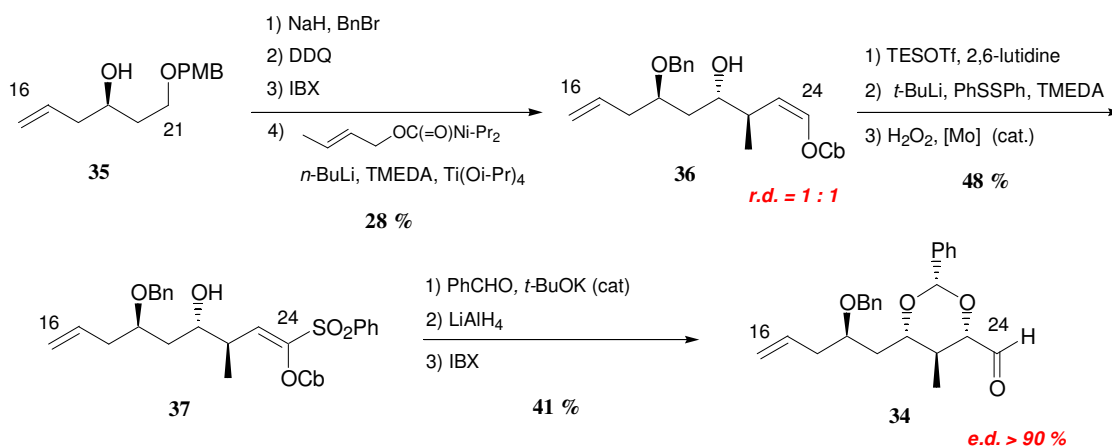


Schéma 46. Synthèse du fragment C¹⁶-C²⁴ des Dolabélides par Prunet.

Ce fragment C¹⁶-C²⁴ a ainsi été obtenu en 10 étapes avec un rendement global de 2,8 % à partir de l'alcool chiral **35**.

II.3.2 Synthèse du fragment C¹-C¹⁵

Quatre ans plus tard, en 2006^[83], Prunet a rapporté la synthèse du Fragment C¹-C¹⁵ **32** du Dolabélide C. Dans un premier temps, le fragment C⁷-C¹⁴ **40** est obtenu en quatre étapes à partir de l'époxyde optiquement pur **38** après ouverture de l'époxyde, métathèse croisée avec l'acrylate de méthyle, addition 1,4 diastéréosélective selon la méthode d'Evans^[82] et réduction de l'ester en aldéhyde (Schéma 47).

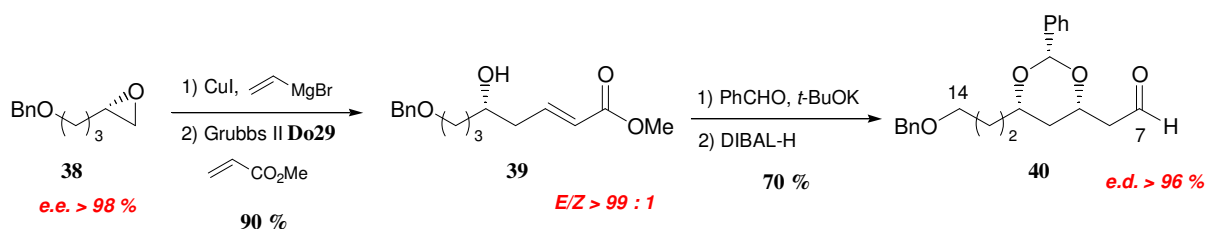


Schéma 47. Synthèse du fragment C⁷-C¹⁴ **40**.

L'aldéhyde **40** est alors engagé dans une réaction d'aldolisation diastéréosélective avec l'éther d'énol silylé **41** lui-même obtenu en deux étapes à partir d'un synthon décrit précédemment par Heathcock^[84] pour donner l'hydroxycétone **42** avec un excès diastéréoisomérique moyen de 64 % (Schéma 48).

[82] D. A. Evans, J. A. Gauchet-Prunet, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2446-2453.

[83] A. Vincent, J. Prunet, *Synlett* **2006**, 2269-2271.

[84] D. L. Clark, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5878-5879.

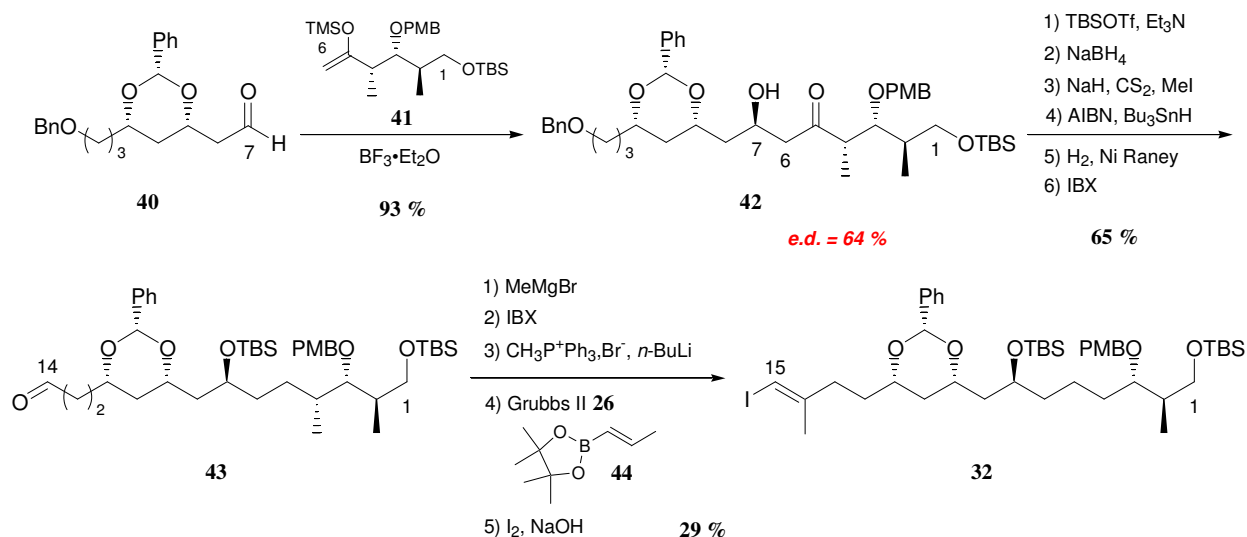


Schéma 48. Synthèse du Fragment C¹-C¹⁵ du Dolabélide C par Prunet.

La fonction hydroxyle libre de **42** est ensuite protégée par un groupement sous forme d'éther silylé puis la fonction cétone est complètement réduite en employant la méthode de déoxygenation de Barton-McCombie^[85] (Schéma 48). Après hydrogénolyse du groupement benzyle, l'oxydation de l'alcool résultant en aldéhyde conduit à **43**. La fonction aldéhyde est alors transformée en cétone méthylée correspondante puis en alcène *gem*-disubstitué par réaction de Wittig. Une métathèse croisée avec le boronate **44** suivie d'un échange bore-iodo permettent finalement d'obtenir le fragment C¹-C¹⁵ **32**.

Ce fragment C¹-C¹⁵ a donc été obtenu en 17 étapes avec un rendement global de 11,0 % à partir de l'époxyde chiral **38**.

[85] (a) D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1574-1585. (b) D. H. R. Barton, J. Dorchak, J. Cs. Jaszberenyi, *Tetrahedron* **1992**, 48, 7435-7446.

PARTIE II : APPROCHE SYNTHETIQUE DEVELOPPEE POUR LE DOLABELIDE A

I. STRATEGIE DE SYNTHESE

I.1 OBJECTIFS : HYDROGENATION, FRAGMENTS POLYPROPIONATES/POLYACETATES

I.1.1 Etude de la structure du Dolabélide A

D'un point de vue structural, le Dolabélide A présente un certain nombre de défis pour le chimiste qui s'intéresse à en réaliser la synthèse totale (Schéma 49).

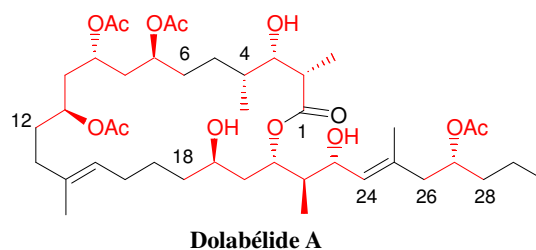


Schéma 49. Dolabélide A.

Les principaux éléments structuraux à considérer pour établir une stratégie de synthèse de cette molécule sont les suivants :

- 11 centres stéréogènes (sur 43 atomes de carbone), plus précisément 8 hydroxyles et 3 méthyles, répartis en quatre zones distinctes,
- deux doubles liaisons carbone-carbone trisubstituées,
- un cycle macrolactone à 22 chaînons.

Afin de réaliser la synthèse du Dolabélide A, il sera nécessaire de combiner des méthodes de synthèse diastéréo- et énantiosélectives pour introduire et contrôler les 11 centres stéréogènes, utiliser des méthodes de couplage carbone-carbone pour mettre en place les deux double-liaisons carbone-carbone, et utiliser une réaction de macrolactonisation appropriée pour fermer le cycle.

I.1.2 Les méthodes à notre disposition

Sur les 11 centres stéréogènes que compte le Dolabélide A, 8 sont des fonctions hydroxyles ou dérivées. L'essentiel de ces centres pourraient être introduits catalytiquement par hydrogénation asymétrique de β -cétoesters ou de β -hydroxycétones, selon les méthodes développées au laboratoire. Cette technique devrait nous permettre un excellent contrôle de la stéréosélectivité de ces réactions, essentiellement dirigée par la stéréochimie du ligand employé.

Pour ce qui est des trois centres stéréogènes portant un groupement méthyle, ceux-ci pourraient être créés en utilisant une méthode de méthylation diastéréosélective de β -hydroxyesters développée par Fráter et Seebach^[86] (Schéma 50).

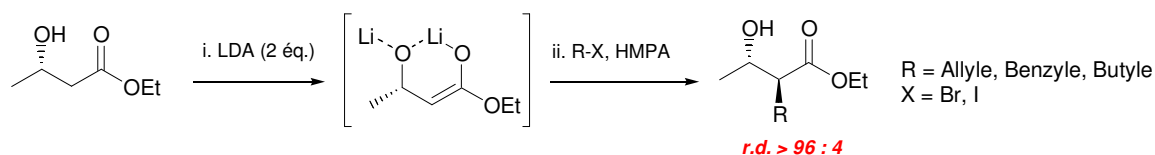


Schéma 50. Alkylation diastéréosélective de Fráter et Seebach.

Les deux doubles liaisons carbone-carbone trisubstituées pourraient être construites en utilisant des réactions de formation de doubles liaisons carbone-carbone classiques comme la réaction de Wittig ou d'autres réactions analogues^[87]. Une réaction de métathèse^[88] pourrait également être envisagée. Une autre possibilité résiderait dans l'emploi de couplages C-C organométalliques^[89].

Enfin, pour ce qui est de la macrolactonisation, de nombreuses méthodes ont été mises au point pour des applications en synthèse totale^[90].

I.2 RETROSYNTHÈSE GLOBALE

En tenant compte de l'étude de la structure du Dolabélide A faite plus haut, ainsi que des méthodes que nous utiliserons pour cette synthèse, la rétrosynthèse que nous allons envisager va s'imposer relativement naturellement. Les quatre zones contenant des motifs polypropionates et polyacétates peuvent nous aider à définir quatre fragments qui seront assemblés successivement par synthèse convergente, par couplage au niveau des double-liaisons carbone-carbone et de la fonction lactone (Schéma 51).

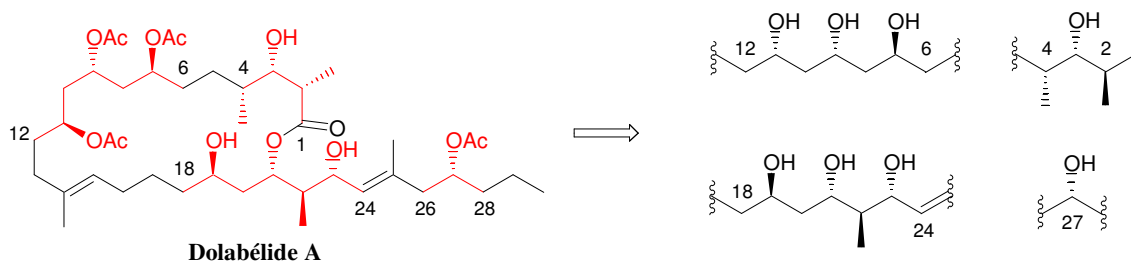


Schéma 51. Analyse des segments polypropionates et polyacétates du Dolabélide A.

[86] (a) G. Fráter, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2825-2828. (b) D. Seebach, D. Wasmuth, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 197-200.

[87] *Modern Carbonyl Olefination* (Ed. : T. Takeda), Wiley VCH, Weinheim, **2004**, p. 1-150.

[88] Revue récente sur l'application de la métathèse en synthèse totale : K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527.

[89] Revue récente sur l'application des couplages au palladium en synthèse totale : K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489.

[90] Revue récente sur l'application de la macrolactonisation en synthèse totale : A. Parenty, X. Moreau, J.-M. Campagne, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911-939.

Pour chacun des quatre petits fragments, les centres stéréogènes seraient introduits par des réactions d'hydrogénation asymétrique, éventuellement couplées à des méthylations diastéréosélectives.

Plus précisément, ces fragments pourraient être assemblés deux à deux pour donner deux fragments Nord et Sud de taille comparable. Ceux-ci pourraient être couplés d'une part *via* des réactions de couplage carbone-carbone au niveau de la liaison simple C¹³-C¹⁴ ou de formation de double liaison carbone-carbone au niveau de la liaison double C¹⁴-C¹⁵, et d'autre part, *via* une macrolactonisation pour former le macrolide (Schéma 52).

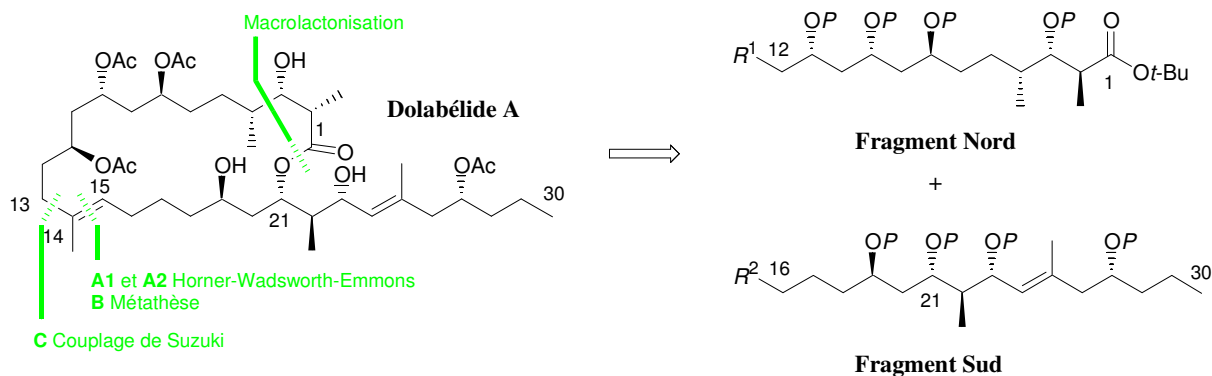


Schéma 52. Analyse rétrosynthétique du squelette du Dolabélide A.

Plusieurs voies d'approche pour le couplage des Fragments Nord et Sud ont été envisagées au cours de ce travail. Les quatre principales sont représentées dans le Tableau 2.

Tableau 2. Différentes options pour le couplage des Fragments Nord et Sud.

	Réaction	R ¹	R ²
A1	Horner-Wadsworth-Emmons		
A2	Horner-Wadsworth-Emmons		
B	Métathèse		
C	Couplage de Suzuki		

I.3 PREMIERE APPROCHE SYNTHETIQUE

Dans un premier temps, nous avons envisagé la synthèse de deux Fragments Nord et Sud qui seraient couplés *via* une réaction de type Horner-Wadsworth-Emmons selon la voie A1 (Tableau 2).

I.3.1 Fragment Nord

Le Fragment Nord qui possède les groupements protecteurs adéquats pourrait être obtenu à partir des Fragments C¹-C⁵ et C⁶-C¹⁴. Une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons permettrait de former la liaison C⁵-C⁶. L'énone résultante conduirait au Fragment Nord désiré par réduction diastéréosélective de la cétone suivie de l'hydrogénation de la double liaison (Schéma 53).

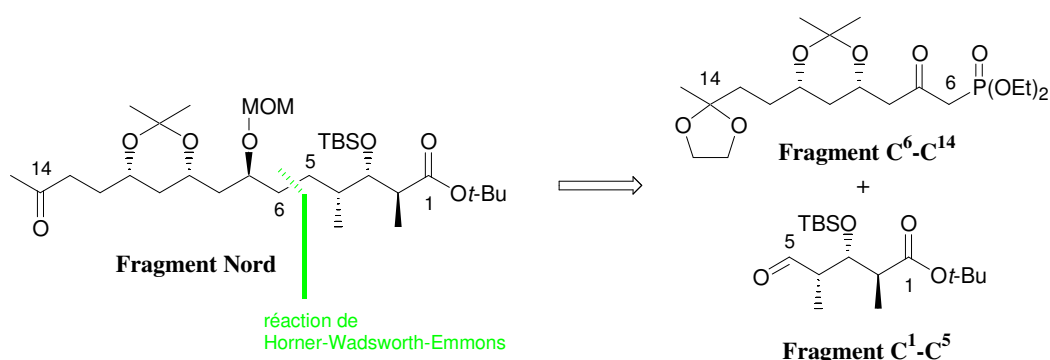


Schéma 53. Analyse rétrosynthétique du Fragment Nord à partir des Fragments C¹-C⁵ et C⁶-C¹⁴.

I.3.2 Fragment Sud

L'essentiel du travail sur le Fragment Sud a été effectué par Nicolas Desroy au cours de sa thèse au laboratoire^[91]. L'analyse rétrosynthétique de ce fragment sera présentée plus loin, en même temps que les dernières étapes réalisées sur le fragment.

[91] (a) N. Desroy, DEA de Chimie Organique, *Approches synthétiques du fragment C15-C30 des Dolabélides A et B*, Université Pierre et Marie Curie (France), **2001**. (b) N. Desroy, Thèse de Doctorat, *Synthèse de β -lactames polycycliques et du fragment C15-C30 des Dolabélides, macrolides cytotoxiques d'origine marine, par catalyse organométallique*, Université Pierre et Marie Curie (France), **2004**.

II. TRAVAIL SUR LA PREMIERE APPROCHE SYNTHETIQUE

II.1 SYNTHÈSE DU FRAGMENT C¹-C⁵

II.1.1 Schéma rétrosynthétique

Le Fragment C¹-C⁵ pourrait être synthétisé à partir du β-cétoester **45** par réduction asymétrique de la cétone suivie de la méthylation diastéréosélective en α de l'ester et de l'oxydation de la fonction hydroxyle primaire en aldéhyde après une séquence protection/déprotection. Le β-cétoester **45** quant à lui pourrait provenir de l'homologation de l'Ester de Roche (**R**)-**46** (Schéma 54).

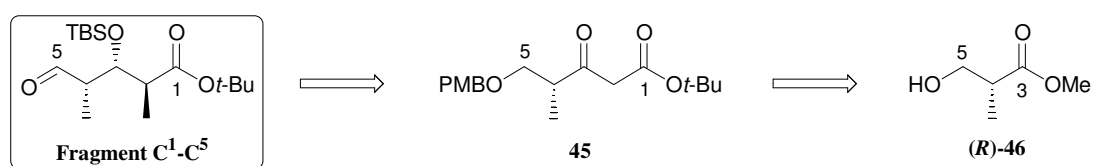


Schéma 54. Stratégie envisagée pour la synthèse du Fragment C¹-C⁵.

II.1.2 Approche TBS

Le β-cétoester **45** a été synthétisé en 2 étapes à partir de l'Ester de Roche (**R**)-**46** avec un rendement global de 64 % (Schéma 55).

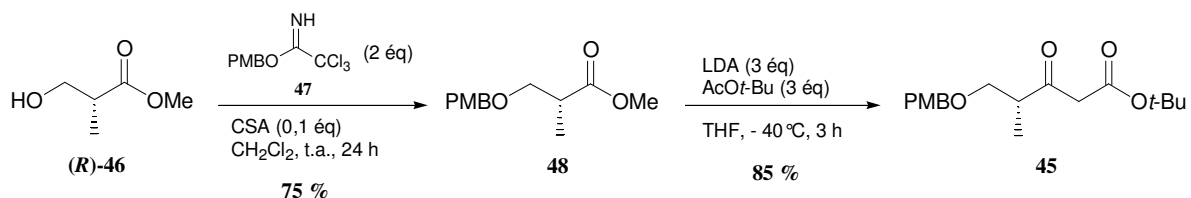


Schéma 55. Synthèse du β-cétoester **45**.

Dans un premier temps, l'ester **48** a été obtenu avec un rendement de 75 % à partir de l'hydroxyester énantiopur (**R**)-**46** commercial par protection de la fonction hydroxyle par le groupement *p*-méthoxybenzyle (PMB), en utilisant le trichloroacétimide de *p*-méthoxybenzyle **47** en présence de CSA^[92].

Le composé **47** n'étant pas commercial, il a été fabriqué par condensation de l'alcool *p*-méthoxybenzylique **49** sur le trichloroacétonitrile avec un rendement de 85 % (Schéma 56)^[93].

[92] (a) N. Nakajima, K. Horita, R. Abe, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4139-4142. (b) R. D. Walkup, R. R. Kane, P. D. Boatman Jr, R. T. Cunningham, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7587-7590.

[93] E. Adams, M. Hiegemann, H. Duddeck, P. Welzel, *Tetrahedron* **1990**, 46, 5975-5992.

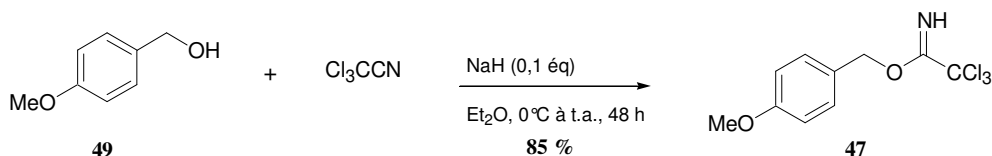


Schéma 56. Préparation du trichloroacétimidate de *p*-méthoxybenzyle **47**.

Une condensation de Claisen^[94,95] entre l'acétate de *tert*-butyle et l'ester **48** nous a ensuite permis de synthétiser avec un rendement de 85 % le β -cétoester **45**, substrat adapté à l'hydrogénation asymétrique qui doit permettre de créer le second centre stéréogène du Fragment C¹-C⁵ (Schéma 55).

Le sous-produit **50**, résultant de l'addition nucléophile sur la fonction cétone du composé **45** d'un second équivalent d'anion d'acétate de *tert*-butyle, a également été isolé avec un rendement de 13 % (Schéma 57).

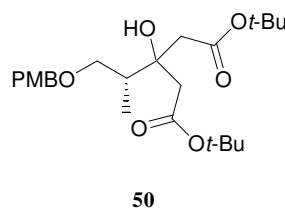


Schéma 57. Sous-produit **50** observé lors de la formation de **C** par condensation de Claisen

Nous avons ensuite réalisé l'hydrogénation asymétrique du β -cétoester **45** à l'aide de catalyseurs chiraux du ruthénium engendrés *in situ* selon la méthode décrite précédemment. Nous avons utilisé les deux ligands atropoisomères MeO-BIPHEP et SYNPHOS[®] (Schéma 58).

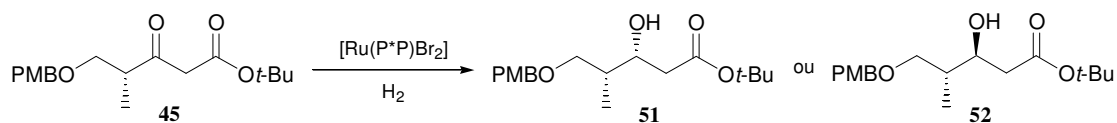


Schéma 58. Hydrogénation asymétrique du β -cétoester **45**. P*P = MeO-BIPHEP ou SYNPHOS[®] de configuration absolue *R* ou *S*.

Pour éviter toute réaction de transestérification, nous avons choisi d'utiliser le *tert*-butanol comme solvant pour l'hydrogénation. Cependant, le *tert*-butanol possédant un point de fusion de 25°C, pour des raisons pratiques (voir partie expérimentale), il a été nécessaire d'introduire une quantité suffisante de méthanol afin d'obtenir un mélange binaire qui reste liquide à température ambiante. C'est ainsi que le mélange *t*-BuOH/MeOH dans un rapport 4/1 a été utilisé pour les réactions d'hydrogénation. Le Tableau 3 résume les conditions testées pour le β -cétoester **45**.

Tableau 3. Conditions d'hydrogénation pour le β -cétoester **45** avec le catalyseur [Ru(P*P)Br₂]. Le solvant est un mélange *t*-BuOH/MeOH dans un rapport 4/1.

Entrée	% Catalyseur	Ligand (P*P)	P _{H₂} (bar)	T (°C)	Durée (h)	Rendement	e.d. ^[a]
1	1 %	(<i>S</i>)-MeO-BIPHEP	75	50	25	58 %	97 %
2	2 %	(<i>S</i>)-MeO-BIPHEP	75	50	23	91 %	97 %
3	2 %	(<i>S</i>)-SYNPHOS [®]	75	50	23	94 %	97 %
4	2 %	(<i>R</i>)-MeO-BIPHEP	75	50	25	82 % ^[b]	97 %

[a] Les excès diastéréoisomériques ont été déterminés par HPLC.

[b] Rendement non optimisé.

[94] L. Claisen, O. Lowman, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 651-653.

[95] M. Wolberg, A. Ji, W. Hummel, M. Müller, *Synthesis* **2001**, 6, 937-942.

Nous avons dans un premier temps essayé l'hydrogénation du β -cétoster **45** avec 1 % de catalyseur à 50°C sous une pression de dihydrogène de 75 bar pendant une durée de 25 h. Dans ces conditions, la conversion n'est pas totale et l'hydroxyester **51** a été isolé avec un rendement de 58 % seulement et un excès diastéréoisomérique de 97 % (Tableau 3, Entrée 1). Il nous a fallu employer 2 % de catalyseur pour obtenir une conversion totale et un bon rendement de 91 % (Entrée 2). Dans les conditions de réaction optimisées, le (*S*)-SYNPHOS® donne des résultats aussi bons que le (*S*)-MeO-BIPHEP en termes de rendement et de sélectivité (Entrée 3). Pour la détermination des excès diastéréoisomériques, nous avons réalisé l'hydrogénation du composé **45** en utilisant le ligand (*R*)-MeO-BIPHEP de façon à obtenir l'hydroxyester **52**, épimère de **51** (Entrée 4).

A partir du β -hydroxyester **51**, l'alkylation diastéréosélective^[86,96] par l'iodométhane en présence d'HMPT a permis d'obtenir l'ester **54** avec un rendement de 72 % (Schéma 59).

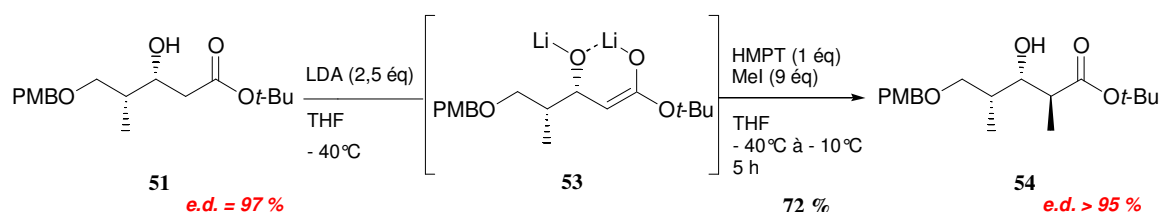


Schéma 59. Méthylation diastéréosélective du β -hydroxyester **51**.

L'excellente diastéréosélectivité observée (supérieure à 95 %, déterminée par RMN ¹H) peut s'expliquer par la formation de l'énolate cyclique intermédiaire **53** orientant l'addition vers la face la moins encombrée de la molécule (Schéma 59).

La fonction hydroxyle secondaire du β -hydroxyester **54** a ensuite été protégée par un groupement silylé, le *tert*-butyldiméthylsilyle (TBS). Un premier essai de protection utilisant le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle dans le DMF en présence d'imidazole^[97] n'a pas permis d'obtenir **55** avec un rendement supérieur à 23 % (Schéma 60).

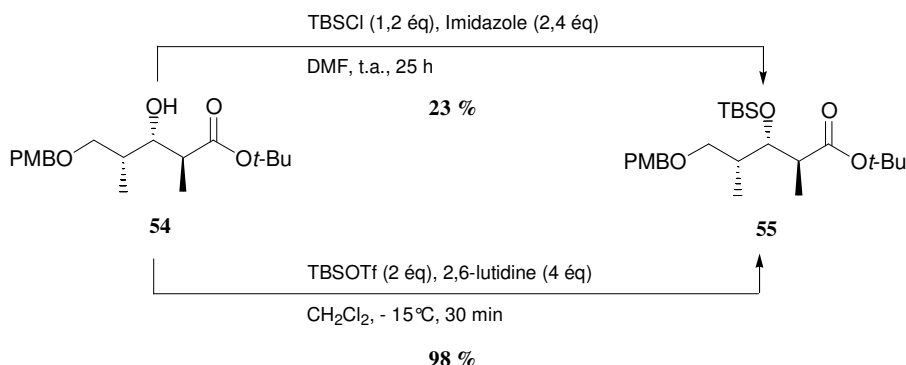


Schéma 60. Protection de l'hydroxyle secondaire de **54** sous forme d'éther silylé TBS.

[96] T. Honda, S. Yamane, F. Ishikawa, M. Katoh, *Tetrahedron* **1996**, 52, 12177-12184.

[97] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6190-6191.

En effet, la fonction hydroxyle secondaire de **54** est relativement encombrée et le dérivé silylé n'est pas suffisamment réactif. Nous avons donc opté pour le triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle, beaucoup plus réactif, qui permet de protéger **54** en **55** en présence de 2,6-lutidine avec un rendement de 98 % (Schéma 60)^[98,99]. Il est à noter que dans ces conditions il est nécessaire de travailler à basse température pour éviter la déprotection du groupement PMB et la protection de l'alcool primaire résultant par le groupement silylé^[100].

Pour la déprotection de la fonction hydroxyle primaire de l'ester **55**, une hydrogénolyse en présence de palladium sur charbon a d'abord été employée^[101]. Dans ces conditions, un mélange dans un rapport 3 pour 2 du produit de déprotection **56** et du produit **57** issu de la lactonisation de **56** a été obtenu (Schéma 61).

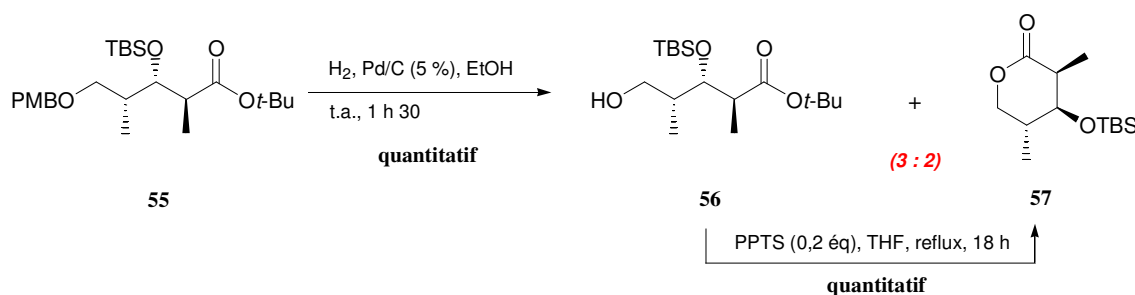


Schéma 61. Déprotection de la fonction hydroxyle primaire de **55**.

Pour faciliter la caractérisation de **57**, le mélange de **56** et de **57** a été mis en présence d'une quantité catalytique de PPTS (20 %), au reflux du THF pendant 18 h^[102]. **56** a été ainsi entièrement converti en **57**, seul produit alors isolé quantitativement (Schéma 61).

Une autre méthode de déprotection spécifique du groupement PMB^[103,104] a donc été utilisée. En présence de DDQ et d'eau dans le dichlorométhane, **55** a été converti en hydroxyester **56** avec un rendement de 78 %, le produit **57** issu de la lactonisation n'étant pas observé (Schéma 62).

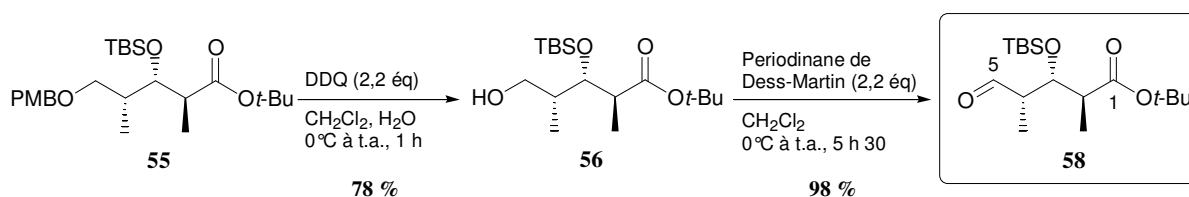


Schéma 62. Dernières étapes de la synthèse du Fragment C¹-C⁵.

Enfin, l'hydroxyester **56** a été oxydé avec le periodinane de Dess-Martin^[104,105], donnant l'aldéhyde **58** avec un rendement de 98 % (Schéma 62).

[98] E. J. Corey, H. Cho, C. Rücker, D. H. Hua, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3455-3458.

[99] J. Mulzer, A. Mantoulidis, E. Oehler, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7456-7467.

[100] T. Oriyama, K. Yatabe, Y. Kawada, G. Koga, *Synlett* **1995**, 45-46.

[101] (a) W. H. Hartung, C. Simonoff, *Org. React.* **1953**, 7, 263-326. (b) C. H. Heathcock, R. Ratcliffe, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1746-1757.

[102] D. A. Evans, W. C. Black, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4497-4513.

[103] Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 885-888.

[104] J. D. White, J. Hong, L. A. Robarge, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6206-6216.

[105] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155-4156.

Le composé **58**, qui correspond au Fragment C¹-C⁵ du Dolabélide A a donc été synthétisé en 4 étapes à partir du β -hydroxyester **45** avec un rendement de 53 %, et en 7 étapes au total à partir de l'Ester de Roche (**R**)-**46**, avec un rendement global de 31 %. Néanmoins, les études parallèles menées sur le Fragment Sud nous ont obligés à revoir notre stratégie en termes de groupements protecteurs pour le Fragment C¹-C⁵. L'emploi d'éthers silylés plus robustes que le *tert*-butyldiméthylsilyle (TBS) a donc été envisagé.

II.1.3 Approches TBDPS et TIPS

Comme il nous faut un groupement silylé suffisamment stable qui ne sera déprotégé qu'en fin de synthèse de la molécule, nous avons d'abord envisagé d'employer le *tert*-butyldiphénylsilyle (TBDPS). Un premier essai de protection utilisant le chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle dans le DMF en présence d'imidazole n'a pas permis d'obtenir **59** avec un rendement supérieur à 52 % (Schéma 63)^[106]. En effet, la fonction hydroxyle secondaire de **54** est relativement encombrée et le dérivé silylé n'est pas suffisamment réactif. Dans de tels cas, l'emploi de triflates silylés permet d'obtenir de bons rendements. Le triflate de *tert*-butyldiphénylsilyle n'étant pas commercial, nous avons alors opté pour une protection par un TIPS et le β -hydroxyester **54** a été protégé en **60** par le triflate de triisopropylsilyle, en présence de 2,6-lutidine avec un rendement de 92 % (Schéma 63)^[98,107].

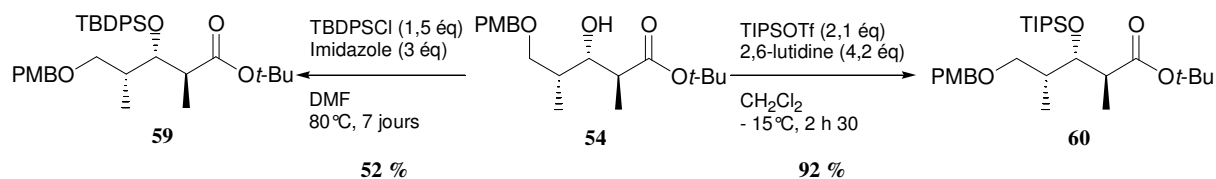


Schéma 63. Protection de l'hydroxyle secondaire de **54** sous forme d'éther silylé TBDPS ou TIPS.

Pour les deux dernières étapes de la synthèse du Fragment C¹-C⁵ avec le nouveau groupement protecteur, nous avons utilisé les mêmes réactions que pour l'approche synthétique basée sur l'emploi du TBS. Donc en présence de DDQ^[103,104] et d'eau dans le dichlorométhane, **60** a été converti en hydroxyester **61** avec un rendement de 85 % (Schéma 64).

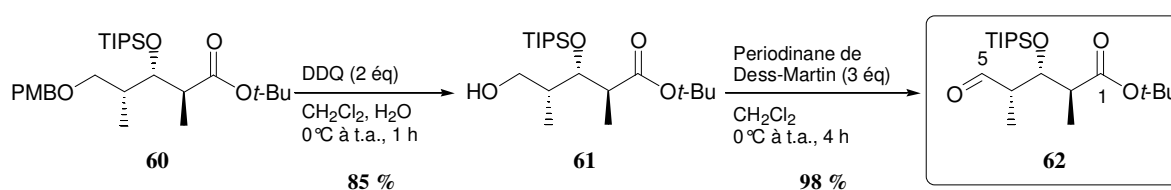


Schéma 64. Dernières étapes de la synthèse du Fragment C¹-C⁵.

Enfin, l'hydroxyester **61** a été oxydé avec le periodinane de Dess-Martin^[104,105], donnant l'aldéhyde **62**, qui correspond au Fragment C¹-C⁵ du Dolabélide A, avec un rendement de 98 % (Schéma 64).

[106] (a) S. Hanessian, P. Lavallee, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2975-2977. (b) S. Hanessian, P. Lavallee, *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 562-565.

[107] J. D. White, C. L. Kranemann, P. Kuntiyueng, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4003-4006.

Nous avons ainsi mis au point une synthèse efficace du Fragment C¹-C⁵ du Dolabélide A en 7 étapes à partir de l'Ester de Roche (**R**)-**46** avec un rendement global de 33 % (Schéma 65).

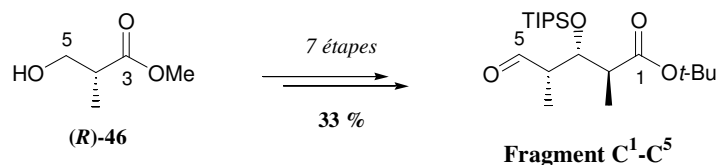


Schéma 65. Synthèse du Fragment C¹-C⁵ du Dolabélide A.

II.2 SYNTHÈSE DU FRAGMENT C⁶-C¹⁴ – APPROCHE ACÉTAL

II.2.1 Schéma rétrosynthétique

Le Fragment C⁶-C¹⁴ pourrait être réalisé par hydrogénation asymétrique du δ -hydroxy- β -cétoester **63** suivie de l'homologation en β -cétophosphonate. Quant à **63**, il pourrait être obtenu par hydrogénation asymétrique et homologation à partir du β -cétoester **64** (Schéma 66).

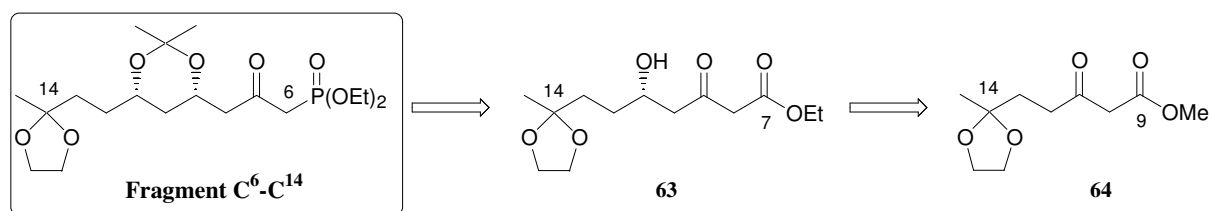


Schéma 66. Stratégie envisagée pour la synthèse du Fragment C⁶-C¹⁴.

II.2.2 Synthèse

Une première stratégie pour la synthèse de **64** a été envisagée par alkylation du dianion de l'acétoacétate de méthyle par le 2-bromométhyl-2-méthyl-[1,3]dioxolane **65**. Ce dernier a été préparé avec un rendement de 71 % à partir de l'acétone et de l'éthylèneglycol en présence de tribromure de triméthylphénylammonium^[108] (Schéma 67).

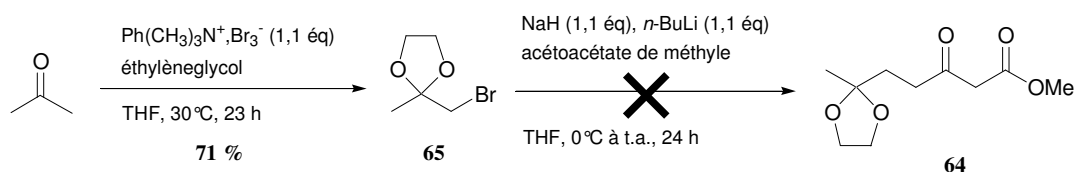


Schéma 67. Synthèse du β -cétoester **64**.

Malgré plusieurs tentatives, la réaction du dianion de l'acétoacétate de méthyle sur **65** n'a pas permis d'accéder au β -cétoester **64** désiré^[109]. Le bromoacétal ne semble

[108] S. Visweswariah, G. Prakash, V. Bhushan, S. Chandrasekaran, *Synthesis* **1982**, 309-310.

[109] S. N. Huckin, L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1082-1087.

manifestement pas assez réactif pour la substitution nucléophile par le dianion. L'ajout de HMPT ou d'une quantité catalytique d'iodure de sodium pour augmenter la réactivité n'a rien changé au résultat (Schéma 67).

Devant ces difficultés, une seconde voie de synthèse du β -cétoester **64** à partir de l'hexane-2,5-dione a été envisagée. Tout d'abord, nous avons réalisé une mono-acétalisation^[110,111] de l'hexane-2,5-dione en présence d'éthylène glycol et d'une quantité catalytique d'acide sulfurique qui conduit au composé **66** (Schéma 68). La difficulté de la réaction réside dans le fait qu'il ne faut protéger qu'une seule fonction cétone de l'hexanedione. Ceci explique le temps de réaction relativement court (1 h) et la température suffisamment basse (0°C). Même dans ces conditions, il se forme le diacétal et il reste du produit non protégé. Une distillation sous pression réduite a néanmoins permis de recueillir **66** avec un rendement de 24 %, sensiblement équivalent à ceux rencontrés dans la littérature.

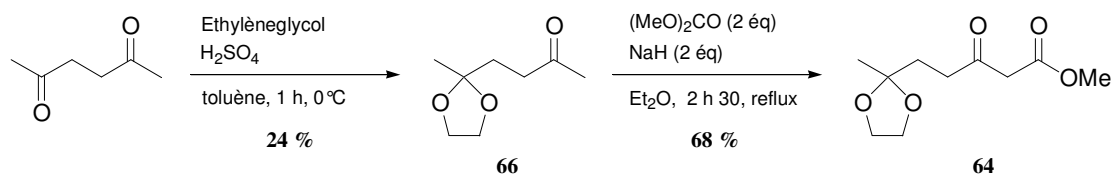


Schéma 68. Alternative pour la synthèse du β -cétoester **64**.

La seconde étape est la condensation de la cétone **66** sur le carbonate de diméthyle qui conduit au β -cétoester **64** désiré avec un rendement de 68 %, conforme à celui décrit dans la littérature (Schéma 68)^[110].

L'hydrogénation asymétrique du β -cétoester **64** doit nous permettre d'introduire le premier centre stéréogène du Fragment C⁶-C¹⁴ (Schéma 69).

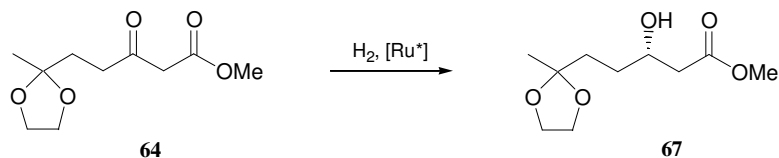


Schéma 69. Hydrogénation asymétrique de **64** par des catalyseurs chiraux du ruthénium.

Pour réaliser les premiers essais d'hydrogénation asymétrique, nous avons utilisé le catalyseur $[\text{Ru}((S)\text{-MeO-BIPHEP})\text{Br}_2]$ préparé *in situ*. Dans un premier temps, nous avons tenté d'hydrogéner **64** avec 2 % de catalyseur, à pression atmosphérique et à température ambiante pendant une durée de 17 h. Seul le sous-produit **68** issu de la déprotection de **64** a pu être identifié parmi un mélange de composés non caractérisés (Schéma 70 ; Tableau 4, Entrée 1).

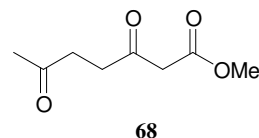


Schéma 70. Sous produit **68** isolé lors de l'hydrogénation du β -cétoester.

[110] B. Nassim, E. O. Schlemper, P. Crabbé, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 2337-2347.

[111] R. A. Micheli, Z. G. Hajos, N. Cohen, D. R. Parrish, L. A. Portland, W. Sciamanna, M. A. Scott, P. Wehrli, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 675-681.

Tableau 4. Conditions d'hydrogénation pour le β -cétoster **64**. Le ligand chiral utilisé est le (*S*)-MeO-BIPHEP.

Entrée	(Pré)catalyseur	P _{H₂} (bar)	T (°C)	Durée (h)	Solvant	Résultats
1	[Ru(P*P)Br ₂] <i>in situ</i> (2 %)	1	t.a.	17	MeOH	68 + mélange non caractérisé
2	Ikariya-Mashima 69 (1 %)	1	t.a.	5	MeOH	67 (27 à 56 %, ee > 95 % ^[a]) + 64
3	Ikariya-Mashima 69 (1 %)	10	t.a.	2	MeOH	67 + 64 + dégradation
4	Ikariya-Mashima 69 (1 %)	1	t.a.	18	MeOH	67 (54 %) + dégradation
5	Ikariya-Mashima 69 (1 %)	50	50	18	CH ₂ Cl ₂	67 (44 %) + 68 (30 %) + 64 (18 %)

[a] Excès énantiomérique mesuré par RMN ¹H en présence de Eu(tfc)₃ pour le produit **67** obtenu avec le meilleur rendement.

Les conditions d'utilisation du catalyseur [Ru((*S*)-MeO-BIPHEP)Br₂], notamment l'acidité résiduelle de l'hydracide qui a servi à le fabriquer, ne semblent pas adaptées à notre substrat qui contient une fonction acétal fragile en milieu acide.

Devant ces résultats, nous avons envisagé l'emploi du catalyseur d'Ikariya-Mashima, déjà utilisé avec succès au laboratoire pour l'hydrogénation de composés possédant un motif acétal^[112].

Nous avons donc préparé le catalyseur d'Ikariya-Mashima **69** à partir de [RuCl₂(η^6 -benzène)]₂ et du (*S*)-MeO-BIPHEP en présence de chlorure de diéthylammonium au reflux du THF (Schéma 71).

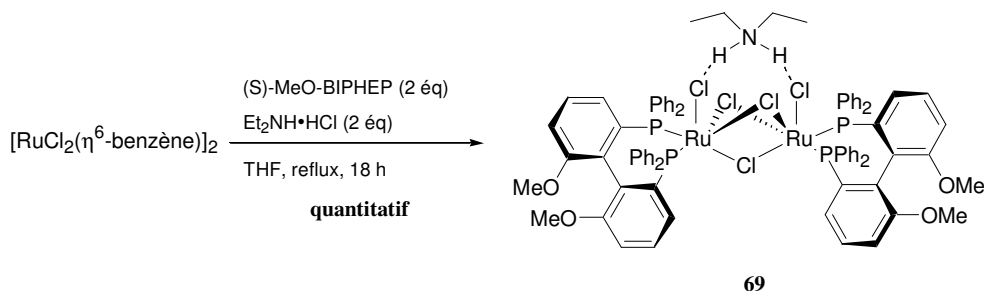


Schéma 71. Préparation du catalyseur d'Ikariya-Mashima avec le (*S*)-MeO-BIPHEP comme diphosphine chirale.

Lorsque l'hydrogénation du composé **64** est effectuée en présence de 1 % de catalyseur d'Ikariya-Mashima **69** à pression atmosphérique et à température ambiante, le composé **67** désiré est obtenu avec un rendement variant de 27 à 56 % et un excès énantiomérique supérieur à 95 % (Entrée 2).

Pour essayer d'améliorer ces rendements, nous avons fait varier les conditions opératoires. L'hydrogénation conduite à pression plus élevée (10 bar) sur une durée plus courte, la conversion n'est pas meilleure et des produits de dégradation sont formés (Entrée 3).

Lorsque l'on augmente le temps de réaction (18 h au lieu de 5 h), la conversion est totale mais le rendement en hydroxyester **67** n'est pas meilleur puisque des produits de dégradation sont formés en quantité plus importante (Entrée 4).

[112] O. Poupardin, Thèse de Doctorat, *Amination électrophile diastéréosélective : un outil efficace pour la synthèse d'acides aminés fonctionnalisés et d'hétérocycles azotés d'intérêt biologique*, Université Pierre et Marie Curie (France), **2000**.

Enfin, nous avons changé de solvant d'hydrogénation et employé du dichlorométhane. Sans solvant protique, la cinétique d'hydrogénation est plus lente, c'est pourquoi nous avons augmenté la température (50°C) et la pression de dihydrogène (50 bar). Au bout de 18 h nous avons isolé le produit de réduction désiré **67**, avec un rendement de 44 %, accompagné du produit de départ **64**, et du produit de déprotection **68** déjà observé avec l'emploi du catalyseur [Ru((*S*)-MeO-BIPHEP)Br₂] (Entrée 7).

Parallèlement aux essais d'hydrogénation asymétrique, nous avons préparé le β-hydroxyester racémique (\pm)-**67** qui nous a servi pour tester la validité de notre approche synthétique en aval de la réduction (Schéma 72). Par ailleurs, il a été utilisé pour le dosage de l'excès énantiomérique obtenu lors de l'hydrogénation asymétrique. Ainsi, (\pm)-**67** a été obtenu quantitativement en utilisant du borohydrure de sodium dans le méthanol.

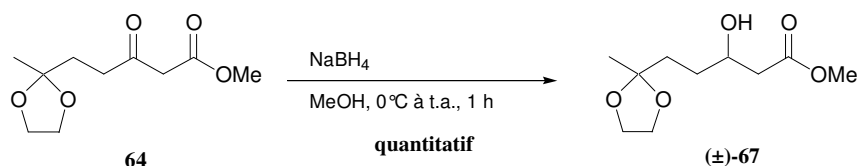


Schéma 72. Réduction racémique de **64**.

L'étape suivante est une condensation de Claisen nécessaire pour allonger la chaîne carbonée. La plupart du temps, les condensations de Claisen sont réalisées en employant des énolates issus de l'acétate de *tert*-butyle, comme nous l'avons fait pour la synthèse du composé **45** intermédiaire dans la préparation du Fragment C¹-C⁵ (Schéma 55). L'utilisation d'autres acétates tels que l'acétate d'éthyle conduit souvent à des sous-produits de polycondensation ou d'autocondensation comme l'acétoacétate d'éthyle, diminuant ainsi le rendement en produit homologué.

Contrairement au Fragment C¹-C⁵, la rétrosynthèse envisagée pour le Fragment C⁶-C¹⁴ (Schéma 66) prévoit une seconde homologation pour obtenir le motif β-cétophosphonate prévu, plus facile à effectuer a priori sur un ester éthylique que sur un ester *tert*-butylique. Nous nous sommes par conséquent intéressés à un exemple d'optimisation de condensation de Claisen^[113] réalisée avec l'acétate d'éthyle, dont la clef semble être la conduite de la réaction à une température maintenue à -78°C, sous une très faible agitation magnétique (Schéma 73).

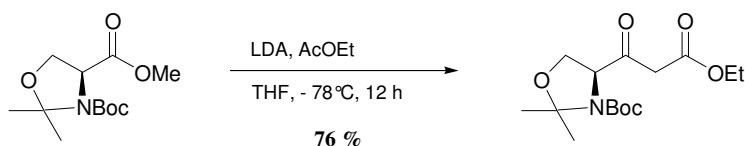
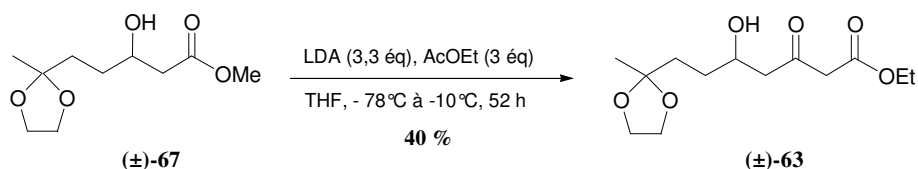


Schéma 73. Exemple de condensation de Claisen réalisé avec l'acétate d'éthyle.

Nous avons ainsi réalisé l'homologation du β-hydroxyester (\pm)-**67** en δ-hydroxy-β-cétoester (\pm)-**63** par condensation de l'anion de l'acétate d'éthyle, dans les conditions décrites (Schéma 74).

[113] U. Bösch, U. Nubbemeyer, *Tetrahedron* **1999**, 55, 6883-6904.

Sch\u00e9ma 74. Homologation du β -hydroxyester (\pm)-**67**.

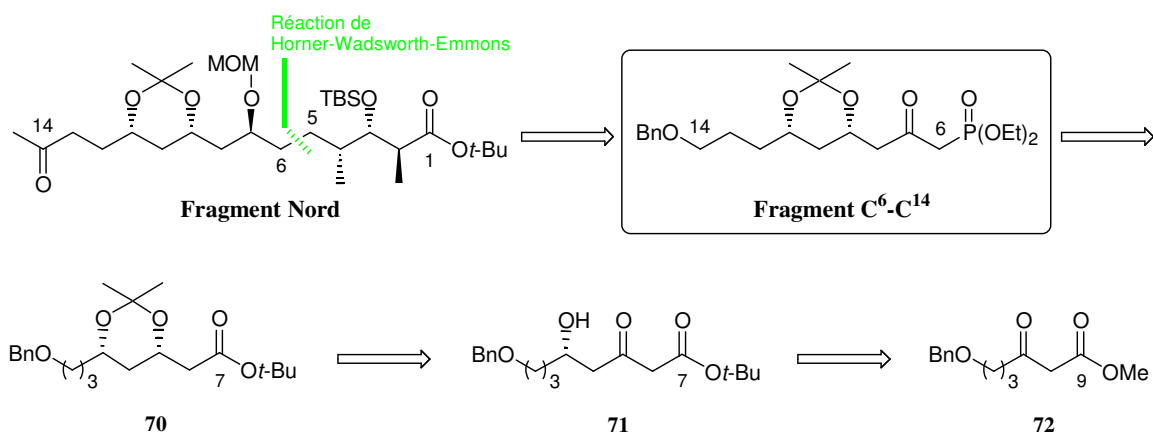
Pour \u00e9viter la polycondensation ou la formation comp\u00e9titive d'ac\u00e9toac\u00e9tate d'\u00e9thyle, la r\u00e9action a donc \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9e \u00e0 -78°C . Mais dans ces conditions, le rendement en produit (\pm)-**63** est de 15 %, avec une conversion tr\u00e8s faible de 30 % au bout de 24 h. Pour tenter d'augmenter la conversion, nous avons laiss\u00e9 la temp\u00e9rature remonter progressivement jusqu'\u00e0 -10°C pendant 24 h suppl\u00e9mentaires. Dans ces conditions, l'hydroxyester a \u00e9t\u00e9 totalement consomm\u00e9 mais des produits secondaires ont \u00e9t\u00e9 form\u00e9s, ce qui a limit\u00e9 le rendement \u00e0 40 % (Sch\u00e9ma 74).

En d\u00e9finitive, \u00e9tant donn\u00e9 la difficult\u00e9 de synth\u00e9tiser le β -c\u00e9toester **63** avec un bon rendement et surtout \u00e9tant donn\u00e9 le manque de reproductibilit\u00e9 des hydrog\u00e9nations asym\u00e9triques de **64**, nous avons choisi d'\u00e9tudier une autre voie d'approche pour le Fragment $\text{C}^6\text{-C}^{14}$.

II.3 SYNTH\u00c8SE DU FRAGMENT $\text{C}^6\text{-C}^{14}$ – APPROCHE BENZYLOXY

II.3.1 Nouvelle r\u00e9trosynth\u00e8se

La nouvelle approche que nous avons envisag\u00e9e pour le Fragment $\text{C}^6\text{-C}^{14}$ met en jeu une fonction hydroxyle comme pr\u00e9curseur de la fonction c\u00e9tone port\u00e9e par le carbone C^{14} (Sch\u00e9ma 75). En effet, l'oxydation de la fonction hydroxyle en ald\u00e9hyde suivie d'une r\u00e9action de Wittig pour donner une ol\u00e9fine terminale et d'une r\u00e9action de Wacker permettrait d'acc\u00e9der \u00e0 la fonction c\u00e9tone d\u00e9sir\u00e9e. Ainsi, notre nouvelle cible est le Fragment $\text{C}^6\text{-C}^{14}$ portant une fonction hydroxyle prot\u00e9g\u00e9e en position 14. Ce compos\u00e9 pourrait \u00eatre obtenu par homologation de l'ac\u00e9tonide **70** en β -c\u00e9tophosfonate. L'ac\u00e9tonide **70** pourrait quant \u00e0 lui provenir de l'hydrog\u00e9nation asym\u00e9trique du δ -hydroxy- β -c\u00e9toester **71**. Enfin, le compos\u00e9 **71** pourrait \u00eatre obtenu par hydrog\u00e9nation asym\u00e9trique du β -c\u00e9toester **72** et homologation en β -c\u00e9toester.

Sch\u00e9ma 75. Analyse r\u00e9trosynth\u00e9tique pour une nouvelle approche du Fragment $\text{C}^6\text{-C}^{14}$.

II.3.2 Synthèse du Fragment C⁶-C¹⁴

Le β-cétoester **72** a été préparé par réaction du dianion de l'acétoacétate de méthyle avec le (2-bromo-éthoxyméthyl)benzène avec un rendement de 60 %. Le dérivé bromé est mis en défaut par rapport à l'acétoacétate de méthyle en raison de son coût élevé comparé à celui des autres réactifs (Schéma 76)^[114].

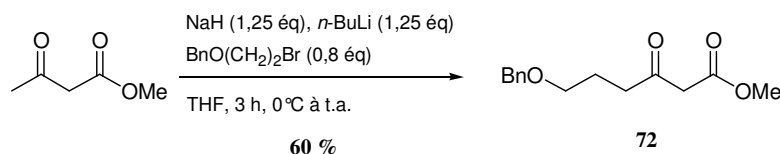


Schéma 76. Synthèse du benzyloxy-β-cétoester **72**.

Dans un premier temps, le composé **72** a été engagé en hydrogénation asymétrique en présence du catalyseur [Ru((S)-MeO-BIPHEP)Br₂] pour donner l'hydroxyester **73**. La réaction a été réalisée dans le méthanol, à 80°C, sous 11 bar de dihydrogène, avec 1 % de catalyseur pendant 6 h (Schéma 77). Ces conditions ont permis d'obtenir le composé **73** avec un très bon rendement de 94 % et un excellent excès énantiomérique (99 %, déterminé par HPLC).

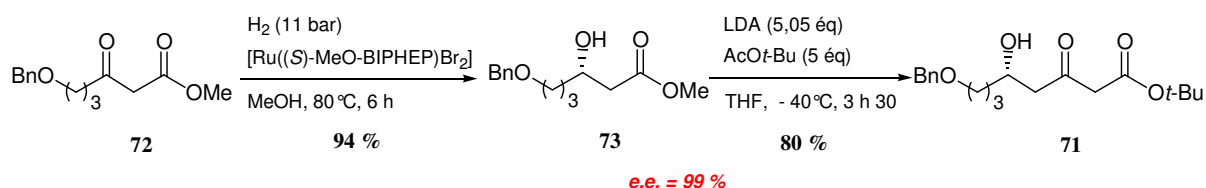


Schéma 77. Synthèse du δ-hydroxy-β-cétoester **71**.

Ensuite, pour éviter les problèmes de dégradation observés lors de l'homologation de l'ester (±)-**67** en β-cétoester (±)-**63** par condensation de l'anion de l'acétoacétate d'éthyle, nous avons préféré employer l'acétate de *tert*-butyle. Dans ces conditions la condensation de Claisen^[94,115] effectuée sur le composé **73** a permis d'obtenir le δ-hydroxy-β-cétoester **71** avec un rendement de 80 % (Schéma 77).

L'étape suivante dans la synthèse du Fragment C⁶-C¹⁴ est la réduction diastéréosélective de la fonction cétone du composé **71**, pour introduire le motif diol 1,3-*syn* du fragment (Schéma 78).

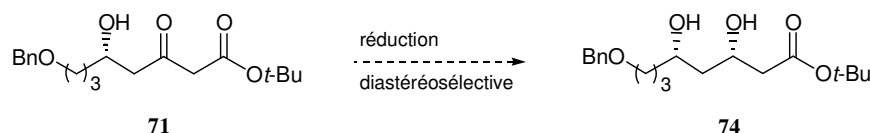


Schéma 78. Réduction diastéréosélective de **71**.

[114] (a) S. Bäurle, S. Hoppen, U. Koert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1263-1267. b) S. Hoppen, S. Bäurle, U. Koert, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 2382-2396.

[115] G. Beck, H. Jendralla, K. Kessler, *Synthesis* **1995**, 1014-1018.

Le motif *syn*- β,δ -dihydroxyester est un élément essentiel de la structure des statines, inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, utilisées comme médicaments pour diminuer la cholestérolémie (Schéma 79).

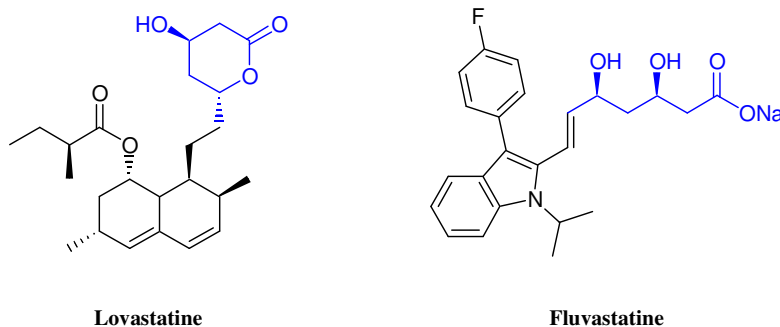


Schéma 79. Deux exemples de statines.

A ce titre, la synthèse de ce motif a fait l'objet de nombreuses recherches. Une des méthodes la plus courantes est la réduction diastéréosélective de β -hydroxycétone en diol 1,3-*syn*^[116] à l'aide d'hydrures de bore.

Nous avons dans un premier temps appliqué cette méthode à la synthèse de **74** en utilisant les conditions mises au point par Prasad^[117]. Ainsi, **71** a été réduit de façon diastéréosélective par le borohydrure de sodium en présence de diéthylméthoxyborane comme agent complexant à -78°C pour éviter la formation du diol *anti*. Le diol *syn*-**74** a donc été obtenu avec un rendement de 90 % et un excellent excès diastéréoisomérique, supérieur à 98 %, déterminé par HPLC (Schéma 80)^[118].

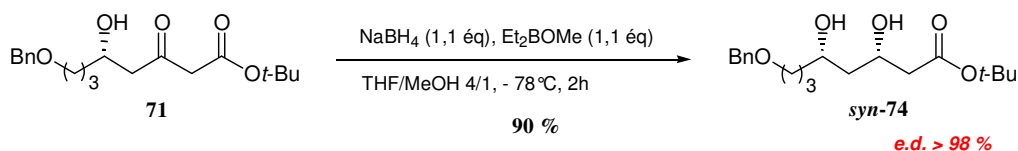


Schéma 80. Synthèse du β,δ -dihydroxyester *syn*-**74**.

La stéréosélectivité *syn* observée peut s'expliquer par la formation d'un complexe intermédiaire à six centres **75** permettant de différencier les deux faces de la fonction carbonyle. L'addition de l'hydrure peut se produire sur l'une ou l'autre des deux faces de la pseudo-chaise **75**. L'attaque par la face β (face supérieure du cycle) conduit à l'intermédiaire chaise **76** alors que l'attaque par la face α (face inférieure du cycle) donne la forme croisée **77**. Cette dernière étant moins favorable, le diol *syn* est donc formé majoritairement (Schéma 81).

[116] Revue récente sur la synthèse stéréosélective des diols 1,3 : S. E. Bode, M. Wolberg, M. Müller, *Synthesis* **2006**, 557-588.

[117] (a) K.-M. Chen, K. G. Gunderson, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repic, M. J. Chapiro, *Chem. Lett.* **1987**, 1923-1926. b) K.-M. Chen, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repic, M. J. Chapiro, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 155-158.

[118] S. Cardani, C. Scolastico, R. Villa, *Tetrahedron* **1990**, 46, 7283-7288.

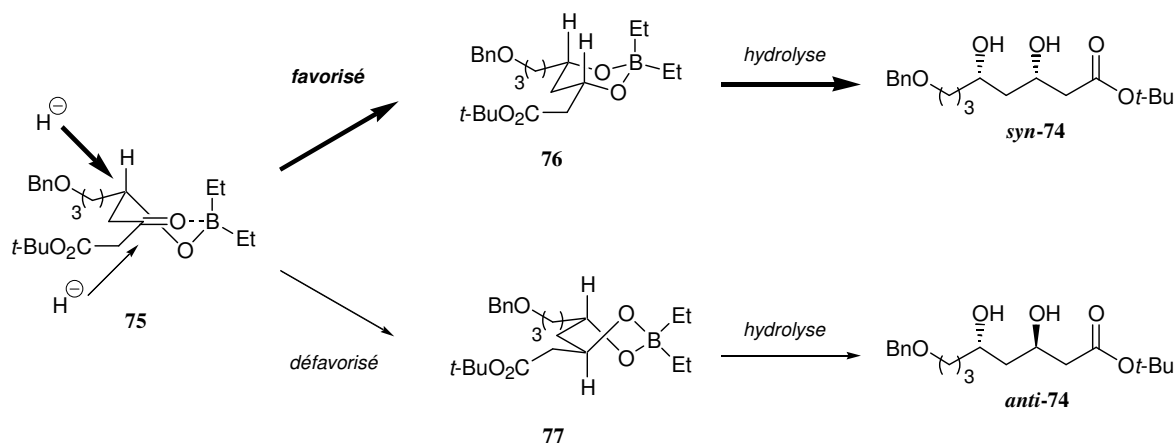


Schéma 81. Justification de la stéréosélectivité *syn* observée pour la formation de **74**.

Parallèlement, nous avons également envisagé de réaliser la synthèse de **74** par hydrogénation asymétrique de **71**. Les exemples sont assez rares dans la littérature. En effet, il est assez difficile de réduire stéréosélectivement un δ -hydroxy- β -cétoester car la cétone possède en positions β et β' deux groupements, hydroxyle et ester qui entrent en compétition pour la chélation du catalyseur métallique.

L'équipe de Saburi a étudié l'hydrogénation asymétrique de δ -hydroxy- β -cétoesters à l'aide d'un complexe d'Ikariya-Mashima (Schéma 82). Si les excès diastéréoisomériques obtenus pour les diols *anti* sont corrects, ceux obtenus pour les diols *syn* sont relativement faibles^[119].

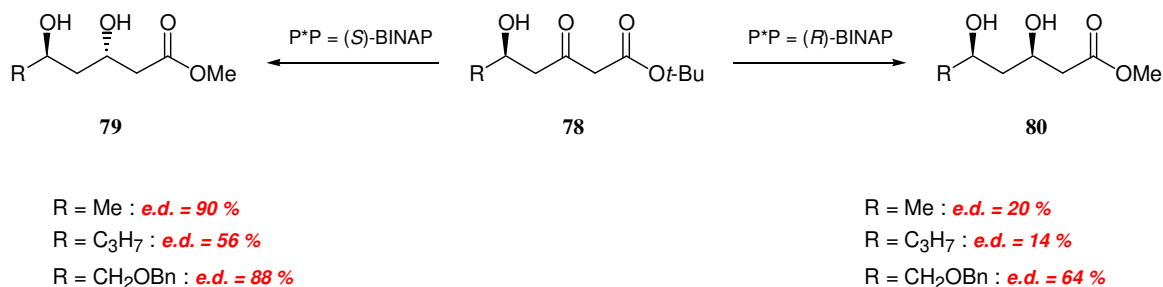


Schéma 82. Expériences d'hydrogénation de δ -hydroxy- β -cétoesters par Saburi. Conditions opératoires : H₂ (100 bar), [(RuCl(P*P))₂(μ -Cl)₃][NH₂Et]₂, MeOH, 50°C, 48 h.

En 2002, l'équipe de Mortreux a réalisé la réduction par transfert d'hydrure de δ -hydroxy- β -cétoesters en utilisant un catalyseur préparé *in situ* à partir d'un précurseur de ruthénium (II) et d'un β -aminoalcool^[120]. Selon le ligand et le précurseur de ruthénium utilisés, les excès diastéréoisomériques sont très variables, compris entre 12 et 80 %.

[119] (a) L. Shao, T. Seki, H. Kawano, M. Saburi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7699-7702. (b) L. Shao, H. Kawano, M. Saburi, Y. Uchida, *Tetrahedron* **1993**, 49, 1997-2010.

[120] K. Everaere, N. Franceschini, A. Mortreux, J.-F. Carpentier, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2569-2571.

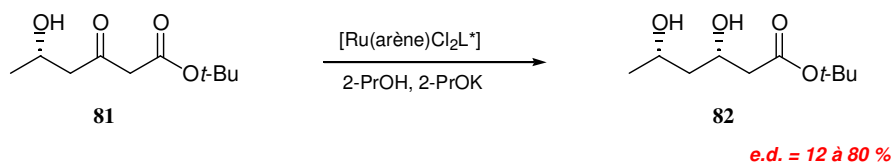


Schéma 83. Réduction par transfert d'hydrure de δ -hydroxy- β -cétoesters par Mortreux. Arène = benzène ou *p*-cymène. L* = β -aminoalcool.

Par ailleurs, au laboratoire, des études ont été menées en vue de mettre au point des conditions d'hydrogénation asymétrique de δ -hydroxy- β -cétoesters permettant d'obtenir de bonnes diastéréosélectivités *anti*^[121]. Pour la préparation du β,δ -dihydroxyester **84**, des conditions opératoires variées (température, pression) ont été testées, de même que différents catalyseurs (Schéma 84). C'est l'utilisation du catalyseur d'Ikariya-Mashima **69**, dans le méthanol, à température ambiante et sous 80 bar d'hydrogène qui a permis d'obtenir le β,δ -dihydroxyester **84** avec le meilleur excès diastéréoisomérique de 91 %.

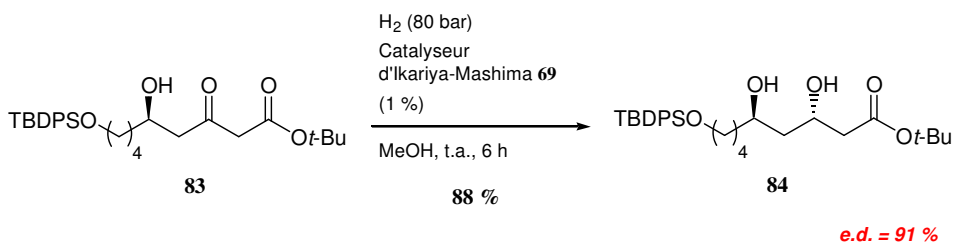


Schéma 84. Exemple d'optimisation des conditions d'hydrogénation asymétrique d'un δ -hydroxy- β -cétoester réalisée au laboratoire.

En nous inspirant de ce résultat, nous avons employé, pour la synthèse du Fragment C¹-C⁶ du Dolabélide A, des conditions opératoires analogues à celles utilisées pour le composé **83**. Néanmoins, dans le cas de **71**, l'excès diastéréoisomérique, déterminé par HPLC, n'est que de 75 % (Schéma 85).

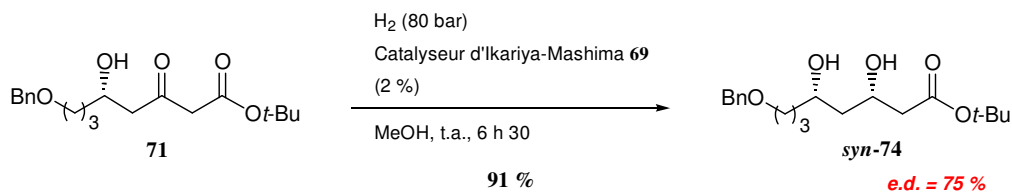
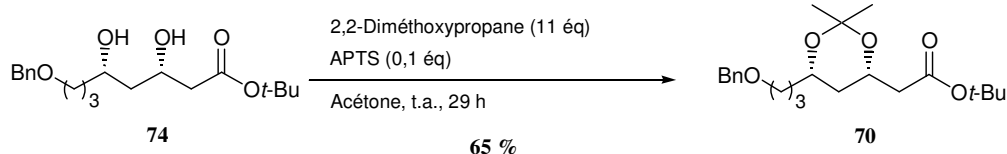


Schéma 85. Hydrogénation asymétrique du δ -hydroxy- β -cétoester **71**.

On retrouve le phénomène observé sur les expériences de Saburi : les excès diastéréoisomériques sont globalement moins bons pour les diols 1,3-*syn* que pour les diols 1,3-*anti*. L'hydrogénation asymétrique ne pouvant pas concurrencer les méthodes de réduction diastéréosélective avec les hydrures de bore, nous avons conservé cette dernière méthode pour la suite de la synthèse.

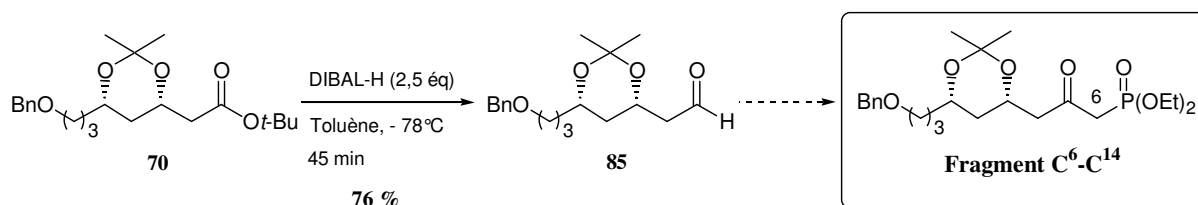
Ensuite, le dihydroxyester **74** a été protégé^[115] sous forme d'acétonide **70** par l'action du 2,2-diméthoxypropane en présence d'une quantité catalytique d'APTS. Le composé **70** a été isolé avec un rendement non optimisé de 65 % (Schéma 86).

[121] C. Roche, résultats non publiés.

Schéma 86. Synthèse de l'acétonide **70**.

Par ailleurs, la formation de cet acétonide nous a permis de confirmer la configuration *syn* obtenue pour le dihydroxyester **74**, par comparaison des données RMN ^{13}C du composé **70** avec celles trouvées dans la littérature pour des composés analogues, selon la méthode de Rychnovsky^[122].

Afin de transformer l'ester **70** en β -cétophosphonate correspondant, nous avons tout d'abord réalisé la réduction de **70** avec l'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL-H) qui conduit à l'aldéhyde **85** avec un rendement de 76 % (Schéma 87)^[123].

Schéma 87. Réduction de l'ester **70** en aldéhyde **85** pour conduire au fragment C⁶-C¹⁴.

Parallèlement à la synthèse du Fragment C⁶-C¹⁴, nous avons étudié la faisabilité du couplage prévu entre les Fragments Nord et Sud du Dolabélide A. Il s'agit d'une réaction de type Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) entre un phosphonate non stabilisé en position 15 et une cétone en position 14 présenté lors de l'exposé de la stratégie de synthèse (Schéma 52 ; Tableau 2) et repris ci-dessous (Schéma 88).

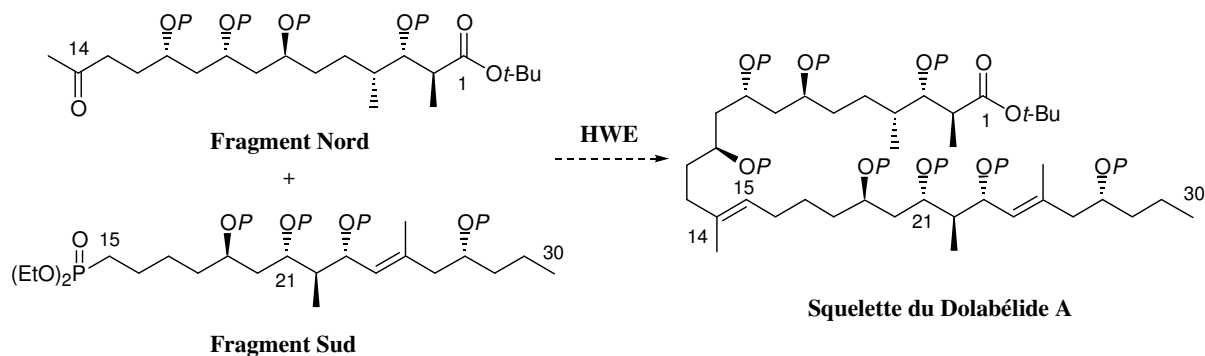


Schéma 88. Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons entre les Fragments Nord et Sud du Dolabélide A.

[122] (a) S. D. Rychnovsky, D. J. Skalizky, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 945-948. (b) S. D. Rychnovsky, B. N. Rogers, T. I. Richardson, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 9-17.

[123] G. Solladié, A. Almario, *Tetrahedron : Asymmetry* **1994**, 5, 1717-1726.

II.3.3 Conclusion sur l'approche suivie

Peu d'exemples de réactions de Horner-Wadsworth-Emmons mettant en jeu un phosphonate non stabilisé et une cétone sont décrits dans la littérature, ce qui peut s'expliquer par le peu de réactivité d'une cétone par rapport à un aldéhyde, ainsi que par les conditions basiques difficiles requises pour déprotonner le phosphonate.

Pour obtenir des rendements et des excès diastéréoisomériques corrects, il est souvent nécessaire de travailler au reflux du THF (Schéma 89)^[124].

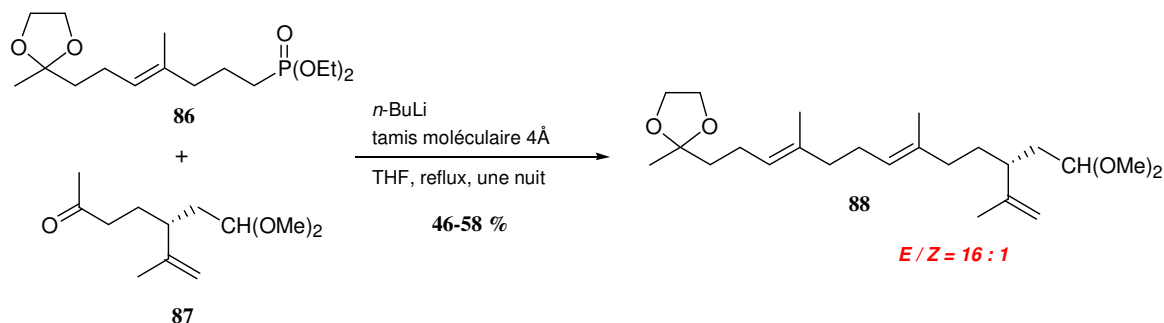


Schéma 89. Exemple de réaction de Horner-Wadsworth-Emmons entre un phosphonate non stabilisé et une cétone.

L'exemple suivant montre qu'il est possible d'obtenir des rendements acceptables en travaillant à basse température, mais les excès diastéréoisomériques sont bien moins bons (Schéma 90)^[125]. Dans le cas présent, les deux diastéréoisomères sont en outre très difficiles à séparer par chromatographie.

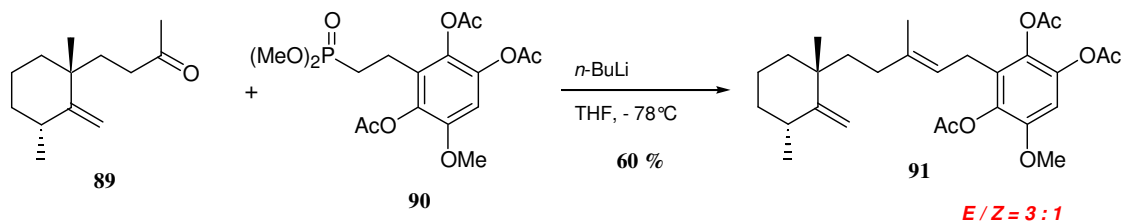


Schéma 90. Exemple de réaction de Horner-Wadsworth-Emmons entre un phosphonate non stabilisé et une cétone.

Les conditions de réaction drastiques de ce type de couplage semblent difficilement compatibles avec les fragments élaborés que nous envisageons d'assembler de cette manière. Pour cette raison, nous nous sommes tournés vers l'autre approche possible par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons, mettant en jeu un phosphonate non stabilisé α -méthylé en position 14 et un aldéhyde en position 15 (Schéma 91) que nous avons aussi présenté lors de l'exposé de la stratégie de synthèse (Schéma 52 ; Tableau 2).

[124] X. Yue, Y. Li, *Synthesis* **1996**, 736-740.

[125] W. P. Almeida, C. R. D. Correia, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1367-1370.

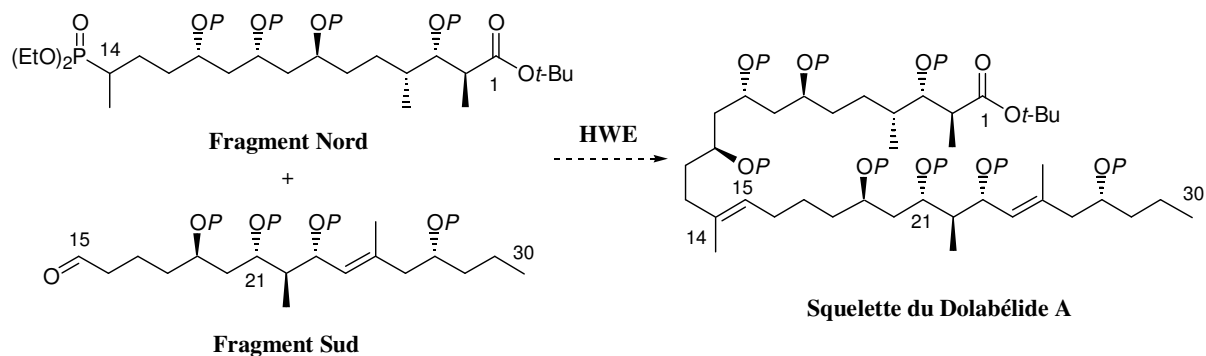


Schéma 91. Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons entre les Fragments Nord et Sud du Dolabélide A.

Nous avons donc envisagé, pour tester la viabilité de notre approche synthétique, de réaliser un couplage entre deux composés modèles (Schéma 92).

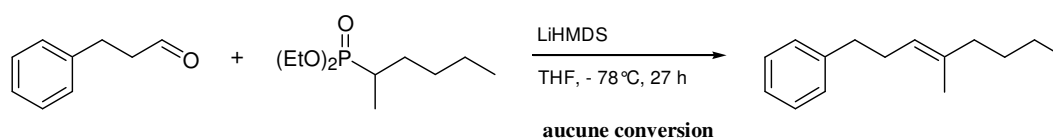


Schéma 92. Essai de couplage par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons sur un substrat modèle.

Cependant, dans les conditions employées, aucune conversion n'a été observée, même après 27 h de réaction. Il semble donc peu probable que cette méthode, essayée ici sur un modèle, puisse donner des résultats probants sur les Fragments Nord et Sud que nous aurons à assembler de cette manière. Par conséquent, nous avons dû envisager de coupler ces fragments d'une autre façon, ce qui nous a amené à revoir notre approche globale de la molécule.

III. SECONDE APPROCHE SYNTHETIQUE

III.1 NOUVEAUX OBJECTIFS

A ce stade de notre travail, nous avons envisagé de modifier notre stratégie de synthèse de façon à obtenir plus de flexibilité pour réaliser le couplage entre les Fragments Nord et Sud. L'idée est de modifier la synthèse de ces fragments pour pouvoir garder le plus loin possible dans la synthèse la possibilité d'effectuer l'un ou l'autre des couplages décrits dans le Tableau 2, et plus particulièrement la métathèse ou le couplage de Suzuki.

III.2 NOUVELLE APPROCHE SYNTHETIQUE

Le nouveau Fragment Nord visé possède maintenant en position 13 une fonction hydroxyle protégée par un groupement benzyle (Schéma 93). Il sera alors toujours possible, une fois la synthèse de ce fragment achevée, de déprotéger la fonction hydroxyle en question et la transformer de façon adéquate pour pouvoir réaliser une métathèse ou un couplage de Suzuki (Tableau 2).

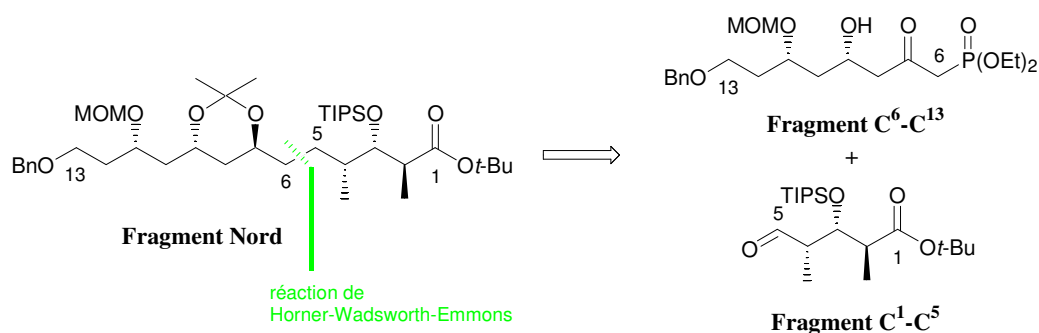


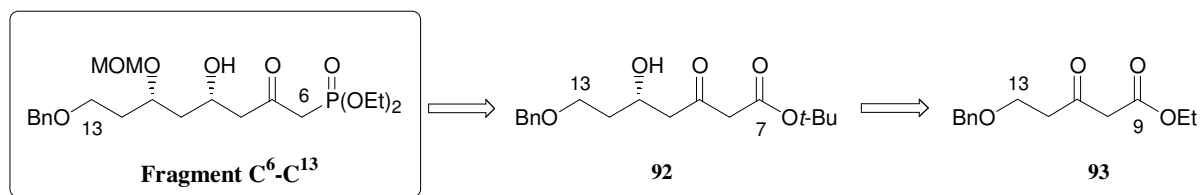
Schéma 93. Nouveau Fragment Nord pour la synthèse du Dolabélide A.

Comme pour la première approche synthétique, le Fragment Nord possédant les groupements protecteurs adéquats pourrait être obtenu à partir des Fragments C¹-C⁵ et C⁶-C¹³ par une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons pour former la liaison C⁵-C⁶. L'énone résultante conduirait au Fragment Nord désiré par réduction diastéréosélective de la cétone suivie de l'hydrogénation de la double liaison (Schéma 93). Le Fragment C¹-C⁵ reste inchangé par rapport à la stratégie initiale, il suffit donc de développer une synthèse pour le Fragment C⁶-C¹³.

III.3 SYNTHÈSE DU FRAGMENT C⁶-C¹³

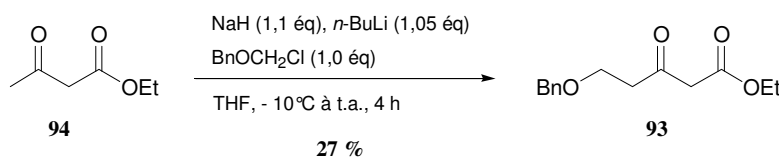
III.3.1 Rétrosynthèse

Le Fragment C⁶-C¹³ pourrait être obtenu par hydrogénation asymétrique ou réduction diastéréosélective du δ -hydroxy- β -cétoester **92** suivie de l'homologation en β -céto-phosphonate. Quant à **92**, il pourrait être obtenu par hydrogénation asymétrique et homologation à partir du β -cétoester **93** (Schéma 94).

Schéma 94. Stratégie envisagée pour la synthèse du Fragment C⁶-C¹³.

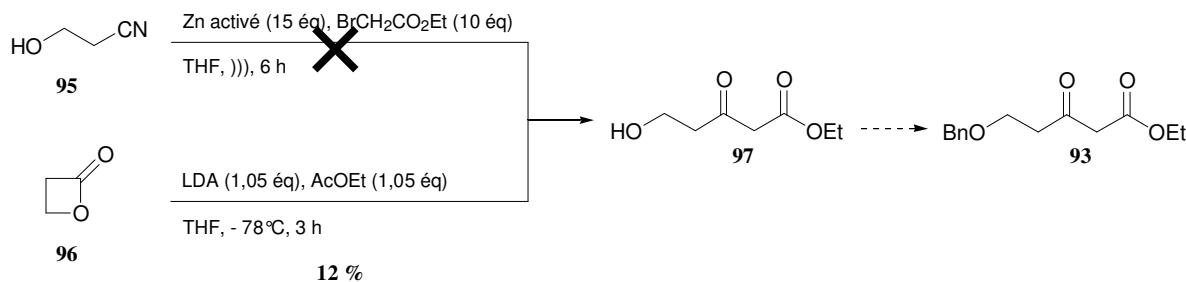
III.3.2 Synthèse du précurseur benzyloxy-β-cétoester **93**

Une première stratégie pour la synthèse du β-cétoester **93** a été envisagée par alkylation du dianion de l'acétoacétate d'éthyle par le chlorure de benzyloxyméthyle (BOMCl)^[126]. Le produit attendu est difficilement isolé d'un mélange complexe avec un rendement de 27 % seulement (Schéma 95).

Schéma 95. Synthèse du β-cétoester **93**.

L'échec de cette méthode est probablement imputable à la mauvaise qualité du chlorure, vendu de qualité « technique » et extrêmement difficile à purifier par distillation ou par chromatographie. Le rendement décrit pour cette réaction est de 70 %, mais les auteurs ne font pas mention de la qualité du chlorure de benzyloxyméthyle employé.

Devant ces difficultés, une seconde voie de synthèse du β-cétoester **93** a été envisagée, utilisant comme précurseur l'hydroxyester **97** non protégé correspondant (Schéma 96).

Schéma 96. Alternatives pour la synthèse du β-cétoester **93**.

Une réaction de Blaise^[127] entre le 3-hydroxypropanenitrile **95** et le bromoacétate d'éthyle n'a pas permis de synthétiser le composé **97** de manière efficace, le produit attendu étant difficile à identifier au milieu d'un mélange inexploitable. Par analogie avec la synthèse du 7-hydroxy-3-oxoheptanoate d'éthyle par ouverture de la δ-valérolactone à l'aide de l'anion

[126] E. C. Taylor, J. L. LaMattina, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1200-1204.

[127] (a) E. E. Blaise, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1901**, *132*, 478-488. (b) K. Narkunan, B.-J. Uang, *Synthesis* **1998**, 1713-1714.

de l'acétate d'éthyle^[128,129], nous avons envisagé la réaction de l'anion de l'acétate d'éthyle sur la β -propiolactone **96** (Schéma 96). Le rendement de cette réaction n'a pas dépassé 12 %, à cause de la lactone qui possède deux sites électrophiles concurrents (carbone fonctionnel et carbone en β) et probablement aussi à cause de la forte réactivité de l'anion qui peut se décomposer en cétènes.

Enfin, comme aucune méthode directe ne nous a permis d'obtenir le composé **93** avec des rendements acceptables, nous avons employé une méthode plus longue, décrite dans la littérature, faisant intervenir comme précurseur le propane-1,3-diol **98**^[130]. Celui-ci, utilisé en large excès, est protégé par le bromure de benzyle avec un rendement de 94 % puis la fonction alcool restante du composé **99** est oxydée quantitativement en aldéhyde **100** par une réaction de Swern^[131]. Le β -cétoester **93** désiré est enfin obtenu par homologation de l'aldéhyde **100** à l'aide du diazoacétate d'éthyle en présence d'une quantité catalytique de chlorure d'étain (II) avec un rendement de 60 %.

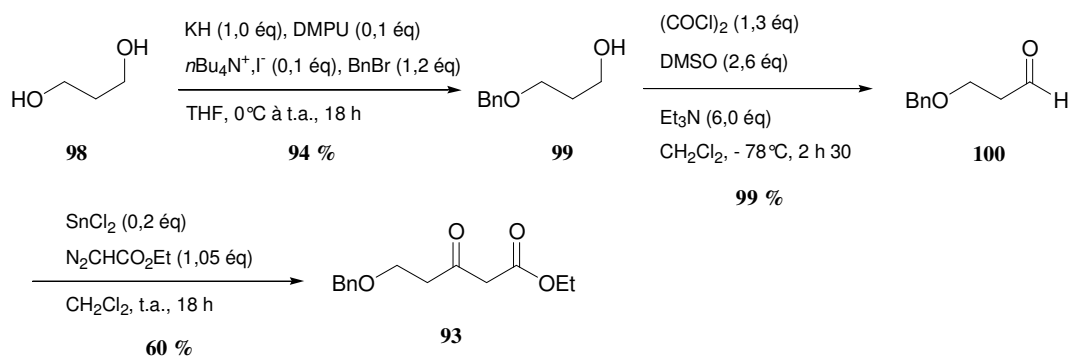


Schéma 97. Synthèse du β -cétoester **93** à partir du propane-1,3-diol **98**.

III.3.3 Synthèse du δ -hydroxy- β -cétoester **92**

L'hydrogénation asymétrique du β -cétoester **93** doit nous permettre d'introduire le premier centre stéréogène du Fragment C⁶-C¹³ (Schéma 98).

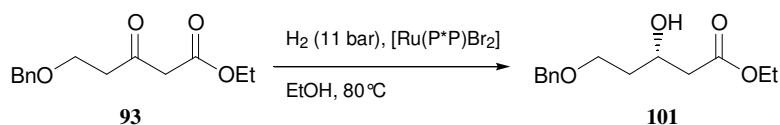


Schéma 98. Hydrogénation asymétrique du β -cétoester **101**.

Pour réaliser les essais d'hydrogénation asymétrique, nous avons utilisé les catalyseurs du type $[\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})\text{Br}_2]$ préparés *in situ*. Dans un premier temps, nous avons tenté d'hydrogéner **93** avec 1 % de catalyseur formé avec le (*S*)-MeOBIPHEP comme diphosphine chirale, à 80°C sous une pression de dihydrogène de 11 bar pendant une durée de 24 h. Malgré une conversion totale, le rendement ne dépasse pas 60 % et l'on observe beaucoup de dégradation

[128] A. J. Duggan, M. A. Adams, P. J. Brynes, J. Meinwald, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 45, 4323-4326.

[129] B. Loubinoux, J.-L. Sinnes, A. C. O'Sullivan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 521-525.

[130] (a) I. Paterson, J. D. Smith, R. A. Ward, *Tetrahedron* **1995**, 51, 9413-9436. (b) M. M. Claffey, C. J. Hayes, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8267-8274.

[131] A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2480-2482.

(Tableau 5, Entrée 1). En employant les mêmes conditions mais en réduisant le temps de réaction à 6 h, la conversion est totale et le produit désiré **101** a pu être isolé avec un bon rendement de 92 % et un excellent excès énantiomérique supérieur à 99 % (Entrée 2).

Tableau 5. Conditions d'hydrogénation pour le β -cétoester **93** avec le catalyseur [Ru(P*P)Br₂]. Le solvant est l'éthanol.

Entrée	% Catalyseur	Ligand (P*P)	P _{H₂} (bar)	T (°C)	Durée (h)	Rendement	e.e. ^[a]
1	1 %	(S)-MeO-BIPHEP	11	80	24	60 %	98 %
2	1 %	(S)-MeO-BIPHEP	11	80	6	92 %	> 99 %
3	1 %	(S)-SYNPHOS [®]	11	80	6	53 %	97 %
4	1 %	(S)-SYNPHOS [®]	11	80	14	82 %	97 %

[a] Les excès énantiomériques ont été déterminés par HPLC.

Dans les conditions précédentes, le (S)-SYNPHOS[®] donne de moins bons résultats en termes de conversion et le rendement est de 53 % (Entrée 3). En effet, il a été remarqué expérimentalement que la cinétique des réactions d'hydrogénation utilisant des catalyseurs formés avec le SYNPHOS[®] est plus lente^[132]. En travaillant donc toujours dans les mêmes conditions, mais sur une durée de 14 h, l'utilisation du (S)-SYNPHOS[®] nous a conduit à l'hydroxester **101** avec un rendement de 82 % et un très bon excès énantiomérique de 97 % (Entrée 4).

En employant les mêmes conditions que pour l'homologation de **73** en **71**, la condensation de Claisen^[94,115] de l'anion de l'acétate de *tert*-butyle sur le composé **101** a conduit à la formation du δ -hydroxy- β -cétoester **92** avec un rendement de 76 % (Schéma 99).

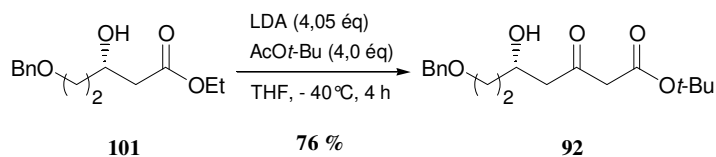


Schéma 99. Synthèse du δ -hydroxy- β -cétoester **92**.

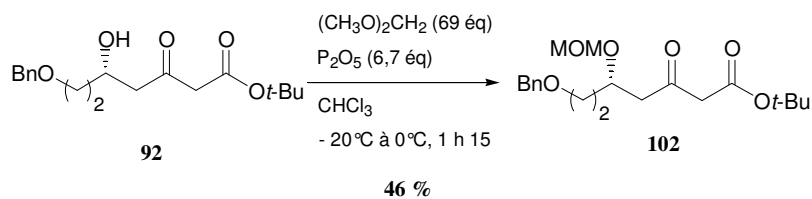
III.3.4 Synthèse du Fragment C⁶-C¹³

Contrairement à l'approche que nous avons présentée plus haut pour la synthèse du Fragment C⁶-C¹⁴, nous avons choisi, ici, de protéger la fonction hydroxyle libre de **92** avant de réduire la fonction cétone. Ceci devrait nous permettre de réduire cette fonction avec une grande sélectivité par hydrogénation asymétrique, sans avoir les problèmes rencontrés précédemment avec la réduction des δ -hydroxy- β -cétoesters.

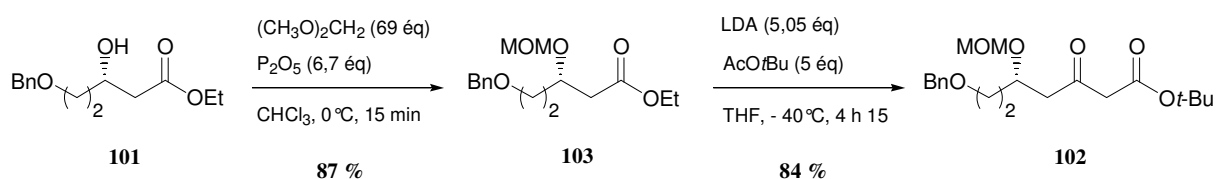
Nous avons donc réalisé la protection de la fonction hydroxyle libre de **92** par un groupement méthoxyméthyle MOM^[133]. Mais cette réaction de protection, réalisée avec le 2,2-diméthoxyméthane en présence de pentoxyde de phosphore n'a pas permis d'obtenir le β -cétoester protégé **102** avec un rendement supérieur à 46 % (Schéma 100). Ce mauvais résultat peut s'expliquer par la difficulté de contrôler la réaction qui ne se fait pas à des températures négatives mais qui est quasiment instantanée à 0°C et conduit à de la dégradation si elle n'est pas arrêtée assez vite.

[132] S. Jeulin, Thèse de Doctorat, SYNPHOS[®] et DIFLUORPHOS[®]: diphosphines chirales par atropoisomérisation – évaluation des propriétés stériques et électroniques, synthèse d'analogues et applications en catalyse asymétrique, Université Pierre et Marie Curie (France), 2005.

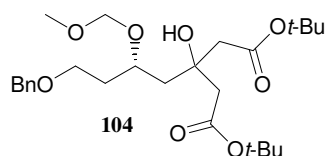
[133] K. Fuji, S. Nakano, E. Fujita, *Synthesis* **1975**, 276-277.

**Schéma 100.** Synthèse du β -cétoester **102**.

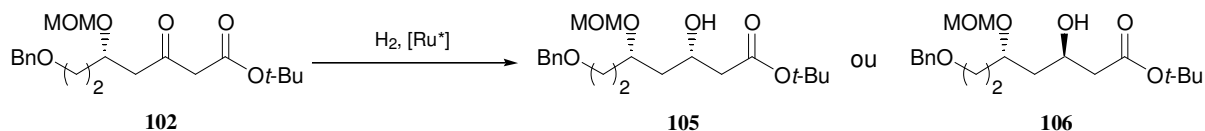
Pour améliorer les rendements sur les deux dernières étapes, nous avons envisagé de réaliser la protection par le MOM avant l'homologation en β -cétoester. Le composé **101** a ainsi été protégé par un groupement MOM avec un bon rendement de 87 % puis l'ester **103** obtenu a été homologué en β -cétoester **102** par condensation de Claisen^[94,95] avec un rendement de 84 % (Schéma 101).

**Schéma 101.** Alternative pour la synthèse du β -cétoester **102**.

Comme pour la synthèse du β -cétoester **45**, nous avons aussi observé lors de cette réaction la formation d'un sous-produit **104** issu de la double addition de l'anion de l'acétate de *tert*-butyle, obtenu avec un rendement de 12 % (Schéma 102).

**Schéma 102.** Sous-produit **104** observé lors de la formation de **102** par condensation de Claisen.

L'hydrogénation asymétrique du β -cétoester **102** va nous permettre d'introduire le second centre stéréogène du Fragment C⁶-C¹³ et de créer le motif diol *syn* (Schéma 103). La fonction hydroxyle en δ de l'ester étant protégée, celle-ci ne pourra pas entrer en compétition avec l'ester pour la complexation du catalyseur métallique, comme cela a pu être le cas lors de l'hydrogénation du δ -hydroxy- β -cétoester **71**.

**Schéma 103.** Hydrogénation asymétrique de **102** par des catalyseurs chiraux du ruthénium.

Pour réaliser les premiers essais d'hydrogénation asymétrique, nous avons utilisé le catalyseur $[\text{Ru}((S)\text{-MeO-BIPHEP})\text{Br}_2]$ préparé *in situ*. Dans un premier temps, nous avons tenté d'hydrogéner **102** avec 2 % de catalyseur, à 50°C sous une pression de dihydrogène de 60 bar pendant une durée de 24 h. Comme pour l'hydrogénation asymétrique du β -cétoester **45**, le mélange *t*-BuOH/MeOH dans un rapport 4 pour 1 a été utilisé comme solvant pour éviter toute réaction de transestérification. Outre le β -hydroxyester souhaité **105**, obtenu avec

un rendement de 44 % et un excès diastéréoisomérique de 99 %, le sous-produit **107**^[134], issu de la déprotection du groupement protecteur MOM, et **108**, issu de la transacétalisation du MOM par la fonction hydroxyle nouvellement créée ont pu être identifiés (Schéma 104 ; Tableau 6, Entrée 1).



Schéma 104. Sous produits **107** et **108** isolés lors de l'hydrogénation du β-cétoester **102**.

L'utilisation du ligand de configuration opposée, qui a donné des résultats équivalents en termes de rendement, nous a servi pour la détermination de l'excès diastéréoisomérique (Entrée 2).

Tableau 6. Conditions d'hydrogénation pour le β-cétoester **102**.

Entrée	Catalyseur (2 à 2,4 %, voir texte)	P _{H₂} (bar)	T (°C)	Durée (h)	Solvant	Rdt	Résultat (e.d. ^[a])
1	[Ru(<i>S</i>)-MeO-BIPHEP)Br ₂]	60	50	24	MeOH/ <i>t</i> -BuOH 1/4	44 %	105 (99 %)
2	[Ru(<i>R</i>)-MeO-BIPHEP)Br ₂]	50	50	24	MeOH/ <i>t</i> -BuOH 1/4	58 %	106 (98 %)
3	Ikariya-(<i>S</i>)-MeO-BIPHEP 69	80	t.a.	6,5	MeOH	94 %	105 (99 %)
4	Ikariya-(<i>S</i>)-SYNPHOS® 109	80	t.a.	8	MeOH	93 %	105 (98 %)

[a] Les excès diastéréoisomériques ont été déterminés par HPLC.

De même que la fonction acétal de **64** était trop fragile lors des hydrogénations effectuées avec les catalyseurs *in situ*, le groupement MOM semble aussi très facile à déprotéger dans ces conditions d'hydrogénation. Des substrats analogues ont déjà été hydrogénés avec succès en employant un catalyseur d'Ikariya-Mashima (Schéma 105)^[68].

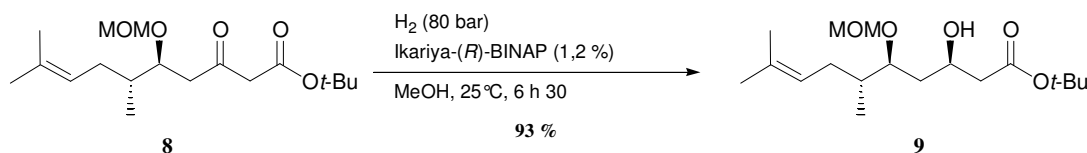
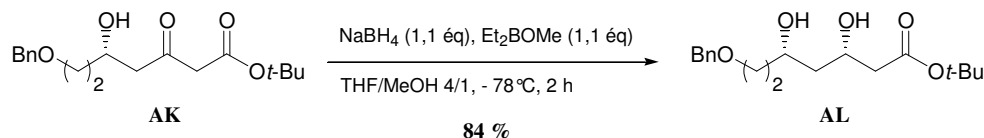


Schéma 105. Utilisation d'un complexe d'Ikariya-Mashima par Fürstner pour la synthèse totale des (-)-Salicylhalamides A et B.

Lorsque l'hydrogénation du composé **102** est effectuée dans les conditions utilisées par Fürstner, en présence de 2,4 % de catalyseur d'Ikariya-Mashima **69** sous une pression de 80 bar et à température ambiante pendant 6 h 30, le composé **105** désiré est obtenu avec un très bon rendement de 94 % et un excès diastéréoisomérique de 99 % (Tableau 6, Entrée 3).

[134] La structure du sous-produit **107** a par ailleurs pu être confirmée par sa préparation directe à partir du δ-hydroxy-β-cétoester **92**, par réduction diastéréosélective à l'aide du borohydrure de sodium en présence de diéthylméthoxyborane^[117,118].



Au laboratoire, d'autres catalyseurs d'Ikariya-Mashima ont été préparés de la même manière avec des diphosphines chirales variées dont le SYNPHOS[®]. L'utilisation de 2 % du catalyseur $[\{\text{Ru}((S)\text{-SYNPHOS}^{\text{®}})\text{Cl}\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{Me}_2]^+$ **109** sous une pression de 80 bar et à température ambiante pendant 8 h a permis d'obtenir le composé **105** avec un rendement et une sélectivité équivalents (Entrée 4).

En définitive, l'utilisation du catalyseur d'Ikariya-Mashima **69** pour l'hydrogénation du composé **102** nous a permis d'obtenir l'hydroxyester **105** avec un très bon rendement de 94 % et un excellent excès diastéréoisomérique de 99 %.

Pour la suite de la synthèse, il est nécessaire de protéger la fonction hydroxyle de l'ester **105**. Le groupement *tert*-butyldiméthylsilyle (TBS) a été choisi pour pouvoir être déprotégé sélectivement par rapport au groupement MOM ainsi qu'au groupement TIPS présent sur le Fragment C¹-C⁵. L'emploi du triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle en présence de 2,6-lutidine ^[98,99] nous a permis de protéger **105** en **110** avec un rendement de 94 % (Schéma 106).

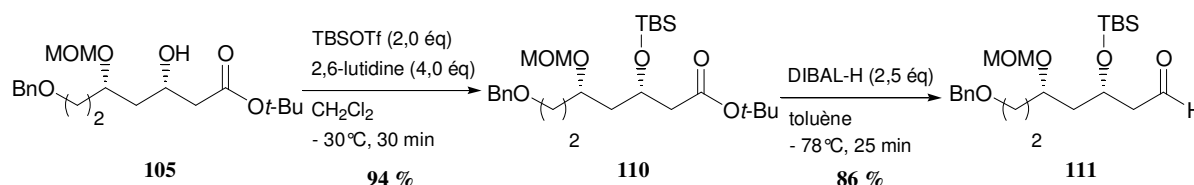


Schéma 106. Synthèse de l'aldéhyde **111**.

La réduction de l'ester *tert*-butylique **110** en aldéhyde s'avère nécessaire pour réaliser l'homologation de l'ester en β -cétophosphonate. En effet, l'addition directe de l'anion d'un phosphonate sur ce type d'ester ne fonctionne pas à cause de l'encombrement stérique provoqué par le groupement *tert*-butyle.

Pour réduire sélectivement l'ester **110** en aldéhyde **111**, nous avons utilisé le DIBAL-H^[123] (Schéma 106). Malgré un assez bon rendement de 86 %, la conversion n'est pas totale et le sous produit **112** issu de la réduction de l'aldéhyde en alcool est en outre observé (Schéma 107).

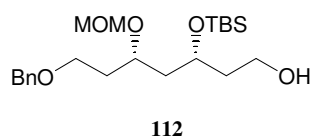
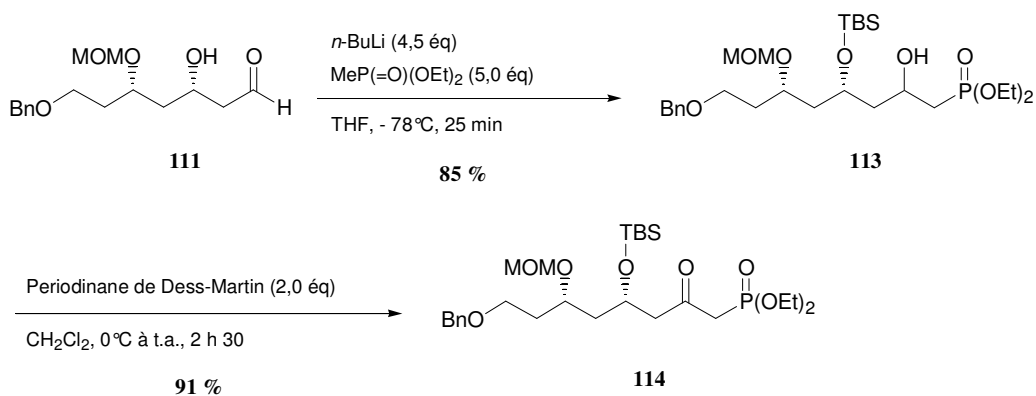


Schéma 107. Sous produit **112** isolé lors de la réduction de l'ester **110**.

L'homologation par condensation de l'anion du méthylphosphonate de diéthyle sur le composé **111** a permis d'obtenir le mélange épimère de β -hydroxyphosphonates **113** avec un rendement de 85 % (Schéma 108)^[135].

[135] I. Paterson, K.-S. Yeung, C. Watson, R. A. Ward, P. A. Wallace, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11935-11954.

Schéma 108. Préparation du β -cétophosphonate **114**.

Le mélange de β -hydroxyphosphonates **113** a ensuite été oxydé à l'aide du periodinane de Dess-Martin, donnant le β -cétophosphonate **114** avec un rendement de 91 % (Schéma 108)^[105].

Enfin, nous avons réalisé la déprotection du groupement TBS du composé **114**. Contre toute attente, l'emploi du fluorure de tétra-*n*-butylammonium dans le THF, méthode largement utilisée pour le clivage d'éthers silylés^[97], ne nous a pas permis d'obtenir le produit **115** avec un rendement supérieur à 55 %, dû essentiellement à des problèmes de dégradation, malgré plusieurs essais avec des lots de fluorure différents (Schéma 109).

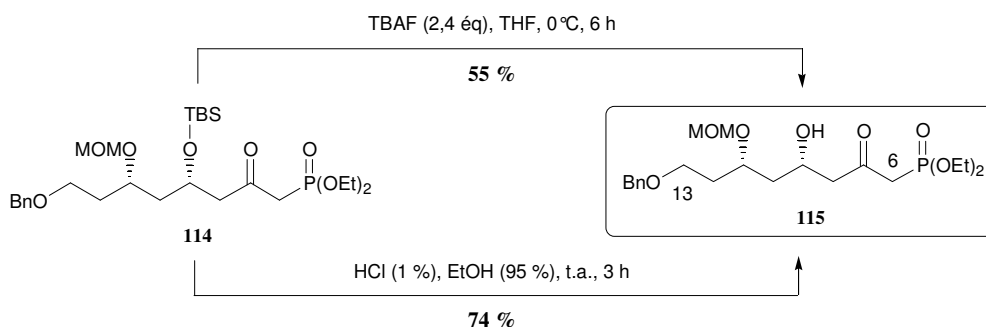
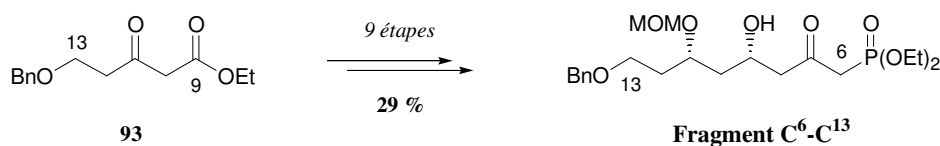


Schéma 109. Déprotection de l'hydroxyle protégé par un groupement TBS.

En revanche, **115** a pu être obtenu avec un bon rendement, non optimisé, de 74 %, en utilisant des conditions de déprotection légèrement acides^[136] (Schéma 109).

Nous avons ainsi mis au point une synthèse efficace du Fragment C⁶-C¹³ **115** du Dolabélide A en 9 étapes à partir du β -cétoester **93** avec un rendement global de 29 % et des sélectivités supérieures à 99 % pour la création du motif diol 1,3-syn (Schéma 110).

Schéma 110. Synthèse du Fragment C⁶-C¹³ du Dolabélide A.

[136] J. M. Muchowski, M. C. Venuti, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4798-4801.

III.4 COUPLAGE DES FRAGMENTS C¹-C⁵ ET C⁶-C¹³

III.4.1 Première approche

L'étape essentielle pour la synthèse du Fragment Nord du Dolabélide A est le couplage des Fragments C¹-C⁵ et C⁶-C¹³, envisagé par une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons^[137]. Cette réaction est très couramment utilisée en synthèse totale de produits naturels, pour réaliser l'assemblage de fragments relativement élaborés. A cette fin, des variantes mettant en jeu des conditions douces ont été développées, par les groupes de Masamune et de Roush^[138], ou celui de Paterson^[139], par exemple.

Dans les conditions de Masamune et de Roush, la réaction entre le β-cétophosphonate **115** et l'aldéhyde **62** en présence de chlorure de lithium et de DIPEA ne nous a pas permis d'obtenir le produit de couplage **116** avec un rendement supérieur à 11 % (Schéma 111).

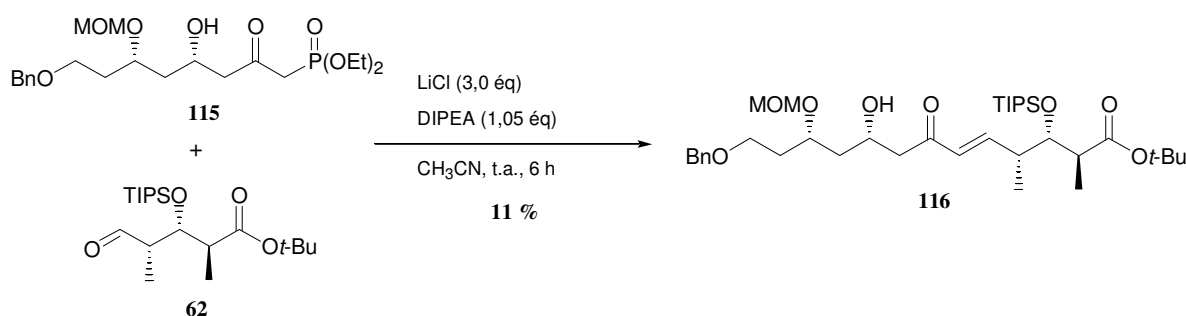


Schéma 111. Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons dans les conditions de Masamune-Roush.

En effet, on observe très rapidement beaucoup de dégradation, sans que la conversion soit importante. La réaction est alors arrêtée au bout de 6 h, ne permettant pas d'isoler plus de 11 % de produit de couplage **116**. En revanche, l'énone **116** est obtenue sous la forme d'un seul diastéréoisomère (*E*), l'autre diastéréoisomère n'étant pas détecté en RMN ¹H.

III.4.2 Seconde approche

Pour améliorer le rendement de l'étape de couplage, nous avons envisagé de réaliser la déprotection du groupement TBS après le couplage. Celle-ci serait alors effectuée en milieu acide dilué pour éviter la déprotection simultanée du groupement TIPS, en utilisant les mêmes conditions que pour la déprotection de **114**.

Pour ce qui est de l'étape de couplage de Horner-Wadsworth-Emmons, nous avons utilisé les conditions opératoires de Masamune et Roush employées pour le couplage de **62** et **115** en remplaçant ce dernier par le β-cétophosphonate protégé **114** (Schéma 112).

[137] (a) L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, 92, 2499-2505. (b) W. S. Wadsworth Jr, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733-1738.

[138] M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essinfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2183-2186.

[139] I. Paterson, K.-P. Yeung, J. B. Smaill, *Synlett* **1993**, 774-776.

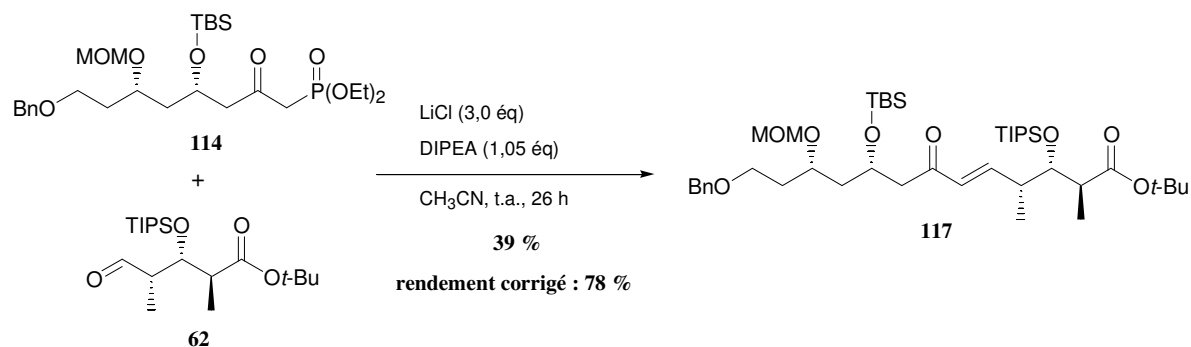


Schéma 112. Couplage alternatif pour la synthèse du Fragment Nord du Dolabélide A

Dans ces conditions, le rendement est sensiblement meilleur puisque nous avons pu isoler 39 % de produit de couplage **117** désiré.

Contrairement à la première approche, ce mauvais rendement est essentiellement dû à un problème de conversion qui ne dépasse pas 50 %. Malgré l'utilisation d'équivalents de chlorure de lithium ou d'amine supplémentaires, nous n'avons pas obtenu de meilleurs résultats. L'emploi du DBU à la place de la DIPEA a eu pour conséquence une apparition sensible de dégradation, sans améliorer pour autant la conversion.

L'ajout de tamis moléculaire 4Å, préalablement activé, pour éliminer toute trace d'eau éventuelle, n'a pas permis d'améliorer le rendement de cette réaction.

En utilisant les conditions de Paterson, avec de l'hydroxyde de baryum comme base, aucune conversion n'a été observée. L'utilisation d'une base plus forte pour déprotonner le phosphonate, telle que NaH, ne nous a pas permis d'améliorer la conversion.

En dépit des mauvais résultats obtenus pour le couplage des Fragments C¹-C⁵ et C⁶-C¹³ par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons, la suite de la synthèse du Fragment Nord a été poursuivie. En effet, malgré tout, la réaction est relativement propre et il est possible de récupérer les substrats qui peuvent alors être de nouveau engagés.

La fonction hydroxyle protégée par un groupement TBS du composé **117** a ensuite été déprotégée sélectivement en milieu légèrement acide^[136]. Le groupement TIPS, plus encombré et a priori plus robuste dans ces conditions n'a pas été touché. La β-hydroxycétone **116**, adaptée pour la création du dernier centre stéréogène du fragment par hydrogénation asymétrique, a ainsi été obtenue avec un rendement de 90 % (Schéma 113).

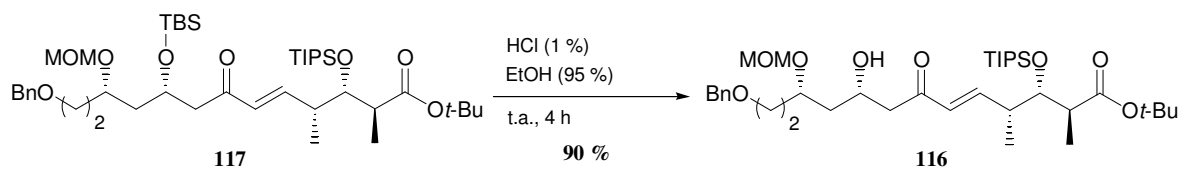


Schéma 113. Déprotection sélective du TBS par rapport au TIPS pour le composé **117**.

Malgré ce bon rendement, le sous-produit **118**, issu de l'élimination du groupement *tert*-butylsilyloxy avant sa déprotection, a été isolé avec un rendement de 5 % (Schéma 114).

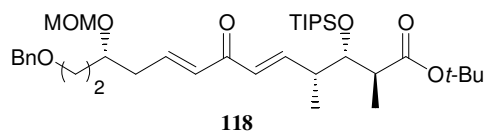


Schéma 114. Sous produit **118** isolé lors de la déprotection du groupement TBS de **117**.

Par ailleurs, le même sous-produit **118** a été observé lors de l'étape de couplage par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons entre **62** et **114**. Dans ce cas, **118** résulterait aussi de l'élimination de groupement *tert*-butylsilyloxy, facilitée par le milieu basique nécessaire à la réaction.

En définitive, la seconde approche développée pour la synthèse de **116** nous a permis d'améliorer sensiblement la première voie d'accès que nous avons mise au point.

III.5 SYNTHÈSE DU FRAGMENT NORD

III.5.1 Première approche

Par analogie avec l'hydrogénation asymétrique de β -cétoesters, nous avons réalisé sur le composé **116** l'hydrogénation d'une β -hydroxycétone, le groupement hydroxyle en β servant de groupement chélatant pour orienter la stéréosélectivité de la réaction. Cette réaction d'hydrogénation doit également nous permettre de réaliser simultanément la réduction de la double liaison carbone-carbone du composé **116**. Nous avons dans un premier temps utilisé les mêmes conditions d'hydrogénation que pour le composé **102** (Tableau 7 ; Schéma 115).

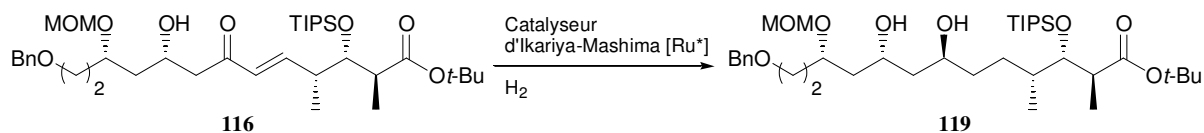


Schéma 115. Hydrogénation asymétrique de la β -hydroxycétone **116**.

Tableau 7. Conditions d'hydrogénation pour la β -hydroxycétone **116**.

Entrée	Catalyseur (2 %)	P _{H₂} (bar)	T (°C)	Durée	Solvant	Rdt	ed ^[a]
1	Ikariya-(<i>S</i>)-MeO-BIPHEP 69	80	t.a.	6 h	MeOH	25 %	> 95 %
2	Ikariya-(<i>S</i>)-SYNPHOS® 109	80	50°C	23 h	MeOH/ <i>t</i> -BuOH 1/4	80 %	> 95 %

[a] Les excès diastéréoisomériques ont été déterminés par RMN ¹H.

L'utilisation de 2 % du catalyseur **69** sous une pression de 80 bar et à température ambiante pendant 6 h n'a pas permis d'obtenir le composé **119** avec un rendement supérieur à 25 % (Tableau 7, Entrée 1). La conversion ne dépasse pas 75 %, et nous avons pu observer les composés **120** et **121**, issus de l'hydrogénation partielle de l'énone **116** (Schéma 116).

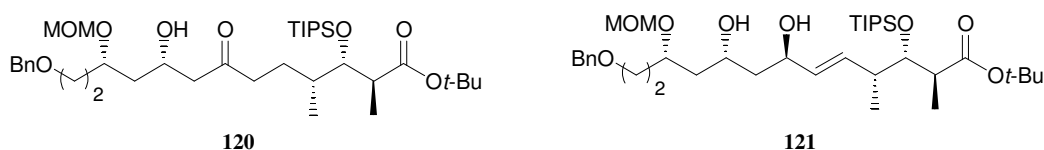


Schéma 116. Sous-produits **120** et **121**, observés lors de l'hydrogénation asymétrique du composé **116**.

Etant donné ces résultats, nous avons employé des conditions d'hydrogénation plus drastiques, en augmentant la température à 50°C et le temps de réaction à 23 h. A cette température, il est nécessaire de changer le solvant et d'utiliser un mélange *t*-BuOH/MeOH dans un rapport 4 pour 1 pour éviter toute réaction de transestérification. En utilisant dans ces conditions 2 % du catalyseur d'Ikariya-Mashima **109** synthétisé avec le (*S*)-SYNPHOS[®], le composé **119** désiré est obtenu avec un bon rendement de 80 % et un excès diastéréoisomérique supérieur à 95 % (Tableau 7, Entrée 2).

Le dihydroxyester **119** a alors été protégé quantitativement sous la forme d'acétonide **122** par l'action du 2,2-diméthoxypropane en présence d'une quantité catalytique de PPTS (Schéma 117)^[140]. Par ailleurs, la formation de cet acétonide nous a permis de confirmer la configuration *anti* obtenue pour le dihydroxyester **119**, en utilisant la méthode de Rychnovsky, par l'étude du spectre RMN ¹³C de **122**^[122].

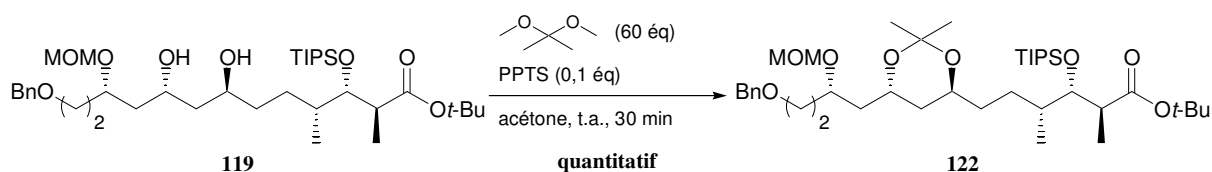


Schéma 117. Protection de la fonction diol de **119** sous forme d'acétonide.

A ce niveau de la synthèse, tous les centres stéréogènes du fragment ont été introduits et toutes les fonctions hydroxyles sont correctement protégées eu égard à la stratégie de synthèse définie plus haut. Il ne nous reste donc plus qu'à mettre en place la fonction iodure en bout de chaîne pour le couplage ultérieur avec le Fragment Sud.

Pour cela nous avons entrepris la déprotection du groupement benzyle sur la fonction hydroxyle terminale. Les conditions classiques d'hydrogénolyse de groupement benzyle, mettant en jeu du palladium sur charbon à 5 % dans l'éthanol^[101], employées avec succès sur d'autres substrats^[141] n'a pas donné ici, les résultats escomptés. Au bout de quelques heures, la conversion reste bloquée autour de 50 %. Pour qu'elle puisse être totale, la réaction doit durer plus longtemps, mais dans ces conditions l'acétonide ne résiste apparemment pas et au bout de 27 h on isole le produit **123** désiré avec un rendement de 43 % accompagné du triol **124** obtenu lui aussi avec le même rendement (Tableau 8 ; Schéma 118).

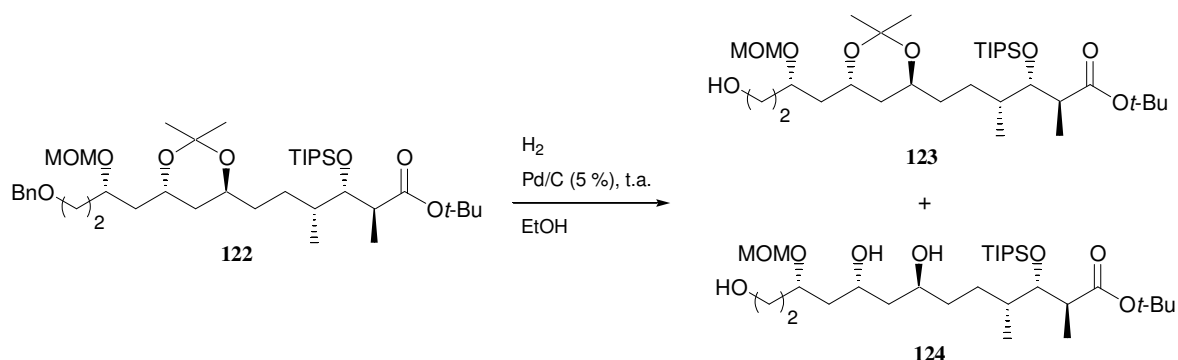


Schéma 118. Hydrogénolyse du groupement benzyle de **122**.

[140] M. Kitamura, M. Isobe, Y. Ichikawa, T. Goto, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3252-3257.

[141] Voir la synthèse de **320** à partir de **296** au Schéma 232.

Tableau 8. Optimisation des conditions d'hydrogénolyse pour **122**

Entrée	Solvant	T (°C)	Durée	Rdt en 123	Rdt en 124
1	EtOH	t.a.	27 h	43 %	43 %
2	THF	t.a.	25 min	89 %	Non observé

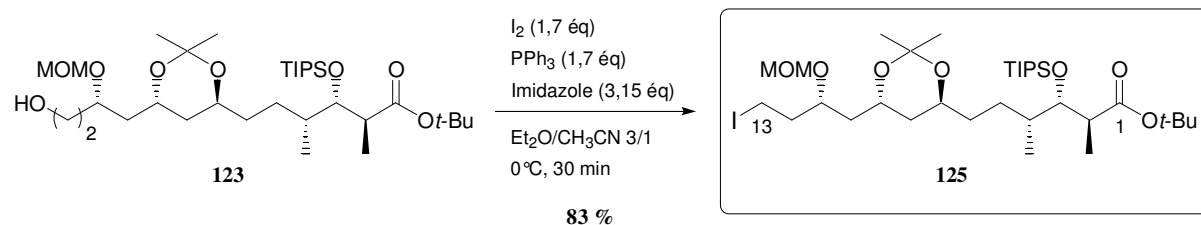
Une étude plus approfondie de la littérature^[142] concernant les conditions d'hydrogénolyse de groupement benzyle nous a révélé le rôle que joue le solvant sur la cinétique de l'hydrogénolyse d'un groupement benzyle (Tableau 9).

Tableau 9. Effet de solvant sur la cinétique d'hydrogénolyse du groupement benzyle (Pd/C 2 % ; P_{H₂} = 1,1 bar ; 50°C)

Entrée	Solvant	Vitesse de réaction (mm H ₂ /min/0,1 g catalyseur)
1	THF	40
2	Hexanol	25
5	Hexane	6
3	Méthanol	5
4	Toluène	2

En tenant compte de ces données, nous avons changé le solvant d'hydrogénolyse en utilisant le THF, dans lequel la réaction devrait se faire beaucoup plus rapidement. Ainsi, il devrait être possible d'améliorer la conversion tout en limitant la déprotection de l'acétonide. En effet, l'hydrogénolyse de **122**, effectuée dans le THF en présence de palladium sur charbon à 5 % a permis d'isoler le produit désiré au bout de 25 min de réaction avec un très bon rendement de 89 % (Schéma 118 ; Tableau 8, Entrée 2). Dans ces conditions, le produit **124** n'est pas observé.

Enfin, l'alcool **123** a été transformé en iodure **125**, qui correspond au fragment Nord du Dolabélide A en présence de diiode, de triphénylphosphine et d'imidazole avec un rendement de 83 % (Schéma 119)^[143].

**Schéma 119.** Transformation de la fonction hydroxyle primaire de **123** en iodure.

III.5.2 Seconde approche

Parallèlement à la première approche présentée au paragraphe précédent, nous avons envisagé de réaliser la réduction de la double-liaison C⁵-C⁶ et l'hydrogénolyse concomitante de la fonction benzyloxy avant l'étape d'hydrogénation asymétrique. Il s'agirait alors de la réduction d'une cétone et non d'une énone. Cela devrait ainsi nous permettre de mettre au point des conditions opératoires plus douces pour l'hydrogénation asymétrique du motif β-hydroxycétone en évitant la formation des sous-produits d'hydrogénation partielle.

[142] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, Wiley, New-York, **1999**, p. 79

[143] E. J. Corey, S. H. Pyne, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4883-4886.

Nous avons ainsi réalisé l'hydrogénolyse du composé **116** en présence de palladium sur charbon, pour obtenir l'alcool **126** avec un rendement quantitatif (Schéma 120).

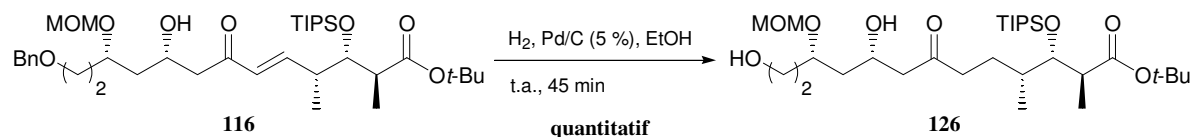


Schéma 120. Hydrogénolyse du composé **116**.

Pour la préparation de **124** par hydrogénation asymétrique, nous sommes revenus aux conditions opératoires de Fürstner^[68], utilisées avec succès pour l'hydrogénation symétrique de **102** (Schéma 103 ; Tableau 6). Ainsi, l'utilisation du catalyseur d'Ikariya-Mashima **69**, préparé avec le (*S*)-MeO-BIPHEP (2 %), dans le méthanol à température ambiante et sous 80 bar de dihydrogène nous a permis d'obtenir le triol **124** au bout de 15 h avec un bon rendement de 82 % et un excellent excès diastéréoisomérique supérieur à 95 % (Schéma 121).

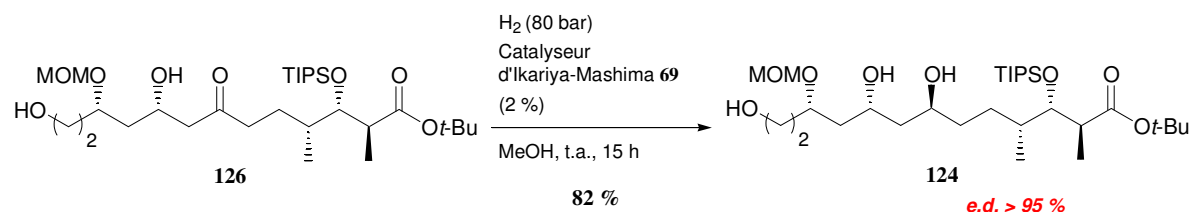


Schéma 121. Hydrogénation asymétrique de la β-hydroxycétone **126**.

Enfin, pour rejoindre la première approche développée pour le Fragment Nord du Dolabélide A, il nous reste à réaliser la protection du triol **124** sous forme d'acétonide. Nous avons employé les conditions opératoires déjà utilisées pour la protection de **119** en **122** (Schéma 117)^[140]. En présence de 2,2-diméthoxypropane et d'une quantité catalytique de PPTS dans l'acétone, la conversion de **124** est totale au bout de 30 min. Cependant, l'analyse RMN ¹H et ¹³C du produit isolé après chromatographie éclair a révélé la présence de sous-produits non caractérisés accompagnant **123**, celui-ci étant alors obtenu avec un rendement proche de 50 % (Schéma 122).

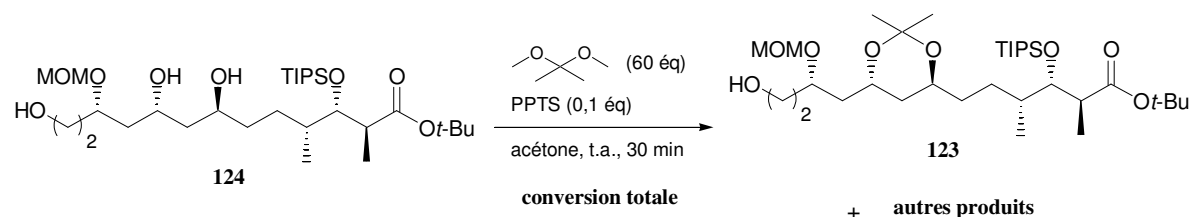


Schéma 122. Protection du triol **124** sous forme d'acétonide.

En particulier, l'observation des déplacements chimiques en RMN ¹³C caractéristiques des groupements MOM et acétal nous permet de supposer que les sous-produits identifiés sont des isomères de position de **123**, résultant de la migration des groupements protecteurs en question due probablement à l'acidité du milieu réactionnel. Le Schéma 123 présente deux structures qui pourraient correspondre aux sous-produits observés.

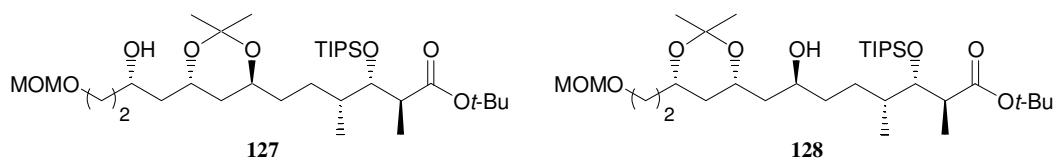


Schéma 123. Sous-produits accompagnant probablement 123.

En définitive, cette seconde approche du Fragment Nord du Dolabélide A nous a permis d'introduire le sixième centre stéréogène du fragment en utilisant des conditions d'hydrogénation asymétrique sur **126** plus douces que celles employées pour l'énone **116**. Néanmoins, il ne nous a pas été possible de mettre au point des conditions de protection du triol **124** rivalisant avec celles du diol **119**. Etant donné la sensibilité des groupements protecteurs MOM et acétal au milieu acide, il est plus aisé de réaliser la formation de l'acétonide quand la fonction hydroxyle primaire de la molécule est protégée sous forme benzyloxy.

III.6 AUTRES VOIES D'APPROCHE POUR LE FRAGMENT NORD

L'approche développée jusqu'ici pour la synthèse du Fragment Nord repose sur une étape clef de couplage par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons. Comme nous l'avons vu plus haut, il n'a pas été possible, jusqu'à présent d'améliorer le rendement de cette réaction qui est généralement compris entre 30 et 40 %. Afin de contourner ce problème pratique, nous avons étudié d'autres voies d'approche pour l'élaboration du Fragment Nord du Dolabélide A.

III.6.1 Rétrosynthèses

Deux approches ont été étudiées comme alternatives à la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons utilisée pour créer la liaison C⁵-C⁶. Ces deux voies mettent en jeu un couplage au niveau de la liaison C⁶-C⁷ par addition nucléophile sur un aldéhyde C⁷-C¹³ (Schéma 124).

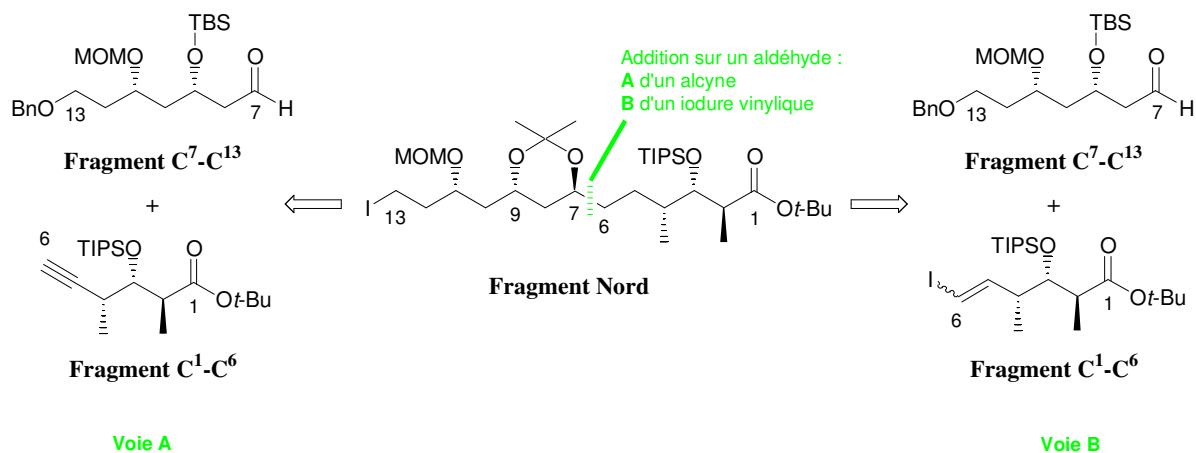


Schéma 124. Approches synthétiques alternatives pour le Fragment Nord du Dolabélide A.

Dans la voie A, la formation de la liaison C⁶-C⁷ résulterait de l'addition de l'anion d'un alcyne C¹-C⁶ sur l'aldéhyde C⁷-C¹³, alors que pour la voie B, cette même liaison serait créée par une réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi^[144,145,146] entre un iodure vinylique C¹-C⁶ et l'aldéhyde C⁷-C¹³. Dans les deux cas, l'alcool résultant en position C⁷ pourrait être oxydé puis réduit sélectivement par hydrogénation asymétrique en s'appuyant sur la fonction hydroxyle en position 9 (Schéma 124).

Ces deux voies ont l'avantage de largement réutiliser le travail effectué jusque là, dans la mesure où l'aldéhyde C⁷-C¹³ a déjà été préparé, il s'agit du composé **111**, et les Fragments C¹-C⁶ envisagés pourraient être synthétisés en peu d'étapes à partir de l'aldéhyde **62**.

III.6.2 Approche alcyne – voie A

Pour réaliser l'homologation de l'aldéhyde **62** en alcyne **129**, nous avons d'abord opté pour des méthodes douces, étant donné la sensibilité du composé **62** aux milieux trop basiques.

L'emploi d'un diazophosphonate selon la méthode d'Ohira-Bestmann^[147] n'a pas permis d'obtenir l'alcyne **129** avec un rendement supérieur à 25 % (Schéma 125). Lorsque la réaction est effectuée à basse température, la conversion est très faible. Elle est améliorée quand la température est augmentée mais dans ce cas des produits de dégradation se forment. La méthode d'Ohira-Shioiri^[148] utilisant le triméthylsilyldiazométhane n'a pas conduit à un rendement supérieur à 20 %, et là encore on observe beaucoup de dégradation (Schéma 125).

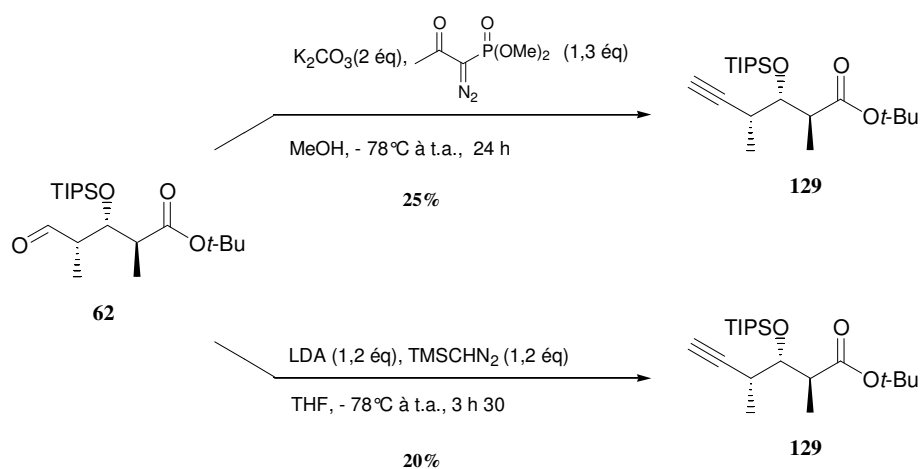


Schéma 125. Synthèse de l'alcyne **129** par les méthodes d'Ohira-Shioiri et d'Ohira-Bestmann.

[144] K. Takai, K. Kimura, T. Kuroda, T. Hiyama, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5281-5284.

[145] (a) H. Jin, J.-I. Uenishi, W. J. Christ, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5644-5646. (b) K. Takai, M. Tagashira, T. Kuroda, K. Oshima, K. Utimoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6048-6050.

[146] Revues : (a) A. Fürstner, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 991-1045. (b) L. A. Wessjohann, G. Scheid, *Synthesis* **1999**, 1-36.

[147] (a) S. Ohira, *Synth. Commun.* **1989**, 19, 561-564. (b) S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, 521-522. (c) G. J. Roth, B. Liepold, S. G. Müller, H. J. Bestmann, *Synlett* **2004**, 59-62.

[148] (a) S. Ohira, K. Okai, T. Moritani, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 721-722. (b) K. Miwa, T. Aoyama, T. Shioiri, *Synlett* **1994**, 107-108.

Une troisième alternative a été envisagée pour la synthèse de l'alcyne **129**. La réaction développée par Corey et Fuchs^[149,150] permet de synthétiser en deux étapes un alcyne à partir d'un aldéhyde, *via* une dibromooléfine formée par une réaction de Wittig. Cette première réaction, menée sur l'aldéhyde dans un premier temps à 0°C a conduit quasiment exclusivement au produit d'élimination **130'** (Schéma 126). Nous avons alors réalisé la réaction à plus basse température pour tenter de favoriser la réaction de Wittig tout en ralentissant l'élimination concurrente. Néanmoins, à -60°C, le produit d'élimination est déjà prépondérant alors que la conversion n'est pas totale. Le meilleur compromis nous a permis d'isoler **130** avec un rendement maximal de 20 % (Schéma 126).

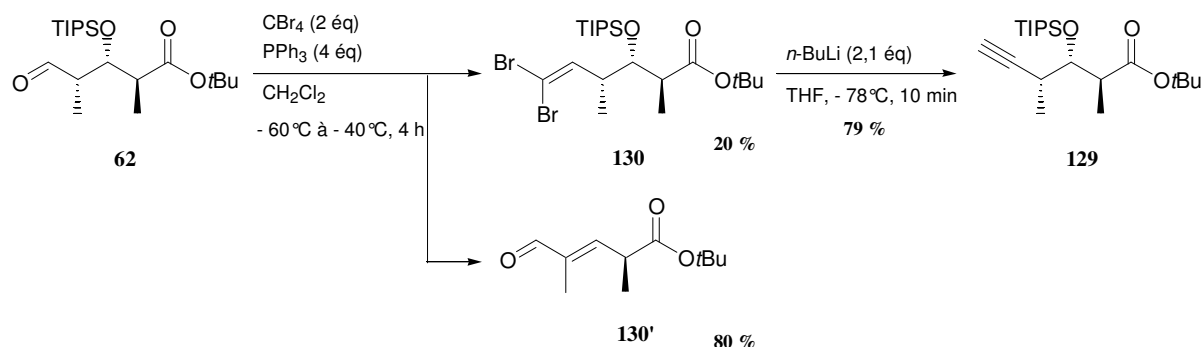


Schéma 126. Synthèse de l'alcyne **129** par la méthode de Corey-Fuchs.

Pour la seconde étape, nous avons d'abord utilisé la LDA comme base, à la place du $n\text{-BuLi}$, plus nucléophile et généralement employé pour cette réaction. Cependant, dans ces conditions, **130** ne réagit pas à -78°C et se dégrade quand on remonte la température. A l'inverse, l'emploi du $n\text{-BuLi}$ nous a obligés à effectuer la réaction très rapidement, la dégradation s'observant déjà à -78°C . **129** a alors pu être isolé avec un bon rendement de 79 %.

Nous avons alors entrepris le couplage entre l'aldéhyde **111** et l'alcyne **129** (Schéma 127). L'alcyne **129** est déprotonné par la LDA à -78°C , puis mis en présence de l'aldéhyde. Cependant, dans ces conditions, aucune conversion n'est observée, et la remontée en température provoque l'élimination du groupe *tert*-butyldiméthylsilyloxy de l'aldéhyde **111**. Au bout de 6 h, on isole quantitativement l'alcyne **129** et le produit d'élimination **132**.

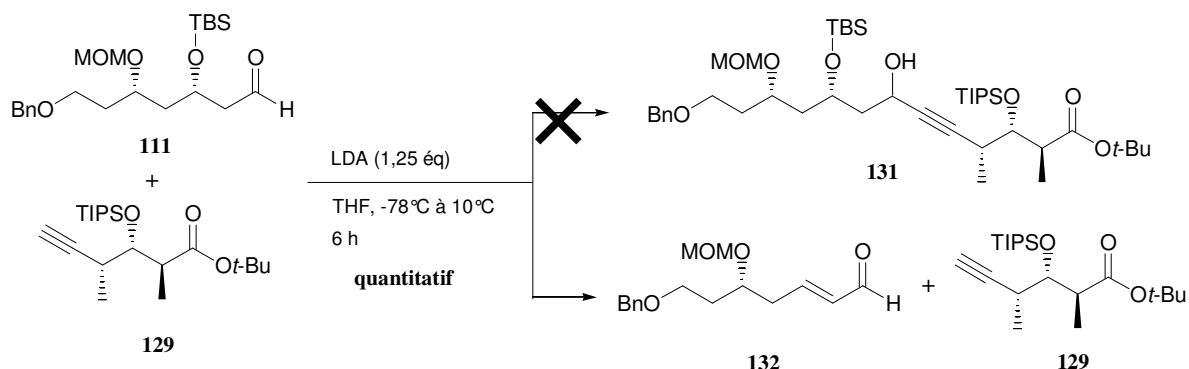


Schéma 127. Essai de couplage entre l'alcyne $\text{C}^1\text{-C}^6$ **129** et l'aldéhyde $\text{C}^7\text{-C}^{13}$ **111**.

[149] E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769-3772.

[150] K. A. Scheidt, T. D. Bannister, A. Tasaka, M. D. Wendt, B. M. Savall, G. J. Fegley, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6981-6990.

III.6.3 Approche iodure vinylique – Voie B

La seconde approche alternative que nous avons développée repose sur une réaction-clef de Nozaki-Hiyama-Kishi^[144,145,146] pour former la liaison C⁶-C⁷. Cette option de synthèse nécessite l'utilisation d'un iodure vinylique comme substrat de réaction. Sachant que la double-liaison C⁵-C⁶ sera réduite plus tard lors de la synthèse du Fragment Nord, les deux stéréochimies possibles pour l'iodure ont été envisagées.

Pour la synthèse de l'iodure vinylique (**Z**)-133, une variante de la réaction de Wittig, développée par Stork^[151,152] a été utilisée (Schéma 128).

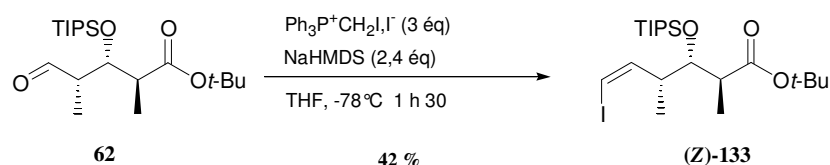


Schéma 128. Synthèse de l'iodure vinylique (**Z**)-133.

Le sel de phosphonium employé n'étant pas commercial, il a dû être préalablement préparé par réaction de la triphénylphosphine sur le diiodométhane, au reflux du toluène^[153]. Malgré l'excellente diastéréosélectivité observée (le diastéréoisomère *E* n'est pas observé en RMN ¹H), le rendement de cette réaction n'a jamais dépassé 42 %. Ces résultats sont probablement dûs à la mauvaise qualité du sel de phosphonium préparé. En effet, le point de fusion déterminé ultérieurement s'est révélé être assez éloigné des valeurs rapportées dans la littérature, prouvant la présence d'impuretés.

Une réaction de Takai^[154] a été employée pour synthétiser l'iodure vinylique (**E**)-134 à partir de l'aldéhyde **62** (Schéma 129).

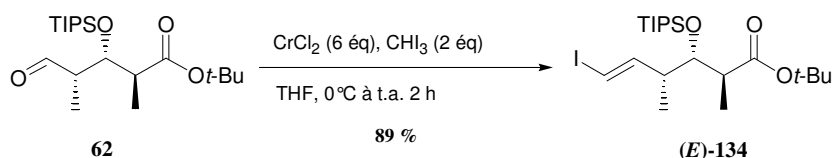


Schéma 129. Synthèse de l'iodure vinylique (**E**)-134.

Ce dernier a été obtenu avec une excellente diastéréosélectivité (le diastéréoisomère *Z* n'est pas observé en RMN ¹H) pour la formation de la double liaison C⁵-C⁶. Malgré le bon rendement obtenu pour cette réaction, celle-ci reste difficile à transposer à plus grande échelle étant donné les quantités de chlorure de chrome (II) nécessaires. Nous avons également remarqué que la qualité et l'origine du lot de chlorure de chrome (II) utilisé avaient une influence considérable sur le rendement de la réaction, de même que son activation préalable (voir partie expérimentale).

[151] G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2173-2174.

[152] L. C. Dias, L. G. de Oliveira, J. D. Vilcachagua, F. Nigsch, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2225-2234.

[153] D. Seyferth, J. K. Heeren, G. Singh, S. O. Grim, W. B. Hugues, *J. Organomet. Chem.* **1966**, 5, 267-274.

[154] K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7408-7410.

Pour les réactions de couplages, nous avons essayé, pour chaque iodure vinylique deux méthodes différentes : un couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi^[144,145,146] mettant en jeu du chlorure de chrome (II) et une quantité catalytique de chlorure de nickel (II), et un couplage par addition d'un lithien vinylique.

Le couplage entre l'iodure (**Z**)-**133** et l'aldéhyde **111** a d'abord été réalisé en présence de chlorure de chrome (II) et de 20 % de chlorure de nickel (II) dans le DMSO à température ambiante. De même que pour la réaction de Takai, le choix du lot de chrome utilisé est primordial. Ici il s'agit d'un lot neuf, pur à 99,9 % et activé comme décrit dans la partie expérimentale. Dans ces conditions, aucune conversion n'a été observée et le produit de couplage **135** désiré n'a pas pu être isolé (Schéma 130).

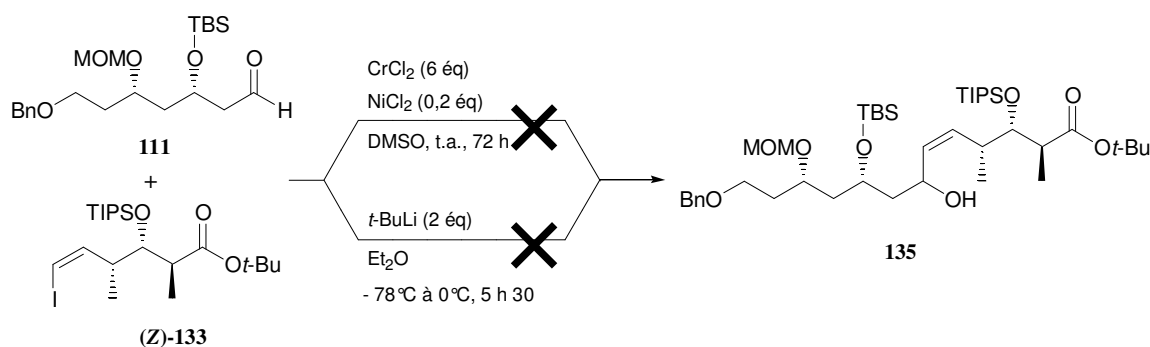


Schéma 130. Essai de couplage entre l'iodure vinylique C¹-C⁶ (**Z**)-**133** et l'aldéhyde C⁷-C¹³ **111**.

La variante de couplage effectuée en présence de *tert*-butyllithium^[155] pour réaliser l'échange halogène-métal sur (**Z**)-**133** et permettre ainsi l'addition nucléophile sur l'aldéhyde **111** a conduit au même résultat (Schéma 130). Dans les deux cas, aucune conversion n'a été observée, ce qui peut probablement s'expliquer par le fort encombrement stérique autour de la fonction iodure de (**Z**)-**133**.

En utilisant les mêmes réactions de couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi, pour l'aldéhyde **111** et l'iodure vinylique (**E**)-**134**, nous avons obtenu le produit de couplage **136** avec un rendement de 58 %, sous forme d'un seul diastéréoisomère après purification par chromatographie sur colonne de silice^[156] (Schéma 131). L'autre diastéréoisomère, minoritaire, obtenu en mélange avec une partie de l'aldéhyde n'ayant pas réagi, n'a pas été isolé.

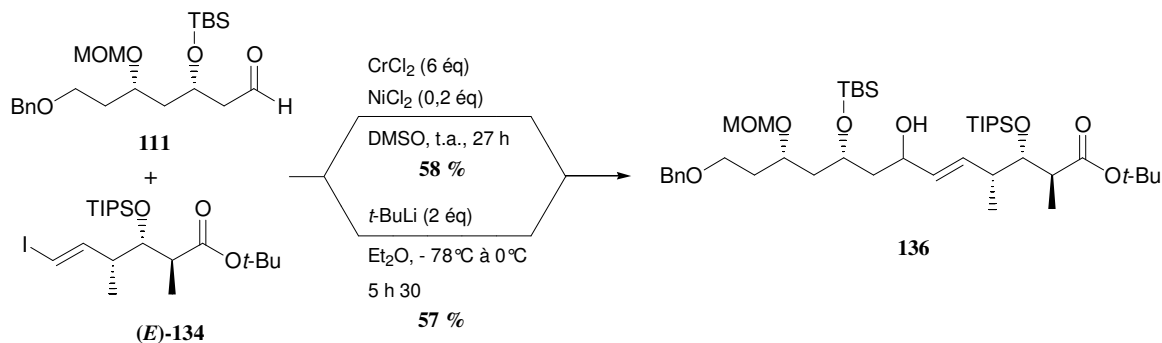


Schéma 131. Couplage entre l'iodure vinylique C¹-C⁶ (**E**)-**134** et l'aldéhyde C⁷-C¹³ **111**.

[155] J. A. Marshall, P. Eidam, *Org. Lett.* **2004**, 6, 445-448.

[156] La stéréochimie absolue des deux diastéréoisomères n'a pas été établie.

La variante de couplage effectuée en présence de *tert*-butyllithium nous a également permis d'obtenir le composé **136**, diastéréoisomère majoritaire, avec un rendement de 57 %.

A partir de **136**, il est ensuite possible de rejoindre facilement la première voie d'approche du Fragment Nord du Dolabélide A *via* une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons développée plus haut. L'inconvénient majeur de cette approche est la quantité de chlorure de chrome II nécessaire pour le couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi qui sera critique si cette réaction est réalisée sur une plus grosse quantité de substrat.

III.7 CONCLUSION SUR LA SYNTHÈSE DU FRAGMENT NORD

En conclusion de cette partie sur la synthèse du Fragment Nord du Dolabélide A, nous avons vu que l'étape critique est l'assemblage des petits Fragments C¹-C⁵/C⁶ et C⁶/C⁷-C¹³ pour donner le squelette du Fragment Nord. Plusieurs méthodes ont été employées, donnant au mieux des conversions incomplètes et par conséquent des rendements moyens, compris entre 30 et 60 %. Le couplage par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons reste malgré tout la méthode la plus appropriée pour assurer un apport suffisant en produit pour la synthèse totale du Dolabélide A.

Par ailleurs, pour réaliser le couplage avec le Fragment Sud, il reste maintenant à fonctionnaliser correctement la position 13 du Fragment Nord (Schéma 52). Plusieurs options, comme le couplage de Suzuki ou la métathèse sont toujours envisageables grâce à la stratégie que nous avons suivie (Tableau 2).

Nous avons ainsi mis au point une synthèse du Fragment Nord du Dolabélide A en 6 étapes à partir de l'aldéhyde **62** et du β -cétophosfonate **114** avec un rendement global de 21 % (Schéma 132).

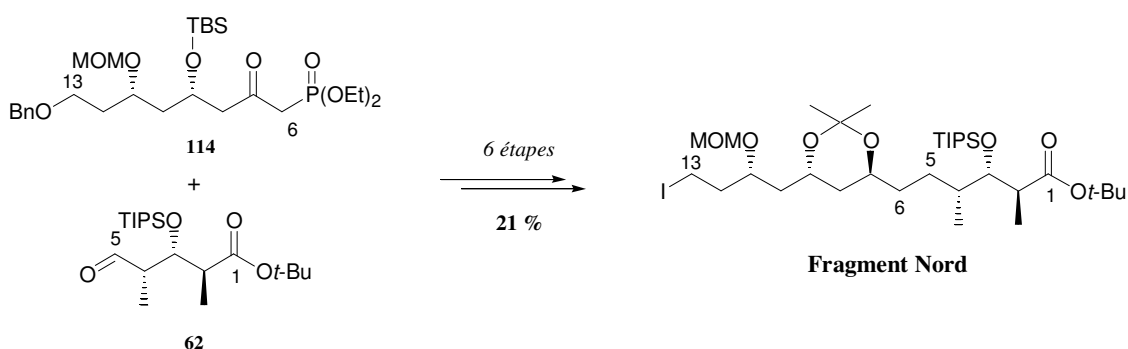


Schéma 132. Synthèse du Fragment Nord du Dolabélide A.

IV. SYNTHÈSE DU FRAGMENT SUD

IV.1 SCHEMA RETROSYNTHETIQUE

La synthèse du Fragment Sud du Dolabélide A a fait l'objet du stage de DEA^[91a] de Nicolas Desroy au laboratoire, ainsi que d'une partie de sa thèse entre 2001 et 2004^[91b]. Plusieurs approches synthétiques ont été développées parallèlement au travail effectué sur le Fragment Nord présenté plus haut. La rétrosynthèse présentée sur le Schéma 133 correspond à la dernière approche développée pour la partie Nord de la molécule et présentée sur le Schéma 93.

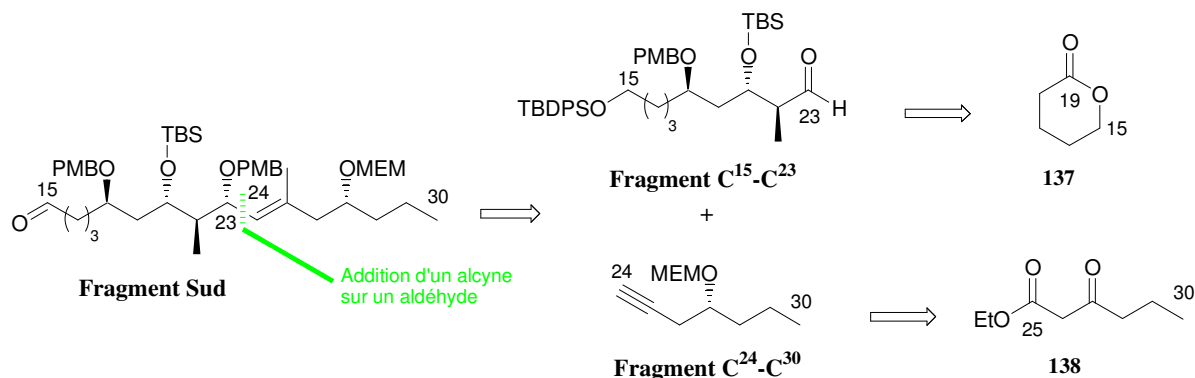


Schéma 133. Rétrosynthèse du Fragment Sud.

Le Fragment Sud ainsi envisagé présente en position 15 une fonction aldéhyde qui pourrait facilement s'adapter aux différentes stratégies de couplage détaillées dans le Tableau 2. Ce Fragment pourrait provenir de l'addition de l'anion de l'alcyne C²⁴-C³⁰ sur l'aldéhyde C¹⁵-C²³ pour former la liaison C²³-C²⁴. L'oxydation de la fonction hydroxyle résultante puis l'addition 1,4 du méthylcuprate permettraient d'engendrer la double-liaison C²⁴-C²⁵ trisubstituée. Les Fragments C¹⁵-C²³ et C²⁴-C³⁰ seraient préparés respectivement à partir de la δ -valérolactone **137** et du 3-oxohexanoate d'éthyle **138**.

IV.2 RAPPEL SUR LE TRAVAIL EFFECTUE PAR NICOLAS DESROY

La synthèse du Fragment C¹⁵-C²⁴ commence par la condensation de Claisen^[94] de l'acétate d'éthyle sur la δ -valérolactone **137** (Schéma 134). Le mélange de l'hémiacétal **139** en équilibre avec le β -cétoester **140** est engagé en hydrogénation asymétrique avec le système RuCl₃/(*R*)-SYNPHOS[®] pour conduire au dihydroxyester **141** avec un excès énantiomérique de 99 %. Après protection des deux fonctions alcools successivement par un groupement *tert*-butyldiphénylsilyle (TBDPS)^[106] puis par un groupement *p*-méthoxybenzyle (PMB)^[92] pour obtenir le composé **142**, une condensation de Claisen^[94] fournit le β -cétoester **143**. Une nouvelle hydrogénation asymétrique à l'aide du catalyseur [Ru((*S*)-MeO-BIPHEP)Br₂] formé *in situ* permet d'introduire le second centre stéréogène du fragment avec un excès diastéréoisomérique de 96 %. Après la méthylation diastéréosélective de Fráter-Seebach^[86] réalisée sur le β -hydroxyester **144** (excès diastéréoisomérique de 98 %), suivie de la protection de la fonction hydroxyle libre par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle (TBS)^[98], une réduction à l'aide du DIBAL-H permet d'obtenir l'aldéhyde **146** qui correspond

au Fragment C¹⁵-C²³. L'alcool **147**, majoritairement obtenu lors de cette étape de réduction, est réoxydé en aldéhyde en utilisant le système oxydant TPAP/NMO^[157].

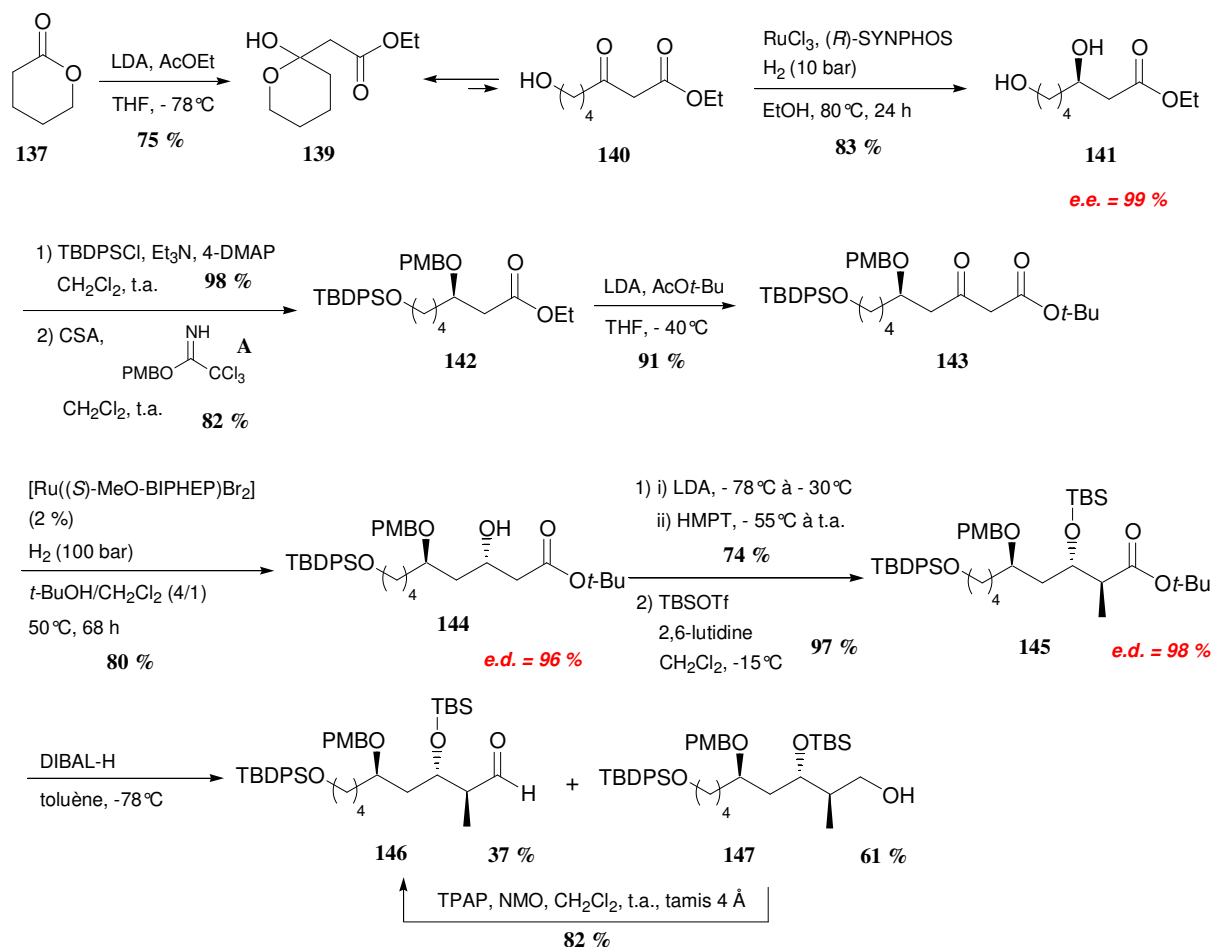


Schéma 134. Synthèse du Fragment C¹⁵-C²³.

Le Fragment C²⁴-C³⁰ est synthétisé en 4 étapes à partir du β-cétoester **138** (Schéma 135). Le centre stéréogène est introduit par hydrogénation asymétrique à l'aide du système RuCl₃/(*R*)-MeO-BIPHEP avec un excès énantiomérique de 98 %. Après protection de la fonction hydroxyle de **148**, la fonction ester est réduite en alcyne **149** en utilisant le triméthylsilyldiazométhane selon la méthode d'Ohira-Shioiri^[148].

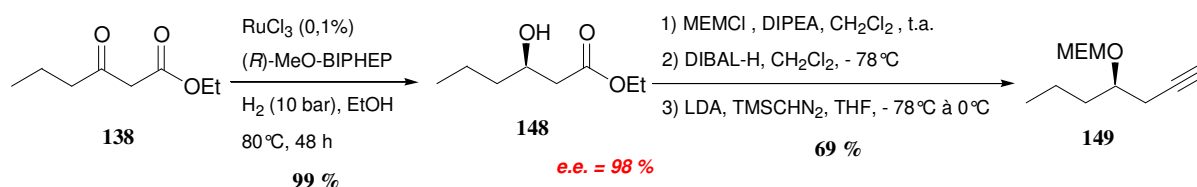


Schéma 135. Synthèse du Fragment C²⁴-C³⁰.

[157] S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Mardsen, *Synthesis* **1994**, 639-666.

L'addition de l'anion de l'alcyne **149** sur l'aldéhyde **146** conduit au mélange d'épimères **150** (Schéma 136). Après une oxydation de Swern^[131] de la fonction hydroxyle résultante pour donner l'ynone **151**, l'addition 1,4 du méthylcuprate donne un mélange inséparable des diastéréoisomères (*E*)- et (*Z*)-**152** dans un rapport 2 pour 1. La réduction du mélange d'énones par le L-Sélectride[®][158] fournit un mélange séparable de l'alcool allylique (*E*)-**153** désiré et de son diastéréoisomère (*Z*)-**153**.

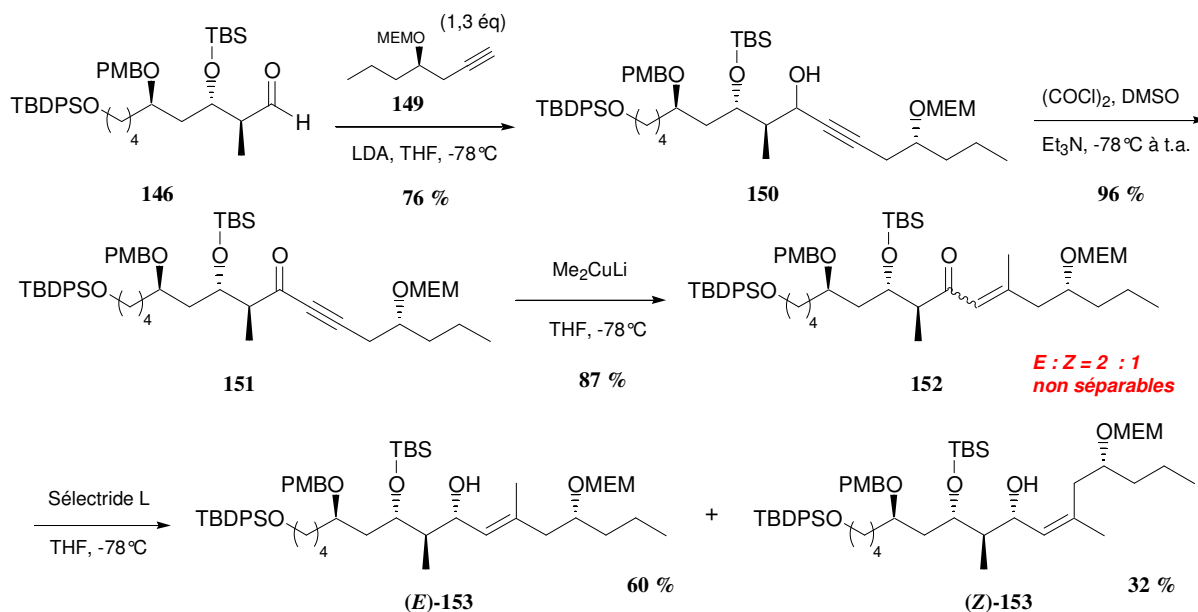


Schéma 136. Synthèse du Fragment Sud par Nicolas Desroy.

IV.3 PERSPECTIVES

Pour terminer la synthèse du Fragment Sud, il reste *a priori* trois étapes à partir de (*E*)-**153** : protection de l'hydroxyle libre par un groupement PMB, déprotection sélective du groupement TBDPS et oxydation en aldéhyde de l'hydroxyle libre résultant.

Nous avons réalisé la première de ces étapes. En effet, le composé **154** a été obtenu avec un rendement de 71 % à partir de (*E*)-**153** par protection de la fonction hydroxyle libre par un groupement PMB, en utilisant le trichloroacétimidate de *p*-méthoxybenzyle **47** en présence d'acide triflique^[92].

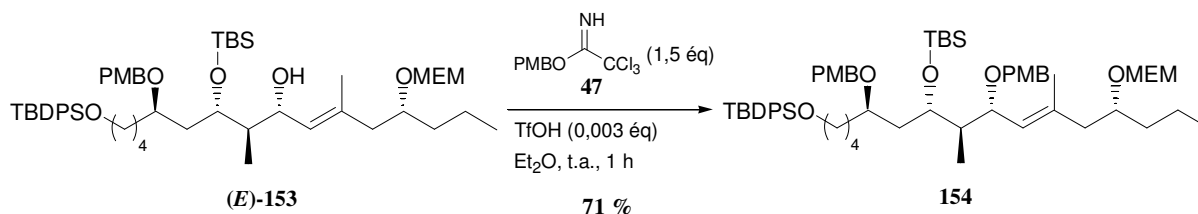


Schéma 137. Protection de la fonction hydroxyle libre de (*E*)-**153** par un groupement PMB.

[158] H. C. Brown, S. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7159-7161.

En définitive, un intermédiaire avancé dans la synthèse du Fragment Sud du Dolabélide A a été préparé. Cet intermédiaire possède tous les centres stéréogènes du fragment final, il ne reste plus que deux étapes à mettre au point (Schéma 138).

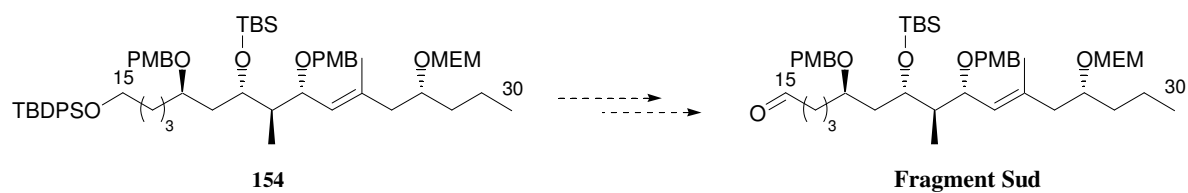


Schéma 138. Perspectives pour la synthèse du fragment Sud du Dolabélide A.

A partir de là, une fonctionnalisation adaptée en position 15 permettra d'envisager le couplage avec le fragment Nord, selon une des méthodes présentées dans le Tableau 2.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Après plusieurs tentatives infructueuses, le Fragment Nord du Dolabélide A a pu être synthétisé avec un nombre total de 21 étapes et un rendement global de 8,4 % sur la séquence linéaire la plus longue qui comporte 14 étapes (Schéma 139).

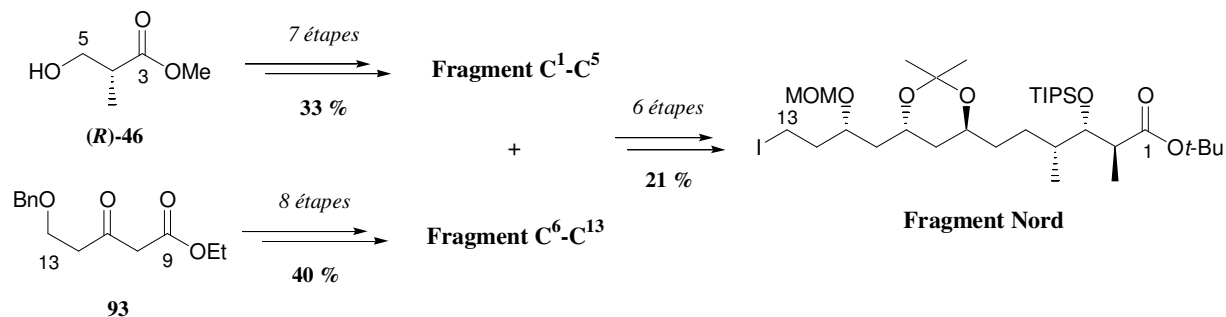


Schéma 139. Synthèse du Fragment Nord du Dolabélide A.

En employant habilement l'hydrogénation asymétrique de β -cétoesters et β -hydroxycétones par des complexes chiraux de ruthénium et la méthylation diastéréosélective de Fráter-Seebach, cinq des six centres stéréogènes du fragment ont pu être introduits avec des stéréosélectivités supérieures à 95 %.

Après quelques étapes d'aménagement fonctionnel, nous pourrions alors réaliser le couplage final entre le Fragment Nord et le Fragment Sud. Notre approche, extrêmement compétitive par rapport aux synthèses déjà rapportées dans la littérature en termes de rendement et de sélectivité, devrait alors nous permettre de synthétiser le Dolabélide A (Schéma 140).

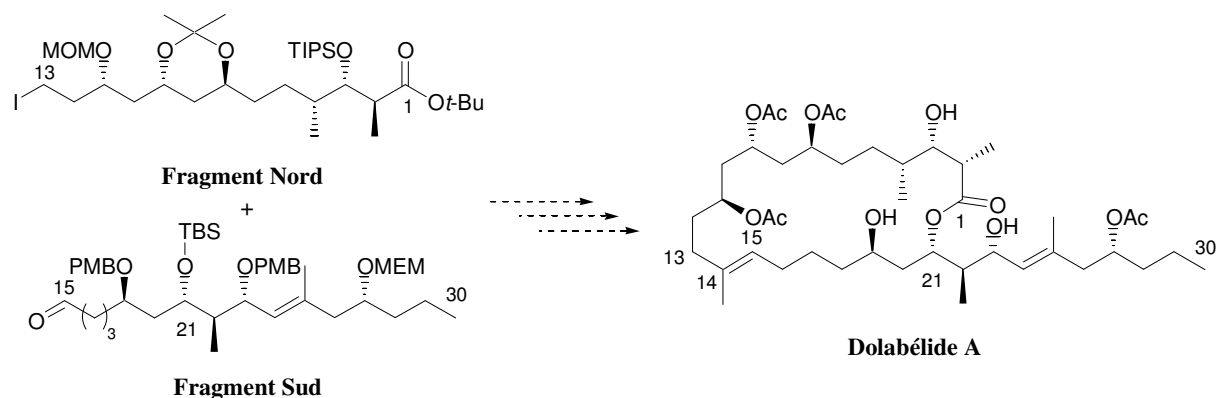


Schéma 140. Perspectives pour la synthèse du Dolabélide A.

Il faut également noter que la flexibilité de notre stratégie devrait faciliter la préparation d'analogues structuraux du Dolabélide A en vue d'études de relations structure-activité.

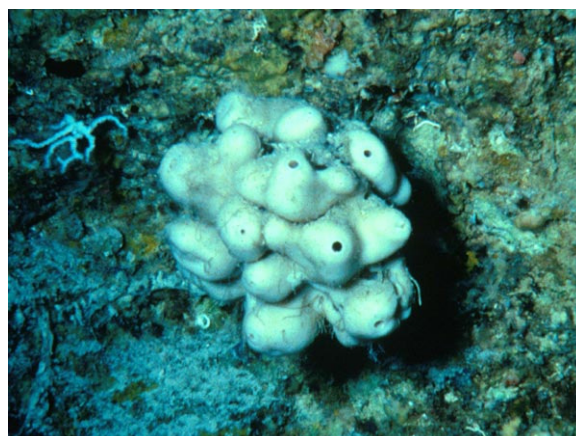
**CHAPITRE 3 : APPROCHE SYNTHETIQUE
DU (+)-DISCODERMOLIDE**

PARTIE I : BIOLOGIE DU DISCODERMOLIDE

I. LE DISCODERMOLIDE

I.1 ISOLEMENT

Le Discodermolide est un polycétide cytotoxique issu de l'éponge de mer *Discodermia dissoluta* vivant dans les eaux profondes de la mer des Caraïbes (Photographies 2). Il a été isolé pour la première fois en 1990 par les chercheurs de l'Harbor Branch Oceanographic Institution en Floride, avec un rendement en masse de 0,002 % à partir de l'éponge congelée^[159].



Photographies 2. Spécimens de *Discodermia dissoluta*.

I.2 PROPRIETES BIOLOGIQUES INITIALEMENT TROUVEES

Il a d'abord été montré que le (+)-Discodermolide possédait une activité antifongique^[159] ainsi qu'une puissante activité immunosuppressive, similaire au FK-506 ou à la Rapamycine. Il inhibe la prolifération des cellules T avec un CI_{50} de 9 nM, évitant ainsi le phénomène de rejet chez les souris transplantées^[160].

I.3 DETERMINATION DE LA STRUCTURE

Le Discodermolide possède une structure linéaire constituée pour l'essentiel d'un enchaînement de motifs polypropionates (Schéma 141). La molécule comporte au total 13 centres stéréogènes méthyles et hydroxyles, trois doubles liaisons de configuration Z dont une

[159] S. P. Gunasekera, M. Gunasekera, R. E. Longley, G. K. Schulte, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4912-4915. Additions et corrections : *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1346.

[160] (a) R. E. Longley, D. Caddigan, D. Harmody, M. Gunasekera, S. P. Gunasekera, *Transplantation* **1991**, *52*, 650-655. (b) R. E. Longley, D. Caddigan, D. Harmody, M. Gunasekera, S. P. Gunasekera, *Transplantation* **1991**, *52*, 656-661.

fait partie d'un motif diène terminal et une lactone à 6 chaînons. La combinaison de plusieurs méthodes spectroscopiques dont la RMN 1D et 2D ainsi que la diffraction des rayons X ont permis d'établir avec certitude la structure plane de la molécule, ainsi que sa stéréochimie relative. La stéréochimie absolue n'a pu être déterminée que par la synthèse totale des deux énantiomères^[161,162]. L'énantiomère naturel possédant un pouvoir rotatoire spécifique positif est par conséquent nommé (+)-Discodermolide. Celui-ci adopte, dans l'espace, une conformation en forme de U, verrouillée par les deux fonctions alcènes internes et minimisant les interactions allyliques 1,3 ainsi que les interactions *syn*-pentane. La lactone adopte, quant à elle, une conformation de type bateau (Schéma 142).

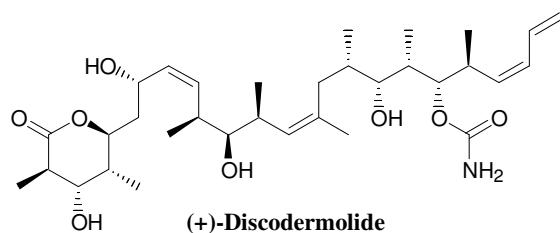


Schéma 141. Structure du (+)-Discodermolide.

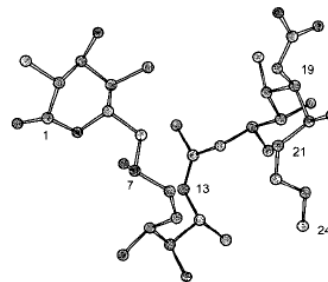


Schéma 142. Structure tridimensionnelle du (+)-Discodermolide obtenue par diffraction des rayons X, les atomes d'hydrogène sont omis pour plus de clarté.

I.4 BIOSYNTHESE – HYPOTHESES

De même que pour la Dolabélide A, aucune étude biosynthétique n'a été publiée pour le (+)-Discodermolide. Néanmoins, la structure de la molécule permet de supposer qu'elle est issue de la condensation de 4 unités acétyles et 8 unités propionyles (Schéma 143).

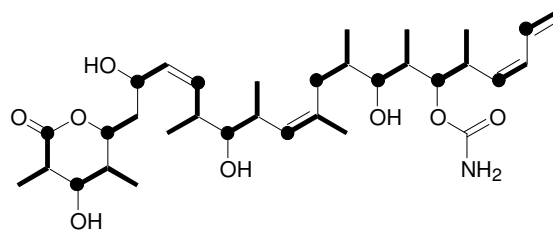


Schéma 143. Hypothèse biosynthétique pour le (+)-Discodermolide.

[161] J. B. Nerenberg, D. T. Hung, P. K. Somers, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12621-12622.

[162] D. T. Hung, J. B. Nerenberg, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11054-11080.

II. UN AGENT ANTICANCEREUX PUISSANT

Des études biologiques ultérieures ont révélé que le (+)-Discodermolide avait la capacité d'arrêter le cycle cellulaire de la mitose en phase G2/M, sur des lignées variées de cellules cancéreuses (CI₅₀ de 3 à 80 nM), conduisant à la mort de la cellule par apoptose^[163,164]. Il a également été montré que le (-)-Discodermolide possède aussi une activité antiproliférative significative, mais en agissant à un stade différent du cycle cellulaire (phase S) avec des CI₅₀ plus élevés que ceux de l'énantiomère naturel^[165].

II.1 INTRODUCTION : LE CANCER

Depuis plusieurs dizaines d'années, la diminution de la mortalité par des maladies infectieuses dans les pays développés a été associée au développement de nouvelles maladies dominantes, dites « de dégénérescence », liées à la fois aux habitudes alimentaires, aux conditions de vie et de travail et à la pollution, aux premiers rangs desquelles figurent les maladies cardio-vasculaires et le cancer.

Véritable problème de santé publique, cette maladie a aujourd'hui un impact tel dans nos sociétés que les autorités publiques ont été amenées à désigner comme « priorité nationale » la lutte contre le cancer en novembre 2002^[166]. Deuxième cause de décès en France après les maladies cardio-vasculaires, le cancer tue dans notre pays 150 000 personnes chaque année, c'est à dire plus de 400 décès chaque jour. Chaque année, 280 000 nouveaux cas sont diagnostiqués. Un homme sur trois et une femme sur quatre décèderont d'un cancer. Cette hécatombe est encore plus grave pour les personnes jeunes et actives, puisque le cancer représente 37 % des décès prématurés, loin devant les accidents et les suicides.

Le mot cancer est un terme générique qui désigne un groupe de maladies caractérisées par la croissance incontrôlée et la prolifération anarchique et incessante de cellules anormales qui envahissent des tissus de l'organisme en dehors des zones où elles sont normalement situées. Si cette propagation n'est pas contrôlée, elle peut conduire à la mort de l'organisme atteint. Les causes de la maladie peuvent être aussi bien externes (chimiques, radiatives, virales...) qu'internes (génétiques, hormonales...). Enfin, plus d'une dizaine d'années peuvent s'écouler entre les origines de la maladie et le moment où elle sera décelée.

Selon la cause du cancer, le traitement de la maladie est plus ou moins difficile. Ainsi, certains cancers sont traités de manière préventive par des antiviraux avec un taux de succès quasi-complet. Quand la tumeur cancéreuse est installée, le traitement en est plus complexe, la difficulté majeure étant d'arriver à discriminer efficacement les cellules saines des cellules malades. Ces dernières échappent par nature aux mécanismes de régulation classique de la vie cellulaire. Elles ne répondent pas aux signaux d'apoptose envoyés par les cellules saines voisines et se divisent relativement rapidement, phénomène qui est la base des principaux traitements anticancéreux.

[163] E. ter Haar, R. J. Kowalski, E. Hamel, C. M. Lin, R. E. Longley, S. P. Gunasekera, H. S. Rosenkranz, B. W. Day, *Biochemistry* **1996**, 35, 243-250.

[164] D. T. Hung, J. Chen, S. L. Schreiber, *Chem. Biol.* **1996**, 3, 287-293.

[165] D. T. Hung, J. B. Nerenberg, S. L. Schreiber, *Chem. Biol.* **1994**, 1, 67-71.

[166] Informations disponibles sur le site internet du ministère de la santé et des solidarités : <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cancer/>

Afin de mieux comprendre le fonctionnement de ce type de molécules, nous allons, dans un premier temps, décrire brièvement le cycle de vie de la cellule.

II.2 LE CYCLE DE VIE CELLULAIRE^[167]

La vie d'une cellule commence par la division de sa cellule mère et s'achève soit par sa mort, soit par sa division en deux cellules filles, copies a priori exactes de la cellule mère. Les microtubules que nous allons décrire ci-après sont essentielles au bon déroulement de la division cellulaire.

II.2.1 Les microtubules

Les microtubules, qui constituent une partie du squelette de la cellule, jouent un rôle fondamental tout au long du cycle cellulaire.

D'un point de vue chimique, les microtubules sont de longs polymères rigides ayant la forme d'un tube et constitués d'hétérodimères de tubulines α et β , qui possèdent une extrémité positive distale (ammonium), proche de la membrane cellulaire, et une extrémité négative (carboxylate) qui s'enchâsse dans le centrosome, centre cellulaire organisateur des microtubules. Le centrosome est composé de deux centrioles, cylindres eux-mêmes formés de neuf triplets de microtubules.

Les microtubules, comme leur nom l'indique, se présentent sous forme d'un cylindre d'un diamètre externe relativement uniforme d'environ 25 nm, leur longueur atteignant fréquemment plusieurs microns. La paroi est formée de treize protofilaments parallèles et ayant la même polarité. Associés latéralement les uns aux autres, ils assurent une alternance entre les tubulines α et β (Schéma 144).

Les tubulines α et β existent sous forme de monomères libres. Leur concentration cytoplasmique est relativement constante grâce à un mécanisme d'autorégulation qui provoque leur synthèse dès que leurs concentrations diminuent, et l'inhibe dans le cas contraire. Les tubulines α et β s'associent en dimères et forment ensuite dans un premier temps des protofilaments dont l'assemblage donne des microtubules (Schéma 145). Alors que certains sont stables et participent à des structures complexes comme les centrioles, d'autres sont labiles, se formant par polymérisation et dépolymérisation des tubulines selon les besoins cellulaires. Leur durée de vie moyenne est d'une dizaine de minutes comparée à une vingtaine d'heures pour les tubulines.

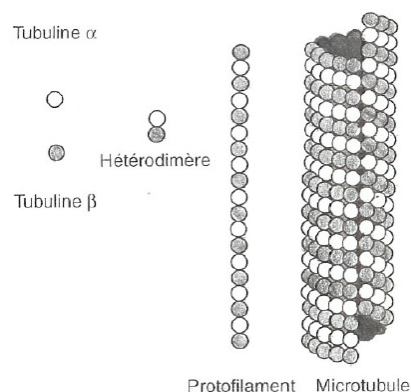


Schéma 144. Structure des microtubules.

[167] M. Maillet, *Biologie cellulaire*, Masson, Paris, 2002.

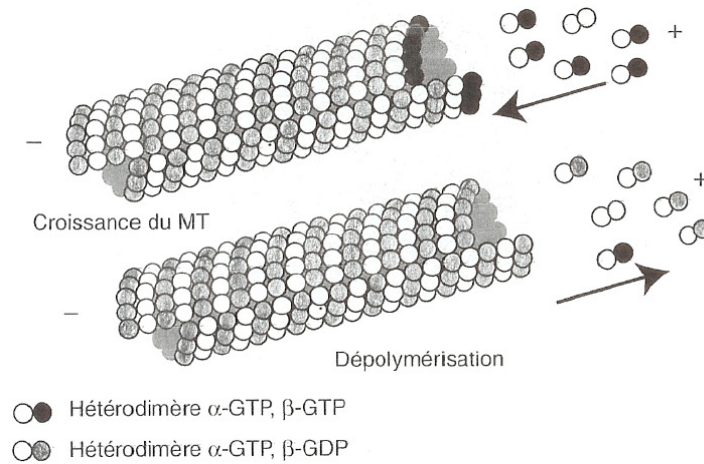


Schéma 145. Mécanisme de polymérisation/dépolymérisation des microtubules en tubuline.

Le mécanisme de la polymérisation de la tubuline est amorcé par le centrosome qui induit la formation de l'amorce du microtubule. La polymérisation se produit, en présence d'ions Mg^{2+} et de GTP (Guanosine TriPhosphate) à partir des dimères de tubulines α et β , aux deux extrémités du microtubule, bien qu'elle soit plus rapide du côté positif. L'incorporation d'un dimère ne peut être réalisée que si la tubuline β a fixé une molécule de GTP. Ce motif n'est présent qu'à l'extrémité positive du microtubule, et le stabilise. La baisse de concentration locale en tubuline β -GTP couplée à une hausse de celle en tubuline β -GDP induit la dépolymérisation du microtubule. Du rapport des vitesses de polymérisation et de dépolymérisation va ainsi dépendre la longueur d'un microtubule.

Les rôles des microtubules au sein de la cellule sont multiples : conservation de la forme de la cellule, de la structure membranaire et de divers organites intracellulaires (microtubules stables). Ils permettent également le mouvement des chromosomes lors de la mitose (microtubules labiles).

II.2.2 Le cycle cellulaire

La vie d'une cellule s'étend entre sa naissance, par division de sa cellule mère, à sa mort, par nécrose ou apoptose, ou par sa division. La vie cellulaire est par conséquent un cycle, classiquement divisé en deux grands intervalles : l'interphase, et la mitose. La mitose est la phase de division cellulaire proprement dite. L'interphase, quant à elle, est l'intervalle entre deux mitoses et prépare la cellule à celle-ci (Schéma 146).

L'interphase est elle-même composée de trois phases G1, S et G2. La phase G1, d'une durée extrêmement variable d'un type cellulaire à l'autre, correspond à une première phase de croissance de la cellule au cours de laquelle cette dernière se différencie en synthétisant ses protéines spécifiques. A ce stade, elle décide si elle entre dans une phase de sommeil (G0) ou si elle entre dans un nouveau cycle cellulaire. Dans le dernier cas, elle grossit et double de taille. Le processus de division ne peut alors plus être arrêté

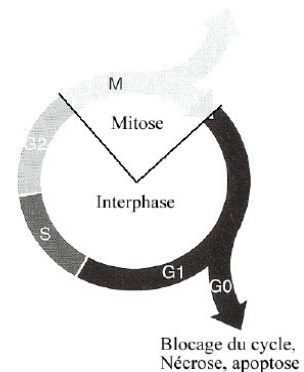


Schéma 146. Le cycle cellulaire.

naturellement. La cellule entre alors dans la phase S de réplication où elle effectue une copie conforme de son ADN. La phase G2 commence alors, correspondant à une seconde phase de croissance pour la cellule. D'un point de vue fonctionnel, la cellule a doublé de volume et son matériel génétique. Elle est donc prête à donner naissance à deux cellules filles au cours d'un processus complexe, la mitose.

La mitose, ou phase M, désigne d'une manière générale le phénomène de division cellulaire. Il s'agit d'un processus de duplication de la cellule en deux cellules filles au patrimoine génétique identique à celui de la cellule mère. La phase M est classiquement divisée en quatre périodes, caractérisées par l'état du matériel génétique : prophase, métaphase, anaphase et télophase.

Au cours de la *prophase*, le centrosome se dédouble et chaque élément migre vers deux pôles opposés de la cellule. Au cours de cette migration, ils induisent la polymérisation de microtubules formant ainsi un aster. Les microtubules de cette structure s'allongent alors et prennent la forme d'un fuseau, le fuseau mitotique. Pendant ce temps, les molécules d'ADN finissent de se condenser et se présentent sous forme de deux chromatides unis entre eux par un rétrécissement, le centomère (Schéma 147).

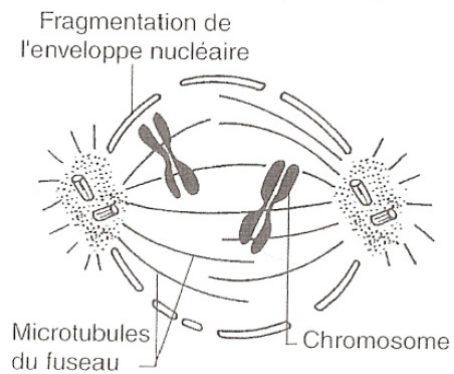


Schéma 147. Etat de la cellule en fin de prophase.

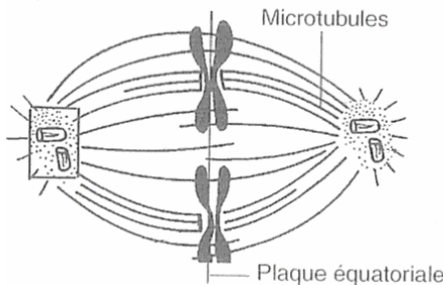


Schéma 148. Etat de la cellule en fin de métaphase.

L'*anaphase* correspond au clivage des centomères suivi de la migration des chromatides entraînés vers les pôles de la cellule par l'allongement des microtubules polaires du fuseau mitotique. D'un aspect initialement sphérique, la cellule présente alors une forme ovoïde où apparaît, sur le plan équatorial un sillon de division marquant le futur lieu de séparation des deux cellules filles (Schéma 149).

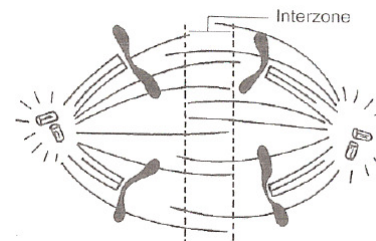


Schéma 149. Cellule en cours d'anaphase.

La phase finale de la mitose est constituée par la *télophase*. La membrane nucléaire commence alors à se reformer et les chromatides à se décompacter (Schéma 150). Le sillon de division se contracte permettant la formation de deux cellules filles marquant ainsi la fin de la mitose.

En étudiant le cycle de vie cellulaire, nous avons mis en évidence les éléments sur lesquels il est possible de jouer pour ralentir voire empêcher la prolifération de cellules malignes. Les principes de traitement se basent sur la propension des cellules cancéreuses à entrer fréquemment en mitose, et par conséquent toute molécule active sur la division cellulaire visera préférentiellement une cellule maligne par rapport à une cellule saine, limitant ainsi les effets secondaires.

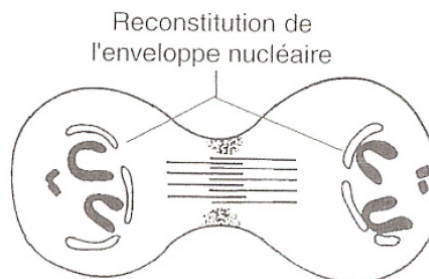


Schéma 150. Cellule en cours de télophase.

II.3 LES AGENTS STABILISANT LES MICROTUBULES

Le traitement d'un cancer peut se faire selon divers protocoles, souvent utilisés en synergie, comme la chirurgie (ablation des tissus cancéreux), l'hormonothérapie, la radiothérapie ou les chimiothérapies.

Dans le cadre de la chimiothérapie, deux grandes classes de molécules sont utilisées. La première agit principalement sur l'ADN, soit au niveau de sa synthèse, soit au niveau de sa topologie, et la seconde est capable d'interagir avec les microtubules. Ces poisons du fuseau mitotique sont dès lors susceptibles d'induire la mort cellulaire par apoptose suite à une interruption de la division cellulaire. Agissant sur les microtubules labiles, ils ne touchent par conséquent que les cellules en mitose, qui sont principalement des cellules cancéreuses.

Dans cette classe de molécules, une famille inhibe la formation des microtubules, bloquant le cycle cellulaire au niveau de la métaphase. Parmi ces composés on peut citer à titre d'exemple les alcaloïdes de type *Vinca*, la colchicine, la podophyllotoxine ou bien les combretastatines (Schéma 151).

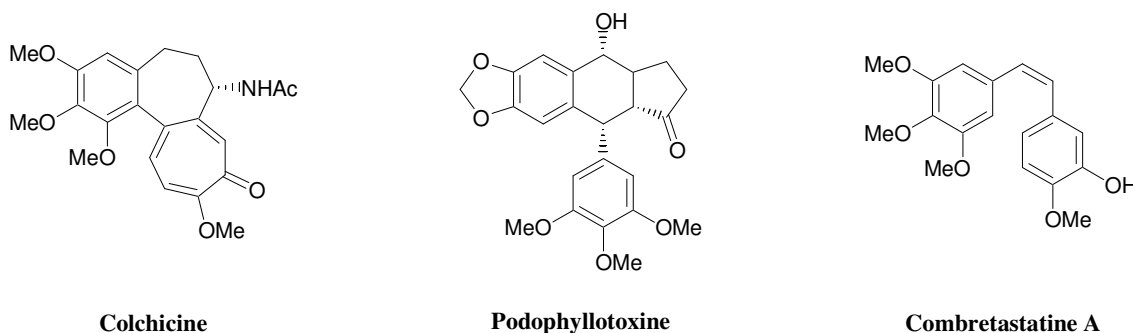


Schéma 151. Agents inhibant la formation des microtubules.

Le second type de molécules actives sur le fuseau a un effet inverse, en bloquant la dépolymérisation du fuseau mitotique, empêchant ainsi l'achèvement de la mitose et conduisant la cellule à une mort assurée. Les taxanes, à l'instar du Paclitaxel (Taxol®)^[168], sont les premiers exemples de ce type de molécules ayant été trouvées (Schéma 152).

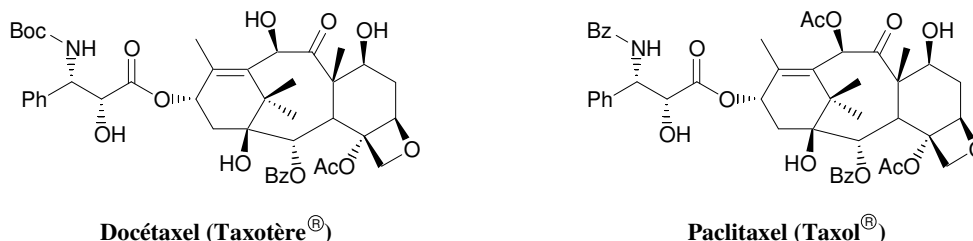


Schéma 152. Deux membres de la prestigieuse famille des taxanes.

Depuis, d'autres molécules stabilisant les microtubules ont été découvertes^[169], telles que les Epothilones A et B^[170], le Laulimalide^[171], l'Eleuthérobine^[172], la Sarcodictyine A^[172c,173], le Péloruside A^[174], la (-)-Dictyostatine^[174c,175] et le FR182877^[176] (Schéma 153).

[168] Isolement : (a) M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2325-2327. Activité : (b) P. B. Schiff, J. Fant, S. B. Horwitz, *Nature* **1979**, 277, 665-673.

[169] D. C. Myles, Emerging Microtubule Stabilizing Agents for Cancer Chemotherapy in *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, Vol. 37 (Ed. : A. M. Doherty), **2002**, pp. 125-132.

[170] Isolement : (a) G. Höfle, H. Irschik, H. Reichenbach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 108, 1671-1673. Activité : (b) D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. M. Woods, *Cancer Res.* **1995**, 55, 2325-2333. Revues récentes : (c) K. C. Nicolaou, F. Roschangar, D. Vourloumis, *D. Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 110, 2014-2045. (d) K.-H. Altmann, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2137-2152.

[171] Isolement sous le nom de fijanolide : (a) E. Quinoa, Y. Kakou, P. Crews, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3642-3644. (b) D. G. Corley, R. Herb, R. E. Moore, P. J. Schewer, V. Paul, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3644-3646. Activité : (c) S. L. Mooberry, G. Tien, A. H. Hernandez, A. Plubrukarn, B. S. Davidson, *Cancer Res.* **1999**, 59, 653-660. Revue récente : (d) J. Mulzer, E. Öhler, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3753-3786.

[172] Isolement : (a) W. Fenical, P. R. Jensen, T. Lindel (University of California), US 5473057, **1995** [*Chem. Abstr.* **1996**, 124, P194297z]. Activité : (b) B. H. Long, J. M. Carboni, A. J. Wasserman, L. A. Cornell, A. M. Casazza, P. R. Jensen, T. Lindel, W. Fenical, C. R. Fairchild, *Cancer Res.* **1998**, 58, 1111-1115. (c) E. Hamel, D. L. Sackett, D. Vourloumis, K. C. Nicolaou, *Biochemistry* **1999**, 38, 5490-5498. Revue récente : (d) D. Castoldi, L. Caggiano, L. Panigada, O. Sharon, A. M. Costa, C. Gennari, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 51-62 et références citées.

[173] Isolement : (a) M. D. Ambrosio, A. Guerriero, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 2019-2027. (b) M. D'Ambrosio, A. Guerriero, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 964-976. Activité : (c) M. Ciomei, C. Albanese, W. Pastori, M. Grandi, F. Pietra, M. D'Ambrosio, A. Guerriero, C. Battistini, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1997**, 38, 5 (Abstract 30). Revue récente : (d) K. C. Nicolaou, J. Pfefferkorn, J. Y. Xu, N. Winssinger, T. Ohshima, S. Kim, S. Hosokawa, D. Vourloumis, F. van Delft, T. Li, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, 47, 1199-1213.

[174] Isolement : (a) L. M. West, P. T. Northcote, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 445-449. Activité : (b) K. A. Hood, L. M. West, B. Rouwe, P. T. Northcote, M. V. Berridge, S. J. Wakefield, J. H. Miller, *Cancer Res.* **2002**, 62, 3356-3360. Revue récente : (c) K.-S. Yeung, I. Paterson, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4237-4313.

[175] Isolement : (a) G. R. Pettit, Z. A. Cichacz, F. Gao, M. R. Boyd, J. M. Schmidt, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1111-1112.

[176] Isolement : (a) B. Sato, H. Muramatsu, M. Miyauchi, Y. Hori, S. Takase, M. Hino, S. Hashimoto, H. Terano, *J. Antibiot.* **2000**, 53, 123-130. (b) S. Yoshimura, B. Sato, T. Kinoshita, S. Takase, H. Terano, *J. Antibiot.* **2000**, 53, 615-622. Activité : (c) B. Sato, H. Nakajima, Y. Hori, M. Hino, S. Hashimoto, H. Terano, *J. Antibiot.* **2000**, 53, 204-206.

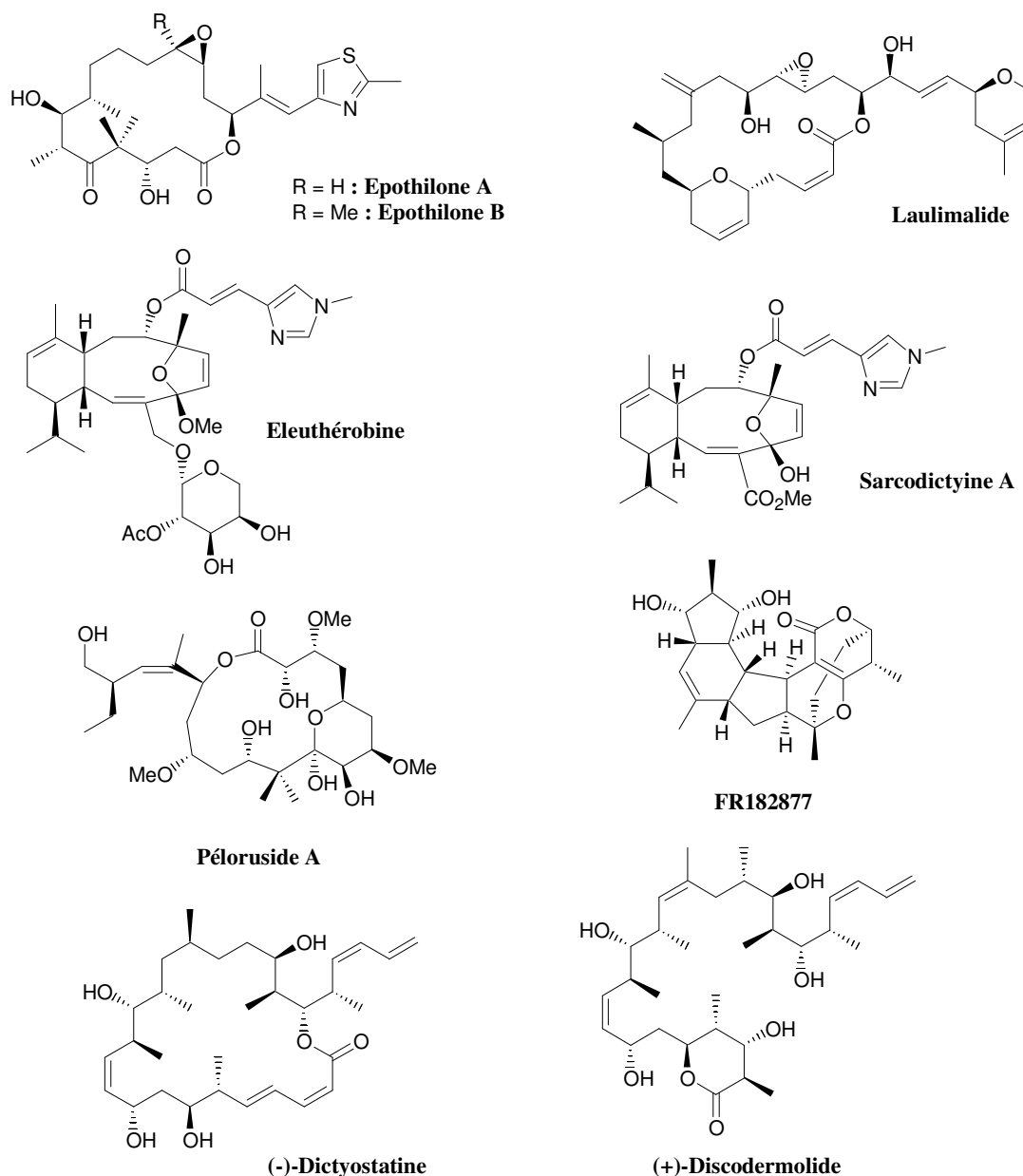


Schéma 153. Molécules naturelles stabilisant les microtubules.

Le (+)-Discodermolide, sujet de ce travail, fait partie de cette famille aussi petite en nombre que diverse structurellement. On notera également la parenté structurale évidente entre le (+)-Discodermolide et la (-)-Dictyostatine (Schéma 153).

II.4 PROPRIETES ANTIMITOTIQUES ET MODE D'ACTION DU (+)-DISCODERMOLIDE

In vitro, le (+)-Discodermolide est capable d'induire la polymérisation de la tubuline en microtubules même en l'absence de GTP ou des protéines associées aux microtubules (MAP), et rend la structure ainsi obtenue stable même à froid ou en présence d'ions calcium. Le taux d'incorporation de (+)-Discodermolide est de 1 molécule par dimère de tubulines α et β ^[164].

Structuralement extrêmement différent du Paclitaxel, le (+)-Discodermolide est un inhibiteur compétitif du Paclitaxel ($K_i = 0,4 \mu\text{M}$) suggérant ainsi qu'il partage le même site de fixation sur la tubuline β , ou bien que les deux sites de fixation se chevauchent partiellement^[163,164].

Malgré un mode d'action très proche du Paclitaxel et de ses analogues comme le Docétaxel^[177], le (+)-Discodermolide possède des propriétés biologiques propres. Il est notamment capable d'inhiber, à des concentrations nanomolaires, la croissance de cellules cancéreuses des ovaires ou du colon qui surexpriment la pompe d'efflux P-glycoprotéine et sont résistantes au Paclitaxel du fait de mutations au niveau de la tubuline β ^[178]. En outre, la présence d'une faible quantité de Paclitaxel amplifie considérablement la toxicité du (+)-Discodermolide vis-à-vis de ces cellules, propriété qui n'a pas été observée avec les Epothilones ou l'Eleuthérobine^[178].

Autre différence notable avec le Paclitaxel, la nucléation des microtubules est instantanée en présence de (+)-Discodermolide, et les microtubules formés sont sensiblement plus petits^[178].

L'étude comparative menée entre les Epothilones, l'Eleuthérobine et le (+)-Discodermolide vis-à-vis de la lignée A549-T12 de cellules du poumon cancéreuses dont le développement est lié à la présence de Paclitaxel a montré que cette dernière molécule, contrairement aux autres, ne pouvait pas remplacer le Paclitaxel^[179]. Il a également été observé que sur ces lignées, la combinaison du Paclitaxel et du (+)-Discodermolide pouvait multiplier par 20 la toxicité de cette dernière. Là encore, cette propriété synergique est spécifique au (+)-Discodermolide^[179,180].

Enfin, plus récemment, il a été montré que le (+)-Discodermolide possède un autre mécanisme d'inhibition du développement des cellules tumorales mettant en jeu une sénescence cellulaire accélérée. Cette propriété, identifiée sur des cellules cancéreuses du poumon de la lignée A549 et qui n'a pas été observée pour le Paclitaxel, pourrait jouer un rôle non négligeable dans le phénomène de synergie existant entre les deux molécules^[181].

En définitive, le potentiel thérapeutique exceptionnel du (+)-Discodermolide fait de cette molécule un candidat de choix pour un développement clinique et vue d'une utilisation en chimiothérapie anticancéreuse contre les cancers des ovaires, du colon ou du sein, dont le traitement avec le Taxol[®] se révèle inefficace. Cependant, contrairement au Paclitaxel qui peut être produit par hémisynthèse, ou aux Epothilones qui peuvent être obtenues par fermentation, seule la synthèse totale du (+)-Discodermolide permet actuellement de fournir une quantité suffisante de molécule pour son évaluation clinique.

[177] R. Balachandran, E. ter Haar, M. J. Welsh, S. G. Grant, B. W. Day, *Anti-Cancer Drugs* **1998**, *9*, 67-78.

[178] R. J. Kowalski, P. Giannakakou, S. P. Gunasekera, R. Longley, B. W. Day, E. Hamel, *Mol. Pharmacol.* **1997**, *52*, 613-622.

[179] L. A. Martello, H. M. McDaid, D. L. Regl, C.-P. H. Yang, D. Meng, T. R. R. Pettus, M. D. Kaufman, H. Arimoto, S. J. Danishefsky, A. B. Smith III, S. B. Horwitz, *Clin. Cancer Res.* **2000**, *6*, 1978-1987.

[180] S. Honore, K. Kamath, D. Braguer, S. B. Horwitz, L. Wilson, C. Briand, M. A. Jordan, *Cancer Res.* **2004**, *64*, 4957-4964.

[181] L. E. Klein, B. S. Freeze A. B. Smith III, S. B. Horwitz, *Cell Cycle* **2005**, *4*, 501-507.

PARTIE II : RAPPELS SUR LES SYNTHÈSES DU (+)-DISCODERMOLIDE

Candidat extrêmement prometteur pour le développement d'un médicament anticancéreux, le (+)-Discodermolide a logiquement fait l'objet, depuis une quinzaine d'années d'efforts intenses de la part d'un certain nombre de laboratoires pour mettre au point une synthèse totale de cette molécule.

Au cours de cette partie, nous présenterons dans un premier temps les sept synthèses totales mises au point à ce jour pour le (+)-Discodermolide, en nous efforçant de souligner le fait que le défi initial que constituait la synthèse totale d'une molécule de cette complexité s'est progressivement mué en un défi plus complexe encore : trouver la voie de synthèse la plus efficace, la plus convergente possible et la mieux transposable à l'échelle industrielle.

Après l'évocation des approches synthétiques originales rapportées dans la littérature, la synthèse totale réalisée par le groupe pharmaceutique suisse Novartis, aboutissement logique des recherches académiques, sera finalement abordée, suivie d'un bref bilan des recherches menées actuellement en vue du développement clinique du (+)-Discodermolide ou d'un de ses analogues.

I. SYNTHÈSES TOTALES ACADEMIQUES

I.1 CARACTERISTIQUES COMMUNES DES DIFFÉRENTES SYNTHÈSES

La création et le contrôle des différents éléments stéréogènes du (+)-Discodermolide (13 carbones stéréogènes et 4 doubles liaisons carbone-carbone dont trois de configuration *Z*) sont les problèmes essentiels posés au chimiste pour la synthèse de cette molécule.

En observant la structure de la molécule, on peut dans un premier temps remarquer que les séquences polypropionates sont présentes en trois zones distinctes séparées par une double liaison carbone-carbone (Schéma 154). En outre dans chacune de ces séquences, on peut identifier une stéréotriade commune méthyle-hydroxyle-méthyle pour laquelle les deux groupements méthyles sont l'un en relation *syn* et l'autre *anti* par rapport à la même fonction hydroxyle.

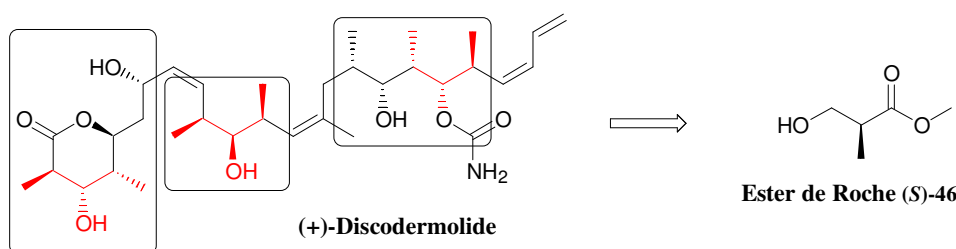


Schéma 154. Etude de la structure du (+)-Discodermolide.

A partir de ces considérations, les différents groupes qui se sont lancés dans la synthèse totale du (+)-Discodermolide ont élaboré des stratégies basées sensiblement sur le même raisonnement rétrosynthétique. La molécule cible pourrait être obtenue par l'assemblage de trois fragments de taille et de complexité similaires. Chaque fragment, quant à lui, proviendrait d'un unique précurseur contenant la stéréotriade évoquée plus haut, ou à défaut un ou deux des centres stéréogènes la composant. Les six synthèses totales présentées par la suite ont par ailleurs toutes pour substrat de départ le 3-hydroxy-2-méthylpropanoate de méthyle, sous l'une ou l'autre de ses formes énantiomères. Cet ester, disponible commercialement sous forme *R* ou *S* et communément appelé **Ester de Roche**, est un synthon extrêmement courant en synthèse totale (Schéma 154)^[182].

Dans la suite de cette partie, seules les synthèses totales du (+)-Discodermolide seront présentées. Les synthèses de l'antipode artificiel seront citées pour mémoire. De plus, pour ne pas surcharger la présentation des synthèses, seules les étapes essentielles d'installation des éléments stéréogènes et les couplages entre fragments élaborés seront détaillés. Enfin, ces synthèses sont présentées dans l'ordre chronologique des synthèses du (+)-Discodermolide.

I.2 SYNTHÈSE TOTALE DE SCHREIBER – 1996

En 1993, Schreiber est le premier à décrire une synthèse totale du Discodermolide^[161]. En se basant sur la stéréochimie relative de la molécule, seule connue à l'époque, le groupe de Schreiber a réalisé la synthèse de l'énantiomère possédant un pouvoir rotatoire spécifique négatif, opposé à celui de la molécule naturelle. Cette synthèse a dès lors permis de déterminer avec certitude la stéréochimie absolue du Discodermolide, depuis lors nommé (+)-Discodermolide.

Trois ans plus tard, en 1996, reprenant et optimisant le travail effectué sur le (-)-Discodermolide, Schreiber publie la première synthèse totale de la molécule naturelle^[162]. La synthèse envisagée repose sur les principes exposés plus haut. Le (+)-Discodermolide a ainsi été synthétisé à partir du couplage successif de trois fragments C¹-C⁷, C⁸-C¹⁵ et C¹⁶-C²⁴ par une réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi et une alkylation d'énolate (Schéma 155).

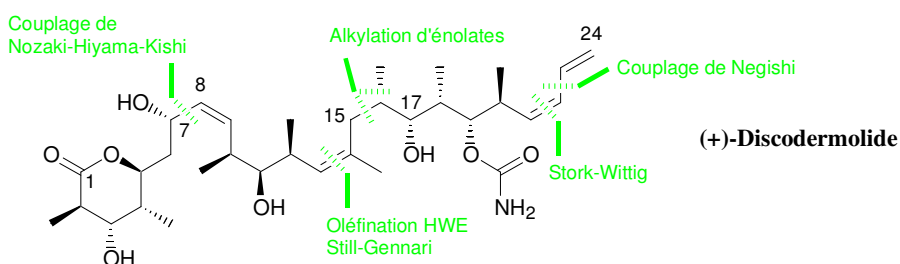
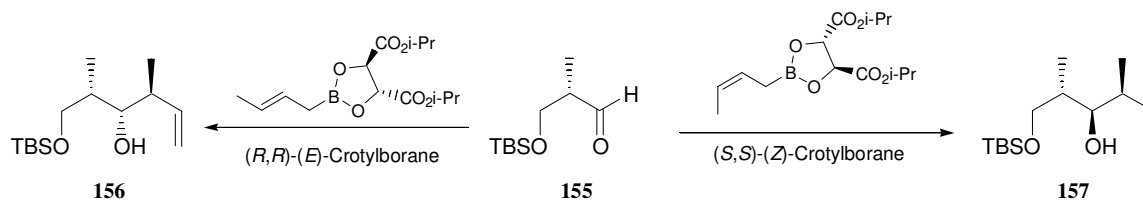


Schéma 155. Principales déconnexions mises en jeu dans la stratégie de Schreiber.

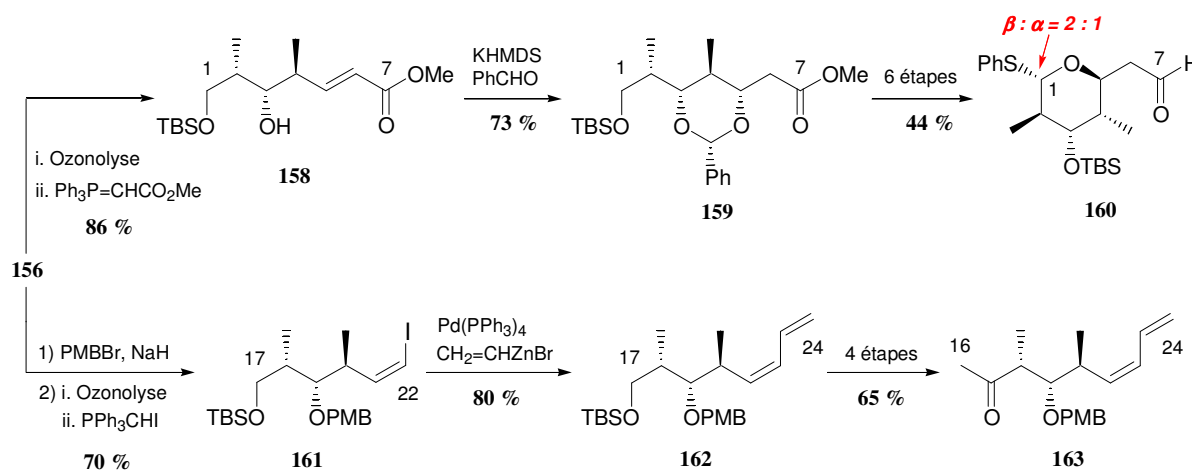
Chaque fragment est issu de l'un des deux précurseurs **156** et **157**, préparés à partir de l'aldéhyde **155** (provenant de l'Ester de Roche (*S*)-**46**) avec d'excellentes sélectivités par crotylation en utilisant la méthode développée par Roush (Schéma 156)^[183].

[182] Exemples récents d'utilisation de l'Ester de Roche en synthèse totale : (a) S. Canova, V. Bellosta, A. Bigot, P. Mailliet, S. Mignani, J. Cossy, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 145-148. (b) P. V. Ramachandran, A. Srivastava, D. Hazra, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 157-160.

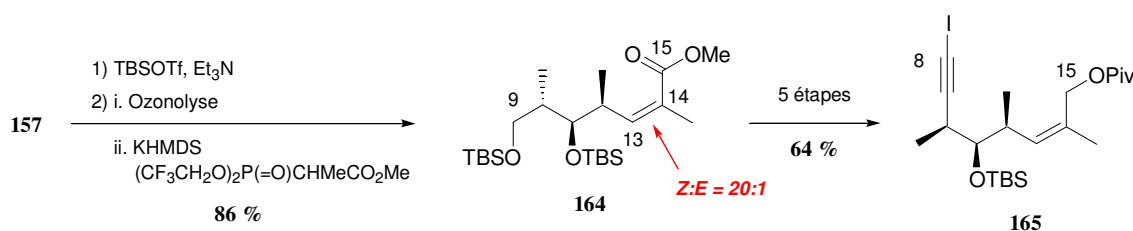
[183] W. R. Roush, A. D. Palkowitz, K. Ando, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6348-6359.

Schéma 156. Synthèse des précurseurs **156** et **157** par crotylation de Roush.

L'aldéhyde **160** est préparé en 8 étapes à partir du composé **156** via une réaction d'addition 1,4 conjuguée d'Evans^[82] pour introduire le quatrième centre stéréogène du fragment (Schéma 157). La cétone **163** est également synthétisée à partir de **156** en 7 étapes. Le motif diène terminal est introduit grâce à une réaction de Stork-Wittig suivie d'un couplage de Negishi (Schéma 157).

Schéma 157. Synthèse des fragments **160** et **163** du (+)-Discodermolide par Schreiber.

Enfin, l'iodure acétylénique **165** est quant à lui préparé à partir de **157**, en 7 étapes, la double liaison (*Z*) C¹³-C¹⁴ étant créée par une réaction de Still-Gennari (Schéma 158).

Schéma 158. Synthèse du fragment **165** du (+)-Discodermolide par Schreiber.

Le couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi entre **160** et **165** conduit à l'alcool propargylique **166**, lui-même converti en bromure allylique **167** en quatre étapes supplémentaires (Schéma 159). La cétone **163** est alors alkylée par le bromure **167** puis une méthylation diastéréosélective permet d'introduire le groupement méthyle en position 16 (Schéma 159).

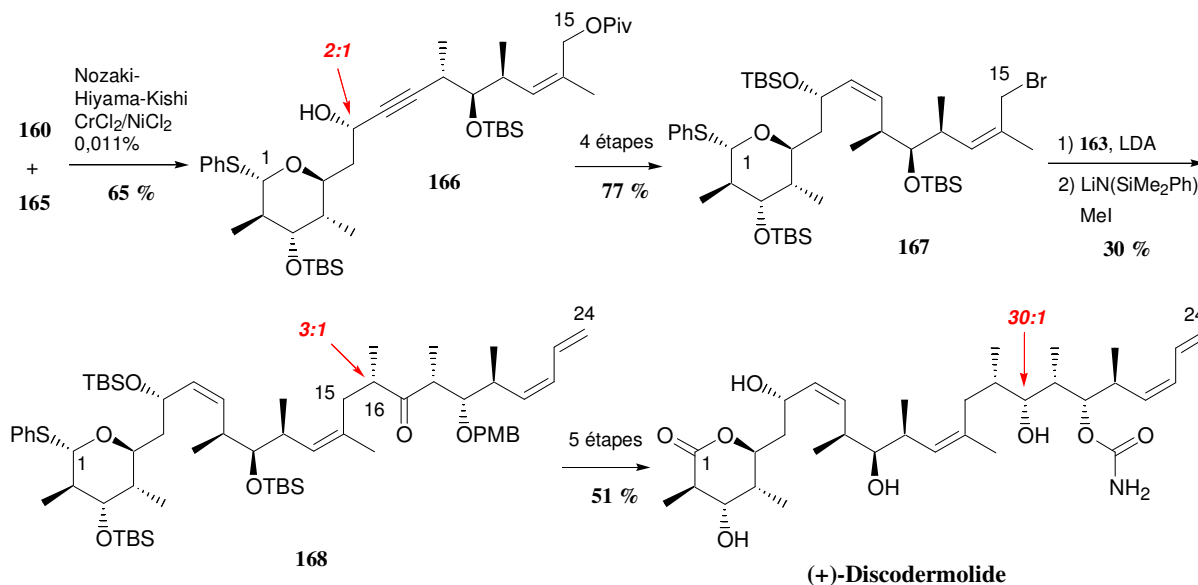


Schéma 159. Couplage des différents fragments du (+)-Discodermolide pour la synthèse de Schreiber.

5 étapes supplémentaires sont alors nécessaires à partir de **168**, pour conduire au (+)-Discodermolide (Schéma 159).

Schreiber a ainsi réalisé la première synthèse du (+)-Discodermolide, avec un rendement global de 2,2 % dans la séquence linéaire la plus longue (20 étapes), pour un nombre total d'étapes s'élevant à 39, à partir de l'Ester de Roche (*S*)-**46**.

I.3 SYNTHÈSE TOTALE DE MARSHALL – 1998

Deux ans après Schreiber, le groupe de Marshall est la seconde équipe à publier une synthèse totale du (+)-Discodermolide^[184]. Cette dernière met en jeu une méthode de synthèse de motifs polypropionates reposant sur l'addition énantiosélective d'allénylstannanes^[185] sur des aldéhydes chiraux α -méthylés- β -hydroxylés en présence d'acides de Lewis. Suivant l'acide utilisé, il est possible de contrôler la sélectivité de la réaction et d'obtenir une stéréochimie définie avec de bonnes diastéréosélectivités (Schéma 160).

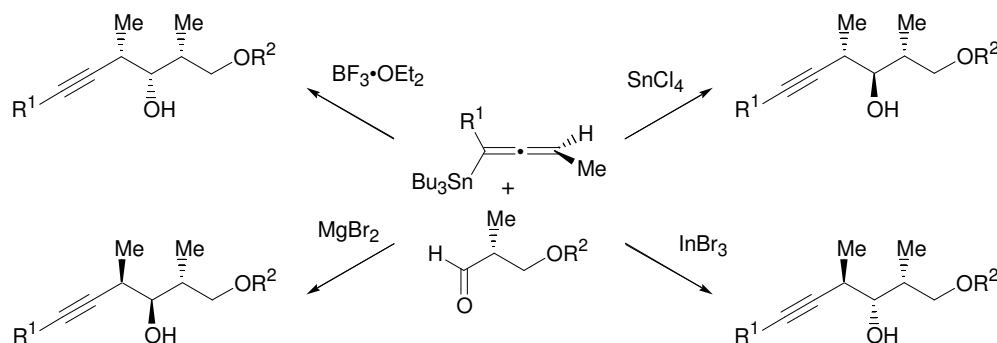


Schéma 160. Addition d'allénylstannanes sur des aldéhydes chiraux α -méthylés- β -hydroxylés.

[184] (a) J. A. Marshall, Z. H. Lu, B. A. Johns, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 817-823. (b) J. A. Marshall, B. A. Johns, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7885-7892.

[185] (a) J. A. Marshall, J. F. Perkins, M. A. Wolf, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5556-5559. (b) J. A. Marshall, M. R. Palovich, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6001-6005.

La stratégie de Marshall est basée, comme celle de Schreiber, sur un découpage de la molécule cible en trois fragments homogènes, C¹-C⁷, C⁸-C¹³ et C¹⁵-C²⁴ élaborés tous trois à partir de l'Ester de Roche (**S**)-**46** et assemblés par un couplage de Suzuki et une réaction d'addition d'un acétylénure sur un aldéhyde (Schéma 161).

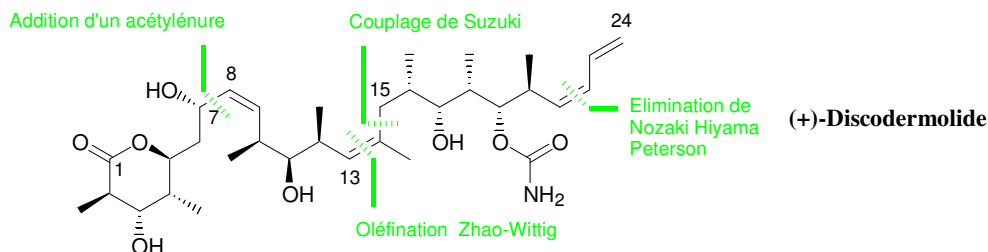


Schéma 161. Principales déconnexions mises en jeu dans la stratégie de Marshall.

Pour la synthèse des fragments C¹-C⁷ **171** et C⁸-C¹³ **172**, Marshall a utilisé une autre méthode développée par son équipe, basée sur l'addition diastéréosélective sur des aldéhydes d'allénylzinciques engendrés *in situ* à partir de diéthylzinc et d'un mésylate propargylique en présence d'un catalyseur de palladium^[186]. Cette méthode, appliquée à la synthèse du (+)-Discodermolide, conduit aux composés **171** et **172**, par l'intermédiaire du produit d'addition **170** à partir de l'aldéhyde **169** (Schéma 162).

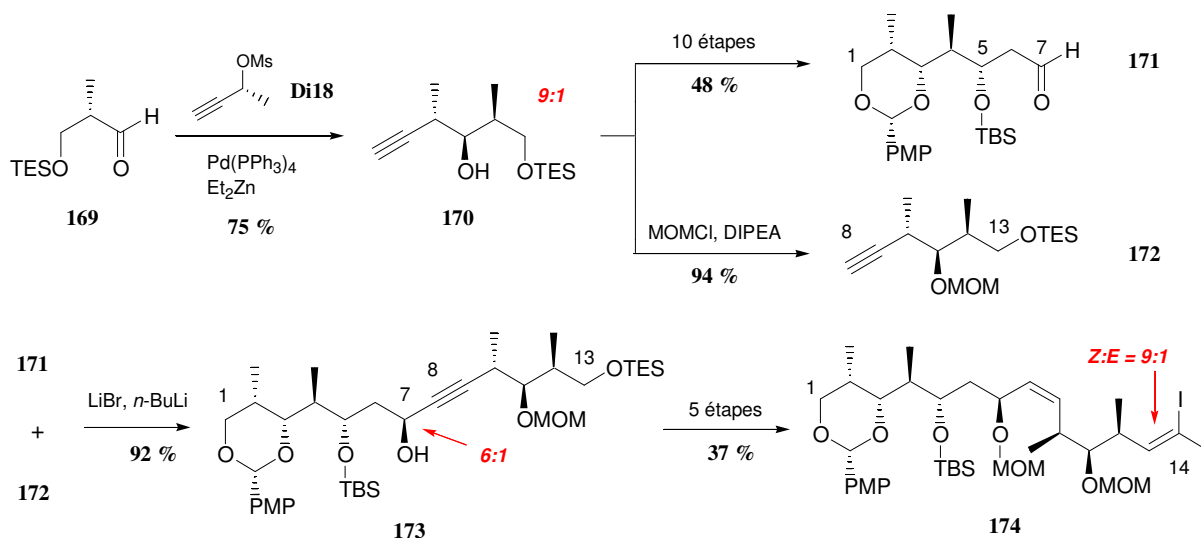


Schéma 162. Premières étapes de la synthèse du (+)-Discodermolide de Marshall.

La fonction hydroxyle en position 5 est introduite par époxydation de Sharpless suivie d'une ouverture régiosélective de l'oxirane formé. Après addition de l'alcyne **172** sur l'aldéhyde **171**, le composé ainsi synthétisé **173** est correctement fonctionnalisé en position 14 par une réaction de Zhao-Wittig pour conduire à **174** (Schéma 162).

[186] J. A. Marshall, N. D. Adams, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3812-3813.

Le fragment C¹⁵-C²⁴ **176** est, quant à lui obtenu en 14 étapes à partir de l'aldéhyde **155** par addition d'un allénylstannane en présence de BF₃•Et₂O. Les deux centres stéréogènes en position 19 et 20 sont successivement installés par époxydation de Sharpless et addition d'un méthylcuprate lithié (Schéma 163).

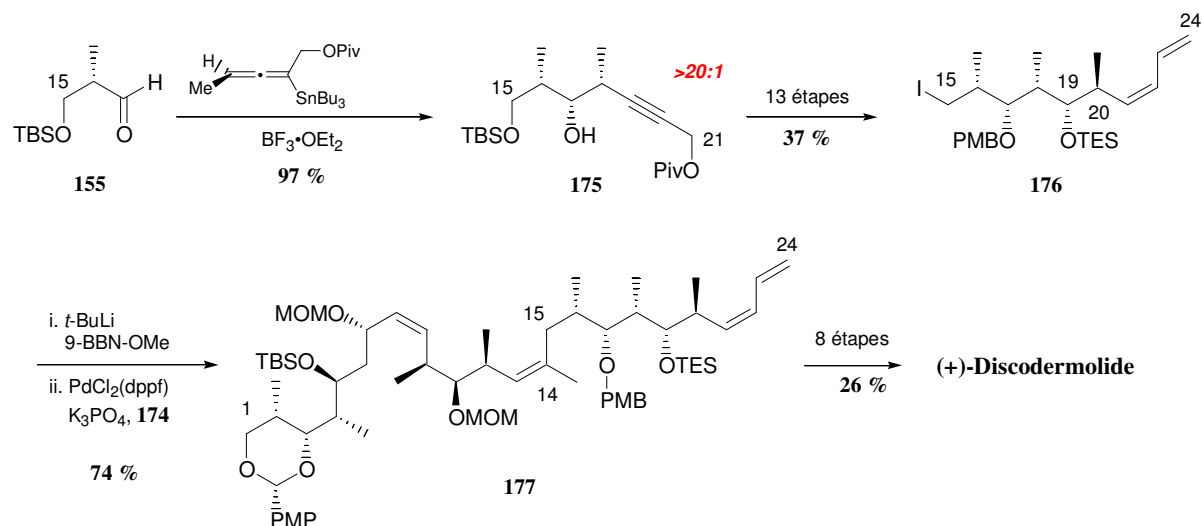


Schéma 163. Dernières étapes de la synthèse du (+)-Discodermolide.

Enfin, l'iodure vinylique **174** est engagé dans un couplage de Suzuki avec le composé **176** pour conduire au produit de couplage **177** qui donne le (+)-Discodermolide après 8 étapes supplémentaires.

Par cette méthode, le (+)-Discodermolide a été synthétisé en 48 étapes, avec un rendement global de 2,3 % dans la séquence linéaire la plus longue qui comporte 26 étapes.

I.4 SYNTHÈSE TOTALE DE SMITH – 1999

I.4.1 Première et seconde générations

Dès 1995, Smith a publié une synthèse totale du (-)-Discodermolide^[187]. Il faudra cependant attendre 4 ans pour que soit publiée une synthèse de seconde génération, cette fois de la molécule naturelle^[188]. Mis à part quelques modifications mineures, cette seconde approche, présentée ci-après, reprend largement l'esprit et l'approche rétrosynthétique de la synthèse de 1995.

La synthèse envisagée par Smith repose, comme celles de Schreiber et de Marshall, sur un découpage homogène de la molécule cible en trois fragments C¹-C⁸, C⁹-C¹⁴ et C¹⁵-C²¹, assemblés successivement par couplage de Negishi pour former la liaison C¹⁴-C¹⁵, et par réaction de Wittig pour former la liaison C⁸-C⁹ (Schéma 164).

[187] A. B. Smith III, Y. Qiu, D. R. Jones, K. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12011-12012.

[188] (a) A. B. Smith III, M. D. Kaufman, T. J. Beauchamp, M. J. LaMarche, H. Arimoto, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1823-1826. (b) A. B. Smith III, T. J. Beauchamp, M. J. LaMarche, M. D. Kaufman, Y. P. Qiu, H. Arimoto, D. R. Jones, K. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8654-8664.

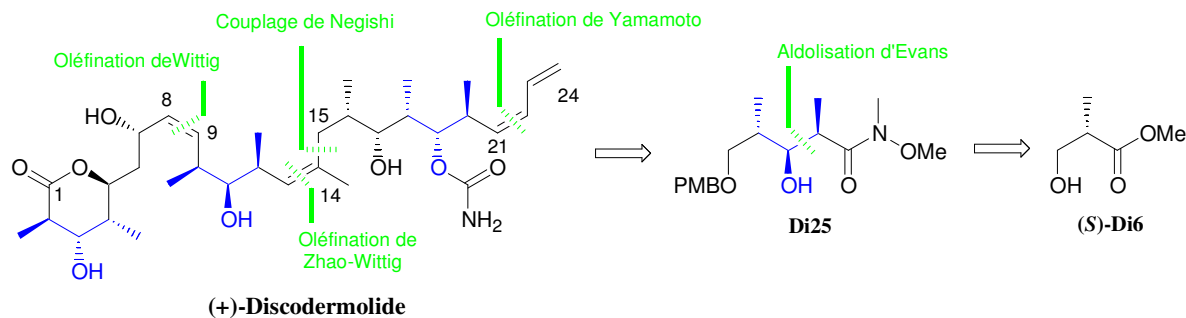


Schéma 164. Rétrosynthèse envisagée par Smith pour sa synthèse du (+)-Discodermolide de 2nde génération.

L'apport majeur de cette approche réside dans le fait que le précurseur **178**, commun aux trois fragments C¹-C⁸, C⁹-C¹⁴ et C¹⁵-C²¹ contient déjà la stéréotriade méthyle-hydroxyle-méthyle que l'on retrouve en trois endroits sur la molécule. Le précurseur commun **178** est synthétisé à partir de l'Ester de Roche (**S**)-**46** en 5 étapes *via* une aldolisation d'Evans (Schéma 164).

A partir de **178** sont obtenus les fragments **180** (3 étapes) où une réaction de Zhao-Wittig permet d'introduire l'alcène *Z* trisubstitué, **182** (10 étapes) où les deux centres stéréogènes supplémentaires sont introduits par aldolisation d'Evans, et **185** (7 étapes) par aldolisation de Mukaiyama (Schéma 165).

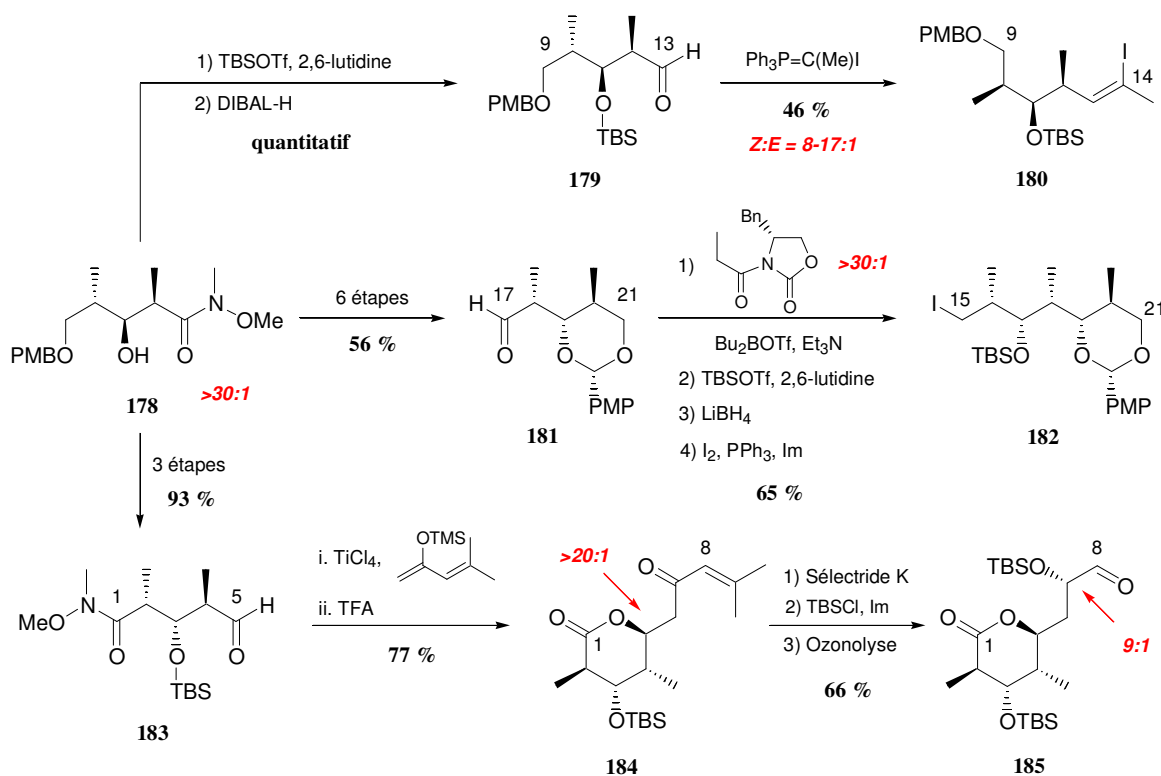


Schéma 165. Synthèse des fragments **180**, **182** et **185** du (+)-Discodermolide par Smith (2nde génération).

186 est ensuite obtenu par couplage de Negishi entre les fragments **180** et **182** pour former la liaison C¹⁴-C¹⁵ puis assemblé après 8 étapes au fragment **185** par une réaction de Wittig pour conduire au (+)-Discodermolide (Schéma 166).

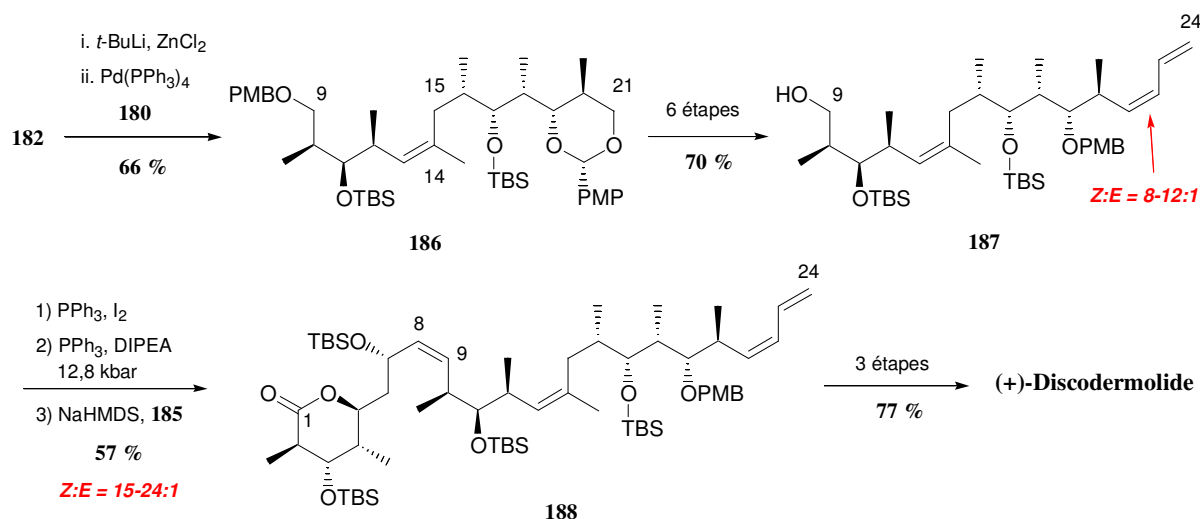


Schéma 166. Dernières étapes de la synthèse de Smith (2nde génération).

Smith a ainsi réalisé une synthèse du (+)-Discodermolide avec un rendement global de 5,6 % dans la séquence linéaire la plus longue (24 étapes) pour un nombre total d'étapes s'élevant à 33, à partir de l'Ester de Roche (**S**)-**46**.

1.4.2 Troisième génération

Contrairement à Schreiber et à Marshall, Smith a continué à optimiser son approche du (+)-Discodermolide pour la rendre plus convergente et plus facilement transposable à l'échelle industrielle. En particulier, dans la synthèse de seconde génération, l'étape permettant de former le sel de phosphonium **190** à partir de l'iodure **189** nécessite des conditions de pression drastiques, 12 800 bar, pour donner des rendements acceptables (75 à 82 % usuellement). Il n'est évidemment pas envisageable d'utiliser de telles conditions pour la mise au point d'un procédé industriel. Quelles que soient les conditions employées, les auteurs ont observé la formation majoritaire des sous-produits de cyclisation **191** et **192** (Schéma 167)^[189].

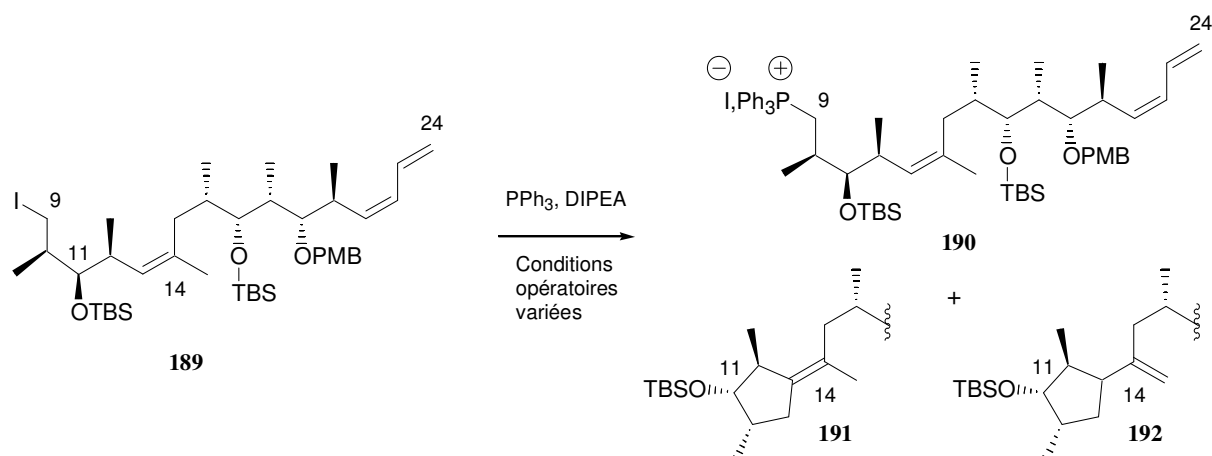


Schéma 167. Sous produits observés lors de la réaction de formation du sel de phosphonium **190**.

[189] A. B. Smith III, B. S. Freeze, I. Brouard, T. Hirose, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4405-4408.

En étudiant des modèles du composé **189** protégés différemment en position 11, ils ont montré que l'encombrement stérique du groupement protecteur en question jouait un rôle important dans la stabilisation de l'état de transition de type chaise conduisant aux composés cycliques **191** et **192**. Parmi les groupements utilisés, le MOM est celui qui minimise le plus la formation des sous-produits de la réaction de Wittig (Schéma 168).

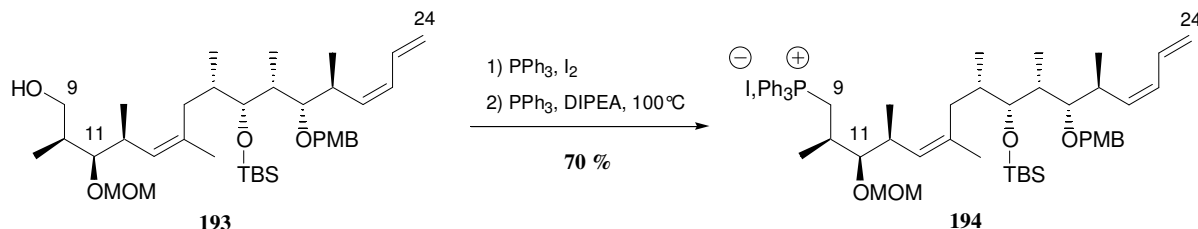


Schéma 168. Conditions opératoires optimisées pour la préparation du sel de phosphonium **194**.

Au vu de ces résultats, une synthèse de troisième génération du (+)-Discodermolide a été mise au point^[189], reprenant la stratégie de l'approche précédente, avec un MOM comme groupement protecteur de l'hydroxyle en C¹¹.

Cette approche a permis la synthèse du (+)-Discodermolide en 34 étapes à partir de l'Ester de Roche (S)-**46**, avec un rendement global de 1,9 % pour la séquence linéaire la plus longue qui comporte 24 étapes.

1.4.3 Quatrième génération

En 2005, après trois générations successives pour la synthèse du Discodermolide, le groupe de Smith a encore optimisé sa synthèse par une approche de 4^{ème} génération, plus convergente que la précédente^[190]. A cette fin, les auteurs ont réussi à introduire beaucoup plus tôt dans la synthèse le motif diène terminal, en remplaçant le composé **182** de la synthèse de seconde génération par le dérivé iodé **199**, obtenu en 13 étapes à partir de l'Ester de Roche (S)-**46**, via une aldolisation d'Evans et une crotylation de Brown (Schéma 169).

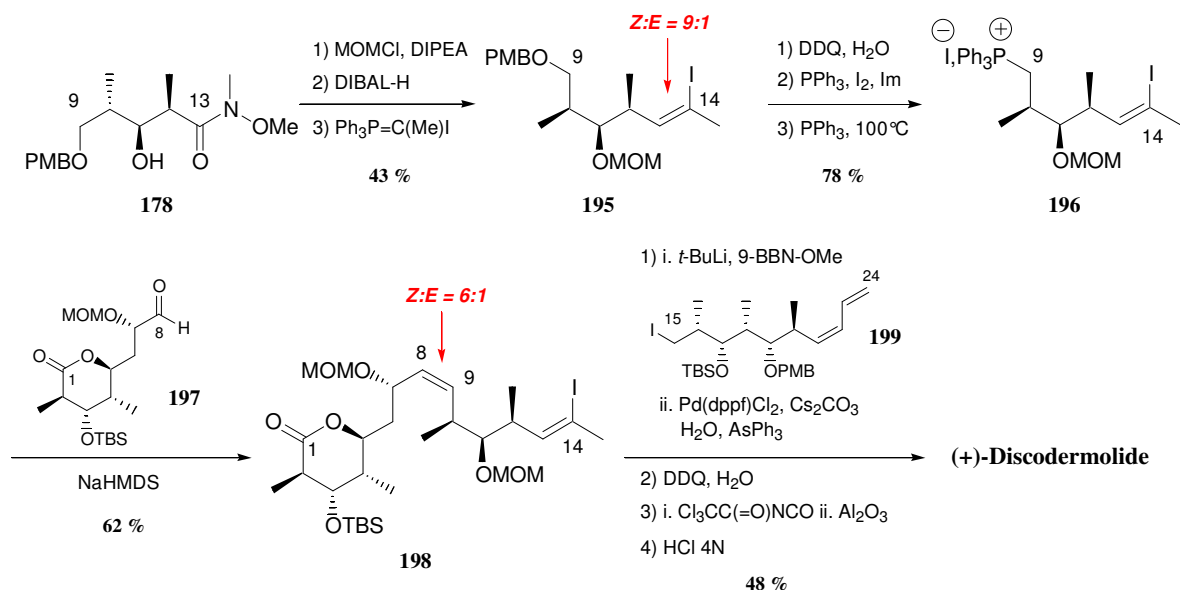


Schéma 169. Synthèse du (+)-Discodermolide de 4^{ème} génération par Smith.

[190] A. B. Smith III, B. S. Freeze, M. Xian, T. Hirose, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1825-1828.

Par ailleurs, l'étape de formation du sel de phosphonium nécessaire à la réaction de Wittig pour la formation de la liaison C⁸-C⁹ a également pu être améliorée par l'inversion de l'ordre des couplages. Le composé **195**, obtenu à partir de l'amide de Weinreb **178** (issu de la 1^{ère} génération) est transformé en sel de phosphonium **196**. Une réaction de Wittig permet ensuite d'assembler l'aldéhyde **197**, obtenu à partir de **179** (issu de la 1^{ère} génération) et le sel de phosphonium **196** pour conduire à l'alcène **198**. Un couplage de Suzuki permet ensuite d'assembler les fragments **199** et **198** pour créer la liaison C¹⁴-C¹⁵ puis 3 étapes supplémentaires conduisent au (+)-Discodermolide (Schéma 169).

Cette dernière approche du (+)-Discodermolide se révèle ainsi être extrêmement efficace et convergente, avec un rendement global de 9,4 % sur la séquence linéaire la plus longue (17 étapes) et un nombre total d'étapes égal à 41 depuis l'Ester de Roche (**S**)-**46**.

I.5 SYNTHÈSE TOTALE DE PATERSON – 2000

I.5.1 Première génération

Malgré la publication de travaux préparatoires à la synthèse du (-)-Discodermolide au début des années 1990^[191], ce n'est qu'en 2000 que Paterson publie la première génération de sa synthèse du (+)-Discodermolide^[192].

Du point de vue rétrosynthétique, la stratégie de Paterson repose, comme les stratégies vues précédemment, sur un découpage de la molécule cible en trois fragments homogènes, C¹-C⁶, C⁹-C¹⁶ et C¹⁷-C²⁴, issus de l'Ester de Roche (**S**)-**46** pour les deux premiers, et de la cétone **200** pour le dernier. Les centres stéréogènes de ces fragments seraient essentiellement introduits par aldolisation, en présence de sels de bore ou de lithium (Schéma 170).

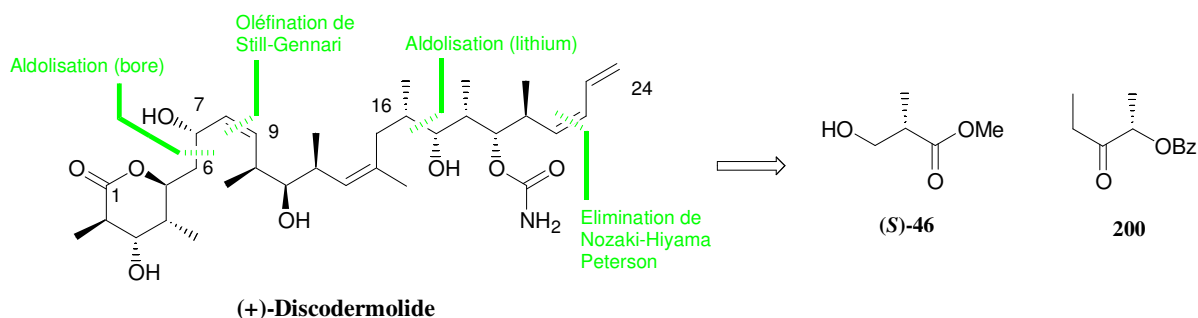


Schéma 170. Rétrosynthèse du (+)-Discodermolide par le groupe de Paterson (1^{ère} génération).

Les composés **208** et **201** sont tout d'abord obtenus tous les deux à partir de l'Ester de Roche (**S**)-**46** selon des méthodes similaires après aldolisation diastéréosélective au bore et réduction diastéréosélective des hydroxycétone résultantes. Cinq étapes conduisent ensuite du composé **208** au fragment C¹-C⁶ **209** (Schéma 171).

[191] (a) I. Paterson, S. P. Wren, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1790-1792. (b) I. Paterson, A. Schlapback, *Synlett* **1995**, 498-500.

[192] (a) I. Paterson, G. J. Florence, K. Gerlach, J. P. Scott, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 377-380. (b) I. Paterson, G. J. Florence, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6935-6939. (c) I. Paterson, G. J. Florence, K. Gerlach, J. P. Scott, N. Sereing, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9535-9544.

A partir de la cétone **201**, une transposition sigmatropique [3,3] permet de préparer, via la lactone **203**, le fragment C⁹-C¹⁶ **204** après trois étapes supplémentaires (Schéma 171).

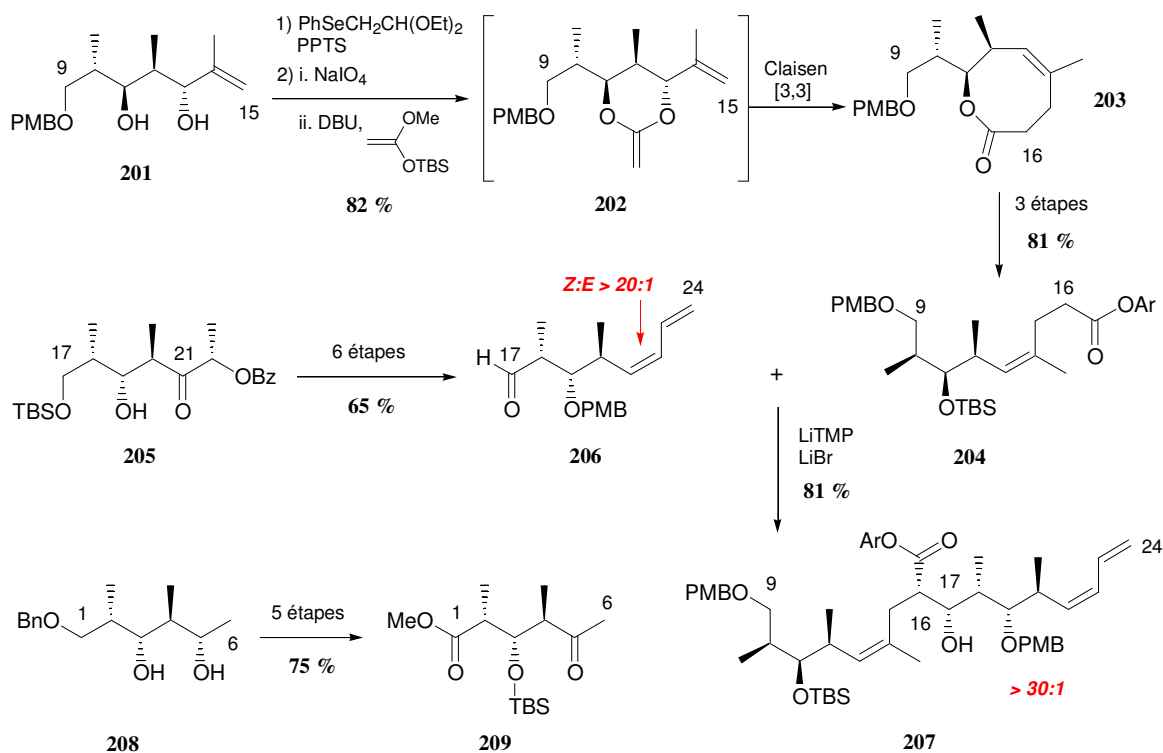


Schéma 171. Premières étapes de la synthèse du (+)-Discodermolide par Paterson (1^{ère} génération).

Le fragment C¹⁷-C²⁴ **206** est quant à lui préparé en 6 étapes à partir de l'hydroxycétone **205**, elle-même issue de la cétone **200** via une réaction d'aldolisation diastéréosélective. Une nouvelle aldolisation diastéréosélective entre **204** et **206** conduit alors au composé **207** (Schéma 171).

A partir de **207**, neuf étapes sont nécessaires pour introduire la double liaison C⁸-C⁹ par une réaction d'oléfination de Still-Gennari puis la fonction aldéhyde en position 7 (Schéma 172). Le composé **210** ainsi obtenu est alors couplé à la cétone **209** par une dernière aldolisation diastéréosélective puis la β-hydroxycétone obtenue est réduite en diol 1,3-*anti* par le réactif d'Evans pour conduire, après déprotection globale et lactonisation au (+)-Discodermolide (Schéma 172).

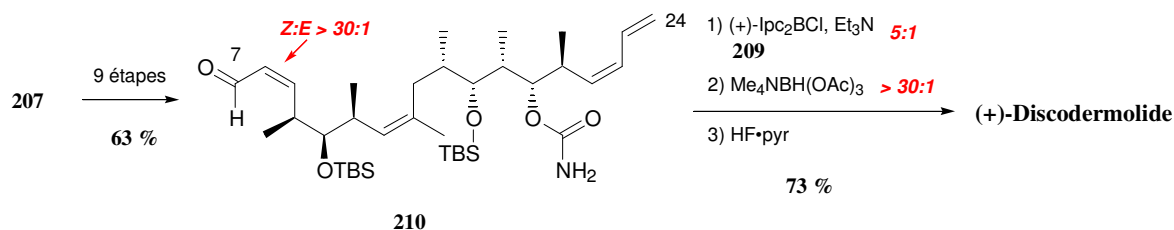


Schéma 172. Dernières étapes de la synthèse du (+)-Discodermolide par Paterson (1^{ère} génération).

Paterson a ainsi réalisé une synthèse du (+)-Discodermolide, avec un rendement global de 13,9 % dans la séquence linéaire la plus longue (24 étapes), pour un nombre total d'étapes s'élevant à 46, à partir de l'Ester de Roche (**S**)-**46**.

1.5.2 Seconde génération

Comme Smith, Paterson s'est employé à optimiser sa synthèse du (+)-Discodermolide. En 2003^[193], une synthèse de seconde génération a été publiée. L'objectif est double : d'une part réduire le nombre total d'étapes et d'autre part remplacer les réactifs et auxiliaires chiraux employés par des méthodes reposant sur un contrôle de la stéréosélectivité par le substrat. Pour rendre la synthèse plus convergente, un précurseur commun **211** aux différents fragments et contenant déjà la stéréotriade méthyle-hydroxyle-méthyle a été utilisé (Schéma 173). A partir de cet intermédiaire, obtenu à partir de l'Ester de Roche (**S**)-**46** par aldolisation et réduction diastéréosélective de β -hydroxycétone, ont été synthétisés les fragments C⁹-C¹⁶ **204**, C¹⁷-C²⁴ **206** et C¹-C⁵ **212** qui remplace **209** utilisé pour la synthèse de 1^{ère} génération. Cela a permis de remplacer l'aldolisation finale utilisant un dérivé du bore chiral par une aldolisation entre la cétone **213** et l'aldéhyde **212** basée sur une induction asymétrique 1,6 depuis le centre stéréogène en C¹⁰ (Schéma 173).

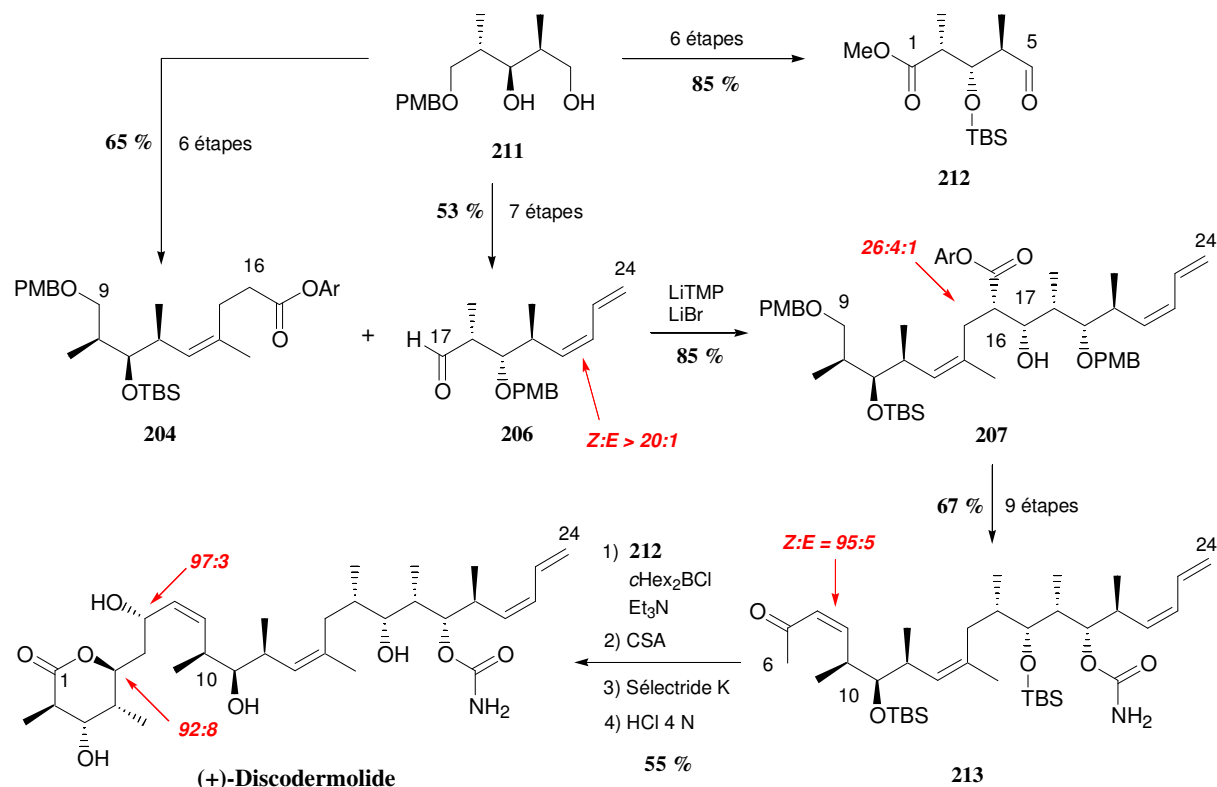


Schéma 173. Synthèse du (+)-Discodermolide par Paterson (2^{nde} génération).

Pour cette seconde synthèse du (+)-Discodermolide, le rendement global sur la séquence linéaire la plus longue (27 étapes) est de 11,4 %, pour un nombre total d'étapes s'élevant à 41 depuis l'Ester de Roche (**S**)-**46**.

[193] (a) I. Paterson, O. Delgado, G. J. Florence, I. Lyothier, J. P. Scott, N. Sereinig, *Org. Lett.* **2003**, 5, 35-38.
 (b) I. Paterson, O. Delgado, G. J. Florence, I. Lyothier, M. O'Brien, J. P. Scott, N. Sereinig, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 150-160.

I.5.3 Troisième génération

La grande avancée de la synthèse de seconde génération sur la première était l'aldolisation finale mettant en jeu une induction asymétrique 1,6. Bien qu'élégante, cette solution pose des problèmes de reproductibilité à l'échelle industrielle. Pour cette raison, Paterson a envisagé une autre méthode pour le couplage final, reposant sur une réaction de Still-Gennari pour former la liaison C⁸-C⁹, ce qui a conduit à une troisième approche du (+)-Discodermolide, publiée en 2004^[194].

L'approche du fragment C¹-C⁸ a dû être complètement refondue et le nouveau fragment C¹-C⁸ **214** a été obtenu en 13 étapes à partir de l'Ester de Roche (*S*)-**46**, via aldolisation et réduction diastéréosélectives de β -hydroxycétone (Schéma 174). L'étape-clé de cette synthèse est l'oléfination de Still-Gennari réalisée entre le fragment C¹-C⁸ **214** et le fragment C⁹-C²⁴ **215** obtenu à partir d'un intermédiaire avancé de la synthèse de seconde génération (Schéma 174).

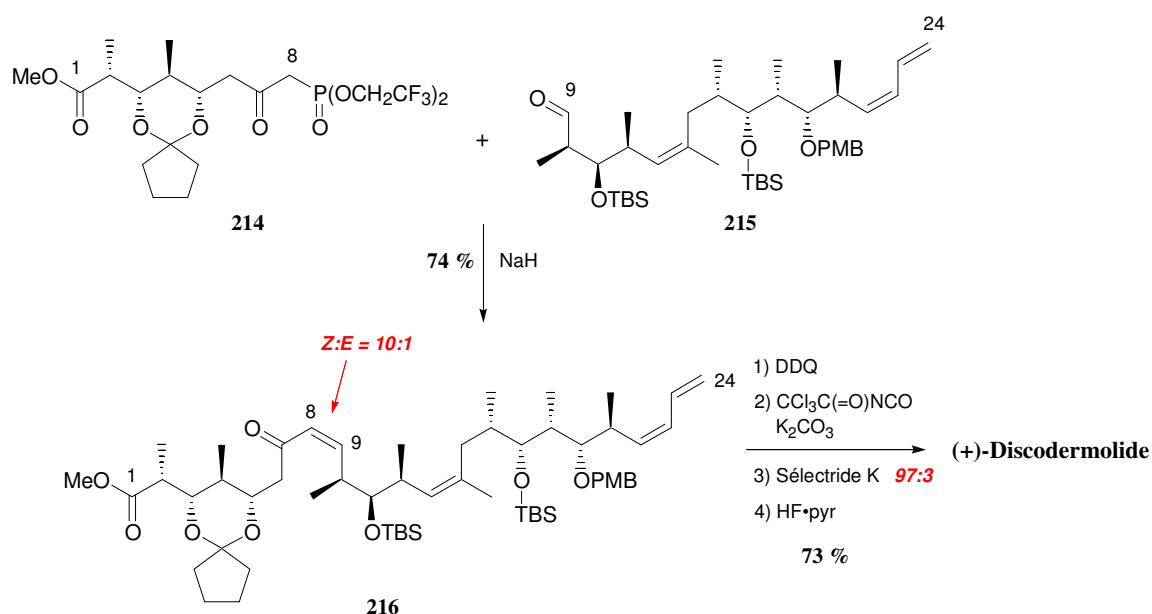


Schéma 174. Etape-clé de la synthèse du (+)-Discodermolide par Paterson (3^{ème} génération).

La troisième approche du (+)-Discodermolide par Paterson comporte au final 36 étapes depuis l'Ester de Roche (*S*)-**46**, avec un rendement global de 12,5 % sur la séquence linéaire la plus longue (26 étapes).

[194] (a) I. Paterson, I. Lyothier, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4933-4936. (b) I. Paterson, I. Lyothier, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5494-5507.

I.6 SYNTHÈSE TOTALE DE MYLES – 2003

Après la publication d'approches de fragments en 1994^[195], le groupe de Myles a publié en 1997 une synthèse totale du (-)-Discodermolide^[196]. Six ans plus tard, en 2003, la synthèse totale de la molécule naturelle a été rapportée^[197], suivant la même stratégie que pour l'antipode artificiel.

L'approche envisagée repose sur un découpage de la molécule cible en trois fragments C¹-C⁷, C⁹-C¹⁵ et C¹⁶-C²¹, assemblés par alkylation d'énolate pour former la liaison C¹⁵-C¹⁶ et par réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi pour former la liaison C⁷-C⁸ (Schéma 175). Les trois fragments proviendraient de l'une ou l'autre des formes énantiomères de l'Ester de Roche **46**.

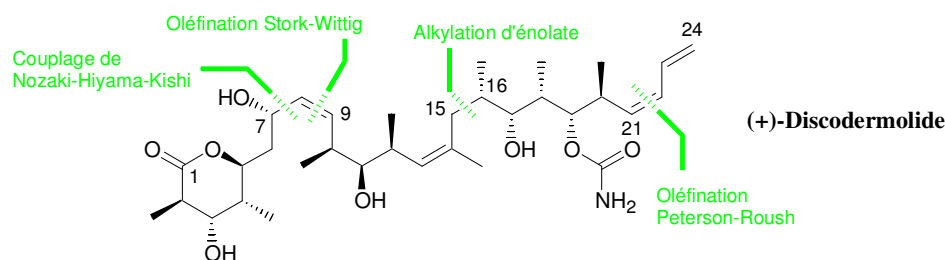


Schéma 175. Principales déconnexions mises en jeu dans la stratégie de Myles.

Pour le fragment **220**, une réaction d'hétéro Diels-Alder suivie d'une transposition de Ferrier permettent d'introduire la double liaison carbone-carbone trisubstituée et conduisent au composé **219** qui donne le fragment désiré après 5 étapes supplémentaires (Schéma 176).

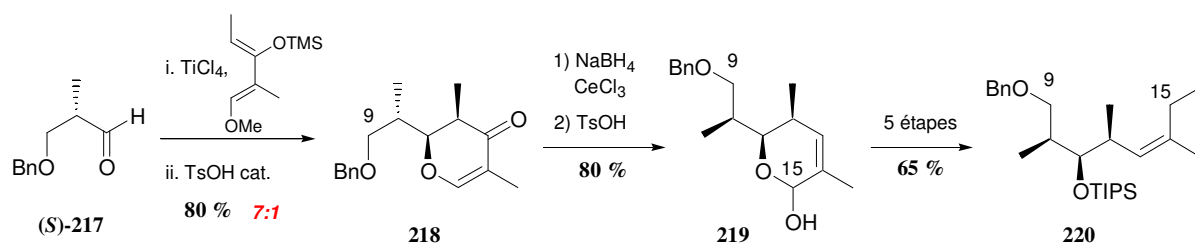


Schéma 176. Synthèse du fragment C⁹-C¹⁵ **220** pour la synthèse de Myles.

Le fragment C¹⁶-C²¹ **221** est quant à lui obtenu à partir l'Ester de Roche (*S*)-**46** par aldolisation d'Evans. **220** est alors assemblé au fragment **221** par alkylation d'énolate pour conduire au composé **222** (Schéma 177).

[195] (a) G. Yang, D. C. Myles, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1313-1316. (b) G. Yang, D. C. Myles, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2503-2504.

[196] S. S. Harried, G. Yang, M. A. Strawn, D. C. Myles, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6098-6099.

[197] S. S. Harried, C. P. Lee, G. Yang, T. I. H. Lee, D. C. Myles, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6646-6660.

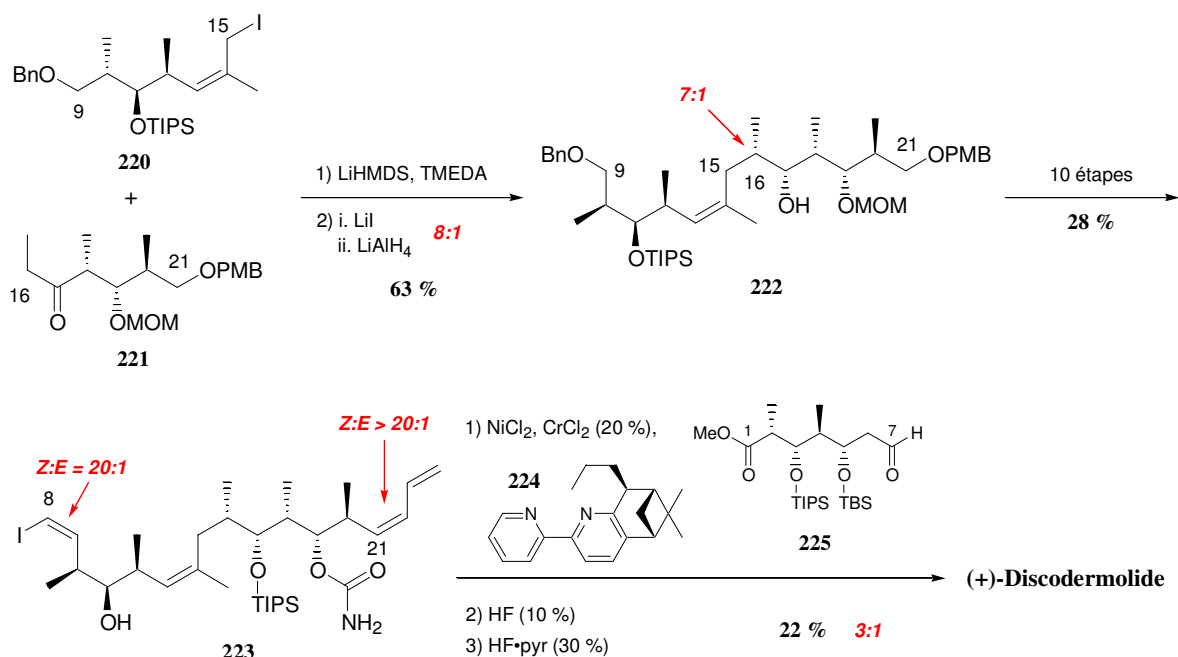


Schéma 177. Assemblage des différents fragments du (+)-Discodermolide – Synthèse de Myles.

Après dix étapes supplémentaires, **222** conduit à l'iodure vinylique **223** qui peut être engagé dans une réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi avec le fragment C¹-C⁵ **225**, lui-même obtenu à partir de l'Ester de Roche (*R*)-**46** par allylation diastéréosélective et aldolisation d'Evans. Le couplage final entre **225** et **223** en présence du ligand chiral **224** permet ainsi d'obtenir le (+)-Discodermolide, après déprotection globale de la molécule (Schéma 177).

Myles a ainsi réalisé une synthèse totale du (+)-Discodermolide en 44 étapes avec un rendement global de 1,6 % sur la séquence linéaire la plus longue (23 étapes).

I.7 SYNTHÈSE TOTALE DE PANEK – 2005

La synthèse totale de Panek a été publiée en 2005^[198] après une approche synthétique rapportée en 2002^[199]. Bien que basée sur un découpage classique de la molécule cible en trois fragments C¹-C⁶, C⁷-C¹⁴ et C¹⁵-C²⁴, la rétrosynthèse envisagée par Panek (Schéma 178) présente l'originalité de construire les motifs polypropionates des différents fragments par une méthode systématique développée dans son laboratoire : la crotylation énantiosélective d'aldéhydes par des crotylsilanes chiraux^[200].

[198] A. Arefolov, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5596-5603.

[199] A. Arefolov, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2397-2400.

[200] (a) N. F. Jain, N. Takenaka, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12475-12476. (b) N. F. Jain, P. F. Cirillo, R. Pelletier, J. S. Panek, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8727-8730. (c) Revue : C. E. Masse, J. S. Panek, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1293-1316. (d) J. S. Panek, R. T. Beresis, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 809-811.

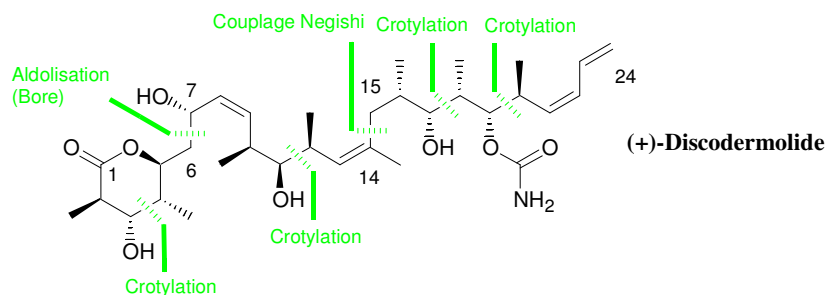


Schéma 178. Principales déconnexions mises en jeu dans la stratégie de Panek.

Le Schéma 179 représente un exemple de crotylation diastéréosélective de Panek. Le crotylsilane chiral (*S*)-**227** est engagé en présence de TiCl_4 sur l'aldéhyde chiral **226**. Cette méthode est utilisée pour introduire l'essentiel des centres stéréogènes des fragments C¹-C⁶, C⁷-C¹⁴ et C¹⁵-C²⁴ à partir de l'Ester de Roche (*S*)-**46**.

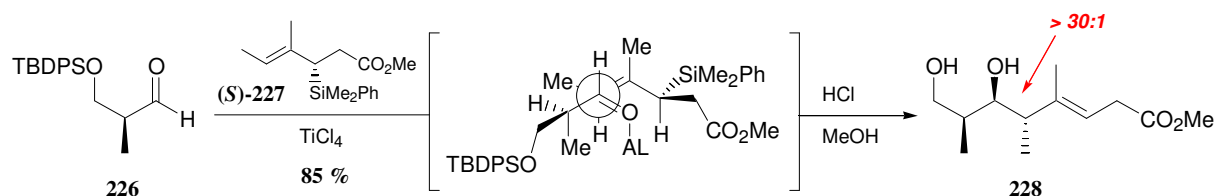
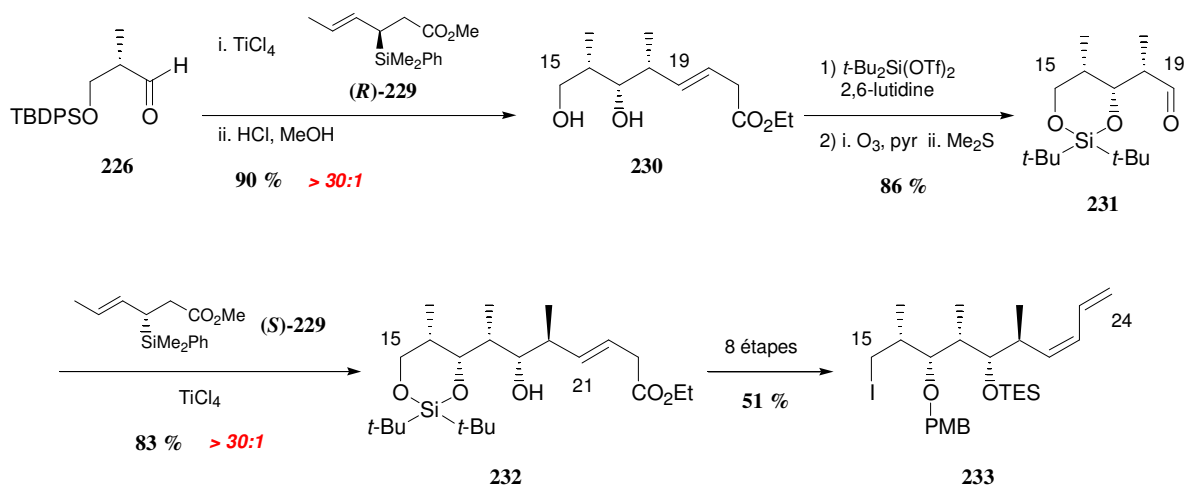


Schéma 179. Exemple de crotylation diastéréosélective selon la méthode de Panek.

Pour le fragment C¹⁵-C²⁴ **233**, les quatre centres stéréogènes ont été introduits par deux crotylations successives, tout d'abord avec (*R*)-**229** puis avec (*S*)-**229** en 12 étapes à partir de l'aldéhyde **226**, lui-même issu de l'Ester de Roche (*S*)-**46** (Schéma 180).

Schéma 180. Synthèse du fragment C¹⁵-C²⁴ **233**.

Les fragments C¹-C⁶ **234** et C⁷-C¹⁴ **235** sont quant à eux obtenus de façon analogue par crotylation diastéréosélective à partir de l'Ester de Roche (*S*)-**46**. **234** est ensuite couplé à **235** par aldolisation diastéréosélective puis un couplage de Negishi entre les fragments **233** et **237** conduit, après installation du motif carbamate et déprotection globale, au (+)-Discodermolide (Schéma 181).

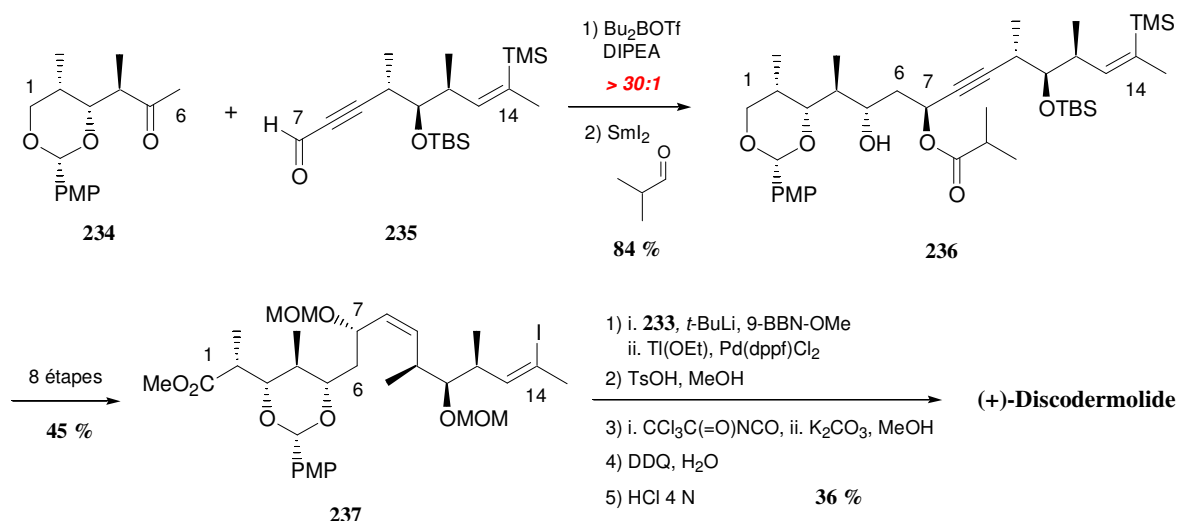


Schéma 181. Assemblage des différents fragments du (+)-Discodermolide – Synthèse de Panek.

La synthèse de Panek a ainsi permis d'obtenir le (+)-Discodermolide en 44 étapes avec un rendement global de 2,2 % pour la séquence linéaire la plus longue (26 étapes).

I.8 SYNTHÈSE TOTALE DE BETZER ET ARDISSON – 2007

Rapportée en 2007, la synthèse totale de Betzer et Ardisson^[201] est la dernière arrivée dans la petite famille des synthèses totales académiques du (+)-Discodermolide. Reposant sur le découpage conventionnel de la molécule cible en trois fragments $\text{C}^1\text{-C}^7$, $\text{C}^8\text{-C}^{14}$ et $\text{C}^{15}\text{-C}^{24}$, la rétrosynthèse envisage l'élaboration des motifs polypropionates des différents fragments par l'emploi récurrent d'une réaction de crotyltitanation initialement développée par Hoppe^[81, 202] (Schéma 182).

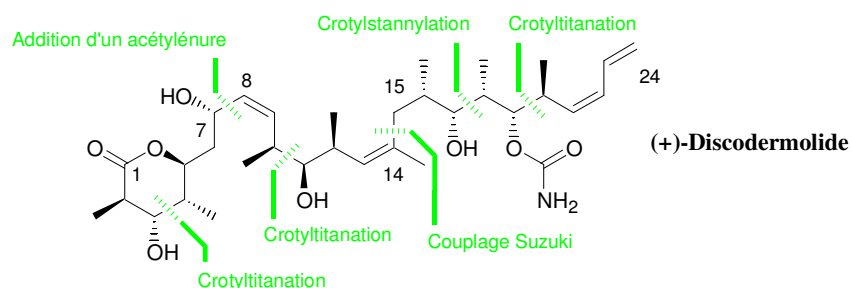


Schéma 182. Principales déconnexions mises en jeu dans la stratégie de Betzer et Ardisson.

Dans un premier temps, le bromoalcool chiral **238** est transformé après trois étapes en dihydrofurane **239** (Schéma 183). Une transposition dyotrope^[203,204] effectuée sur l'analogue lithié de **239** en présence d'un cyanocuprate lithié permet d'ouvrir le cycle pour fournir, après action du tri-*n*-butylétain, le vinylstannane de configuration *Z* désiré. Le

[201] E. de Lemos, F.-H. Porée, A. Commerçon, J.-F. Betzer, A. Pancrazi, J. Ardisson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1917-1921.

[202] D. Hoppe, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 932-948.

[203] T. Fujisawa, Y. Kurita, M. Kawashima, T. Sato, *Chem. Lett.* **1982**, 1641 – 1642.

[204] P. Kocienski, S. Wadman, K. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2363 – 2365.

carbamate **240** est ensuite obtenu par une crotyltitanation de Hoppe. Une transposition de Fritsch-Buttenberg-Wiechell^[205] conduit enfin à l'alcyne **241** (Schéma 183).

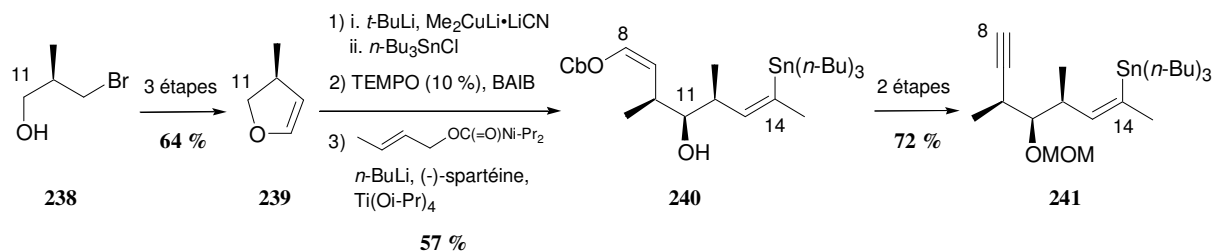


Schéma 183. Synthèse du fragment C⁸-C¹⁴ du (+)-Discodermolide par Betzer et Ardisson.

L'addition de l'alcyne **241** sur l'amide de Weinreb **242**, lui-même préparé en 7 étapes à partir de l'ester de Roche (*S*)-**46** *via* une réaction de crotyltitanation de Hoppe, permet d'obtenir l'ynone **243** puis, après 8 étapes supplémentaires d'aménagement fonctionnel, l'iodure vinylique **244** (Schéma 184).

Enfin, l'iodure vinylique **244** est engagé dans un couplage de Suzuki avec le composé **245**, préparé en 11 étapes à partir de l'ester de Roche (*S*)-**46** *via* une réaction de crotyltitanation de Hoppe pour conduire au produit de couplage **246** qui donne le (+)-Discodermolide après 3 étapes supplémentaires (Schéma 184).

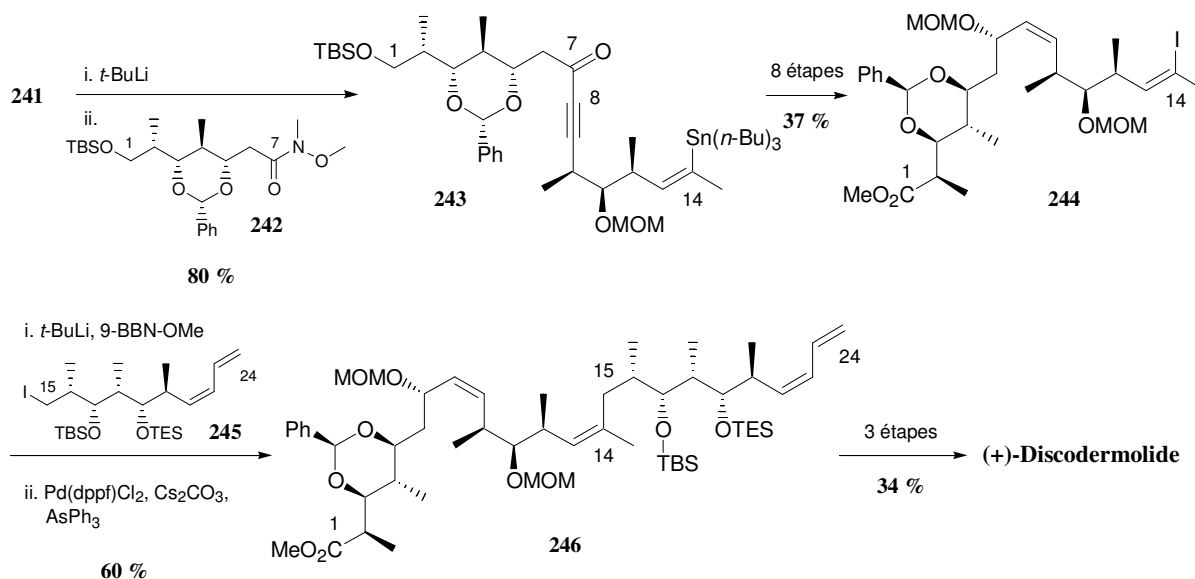


Schéma 184. Couplage des différents fragments du (+)-Discodermolide pour la synthèse de Pancrazi.

Grâce à cette stratégie, le (+)-Discodermolide a été synthétisé en 39 étapes, avec un rendement global de 1,7 % dans la séquence linéaire la plus longue qui comporte 21 étapes.

[205] (a) P. Fritsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 279, 319-323. (b) W. P. Buttenberg, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 279, 324-337. (c) H. Wiechell, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 279, 337-344.

I.9 BILAN – COMPARAISON DES SYNTHÈSES TOTALES

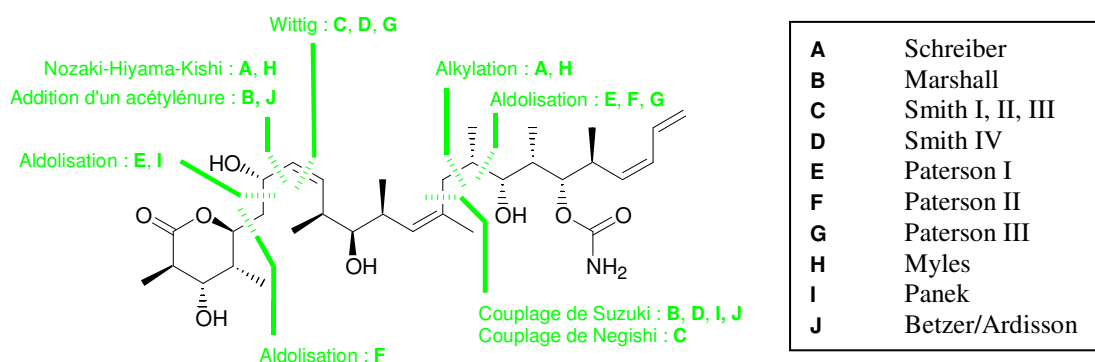
Pour conclure sur les synthèses totales académiques, on trouvera dans le Tableau 10 un récapitulatif des différentes synthèses totales du (+) et du (-)-Discodermolide permettant de comparer l'efficacité et la convergence des différentes voies d'approche.

Tableau 10. Tableau comparatif des différentes synthèses totales du Discodermolide.

Entrée	Synthèse	Année	Enantiomère synthétisé	Séquence linéaire la plus longue		Nombre total d'étapes depuis l'Ester de Roche
				Nombre d'étapes	Rendement	
1	Schreiber	1993	(-)	20	1,7 %	39
2	Schreiber	1996	(+)	20	2,2 %	39
3	Marshall	1998	(+)	26	2,3 %	48
4	Smith I	1995	(-)	31	0,4 %	40
5	Smith II	1999	(+)	24	5,6 %	33
6	Smith III	2003	(+)	24	1,9 %	34
7	Smith IV	2005	(+)	17	9,4 %	41
8	Paterson I	2000	(+)	24	13,9 %	46
9	Paterson II	2005	(+)	27	11,4 %	41
10	Paterson III	2005	(+)	26	12,5 %	36
11	Myles	1997	(-)	23	Non rapporté	38
12	Myles	2003	(+)	23	1,6 %	44
13	Panek	2005	(+)	26	2,2 %	44
14	Betzer Ardisson	2007	(+)	21	1,7 %	39

On remarquera en particulier la synthèse de quatrième génération de Smith qui est la plus convergente (17 étapes) avec un très bon rendement de 9,4 %. Cependant elle met en jeu un nombre important d'étapes à partir de l'Ester de Roche. La synthèse de première génération de Paterson offre le meilleur rendement (13,9 %) sur la séquence linéaire la plus longue (24 étapes) mais elle met en jeu un total de 46 étapes à partir de l'Ester de Roche. Le meilleur compromis est probablement la synthèse de de troisième génération de Paterson avec un rendement de 12,5 % sur la séquence linéaire la plus longue (26 étapes) pour un total raisonnable de 36 étapes à partir de l'Ester de Roche.

Enfin, le Schéma 185 permet de comparer les différentes méthodes de couplage utilisées pour assembler les fragments du (+)-Discodermolide.

**Schéma 185.** Méthodes de couplage employées pour la synthèse du Discodermolide.

II. SYNTHÈSE TOTALE DE NOVARTIS

Étant donné le potentiel thérapeutique exceptionnel du (+)-Discodermolide, des essais cliniques ont été envisagés dès la fin des années 1990. Seule la synthèse totale peut assurer l'approvisionnement suffisant en molécule, puisqu'à ce jour il n'est pas possible de produire la molécule par hémisynthèse ou par fermentation.

Le défi, unique dans l'histoire de l'industrie pharmaceutique, consistait donc à mettre au point une synthèse totale d'une soixantaine de grammes de (+)-Discodermolide^[206], quantité nécessaire pour la phase I des essais cliniques^[207]. A cette fin, le groupe pharmaceutique suisse Novartis a repris en 1998 la licence détenue par le Harbor Branch Oceanographic Institute pour la molécule. Les chercheurs en charge du projet ont alors étudié de près les différentes synthèses mises au point à ce moment là, en s'intéressant plus particulièrement aux caractéristiques suivantes : rendement, facilité à transposer à grande échelle, disponibilité des réactifs et sécurité des réactions. Cette réflexion a abouti à la mise au point d'une stratégie de synthèse hybride entre les synthèses première génération de Smith et de Paterson (Schéma 186)^[208].

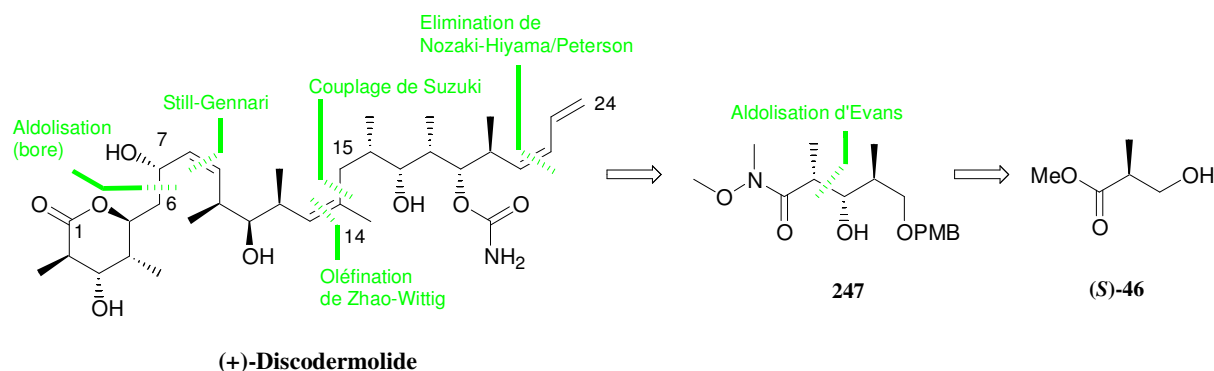


Schéma 186. Rétrosynthèse du (+)-Discodermolide pour la synthèse « 60 g » de Novartis.

De la synthèse de Smith^[187], les chercheurs de Novartis ont dans un premier temps conservé les premières étapes pour aboutir aux trois fragments C¹-C⁶, C⁹-C¹⁴ et C¹⁵-C²⁴ à

[206] Étant donné le faible rendement d'extraction de la molécule de son milieu naturel, environ 3 tonnes d'éponge auraient été nécessaires pour produire les 60 g de (+)-Discodermolide prévus par Novartis, engendrant un véritable désastre écologique. Cette quantité d'éponge n'existe probablement pas dans le milieu naturel.

[207] M. Freemantle, *Chem. Eng. News* **2004**, 82, 33-35.

[208] (a) C. Francavilla, W. Chen, F. R. Kinder, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1233-1236. (b) S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, R. Daeffler, A. Osmani, K. Schreiner, M. Seeger-Weibel, B. Bérod, K. Schaer, R. Gamboni, S. Chen, W. Chen, C. T. Jagoe, F. R. Kinder, M. Loo, K. Prasad, O. Repič, W.-C. Shieh, R.-M. Wang, L. Waykole, D. D. Xu, S. Xue, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 92-100. (c) S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, F. Schuerch, D. Grimler, G. Koch, R. Daeffler, A. Osmani, A. Hirni, K. Schaer, R. Gamboni, A. Bach, A. Chaudhary, S. Chen, W. Chen, B. Hu, C. T. Jagoe, H.-Y. Kim, F. R. Kinder, Y. Liu, Y. Lu, J. McKenna, M. Prasad, T. M. Ramsey, O. Repič, L. Rogers, W.-C. Shieh, R.-M. Wang, L. Waykole, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 101-106. (d) S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, F. Schuerch, G. Koch, E. Kuesters, R. Daeffler, A. Osmani, M. Seeger-Weibel, E. Schmid, A. Hirni, K. Schaer, R. Gamboni, A. Bach, S. Chen, W. Chen, P. Geng, C. T. Jagoe, F. R. Kinder, G. T. Lee, J. McKenna, T. M. Ramsey, O. Repič, L. Rogers, W.-C. Shieh, R.-M. Wang, L. Waykole, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 107-112. (e) S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, F. Schuerch, M. Seger, K. Schreiner, R. Daeffler, A. Osmani, D. Bixel, O. Loiseleur, J. Cercus, H. Stettler, K. Schaer, R. Gamboni, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 113-121. (f) S. J. Mickel, D. Niederer, D. Daeffler, A. Osmani, E. Kuesters, E. Schmid, K. Schaer, R. Gamboni, W. Chen, E. Loeser, F. R. Kinder, K. Königsberger, K. Prasad, T. M. Ramsey, O. Repič, R.-M. Wang, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 122-130.

partir d'un précurseur commun **247**, lui-même issu de l'Ester de Roche (*S*)-**46**. Le couplage de Suzuki entre les fragments C⁹-C¹⁴ et C¹⁵-C²⁴ est quant à lui inspiré de la synthèse de Marshall^[184]. Les dernières étapes sont empruntées à la synthèse de 1^{ère} génération de Paterson^[192], en particulier le couplage final par aldolisation diastéréosélective pour former la liaison C⁶-C⁷. (Schéma 186).

Cette synthèse a permis à Novartis de réaliser la synthèse d'un lot de 60 g de (+)-Discodermolide, nécessaire pour les essais cliniques de Phase I. Cette synthèse industrielle, unique en son genre, comporte au total 33 étapes avec un rendement global de 0,6 % pour la séquence linéaire la plus longue (25 étapes).

Comme pour les groupes de Smith et de Paterson avec lesquels ils sont étroitement associés dans la mise au point d'une synthèse du (+)-Discodermolide, les chercheurs de Novartis se sont employés à optimiser leur synthèse. L'aldolisation finale posait, dans la première approche, des problèmes de reproductibilité, associés à un rendement moyen (50 à 55 %) et nécessitait un large excès d'énolate. L'autre défaut majeur de cette synthèse était l'emploi de l'Ester de Roche (*S*)-**46**, synthon chiral coûteux, comme substrat pour la synthèse du précurseur commun **247**.

En 2005, une nouvelle voie de synthèse^[209] pour le (+)-Discodermolide a ainsi été publiée (Schéma 187), pour laquelle deux nouveaux précurseurs communs **248** et **250** ont été utilisés.

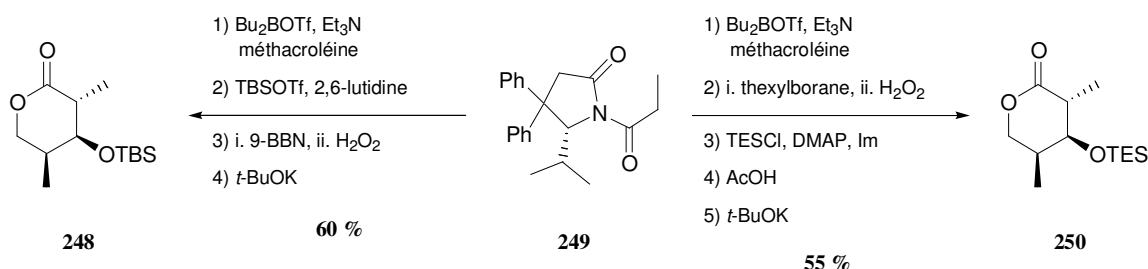


Schéma 187. Synthèse des précurseurs communs **248** et **250**.

Ces lactones **248** et **250** qui possèdent la stéréotriade méthyle-hydroxyle-méthyle sont obtenues en quatre ou cinq étapes, selon le groupement protecteur, à partir de l'oxazolidinone **249** qui peut être recyclée, offrant ainsi une alternative plus économique à l'emploi de l'Ester de Roche (*S*)-**46** (Schéma 187)^[210].

Le fragment **253** est obtenu en 9 étapes à partir de **250**, *via* une réaction d'aldolisation d'Evans (Schéma 188). **254** et **255** sont quant à eux préparés tous deux en 4 étapes après ouverture de la lactone **248**. Un couplage de Suzuki entre **253** et **254** conduit à **256** puis à **257** après 6 étapes supplémentaires. Par ailleurs, l'étape de couplage par aldolisation entre ce dernier et **255**, déjà présente dans la première approche de Novartis a été optimisée pour atteindre en général des rendements supérieurs à 90 %^[211]. Le dernier centre stéréogène en position 5 est introduit par réduction diastéréosélective d'une β-hydroxycétone à l'aide du réducteur d'Evans. Le (+)-Discodermolide est alors obtenu après lactonisation est déprotection globale (Schéma 188).

[209] O. Loiseleur, G. Koch, J. Cercus, F. Schürch, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 259-271.

[210] O. Loiseleur, G. Koch, T. Wagner, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 597-602.

[211] S. J. Mickel, R. Daeffler, W. Prikozovich, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 113-120.

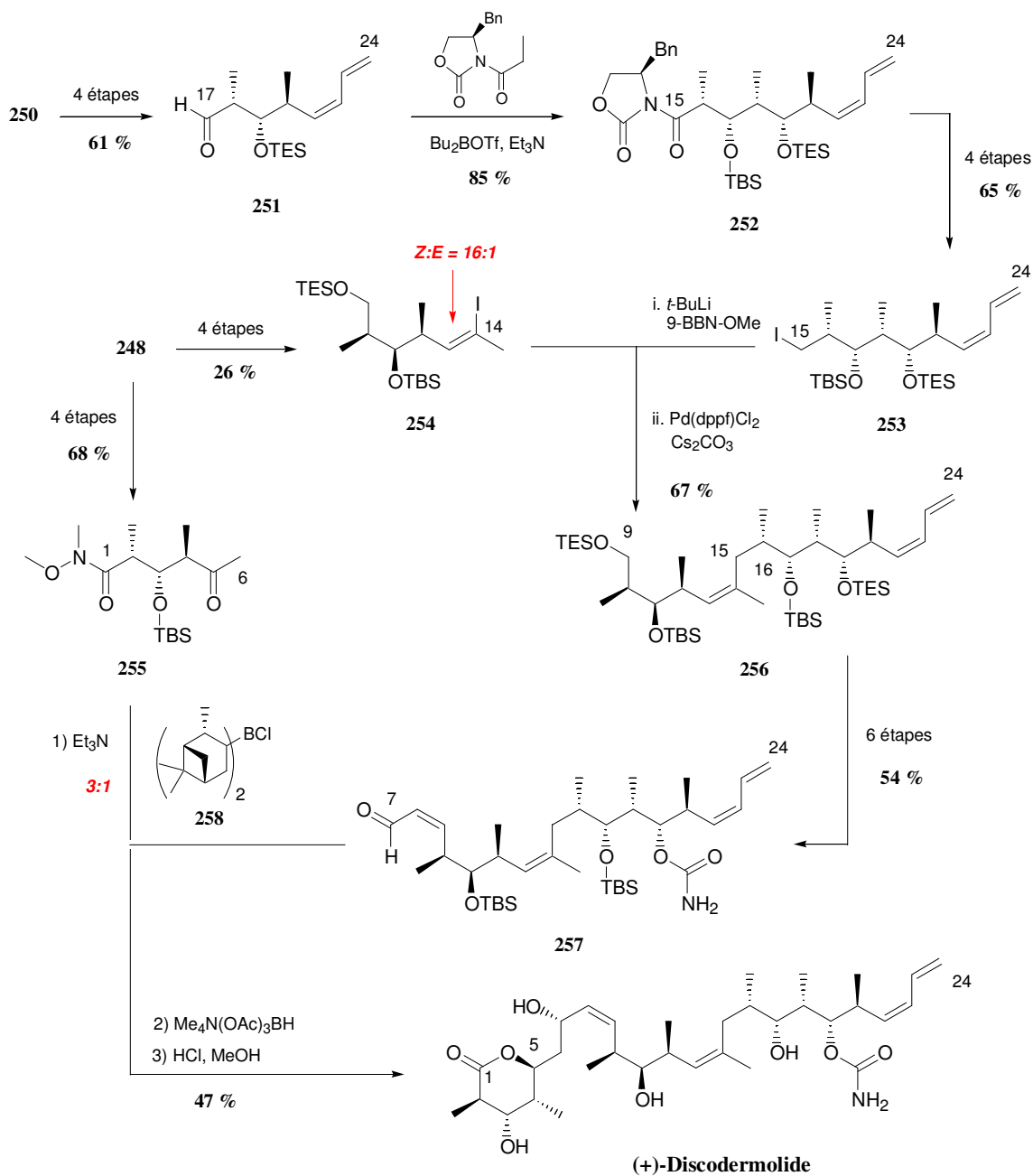


Schéma 188. Synthèse du (+)-Discodermolide de Novartis (2nde génération).

La nouvelle synthèse du (+)-Discodermolide comporte à présent 36 étapes, avec un rendement global de 2,4 % pour la séquence linéaire la plus longue (24 étapes). Il faut enfin noter qu'il s'agit de la première synthèse totale de cette molécule à ne pas employer l'Ester de Roche comme substrat.

III. APPROCHES SYNTHÉTIQUES

Outre les synthèses totales, de nombreuses approches synthétiques du (+)- ou (-)-Discodermolide ont été publiées depuis le début des années 1990^[212]. Elles sont toutes mentionnées par la suite, mais seules les approches mettant en jeu des méthodes de synthèse stéréosélectives originales par rapport aux synthèses totales sont détaillées.

En 1993, Heathcock^[84] a rapporté une synthèse du fragment C¹⁶-C²⁴, et Golec^[213] une synthèse des fragments C¹-C⁸ et C⁹-C¹⁷. Ces deux approches sont basées sur des réactions d'aldolisation pour la construction des motifs polypropionates.

La synthèse des fragments C¹-C⁷ et C⁸-C¹⁵, publiée par Miyashita^[214] en 1997 propose la création de l'essentiel des centres stéréogènes par des séquences époxydation de Sharpless/ouverture d'époxyde pour introduire séquentiellement la fonction hydroxyle puis le groupement méthyle des motifs polypropionates.

En 1999, Evans^[215] a publié une synthèse du fragment C¹-C²¹ reposant sur l'addition diastéréosélective d'acétylénylstannanes sur des β-alkoxyaldéhydes à l'aide d'acides de Lewis comme étape-clef (Schéma 189).

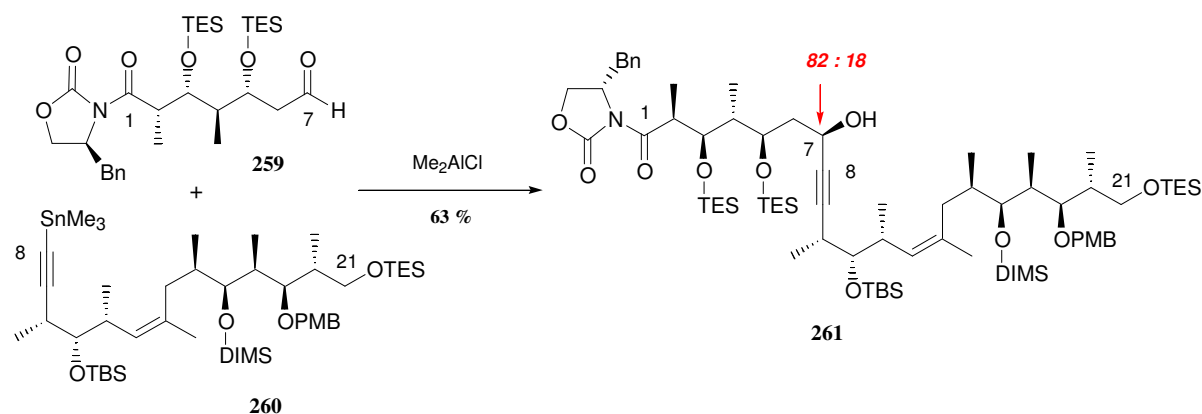


Schéma 189. Etape-clef d'addition d'acétylénylstannanes dans l'approche d'Evans.

La même année, Masamune^[216] a rapporté une synthèse des fragments C¹-C⁸ et C⁹-C²⁴ mettant en jeu des réactions d'aldolisation pour la réalisation des motifs polypropionates. Enfin Hoffmann^[217], toujours en 1999, a publié une approche originale du fragment C¹-C⁷ à partir d'un précurseur cyclique racémique (\pm)-**262** contenant déjà 5 centres stéréogènes (Schéma 190).

[212] Dans toute cette partie, par souci de simplicité, on ne fera pas de distinction entre les approches synthétiques du (+)-Discodermolide et celles de son énantiomère, courantes dans les années 1990 quand la stéréochimie absolue de la molécule naturelle n'était pas connue.

[213] (a) J. M. C. Golec, S. D. Jones, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8159-8162. (b) P. L. Evans, J. M. C. Golec, R. J. Gillespie, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8163-8166. (c) J. M. C. Golec, R. J. Gillespie, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8167-8169.

[214] (a) M. Miyazawa, S. Oonuma, K. Maruyama, M. Miyashita, *Chem. Lett.* **1997**, 1191-1192. (b) M. Miyazawa, S. Oonuma, K. Maruyama, M. Miyashita, *Chem. Lett.* **1997**, 1193-1194.

[215] D. A. Evans, D. P. Halstead, B. D. Allison, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4461-4462.

[216] S. A. Filla, J. J. Song, L. R. Chen, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5449-5453.

[217] A. M. Misske, H. M. R. Hoffman, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4315-4324.

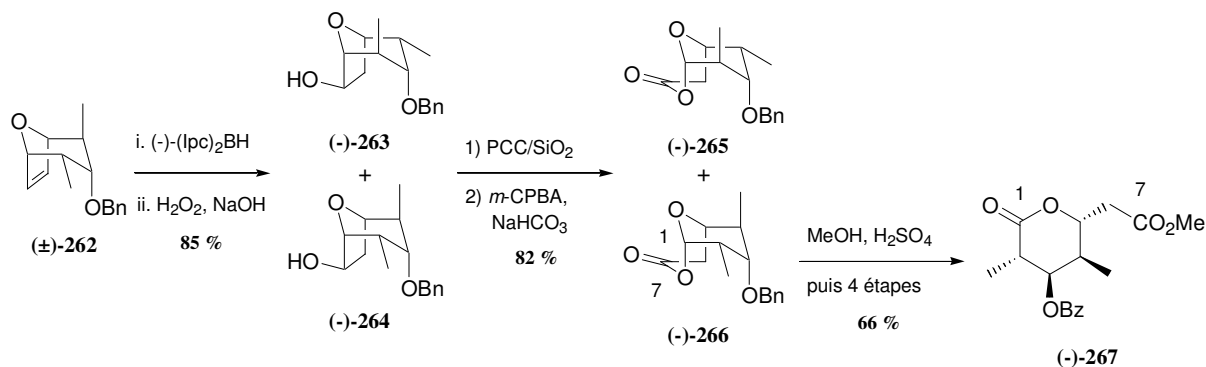


Schéma 190. Synthèse du fragment C¹-C⁷ par Hoffmann.

Celui-ci est dédoublé par hydroboration, et les diastéréoisomères obtenus sont séparés deux étapes plus loin dans la synthèse, après une réaction de Baeyer-Villiger. (-)-**266** est alors transformé en 4 étapes en (-)-**267**, qui est le fragment C¹-C⁷ du (+)-Discodermolide. Cette voie de synthèse présente l'inconvénient de perdre la moitié du produit synthétisé relativement élaboré après désymétrisation. D'autre part, les stéréochimies absolues des centres stéréogènes créés sont soumises aux contraintes du substrat (±)-**262**. Pour obtenir le fragment (-)-**267** de stéréochimie absolue souhaitée, il a été nécessaire d'inverser un centre stéréogène par réaction de Mitsunobu.

La synthèse des fragments C¹-C⁷ et C¹⁵-C²⁴ proposée par Yadav^[218] en 2001 repose sur une méthode similaire, à partir du précurseur **268**, désymétrisé par hydroboration et transformé en lactone **269** (Schéma 191). Cet intermédiaire qui contient déjà 5 centres stéréogènes sert ensuite pour la synthèse des fragments C¹-C⁷ **270** et C¹⁵-C²⁴ **271**.

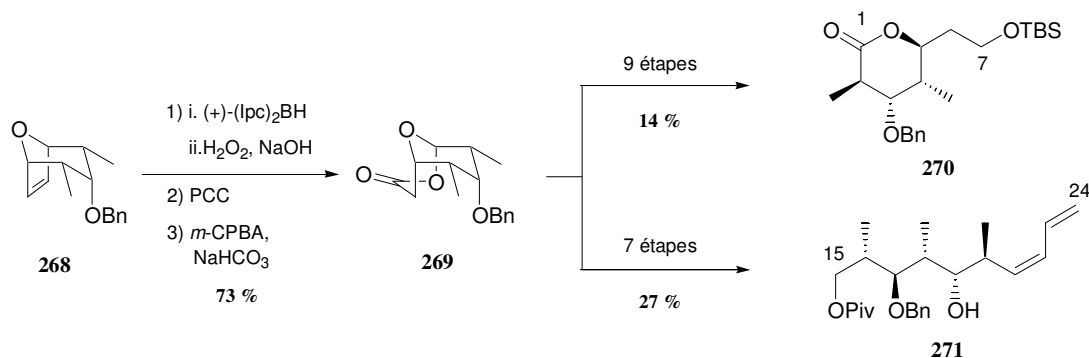
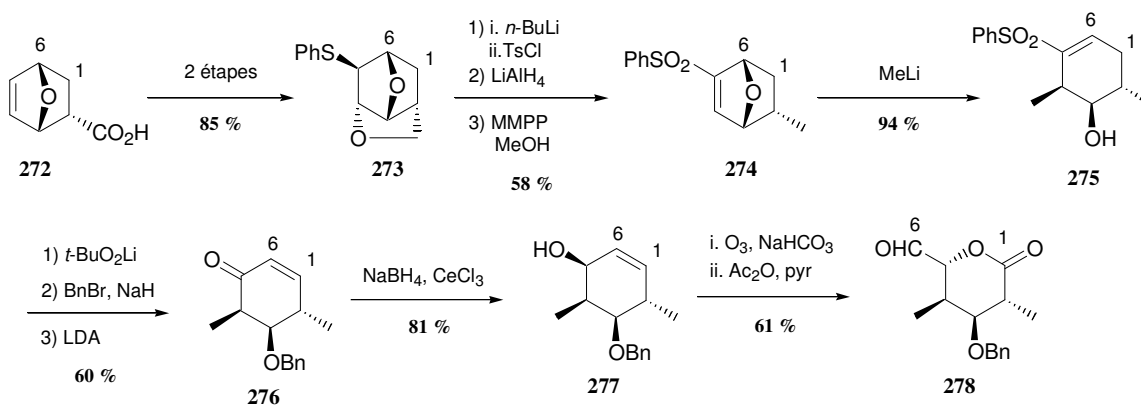


Schéma 191. Synthèse des fragments C¹-C⁷ et C¹⁵-C²⁴ par Yadav.

En 2001 également, Plumet^[219] a publié une synthèse du fragment C¹-C⁶ en utilisant une méthode de stéréosélection cyclique pour introduire les différents centres stéréogènes du motif lactone à partir de l'adduit de Diels-Alder entre le furane et l'acide acrylique (Schéma 192).

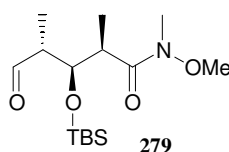
[218] J. S. Yadav, S. Abraham, M. M. Reddy, G. Sabitha, A. R. Sankar, A. C. Kunwar, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4713-4716.

[219] O. Arjona, R. Menchaca, J. Plumet, *Tetrahedron* **2001**, 57, 6751-6755.

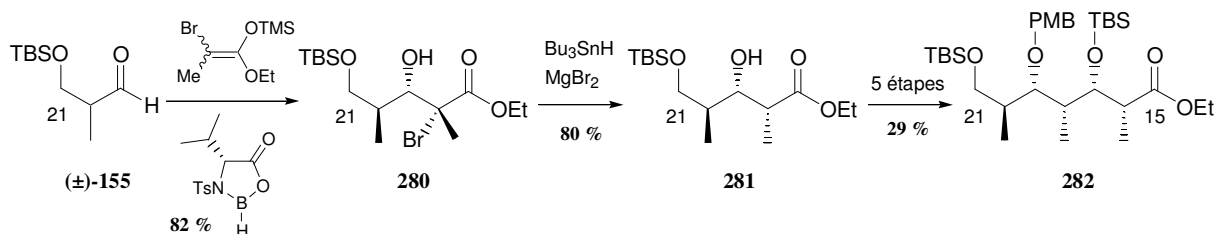
Schéma 192. Synthèse des fragments C¹-C⁶ par Plumet.

Enfin, toujours en 2001, Chakraborty^[220] a publié une approche synthétique du fragment C¹⁵-C²¹ *via* une méthode d'ouverture radicalaire d'époxydes trisubstitués à l'aide de complexes de titane.

Day^[221] a publié, en 2002, une synthèse des fragments C¹-C⁷ et C¹⁷-C²⁴ mettant en jeu des réactions d'aldolisation pour la construction des motifs polypropionates. Les deux fragments sont issus d'un précurseur déjà utilisé par Smith dans ses synthèses de première et seconde génération^[187,188]. L'originalité dans le travail de Day réside dans la synthèse du précurseur **279**, qui ne provient pas de l'Ester de Roche comme dans la synthèse de Smith, mais résulte d'une voie de synthèse similaire à celle utilisée par Novartis pour la synthèse des lactones **248** et **250**^[210] (Schéma 193).

Schéma 193. Précurseur **279** préparé par Day.

Kiyooka^[222] a publié, en 2002 et 2003 la synthèse des fragments C¹-C¹³ et C¹⁵-C²¹ en construisant les 13 centres stéréogènes de la molécule par des réactions d'aldolisation stéréosélectives de type Mukayama, couplées à des débromations radicalaires diastéréosélectives (Schéma 194).

Schéma 194. Synthèse du fragment C¹⁵-C²¹ par Kiyooka.[220] T. K. Chakraborty, P. Laxman, *J. Ind. Chem. Soc.* **2001**, 78, 543-545.[221] B. W. Day, C. O. Kangani, K. S. Avor, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1161-1165.[222] (a) K. A. Shahid, Y.-N. Li, M. Okazaki, Y. Shuto, F. Goto, S. Kiyooka, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6373-6376. (b) K. A. Shahid, J. Mursheda, M. Okazaki, Y. Shuto, F. Goto, S. Kiyooka, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6377-6381. (c) S. Kiyooka, K. A. Shahid, F. Goto, M. Okazaki, Y. Shuto, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7967-7978.

En 2003, Uenishi^[223] a rapporté une synthèse du fragment C¹-C⁸, basée sur des méthodes de stéréosélection cyclique en réalisant la fonctionnalisation d'une cyclopentanone puis sa transformation en δ -lactone par réaction de Baeyer-Villiger.

Entre 2001 et 2004, BouzBouz et Cossy^[224] ont publié la synthèse des fragments C¹-C¹³ et C¹⁵-C²⁴. La construction des motifs polypropionates est réalisée de façon itérative par allyltitination et crotyltitination stéréosélectives²²⁵ (Schéma 195).

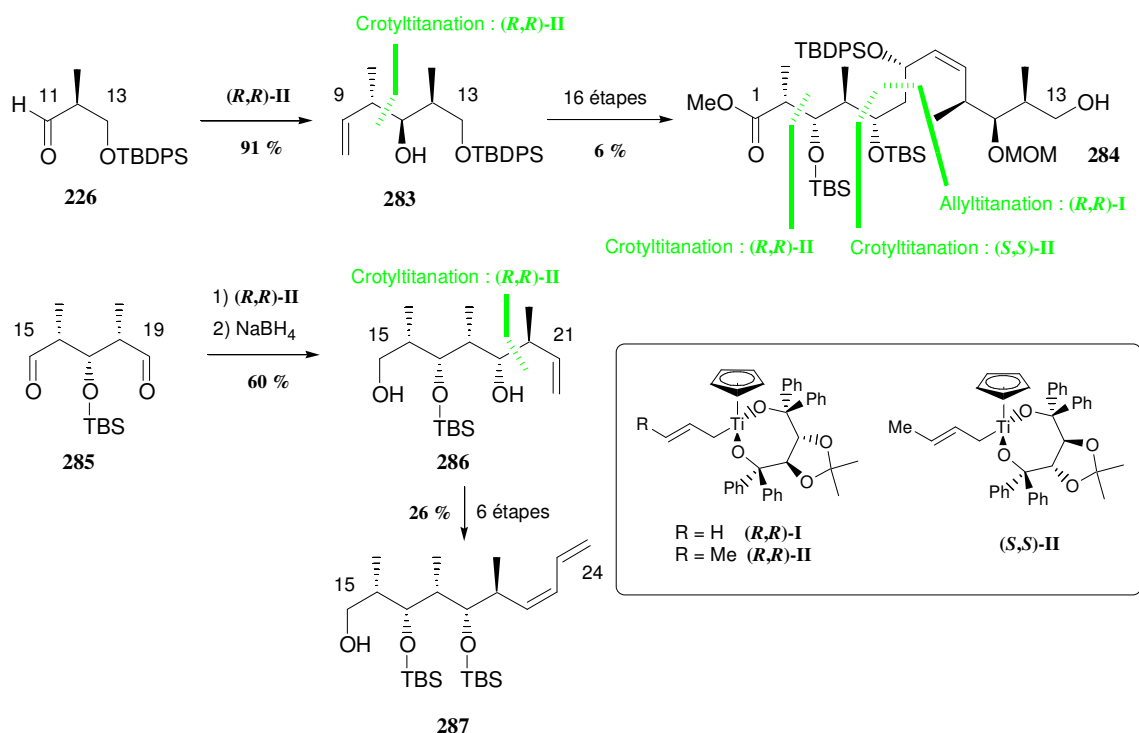


Schéma 195. Synthèse des fragments C¹-C¹³ et C¹⁵-C²⁴ par BouzBouz et Cossy.

Campagne^[226] a mis au point en 2004 une synthèse des fragments C¹-C⁵, C⁷-C¹⁵ et C¹⁷-C²⁴ à partir d'un précurseur commun **288**, issu de l'Ester de Roche en 4 étapes *via* une réaction de Mukaiyama vinylogue diastéréosélective (Schéma 196).

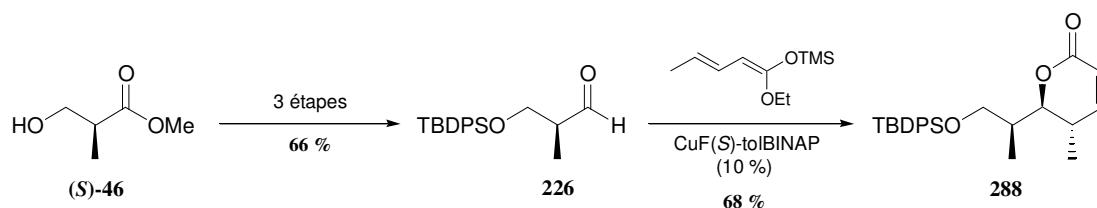


Schéma 196. Synthèse du précurseur commun pour la synthèse de Campagne.

[223] T. Yakura, T. Kitano, M. Ikeda, J. Uenishi, *Heterocycles* **2003**, 59, 347-358.

[224] (a) S. BouzBouz, J. Cossy, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3995-3998. (b) S. BouzBouz, J. Cossy, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3029-3031. (c) S. BouzBouz, J. Cossy, *Synlett* **2004**, 2034-2036.

[225] A. Hafner, R. O. Duthaler, R. Marti, J. Rihs, P. Rothe-Streit, F. Schwarzenbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2321-2336.

[226] B. Bazán-Tejeda, M. Georgy, J.-M. Campagne, *Synlett* **2004**, 720-722.

Enfin, en 2004 également, Ramachandran^[227] a préparé les fragments C¹-C⁸ et C¹⁵-C²¹ par stéréosélection cyclique à partir de précurseurs lactones analogues à la lactone **288** de Campagne. Les précurseurs lactones sont construits par des réactions d'allylboration et de crotylboration stéréosélectives associées à des métathèses à l'aide du catalyseur de Grubbs de seconde génération (Schéma 197).

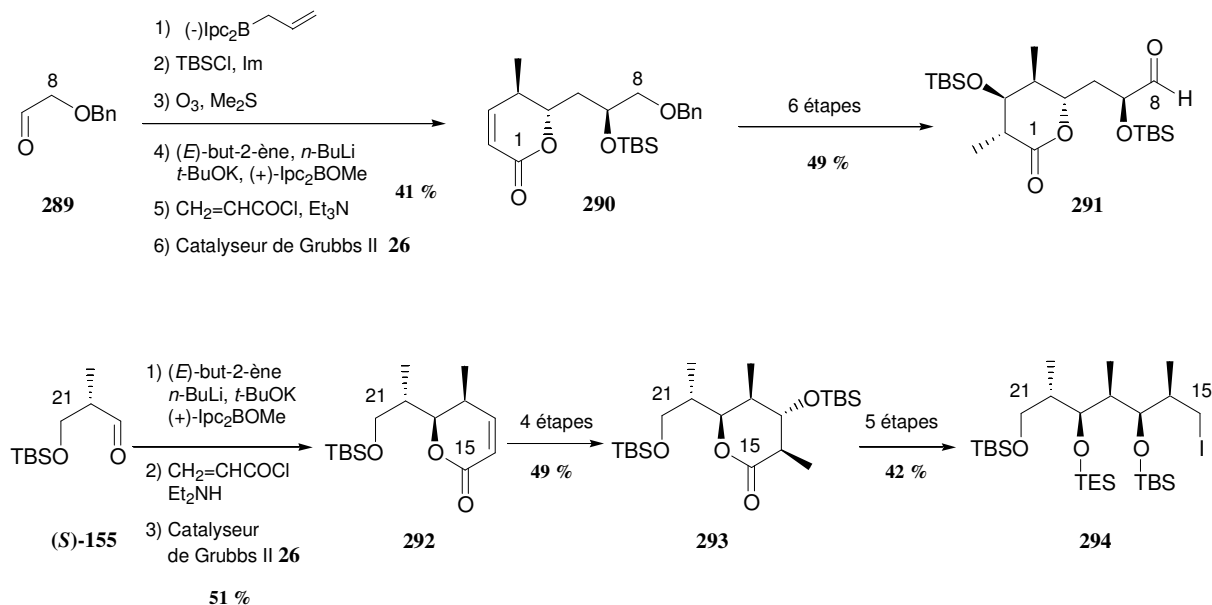


Schéma 197. Synthèse des fragments C¹-C⁸ et C¹⁵-C²¹ par Ramachandran.

Les deux derniers centres stéréogènes de chaque fragment sont construits par dihydroxylation et méthylation diastéréosélectives.

[227] P. V. Ramachandran, B. Prabhudas, J. S. Chandra, M. V. R. Reddy, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6294-6304.

IV. NOUVEAUX DEFIS POUR LE DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT : LES ANALOGUES

IV.1 ENJEUX

La richesse qualitative et quantitative de la littérature concernant l'élaboration de voies de synthèse pour le (+)-Discodermolide est une preuve, s'il en fallait une, du potentiel exceptionnel que présente cette molécule en vue d'un développement clinique.

Comme nous l'avons vu plus haut, Novartis a pris le risque de produire à grande échelle la molécule pour réaliser les essais cliniques, étant donné que la synthèse totale constitue la seule voie d'accès à des quantités suffisantes de produit. Néanmoins, rien ne garantit que le développement clinique du (+)-Discodermolide puisse aller à terme jusqu'à la mise sur le marché d'un médicament, en particulier si la molécule se révèle trop toxique pour l'organisme humain, comme c'est souvent le cas pour ce type de molécule.

Une autre approche du problème, envisagée par plusieurs laboratoires dès le milieu des années 90, consiste à réaliser la synthèse d'analogues plus ou moins simplifiés du (+)-Discodermolide pour réaliser des études de relation structure-activité et ainsi déterminer les éléments structuraux de la molécule essentiels à son activité et ceux qui le sont moins. L'objectif est simple : trouver des molécules plus simples structuralement que le (+)-Discodermolide, et donc plus faciles à synthétiser, mais qui posséderont une activité similaire à celle de la molécule originale, voire meilleure.

IV.2 ETUDES DE RELATION STRUCTURE-ACTIVITE

IV.2.1 Principe

Comme cela a été vu plus haut, le (+)-Discodermolide possède une structure en forme de U, minimisant les interactions allyliques 1,3 ainsi que les interactions *syn*-pentane (Schéma 142). Pour ne pas modifier cette conformation, il est important de ne pas toucher à la structure de la partie centrale de la molécule, entre les doubles liaisons C⁸-C⁹ et C¹³-C¹⁴. Les études réalisées se sont donc concentrées sur la partie lactone C¹-C⁷, le motif polypropionate C¹⁵-C²⁰, et le diène C²¹-C²⁴, de façon à déterminer les simplifications structurales possibles dans ces régions (Schéma 198).

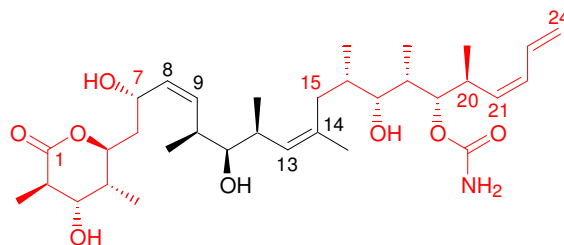


Schéma 198. Structure du (+)-Discodermolide, les principales zones concernées par les modifications structurales sont en rouge.

IV.2.2 Etudes préliminaires de Schreiber et Paterson

Schreiber est le premier, en 1996, à avoir effectué des études de relation structure-activité pour le (+)-Discodermolide, en testant l'activité *in vitro* d'analogues provenant de sous-produits obtenus lors de la synthèse totale de la molécule naturelle^[162]. Il a ainsi montré l'importance pour l'activité des configurations absolues des centres stéréogènes méthyle en C¹⁶ et hydroxyle en C¹⁷. Par contre, l'absence du méthyle en C¹⁶ n'altère pas l'activité de la molécule.

Paterson a également mis à profit les problèmes rencontrés par son groupe lors de la synthèse du (+)-Discodermolide pour réaliser la synthèse d'analogues présentant des stéréochimies différentes pour les centres stéréogènes en C⁵ et C⁷^[192b], ainsi que la préparation d'analogues dont la structure de la région C¹⁶-C¹⁹ a été modifiée^[228]. Néanmoins, aucun test d'activité n'a été réalisé sur ces deux séries d'analogues.

En dehors des groupes de Schreiber et de Paterson, dont les travaux sont relativement anecdotiques, trois équipes se sont lancées dans des études plus systématiques de relation structure-activité avec la préparation d'analogues variés : le groupe de Gunasekera^[229], qui a isolé le (+)-Discodermolide en 1990, le groupe de Curran et Day^[230], et enfin le groupe de Smith, associé à celui de Myles chez Kosan Biosciences^[231].

IV.2.3 Etudes de Gunasekera^[229]

En 2001, Gunasekera a publié la synthèse de 10 analogues du (+)-Discodermolide, pour lesquels les fonctions hydroxyles sont diversement substituées^[229a,b]. Les tests de cytotoxicité ont révélé l'importance des fonctions hydroxyles en C¹¹ et C¹⁷, et le rôle mineur de la fonction hydroxyle en C³. Ces résultats, cohérents avec ceux de Schreiber, ont été confirmés par l'étude de 5 analogues naturels isolés en 2002^[229c] et celle de nouveaux analogues synthétiques modifiés au niveau de la lactone, du diène terminal et du groupement carbamate^[229d]. En collaboration avec Novartis, 7 nouveaux analogues sous-produits de la

[228] I. Paterson, O. Delgado, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8877-8882.

[229] (a) S. P. Gunasekera, R. E. Longley, R. A. Isbrucker, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 171-174. (b) R. A. Isbrucker, S. P. Gunasekera, R. E. Longley, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2001**, *48*, 29-36. (c) S. P. Gunasekera, G. P. Paul, R. E. Longley, R. A. Isbrucker, S. A. Pomponi, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1643-1648. (d) S. P. Gunasekera, R. E. Longley, R. A. Isbrucker, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1830-1837. (e) S. P. Gunasekera, S. J. Mickel, R. Daeffler, D. Niederer, A. E. Wright, P. Linley, T. Pitts, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 749-756.

[230] (a) Y. Shin, N. Choi, R. Balachandra, C. Madiraju, B. W. Day, D. P. Curran, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4443-4446. (b) J. M. Minguez, R. Balachandran, K. A. Giuliano, C. Madiraju, D. P. Curran, B. W. Day, *Mol. Cancer Ther.* **2002**, *1*, 1305-1313. (c) J. M. Minguez, S.-Y. Kim, K. A. Giuliano, R. Balachandran, C. Madiraju, B. W. Day, D. P. Curran, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3335-3357. (d) N. Choy, Y. Shin, P. Q. Nguyen, D. P. Curran, R. Balachandran, C. Madiraju, B. W. Day, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2846-2864.

[231] (a) L. A. Martello, M. J. LaMarche, L. He, T. J. Beauchamp, A. B. Smith III, S. B. Horwitz, *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 843-855. (b) M. A. Burlingame, S. J. Shaw, K. F. Sundermann, D. Zhang, J. Petryka, E. Mendoza, F. Liu, D. C. Myles, M. J. LaMarche, T. Hirose, B. S. Freeze, A. B. Smith III, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2335-2338. (c) A. B. Smith III, B. S. Freeze, M. J. LaMarche, T. Hirose, I. Brouard, P. V. Rucker, M. Xian, K. F. Sundermann, S. J. Shaw, M. A. Burlingame, S. B. Horwitz, D. C. Myles, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 311-314. (d) A. B. Smith III, B. S. Freeze, M. J. LaMarche, T. Hirose, I. Brouard, M. Xian, K. F. Sundermann, S. J. Shaw, M. A. Burlingame, S. B. Horwitz, D. C. Myles, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 315-318. (e) S. J. Shaw, K. F. Sundermann, M. A. Burlingame, D. C. Myles, B. S. Freeze, M. Xian, I. Brouard, A. B. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6532-6533. (f) A. B. Smith III, M. Xian, F. Liu, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4613-4616. (g) A. B. Smith III, B. S. Freeze, M. J. LaMarche, J. Sager, K. W. Kinzler, B. Vogelstein, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3623-3626. (h) A. B. Smith III, M. Xian, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5229-5232. (i) S. J. Shaw, K. F. Sundermann, M. A. Burlingame, D. Zhang, J. Petryka, D. C. Myles, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1961-1964.

synthèse totale de la molécule naturelle par le groupe pharmaceutique ont été rapportés en 2004^[229e]. Le Schéma 199 résume les principales conclusions que l'on peut tirer des études de relation structure-activité menées par le groupe de Gunasekera.

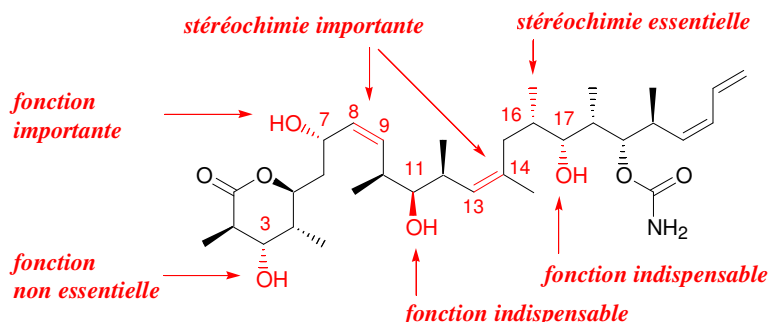


Schéma 199. Principales conclusions des études du groupe de Gunasekera.

IV.2.4 Etudes de Curran et Day^[230]

En 2002, le groupe de Curran et Day est le premier à réaliser la synthèse d'analogues macrocycliques du (+)-Discodermolide, possédant ainsi un cycle macrolactone analogue à celui de la (-)-Dictyostatine, connue pour être aussi un agent stabilisant les microtubules^[230a]. Cependant, les tests de cytotoxicité ont montré que les analogues ainsi synthétisés sont bien moins actifs que la molécule naturelle.

Curran et Day se sont par la suite intéressés à la synthèse d'analogues linéaires privés des méthyles en C¹⁴ et C¹⁶, de l'hydroxyle en C⁷, ainsi que du motif lactone^[230b,c]. Différentes modifications des hydroxyles en C¹¹, C¹⁷ et C¹⁹ ont montré l'importance du groupement carbamate en C¹⁹ et celle de la stéréochimie du centre stéréogène en C¹¹ (Schéma 200). Suite aux études menées par les groupes de Smith^[232] et de Snyder^[233] sur la structure du (+)-Discodermolide en solution et montrant l'existence possible de liaisons hydrogènes entre le motif carbamate et l'hydroxyle en C³, de nouveaux analogues synthétiques ont été préparés pour étudier les interactions entre ces deux extrémités de la molécule, et leur influence sur la conformation en forme de U, essentielle à l'activité. Ces analogues possèdent le motif lactone, un groupement méthoxyméthyle (MOM) en C³ et différents motifs à la place du diène terminal^[230d]. Le Schéma 200 présente les conclusions tirées de cette étude.

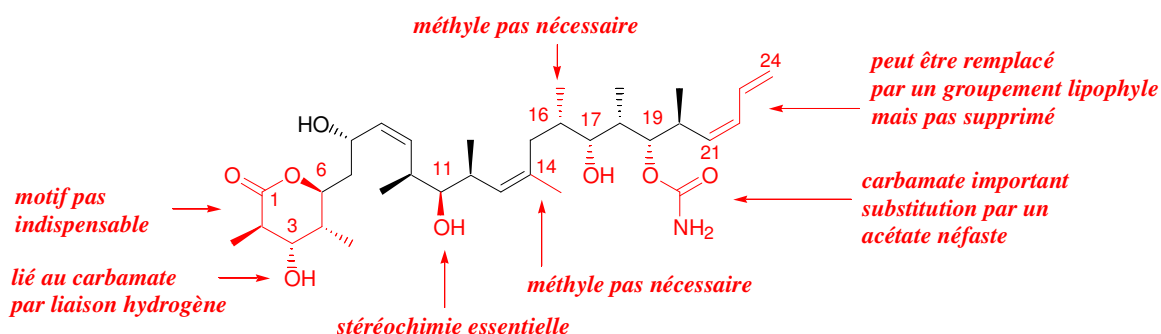


Schéma 200. Principales conclusions des études du groupe de Curran et Day.

[232] A. B. Smith III, M. J. LaMarche, M. Falcone-Hindley, *Org. Lett.* **2001**, 3, 695-698.

[233] E. Monteagudo, D. O. Cicero, B. Cornett, D. C. Myles, J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6929-6930.

IV.2.5 Etudes de Smith en collaboration avec Kosan Biosciences^[231]

Enfin, le groupe de Smith, en collaboration avec l'industriel Kosan Biosciences a entamé un large programme de développement d'analogues, en vue d'un développement clinique. Une première série d'analogues obtenue à partir de sous-produits dans la synthèse totale de la molécule naturelle a permis de montrer l'importance de la stéréochimie Z pour la double liaison C⁸-C⁹ et de la présence d'une fonction hydroxyle en C⁷. En C³, l'hydroxyle n'est pas nécessaire, de même que le méthyle en position 14 (Schéma 201)^[231a].

L'étude plus spécifique du motif lactone a montré qu'il n'était pas possible de le remplacer par un cycle aromatique tout en gardant une activité notable^[231b]. La modification du groupement carbamate par l'ajout de substituants variés a montré l'importance de ce motif^[231c], comme l'avaient déjà remarqué Curran et Day. L'étude d'analogues diversement tronqués dans la partie C²⁰-C²⁴ a montré que le motif diène terminal n'était pas indispensable, mais plus le motif de remplacement est court, plus l'activité diminue^[231d]. Une étude plus précise du motif lactone a ensuite permis de montrer que les substituants en C², C³ et C⁴ pouvaient être omis sans baisse importante de l'activité^[231e]. Le cycle δ-valérolactone peut même être remplacé par un cycle γ-butyrolactone non substitué. La combinaison de cette modification avec la simplification du motif diène terminal a conduit, tout récemment, à la préparation d'analogues aussi actifs que le (+)-Discodermolide^[231h]. La cyclopropanation de la double liaison C¹³-C¹⁴ a conduit à une chute significative de l'activité, prouvant ainsi que la conformation bioactive du (+)-Discodermolide est essentiellement gouvernée par des interactions allyliques 1,3 au niveau de la double liaison en question^[231f]. A l'instar de Gunasekera, Smith a étudié la substitution de l'hydroxyle en C⁷^[231g]. La méthylation de l'hydroxyle a conduit à des analogues présentant une très bonne activité cytotoxique (Schéma 201).

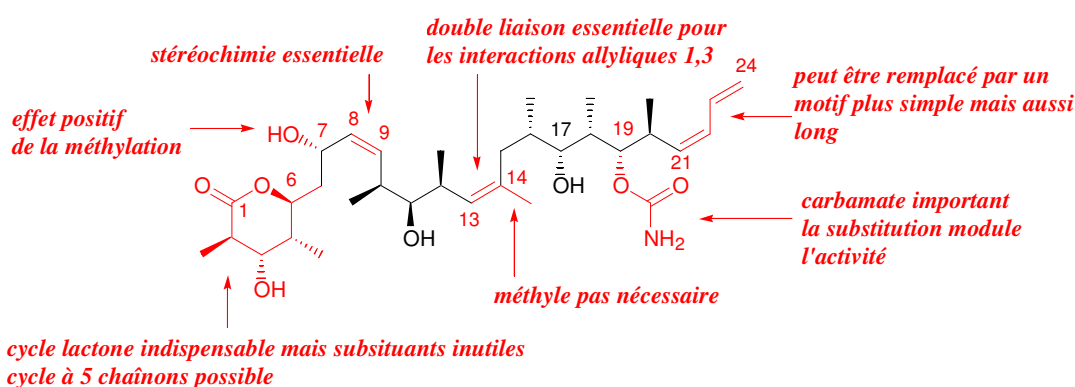
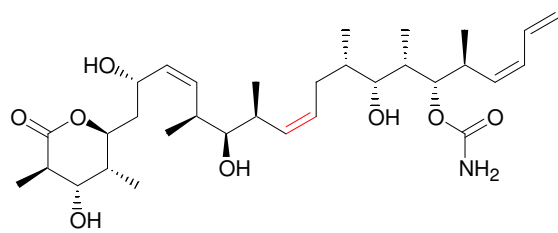
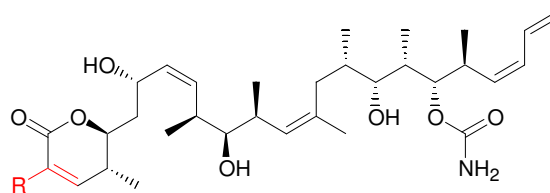


Schéma 201. Principales conclusions des études du groupe de Smith et Kosan Biosciences.

Enfin, les meilleurs analogues préparés par Kosan Biosciences ont pu être testés avec succès *in vivo* sur des souris atteintes d'un cancer du colon^[231i], laissant augurer d'un développement clinique prometteur de molécules plus faciles à préparer que le (+)-Discodermolide (Schéma 202).



(+)-14-Norméthyl-discodermolide



R = Me : (+)-2,3-Anhydrodiscodermolide

R = H : (+)-2-Norméthyl-2,3-anhydrodiscodermolide

Schéma 202. Analogues du (+)-Discodermolide testés *in vivo* par Kosan Biosciences.

PARTIE III : SYNTHÈSE DÉVELOPPÉE POUR LE (+)-DISCODERMOLIDE

I. STRATÉGIE DE SYNTHÈSE

I.1 OBJECTIFS

I.1.1 Étude de la structure du (+)-Discodermolide

Le (+)-Discodermolide possède, en tant que polycétide, une structure d'une complexité similaire à celle rencontrée pour le Dolabélide A (Schéma 203).

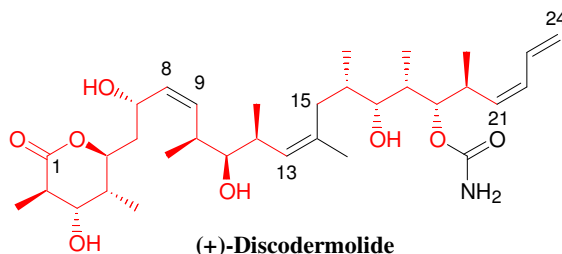


Schéma 203. (+)-Discodermolide.

Les deux molécules possèdent une chaîne carbonée de longueur à peu près équivalente, bien que le (+)-Discodermolide ne contienne pas de macrocycle lactone, mais seulement un cycle lactone à 6 chaînons. Le (+)-Discodermolide renferme également 13 centres stéréogènes hydroxyles et méthyles, alors que le Dolabélide A en comporte 11.

Néanmoins, les différences essentielles entre les deux structures se jouent ailleurs. D'une part, les trois séquences polypropionates du (+)-Discodermolide (Schéma 203), sont plus longues et plus complexes que celles du Dolabélide A, en particulier pour la zone C¹⁵-C²¹ qui contient 5 centres stéréogènes contigus. D'autre part, les trois doubles-liaisons C=C de configuration *Z* ainsi que le motif diène terminal C²¹-C²⁴ sont des défis supplémentaires par rapport à ceux déjà rencontrés pour la synthèse du Dolabélide A.

I.1.2 Nouveaux défis de synthèse

Pour la synthèse du (+)-Discodermolide, notre méthode reste la même, qui consiste à préparer les différents motifs polypropionates en combinant hydrogénation asymétrique par des complexes chiraux du ruthénium et méthylation diastéréosélective. Nous avons vu que cette méthode séquentielle pouvait être rendue itérative en utilisant une condensation de Claisen pour homologuer les esters en β-cétoesters (Schéma 204).

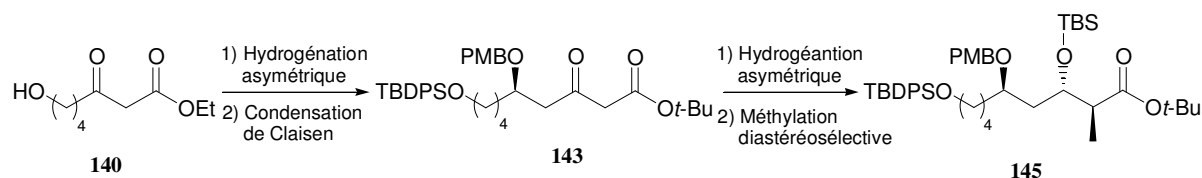


Schéma 204. Synthèse séquentielle et itérative de motifs polypropionates : exemple du Fragment C¹⁵-C²³ du Dolabélide A.

Cependant, pour le Dolabélide, les méthyles introduits par alkylation diastéréosélective de Fráter-Seebach^[86] avaient une stéréochimie relative *anti* par rapport à l'hydroxyle en α (Schéma 204). Pour le (+)-Discodermolide, la séquence C¹⁵-C²¹ va nous contraindre à trouver une méthode différente permettant l'obtention de motifs hydroxyle-méthyle *syn*, qui puisse s'insérer facilement dans notre construction séquentielle de motifs polypropionates.

Comme la méthylation de Fráter-Seebach^[86] ne permet pas de construire un motif *syn*, nous avons envisagé cette construction en utilisant une méthode de stéréosélection cyclique. En effet, dans la littérature on trouve quelques exemples d'alkylations diastéréosélectives de δ -valérolactones β -hydroxylées, pour lesquelles le groupement alkyle introduit se place en *trans* par rapport à l'hydroxyle^[234,235,236]. En insérant cette méthode d'alkylation entre une réaction de lactonisation et une ouverture de lactone, il est ainsi possible de réaliser formellement la synthèse d'un motif *syn* pour une chaîne polypropionate (Schéma 205).

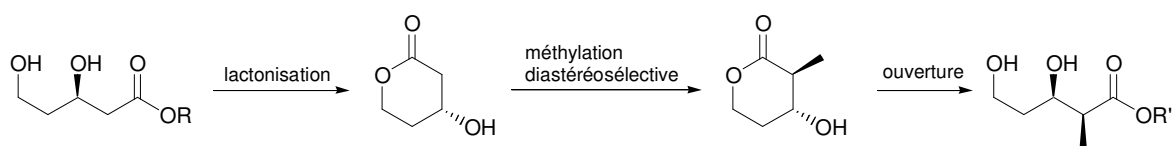


Schéma 205. Principe de synthèse d'un motif *syn* pour une chaîne polypropionate par stéréosélection cyclique.

I.2 SCHEMA RETROSYNTHETIQUE

I.2.1 Principes

A la lumière de l'analyse précédente et de l'étude des synthèses totales rapportées dans la littérature, nous avons envisagé une stratégie de synthèse convergente, mettant en jeu trois fragments correspondants aux trois séquences polypropionates que comporte la molécule (Schéma 203). Ces trois fragments seraient construits de façon analogue à partir de l'Ester de Roche, par élongations successives grâce à des séquences hydrogénation asymétrique/méthylation diastéréosélective (Schéma 206).

[234] M. Fukui, S. Okamoto, T. Sano, T. Nakata, T. Oishi, *Chem. Phar. Bull.* **1990**, 38, 2890-2892.

[235] D. Seebach, H.-K. Chow, R. F. W. Jackson, M. A. Sutter, S. Thaisrivongs, J. Zimmermann, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1281-1308.

[236] J. Tholander, E. M. Carreira, *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84, 613-622.

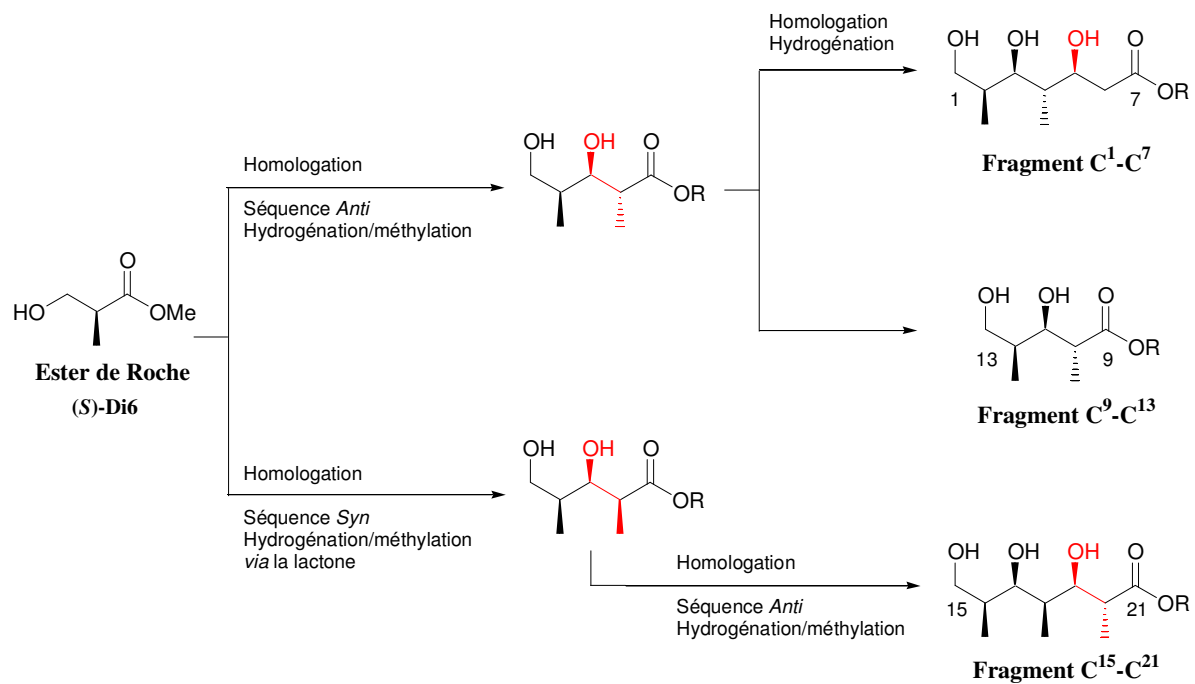


Schéma 206. Principe de la méthode séquentielle envisagée pour la synthèse des motifs polypropionates du (+)-Discodermolide.

Ces fragments seraient ensuite assemblés par des réactions de couplage carbone-carbone en nous inspirant des précédents déjà publiés.

I.2.2 Rétrosynthèse globale

Le (+)-Discodermolide pourrait ainsi être issu d'un couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi^[144,145,146] entre le Fragment C¹-C⁷ et l'iodure vinylique **295** (Schéma 207).

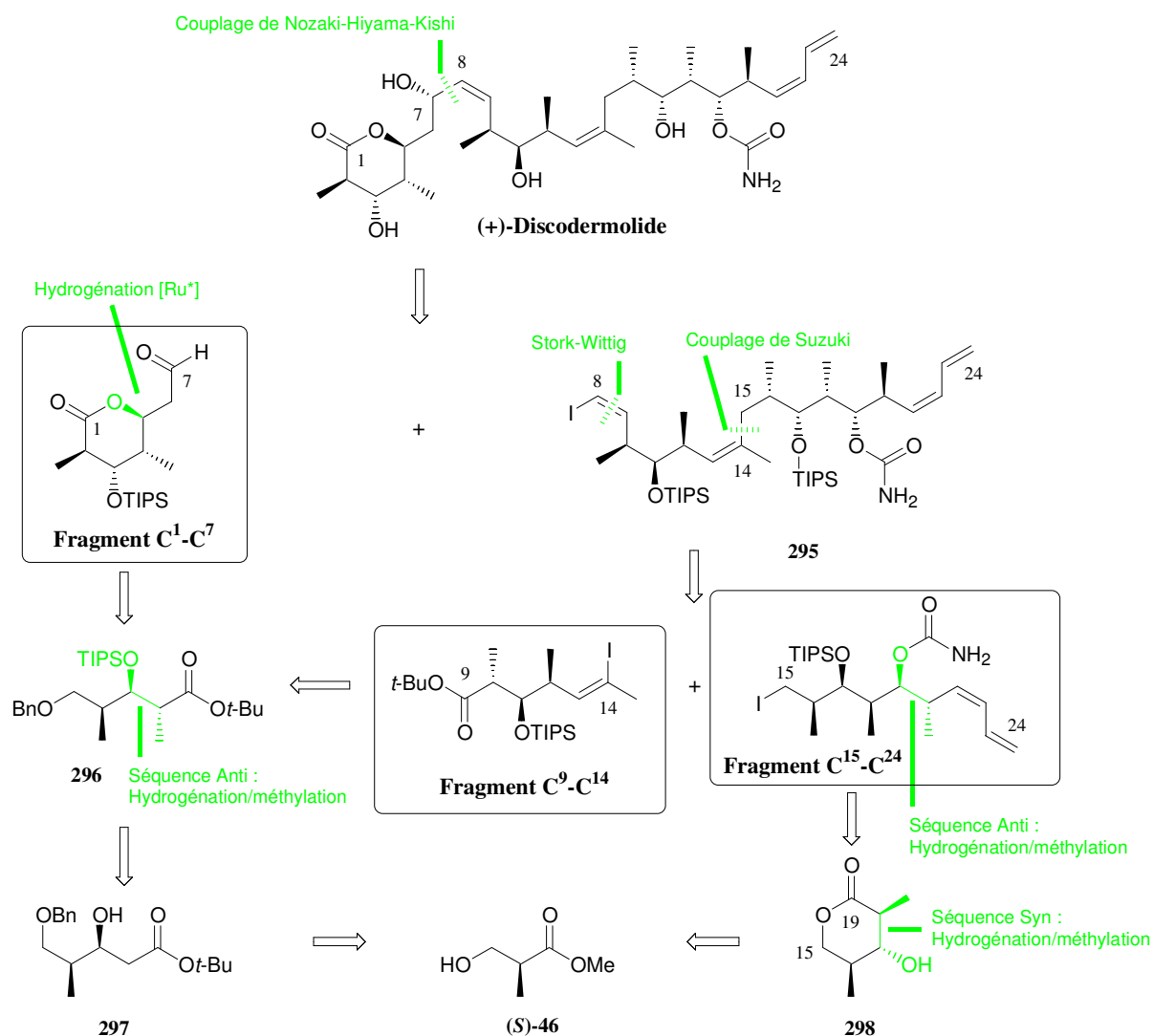


Schéma 207. Rétrosynthèse envisagée pour le (+)-Discodermolide.

Ce dernier proviendrait d'un couplage de Suzuki^[89,237] entre le Fragment C⁹-C¹⁴ et le Fragment C¹⁵-C²⁴, suivi d'une réaction de Stork-Wittig^[151] pour former l'iodure vinylique de stéréochimie Z en position 9. Les deux Fragments C¹-C⁷ et C⁹-C²⁴ pourraient quant à eux être obtenus à partir d'un même fragment élaboré **296**, qui comporterait déjà la stéréotriade méthyle-hydroxyle-méthyle. Celui-ci est, à un groupement protecteur près, l'énantiomère du composé **60**, intermédiaire dans la synthèse du Fragment Nord du Dolabélide A. Il pourrait donc être synthétisé en employant quasiment la même suite réactionnelle que pour **60**, à partir de l'Ester de Roche (**S**)-**46**. Pour ce qui est du Fragment C¹⁵-C²⁴, celui-ci pourrait provenir d'une double séquence hydrogénation asymétrique/méthylation diastéréosélective, à partir de l'Ester de Roche (**S**)-**46** et *via* la lactone **298**, pour introduire consécutivement les 4 autres centres stéréogènes nécessaires (Schéma 207).

[237] Revue : F. Bellina, A. Carpita, R. Rossi, *Synthesis* **2004**, 2419-2440 et références citées.

II. APPROCHE SYNTHETIQUE DU (+)-DISCODERMOLIDE

II.1 SYNTHÈSE DU PRECURSEUR **296** COMMUN AUX FRAGMENTS C¹-C⁷ ET C⁹-C¹⁴

II.1.1 Schéma rétrosynthétique

Pour la synthèse du précurseur **296**, nous avons pensé utiliser la même stratégie de synthèse que pour le Fragment C¹-C⁵ du Dolabélide A, qui possède également une stéréotriade méthyle-hydroxyle-méthyle avec des configurations relatives *syn* entre l'hydroxyle et un méthyle, et *anti* entre l'hydroxyle et l'autre méthyle (Schéma 208).



Schéma 208. Comparaison structurale entre le précurseur **296** visé et le composé **60**, intermédiaire dans la synthèse du Fragment C¹-C⁵ du Dolabélide A.

Ainsi, le composé **296** pourrait être synthétisé à partir du β -cétoester **299** en utilisant notre méthode séquentielle, qui combine hydrogénation asymétrique de la cétone et méthylation diastéréosélective en α de l'ester pour introduire respectivement un hydroxyle et un méthyle en relation *anti* (Schéma 209). Le β -cétoester **299** quant à lui pourrait provenir de l'homologation de l'Ester de Roche (*S*)-**46**.

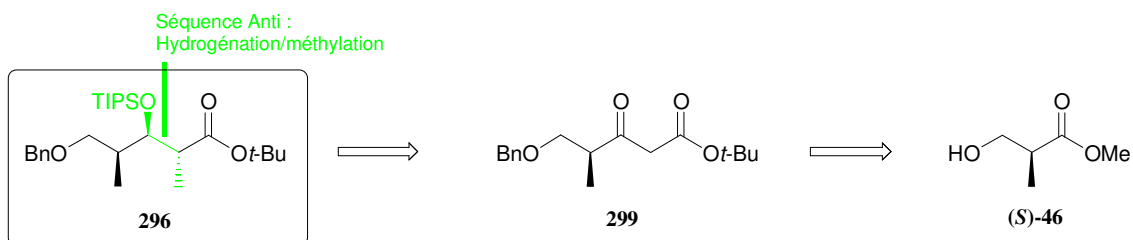


Schéma 209. Rétrosynthèse du précurseur **296** commun aux Fragments C¹-C⁷ et C⁹-C¹⁴ du (+)-Discodermolide.

II.1.2 Synthèse du précurseur **296**

L'ester **300** a tout d'abord été obtenu avec un rendement de 85 % à partir de l'Ester de Roche (*S*)-**46** commercial par protection de la fonction hydroxyle par un groupement benzyle. Nous avons utilisé une méthode décrite pour le substrat (*R*)-**46**^[238], qui fait intervenir le trichloroacétimide de benzyle **301** en présence d'acide triflique (Schéma 55).

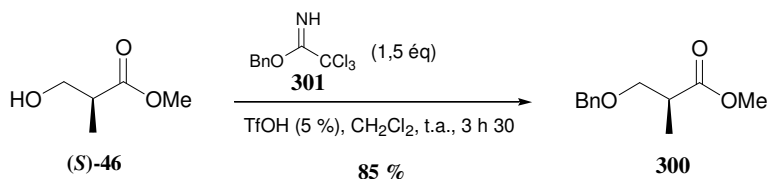


Schéma 210. Protection de l'Ester de Roche (*S*)-**46** sous forme d'éther benzyle.

[238] K.-I. Shimada, T. Morino, A. Masuda, M. Sato, M. Kitagawa, S. Saito, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 569-576.

Le trichloroacétimidate de benzyle a été préalablement préparé par condensation de l'alcool benzylique **302** sur le trichloroacétonitrile avec un rendement de 95 % (Schéma 211)^[239].

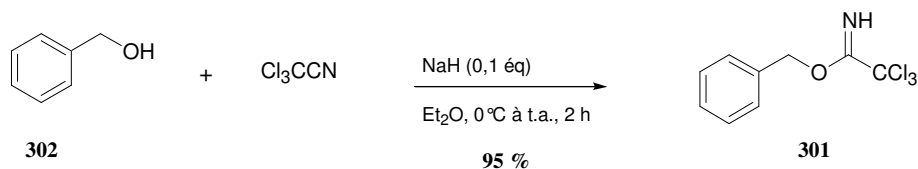


Schéma 211. Préparation du trichloroacétimidate de benzyle **301**.

Une condensation de Claisen^[94,95] entre l'acétate de *tert*-butyle et l'ester **300** nous a ensuite permis de synthétiser avec un rendement de 80 % le β -cétoester **299** (Schéma 212). Le produit de condensation est également accompagné du sous-produit **303**, obtenu avec un rendement de 15 %, résultant de l'addition nucléophile sur le β -cétoester **299** d'un second équivalent d'acétate de *tert*-butyle.

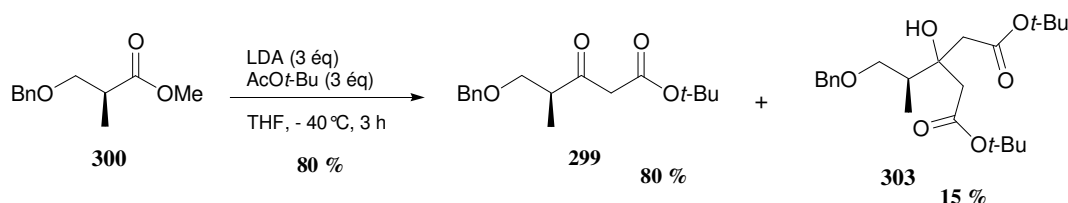


Schéma 212. Condensation de Claisen conduisant au β -cétoester **299**, accompagné du sous-produit **303**.

Nous avons ensuite réalisé l'hydrogénation asymétrique du β -cétoester **299** à l'aide de catalyseurs chiraux du ruthénium engendrés *in situ* selon la méthode décrite précédemment (Schéma 213).

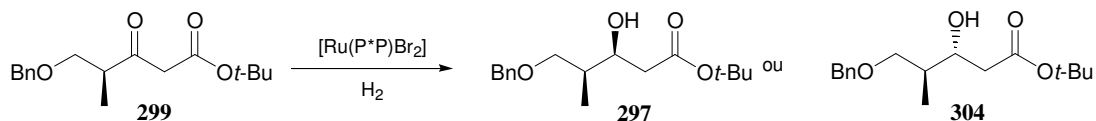


Schéma 213. Hydrogénation asymétrique du β -cétoester **299**. P*P = MeO-BIPHEP de configuration absolue *R* ou *S*.

Pour éviter toute réaction de transestérification, nous avons utilisé une méthode identique à celle employée pour la synthèse des β -hydroxyesters **51** et **52** (Schéma 58 et Tableau 3) avec le mélange *t*-BuOH/MeOH dans un rapport 4/1. Le Tableau 11 résume les conditions testées pour le β -cétoester **299**.

[239] H.-P. Wessel, T. Iversen, D. R. Bundle, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2247-2250.

Tableau 11. Conditions d'hydrogénation pour le β -cétoster **299** avec le catalyseur [Ru(P*P)Br₂]. Le solvant est un mélange *t*-BuOH/MeOH dans un rapport 4/1.

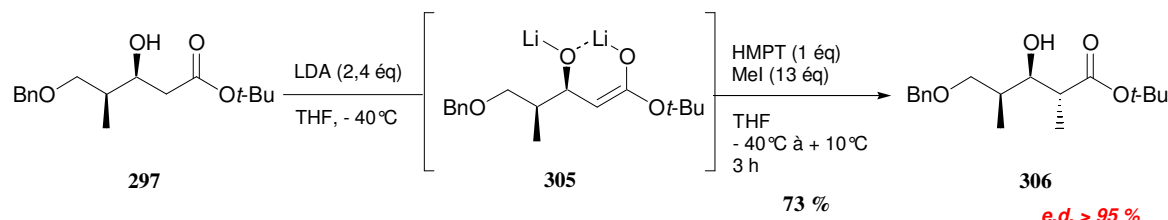
Entrée	% Catalyseur	Ligand (P*P)	P _{H₂} (bar)	T (°C)	Durée (h)	Rendement	e.d. ^[a]
1	1 %	(<i>R</i>)-MeO-BIPHEP	50	50	22	61 %	98 %
2	1 %	(<i>R</i>)-MeO-BIPHEP	72	50	24	81 %	98 %
3	2 %	(<i>R</i>)-MeO-BIPHEP	75	50	24	96 %	99 %
4	2 %	(<i>S</i>)-MeO-BIPHEP	75	50	24	92 %	98 %

[a] Les excès diastéréoisomériques ont été déterminés par HPLC.

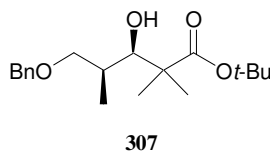
Nous avons dans un premier temps essayé l'hydrogénation du β -cétoster **299** avec 1 % de catalyseur à 50°C sous une pression de dihydrogène de 50 bar pendant une durée de 22 h. Dans ces conditions, l'hydroxyester **297** a été isolé avec un rendement moyen de 61 % et un bon excès diastéréoisomérique de 98 % (Tableau 11, Entrée 1). L'hydrogénation avec une pression de dihydrogène de 72 bar a donné un meilleur rendement de 81 % (e.d. = 98 %) (Entrée 2). Il nous a fallu employer 2 % de catalyseur pour obtenir un bon rendement de 96 % en utilisant le (*R*)-MeO-BIPHEP comme ligand, une température de 50°C et une pression de 75 bar pendant 24 h (Entrée 3). Pour le dosage de l'excès diastéréoisomérique, nous avons également préparé le β -hydroxyester **304**, épimère de **297**, en effectuant l'hydrogénation en présence du ligand (*S*)-MeO-BIPHEP (Entrée 4).

En définitive, les meilleures conditions d'hydrogénation du composé **299** obtenues avec le ligand (*R*)-MeO-BIPHEP nous ont permis d'obtenir le β -hydroxyester **297** avec un très bon rendement (96 %) et un excellent excès diastéréoisomérique de 99 %.

L'ester **306** a ensuite pu être obtenu avec un rendement de 73 % par alkylation diastéréosélective du β -hydroxyester **297** avec l'iodométhane en présence d'HMPT (Schéma 214)^[86,96].

**Schéma 214.** Méthylation diastéréosélective du β -hydroxyester **297**.

Par ailleurs, nous avons également observé la formation très minoritaire du produit dialkylé **307** qui a pu être partiellement séparé du composé **306** par chromatographie éclair (Schéma 215).

**Schéma 215.** Produit dialkylé **307** formé lors de la méthylation de **297**.

La synthèse du précurseur **296** a nécessité à ce stade une dernière étape de protection de la fonction hydroxyle secondaire de **306**. Celle-ci a été protégée sous forme d'éther silylé, avec le triflate de triisopropylsilyle qui permet de protéger **306** en **296** en présence de 2,6-lutidine avec un rendement quantitatif (Schéma 216)^[98,107]. Ici encore, il est nécessaire de travailler à basse température pour éviter la déprotection du groupement benzyle et la protection de l'alcool primaire résultant par le groupement silylé^[100].

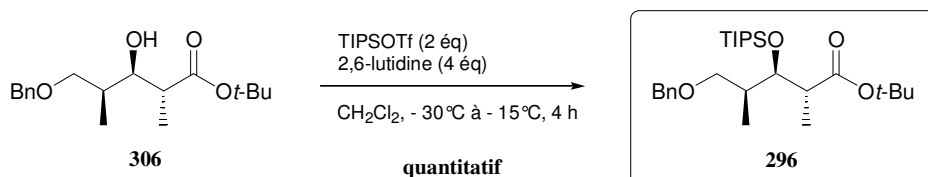


Schéma 216. Protection de la fonction hydroxyle secondaire de **306** sous forme d'éther silylé TIPS.

Nous avons ainsi mis au point une synthèse efficace du précurseur commun aux Fragments C¹-C⁷ et C⁹-C¹⁴ du (+)-Discodermolide en 5 étapes à partir de l'Ester de Roche (S)-**46** avec un rendement global de 48 % (Schéma 217).

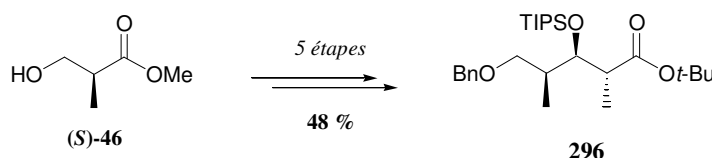


Schéma 217. Synthèse du précurseur commun aux Fragments C¹-C⁷ et C⁹-C¹⁴ du (+)-Discodermolide.

II.2 SYNTHÈSE DU FRAGMENT C¹-C⁷

II.2.1 Schéma rétrosynthétique

Le Fragment C¹-C⁷ pourrait être obtenu par lactonisation du composé **308** suivie de l'oxydation en aldéhyde de l'alcool terminal en C⁷. Ce dernier pourrait provenir de l'hydrogénation asymétrique du β-cétoester **309** pour introduire le centre stéréogène en C⁵ puis la réduction de l'ester en C⁷ et l'oxydation de la fonction hydroxyle en C¹ conduiraient alors au composé **308**. L'homologation du précurseur commun **296** permettrait d'obtenir le β-cétoester **309** (Schéma 218).

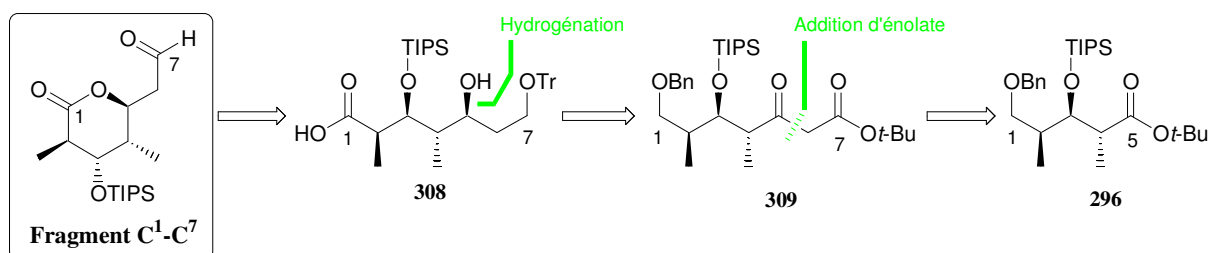
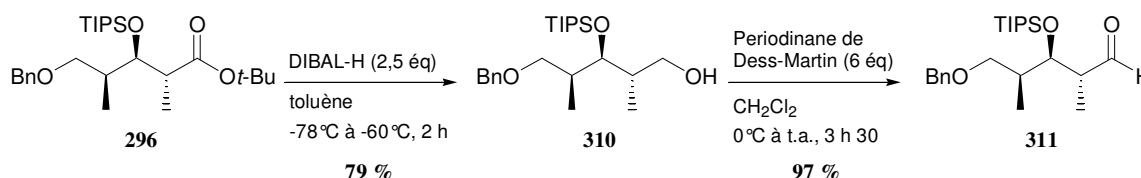


Schéma 218. Stratégie envisagée pour la synthèse du Fragment C¹-C⁷.

II.2.2 Vers la synthèse du Fragment C¹-C⁷

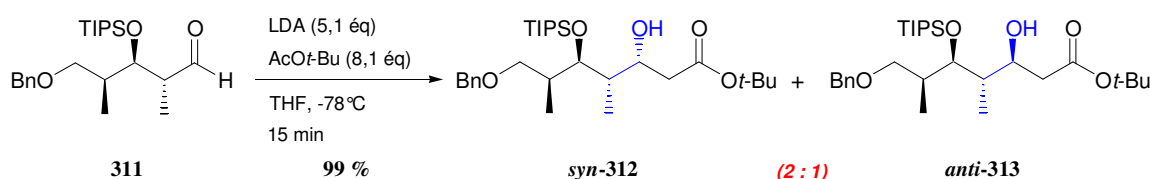
La transformation de **296** en **309** peut se faire formellement en une étape par condensation de Claisen^[94] de l'acétate de *tert*-butyle sur l'ester **296**. Malheureusement, des essais réalisés sur des substrats similaires n'ont pas conduit aux résultats escomptés. En effet, l'ester *tert*-butylique est trop encombré pour permettre l'addition nucléophile de l'anion de l'acétate de *tert*-butyle. Nous avons déjà rencontré ce type de problème lors de la conversion de l'ester **110** en β -cétosphonate **114** pour la synthèse du Fragment Nord du Dolabélide A (Schéma 106 et Schéma 108).

Nous avons alors envisagé la réduction de l'ester **296** en aldéhyde pour permettre l'allongement de la chaîne par addition nucléophile de l'acétate de *tert*-butyle. Contrairement à la réduction de l'ester **110** en aldéhyde **111** réalisée avec le DIBAL-H^[123] (Schéma 106), nous avons observé dans les mêmes conditions la formation de l'alcool **310**, parallèlement à celle de l'aldéhyde **311** désiré et ce, avant que le substrat ne soit entièrement consommé (Schéma 219).

Schéma 219. Synthèse de l'aldéhyde **311**.

Dans ces conditions, pour faciliter la purification des produits, nous avons préféré remonter la température pour obtenir uniquement l'alcool **310** avec un rendement de 79%. L'aldéhyde **311** a ensuite été obtenu par oxydation de la fonction hydroxyle de **310** à l'aide du réactif de Dess-Martin^[105] (Schéma 219).

L'addition de l'anion de l'acétate de *tert*-butyle sur l'aldéhyde **311** conduit quasiment quantitativement au β -hydroxyester désiré sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères **312** et **313** dans un rapport 2 pour 1, déterminé par RMN ¹H (Schéma 220)^[240].

Schéma 220. Addition de l'acétate de *tert*-butyle sur l'aldéhyde **311**.

L'application du modèle de Felkin-Anh pour cette réaction permet de justifier que le produit *syn*-**312** soit obtenu majoritairement par rapport au produit *anti*-**313** (Schéma 221).

[240] D. Meng, P. Bertinato, A. Balog, D.-S. Su, T. Kamenecka, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10073-10092.

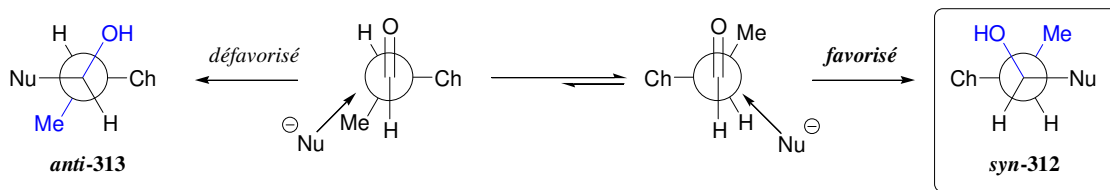


Schéma 221. Modèle de Felkin-Anh pour expliquer le sens de l'addition nucléophile sur l'aldéhyde **311**. Ch = chaîne principale, groupement le plus volumineux.

En effet, l'addition de l'anion de l'acétate de *tert*-butyle a lieu principalement selon l'angle de Burgi-Düinitz sur la face la plus dégagée quand la molécule se trouve dans une conformation telle que le groupement le plus volumineux Ch soit perpendiculaire à la double liaison C=O et l'hydrogène en α de l'aldéhyde soit du côté de l'hydrogène de la fonction aldéhyde.

Le diastéréoisomère majoritaire obtenu de cette façon n'est pas celui requis pour la suite de la synthèse. Par ailleurs, le mélange des deux diastéréoisomères **312** et **313** est relativement difficile à séparer par chromatographie, ce qui nous a conduit à engager le mélange en oxydation pour permettre ensuite de réduire sélectivement la cétone.

Le β -cétoester **309** est ainsi obtenu quantitativement par oxydation du mélange des deux diastéréoisomères **312** et **313** (Schéma 222)^[105].

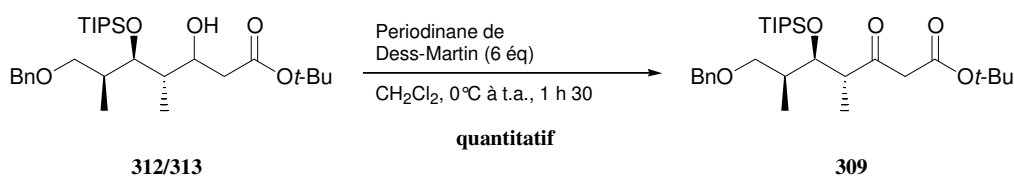


Schéma 222. Formation du β -cétoester **309**.

Dans un premier temps le β -cétoester **309** a été engagé en hydrogénation asymétrique pour conduire au β -hydroxyester **313** correspondant (Schéma 223).

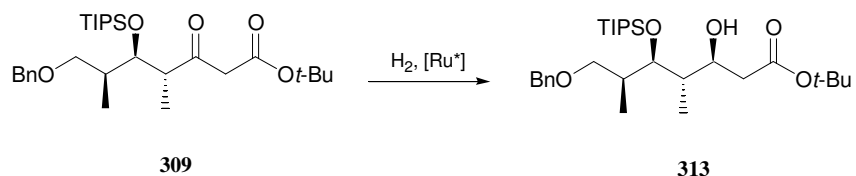


Schéma 223. Hydrogénation asymétrique de **309** par des complexes chiraux du ruthénium.

Les résultats obtenus et les différentes conditions expérimentales testées sont reportés dans le Tableau 12.

Tableau 12. Conditions d'hydrogénation pour le β -cétoester **309**. Le ligand chiral utilisé est le (*R*)-SYNPHOS[®].

Entrée	Catalyseur (2 %)	solvant	T (°C)	P _{H₂} (bar)	Durée (h)	Produits de la réaction ^[a]
1	[Ru(P*P)Br ₂]	MeOH	50	80	4	313 (16%), 309
2	[Ru(P*P)Br ₂]	MeOH	50	80	24	313 , 309 , 314 , 315
3	[Ru(P*P)Br ₂]	<i>t</i> -BuOH/MeOH 4/1	80	80	24	309 , 314 , 315
4	Ikariya-Mashima	<i>t</i> -BuOH/MeOH 4/1	50	80	20	313 (43%), 309 (50%)

316

[a] Les conditions d'hydrogénation n'ayant pu être optimisées, les excès diastéréoisomériques n'ont pas été mesurés pour **313**.

Nous avons tout d'abord réalisé l'hydrogénation asymétrique de **309** à l'aide du catalyseur [Ru(*R*-SYNPHOS)Br₂] préparé *in situ* (2 %), à 50°C, sous une pression de 80 bar, pendant 4 h dans le méthanol. **313** a ainsi été obtenu avec un rendement de 16 % et une conversion incomplète (Tableau 12, Entrée 1).

Pour améliorer la conversion, nous avons travaillé dans les mêmes conditions mais sur une durée plus longue (24 h) (Entrée 2). Nous avons alors obtenu une conversion similaire, mais cela a entraîné l'apparition des sous-produits **314** et **315** correspondant respectivement aux composés **309** et **313** transestérifiés (Schéma 224).

**Schéma 224.** Sous-produits **314** et **315** obtenus lors des essais d'hydrogénation asymétrique de **309**.

Pour tenter de limiter la transestérification des composés **309** et **313**, nous avons travaillé dans les mêmes conditions que précédemment, avec comme solvant le mélange *t*-BuOH/MeOH (4/1) déjà utilisé avec succès pour d'autres hydrogénations asymétriques. Contre toute attente, nous n'avons pas observé le composé **313**, alors que les sous-produits de transestérification **314** et **315** se sont formés dans ces conditions (Entrée 3).

Face à ces résultats décevants, nous avons décidé de changer de catalyseur, et nous avons employé un catalyseur d'Ikariya-Mashima **316**, préparé au laboratoire avec le (*R*)-SYNPHOS[®]. Nous avons déjà vu que ce type de catalyseur est plus doux pour les substrats trop sensibles à l'acidité des catalyseurs engendrés *in situ*. Un essai en présence de 2 % de catalyseur à 50°C sous une pression de dihydrogène de 80 bar pendant une durée de 20 h dans le mélange *t*-BuOH/MeOH (4/1) a fourni le β -hydroxyester **313** avec un rendement de 43 % alors que la conversion n'est pas totale (Entrée 4).

Parallèlement à l'optimisation des conditions d'hydrogénation asymétrique, et pour pouvoir continuer la synthèse du Fragment C¹-C⁷, nous avons réalisé la réduction de **309** à l'aide du borohydrure de sodium, en espérant obtenir un bon degré de diastéréosélectivité en faveur du β -hydroxyester **313**.

En effet, la réduction de **309** par le borohydrure de sodium dans le méthanol nous a permis d'obtenir le β -hydroxyester **313** avec un très bon rendement de 94 % et surtout une excellente diastéréosélectivité en faveur du diastéréoisomère **313** (Schéma 225). L'excès diastéréoisomérique est supérieur à 95 %, l'épimère **312** n'étant pas observé en RMN ¹H.

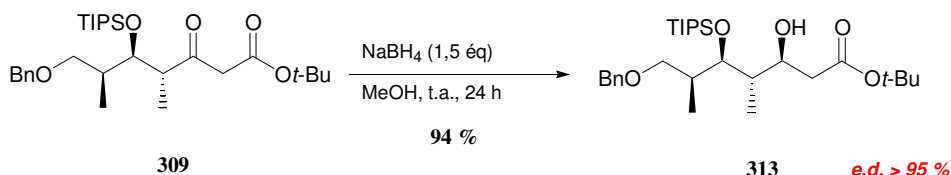


Schéma 225. Réduction diastéréosélective de **309** à l'aide du borohydrure de sodium.

Cette sélectivité peut s'expliquer par un modèle de Felkin-Anh selon lequel l'hydrure attaque la fonction carbonyle préférentiellement selon l'angle de Burgi-Düinitz à l'opposé du groupement le plus volumineux qui se place perpendiculairement à la liaison C=O de telle sorte que les interactions gauches entre méthyle et radical R soient évitées (Schéma 226).

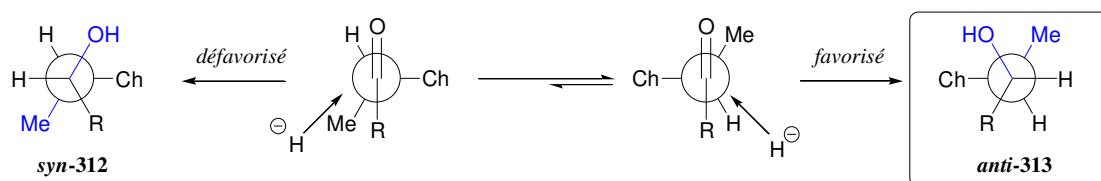


Schéma 226. Modèle de Felkin-Anh permettant de justifier la diastéréosélectivité observée en faveur du diastéréoisomère **313** lors de la réduction de **309**. R = CH₂CO₂*t*-Bu. Ch représente la chaîne principale.

Afin de valider notre approche synthétique du Fragment C¹-C⁷, nous avons continué la synthèse à partir du produit **313** obtenu par réduction au borohydrure de sodium. En effet, la mise au point de conditions pour l'hydrogénation se révélant délicate pour ce substrat, la réduction à l'aide du borohydrure offre une alternative pratique, facile à mettre en œuvre et donnant un très bon résultat en terme de rendement et surtout de diastéréosélectivité.

La fonction hydroxyle de **313** est ensuite protégée sous forme d'acétal par action du chlorure de méthoxyméthyle en présence de diisopropyléthylamine avec un rendement de 81 % (Schéma 227)^[241].

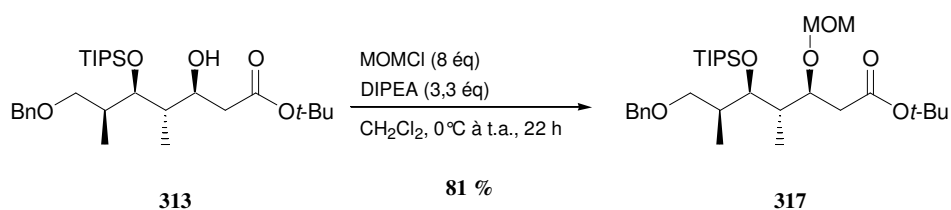


Schéma 227. Protection de l'hydroxyle de **313** par un groupement méthoxyméthyle (MOM).

Enfin, la fonction ester de **317** a été réduite en alcool. Dans un premier temps, l'emploi du DIBAL-H a été privilégié pour éviter toute réaction secondaire sur le substrat **317**^[242]. Cependant, il n'a pas été possible d'obtenir l'alcool **318** avec un rendement supérieur à 61 %, malgré l'emploi d'un large excès de DIBAL-H sur une durée de 24 h avec une remontée en température jusqu'à température ambiante (Schéma 228).

[241] G. Stork, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1275-1276.

[242] E. B. Holson, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3719-3722.

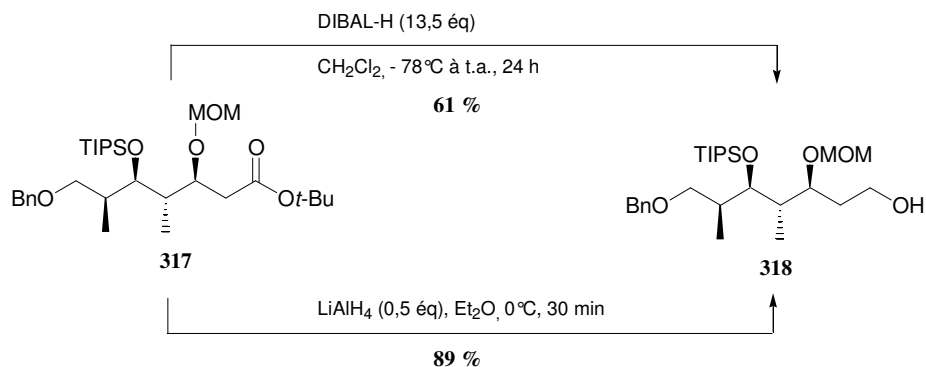


Schéma 228. Synthèse de l'alcool **318** par réduction de l'ester **317**.

Devant ce résultat, nous nous sommes tournés vers un réducteur plus fort, l'hydrure d'aluminium et de lithium, d'emploi plus courant pour réduire un ester en alcool. **317** a ainsi été réduit par LiAlH₄ pour donner l'alcool **318** avec un bon rendement de 89 % (Schéma 228).

II.2.3 Conclusion et perspectives

A ce stade de la synthèse, tous les centres stéréogènes du Fragment C¹-C⁷ ont été introduits avec de très bonnes sélectivités (Schéma 229).

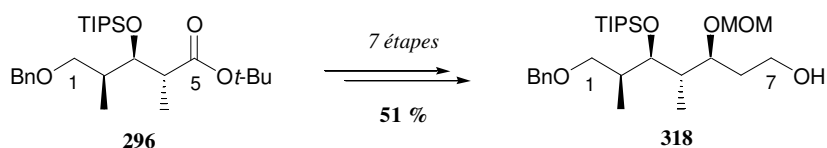


Schéma 229. Synthèse de l'alcool **318** à partir du précurseur commun **296**.

La déprotection de la fonction hydroxyle en C¹, puis son oxydation en acide carboxylique devrait permettre d'accéder au composé **308** qui, après quelques étapes supplémentaires, devrait conduire au Fragment C¹-C⁷ du (+)-Discodermolide (Schéma 230).

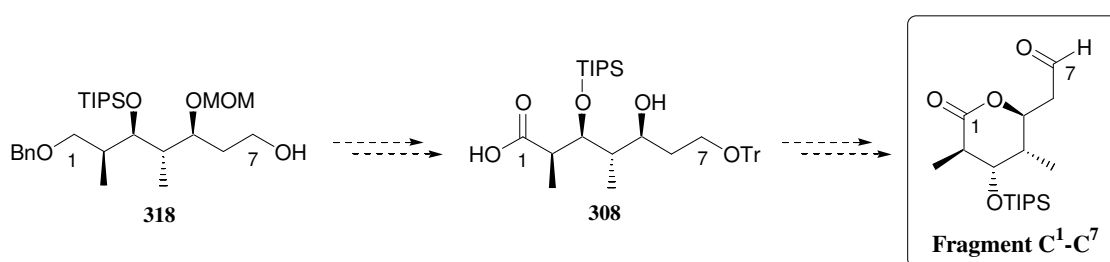


Schéma 230. Perspectives pour la synthèse du Fragment C¹-C⁷ du (+)-Discodermolide.

II.3 SYNTHÈSE DU FRAGMENT C⁹-C¹⁴

II.3.1 Schéma rétrosynthétique

Comme le Fragment C¹-C⁷ précédemment étudié, le Fragment C⁹-C¹⁴ est censé être synthétisé à partir du précurseur **296**. Les trois centres stéréogènes du Fragment C⁹-C¹⁴ étant déjà présents dans **296**, la seule difficulté synthétique restante est la création de la double liaison carbone-carbone de configuration Z.

Ainsi, le Fragment C⁹-C¹⁴ pourrait provenir de l'aldéhyde **319** après une réaction de Zhao-Wittig^[243]. Le composé **319** serait issu de l'intermédiaire commun **296** après déprotection de la fonction benzyle et oxydation de l'alcool terminal ainsi libéré.

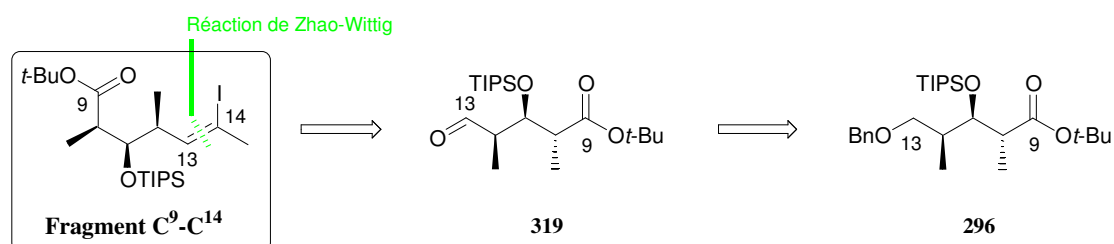


Schéma 231. Rétrosynthèse envisagée pour la synthèse du Fragment C⁹-C¹⁴.

II.3.2 Synthèse de l'aldéhyde **319**

L'aldéhyde **319** a été synthétisé en 2 étapes à partir du précurseur commun **296** avec un rendement de 53 % (Schéma 232).

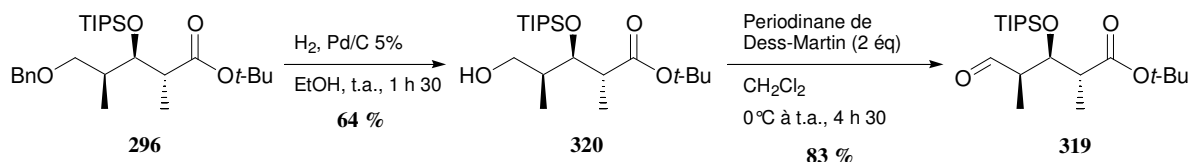


Schéma 232. Synthèse de l'aldéhyde **319** à partir du précurseur commun **296**.

Dans un premier temps, l'alcool **320** a été obtenu avec un rendement de 64 % à partir du précurseur commun **296**, précédemment synthétisé, par hydrogénolyse à l'aide de palladium sur charbon^[101]. Ce faible rendement s'explique par le fait qu'une partie de l'alcool produit a laconisé. La fonction hydroxyle résultante de **320** a alors été oxydée à l'aide du periodinane de Dess-Martin^[105] pour conduire à l'aldéhyde **319** avec un rendement de 83 %.

II.3.3 Synthèse du Fragment C⁹-C¹⁴

La dernière étape dans la synthèse du Fragment C⁹-C¹⁴ est une réaction d'oléfination variante de la réaction de Wittig, et mise au point par l'équipe de Zhao^[243]. Cette méthode, très utile en synthèse totale pour l'introduction de motifs alcènes trisubstitués de configuration Z, a été utilisée, comme nous l'avons vu dans la partie précédente, par Smith, Marshall et le groupe Novartis pour leur synthèse respective du (+)-Discodermolide (Schéma 162 ; Schéma

[243] J. Chen, T. Wang, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2827-2828.

165 ; Schéma 169 ; Schéma 188). Elle permet de transformer un aldéhyde en iodure vinylique trisubstitué de configuration *Z* (Schéma 233) et nous l'avons donc appliquée à l'aldéhyde **319**.

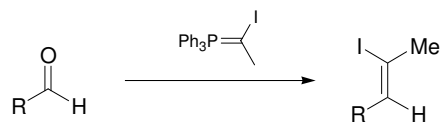


Schéma 233. Principe de la réaction de Zhao-Wittig.

L'ylure de phosphore nécessaire à la réaction de Wittig est produit par déprotonation du sel de phosphonium **322** par l'hexaméthyldisilylamidure de sodium. **322** est lui-même engendré *in situ* à partir du sel de phosphonium **321** par iodation en α du phosphore (Schéma 234).

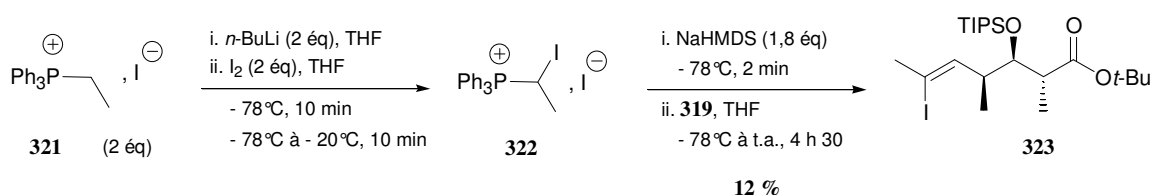


Schéma 234. Synthèse du Fragment C⁹-C¹⁴ **323** par réaction de Zhao-Wittig.

La réaction de l'ylure de phosphore ainsi préparé sur l'aldéhyde **323** permet de synthétiser l'iodure vinylique avec un rendement très modeste de 12 %^[244]. Faute de temps, cette réaction n'a pu être optimisée. Cependant, cette réaction d'oléfination est connue pour être délicate. Les rendements sont systématiquement inférieurs à 50 %, et en routine compris entre 20 et 30 %.

Smith est le premier, pour la synthèse du Discodermolide, à avoir rencontré des problèmes avec cette réaction, et ce dès la première génération en 1995^[187]. Les rendements sont généralement compris entre 40 et 46 %, pour des rapports *Z* : *E* compris entre 8 : 1 et 17 : 1. Smith a également publié une étude plus approfondie des sous-produits engendrés par cette réaction^[245]. Outre le produit **325** issu de la réaction sur l'aldéhyde **324**, les époxydes **326** et **327** ont pu être caractérisés (Schéma 235).

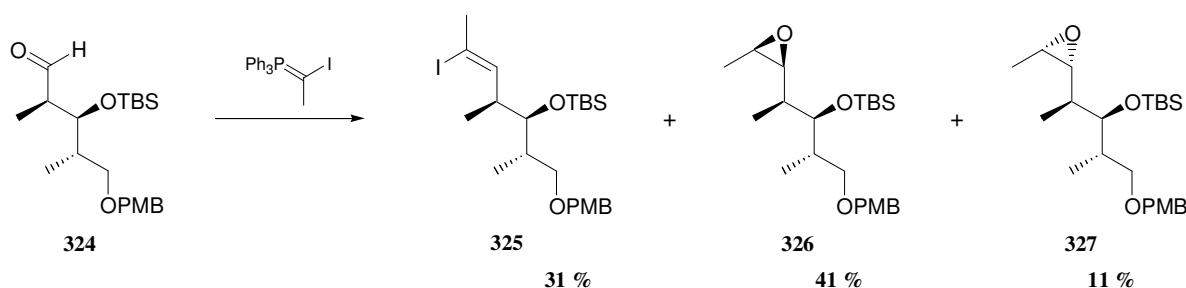


Schéma 235. Produits de la réaction de Zhao-Wittig obtenus par Smith pour la synthèse du (+)-Discodermolide.

[244] La réaction proprement dite n'a pas été testée sur l'aldéhyde **319** mais sur son énantiomère **62** issu de la synthèse du Dolabélide. En effet, nous possédions trop peu de composé **319** au moment des essais de réaction d'oléfination et nous avons donc préféré la mettre au point sur **62** avant de la transposer à **319**. Pour plus de cohérence, les résultats de la partie théorique sont présentés avec **319**, alors que la partie expérimentale présente le protocole exact de la réaction effectuée avec le substrat **62**.

[245] H. Harimoto, M. D. Kaufmann, K. Kobayashi, Y. Qiu, A. B. Smith, *Synlett*, **1998**, 765-767.

Marshall, qui a aussi employé cette réaction pour sa synthèse^[184b] (Schéma 162), n'a pas obtenu de meilleurs résultats. La réaction menée sur l'aldéhyde **328** n'a pas permis d'obtenir le produit désiré **329** avec un rendement supérieur à 40 %, pour des rapports *Z* : *E* compris entre 7 : 3 et 9 : 1 (Schéma 236).

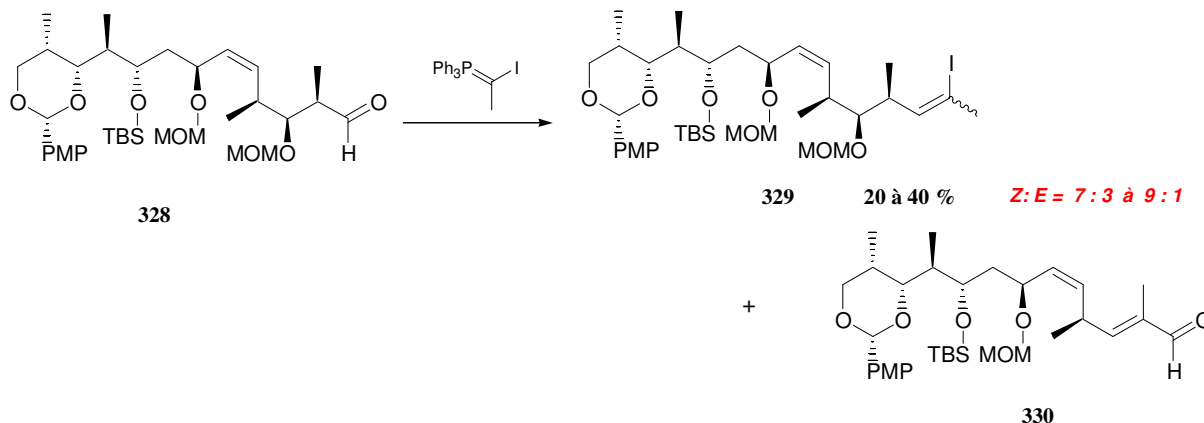


Schéma 236. Produits de la réaction de Zhao-Wittig obtenus par Marshall pour la synthèse du (+)-Discodermolide.

Le principal sous-produit identifié est l'aldéhyde α,β -insaturé **330**, issu de la β -élimination du groupement méthoxyméthoxyle (Schéma 236).

Enfin, Marshall comme Smith ont également observé la formation significative de l'alcène non iodé, issu de la réaction de Wittig entre l'ylure de phosphore non iodé et le substrat, ce qui prouve que le diiode n'est pas entièrement incorporé dans le sel de phosphonium **321** lors de la première étape.

*En résumé de cette partie, nous avons ainsi mis au point la synthèse du Fragment C⁹-C¹⁴, en trois étapes à partir du précurseur commun **296**, avec un rendement de 6 %. Ce mauvais rendement est essentiellement dû à la réaction de Zhao-Wittig qu'il nous reste à optimiser (Schéma 237).*

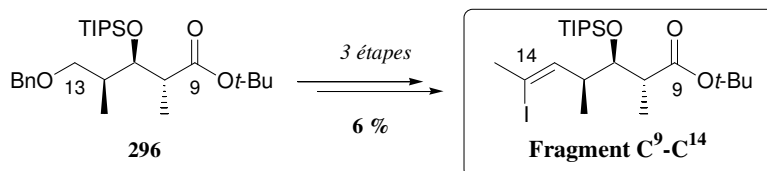


Schéma 237. Synthèse du Fragment C⁹-C¹⁴ du (+)-Discodermolide.

II.4 SYNTHÈSE DU FRAGMENT C¹⁵-C²⁴

II.4.1 Schéma rétrosynthétique

Le Fragment C¹⁵-C²⁴ du (+)-Discodermolide constitue, avec ses 5 centres stéréogènes contigus, le défi le plus important que nous aurons à résoudre pour la synthèse des motifs polypropionates du (+)-Discodermolide. En effet, en utilisant la même stratégie que pour les Fragments C¹-C⁷ et C⁹-C¹⁴, nous devons introduire successivement, à partir de l'Ester de Roche, deux motifs hydroxyle-méthyle, le premier de configuration *syn*, le second de configuration *anti*.

Ainsi, le Fragment C¹⁵-C²⁴ pourrait être obtenu à partir du composé **331** par une réaction d'allylation de Nozaki-Hiyama^[146,246], suivie d'une élimination de Peterson^[247] pour construire le motif diène terminal. **331** pourrait, quant à lui, être issu du β-cétoester **332** après une séquence hydrogénation asymétrique/méthylation diastéréosélective (Schéma 238).

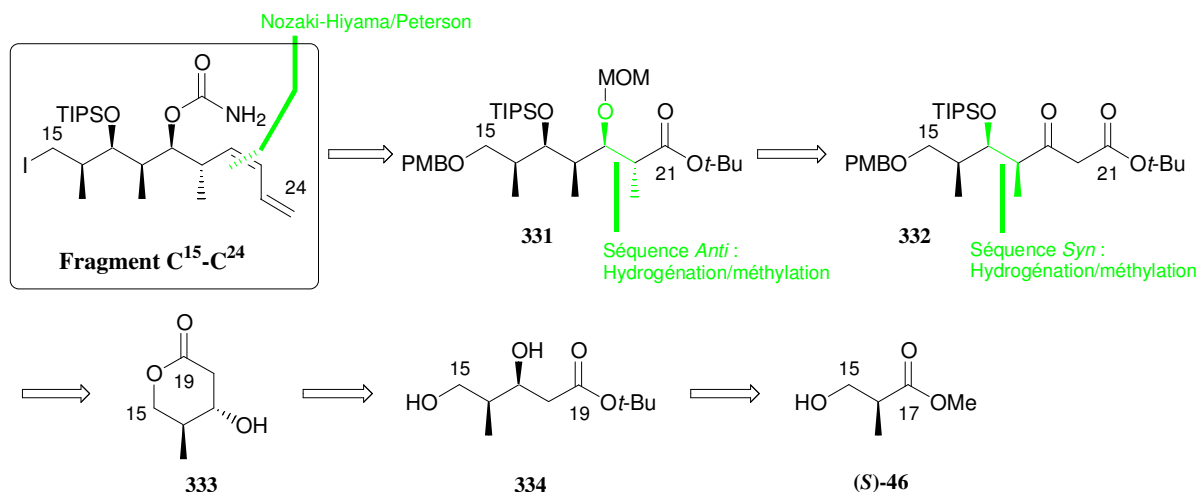


Schéma 238. Rétrosynthèse envisagée pour la synthèse du Fragment C¹⁵-C²⁴.

315 pourrait être obtenu à partir de la lactone **333**, après méthylation diastéréosélective, ouverture et homologation en β-cétoester. Le composé **333** proviendrait de la lactonisation du β-hydroxyester **334**, lui-même issu de l'Ester de Roche (*S*)-**46**, après homologation en β-cétoester et hydrogénation asymétrique (Schéma 238).

II.4.2 Synthèse de la lactone **333** – Approche benzyloxy

Dans un premier temps, nous avons réalisé la synthèse du β-hydroxyester **334** en déprotégeant le composé **297**, intermédiaire dans la synthèse du précurseur **296** commun aux Fragments C¹-C⁷ et C⁹-C¹⁴ (Schéma 239).

[246] Y. Okude, S. Hirano, T. Hiyama, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179-3181.

[247] Revues : (a) D. J. Ager, *Org. React.* **1990**, *42*, 1-223. (b) L. F. van Staden, D. Gravestock, D. J. Ager *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 195-200.

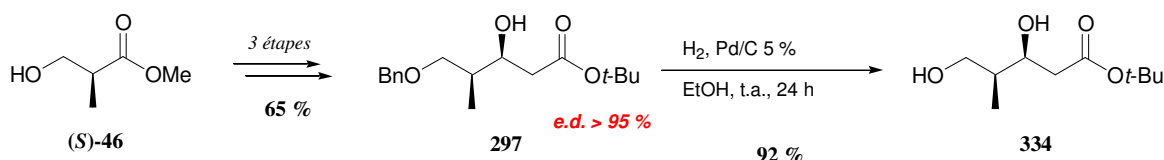


Schéma 239. Synthèse du composé **334** à partir de l'Ester de Roche (S)-**46**, via le β-hydroxyester **297**.

En effet, l'hydrogénolyse de l'hydroxyester **297** en présence de palladium sur charbon^[101] dans l'éthanol a conduit au β,δ-dihydroxyester **334** avec un rendement de 92 % (Schéma 239).

La lactonisation de **334**, en présence de *p*-toluènesulfonate de pyridinium (PPTS) au reflux du THF, conduit alors à la lactone **333**^[102] avec un rendement de 96 % et un très bon excès diastéréoisomérique supérieur à 95 %, déterminé par RMN ¹H, l'autre épimère n'étant pas observé (Schéma 240).

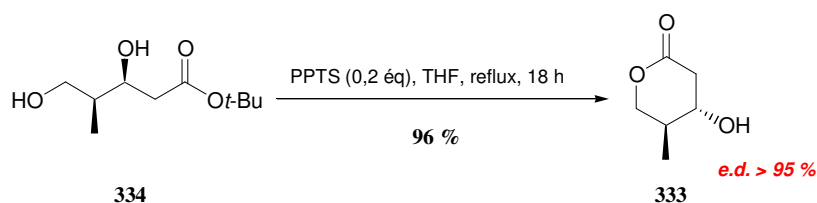


Schéma 240. Synthèse de la lactone **333** à partir du β,δ-dihydroxyester **334**.

L'excès diastéréoisomérique du β-hydroxyester **334** est ainsi conservé.

II.4.3 Synthèse de la lactone **333** – Approche directe

La voie de synthèse précédente, bien qu'elle reprenne trois étapes déjà développées pour la synthèse du précurseur commun **296**, présente toutefois le désavantage d'imposer, lors de la synthèse du β,δ-dihydroxyester **334**, la séquence protection-déprotection de la fonction hydroxyle primaire de (S)-**46** (Schéma 239). Une approche plus directe consisterait à réaliser l'homologation directe de (S)-**46** en β-cétoester, suivie de son hydrogénation asymétrique, ce qui nous permettrait d'économiser deux étapes (Schéma 241).

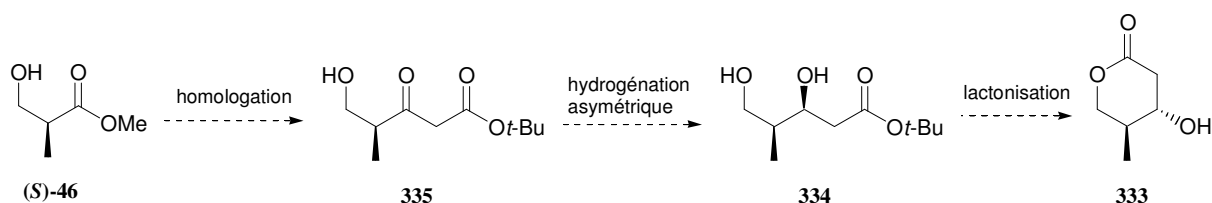


Schéma 241. Principe d'une synthèse directe de la lactone **333**.

Ainsi, une condensation de Claisen^[94,115] entre l'acétate de *tert*-butyle et l'Ester de Roche (S)-**46** nous a permis de synthétiser avec un rendement de 92 % le β-cétoester **335** (Schéma 242).

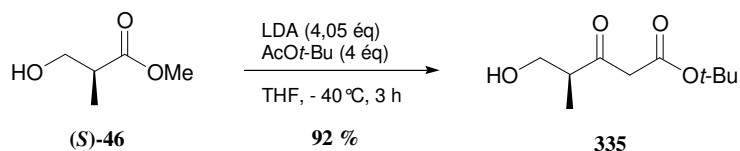


Schéma 242. Synthèse du β -cétoester **335** par condensation de Claisen sur l'ester de Roche (*S*)-**46**.

Pour l'étape d'hydrogénation asymétrique qui suit, nous avons de nouveau été confrontés au problème d'un substrat substitué par deux groupements pouvant chélater le catalyseur métallique, comme le δ -hydroxy- β -cétoester **71** rencontré lors de la synthèse du Fragment C⁶-C¹⁴ du Dolabélide A. Nous n'avons pas pu, alors, trouver de conditions d'hydrogénation asymétrique pouvant concurrencer en termes de diastéréosélectivité les méthodes de réduction diasétersélective employant des hydrures de bore (Schéma 85).

Dans le cas qui nous intéresse maintenant, nous avons donc envisagé, avant toute expérience d'hydrogénation asymétrique, la réduction diastéréosélective de **335** par le borohydrure de sodium. Le β -hydroxyester **334** est obtenu dans ces conditions avec un rendement correct de 76 %, mais l'excès diastéréoisomérique est très mauvais, autour de 10 %, et qui plus est en faveur du diastéréoisomère *anti*-**334** non désiré (Schéma 243).

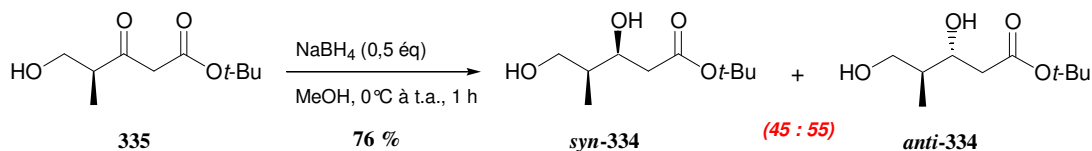


Schéma 243. Réduction du β -cétoester **335** par le borohydrure de sodium.

Un modèle de Felkin-Anh permet de prévoir en effet un excès diastéréoisomérique en faveur du diastéréoisomère *anti*-**334** (Schéma 244).

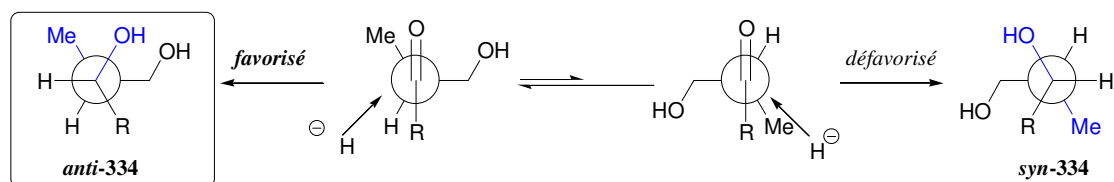


Schéma 244. Modèle de Felkin-Anh permettant de justifier la diastéréosélectivité observée en faveur du diastéréoisomère *anti*-**334** lors de la réduction du β -cétoester **335**. R = CH₂CO₂*t*-Bu.

L'addition de l'hydrure se fait sur la face de la cétone à l'opposé du groupement hydroxyméthyle le plus encombrant et placé perpendiculairement au carbonyle de façon à minimiser les interactions gauches entre le méthyle et la chaîne R. En outre, il n'est pas surprenant que l'excès diastéréoisomérique soit quasiment nul. En effet, nous avons considéré comme groupement le plus volumineux le groupement hydroxyméthyle qui n'est pas tellement plus volumineux que le méthyle.

Etant donné ces résultats, nous nous sommes donc tournés vers l'hydrogénation asymétrique de **335** à l'aide de complexes chiraux du ruthénium. Des études menées par l'équipe de Saburi ont montré que l'hydrogénation de δ -hydroxy- β -cétoesters réalisée à des températures supérieures à 50 °C conduit à la lactonisation partielle du produit de la

réaction^[119]. Pour cette raison, nous avons décidé d'engager directement les produits d'hydrogénation asymétrique de **335** en lactonisation, sans purification intermédiaire, après avoir vérifié que la conversion était totale (Schéma 245).

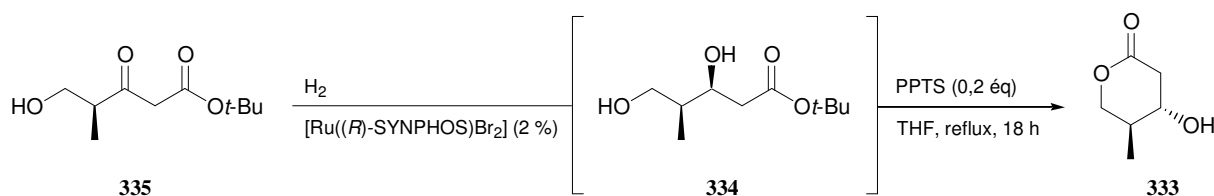


Schéma 245. Préparation de la lactone **333** par hydrogénation asymétrique de **335** et lactonisation « en un seul pot ».

Pour choisir les conditions d'hydrogénation du β-cétoester **335**, nous nous sommes inspirés des résultats obtenus par Noyori sur l'hydrogénation asymétrique des γ-chloro-β-cétoesters (Schéma 246)^[248].

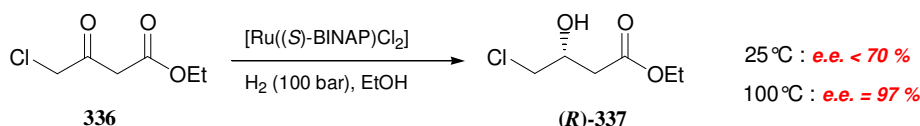


Schéma 246. Hydrogénation asymétrique du 4-chloro-3-oxobutanoate d'éthyle à l'aide du catalyseur de Noyori.

L'existence de deux modes de chélation du métal, entre la cétone et l'ester (**A**) ou entre la cétone et le chlore (**B**), entraîne la formation de deux états de transitions diastéréoisomères conduisant à deux énantiomères (**R**)-**337** et (**S**)-**337** respectivement selon la règle des quadrants (Schéma 247).

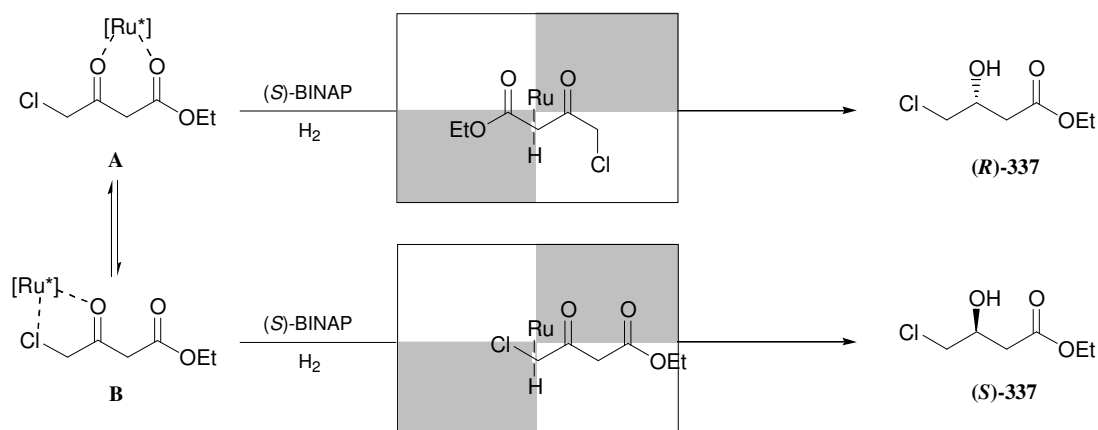


Schéma 247. Justification de l'énantioselectivité observée pour la synthèse des γ-chloro-β-cétoesters par la règle des quadrants.

De ce fait, la réaction réalisée à 25°C conduit à un excès énantiomérique pour (**R**)-**337** inférieur à 70 % à cause de la compétition entre les deux modes de chélation. Par contre le chauffage à 100°C inhibe le mode de complexation avec le chlore (**B**) et conduit à un excellent excès énantiomérique de 97 % pour (**R**)-**337**.

[248] M. Kitamura, T. Okhuma, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1555-1556.

A la lumière de ces résultats, nous avons donc tout d'abord essayé d'hydrogéner le β -cétoester **335** à 100°C en présence de 2 % de catalyseur [Ru((*R*)-SYNPHOS[®])Br₂] et sous une pression en dihydrogène de 4 bar. La lactone **333** est alors obtenue avec un rendement de 77 % et un excès diastéréoisomérique moyen de 81 % (Tableau 13, Entrée 1).

Tableau 13. Conditions d'hydrogénation du β -cétoester **335** pour la préparation de la lactone **333**. Le catalyseur est [Ru((*R*)-SYNPHOS[®])Br₂]. Le solvant est le méthanol.

Entrée	% Catalyseur	T (°C)	P _{H₂} (bar)	Durée (h)	Rendement ^[a,b]	e.d. ^[c]
1	2%	100	4	24	77 %	81 %
2	2%	100	50	24	54 %	24 %
3	2%	100	100	24	55 %	10 %
4	2%	25	4	24	80 %	91 %
5	2%	25	50	24	81 %	92 %
6	1%	25	50	24	80 %	90 %

[a] Les conversions sont totales d'après l'analyse des spectres RMN ¹H du brut réactionnel.

[b] Le rendement est donné sur les deux étapes d'hydrogénation asymétrique et de lactonisation.

[c] Les excès diastéréoisomériques ont été déterminés par RMN ¹H sur la lactone **333**, par comparaison avec les données RMN ¹H du mélange pseudo-racémique obtenu après lactonisation du mélange d'épimères des β -hydroxyesters *syn*-**334** et *anti*-**334** issus de la réduction de **335** par le borohydrure de sodium (Schéma 243).

A notre grande surprise, lorsque l'on augmente la pression à 50 bar, puis 100 bar, les rendements sont moins bons et surtout l'excès diastéréoisomérique chute considérablement (Entrées 2 et 3).

Nous avons alors décidé de travailler à plus basse température. Nous avons donc réalisé l'hydrogénation de **335** avec 2 % de catalyseur à 25°C et sous une pression d'hydrogène de 4 bar pendant une durée de 24 h. La lactone **333** est alors isolée avec un rendement de 80 % et un très bon excès diastéréoisomérique de 91% (Entrée 4). Lorsque l'on augmente la pression à 50 bar, le rendement ainsi que l'excès diastéréoisomérique restent aussi bons (Entrée 5).

Dans les mêmes conditions, en utilisant 1 % de catalyseur, des résultats comparables en termes de rendement (80 %) et de diastéréosélectivité (90 %) sont obtenus (Entrée 6).

En définitive, les meilleurs excès diastéréoisomériques (de l'ordre de 90 %) ont pu être obtenus à température ambiante pour des pressions comprises entre 4 et 50 bar en dihydrogène. La température semble donc être un facteur critique pour l'hydrogénation de **335**, et l'évolution des excès diastéréoisomériques semble aller en sens inverse par rapport à celle des excès énantiomériques obtenus par Noyori pour les γ -chloro- β -cétoesters. Pour ces derniers, les résultats obtenus peuvent s'expliquer en remarquant que la complexation par le chlore met en jeu un cycle à 5 chaînons avec le ruthénium, alors que la complexation par l'ester met en jeu un cycle à 6 chaînons (Schéma 247). En effet, à haute température, l'équilibre est déplacé du complexe **B** (cycle à 5) vers le complexe **A** (cycle à 6) plus stable et conduisant au β -cétoester **337** désiré (Schéma 246).

Pour le β -cétoester **335**, les deux modes de chélation entraînent aussi la formation de deux diastéréoisomères *syn*-**334** et *anti*-**334** respectivement selon la règle des quadrants (Schéma 248).

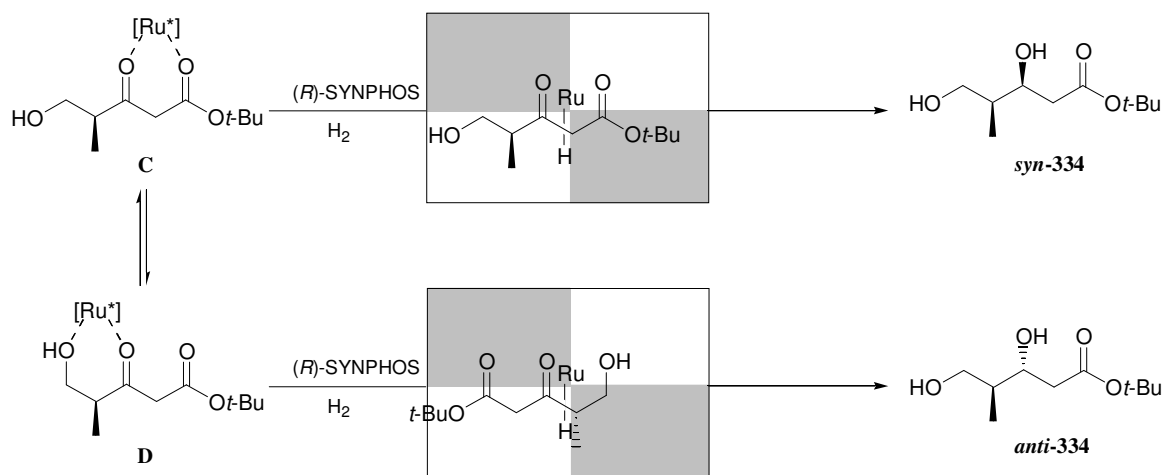


Schéma 248. Hydrogénation asymétrique de **335** : prévision du sens de la diastéréosélectivité à l'aide de la règle des quadrants.

Ici, les deux complexes intermédiaires **C** et **D** mettent tous les deux en jeu un cycle à six chaînons avec le ruthénium. Or, d'après les résultats expérimentaux, la température influe sur l'équilibre entre les deux complexes **C** et **D**. Comme leur différence de stabilité ne repose pas sur des critères géométriques de taille de cycle, il faut peut-être chercher une explication plus fine au niveau de la richesse électronique du centre métallique. Si à haute température, les deux modes de chélation sont équivalents, en témoignent les excès diastéréoisomériques tendant vers 0, à plus basse température, le métal préfère manifestement se complexer à l'ester plutôt qu'à l'alcool.

II.4.4 Méthylation diastéréosélective de la lactone **333**

Les résultats satisfaisants obtenus pour la synthèse de la lactone **333** nous ont permis de continuer la synthèse du Fragment C¹⁵-C²⁴ du (+)-Discodermolide et d'aborder une des étapes essentielles de cette synthèse : la méthylation diastéréosélective. De la réussite de cette étape dépend la validation de notre approche synthétique.

Ainsi, la méthylation diastéréosélective^[234] de **333**, par l'iodométhane en présence d'HMPT permet de synthétiser la lactone α -méthylée **298** avec un excès diastéréoisomérique supérieur à 95 %, déterminé par RMN ¹H, l'autre diastéréoisomère n'étant pas observé (Schéma 249).

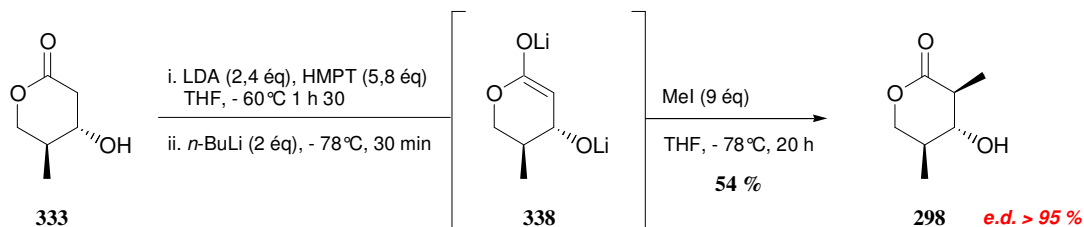


Schéma 249. Méthylation diastéréosélective de la lactone **333**.

L'excellente diastéréosélectivité observée peut s'expliquer par la formation de l'énolate intermédiaire **338**. Cet intermédiaire existe très majoritairement en équilibre sous deux conformations demi-chaises **338a** et **338b** (Schéma 250). Quatre approches correspondant à une attaque axiale sont envisageables, deux par conformation demi-chaise et par face de l'énolate. Les approches I et II sont défavorisées par l'interaction entre l'électrophile et l'alcoolate en β . L'approche III est quant à elle défavorisée car elle conduit, après attaque axiale de l'électrophile, à une conformation croisée très haute en énergie contrairement à la conformation chaise à laquelle l'approche IV conduit et qui correspond au diastéréoisomère **298** désiré (Schéma 250).

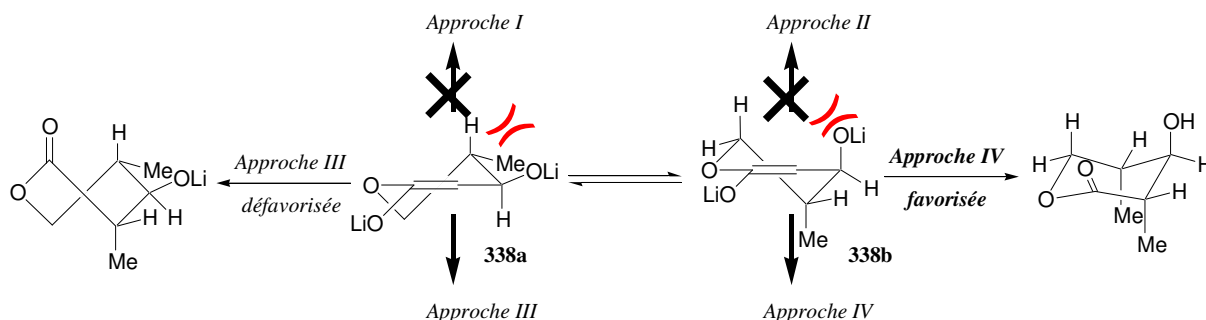


Schéma 250. Justification de la stéréosélectivité observée pour la méthylation diastéréosélective de la lactone **333**.

II.4.5 Suite de la synthèse du Fragment C¹⁵-C²⁴

L'étape suivante de la synthèse du Fragment C¹⁵-C⁺ du (+)-Discodermolide est l'ouverture de la lactone **298** obtenue ci-dessous, par l'anion de l'acétate de *tert*-butyle. Avant cela, nous avons envisagé de protéger la fonction hydroxyle libre sous la forme d'un éther silylé.

Nous avons tout d'abord utilisé le triflate de triisopropylsilyle en présence de 2,6-lutidine (Schéma 251)^[98,99]. Dans ces conditions, seul le produit de β -élimination **339** a été obtenu avec un rendement de 71 %. Aucune trace du produit de protection **340** n'a pu être observée.

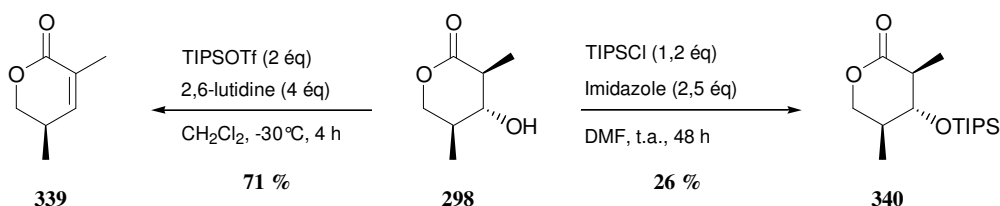


Schéma 251. Essais de protection de la lactone **333** sous forme d'éther silylé.

Face à ce résultat, nous avons décidé de travailler dans d'autres conditions, en employant le chlorure de triisopropylsilyle en présence d'imidazole dans le DMF^[249]. Cependant, le produit protégé **340** n'a pas pu être obtenu avec un rendement supérieur à 26 %, le reste étant essentiellement du produit d'élimination **339** (Schéma 251).

[249] R. F. Cunico, L. Bedell, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4797-4798.

II.4.6 Nouvelle approche du Fragment C¹⁵-C²⁴

N'ayant pas pu mettre au point des conditions efficaces pour la protection de la lactone **298**, nous avons revu notre stratégie en termes de groupements protecteurs pour la synthèse du Fragment C¹⁵-C²⁴ de façon à éviter ce problème (Schéma 252).

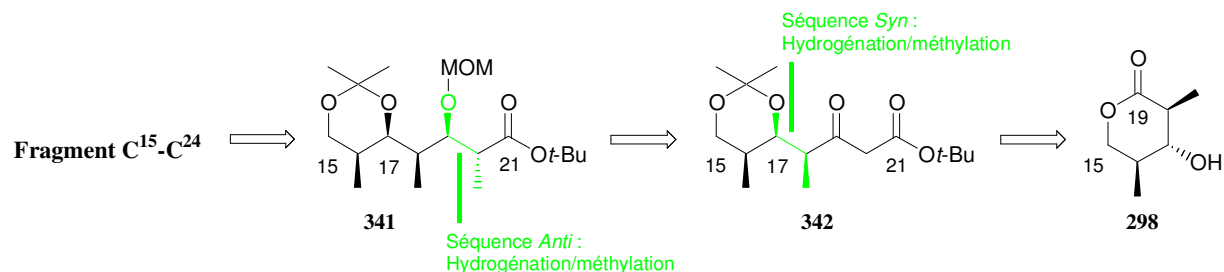


Schéma 252. Nouvelle approche synthétique pour le Fragment C¹⁵-C²⁴ du (+)-Discodermolide.

Ainsi, le Fragment C¹⁵-C²⁴ serait issu du composé **341** pour lequel les fonctions hydroxyles en positions 15 et 17 seraient protégées sous forme d'acétone. **341** pourrait, quant à lui, provenir du β-cétoester **342** après une séquence hydrogénation asymétrique/méthylation diastéréosélective. Ce dernier pourrait être enfin préparé à partir de la lactone **298**, après ouverture de cette dernière et homologation en β-cétoester (Schéma 252).

Nous avons dans un premier temps envisagé l'homologation directe de la lactone **298** par addition de l'anion de l'acétate de *tert*-butyle à -78°C (Schéma 253)^[128,129].

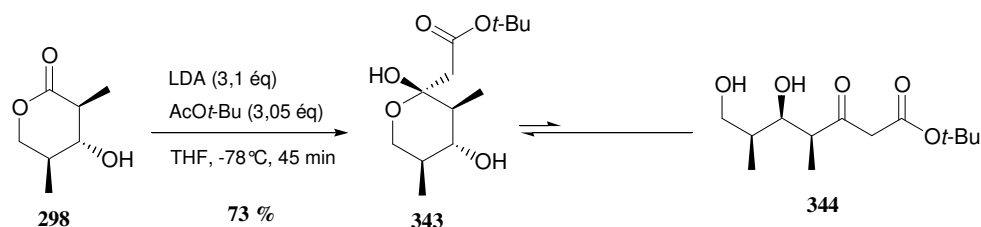


Schéma 253. Ouverture de la lactone **298** par homologation en β-cétoester.

Ce genre d'addition conduit généralement à un mélange entre la forme fermée hémiacétal et la forme ouverte β-cétoester dans des proportions variant entre 9 : 1 et 3 : 7^[129]. Dans notre cas, le produit d'addition a été obtenu avec un rendement de 73 % sous la forme exclusive de l'hémiacétal **343**, aucune trace de la forme ouverte **344** n'a été observée (Schéma 253).

L'absence de **344** dans le produit de la réaction peut s'expliquer par l'extrême stabilité de l'hémiacétal **343** obtenu. En effet, celui-ci peut adopter une conformation pour laquelle quatre substituants sont placés en position équatoriale. De plus, dans cette conformation, le groupement hydroxyle anomérique se trouve en position axiale permettant une stabilisation supplémentaire de cette conformation par effet anomère (Schéma 254).

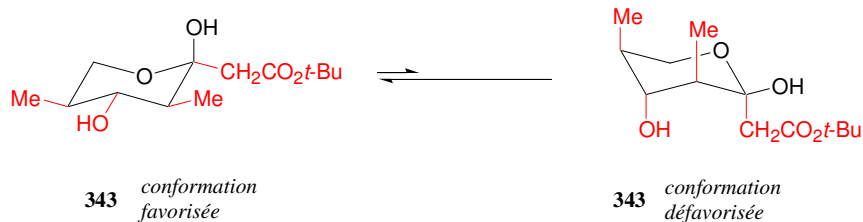


Schéma 254. Équilibre conformationnel pour **343** largement déplacé.

Une autre approche pour l'ouverture de la lactone **298** a alors été étudiée. Celle-ci a été mise en présence de méthanolate de sodium dans le méthanol pour conduire au β,δ -hydroxyester **345** (Schéma 255)^[250,251].

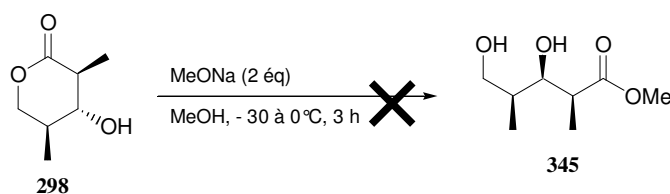


Schéma 255. Ouverture de la lactone **298** par le méthanolate de sodium.

Cette méthode donne en général de bons résultats pour la δ -valérolactone car il est alors possible de travailler au reflux du méthanol. Pour des δ -valérolactones polysubstituées, il est par contre nécessaire de travailler à plus basse température. Dans ces conditions, les rendements sont en général moins bons, tournant autour de 60 %^[251]. Pour la lactone **298**, il n'a jamais été possible d'isoler le produit d'ouverture **345**. La conversion n'est pas totale et de nombreux produits de dégradation sont obtenus (Schéma 255).

Pour empêcher le produit d'ouverture de se refermer et de donner à nouveau la lactone **298**, il est possible de protéger la fonction hydroxyle en position δ . Nous avons trouvé dans la littérature deux méthodes combinant ouverture et protection employées sur des substrats proches du notre.

La première met en jeu l'ouverture de la lactone par formation d'un amide de Weinreb suivi immédiatement de la protection du diol obtenu sous forme d'acétonide^[252]. Ainsi, le traitement de la lactone **298** dans les conditions de Weinreb^[253] par la *N,O*-diméthylhydroxylamine en présence de triméthylaluminium conduit intermédiairement à l'amide **346** qui est engagé sans purification préalable dans la réaction de protection du diol 1,3 en présence de 2,2-diméthoxypropane et d'acide *p*-toluènesulfonique pour donner l'acétonide **347** (Schéma 256).

[250] B. A. Marples, C. G. Saint, J. R. Traynor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 567-574.

[251] J. Liu, C. H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1404-1407.

[252] Y. Guindon, L. Murtagh, V. Caron, S. R. Landry, G. Jung, M. Bencheqroun, A.-M. Faucher, B. Guérin, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5427-5437.

[253] S. M. Weinreb, A. Basha, M. Lipton, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4171-4172.

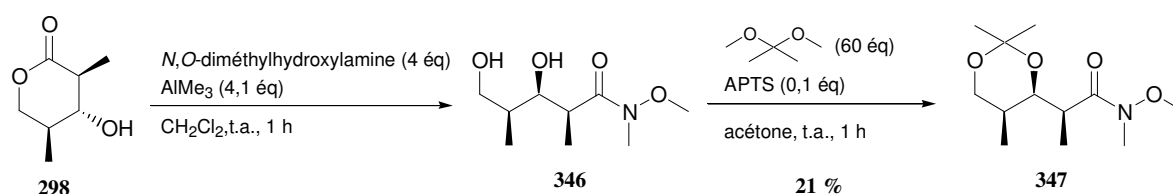


Schéma 256. Ouverture de la lactone **298** pour former un amide de Weinreb.

Le rendement de 21 % sur les deux étapes n'a pas pu être optimisé, car l'amide **346** a tendance à se cycliser pour redonner la lactone **298** et d'autre part il se forme des produits de dégradation (Schéma 256).

L'autre méthode combinant ouverture et protection que nous avons trouvée permet de réaliser « en un seul pot » les deux étapes, évitant du coup le traitement intermédiaire du produit d'ouverture et donc sa tendance à cycliser observée jusqu'à présent^[254]. Cette méthode repose sur l'ouverture de la lactone par le 2,2-diméthoxypropane en milieu acide suivie de la protection *in situ* du diol 1,3 obtenu sous forme d'acétonide. La lactone **298** est donc ouverte et protégée simultanément en présence de 2,2-diméthoxypropane et par catalyse acide (APTS) pour conduire à l'acétonide **348** avec un rendement correct de 59 % (Schéma 257).

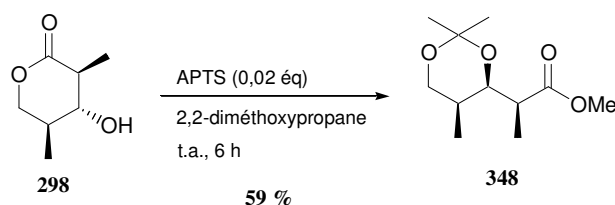


Schéma 257. Séquence « en un seul pot » : ouverture/protection sous forme d'acétonide.

II.4.7 Conclusion et perspectives

A ce stade de la synthèse, trois des cinq centres stéréogènes présents sur le Fragment C¹⁵-C²⁴ sont en place, dont 2 ont été créés avec un très bon contrôle de la sélectivité.

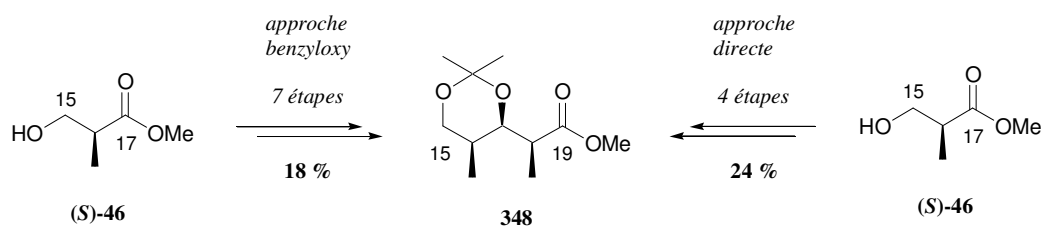


Schéma 258. Synthèse de l'acétonide **348** à partir de l'Ester de Roche (**S**)-**46**.

Deux voies d'approche du composé **348** ont été développées à partir de l'Ester de Roche (**S**)-**46**. L'approche directe nous a en particulier permis de synthétiser l'acétonide **348** de façon très efficace en seulement quatre étapes avec un rendement global de 24 %, même si les excès diastéréoisomériques sont légèrement inférieurs à ceux obtenus par l'approche benzyloxy (Schéma 258).

[254] S. Pichlmair, M. M. B. Marques, M. P. Green, H. J. Martin, J. Mulzer, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4657-4659.

L'homologation de **348** en β -cétoster suivie d'une séquence hydrogénation asymétrique/méthylation diastéréosélective devrait nous permettre d'accéder au composé **341** qui, après installation du motif diène terminal et quelques étapes d'aménagement fonctionnel supplémentaires devrait conduire au Fragment C¹⁵-C²⁴ du (+)-Discodermolide (Schéma 259).

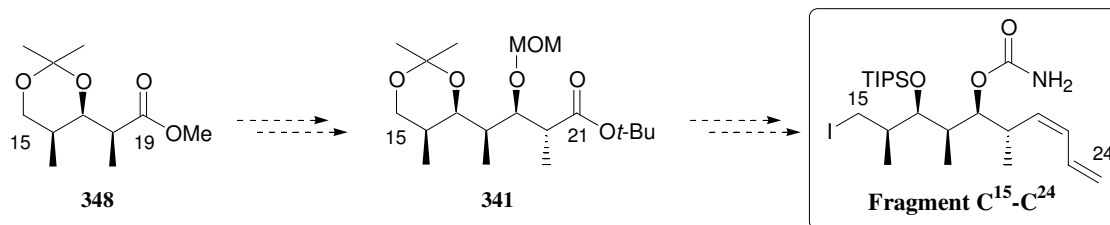


Schéma 259. Perspectives pour la synthèse du Fragment C¹⁵-C²⁴ du (+)-Discodermolide.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Tirant partie de l'expérience acquise lors la synthèse du Dolabélide A, nous avons mis en pratique notre méthode séquentielle et itérative de construction de motifs polypropionates pour élaborer les Fragments C¹-C⁷, C⁹-C¹⁴ et C¹⁵-C²⁴ du (+)-Discodermolide (Schéma 260).

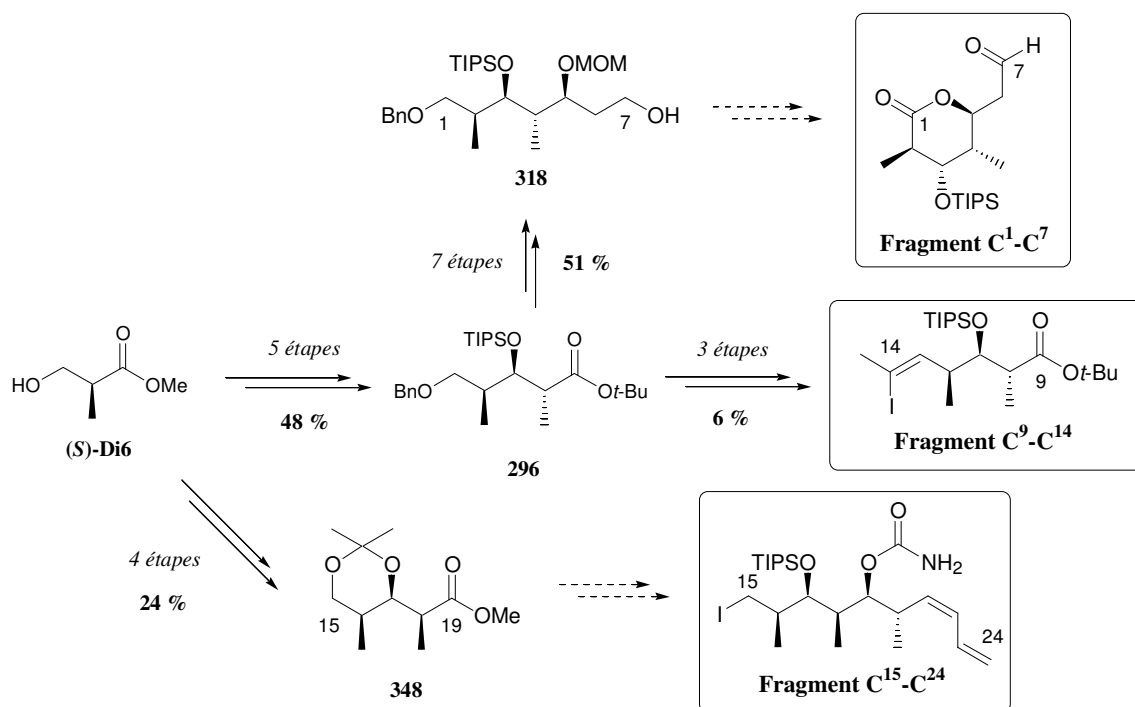


Schéma 260. Résumé du travail réalisé dans l'élaboration des Fragments du (+)-Discodermolide.

Selon une stratégie hautement convergente, nous avons préparé trois intermédiaires avancés **318**, **296** et **348**, et mis en place 10 des 13 centres stéréogènes que compte la molécule naturelle. Les quatre centres stéréogènes hydroxyles ont été introduits par hydrogénation asymétrique de β -cétoesters catalysée par des complexes chiraux de ruthénium avec des stéréosélectivités comprises entre 92 et 99 % (Schéma 260).

Pour les principaux éléments structuraux qui restent à mettre en place sur les trois fragments comme le motif diène terminal ou la lactone, nous pourrions largement nous inspirer des précédents rapportés dans la littérature. Restera ensuite à assembler les trois fragments selon des méthodes elles aussi décrites dans la littérature pour conduire, après quelques étapes d'aménagement fonctionnel et la déprotection globale, au (+)-Discodermolide (Schéma 261).

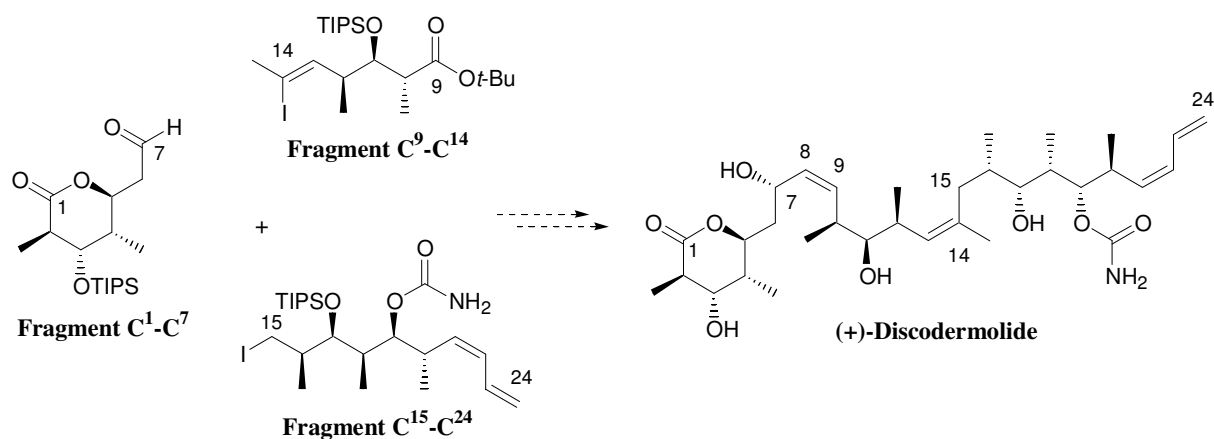


Schéma 261. Perspectives pour la synthèse totale du (+)-Discodermolide.

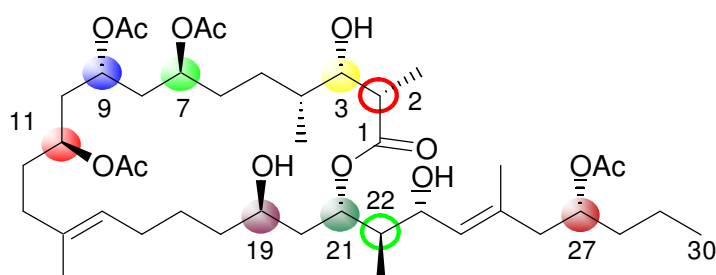
CONCLUSION GENERALE

Au cours de cette thèse, nous nous sommes intéressés au développement d'une méthode de synthèse de motifs polypropionates présents dans de nombreuses molécules naturelles d'intérêt biologique. La difficulté de la synthèse de ce type de motif réside essentiellement dans le contrôle des stéréochimies relatives et absolues des substituants méthyles et hydroxyles sur la chaîne carbonée.

En nous inspirant de la nature qui synthétise ces motifs complexes par des méthodes simples réduites à un nombre restreint de réactions clés, nous avons étroitement associé trois réactions chimiques pour la préparation de ces motifs : hydrogénation asymétrique de β -cétoesters et β -hydroxycétones, méthylation diastéréosélective de Fráter-Seebach et condensation de Claisen.

Pour démontrer l'efficacité de cette méthode, nous l'avons appliqué à la synthèse de deux molécules naturelles cytotoxiques d'origine marine : le Dolabélide A et le (+)-Discodermolide.

Dans le cas du Dolabélide A, nous avons synthétisé deux fragments avancés C^1 - C^{13} et C^{15} - C^{30} et installé la totalité des 11 centres stéréogènes de la molécule. En particulier, 7 des 8 groupements hydroxyles ont été introduits par hydrogénation asymétrique avec des sélectivités supérieures à 95 % (Schéma 262).

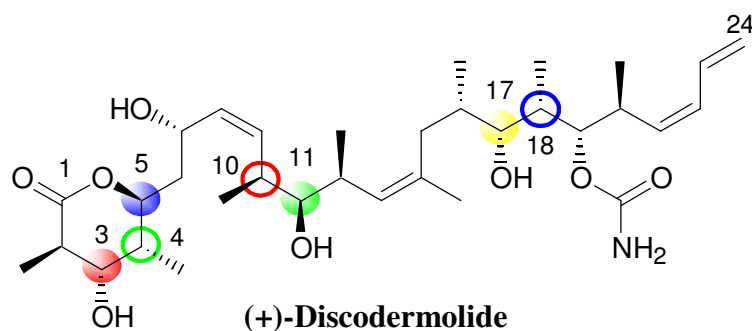


Dolabélide A

Centres stéréogènes contrôlés par hydrogénation asymétrique e.e. ou e.d. (%)	C^{11}	C^9	C^7	C^3	C^{19}	C^{21}	C^{27}
	99	99	95	97	99	96	98
Centres stéréogènes contrôlés par méthylation diastéréosélective e.d. (%)	C^2	C^{22}					
	95	98					

Schéma 262. Dolabélide A : Bilan récapitulatif des centres stéréogènes introduits par hydrogénation asymétrique et par méthylation diastéréosélective.

Pour ce qui est du (+)-Discodermolide, même si la synthèse de la molécule est pour l'instant moins avancée, 10 des 13 centres stéréogènes que comporte la molécule sont déjà en place, dont 7 installés par hydrogénation asymétrique ou par méthylation diastéréosélective avec des sélectivités supérieures à 95 % (Schéma 263).



centres stéréogènes contrôlés par hydrogénation asymétrique e.e. ou e.d. (%)	C ³	C ⁵	C ¹¹	C ¹⁷
	99	95	99	95
centres stéréogènes contrôlés par méthylation diastéréosélective e.d. (%)	C ⁴	C ¹⁰	C ¹⁸	
	95	95	95	

Schéma 263. (+)-Discodermolide : Bilan récapitulatif des centres stéréogènes introduits par hydrogénation asymétrique et par méthylation diastéréosélective.

Bien que les deux synthèses totales ne soient pas encore achevées, nous avons montré le potentiel de notre méthode. Elle est à la fois efficace en terme de rendement, hautement stéréosélective et catalytique en information chirale. Enfin, la flexibilité qu'offre l'hydrogénation asymétrique permet d'envisager la préparation d'analogues variés en vue d'études de relation structure-activité nécessaires pour la découverte de nouveaux principes actifs.

En définitive, face à la nécessité que constitue la synthèse chimique de molécules naturelles ou synthétiques pour mettre au point de nouveaux médicaments, la méthode que nous avons développée représente à la fois une alternative valable et un complément indispensable aux méthodes classiques qui reposent pour l'essentiel sur l'aldolisation, l'allylation et la crotylation employées pour la synthèse de polycétides.

PARTIE EXPERIMENTALE

PARTIE I : GENERALITES

I. CONVENTIONS

La nomenclature de l'Union Internationale de Chimie et Physique Appliquée (UICPA) est utilisée pour la dénomination des produits. La numérotation des produits racémiques est précédée du symbole \pm . Pour plus de lisibilité et pour permettre la comparaison de spectres RMN de différents produits, la numérotation des atomes de carbone ne suit pas nécessairement la nomenclature UICPA, en particulier pour les produits cycliques.

Les composés numérotés en italique dans les tableaux précédant les modes opératoires ont déjà été décrits dans la littérature, et ne sont donc pas entièrement caractérisés. Les autres composés sont nouveaux.

II. METHODES GENERALES

II.1 CONDUITE DES REACTIONS

Toutes les réactions sensibles à l'air ou à l'humidité ont été effectuées avec de la verrerie séchée, des solvants anhydres et sous atmosphère d'argon. Les solvants ont été dégazés, si nécessaire, par plusieurs cycles vide/argon avant leur utilisation.

II.2 PURIFICATION DES SOLVANTS ET DES REACTIFS

L'éther (Et_2O), le tétrahydrofurane (THF), le dichlorométhane (CH_2Cl_2) et le toluène ont été purifiés par distillation, respectivement sur sodium/benzophénone pour le THF et l'éther, et sur hydrure de calcium pour le dichlorométhane et le toluène. Le *N,N'*-diméthylformamide (DMF) a été distillé sur sulfate de magnésium. La triéthylamine (Et_3N), la diisopropylamine (DIPA) et la diisopropyléthylamine (DIPEA) ont été distillées sur hydroxyde de potassium. L'acétone a été distillée sur carbonate de potassium.

Les autres solvants ou réactifs commerciaux ont été, si nécessaire, purifiés selon des méthodes décrites dans la littérature^[255].

Les sels commerciaux hygroscopiques comme le chlorure de lithium ou le chlorure de chrome (II) ont été systématiquement séchés sous vide de pompe à palette à 150°C pendant 24 à 48 h avant leur utilisation.

Les solvants pour extraction sont de qualité « pure pour synthèse ».

[255] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of laboratory chemicals 3rd Ed.*, Pergamon Press, Oxford, 1988.

II.3 CHROMATOGRAPHIES

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques de silice prêtes à l'emploi (gel de silice 60 F₂₅₄ art. 5 554 sur support d'aluminium (Merck)). Les produits sont élués avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle ou éther diéthylique/éther de pétrole en proportions variables. Les produits des migrations ont été révélés grâce à une lampe à UV (254 nm) et/ou à l'aide de l'un des deux révélateurs suivants :

KMnO₄ : solution de permanganate de potassium (3 g), de carbonate de potassium (20 g) et d'acide acétique (0,25 mL) dans 300 mL d'eau.

Kagi-Mosher : solution de *p*-anisaldéhyde (8 mL) et d'acide sulfurique (16 mL) dans 800 mL d'acide acétique glacial.

Les séparations par chromatographie éclair ont été faites sur un gel de silice 0,040 – 0,063 mm art. 11 567 (Merck) selon la méthode de Still^[256].

II.4 ANALYSES

II.4.1 Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ¹H) ont été enregistrés à 200 MHz, 250 MHz, 300 MHz ou 400 MHz respectivement sur des spectromètres Bruker AC200, AC250, Avance 300 et Avance 400 dans le chloroforme deutéré ou le méthanol deutéré. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (référence externe).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du carbone (RMN ¹³C) ont été enregistrés à 50 MHz, 62,5 MHz ou 75 MHz respectivement sur des spectromètres Bruker AC200, AC250 et Avance 300 dans le chloroforme deutéré ou le méthanol deutéré. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (référence externe).

Le spectre de résonance magnétique nucléaire du phosphore (RMN ³¹P) a été enregistré à 162 MHz, sur un spectromètre Bruker Avance 400 dans le chloroforme deutéré. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport à une solution à 85 % d'acide phosphorique (référence externe).

Dans tous les cas, la multiplicité des signaux est indiquée comme suit : s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, m = multiplet. La lettre l désigne un pic large. Les constantes de couplage (*J*) sont exprimées en Hertz (Hz).

II.4.2 Spectroscopie d'absorption infrarouge

Les spectres d'absorption infrarouge ont été réalisés sur un appareil Nicolet 210 à transformée de Fourier ou sur un appareil JACSO FT/IR 4100 à transformée de Fourier. Les

[256] W. C. Still, M. Khan, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2928.

échantillons ont été déposés sous forme d'un film entre deux pastilles de chlorure de sodium. L'intensité des bandes décrites est identifiée comme suit : f = faible, m = moyenne, F = forte.

II.4.3 Polarimétrie

Les pouvoirs rotatoires spécifiques $[\alpha]_D$ ont été mesurés sur un polarimètre Perkin-Elmer 241 à 25°C avec une lampe à vapeurs de sodium (longueur d'onde de 589 nm) et le chloroforme comme solvant.

II.4.4 Spectrométrie de masse et analyse élémentaire

Les spectres de masse ont été réalisés par le laboratoire de spectrométrie de masse à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Paris par introduction directe sur un spectromètre Nermag R10-10C en ionisation chimique (IC) ou en impact électronique (IE). Les analyses par électrospray (ES) ont été réalisées sur un appareil API 3000 PE Sciex. Les résultats sont exprimés en fonction du rapport m/z .

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service de Microanalyse de l'Université Pierre et Marie Curie (PARIS VI).

II.4.5 Point de fusion

Les points de fusion ont été mesurés sur un banc Köfler ou un appareil à fusion lente Stuart Scientific SMP1, préalablement étalonnés.

II.4.6 Dosages HPLC

Les analyses par chromatographie liquide haute performance (HPLC) ont été réalisées sur un appareil Waters 600, relié à un passeur automatique d'échantillons Waters 717 et à un détecteur UV Waters 486 à longueur d'onde réglable (215 ou 254 nm). Les colonnes chirales utilisées (Daicel Chiralcel OB, Daicel Chiralcel OD-H) sont thermostatées à 30°C et le signal est enregistré puis analysé sur un ordinateur équipé du logiciel Millenium[®]. Les solvants utilisés sont de qualité HPLC et dégazés par un courant d'hélium avant et pendant l'analyse.

III. MODES OPERATOIRES GENERAUX

III.1 DOSAGE D'UNE SOLUTION COMMERCIALE DE *N*-BUTYLLITHIUM

A une solution incolore d'acide diphenylacétique (100 mg, 1 éq) dans du THF (5 mL) à 0°C est ajoutée goutte à goutte la solution commerciale de *n*-butyllithium. L'équivalence est atteinte lorsque la solution prend une couleur jaune persistante. Pour plus de précision, le dosage est réalisé une seconde fois.

III.2 PREPARATION DU DIISOPROPYLAMIDURE DE LITHIUM (LDA)

A une solution de diisopropylamine (1,05 éq) dans du THF à 0°C est ajoutée goutte à goutte une solution de *n*-butyllithium (1 éq) préalablement dosée par l'acide diphenylacétique. La solution ainsi obtenue est ensuite maintenue sous agitation à 0°C pendant 30 minutes.

III.3 REDUCTION DE β -CETOESTERS PAR LE BOROHYDRURE DE SODIUM

A une solution de β -cétoester (1,0 éq) dans du méthanol (ou de l'éthanol) absolu est ajouté du borohydrure de sodium (0,5 éq) à 0°C. Le mélange est remonté à température ambiante puis laissé sous agitation pendant 30 min à 1 h. L'avancement de la réaction est suivi par CCM. Le solvant est ensuite évaporé et le résidu est repris dans du dichlorométhane puis le milieu réactionnel est neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane et les phases organiques rassemblées sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées. Une chromatographie éclair permet de purifier le β -hydroxyester racémique ainsi obtenu.

IV. HYDROGENATION ASYMETRIQUE DE β -CETOESTERS ET DE β -HYDROXYCETONES A L'AIDE DE COMPLEXES CHIRAUX DU RUTHENIUM

IV.1 PREPARATION D'UNE SOLUTION D'ACIDE BROMHYDRIQUE DANS DU METHANOL

A 20 mL de méthanol absolu sont ajoutées 20 gouttes d'une solution d'acide bromhydrique commerciale (48 % dans l'eau). Après trois purges par des cycles vide/argon, 1 mL de la solution est prélevé et dosé par une solution de soude 0,1 M en présence de phénolphaléine (0,1 – 0,5 M) comme indicateur coloré. La concentration de la solution d'acide bromhydrique obtenue varie entre 0,15 et 0,20 M. La solution est conservée sous atmosphère d'argon à 4°C pendant environ 5 jours.

IV.2 PREPARATION DES CATALYSEURS

Mode opératoire A : catalyseur in situ avec $[Ru(COD)(\eta^3\text{-2-méthylallyl})_2]$ ^[39]

Dans un tube rodé, sont introduits le $[Ru(COD)(\eta^3\text{-2-méthylallyl})_2]$ (1,0 éq) et la diphosphine chirale (1,2 éq). Après trois purges par des cycles vide/argon, de l'acétone dégazée (1,0 à 2,0 mL par mmole de substrat) est ajoutée ainsi qu'une solution d'acide bromhydrique (2,2 éq) dans du méthanol absolu, préalablement dégazée elle aussi. Le mélange obtenu est laissé sous agitation magnétique pendant 30 min à température ambiante, puis le solvant et l'excès d'acide bromhydrique sont évaporés sous vide. Le solide orange-marron ainsi obtenu est utilisé sans autre purification en hydrogénation asymétrique.

Mode opératoire B : catalyseur in situ avec $RuCl_3$

$RuCl_3$ anhydre (1 éq) et la diphosphine chirale (1 éq) sont introduits dans un tube rodé puis sont dégazés par trois purges par des cycles vide/argon.

Mode opératoire C : catalyseur d'Ikariya-Mashima

Le catalyseur d'Ikariya-Mashima (1 éq) est introduit dans un tube rodé puis dégazé par trois purges par des cycles vide/argon.

IV.3 REACTIONS D'HYDROGENATION

Le substrat à hydrogéner, préalablement dégazé par trois cycles vide/argon est dilué dans le solvant d'hydrogénation, lui aussi dégazé. La solution obtenue est canulée dans le tube rodé contenant le catalyseur dégazé, préalablement préparé selon l'une des méthodes décrites plus haut.

Mode opératoire D : Hydrogénations se déroulant à température ambiante et pression atmosphérique

Le tube rodé contenant le milieu réactionnel est surmonté d'un ballon rempli de dihydrogène et purgé par trois cycles vide/dihydrogène. A la fin de la réaction, l'hydrogène est évacué, le solvant est évaporé sous vide et le brut est purifié par chromatographie éclair.

Mode opératoire E : Hydrogénations effectuées en autoclave classique

Le tube rodé contenant le milieu réactionnel est placé dans un réacteur autoclave et mis, après trois purges au dihydrogène, sous la pression de dihydrogène souhaitée puis chauffé à la température voulue pendant la durée de l'hydrogénation. A la fin de la réaction, le réacteur est refroidi puis l'hydrogène est évacué, le solvant évaporé et le brut réactionnel purifié par chromatographie éclair.

Mode opératoire F : Hydrogénations effectuées sur l'installation de Chimie Parallèle

Pour réaliser des réactions d'hydrogénation, le laboratoire dispose d'une installation Top 1 590 000 composée de 5 autoclaves de petite taille (10, 20 ou 45 mL) et d'un autoclave de plus grande capacité (jusqu'à 500 mL) munis d'une agitation mécanique centrale. Chaque réacteur dispose d'un système indépendant de contrôle de température (0 à 150°C), de pression (1 à 140 bar) et de vitesse d'agitation (jusqu'à 2000 tr.min⁻¹).

Le contenu du tube rodé précédemment préparé est transféré dans un réacteur en Téflon® adapté à l'autoclave utilisé et installé dans ce dernier.

Le système est relié à un circuit d'argon qui permet l'inertage du système avant hydrogénation (3 balayages sous 5 bar d'argon). La température, la pression d'hydrogène et la vitesse d'agitation sont ensuite ajustées en fonction des consignes fixées par l'utilisateur. Un système de mesure interne de la pression dans chaque réacteur permet d'estimer précisément la consommation de dihydrogène au sein du système réactionnel et de suivre son évolution cinétique (volume de dihydrogène consommé en fonction du temps). Le logiciel de visualisation *Top View* enregistre les différents paramètres de la réaction dans chaque autoclave (température, pression, volume de dihydrogène consommé, vitesse d'agitation) à intervalles réguliers (une mesure toutes les 5 à 60 secondes).

A la fin de la réaction, le réacteur est refroidi, l'hydrogène évacué, le solvant évaporé et le brut réactionnel purifié par chromatographie éclair.

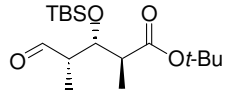
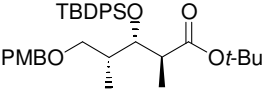
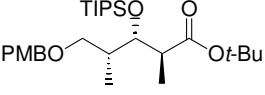
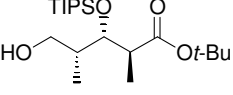
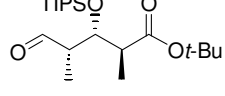
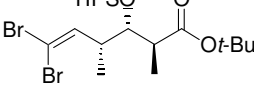
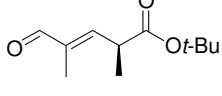
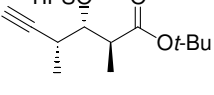
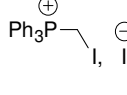
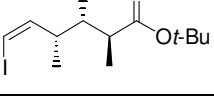
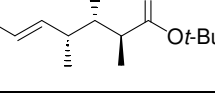
PARTIE II : DESCRIPTION DES PRODUITS

I. INDEX DES PRODUITS SYNTHETISES

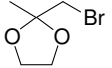
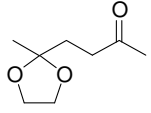
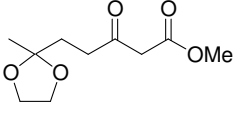
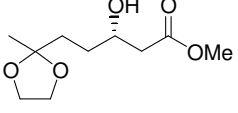
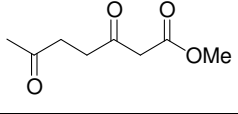
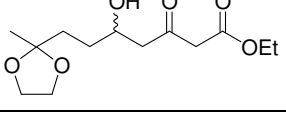
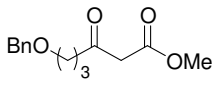
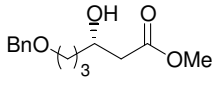
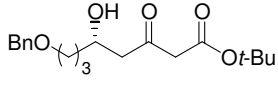
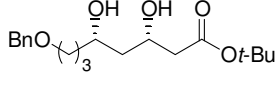
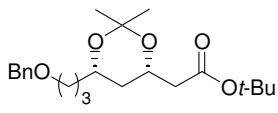
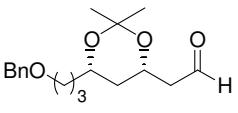
DOLABELIDE A

Fragment C¹-C⁵/C⁶

N°	Structure	Nom	Page
47		2,2,2-Trichloroacétimidate de 4-méthoxybenzyle	193
48		(R)-3-(4'-Méthoxybenzyloxy)-2-méthylpropanoate de méthyle	194
45		(R)-5-(4'-Méthoxybenzyloxy)-4-méthyl-3-oxopentanoate de <i>tert</i> -butyle	195
50		(R)-3-Hydroxy-3-[2'-(4''-méthoxybenzyloxy)-1'-méthyléthyl]malonate de <i>tert</i> -butyle	196
51		(3R,4R)-3-Hydroxy-5-(4'-méthoxybenzyloxy)-4-méthylpentanoate de <i>tert</i> -butyle	197
52		(3S,4R)-3-Hydroxy-5-(4'-méthoxybenzyloxy)-4-méthylpentanoate de <i>tert</i> -butyle	198
54		(2S,3S,4R)-3-Hydroxy-5-(4'-méthoxybenzyloxy)-2,4-diméthylpentanoate de <i>tert</i> -butyle	199
55		(2S,3S,4R)-3-(<i>Tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)-5-(4'-méthoxybenzyloxy)-2,4-diméthylpentanoate de <i>tert</i> -butyle	200
56		(2S,3S,4R)-3-(<i>Tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)-5-hydroxy-2,4-diméthylpentanoate de <i>tert</i> -butyle	201
57		(3S,4S,5R)-4-(<i>Tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)-3,5-diméthyltétrahydropyran-2-one	202

58		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-(<i>Tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)-2,4-diméthyl-5-oxopentanoate de <i>tert</i> -butyle	203
59		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(<i>Tert</i> -butyldiphénylsilyloxy)-5-(4'-méthoxybenzyloxy)-2,4-diméthylpentanoate de <i>tert</i> -butyle	204
60		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(<i>Tert</i> -butyldiphénylsilyloxy)-5-(4'-méthoxybenzyloxy)-2,4-diméthylpentanoate de <i>tert</i> -butyle	205
61		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-5-Hydroxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxypentanoate de <i>tert</i> -butyle	206
62		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,4-Diméthyl-5-oxo-3-triisopropylsilyloxypentanoate de <i>tert</i> -butyle	207
130		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-6,6-Dibromo-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhex-5-énoate de <i>tert</i> -butyle	208
130'		(<i>S</i>)-2,4-Diméthyl-5-oxopent-3-énoate de <i>tert</i> -butyle	209
129		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2,4-Diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhex-5-ynoate de <i>tert</i> -butyle	210
349		Iodure de iodométhyltriphénylphosphonium	211
133		(<i>Z</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-6-Iodo-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhex-5-énoate de <i>tert</i> -butyle	212
134		(<i>E</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-6-Iodo-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhex-5-énoate de <i>tert</i> -butyle	213

Fragment C⁶-C¹⁴ – Première approche synthétique

N°	Structure	Nom	Page
65		2-Bromométhyl-2-méthyl-[1,3]dioxolane	214
66		4-(2'-Méthyl-[1',3']dioxolan-2'-yl)butan-2-one	215
64		5-(2'-Méthyl-[1',3']dioxolan-2'-yl)-3-oxopentanoate de méthyle	216
67		(S)-3-Hydroxy-5-(2'-méthyl-[1',3']dioxolan-2'-yl)pentanoate de méthyle	217
68		3,6-Dioxoheptanoate de méthyle	218
63		(±)-5-Hydroxy-7-(2'-méthyl-[1',3']dioxolan-2'-yl)-3-oxoheptanoate d'éthyle	219
72		6-Benzyloxy-3-oxohexanoate de méthyle	220
73		(S)-6-Benzyloxy-3-hydroxyhexanoate de méthyle	221
71		(S)-8-Benzyloxy-5-hydroxy-3-oxooctanoate de <i>tert</i> -butyle	222
74		(3S,5S)-8-Benzyloxy-3,5-dihydroxyoctanoate de <i>tert</i> -butyle	223
70		(4'S,6'S)-[6'-(3''-Benzyloxypropyl)-2',2'-diméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl]acétate de <i>tert</i> -butyle	224
85		(4'S,6'S)-[6'-(3''-Benzyloxypropyl)-2',2'-diméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl]éthanal	225

Fragment C⁶/C⁷-C¹³ – Seconde approche synthétique

N°	Structure	Nom	Page
97		5-Hydroxy-3-oxopentanoate d'éthyle	226
99		3-Benzyloxypropan-1-ol	227
100		3-Benzyloxypropanal	228
93		5-Benzyloxy-3-oxopentanoate d'éthyle	229
101		(S)-5-Benzyloxy-3-hydroxypentanoate d'éthyle	230
92		(S)-7-Benzyloxy-5-hydroxy-3-oxoheptanoate de <i>tert</i> -butyle	231
107		(3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-7-Benzyloxy-3,5-dihydroxyheptanoate de <i>tert</i> -butyle	232
103		(S)-5-Benzyloxy-3-méthoxyméthoxypentanoate d'éthyle	233
102		(S)-7-Benzyloxy-5-méthoxyméthoxy-3-oxo-heptanoate de <i>tert</i> -butyle	234
104		(S)-3-(4'-Benzyloxy-2'-méthoxyméthoxybutyl)-3-hydroxymalonate de <i>tert</i> -butyle	235
105		(3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-7-Benzyloxy-3-hydroxy-5-méthoxyméthoxyheptanoate de <i>tert</i> -butyle	236
106		(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-7-Benzyloxy-3-hydroxy-5-méthoxyméthoxyheptanoate de <i>tert</i> -butyle	237

108		(4'S,6'S)-[6'-(2''-Benzyloxyéthyl)-[1',3']dioxan-4'-yl]acétate de <i>tert</i> -butyle	238
110		(3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-7-Benzyloxy-3-(<i>tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)-5-méthoxyméthoxyheptanoate de <i>tert</i> -butyle	239
111		(3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-7-Benzyloxy-3-(<i>tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)-5-méthoxyméthoxyheptanal	240
112		(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-7-Benzyloxy-3-(<i>tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)-5-méthoxyméthoxyheptan-1-ol	241
113		(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- et (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-[8-Benzyloxy-4-(<i>tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)-2-hydroxy-6-méthoxyméthoxyoctyl]phosphonate d'éthyle	242
114		(4 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-[8-Benzyloxy-4-(<i>tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)-6-méthoxyméthoxy-2-oxooctyl]phosphonate d'éthyle	243
115		(3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-(8-Benzyloxy-4-hydroxy-6-méthoxyméthoxy-2-oxooctyl)phosphonate d'éthyle	244

Fragment C¹-C¹⁴

N°	Structure	Nom	Page
116		(<i>E</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,11 <i>S</i>)-13-Benzyloxy-9-hydroxy-11-méthoxyméthoxy-2,4-diméthyl-7-oxo-3-triisopropylsilyloxytridéc-5-énoate de <i>tert</i> -butyle	245
117		(<i>E</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,11 <i>S</i>)-13-Benzyloxy-9-(<i>tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)-11-méthoxyméthoxy-2,4-diméthyl-7-oxo-3-triisopropylsilyloxytridéc-5-énoate de <i>tert</i> -butyle	247
118		(5 <i>E</i> ,8 <i>E</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,11 <i>R</i>)-13-Benzyloxy-11-méthoxyméthoxy-2,4-diméthyl-7-oxo-3-triisopropylsilyloxytridéca-5,8-diénoate de <i>tert</i> -butyle	248
119		(<i>E</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,11 <i>S</i>)-13-Benzyloxy-7,9-dihydroxy-11-méthoxyméthoxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxytridécanoate de <i>tert</i> -butyle	249
122		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,6' <i>S</i> ,2'' <i>S</i>)-6-[6'-(4''-Benzyloxy-2''-méthoxyméthoxybutyl)-2',2'-diméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl]-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhexanoate de <i>tert</i> -butyle	250

123		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,6' <i>S</i> ,2'' <i>S</i>)-6-[6'-(4''-Hydroxy-2''-méthoxyméthoxybutyl)-2',2'-diméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl]-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhexanoate de <i>tert</i> -butyle	251
125		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,6' <i>S</i> ,2'' <i>R</i>)-6-[6'-(4''-Iodo-2''-méthoxyméthoxybutyl)-2',2'-diméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl]-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhexanoate de <i>tert</i> -butyle	252
126		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,11 <i>S</i>)-9,13-Dihydroxy-11-méthoxyméthoxy-2,4-diméthyl-7-oxo-3-triisopropylsilyloxytridécanoate de <i>tert</i> -butyle	253
124		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,11 <i>S</i>)-7,9,13-Trihydroxy-11-méthoxyméthoxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxytridécanoate de <i>tert</i> -butyle	254
136		13-Benzyloxy-9-(<i>tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)-7-hydroxy-11-méthoxyméthoxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxytridéc-5-énoate de <i>tert</i> -butyle	255
132		(<i>E,R</i>)-7-Benzyloxy-5-méthoxyméthoxyhept-2-éanal	256

Fragment C¹⁵-C³⁰

N°	Structure	Nom	Page
154		(4 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,12 <i>R</i>)-10-(<i>Tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)-16-(<i>tert</i> -butyldiphénylsilyloxy)-8,12-di-(4'-méthoxybenzyloxy)-4-(2'-méthoxyéthoxyméthoxy)-6,9-diméthylhexadéc-6-ène	257

(+)-DISCODERMOLIDEPrécurseur commun aux fragments C¹-C⁷ et C⁹-C¹⁴

N°	Structure	Nom	Page
301		2,2,2-Trichloroacétimide de benzyle	259
300		(S)-3-Benzyloxy-2-méthylpropanoate de méthyle	260
299		(S)-5-Benzyloxy-4-méthyl-3-oxopentanoate de <i>tert</i> -butyle	261
303		(S)-3-(2'-Benzyloxy-1'-méthyléthyl)-3-hydroxymalonate de <i>tert</i> -butyle	262
297		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-Benzyloxy-3-hydroxy-4-méthylpentanoate de <i>tert</i> -butyle	263
304		(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-5-Benzyloxy-3-hydroxy-4-méthylpentanoate de <i>tert</i> -butyle	264
306		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-5-Benzyloxy-3-hydroxy-2,4-diméthylpentanoate de <i>tert</i> -butyle	265
307		(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-5-Benzyloxy-3-hydroxy-2,2,4-triméthylpentanoate de <i>tert</i> -butyle	266
296		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-5-Benzyloxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxy-pentanoate de <i>tert</i> -butyle	267

Fragment C¹-C⁷

N°	Structure	Nom	Page
310		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-Benzyloxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxy-pentan-1-ol	268
311		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-5-Benzyloxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxy-pentanal	269
309		(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-7-Benzyloxy-4,6-diméthyl-3-oxo-5-triisopropylsilyloxyheptanoate de <i>tert</i> -butyle	270
313		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-7-Benzyloxy-3-hydroxy-4,6-diméthyl-5-triisopropylsilyloxyheptanoate de <i>tert</i> -butyle	271
312		(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-7-Benzyloxy-3-hydroxy-4,6-diméthyl-5-triisopropylsilyloxyheptanoate de <i>tert</i> -butyle	272
317		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-7-Benzyloxy-3-méthoxyméthoxy-4,6-diméthyl-5-triisopropylsilyloxyheptanoate de <i>tert</i> -butyle	273
318		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-7-Benzyloxy-3-méthoxyméthoxy-4,6-diméthyl-5-triisopropylsilyloxyheptan-1-ol	274

Fragment C⁹-C¹⁴

N°	Structure	Nom	Page
320		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-5-Hydroxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxy-pentanoate de <i>tert</i> -butyle	276
319		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2,4-Diméthyl-5-oxo-3-triisopropylsilyloxy-pentanoate de <i>tert</i> -butyle	277
323		(<i>Z</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-6-Iodo-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhept-5-énoate de <i>tert</i> -butyle	278

Fragment C¹⁵-C²⁴

N°	Structure	Nom	Page
334		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3,5-Dihydroxy-4-méthylpentanoate de <i>tert</i> -butyle	279
339		(<i>R</i>)-3,5-Diméthyl-5,6-dihydropyran-2-one	280
335		(<i>S</i>)-5-Hydroxy-4-méthyl-3-oxopentanoate de <i>tert</i> -butyle	281
333		(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-Hydroxy-5-méthyltétrahydropyran-2-one	282
298		(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-Hydroxy-3,5-diméthyltétrahydropyran-2-one	283
340		(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-Diméthyl-4-triisopropylsilyloxytétrahydropyran-2-one	284
343		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-(2,4-Dihydroxy-3,5-diméthyltétrahydropyran-2-yl)acétate de <i>tert</i> -butyle	285
347		(2 <i>S</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -Méthoxy- <i>N</i> -méthyl-2-(2',2',5'-triméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl)propanamide	286
348		(2 <i>S</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>S</i>)-2-(2',2',5'-Triméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl)-propanoate de méthyle	287

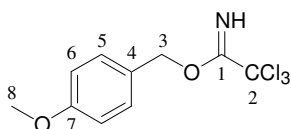
CATALYSEUR

N°	Structure	Nom	Page
69		$[\{RuCl((S)\text{-MeO-BIPHEP})\}_2(\mu\text{-Cl})_3]^- [Et_2NH_2]^+$	288

II. DOLABELIDE A

SYNTHESE DES FRAGMENTS C¹-C⁵/C⁶

2,2,2-Trichloroacétimide de 4'-méthoxybenzyle **47**



C₁₀H₁₀Cl₃NO₂
 M = 282,55
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[93] : à une suspension d'hydrure de sodium (200 mg ; 5 mmol ; 60 % en masse ; 0,1 éq) préalablement lavé au pentane, dans de l'éther (10,0 mL), est additionnée à 0°C une solution d'alcool 4-méthoxybenzyle (6,25 mL ; 50 mmol ; 1 éq) dans de l'éther (90,0 mL). Après 5 min de réaction à 0°C est ajouté du trichloroacétonitrile (5,0 mL ; 50 mmol ; 1 éq). Le mélange est laissé sous agitation magnétique pendant 48 h à température ambiante. Un précipité orange se forme. La solution, devenue jaune, est isolée par canulation et concentrée. **47** (12,1 g ; 43 mmol ; **86 %**) est isolé par chromatographie éclair (C₆H₁₂/AcOEt : 8,5/1,5 ; 1 % Et₃N) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

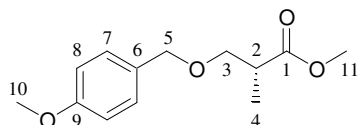
R_f : 0,70 (C₆H₁₂/AcOEt : 7/3 ; 1 % Et₃N ; KMnO₄ ; UV).

IR (film) : 3 339 cm⁻¹ (m, ν_{N-H}) ; 1 665 cm⁻¹ (F, ν_{C=N}) ; 1 614, 1 515 cm⁻¹ (m, ν_{C=C}) ; 822 cm⁻¹ (F, δ_{CC-H(Ar)}) ; 797 cm⁻¹ (F, ν_{C-Cl}).

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃) : δ = 7,39-7,36 (m ; 2H ; H₅) ; 6,93-6,89 (m ; 2H ; H₆) ; 5,28 (s ; 2H ; H₃) ; 3,81 (s ; 3H ; H₈).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) : δ = 162,6 (C₁) ; 159,7 (C₇) ; 129,7 (C₅) ; 127,4 (C₄) ; 113,9 (C₆) ; 91,4 (C₂) ; 70,7 (C₃) ; 55,2 (C₈).

Masse (introduction directe, IC : NH₃) : m/z = 121 [CH₃OC₆H₄CH₂]⁺ ; 138 [CH₃OC₆H₄CH₂+NH₃]⁺.

(R)-3-(4'-Méthoxybenzyloxy)-2-méthylpropanoate de méthyle 48

$C_{13}H_{18}O_4$
 $M = 238,28$
 Huile incolore

Mode opératoire ^[92] : à une solution de (*R*)-3-hydroxy-2-méthylpropanoate de méthyle (1,10 mL ; 10 mmol ; 1,0 éq) dans du dichlorométhane (15,0 mL) sont additionnés successivement de l'acide (+)-camphorsulfonique (230 mg ; 1 mmol ; 0,1 éq) et une solution de **47** (5,65 g ; 20 mmol ; 2,0 éq) dans du dichlorométhane (10,0 mL). Un précipité blanc apparaît au bout de 10 min dans la solution limpide et incolore. Le mélange est laissé sous agitation magnétique pendant 24 h puis le surnageant est isolé par filtration et concentré. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 8/2) permet d'isoler **48** (1,78 g ; 7,5 mmol ; **75 %**) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0,51 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 7/3 ; $KMnO_4$; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: - 7,7 ($c = 1,0$; $CHCl_3$) ; Litt. ^[257] : $[\alpha]_D^{20}$: - 8,6 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

IR (film) : 1 739 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 612, 1 513 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C}$) ; 820 cm^{-1} (F, $\delta_{CC-H(Ar)}$).

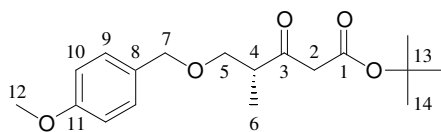
RMN 1H (250 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,25-7,21$ (m ; 2H ; H_7) ; 6,90-6,85 (m ; 2H ; H_8) ; 4,43 (s ; 2H ; H_5) ; 3,80 (s ; 3H ; H_{10}) ; 3,68 (s ; 3H ; H_{11}) ; 3,55 (dd ; $^2J = 9,1$ Hz ; $^3J_{2,3} = 7,4$ Hz ; 1H ; H_3) ; 3,45 (dd ; $^2J = 9,1$ Hz ; $^3J_{2,3'} = 5,9$ Hz ; 1H ; $H_{3'}$) ; 2,80-2,72 (m ; 1H ; H_2) ; 1,18 (d ; $^3J_{2,4} = 7,0$ Hz ; 3H ; H_4).

RMN ^{13}C (63 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 175,3$ (C_1) ; 159,1 (C_9) ; 130,2 (C_6) ; 129,2 (C_7) ; 113,7 (C_8) ; 72,7 (C_5) ; 71,6 (C_3) ; 55,2 (C_{10}) ; 51,7 (C_{11}) ; 40,1 (C_2) ; 14,0 (C_4).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 121$ [$CH_3OC_6H_4CH_2$] $^+$; 138 [$CH_3OC_6H_4CH_2+NH_3$] $^+$; 256 [$M+NH_4$] $^+$.

Analyse élémentaire : $C_{13}H_{18}O_4$ (238,28) : calculé C 65,53 ; H 7,61 ; trouvé C 65,56 ; H 7,64.

[257] J. Mulzer, M. Berger, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 891-898.

(R)-5-(4'-Méthoxybenzyloxy)-4-méthyl-3-oxopentanoate de tert-butyle 45

$C_{18}H_{26}O_5$
 $M = 322,40$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[94,95] : à une solution de DIPA (4,30 mL ; 31 mmol ; 3,1 éq) dans du THF (20,0 mL) est ajoutée à 0°C une solution de *n*-BuLi (20,0 mL ; 30 mmol ; 1,50 M dans l'hexane ; 3 éq). Le mélange est laissé sous agitation magnétique à 0°C pendant 30 min puis de l'acétate de *tert*-butyle (4,10 mL ; 30,5 mmol ; 3,05 éq) est additionné à -40°C. Une solution de **48** (2,38 g ; 10 mmol ; 1,0 éq) dans du THF (7,0 mL) est ajoutée après 1 h de réaction, puis le mélange est laissé à -40°C pendant 3 h. De l'acide acétique (2,0 mL) puis de l'eau sont alors ajoutés et la solution est extraite à l'éther. La phase organique séparée est lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 9/1) permet d'isoler **45** (2,74 g ; 8,5 mmol ; **85 %**) et le sous-produit **50** (570 mg ; 1,3 mmol ; **13 %**) sous forme d'huiles jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,65 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 7/3 ; $KMnO_4$; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: - 28,3 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

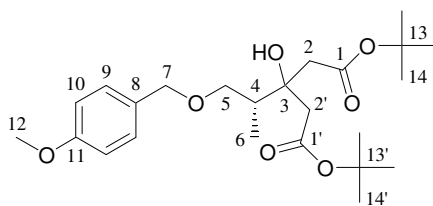
IR (film) : 1 739 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O(ester)}$) ; 1 713 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O(cétone)}$) ; 1 612, 1 513 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C}$) ; 820 cm^{-1} (F, $\delta_{C-C-H(Ar)}$).

RMN 1H (200 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,30-7,21$ (m ; 2H ; H_9) ; 6,94-6,86 (m ; 2H ; H_{10}) ; 4,47 (d ; $^2J = 12,0$ Hz ; 1H ; H_7) ; 4,41 (d ; $^2J = 12,0$ Hz ; 1H ; $H_{7'}$) ; 3,83 (s ; 3H ; H_{12}) ; 3,59 (d ; $^2J = 14,9$ Hz ; 1H ; H_2) ; 3,59 (dd ; $^2J = 9,1$ Hz ; $^3J_{4,5} = 7,7$ Hz ; 1H ; H_5) ; 3,49 (dd ; $^2J = 9,1$ Hz ; $^3J_{4,5'} = 5,4$ Hz ; 1H ; $H_{5'}$) ; 3,43 (d ; $^2J = 14,9$ Hz ; 1H ; $H_{2'}$) ; 3,05-2,96 (m ; 1H ; H_4) ; 1,48 (s ; 9H ; H_{14}) ; 1,12 (d ; $^3J_{4,6} = 7,0$ Hz ; 3H ; H_6).

RMN ^{13}C (63 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 205,9$ (C_3) ; 166,5 (C_1) ; 159,2 (C_{11}) ; 129,9 (C_8) ; 129,2 (C_9) ; 113,6 (C_{10}) ; 81,7 (C_{13}) ; 72,9 (C_7) ; 71,8 (C_5) ; 55,2 (C_{12}) ; 50,3 (C_2) ; 46,4 (C_4) ; 28,0 (C_{14}) ; 13,1 (C_6).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 121$ [$CH_3OC_6H_4CH_2$]⁺ ; 138 [$CH_3OC_6H_4CH_2+NH_3$]⁺ ; 284 [$M-C_4H_8+NH_4$]⁺ ; 340 [$M+NH_4$]⁺.

Analyse élémentaire : $C_{18}H_{26}O_5$ (322,40) : calculé C 67,06 ; H 8,13 ; trouvé C 67,03 ; H 8,26.

(R)-3-Hydroxy-3-[2'-(4''-méthoxybenzyloxy)-1'-méthyléthyl]malonate de tert-butyle 50

$C_{24}H_{38}O_7$
 $M = 438,55$
 Huile jaune pâle

Analyses :

R_f : 0,66 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 7/3 ; $KMnO_4$; UV).

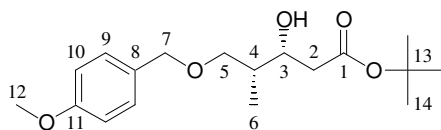
$[\alpha]_D^{25}$: + 8,1 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

IR (film) : 3 498 cm^{-1} (F, ν_{O-H}) ; 1 724 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 613, 1 513 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C}$) ; 820 cm^{-1} (F, $\delta_{CC-H(Ar)}$).

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,29-7,23$ (m ; 2H ; H_9) ; 6,92-6,83 (m ; 2H ; H_{10}) ; 4,46-4,42 (m ; 2H ; H_7) ; 3,80 (s ; 3H ; H_{12}) ; 3,60 (dd ; $^2J = 9,4$ Hz ; $^3J_{4,5} = 4,9$ Hz ; 1H ; H_5) ; 3,42 (dd ; $^2J = 9,4$ Hz ; $^3J_{4,5'} = 6,0$ Hz ; 1H ; $H_{5'}$) ; 2,71-2,48 (m ; 4H ; H_2 et $H_{2'}$) ; 2,17-2,07 (m ; 1H ; H_4) ; 1,47 (s ; 9H ; H_{14}) ; 1,45 (s ; 9H ; $H_{14'}$) ; 1,02 (d ; $^3J_{4,6} = 7,2$ Hz ; 3H ; H_6).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 171,3$ (C_1) ; 171,2 ($C_{1'}$) ; 159,0 (C_{11}) ; 130,3 (C_8) ; 129,2 (C_9) ; 113,6 (C_{10}) ; 80,9 (C_{13}) ; 80,7 ($C_{13'}$) ; 73,5 (C_3) ; 72,6 (C_7) ; 71,5 (C_5) ; 55,0 (C_{12}) ; 42,2 (C_2) ; 41,8 ($C_{2'}$) ; 40,6 (C_4) ; 27,9 (C_{14} et $C_{14'}$) ; 12,5 (C_6).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 121$ [$CH_3OC_6H_4CH_2$] $^+$; 138 [$CH_3OC_6H_4CH_2+NH_3$] $^+$; 383 [$M-C_4H_8+H$] $^+$; 400 [$M-C_4H_8+NH_4$] $^+$; 439 [$M+H$] $^+$; 456 [$M+NH_4$] $^+$.

(3R,4R)-3-Hydroxy-5-(4'-méthoxybenzyloxy)-4-méthylpentanoate de tert-butyle 51

$C_{18}H_{28}O_5$
 $M = 324,41$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire : **51** est obtenu par hydrogénation asymétrique du β -cétoester **45** selon les modes opératoires A pour la préparation du catalyseur et E pour la conduite de la réaction d'hydrogénation. Le catalyseur (2 %) est préparé à partir du $[Ru(COD)(\eta^3\text{-2-méthylallyl})_2]$ (3,2 mg ; 0,01 mmol ; 0,02 éq), du (*S*)-SYNPHOS[®] comme diphosphine chirale (7,7 mg ; 0,012 mmol ; 0,024 éq) et de HBr (140 μ L ; 0,022 mmol ; 0,16 M dans le méthanol ; 0,044 éq). La réaction est effectuée sur le β -cétoester **45** (161 mg ; 0,5 mmol ; 1 éq) dans un mélange *tert*-butanol/méthanol (4/1 ; 2,0 mL) à 50°C sous 75 bar d'hydrogène pendant 23 h. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 9/1) permet d'isoler **51** (153 mg ; 0,47 mmol ; **94 %**) sous forme d'une huile jaune pâle. L'excès diastéréoisomérique, déterminé par HPLC, est de **97 %**.

Analyses :

R_f : 0,40 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 7/3 ; $KMnO_4$; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: - 12,2 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

IR (film) : 3 501 cm^{-1} (F, ν_{O-H}) ; 1 727 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 612, 1 514 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C}$) ; 821 cm^{-1} (F, $\delta_{CC-H(Ar)}$).

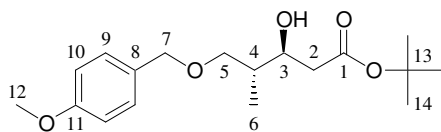
RMN ¹H (200 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,31\text{-}7,25$ (m ; 2H ; H_9) ; 6,94-6,81 (m ; 2H ; H_{10}) ; 4,43 (s ; 2H ; H_7) ; 4,20-4,12 (m ; 1H ; H_3) ; 3,82 (s ; 3H ; H_{12}) ; 3,51 (dd ; $^2J = 9,2$ Hz ; $^3J_{4,5} = 6,5$ Hz ; 1H ; H_5) ; 3,45 (dd ; $^2J = 9,2$ Hz ; $^3J_{4,5'} = 5,2$ Hz ; 1H ; $H_{5'}$) ; 2,46 (dd ; $^2J = 15,9$ Hz ; $^3J_{2,3} = 8,7$ Hz ; 1H ; H_2) ; 2,34 (dd ; $^2J = 15,9$ Hz ; $^3J_{2',3} = 4,2$ Hz ; 1H ; $H_{2'}$) ; 1,94-1,79 (m ; 1H ; H_4) ; 1,48 (s ; 9H ; H_{14}) ; 0,96 (d ; $^3J_{4,6} = 7,0$ Hz ; 3H ; H_6).

RMN ¹³C (50 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 172,3$ (C_1) ; 159,1 (C_{11}) ; 130,3 (C_8) ; 129,2 (C_9) ; 113,7 (C_{10}) ; 80,9 (C_{13}) ; 73,2 (C_7) ; 72,9 (C_5) ; 69,7 (C_3) ; 55,2 (C_{12}) ; 40,1 (C_2) ; 37,9 (C_4) ; 28,1 (C_{14}) ; 11,2 (C_6).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 121$ [$CH_3OC_6H_4CH_2$]⁺ ; 138 [$CH_3OC_6H_4CH_2+NH_3$]⁺ ; 269 [$M-C_4H_8+H$]⁺ ; 286 [$M-C_4H_8+NH_4$]⁺ ; 325 [$M+H$]⁺ ; 342 [$M+NH_4$]⁺.

Analyse élémentaire : $C_{18}H_{28}O_5$ (324,41) : calculé C 66,64 ; H 8,70 ; trouvé C 66,61 ; H 8,70.

HPLC : t_r (diastéréoisomère 3R,4R) = 15,4 min ; t_r (diastéréoisomère 3S,4R) = 17,9 min ; (Chiralcel OB ; *n*-hexane/*i*-PrOH 99/1 ; 1,0 mL/min ; 215 nm).

(3*S*,4*R*)-3-Hydroxy-5-(4'-méthoxybenzyloxy)-4-méthylpentanoate de tert-butyle 52

C₁₈H₂₈O₅
 M = 324,41
 Huile jaune pâle

Mode opératoire : **52** est obtenu par hydrogénation asymétrique du β -cétoester **45** selon les modes opératoires A pour la préparation du catalyseur et E pour la conduite de la réaction. Le catalyseur (2 %) est préparé à partir du [Ru(COD)(η^3 -2-méthylallyl)₂] (3,2 mg ; 0,01 mmol ; 0,02 éq), du (*R*)-MeO-BIPHEP comme diphosphine chirale (7,0 mg ; 0,012 mmol ; 0,024 éq) et de HBr (120 μ L ; 0,022 mmol ; 0,18 M dans le méthanol ; 0,044 éq). La réaction est effectuée sur le β -cétoester **45** (161 mg ; 0,5 mmol ; 1 éq) dans un mélange *tert*-butanol/méthanol (4/1 ; 1,5 mL) à 50°C sous 75 bar pendant 25 h. Une chromatographie éclair (C₆H₁₂/AcOEt : 8,5/1,5) permet d'isoler **52** (133 mg ; 0,41 mmol ; **82** %) sous forme d'une huile jaune pâle. L'excès diastéréoisomérique, déterminé par HPLC, est de **97** %.

Analyses :

R_f : 0,40 (C₆H₁₂/AcOEt : 7/3 ; KMnO₄ ; UV).

[\alpha]_D²⁵ : - 20,8 (*c* = 1,0 ; CHCl₃).

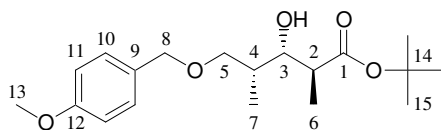
IR (film) : 3 492 cm⁻¹ (F, ν_{O-H}) ; 1 727 cm⁻¹ (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 613, 1 513 cm⁻¹ (m, $\nu_{C=C}$) ; 821 cm⁻¹ (F, $\delta_{C-C-H(Ar)}$).

RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) : δ = 7,31-7,12 (m ; 2H ; H₉) ; 6,93-6,81 (m ; 2H ; H₁₀) ; 4,43 (s ; 2H ; H₇) ; 4,00-3,91 (m ; 1H ; H₃) ; 3,82 (s ; 3H ; H₁₂) ; 3,51 (d ; ³J_{4,5} = 5,8 Hz ; 2H ; H₅) ; 2,47 (dd ; ²J = 15,7 Hz ; ³J_{2,3} = 4,2 Hz ; 1H ; H₂) ; 2,37 (dd ; ²J = 15,7 Hz ; ³J_{2,3} = 8,3 Hz ; 1H ; H_{2'}) ; 1,95-1,85 (m ; 1H ; H₄) ; 1,48 (s ; 9H ; H₁₄) ; 0,95 (d ; ³J_{4,6} = 7,0 Hz ; 3H ; H₆).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) : δ = 172,2 (C₁) ; 159,1 (C₁₁) ; 130,1 (C₈) ; 129,1 (C₉) ; 113,7 (C₁₀) ; 80,8 (C₁₃) ; 73,1 (C₇) ; 72,9 (C₅) ; 71,4 (C₃) ; 55,2 (C₁₂) ; 40,4 (C₂) ; 38,3 (C₄) ; 28,0 (C₁₄) ; 13,6 (C₆).

Masse (introduction directe, IC : NH₃) : *m/z* = 121 [CH₃OC₆H₄CH₂]⁺ ; 138 [CH₃OC₆H₄CH₂+NH₃]⁺ ; 269 [M-C₄H₈+H]⁺ ; 286 [M-C₄H₈+NH₄]⁺ ; 325 [M+H]⁺ ; 342 [M+NH₄]⁺.

HPLC : *t_r* (diastéréoisomère 3*R*,4*R*) = 15,4 min ; *t_r* (diastéréoisomère 3*S*,4*R*) = 17,9 min ; (Chiralcel OB ; *n*-hexane/*i*-PrOH 99/1 ; 1,0 mL/min ; 215 nm).

(2S,3S,4R)-3-Hydroxy-5-(4'-méthoxybenzyloxy)-2,4-diméthylpentanoate de tert-butyle 54

$C_{19}H_{30}O_5$
 $M = 338,44$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[86,96] : à une solution de DIPA (365 μ L ; 2,6 mmol ; 2,6 éq) dans du THF (3,50 mL) est ajoutée à 0°C une solution de *n*-BuLi (1,10 mL ; 2,4 mmol ; 1,50 M dans l'hexane ; 2,4 éq). Le mélange est laissé sous agitation magnétique à 0°C pendant 30 min puis une solution de **51** (325 mg ; 1 mmol ; 1 éq) dans du THF (3,50 mL) est additionnée à -40°C. Le mélange est remonté doucement à 0°C pendant 1 h puis refroidi à -10°C. De l'HMPT (175 μ L ; 1 mmol ; 1 éq) puis de l'iodométhane (560 μ L ; 9 mmol ; 9 éq) sont ajoutés et la solution est laissée sous agitation magnétique à -10°C pendant 4 h puis hydrolysée par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 8,5/1,5) permet d'isoler le composé **54** (243 mg ; 0,72 mmol ; **72 %**) sous forme d'une huile jaune pâle. L'excès diastéréoisomérique a été déterminé supérieur à **95 %** (l'autre épimère n'a pas été observé en RMN 1H).

Analyses :

R_f : 0,24 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 8,5/1,5 ; $KMnO_4$; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: + 5,8 ($c = 0,5$; $CHCl_3$).

IR (film) : 3 508 cm^{-1} (F, ν_{O-H}) ; 1 731 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 613, 1 514 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C}$) ; 821 cm^{-1} (F, $\delta_{C-C(HAr)}$).

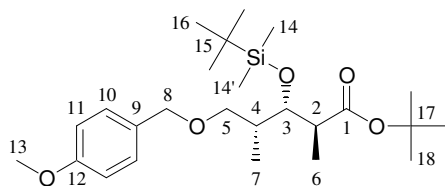
RMN 1H (200 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,33-7,24$ (m ; 2H ; H_{10}) ; 6,93-6,89 (m ; 2H ; H_{11}) ; 4,49 (d ; $^2J = 11,9$ Hz ; 1H ; H_8) ; 4,43 (d ; $^2J = 11,9$ Hz ; 1H ; H_8') ; 3,92-3,80 (m ; 1H ; H_3) ; 3,83 (s ; 3H ; H_{13}) ; 3,56 (dd ; $^2J = 9,1$ Hz ; $^3J_{4,5} = 5,9$ Hz ; 1H ; H_5) ; 3,48 (dd ; $^2J = 9,1$ Hz ; $^3J_{4,5'} = 5,1$ Hz ; 1H ; $H_{5'}$) ; 2,50 (qn ; $^3J_{2,3} = ^3J_{2,6} = 7,2$ Hz ; 1H ; H_2) ; 1,95-1,81 (m ; 1H ; H_4) ; 1,48 (s ; 9H ; H_{15}) ; 1,12 (d ; $^3J_{2,6} = 7,2$ Hz ; 3H ; H_6) ; 0,96 (d ; $^3J_{4,7} = 7,0$ Hz ; 3H ; H_7).

RMN ^{13}C (50 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 175,8$ (C_1) ; 159,2 (C_{12}) ; 130,4 (C_9) ; 129,2 (C_{10}) ; 113,8 (C_{11}) ; 80,7 (C_{14}) ; 74,4 (C_3) ; 74,0 (C_8) ; 73,0 (C_5) ; 55,3 (C_{13}) ; 44,0 (C_2) ; 35,4 (C_4) ; 28,0 (C_{15}) ; 14,4 (C_6) ; 10,1 (C_7).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 121$ [$CH_3OC_6H_4CH_2$] $^+$; 138 [$CH_3OC_6H_4CH_2+NH_3$] $^+$; 283 [$M-C_4H_8+H$] $^+$; 300 [$M-C_4H_8+NH_4$] $^+$; 339 [$M+H$] $^+$; 356 [$M+NH_4$] $^+$.

Analyse élémentaire : $C_{19}H_{30}O_5$ (338,44) : calculé C 67,43 ; H 8,93 ; trouvé C 67,33 ; H 8,91.

(2*S*,3*S*,4*R*)-3-(*Tert*-butyldiméthylsilyloxy)-5-(4'-méthoxybenzyloxy)-2,4-diméthylpentanoate de *tert*-butyle **55**



C₂₅H₄₄O₅Si
M = 452,70
Huile jaune pâle

Mode opératoire I ^[97] : à une solution de **54** (241 mg ; 0,71 mmol ; 1 éq) dans du DMF (260 µL) sont successivement additionnés de l'imidazole (117 mg ; 1,71 mmol ; 2,4 éq) et du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (129 mg ; 0,86 mmol ; 1,2 éq). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation magnétique à température ambiante pendant 25 h puis le mélange est neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait au dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. **55** (72 mg ; 0,16 mmol ; **23 %**) est recueilli après chromatographie éclair (C₆H₁₂/AcOEt : 95/5 puis 8/2) sous forme d'une huile jaune pâle.

Mode opératoire II ^[98,99] : à une solution de **54** (470 mg ; 1,4 mmol ; 1 éq) dans du dichlorométhane (2,80 mL) sont successivement additionnés à - 15°C de la 2,6-lutidine (650 µL ; 5,6 mmol ; 4 éq) et du triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle (640 µL ; 2,8 mmol ; 2 éq). La solution est laissée sous agitation magnétique à - 15°C pendant 30 min puis une solution saturée de chlorure d'ammonium est additionnée et le milieu réactionnel est extrait au dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. **55** (618 mg ; 1,4 mmol ; **98 %**) est recueilli après chromatographie éclair (C₆H₁₂/AcOEt : 97/3) sous forme d'une huile jaune.

Analyses :

R_f : 0,72 (C₆H₁₂/AcOEt : 8/2 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : + 16,4 (c = 1,0 ; CHCl₃).

IR (film) : 1 731 cm⁻¹ (F, ν_{C=O}) ; 1 613, 1 514 cm⁻¹ (m, ν_{C=C(Ar)}) ; 1 255 cm⁻¹ (m, δ_{Si-CH}) ; 837 cm⁻¹ (m, ν_{Si-CH}) ; 821 cm⁻¹ (F, δ_{CC-H(Ar)}).

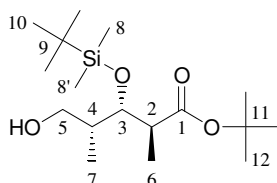
RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) : δ = 7,30-7,24 (m ; 2H ; H₁₀) ; 6,93-6,86 (m ; 2H ; H₁₁) ; 4,47 (d ; ²J = 11,7 Hz ; 1H ; H₈) ; 4,40 (d ; ²J = 11,7 Hz ; 1H ; H_{8'}) ; 4,14 (dd ; ³J_{2,3} = 6,2 Hz et ³J_{3,4} = 2,9 Hz ; 1H ; H₃) ; 3,83 (s ; 3H ; H₁₃) ; 3,39 (dd ; ²J = 9,0 Hz ; ³J_{4,5} = 7,1 Hz ; 1H ; H₅) ; 3,23 (dd ; ²J = 9,0 Hz ; ³J_{4,5'} = 6,8 Hz ; 1H ; H_{5'}) ; 2,58 (qd ; ³J_{2,6} = 7,2 Hz et ³J_{2,3} = 6,2 Hz ; 1H ; H₂) ; 2,02-1,91 (m ; 1H ; H₄) ; 1,44 (s ; 9H ; H₁₈) ; 1,11 (d ; ³J_{2,6} = 7,2 Hz ; 3H ; H₆) ; 0,92 (d ; ³J_{4,7} = 7,4 Hz ; 3H ; H₇) ; 0,90 (s ; 9H ; H₁₆) ; 0,08 (s ; 6H ; H₁₄ et H_{14'}).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) : δ = 174,2 (C₁) ; 159,0 (C₁₂) ; 130,8 (C₉) ; 129,1 (C₁₀) ; 113,7 (C₁₁) ; 80,1 (C₁₇) ; 73,2 (C₈) ; 72,8 (C₃) ; 72,5 (C₅) ; 55,2 (C₁₃) ; 46,5 (C₂) ; 36,2 (C₄) ; 28,1 (C₁₈) ; 26,0 (C₁₆) ; 18,3 (C₁₅) ; 13,0 (C₆) ; 11,6 (C₇) ; - 4,3 (C₁₄) ; - 4,7 (C_{14'}).

Masse (introduction directe, IC : NH₃) : $m/z = 121$ [CH₃OC₆H₄CH₂]⁺ ; 138 [CH₃OC₆H₄CH₂+NH₃]⁺ ; 397 [M-C₄H₈+H]⁺ ; 414 [M-C₄H₈+NH₄]⁺ ; 453 [M+H]⁺ ; 470 [M+NH₄]⁺.

Analyse élémentaire : C₂₅H₄₄O₅Si (452,70) : calculé C 66,33 ; H 9,80 ; trouvé C 66,25 ; H 9,94.

(2S,3S,4R)-3-(Tert-butyl diméthylsilyloxy)-5-hydroxy-2,4-diméthylpentanoate de tert-butyle 56



C₁₇H₃₆O₄Si
M = 332,55
Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[103,104] : à une solution de **55** (166 mg ; 0,37 mmol ; 1 éq) dans un mélange d'eau (600 µL) et de dichlorométhane (6,0 mL) est ajouté à 0°C du DDQ (182 mg ; 0,8 mmol ; 2,2 éq). La solution est laissée sous agitation magnétique à 0°C pendant 30 min puis est remontée à température ambiante pendant 30 min. Une solution saturée d'hydrogénéocarbonate de sodium est alors ajoutée et le milieu réactionnel est extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées. Une chromatographie éclair (C₆H₁₂/AcOEt : 95/5 puis 8/2) permet d'isoler **56** (95 mg ; 0,29 mmol ; **78 %**) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,45 (C₆H₁₂/AcOEt : 8/2 ; KMnO₄).

[α]_D²⁵ : + 5,5 (c = 1,0 ; CHCl₃).

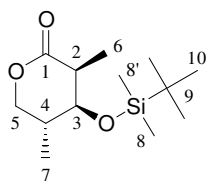
IR (film) : 3 446 cm⁻¹ (F, ν_{O-H}) ; 1 733 cm⁻¹ (F, ν_{C=O}) ; 1 252 cm⁻¹ (m, δ_{Si-CH}) ; 837 cm⁻¹ (m, ν_{Si-CH}).

RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) : δ = 4,07 (dd ; ³J_{2,3} = 5,0 Hz et ³J_{3,4} = 4,2 Hz ; 1H ; H₃) ; 3,54 (dd ; ²J = 10,9 Hz ; ³J_{4,5} = 7,1 Hz ; 1H ; H₅) ; 3,45 (dd ; ²J = 10,9 Hz ; ³J_{4,5'} = 5,4 Hz ; 1H ; H_{5'}) ; 2,61 (qd ; ³J_{2,6} = 7,2 Hz et ³J_{2,3} = 5,0 Hz ; 1H ; H₂) ; 1,88-1,77 (m ; 1H ; H₄) ; 1,45 (s ; 9H ; H₁₂) ; 1,11 (d ; ³J_{2,6} = 7,2 Hz ; 3H ; H₆) ; 0,91 (d ; ³J_{4,7} = 7,1 Hz ; 3H ; H₇) ; 0,88 (s ; 9H ; H₁₀) ; 0,08 (s ; 3H ; H₈) ; 0,06 (s ; 3H ; H_{8'}).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) : δ = 174,3 (C₁) ; 80,6 (C₁₁) ; 73,6 (C₃) ; 65,5 (C₅) ; 45,9 (C₂) ; 38,9 (C₄) ; 28,1 (C₁₂) ; 26,0 (C₁₀) ; 18,2 (C₉) ; 12,8 (C₆) ; 12,5 (C₇) ; -4,7 (C₈) ; -4,8 (C_{8'}).

Masse (introduction directe, IC : NH₃) : $m/z = 259$ [M-H₂O-C₄H₈+H]⁺ ; 276 [M-H₂O-C₄H₈+NH₄]⁺ ; 294 [M-C₄H₈+NH₄]⁺ ; 333 [M+H]⁺.

Analyse élémentaire : C₁₇H₃₆O₄Si (332,55) : calculé C 61,40 ; H 10,91 ; trouvé C 61,30 ; H 10,87.

(3S,4S,5R)-4-(Tert-butyl diméthylsilyloxy)-3,5-diméthyl tétrahydropyran-2-one 57

$C_{13}H_{26}O_3Si$
 $M = 258,43$
 Poudre blanche

Mode opératoire ^[101,102] : à une solution de **55** (198 mg ; 0,44 mmol ; 1 éq) dans de l'éthanol dégazé (2,60 mL) est ajouté du palladium sur charbon à 5 % (33 mg). Le milieu réactionnel est soumis à trois purges vide/dihydrogène puis est laissé à réagir sous 1 bar de dihydrogène pendant 1 h 30. Le mélange est ensuite filtré sur Céelite 545 puis le filtrat est concentré. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 7/3) permet de recueillir un mélange de **56** et de **57** (137 mg ; **quantitatif**) dans un rapport 3 pour 2 sous forme d'une huile jaune pâle.

Les deux constituants du mélange n'ayant pu être séparés par chromatographie éclair, ils sont placés en milieu acide afin de favoriser la lactonisation de **56** en **57** en vue de caractériser le composé **57** : au mélange précédent de **56** et de **57** dans du THF (15,0 mL) est ajouté du PPTS (20 mg ; 0,08 mmol ; 0,2 éq). Le milieu réactionnel est porté au reflux du THF pendant 18 h puis la solution est concentrée et une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 9/1) permet d'isoler **57** (114 mg ; 0,44 mmol ; **quantitatif**) sous forme d'une poudre blanche.

Analyses :

R_f : 0,25 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 9/1 ; $KMnO_4$).

$F = 57-59^\circ C$.

$[\alpha]_D^{25}$: + 3,9 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

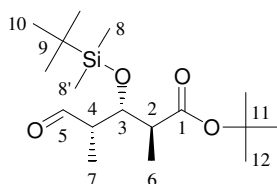
IR (film) : 1 748 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 264 cm^{-1} (m, δ_{Si-CH}) ; 837 cm^{-1} (m, ν_{Si-CH}).

RMN 1H (200 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 4,46$ (dd ; $^2J = 11,4$ Hz ; $^3J_{4,5} = 5,4$ Hz ; 1H ; H_5) ; 3,85 (dd ; $^2J = 11,4$ Hz et $^3J_{4,5'} = 7,2$ Hz ; 1H ; $H_{5'}$) ; 3,75 (t ; $^3J_{2,3} = ^3J_{3,4} = 3,7$ Hz ; 1H ; H_3) ; 2,65 (qd ; $^3J_{2,6} = 7,0$ Hz et $^3J_{2,3} = 3,7$ Hz ; 1H ; H_2) ; 2,12-2,01 (m ; 1H ; H_4) ; 1,22 (d ; $^3J_{2,6} = 7,0$ Hz ; 3H ; H_6) ; 1,03 (d ; $^3J_{4,7} = 7,1$ Hz ; 3H ; H_7) ; 0,88 (s ; 9H ; H_{10}) ; 0,06 (s ; 6H ; H_8 et $H_{8'}$).

RMN ^{13}C (50 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 173,9$ (C_1) ; 74,6 (C_3) ; 70,6 (C_5) ; 38,7 (C_2) ; 35,6 (C_4) ; 25,7 (C_{10}) ; 17,9 (C_9) ; 14,7 (C_6) ; 12,5 (C_7) ; - 4,5 (C_8) ; - 4,9 ($C_{8'}$).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 259$ $[M+H]^+$; 276 $[M+NH_4]^+$.

Analyse élémentaire : $C_{13}H_{26}O_3Si$ (258,43) : calculé C 60,42 ; H 10,14 ; trouvé C 60,26 ; H 10,29.

(2S,3S,4S)-3-(Tert-butyl-diméthylsilyloxy)-2,4-diméthyl-5-oxopentanoate de tert-butyle 58

$C_{17}H_{34}O_4Si$
 $M = 330,53$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[104,105] : à une solution de **56** (85 mg ; 0,26 mmol ; 1,0 éq) dans du dichlorométhane (12,0 mL) est ajouté à 0°C du periodinane de Dess-Martin (242 mg ; 0,57 mmol ; 2,2 éq). La solution est laissée à 0°C pendant 30 min puis remontée à température ambiante et laissée sous agitation magnétique pendant 5 h. La solution est concentrée puis reprise dans de l'éther. Une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium est alors additionnée et le milieu réactionnel est extrait à l'éther. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées. **58** (83 mg ; 0,25 mmol ; **96 %**) est isolé par chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 9/1) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,62 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 8/2 ; $KMnO_4$).

$[\alpha]_D^{25}$: + 32,8 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

IR (film) : 2 821, 2 709 cm^{-1} (m, $\delta_{combC(=O)-H}$) ; 1 733 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 252 cm^{-1} (m, δ_{Si-CH}) ; 838 cm^{-1} (m, ν_{Si-CH}).

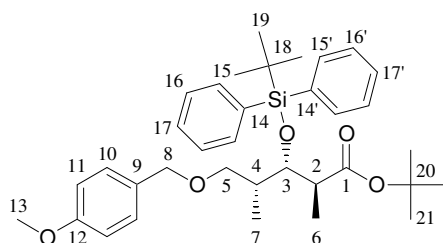
RMN 1H (200 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 9,72$ (s ; 1H ; H_5) ; 4,50 (dd ; $^3J_{2,3} = 6,0$ Hz et $^3J_{3,4} = 3,7$ Hz ; 1H ; H_3) ; 2,59 (qd ; $^3J_{2,6} = 7,3$ Hz et $^3J_{2,3} = 6,0$ Hz ; 1H ; H_2) ; 2,50-2,46 (m ; 1H ; H_4) ; 1,44 (s ; 9H ; H_{12}) ; 1,12 (d ; $^3J_{4,7} = 7,0$ Hz ; 3H ; H_7) ; 1,11 (d ; $^3J_{2,6} = 7,3$ Hz ; 3H ; H_6) ; 0,85 (s ; 9H ; H_{10}) ; 0,07 (s ; 3H ; H_8) ; 0,03 (s ; 3H ; $H_{8'}$).

RMN ^{13}C (50 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 204,1$ (C_5) ; 173,4 (C_1) ; 80,8 (C_{11}) ; 71,9 (C_3) ; 49,8 (C_4) ; 46,0 (C_2) ; 28,1 (C_{12}) ; 25,9 (C_{10}) ; 18,2 (C_9) ; 13,4 (C_6) ; 8,5 (C_7) ; -4,7 (C_8 et $C_{8'}$).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 275$ [$M-C_4H_8+H$] $^+$; 292 [$M-C_4H_8+NH_4$] $^+$; 331 [$M+H$] $^+$; 348 [$M+NH_4$] $^+$.

Analyse élémentaire : $C_{17}H_{34}O_4Si$ (330,53) : calculé C 61,77 ; H 10,37 ; trouvé C 62,37 ; H 10,40.

(2S,3S,4R)-3-(Tert-butyl-diphénylsilyloxy)-5-(4'-méthoxybenzyloxy)-2,4-diméthylpentanoate de tert-butyle **59**



$C_{35}H_{48}O_5Si$
 $M = 576,84$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[106] : à une solution de **54** (170 mg ; 0,5 mmol ; 1 éq) dans du DMF (330 μ L) sont successivement additionnés de l'imidazole (105 mg ; 1,5 mmol ; 3 éq) et du chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle (210 μ L ; 0,75 mmol ; 1,5 éq). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation magnétique à 80°C pendant 7 jours puis le mélange est neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait à l'éther. Les phases organiques rassemblées sont lavées par une solution d'acide chlorhydrique 1,0 M, puis par de l'eau et par une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. **59** (150 mg ; 0,26 mmol ; **52 %**) est recueilli après chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 98/2) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,67 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 8/2 ; $KMnO_4$; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: + 45,1 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

IR (film) : 1 727 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 613, 1 513, 1 462 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C(Ar)}$) ; 1 250 cm^{-1} (m, δ_{Si-C}) ; 846 cm^{-1} (m, ν_{Si-C}) ; 821, 741, 703 cm^{-1} (F, $\delta_{C-H(Ar)}$).

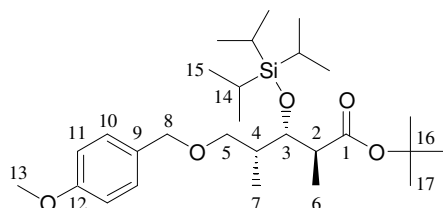
RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,72-7,65$ (m ; 4H ; H_{15} et $H_{15'}$) ; 7,44-7,35 (m ; 6H ; H_{16} , $H_{16'}$, H_{17} et $H_{17'}$) ; 7,12-7,09 (m ; 2H ; H_{10}) ; 6,84-6,81 (m ; 2H ; H_{11}) ; 4,27 (dd ; $^3J_{2,3} = 4,8$ Hz et $^3J_{3,4} = 2,6$ Hz ; 1H ; H_3) ; 4,15 (d ; $^2J = 13,4$ Hz ; 1H ; H_8) ; 4,11 (d ; $^2J = 13,4$ Hz ; 1H ; $H_{8'}$) ; 3,81 (s ; 3H ; H_{13}) ; 3,11 (dd ; $^2J = 8,9$ Hz ; $^3J_{4,5} = 7,0$ Hz ; 1H ; H_5) ; 3,04 (dd ; $^2J = 8,9$ Hz ; $^3J_{4,5'} = 7,3$ Hz ; 1H ; $H_{5'}$) ; 2,58 (qd ; $^3J_{2,6} = 7,2$ Hz et $^3J_{2,3} = 4,8$ Hz ; 1H ; H_2) ; 1,90-1,83 (m ; 1H ; H_4) ; 1,25 (s ; 9H ; H_{21}) ; 1,13 (d ; $^3J_{2,6} = 7,2$ Hz ; 3H ; H_6) ; 1,08 (s ; 9H ; H_{19}) ; 0,99 (d ; $^3J_{4,7} = 6,9$ Hz ; 3H ; H_7).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 173,3$ (C_1) ; 159,0 (C_{12}) ; 136,2 (C_{15}) ; 136,1 ($C_{15'}$) ; 134,4 (C_{14}) ; 133,9 ($C_{14'}$) ; 130,8 (C_9) ; 129,6 (C_{17} et $C_{17'}$) ; 129,2 (C_{10}) ; 127,4 (C_{16} et $C_{16'}$) ; 113,6 (C_{11}) ; 80,1 (C_{20}) ; 73,7 (C_3) ; 73,4 (C_8) ; 72,4 (C_5) ; 55,3 (C_{13}) ; 46,6 (C_2) ; 36,6 (C_4) ; 27,9 (C_{21}) ; 27,2 (C_{19}) ; 19,7 (C_{18}) ; 12,7 (C_6) ; 11,6 (C_7).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 521$ [$M-C_4H_8+H$]⁺ ; 538 [$M-C_4H_8+NH_4$]⁺ ; 577 [$M+H$]⁺ ; 594 [$M+NH_4$]⁺.

Analyse élémentaire : $C_{35}H_{48}O_5Si$ (576,84) : calculé C 72,88 ; H 8,39 ; trouvé C 72,94 ; H 8,57.

(2S,3S,4R)-5-(4'-Méthoxybenzyloxy)-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxy-pentanoate de tert-butyle **60**



C₂₈H₅₀O₅Si
M = 494,78
Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[98,107] : à une solution de **54** (350 mg ; 1 mmol ; 1 éq) dans du dichlorométhane (2,0 mL) sont successivement additionnés à - 15°C de la 2,6-lutidine (485 µL ; 4,15 mmol ; 4,2 éq) et du triflate de triisopropylsilyle (560 µL ; 2,1 mmol ; 2,1 éq). La solution est laissée sous agitation magnétique à - 15°C pendant 2 h 30 puis le mélange est neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait au dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. **60** (475 mg ; 0,92 mmol ; **92 %**) est recueilli après chromatographie éclair (C₆H₁₂/AcOEt : 98/2) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,70 (C₆H₁₂/AcOEt : 8/2 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : + 24,5 (c = 1,0 ; CHCl₃).

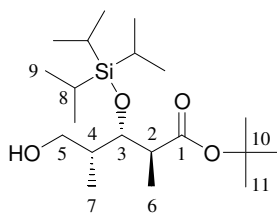
IR (film) : 1 731 cm⁻¹ (F, ν_{C=O}) ; 1 613, 1 514 cm⁻¹ (m, ν_{C=C}) ; 1 250 cm⁻¹ (m, δ_{Si-CH}) ; 820 cm⁻¹ (F, δ_{CC-H(Ar)}) ; 750 cm⁻¹ (m, ν_{Si-CH}).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) : δ = 7,26-7,21 (m ; 2H ; H₁₀) ; 6,87-6,84 (m ; 2H ; H₁₁) ; 4,41-4,37 (m ; 1H ; H₃) ; 4,37 (s ; 2H ; H₈) ; 3,80 (s ; 3H ; H₁₃) ; 3,36 (dd ; ²J = 9,0 Hz ; ³J_{4,5} = 7,5 Hz ; 1H ; H₅) ; 3,17 (dd ; ²J = 9,0 Hz ; ³J_{4,5'} = 6,9 Hz ; 1H ; H_{5'}) ; 2,65 (qd ; ³J_{2,6} = 7,2 Hz et ³J_{2,3} = 4,7 Hz ; 1H ; H₂) ; 1,94-1,87 (m ; 1H ; H₄) ; 1,37 (s ; 9H ; H₁₇) ; 1,11 (d ; ³J_{2,6} = 7,2 Hz ; 3H ; H₆) ; 1,12-1,05 (m, 3H, H₁₄) ; 1,07 (sl, 18H, H₁₅) ; 0,93 (d ; ³J_{4,7} = 7,4 Hz ; 3H ; H₇).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) : δ = 173,6 (C₁) ; 159,1 (C₁₂) ; 130,7 (C₉) ; 129,4 (C₁₀) ; 113,6 (C₁₁) ; 80,2 (C₁₆) ; 73,3 (C₈) ; 72,6 (C₃) ; 72,5 (C₅) ; 55,2 (C₁₃) ; 47,5 (C₂) ; 36,6 (C₄) ; 27,2 (C₁₇) ; 18,3 (C₁₅) ; 13,0 (C₁₄) ; 12,4 (C₆) ; 11,3 (C₇).

Masse (introduction directe, IC : NH₃) : m/z = 439 [M-C₄H₈+H]⁺ ; 456 [M-C₄H₈+NH₄]⁺ ; 495 [M+H]⁺ ; 512 [M+NH₄]⁺.

Analyse élémentaire : C₂₈H₅₀O₅Si (494,78) : calculé C 67,97 ; H 10,19 ; trouvé C 67,96 ; H 10,31.

(2S,3S,4R)-5-Hydroxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxy-pentanoate de tert-butyle 61

$C_{20}H_{42}O_4Si$
 $M = 374,63$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[103,104] : à une solution de **60** (198 mg ; 0,4 mmol ; 1 éq) dans un mélange d'eau (0,60 mL) et de dichlorométhane (5,70 mL) est ajouté à 0°C du DDQ (181 mg ; 0,8 mmol ; 2 éq). La solution est laissée sous agitation magnétique à 0°C pendant 30 min puis est remontée à température ambiante pendant 30 min. Une solution saturée d'hydrogéné-carbonate de sodium est alors ajoutée et le mélange est extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 8,5/1,5) permet d'isoler **61** (128 mg ; 0,34 mmol ; **85 %**) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,45 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 8/2 ; $KMnO_4$).

$[\alpha]_D^{25}$: + 5,8 ($c = 0,6$; $CHCl_3$).

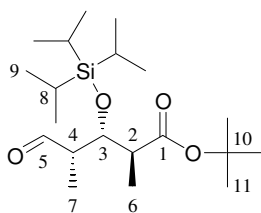
IR (film) : 3 500 cm^{-1} (F, ν_{O-H}) ; 1 731 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 257 cm^{-1} (m, δ_{Si-CH}) ; 760 cm^{-1} (m, ν_{Si-CH}).

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 4,34$ (t ; $^3J_{2,3} = ^3J_{3,4} = 4,0$ Hz ; 1H ; H_3) ; 3,54 (dd ; $^2J = 10,9$ Hz ; $^3J_{4,5} = 6,6$ Hz ; 1H ; H_5) ; 3,46 (dd ; $^2J = 10,9$ Hz ; $^3J_{4,5} = 5,1$ Hz ; 1H ; H_5') ; 2,71 (qd ; $^3J_{2,6} = 7,1$ Hz et $^3J_{2,3} = 4,0$ Hz ; 1H ; H_2) ; 1,88-1,76 (m ; 1H ; H_4) ; 1,44 (s ; 9H ; H_{11}) ; 1,16 (d ; $^3J_{2,6} = 7,1$ Hz ; 3H ; H_6) ; 1,15-1,05 (m ; 3H ; H_8) ; 1,09 (sl ; 18H ; H_9) ; 0,97 (d ; $^3J_{4,7} = 7,0$ Hz ; 3H ; H_7).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 174,0$ (C_1) ; 80,7 (C_{10}) ; 73,3 (C_3) ; 65,8 (C_5) ; 46,8 (C_2) ; 39,2 (C_4) ; 28,0 (C_{11}) ; 18,2 (C_9) ; 12,9 (C_6 et C_8) ; 11,4 (C_7).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 319$ [$M-C_4H_8+H$] $^+$; 336 [$M-C_4H_8+NH_4$] $^+$; 375 [$M+H$] $^+$.

Analyse élémentaire : $C_{20}H_{42}O_4Si$ (374,63) : calculé C 64,12 ; H 11,30 ; trouvé C 64,19 ; H 11,26.

(2S,3S,4S)-2,4-Diméthyl-5-oxo-3-triisopropylsilyloxy-pentanoate de tert-butyle 62

$C_{20}H_{40}O_4Si$
 $M = 372,61$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[104,105] : à une solution de **61** (200 mg ; 0,53 mmol ; 1 éq) dans du dichlorométhane (17,0 mL) est ajouté à 0°C du periodinane de Dess-Martin (1,49 mmol ; 3,15 mL ; 15 % en masse dans le dichlorométhane ; 3 éq). La solution est laissée à 0°C pendant 30 min puis 3 h 30 à température ambiante avant d'être concentrée et reprise dans de l'éther. Une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium est additionnée et le milieu réactionnel est extrait à l'éther. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées. **62** (193 mg ; 0,52 mmol ; **98 %**) est isolé par chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 98/2) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,70 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 8/2 ; $KMnO_4$).

$[\alpha]_D^{25}$: + 36,3 ($c = 1,1$; $CHCl_3$).

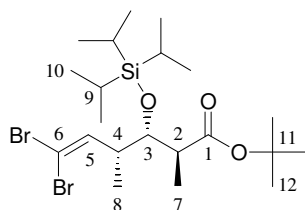
IR (film) : 2 800, 2 713 cm^{-1} (m, $\delta_{combC(=O)-H}$) ; 1 732 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 255 cm^{-1} (m, δ_{Si-CH}) ; 759 cm^{-1} (m, ν_{Si-CH}).

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 9,78$ (s ; 1H ; H_5) ; 4,76 (t ; $^3J_{2,3} = ^3J_{3,4} = 4,1$ Hz ; 1H ; H_3) ; 2,73 (qd ; $^3J_{2,6} = 7,2$ Hz et $^3J_{2,3} = 4,1$ Hz ; 1H ; H_2) ; 2,50 (qd ; $^3J_{4,7} = 7,1$ Hz et $^3J_{3,4} = 4,1$ Hz ; 1H ; H_4) ; 1,43 (s ; 9H ; H_{11}) ; 1,15 (d ; $^3J_{2,6} = 7,2$ Hz ; 3H ; H_6) ; 1,13 (d ; $^3J_{4,7} = 7,1$ Hz ; 3H ; H_7) ; 1,15-1,05 (m ; 3H ; H_8) ; 1,08 (sl ; 18H ; H_9).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 204,0$ (C_5) ; 172,9 (C_1) ; 80,9 (C_{10}) ; 71,8 (C_3) ; 50,1 (C_4) ; 46,9 (C_2) ; 28,0 (C_{11}) ; 18,1 (C_9) ; 12,7 (C_8) ; 11,3 (C_6) ; 9,4 (C_7).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 317$ [$M-C_4H_8+H$]⁺ ; 334 [$M-C_4H_8+NH_4$]⁺ ; 373 [$M+H$]⁺.

Analyse élémentaire : $C_{20}H_{40}O_4Si$ (372,61) : calculé C 64,47 ; H 10,82 ; trouvé C 64,30 ; H 10,35.

(2S,3S,4R)-6,6-Dibromo-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhex-5-énoate de tert-butyle 130

$C_{21}H_{40}Br_2O_3Si$
 $M = 528,43$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[149,150] : à une solution de triphénylphosphine (262 mg ; 1 mmol ; 4 équ) dans du dichlorométhane (0,50 mL) est ajoutée à 0°C une solution de tétrabromure de carbone (166 mg ; 0,5 mmol ; 2 équ) dans du dichlorométhane (1,0 mL). Le mélange est laissé sous agitation magnétique à 0°C pendant 30 min puis est refroidi à -60°C. Une solution de **62** (93 mg ; 0,25 mmol ; 1 équ) dans du dichlorométhane (1,0 mL) est alors additionnée et le mélange est laissé à -40°C pendant 4 h. Du pentane (40,0 mL) est alors ajouté et le mélange réactionnel est filtré sur Célite 545 et concentré. Une chromatographie éclair (C_6H_{12}) permet d'isoler **130** (29 mg ; 0,05 mmol ; **20 %**) ainsi que **130'** (40 mg ; 0,20 mmol ; **80 %**) sous forme de deux huiles jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,50 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 99/1 ; $KMnO_4$; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: -5,5 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

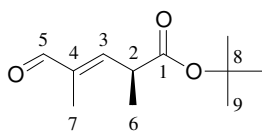
IR (film) : 1 733 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 617 cm^{-1} (f, $\nu_{C=C}$) ; 1 255 cm^{-1} (m, δ_{Si-CH}) ; 759 cm^{-1} (m, ν_{Si-CH}) ; 677 cm^{-1} (m, ν_{C-Br}).

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 6,23$ (d ; $^3J_{4,5} = 9,8$ Hz ; 1H ; H_5) ; 4,28 (dd ; $^3J = 6,8$ Hz et $^3J = 4,1$ Hz ; 1H ; H_3) ; 2,67-2,52 (m ; 2H ; H_2 et H_4) ; 1,47 (s ; 9H ; H_{12}) ; 1,13 (d ; $^3J_{2,7} = 7,2$ Hz ; 3H ; H_7) ; 1,10 (sl ; 18H ; H_{10}) ; 1,13-1,04 (m ; 3H ; H_9) ; 1,07 (d ; $^3J_{4,8} = 7,0$ Hz ; 3H ; H_8).

RMN ^{13}C (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 172,7$ (C_1) ; 140,8 (C_5) ; 88,8 (C_6) ; 80,7 (C_{11}) ; 75,1 (C_3) ; 46,9 (C_2) ; 42,0 (C_4) ; 28,2 (C_{12}) ; 18,2 (C_{10}) ; 15,5 (C_7) ; 13,1 (C_9) ; 9,4 (C_8).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 473$ [$M-C_4H_8+H$] $^+$; 490 [$M-C_4H_8+NH_4$] $^+$; 529 [$M+H$] $^+$.

Analyse élémentaire : $C_{21}H_{40}Br_2O_3Si$ (528,43) : calculé C 47,73 ; H 7,63 ; trouvé C 47,81 ; H 7,51.

(S)-2,4-Diméthyl-5-oxopent-3-énoate de tert-butyle 130'

$C_{11}H_{18}O_3$
 $M = 198,26$
 Huile jaune pâle

Analyses :

R_f : 0,33 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 9/1 ; $KMnO_4$; UV).

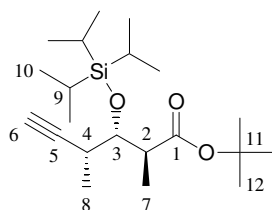
$[\alpha]_D^{25}$: - 2,1 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

IR (film) : 2 814, 2 701 cm^{-1} (m, $\delta_{combC(=O)-H}$) ; 1 732 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O(ester)}$) ; 1 693 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O(aldehyde)}$) ; 1 643 cm^{-1} (f, $\nu_{C=C}$).

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 9,44$ (s ; 1H ; H_5) ; 6,50 (dq ; $^3J_{2,3} = 9,4$ Hz et $^4J_{3,7} = 1,1$ Hz ; 1H ; H_3) ; 3,52 (dq ; $^3J_{2,3} = 9,4$ Hz et $^3J_{2,6} = 7,1$ Hz ; 1H ; H_2) ; 1,78 (d ; $^4J_{3,7} = 1,1$ Hz ; 3H ; H_7) ; 1,45 (s ; 9H ; H_9) ; 1,32 (d ; $^3J_{2,6} = 7,1$ Hz ; 3H ; H_6).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 194,8$ (C_5) ; 172,0 (C_1) ; 151,5 (C_3) ; 139,5 (C_4) ; 81,2 (C_8) ; 40,4 (C_2) ; 27,8 (C_9) ; 17,0 (C_7) ; 9,4 (C_6).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 160$ $[M-C_4H_8+NH_4]^+$; 199 $[M+H]^+$; 216 $[M+NH_4]^+$.

(2S,3S,4R)-2,4-Diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhex-5-ynoate de tert-butyle **129**

$C_{21}H_{40}O_3Si$
 $M = 368,63$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire I ^[148] : à une solution de DIPA (45 μ L ; 0,32 mmol ; 1,2 éq) dans du THF (2,0 mL) est ajoutée à 0°C une solution de *n*-BuLi (140 μ L ; 0,32 mmol ; 2,30 M dans l'hexane ; 1,2 éq). Le mélange est laissé sous agitation magnétique à 0°C pendant 30 min puis une solution de triméthylsilyldiazométhane (160 μ L ; 0,32 mmol ; 2,0 M dans l'éther ; 1,2 éq) est additionnée à -78°C. Une solution de **62** (100 mg ; 0,27 mmol ; 1 éq) dans du THF (1,0 mL) est ajoutée après 1 h de réaction, puis le mélange est laissé à -78°C pendant 1 h et ensuite laissé à remonter à température ambiante pendant 2 h 30. De l'eau est alors ajoutée et la solution est extraite à l'éther. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 99/1) permet d'isoler **129** (20 mg ; 0,05 mmol ; **20 %**) sous forme d'une huile jaune pâle.

Mode opératoire II ^[147] : à une solution de **62** (50 mg ; 0,14 mmol ; 1 éq) dans du méthanol (1,0 mL) est ajouté du carbonate de potassium (37 mg ; 0,28 mmol ; 2 éq). La solution est refroidie à -78°C puis du 1-diazo-2-oxopropylphosphonate de diméthyle (34 mg ; 0,18 mmol ; 1,3 éq) est additionné et le mélange est laissé sous agitation magnétique à -78°C pendant 30 min puis remonté progressivement à température ambiante et laissé à réagir pendant 24 h. Le milieu réactionnel est alors hydrolysé par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 99/1) permet d'isoler **129** (13 mg ; 0,04 mmol ; **25 %**) sous forme d'une huile jaune pâle.

Mode opératoire III ^[149,150] : à une solution de **130** (200 mg ; 0,38 mmol ; 1 éq) dans du THF (5,0 mL) est ajoutée à -78°C une solution de *n*-BuLi (350 μ L ; 0,79 mmol ; 2,25 M dans l'hexane ; 2,1 éq). Le mélange est laissé sous agitation magnétique à -78°C pendant 10 min puis une solution saturée de chlorure d'ammonium est ajoutée et la solution est extraite à l'éther. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 99/1) permet d'isoler **129** (110 mg ; 0,3 mmol ; **79 %**) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,73 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 9/1 ; $KMnO_4$).

$[\alpha]_D^{25}$: + 20,3 ($c = 0,3$; $CHCl_3$).

IR (film) : 3 330 cm^{-1} (f, ν_{C-H}) ; 2 110 cm^{-1} (f, $\nu_{C\equiv C}$) ; 1 736 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 265 cm^{-1} (m, δ_{Si-CH}) ; 762 cm^{-1} (m, ν_{Si-CH}).

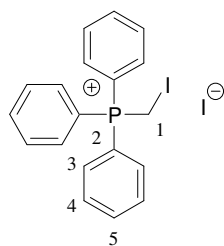
RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 4,32$ (dd ; $^3J_{3,4} = 7,0$ Hz et $^3J_{2,3} = 3,6$ Hz ; 1H ; H_3) ; 2,69 (qd ; $^3J_{2,7} = 7,1$ Hz et $^3J_{2,3} = 3,6$ Hz ; 1H ; H_2) ; 2,60 (qnd ; $^3J_{3,4} = ^3J_{4,8} = 7,0$ Hz ; $^4J_{4,6} = 2,5$ Hz ; 1H ; H_4) ; 1,99 (d ; $^4J_{4,6} = 2,5$ Hz ; 1H ; H_6) ; 1,45 (s ; 9H ; H_{12}) ; 1,26 (d ;

$^3J_{4,8} = 7,0 \text{ Hz}$; 3H ; H_8) ; 1,19 (d ; $^3J_{2,7} = 7,1 \text{ Hz}$; 3H ; H_7) ; 1,10 (sl ; 18H ; H_{10}) ; 1,12-1,05 (m ; 3H ; H_9) .

RMN ^{13}C (75 MHz ; CDCl_3) : $\delta = 172,9$ (C_1) ; 86,2 (C_5) ; 80,3 (C_{11}) ; 76,0 (C_6) ; 70,7 (C_3) ; 47,0 (C_2) ; 30,0 (C_4) ; 28,0 (C_{12}) ; 18,2 (C_{10}) ; 13,0 (C_8 et C_9) ; 10,3 (C_7).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 313$ [$\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}$] $^+$; 330 [$\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{NH}_4$] $^+$; 369 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 386 [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$.

Iodure de iodométhyltriphénylphosphonium 349

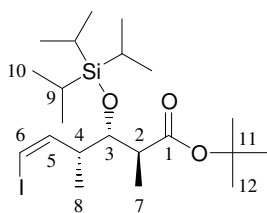


$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{I}_2\text{P}$
 $M = 530,12$
 Poudre blanche

Mode opératoire ^[153] : à une solution de triphénylphosphine (6,0 g ; 23 mmol ; 1 éq) dans du toluène (6,0 mL) est ajouté du diiodométhane (2,40 mL ; 30 mmol ; 1,3 éq). Le mélange est chauffé à 60°C pendant 19 h puis le précipité blanc apparu est filtré et lavé trois fois au toluène. **349** est alors isolé sous forme d'une poudre blanche (9,40 g ; 17,7 mmol ; **77 %**).

Analyses :

F = 256-258°C ; Litt^[153] : 228-230°C

(Z,2S,3S,4R)-6-Iodo-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhex-5-énoate de tert-butyle 133

$C_{21}H_{41}IO_3Si$
 $M = 496,54$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire (133) ^[151,152] : à une suspension de **349** (1,59 g ; 3,0 mmol ; 3,0 éq) dans du THF (10,0 mL) est ajoutée à 0°C une solution de NaHMDS (2,40 mL ; 2,4 mmol ; 1,0 M dans le THF ; 2,4 éq). Le mélange est laissé sous agitation magnétique à 0°C pendant 30 min puis une solution de **62** (373 mg ; 1 mmol ; 1 éq) dans du THF (6,0 mL) est additionnée goutte à goutte à -78°C. Après 2 h à -78°C, le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution saturée de chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane et les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 99,5/0,5) permet d'isoler **133** (208 mg ; 0,42 mmol ; **42 %**) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,71 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 95/5 ; $KMnO_4$; UV).

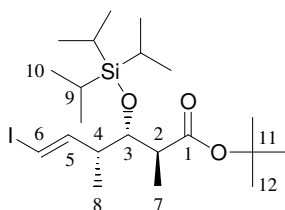
$[\alpha]_D^{25}$: -44,3 ($c = 1,1$; $CHCl_3$).

IR (film) : 1 733 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 601 cm^{-1} (f, $\nu_{C=C}$) ; 1 248 cm^{-1} (m, δ_{Si-CH}) ; 762 cm^{-1} (m, ν_{Si-CH}) ; 678 cm^{-1} (F, ν_{C-I}).

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 6,10$ (d ; $^3J_{cis} = 7,5$ Hz ; 1H ; H_6) ; 6,01 (dd ; $^3J_{4,5} = 8,9$ Hz et $^3J_{cis} = 7,5$ Hz ; 1H ; H_5) ; 4,34 (dd ; $^3J = 7,2$ Hz et $^3J = 3,9$ Hz ; 1H ; H_3) ; 2,67-2,57 (m ; 2H ; H_2 et H_4) ; 1,43 (s ; 9H ; H_{12}) ; 1,15 (d ; $^3J_{2,7} = 7,2$ Hz ; 3H ; H_7) ; 1,15-1,04 (m ; 3H ; H_9) ; 1,09 (sl ; 18H ; H_{10}) ; 1,03 (d ; $^3J_{4,8} = 6,6$ Hz ; 3H ; H_8) .

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 172,8$ (C_1) ; 143,3 (C_5) ; 81,8 (C_{11}) ; 80,3 (C_6) ; 75,3 (C_3) ; 47,0 (C_2) ; 43,2 (C_4) ; 28,0 (C_{12}) ; 18,2 (C_{10}) ; 15,8 (C_7) ; 13,0 (C_9) ; 10,7 (C_8).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 441$ [$M-C_4H_8+H$] $^+$; 458 [$M-C_4H_8+NH_4$] $^+$; 497 [$M+H$] $^+$.

(E,2S,3S,4R)-6-Iodo-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhex-5-énoate de tert-butyle 134

C₂₁H₄₁IO₃Si
M = 496,54
Huile jaune pâle

Mode opératoire (134) ^[154] : à une suspension de chlorure de chrome (II) à 95 % (737 mg ; 6 mmol ; 6 éq) dans du THF (5,0 mL), est ajoutée à 0°C une solution de **62** (373 mg ; 1 mmol ; 1 éq) et de iodoforme (787 mg ; 0,53 mmol ; 2 éq) dans du THF (10,0 mL). Le milieu réactionnel est laissé à remonter à température ambiante pendant 2 h puis est hydrolysé par de l'eau. La phase aqueuse est extraite à l'éther et les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. **134** (446 mg ; 0,89 mmol ; **89 %**) est ensuite isolé après une chromatographie éclair (C₆H₁₂/AcOEt : 1/0 puis 97/3) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,51 (C₆H₁₂/AcOEt : 9/1 ; KMnO₄ ; UV).

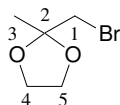
[α]_D²⁵ : + 25,5 (c = 1,0 ; CHCl₃).

IR (film) : 1 731 cm⁻¹ (F, ν_{C=O}) ; 1 604 cm⁻¹ (f, ν_{C=C}) ; 1 255 cm⁻¹ (m, δ_{Si-CH}) ; 760 cm⁻¹ (m, ν_{Si-CH}) ; 678 cm⁻¹ (F, ν_{C-I}).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) : δ = 6,42 (dd ; ³J_{trans} = 14,5 Hz et ³J_{4,5} = 8,5 Hz ; 1H ; H₅) ; 6,06 (d ; ³J_{trans} = 14,5 Hz ; 1H ; H₆) ; 4,19 (dd ; ³J_{3,4} = 6,0 Hz et ³J_{2,3} = 4,2 Hz ; 1H ; H₃) ; 2,63 (qd ; ³J_{2,7} = 7,0 Hz et ³J_{2,3} = 4,2 Hz ; 1H ; H₂) ; 2,48-2,35 (m ; 1H ; H₄) ; 1,46 (s ; 9H ; H₁₂) ; 1,11 (d ; ³J_{2,7} = 7,0 Hz ; 3H ; H₇) ; 1,14-1,04 (m ; 3H ; H₉) ; 1,08 (sl ; 18H ; H₁₀) ; 1,06 (d ; ³J_{4,8} = 7,1 Hz ; 3H ; H₈) .

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) : δ = 173,2 (C₁) ; 149,0 (C₅) ; 81,0 (C₁₁) ; 76,4 (C₆) ; 76,0 (C₃) ; 47,3 (C₂) ; 45,0 (C₄) ; 28,8 (C₁₂) ; 18,7 (C₁₀) ; 16,4 (C₇) ; 13,5 (C₉) ; 11,1 (C₈).

Masse (introduction directe, IC : NH₃) : m/z = 441 [M-C₄H₈+H]⁺ ; 458 [M-C₄H₈+NH₄]⁺ ; 497 [M+H]⁺.

SYNTHÈSE DU FRAGMENT C⁶-C¹⁴ – PREMIÈRE APPROCHE SYNTHÉTIQUE2-Bromométhyl-2-méthyl-[1,3]dioxolane **65**

C₅H₉BrO₂
 M = 181,03
 Huile incolore

Mode opératoire ^[108] : à une solution d'acétone (7,30 mL ; 0,1 mol ; 1 éq) dans un mélange de THF (120 mL) et d'éthylèneglycol (120 mL) est ajouté du tribromure de triméthylphénylammonium (41,4 g ; 0,11 mol ; 1,1 éq). Le mélange rouge limpide est laissé sous agitation magnétique à 30°C pendant 23 h, versé ensuite dans un mélange glacé contenant une solution d'hydrogencarbonate de sodium à 10 % (250 mL) et une solution de thiosulfate de sodium à 5 % (25,0 mL) puis extrait à l'éther (200 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées par de l'eau (300 mL) et par une solution saturée de chlorure de sodium (100 mL) puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. **65** (12,9 g ; 0,71 mol ; **71** %) est recueilli après distillation sous pression réduite (85°C ; 30 mmHg) sous forme d'une huile incolore.

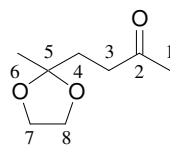
Analyses :

R_f : 0,54 (C₆H₁₂/AcOEt : 7/3 ; KMnO₄).

IR (film) : 670 cm⁻¹ (m, ν_{C-Br}).

RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) : δ = 4,05-3,97 (m ; 4H ; H₄ et H₅) ; 3,39 (s ; 2H ; H₁) ; 1,50 (s ; 3H ; H₃).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) : δ = 107,5 (C₂) ; 65,4 (C₄ et C₅) ; 36,6 (C₁) ; 22,8 (C₃).

4-(2'-Méthyl-[1',3']dioxolan-2'-yl)butan-2-one **66**

$C_8H_{14}O_3$
 $M = 158,19$
 Huile incolore

Mode opératoire ^[110,111] : à une solution d'hexane-2,5-dione (4,56 g ; 40 mmol ; 1 éq) dans un mélange d'éthylèneglycol (9,10 mL) et de toluène (25,0 mL) maintenue à 0°C pendant 30 min est ajouté de l'acide sulfurique (1,0 mL ; 18,5 mmol ; 0,5 éq). Le mélange est soumis à une forte agitation magnétique pendant 30 min à 0°C. La phase inférieure contenant l'éthylèneglycol est extraite au toluène (50,0 mL) alors que la phase organique principale est lavée par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (50,0 mL). Les phases extraites au toluène sont lavées par la phase aqueuse basique recueillie puis par une solution saturée de chlorure de sodium. Les phases organiques rassemblées sont ensuite concentrées. Une distillation sous pression réduite (110°C ; 30 mmHg) permet d'isoler **66** (1,48 g ; 9,4 mmol ; **24** %) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0,40 (C₆H₁₂/AcOEt : 1/1 ; KMnO₄).

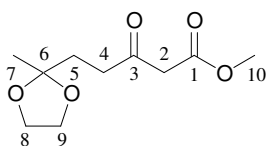
IR (film) : 1 716 cm⁻¹ (F, ν_{C=O}).

RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) : δ = 3,91-3,86 (m ; 4H ; H₇ et H₈) ; 2,48 (t ; ³J_{3,4} = 7,4 Hz ; 2H ; H₃) ; 2,11 (s ; 3H ; H₁) ; 1,93 (t ; ³J_{3,4} = 7,4 Hz ; 2H ; H₄) ; 1,27 (s ; 3H ; H₆).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) : δ = 208,3 (C₂) ; 109,2 (C₅) ; 64,6 (C₇ et C₈) ; 38,1 (C₃) ; 32,8 (C₄) ; 29,7 (C₁) ; 23,9 (C₆).

Masse (introduction directe, IC : NH₃) : m/z = 159 [M+H]⁺ ; 176 [M+NH₄]⁺.

 5-(2'-Méthyl-[1',3']dioxolan-2'-yl)-3-oxopentanoate de méthyle **64**



$C_{10}H_{16}O_5$
 $M = 216,23$
 Huile incolore

Mode opératoire ^[110] : à une suspension d'hydrure de sodium (400 mg ; 10 mmol ; 60 % en masse ; 2 éq) préalablement lavé au pentane, dans de l'éther (5,0 mL) est ajouté du carbonate de diméthyle (840 μ L ; 10 mmol ; 2 éq). **66** (791 mg ; 5 mmol ; 1 éq) est additionné à la solution portée au reflux de l'éther puis le mélange est laissé sous agitation magnétique pendant 2 h 30. De l'éthanol (1,0 mL) puis de l'acide acétique (5,0 mL) sont ajoutés à la solution refroidie à 0°C qui est ensuite diluée dans de l'acétate d'éthyle et saturée par une solution de chlorure de sodium. La phase aqueuse séparée est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par de l'eau et par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Les phases organiques rassemblées sont concentrées et une distillation sous pression réduite (103°C ; 0,07 mmHg) permet de recueillir **64** (735 mg ; 3,4 mmol ; **68** %) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

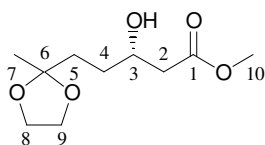
R_f : 0,42 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 1/1 ; $KMnO_4$; UV).

IR (film) : 1 747 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O(ester)}$) ; 1 716 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O(cétone)}$).

RMN 1H (200 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 3,90-3,82$ (m ; 4H ; H_8 et H_9) ; 3,68 (s ; 3H ; H_{10}) ; 3,43 (s ; 2H ; H_2) ; 2,56 (t ; $^3J_{4,5} = 7,4$ Hz ; 2H ; H_4) ; 1,95 (t ; $^3J_{4,5} = 7,4$ Hz ; 2H ; H_5) ; 1,25 (s ; 3H ; H_7).

RMN ^{13}C (50 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 202,1$ (C_3) ; 167,5 (C_1) ; 108,9 (C_6) ; 64,5 (C_8 et C_9) ; 52,1 (C_{10}) ; 48,7 (C_2) ; 37,5 (C_4) ; 32,6 (C_5) ; 23,9 (C_7).

(S)-3-Hydroxy-5-(2'-méthyl-[1',3']dioxolan-2'-yl)pentanoate de méthyle **67**



$C_{10}H_{18}O_5$
 $M = 218,25$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire : **67** est obtenu par hydrogénation asymétrique du β -cétoester **64** selon les modes opératoires C pour la préparation du catalyseur et D pour la conduite de la réaction d'hydrogénation. Le catalyseur (1 %) utilisé est le catalyseur d'Ikariya-Mashima **69** (4,0 mg ; 2,5 μ mol ; 0,01 éq). La réaction est effectuée sur le β -cétoester **64** (109 mg ; 0,5 mmol ; 1 éq) dans du méthanol (2,0 mL) à température ambiante sous 1 bar d'hydrogène pendant 5 h. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 6/4) permet d'isoler **67** (59 mg ; 0,28 mmol ; **56 %**) sous forme d'une huile jaune pâle.

Le produit racémique (\pm)-**67** est obtenu par réduction avec $NaBH_4$ selon la méthode décrite plus haut. La réaction est effectuée sur le β -cétoester **64** (649 mg ; 3 mmol ; 1 éq) avec $NaBH_4$ (57 mg ; 1,5 mmol ; 0,5 éq) dans du méthanol (6,0 mL) pour conduire au β -hydroxyester racémique (\pm)-**67** (655 mg ; 3 mmol ; **quantitatif**).

L'excès énantiomérique est déterminé par RMN 1H en présence de $Eu(tfc)_3$ (0,1 éq) par comparaison avec un échantillon de β -hydroxyester racémique. L'absence du signal de l'autre énantiomère assure un excès énantiomérique supérieur à **95 %**.

Analyses :

R_f : 0,22 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 1/1 ; $KMnO_4$).

$[\alpha]_D^{25}$: + 10,0 ($c = 0,3$; $CHCl_3$).

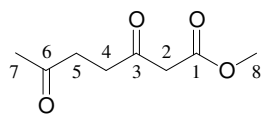
IR (film) : 3 470 cm^{-1} (F, ν_{O-H}) ; 1 736 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$).

RMN 1H (200 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 4,06-3,93$ (m ; 1H ; H_3) ; 3,91-3,89 (m ; 4H ; H_8 et H_9) ; 3,69 (s ; 3H ; H_{10}) ; 2,50 (dd ; $^2J = 16,2$ Hz ; $^3J_{2,3} = 4,7$ Hz ; 1H ; H_2) ; 2,41 (dd ; $^2J = 16,2$ Hz ; $^3J_{2',3'} = 7,5$ Hz ; 1H ; $H_{2'}$) ; 1,93-1,52 (m ; 4H ; H_4 et H_5) ; 1,31 (s ; 3H ; H_7).

RMN ^{13}C (50 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 173,0$ (C_1) ; 109,7 (C_6) ; 68,0 (C_3) ; 64,5 (C_8 et C_9) ; 51,6 (C_{10}) ; 41,3 (C_2) ; 34,9 (C_4) ; 30,8 (C_5) ; 23,6 (C_7).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 236$ $[M+NH_4]^+$.

3,6-Dioxoheptanoate de méthyle 68



$C_8H_{12}O_4$
M = 172,18
Huile jaune pâle

Mode opératoire : **68** est parfois obtenu lors de l'hydrogénation du β -cétoester **64** selon les conditions opératoires employées (Tableau 4).

Analyses :

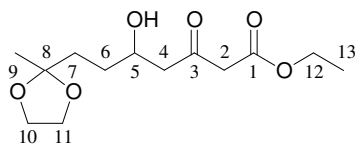
R_f : 0,42 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 6/4 ; $KMnO_4$; UV).

IR (film) : 1 748 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O(ester)}$) ; 1 716 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O(cétone)}$).

RMN 1H (200 MHz ; $CDCl_3$) : δ = 3,71 (s ; 3H ; H_8) ; 3,50 (s ; 2H ; H_2) ; 2,83-2,74 (m ; 4H ; H_4 et H_5) ; 2,16 (s ; 3H ; H_7).

RMN ^{13}C (50 MHz ; $CDCl_3$) : δ = 206,6 (C_6) ; 201,3 (C_3) ; 167,4 (C_1) ; 52,3 (C_8) ; 48,0 (C_2) ; 37,0 et 36,3 (C_4 et C_5) ; 29,7 (C_7).

(±)-5-Hydroxy-7-(2'-méthyl-[1',3']dioxolan-2'-yl)-3-oxoheptanoate d'éthyle (±)-**63**



C₁₃H₂₂O₆
M = 274,31
Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[113] : à une solution de DIPA (530 µL ; 3,8 mmol ; 3,8 éq) dans du THF (7,50 mL) est ajoutée à 0°C une solution de *n*-BuLi (1,40 mL ; 3,3 mmol ; 2,40 M dans l'hexane ; 3,3 éq). Le mélange est laissé sous agitation magnétique à 0°C pendant 30 min puis de l'acétate d'éthyle (290 µL ; 3 mmol ; 3 éq) est additionné à -78°C. Une solution de (±)-**67** (218 mg ; 1 mmol ; 1 éq) dans du THF (3,50 mL) est ajoutée après 1 h de réaction, puis le mélange est laissé à -78°C sous très faible agitation magnétique pendant 24 h. La solution est ensuite laissée à -50°C pendant 24 h et enfin à -10°C pendant 4 h. Après hydrolyse par ajout d'isopropanol (300 µL) et d'une solution saturée de chlorure d'ammonium (4,0 mL), la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle puis les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. (±)-**63** (109 mg ; 0,4 mmol ; **40 %**) est isolé par chromatographie éclair (C₆H₁₂/AcOEt : 6/4) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,22 (C₆H₁₂/AcOEt : 1/1 ; KMnO₄).

IR (film) : 3 460 cm⁻¹ (F, ν_{O-H}) ; 1 740 cm⁻¹ (F, ν_{C=O(ester)}) ; 1 713 cm⁻¹ (F, ν_{C=O(cétone)}).

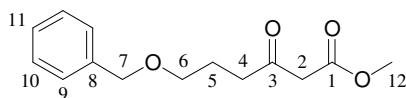
RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) : δ = 4,19 (q ; ³J_{12,13} = 7,1 Hz ; 2H ; H₁₂) ; 4,14-4,04 (m ; 1H ; H₅) ; 3,97-3,91 (m ; 4H ; H₁₀ et H₁₁) ; 3,70 (s ; 2H ; H₂) ; 2,46-2,42 (m ; 2H ; H₄) ; 1,96-1,54 (m ; 4H ; H₆ et H₇) ; 1,32 (s ; 3H ; H₉) ; 1,22 (t ; ³J_{12,13} = 7,1 Hz ; 3H ; H₁₃).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) : δ = 203,5 (C₃) ; 173,1 (C₁) ; 109,8 (C₈) ; 68,0 (C₅) ; 64,6 (C₁₀ et C₁₁) ; 61,4 (C₁₂) ; 51,7 (C₂) ; 41,3 (C₄) ; 35,0 (C₆) ; 30,8 (C₇) ; 23,7 (C₉) ; 14,0 (C₁₃).

Masse (introduction directe, IC : NH₃) : m/z = 292 [M+NH₄]⁺.

Analyse élémentaire : C₁₃H₁₈O₄ (238,28) : calculé C 65,53 ; H 7,61 ; trouvé C 65,56 ; H 7,64.

6-Benzyloxy-3-oxohexanoate de méthyle 72



$C_{14}H_{18}O_4$
 $M = 250,29$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[114] : à une suspension d'hydruure de sodium (300 mg ; 7,5 mmol ; 60 % en masse ; 1,25 éq) préalablement lavé au pentane, dans du THF (8,50 mL) est additionné à 0°C de l'acétoacétate de méthyle (650 μ L ; 6 mmol ; 1 éq) sur une durée de 5 min. Après 20 min de réaction toujours à 0°C est ajoutée une solution de *n*-BuLi (3,50 mL ; 7,5 mmol ; 2,15 M dans l'hexane ; 1,25 éq) puis au bout de 25 min est canulée une solution de (2-bromoéthoxyméthyl)benzène (790 μ L ; 5 mmol ; 0,8 éq) dans du THF (1,50 mL). La température est laissée à remonter à température ambiante et le mélange laissé à réagir pendant 3 h. La solution est ensuite hydrolysée par une solution d'acide chlorhydrique concentrée et extraite à l'éther. Les phases organiques rassemblées sont lavées par une solution saturée d'hydrogénéocarbonate de sodium et par une solution saturée de chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. **72** (754 mg ; 3 mmol ; **60 %**) est recueilli après chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 8/2) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

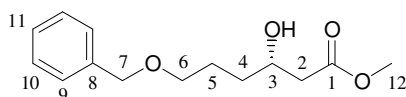
R_f : 0,36 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 7/3 ; $KMnO_4$; UV).

IR (film) : 1 751 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O(ester)}$) ; 1 717 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O(cétone)}$) ; 1 496, 1 453 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C}$) ; 739, 699 cm^{-1} (F, $\delta_{C-H(Ar)}$).

RMN 1H (200 MHz ; $CDCl_3$) : δ = 7,34-7,22 (m ; 5H ; H_9, H_{10} et H_{11}) ; 4,47 (s ; 2H ; H_7) ; 3,72 (s ; 3H ; H_{12}) ; 3,48 (t ; $^3J_{5,6} = 6,6$ Hz ; 2H ; H_6) ; 3,45 (s ; 2H ; H_2) ; 2,65 (t ; $^3J_{4,5} = 6,6$ Hz ; 2H ; H_4) ; 1,91 (qn ; $^3J_{4,5} = ^3J_{5,6} = 6,6$ Hz ; 2H ; H_5).

RMN ^{13}C (50 MHz ; $CDCl_3$) : δ = 202,3 (C_3) ; 167,6 (C_1) ; 138,3 (C_8) ; 128,3 (C_{10}) ; 127,6 (C_9 et C_{11}) ; 72,8 (C_7) ; 68,9 (C_6) ; 52,2 (C_{12}) ; 49,0 (C_2) ; 39,7 (C_4) ; 23,6 (C_5).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 143$ [$M-C_6H_5CH_2OH+H$]⁺ ; 160 [$M-C_6H_5CH_2OH+NH_4$]⁺ ; 251 [$M+H$]⁺ ; 268 [$M+NH_4$]⁺.

(S)-6-Benzoyloxy-3-hydroxyhexanoate de méthyle 73

$C_{14}H_{20}O_4$
 $M = 252,31$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire : **73** est obtenu par hydrogénation asymétrique du β -cétoester **72** selon les modes opératoires A pour la préparation du catalyseur et E pour la conduite de la réaction d'hydrogénation. Le catalyseur (1 %) est préparé à partir du $[Ru(COD)(\eta^3\text{-2-méthylallyl})_2]$ (3,2 mg ; 0,01 mmol ; 0,01 éq), du (*S*)-MeO-BIPHEP comme diphosphine chirale (7,0 mg ; 0,012 mmol ; 0,012 éq) et de HBr (129 μ L ; 0,022 mmol ; 0,17 M dans le méthanol ; 0,022 éq). La réaction est effectuée sur le β -cétoester **72** (250 mg ; 1 mmol ; 1 éq) dans le méthanol (2,0 mL) à 80°C sous 11 bar pendant 6 h. **73** (238 mg ; 0,94 mmol ; **94 %**) est isolé par chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 8/2) sous forme d'une huile jaune pâle.

Le produit racémique (\pm)-**73** est obtenu par réduction avec $NaBH_4$ selon la méthode décrite plus haut. La réaction est effectuée sur le β -cétoester **72** (125 mg ; 0,5 mmol ; 1 éq) avec $NaBH_4$ (10 mg ; 0,25 mmol ; 0,5 éq) dans du méthanol (1,0 mL) pour conduire au β -hydroxyester racémique (\pm)-**73** (114 mg ; 0,45 mmol ; **90 %**).

L'excès énantiomérique, déterminé par HPLC, est de **99 %**.

Analyses :

R_f : 0,20 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 7/3 ; $KMnO_4$; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: + 9,5 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

IR (film) : 3 448 cm^{-1} (F, ν_{O-H}) ; 1 735 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 497, 1 453 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C}$) ; 738, 698 cm^{-1} (F, $\delta_{C-H(Ar)}$).

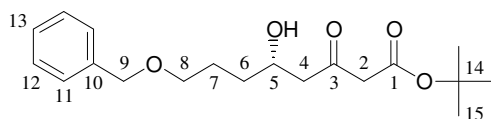
RMN 1H (200 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,35\text{-}7,29$ (m ; 5H ; H_9 , H_{10} et H_{11}) ; 4,51 (s ; 2H ; H_7) ; 4,10-3,98 (m ; 1H ; H_3) ; 3,71 (s ; 3H ; H_{12}) ; 3,52 (t ; $^3J_{5,6} = 5,9$ Hz ; 2H ; H_6) ; 2,52 (dd ; $^2J = 16,3$ Hz ; $^3J_{2,3} = 4,5$ Hz ; 1H ; H_2) ; 2,40 (dd ; $^2J = 16,3$ Hz ; $^3J_{2,3} = 7,1$ Hz ; 1H ; $H_{2'}$) ; 1,81-1,42 (m ; 4H ; H_4 et H_5).

RMN ^{13}C (50 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 173,2$ (C_1) ; 138,2 (C_8) ; 128,4 (C_{10}) ; 127,6 (C_9 et C_{11}) ; 72,9 (C_7) ; 70,2 (C_6) ; 67,8 (C_3) ; 51,6 (C_{12}) ; 41,3 (C_2) ; 33,7 (C_4) ; 25,9 (C_5).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 253$ $[M+H]^+$; 270 $[M+NH_4]^+$.

Analyse élémentaire : $C_{14}H_{20}O_4$ (252,31) : calculé C 66,65 ; H 7,99 ; trouvé C 66,76 ; H 8,40.

HPLC : t_r (énantiomère *R*) = 13,5 min ; t_r (énantiomère *S*) = 18,2 min ; (Chiralcel OD-H ; *n*-hexane/*i*-PrOH 90/10 ; 0,8 mL/min ; 215 nm).

(S)-8-Benzoyloxy-5-hydroxy-3-oxooctanoate de tert-butyle 71

$C_{19}H_{28}O_5$
 $M = 336,42$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[94,115] : à une solution de DIPA (10,8 mL ; 76,8 mmol ; 5,2 éq) dans du THF (20,0 mL) est ajoutée à 0°C une solution de *n*-BuLi (32,0 mL ; 74,6 mmol ; 2,35 M dans l'hexane ; 5,05 éq). Le mélange est laissé sous agitation magnétique à 0°C pendant 30 min puis de l'acétate de *tert*-butyle (10,0 mL ; 74 mmol ; 5 éq) est additionné à -40°C. Une solution de **73** (3,73 g ; 14,8 mmol ; 1 éq) dans du THF (12,0 mL) est ajoutée après 45 min de réaction, puis le mélange est laissé à -40°C pendant 3 h 30. De l'eau est alors ajoutée et la solution est extraite à l'éther. La phase organique séparée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 8/2) permet d'isoler **71** (3,98 g ; 11,8 mmol ; **80 %**) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,49 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 1/1 ; $KMnO_4$; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: + 14,1 ($c = 1,2$; $CHCl_3$).

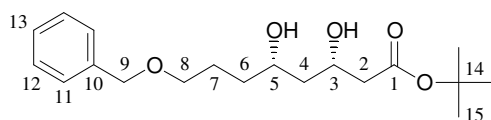
IR (film) : 3 437 cm^{-1} (F, ν_{O-H}) ; 1 732 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O(ester)}$) ; 1 712 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O(cétone)}$) ; 1 495, 1 454 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C}$) ; 735, 699 cm^{-1} (F, $\delta_{C-H(Ar)}$).

RMN 1H (200 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,40-7,24$ (m ; 5H ; H_{11} , H_{12} et H_{13}) ; 4,50 (s ; 2H ; H_9) ; 4,14-4,02 (m ; 1H ; H_5) ; 3,50 (t ; $^3J_{7,8} = 6,0$ Hz ; 2H ; H_8) ; 3,27 (s ; 2H ; H_2) ; 2,75-2,65 (m ; 2H ; H_4) ; 1,82-1,76 (m ; 2H ; H_7) ; 1,62-1,53 (m ; 2H ; H_6) ; 1,45 (s ; 9H ; H_{15}).

RMN ^{13}C (50 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 204,0$ (C_3) ; 166,2 (C_1) ; 138,2 (C_{10}) ; 128,4 (C_{12}) ; 127,6 (C_{11} et C_{13}) ; 82,1 (C_{14}) ; 72,9 (C_9) ; 70,1 (C_8) ; 67,3 (C_5) ; 51,2 (C_2) ; 49,6 (C_4) ; 33,6 (C_6) ; 27,9 (C_{15}) ; 25,9 (C_7).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 281$ [$M-C_4H_8+H$] $^+$; 298 [$M-C_4H_8+NH_4$] $^+$; 337 [$M+H$] $^+$; 354 [$M+NH_4$] $^+$.

Analyse élémentaire : $C_{19}H_{28}O_5Si$ (336,42) : calculé C 67,83 ; H 8,39 ; trouvé C 64,46 ; H 8,34.

(3S,5S)-8-Benzyloxy-3,5-dihydroxyoctanoate de tert-butyle 74

$C_{19}H_{30}O_5$
 $M = 338,44$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire I ^[117,118] : à une solution de **71** (582 mg ; 1,73 mmol ; 1 éq), dans un mélange de THF (14,5 mL) et de méthanol (3,50 mL) à -78°C est ajoutée une solution de diéthylméthoxyborane (2,0 mL ; 2 mmol ; 1,0 M dans le THF ; 1,15 éq). Après 15 min est additionné du borohydrure de sodium (75 mg ; 2 mmol ; 1,15 éq) et la solution est laissée à réagir à -78°C pendant 2 h. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé par une solution d'acide acétique, concentré et repris dans l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution saturée de dihydrogénocarbonate de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Cinq fois de suite, le résidu est dissous dans du méthanol (3,0 mL) et concentré de façon à ce que l'hydrolyse du boronate soit bien complète. **Syn-74** (528 mg ; 1,56 mmol ; **90 %**) est recueilli après chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 6/4) sous forme d'une huile jaune pâle.

Le mélange des deux épimères **syn-74** et **anti-74** est obtenu par réduction avec NaBH_4 selon la méthode décrite plus haut. La réaction est effectuée sur le β -cétoester **71** (168 mg ; 0,5 mmol ; 1 éq) avec NaBH_4 (10 mg ; 0,25 mmol ; 0,5 éq) dans du méthanol (1,50 mL) pour conduire au mélange d'épimères **syn-74** et **anti-74** (153 mg ; 0,45 mmol ; **90 %**).

L'excès diastéréoisomérique, déterminé par HPLC, est supérieur à **98 %**.

Mode opératoire II : **syn-74** est obtenu par hydrogénation asymétrique du β -cétoester **71** selon les modes opératoires C pour la préparation du catalyseur et F pour la conduite de la réaction d'hydrogénation. Le catalyseur (2 %) utilisé est le catalyseur d'Ikariya-Mashima **69** (5,0 mg ; 6 μmol ; 0,024 éq). La réaction est effectuée sur le β -cétoester **71** (100 mg ; 0,3 mmol ; 1 éq) dans du méthanol (3,0 mL) à température ambiante sous 80 bar d'hydrogène pendant 6 h 30. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 6/4) permet d'isoler **syn-74** (91 mg ; 0,27 mmol ; **91 %**) sous forme d'une huile jaune pâle. L'excès diastéréoisomérique, déterminé par HPLC, est de **75 %**.

Analyses :

R_f : 0,40 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 1/1 ; KMnO_4 ; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: + 7,9 ($c = 1,1$; CHCl_3).

IR (film) : 3 432 cm^{-1} (F, $\nu_{\text{O-H}}$) ; 1 728 cm^{-1} (F, $\nu_{\text{C=O}}$) ; 1 496, 1 454 cm^{-1} (m, $\nu_{\text{C=C}}$) ; 738, 698 cm^{-1} (F, $\delta_{\text{CC-H(Ar)}}$).

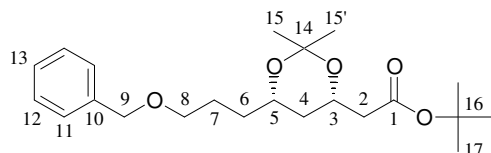
RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) : $\delta = 7,36\text{-}7,29$ (m ; 5H ; H_{11} , H_{12} et H_{13}) ; 4,51 (s ; 2H ; H_9) ; 4,28-4,16 (m ; 1H ; H_3) ; 3,98-3,85 (m ; 1H ; H_5) ; 3,51 (t ; $^3J_{7,8} = 5,9$ Hz ; 2H ; H_8) ; 2,49-2,27 (m ; 2H ; H_2) ; 1,77-1,47 (m ; 6H ; H_4 , H_6 et H_7) ; 1,46 (s ; 9H ; H_{15}).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) : $\delta = 171,9$ (C_1) ; 138,1 (C_{10}) ; 128,4 (C_{12}) ; 127,7 (C_{11} et C_{13}) ; 81,2 (C_{14}) ; 73,0 (C_9) ; 71,8 (C_8) ; 70,4 (C_5) ; 69,1 (C_3) ; 42,7 (C_2) ; 42,3 (C_4) ; 35,0 (C_6) ; 28,1 (C_{15}) ; 25,9 (C_7).

Masse (introduction directe, IC : NH₃) : $m/z = 283$ [M-C₄H₈+H]⁺ ; 300 [M-C₄H₈+NH₄]⁺ ; 339 [M+H]⁺ ; 356 [M+NH₄]⁺.

HPLC : t_r (diastéréoisomère 3*R*,5*S*) = 15,4 min ; t_r (diastéréoisomère 3*S*,5*S*) = 21,7 min ; (Chiralcel OD-H ; *n*-hexane/*i*-PrOH 90/10 ; 1,0 mL/min ; 215 nm).

(4'*S*,6'*S*)-[6'-(3''-Benzyloxypropyl)-2',2'-diméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl]acétate de tert-butyle
70



C₂₂H₃₄O₅
M = 378,50
Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[115] : à une solution de **syn-74** (381 mg ; 1,1 mmol ; 1 éq) dans de l'acétone (500 µL) sont ajoutés du 2,2-diméthoxypropane (1,50 mL ; 12,2 mmol ; 11 éq) et de l'APTS (21 mg, 0,11 mmol ; 0,1 éq) puis le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 29 h. Le solvant est ensuite évaporé et le résidu est repris dans du dichlorométhane puis le milieu réactionnel est neutralisé par une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane et les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées. **70** (271 mg ; 0,72 mmol ; **65 %**) est recueilli après chromatographie éclair (C₆H₁₂/AcOEt : 95/5 puis 8/2) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,71 (C₆H₁₂/AcOEt : 7/3 ; KMnO₄ ; UV).

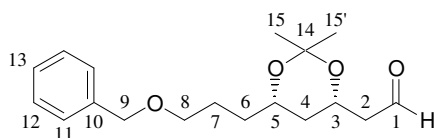
[α]_D²⁵ : - 8,6 (*c* = 1,0 ; CHCl₃).

IR (film) : 1 728 cm⁻¹ (F, ν_{C=O}) ; 1 496, 1 455 cm⁻¹ (m, ν_{C=C}) ; 737, 698 cm⁻¹ (F, δ_{CC-H(Ar)}).

RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) : δ = 7,35-7,28 (m ; 5H ; H₁₁, H₁₂ et H₁₃) ; 4,49 (s ; 2H ; H₉) ; 4,30-4,16 (m ; 1H ; H₃) ; 3,89-3,80 (m ; 1H ; H₅) ; 3,48 (t ; ³J_{7,8} = 6,4 Hz ; 2H ; H₈) ; 2,43 (dd ; ²J = 15,1 Hz ; ³J_{2,3} = 7,0 Hz ; 1H ; H₂) ; 2,28 (dd ; ²J = 15,1 Hz ; ³J_{2,3} = 6,2 Hz ; 1H ; H_{2'}) ; 1,78-1,51 (m ; 6H ; H₄, H₆ et H₇) ; 1,44 (s ; 9H ; H₁₇) ; 1,42 (s ; 3H ; H₁₅) ; 1,36 (s, 3H, H_{15'}).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) : δ = 170,3 (C₁) ; 138,6 (C₁₀) ; 128,3 (C₁₂) ; 127,6 (C₁₁ et C₁₃) ; 98,6 (C₁₄) ; 80,5 (C₁₆) ; 72,8 (C₉) ; 70,1 (C₈) ; 68,5 (C₅) ; 66,2 (C₃) ; 42,7 (C₂) ; 36,5 (C₄) ; 32,9 (C₆) ; 30,1 (C₁₅) ; 28,1 (C₁₇) ; 25,3 (C₇) ; 19,7 (C_{15'}).

Masse (introduction directe, IC : NH₃) : $m/z = 108$ [C₆H₅CH₂+NH₃]⁺ ; 321 [M-C₃H₆O+H]⁺ ; 340 [M-C₄H₈+NH₄]⁺ ; 379 [M+H]⁺ ; 396 [M+NH₄]⁺.

(4'S,6'S)-[6'-(3''-Benzyloxypropyl)-2',2'-diméthyl-[1',3']dioxan-4-yl]éthanal **85**

$C_{18}H_{26}O_4$
 $M = 306,40$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[123] : à une solution de **70** (238 mg ; 0,63 mmol ; 1 éq) dans du toluène (20,0 mL) est ajoutée à $-78^{\circ}C$ une solution d'hydruure de diisobutylaluminium (1,60 mL ; 1,58 mmol ; 1,0 M dans dans le toluène ; 2,5 éq) puis la solution est laissée à réagir à $-78^{\circ}C$ pendant 45 min. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé par du méthanol et une solution saturée de tartrate double de sodium et de potassium. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane et les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées. **85** (147 mg ; 0,48 mmol ; **76 %**) est recueilli après chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 9/1) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,23 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 8/2 ; $KMnO_4$; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: + 1,2 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

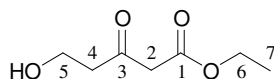
IR (film) : 2 863, 2 730 cm^{-1} (m, $\delta_{combC(=O)-H}$) ; 1 731 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 496, 1 450 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C}$) ; 737, 698 cm^{-1} (F, $\delta_{C-H(Ar)}$).

RMN ¹H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 9,78$ (dd ; $^3J_{1,2} = 2,3$ Hz et $^3J_{1,2'} = 1,7$ Hz ; 1H ; H_1) ; 7,37-7,26 (m ; 5H ; H_{11}, H_{12} et H_{13}) ; 4,50 (s ; 2H ; H_9) ; 4,42-4,34 (m ; 1H ; H_3) ; 3,91-3,81 (m ; 1H ; H_5) ; 3,50-3,46 (m ; 2H ; H_8) ; 2,61 (ddd ; $^2J = 16,7$ Hz ; $^3J_{2,3} = 7,2$ Hz et $^3J_{1,2} = 2,3$ Hz ; 1H ; H_2) ; 2,47 (ddd ; $^2J = 16,7$ Hz ; $^3J_{2',3} = 5,1$ Hz et $^3J_{1,2'} = 1,7$ Hz ; 1H ; $H_{2'}$) ; 1,78-1,48 (m ; 6H ; H_4, H_6 et H_7) ; 1,42 (s, 3H, H_{15}) ; 1,36 (s, 3H, $H_{15'}$).

RMN ¹³C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 201,0$ (C_1) ; 138,6 (C_{10}) ; 128,3 (C_{12}) ; 127,6 (C_{11} et C_{13}) ; 98,8 (C_{14}) ; 72,8 (C_9) ; 70,1 (C_8) ; 68,5 (C_5) ; 64,7 (C_3) ; 49,9 (C_2) ; 36,7 (C_4) ; 32,9 (C_6) ; 30,1 (C_{15}) ; 25,3 (C_7) ; 19,7 ($C_{15'}$).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 108$ [$C_6H_5CH_2+NH_3$]⁺ ; 249 [M- C_3H_6O+H]⁺ ; 266 [M- $C_3H_6O+NH_4$]⁺ ; 307 [M+H]⁺ ; 324 [M+ NH_4]⁺.

Analyse élémentaire : $C_{18}H_{26}O_4$ (306,40) : calculé C 70,56 ; H 8,55 ; trouvé C 71,11 ; H 9,10.

SYNTHÈSE DU FRAGMENT C⁶/C⁷-C¹³ – SECONDE APPROCHE SYNTHÉTIQUE5-Hydroxy-3-oxopentanoate d'éthyle **97**

C₇H₁₂O₄
M = 160,17
Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[129] : à une solution de DIPA (3,85 mL ; 27,5 mmol ; 1,1 éq) dans du THF (12,5 mL) est ajoutée à 0°C une solution de *n*-BuLi (10,5 mL ; 26,3 mmol ; 2,50 M dans l'hexane ; 1,05 éq). Le mélange est laissé sous agitation magnétique à 0°C pendant 30 min puis de l'acétate d'éthyle (2,55 mL ; 26,3 mmol ; 1,05 éq) est additionné à -78°C. Une solution de β-propiolactone (1,57 mL ; 25 mmol ; 1 éq) dans du THF (12,5 mL) est ajoutée après 1 h de réaction, puis le mélange est laissé à -78°C sous agitation magnétique pendant 2 h. Après hydrolyse par ajout d'éthanol et d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle puis les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau puis par une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. **97** (480 mg ; 3 mmol ; **12 %**) est isolé par chromatographie éclair (C₆H₁₂/AcOEt : 1/1) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,17 (C₆H₁₂/AcOEt : 1/1 ; KMnO₄ ; UV).

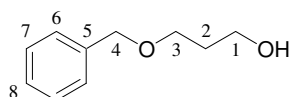
IR (film) : 3 440 cm⁻¹ (F, ν_{O-H}) ; 1 740 cm⁻¹ (F, ν_{C=O(ester)}) ; 1 713 cm⁻¹ (F, ν_{C=O(cétone)}).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) : δ = 4,14 (q ; ³J_{6,7} = 7,2 Hz ; 2H ; H₆) ; 3,81 (t ; ³J_{4,5} = 5,4 Hz ; 2H ; H₅) ; 3,42 (s ; 2H ; H₂) ; 2,74 (t ; ³J_{4,5} = 5,4 Hz ; 2H ; H₄) ; 1,22 (t ; ³J_{6,7} = 7,2 Hz ; 3H ; H₇).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) : δ = 203,1 (C₃) ; 166,9 (C₁) ; 61,5 (C₆) ; 57,5 (C₅) ; 49,7 (C₂) ; 44,9 (C₄) ; 14,1 (C₇).

Masse (introduction directe, IC : NH₃) : *m/z* = 161 [M+H]⁺ ; 178 [M+NH₄]⁺.

 3-Benzoyloxypropan-1-ol **99**



$C_{10}H_{14}O_2$
 $M = 166,22$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[130a] : à une suspension d'hydrure de potassium (13,7 g ; 102 mmol ; 30 % en masse ; 1 éq) préalablement lavé au THF, dans du THF (20,0 mL) est additionné à 0°C du propane-1,3-diol (80,0 mL) sur une durée de 45 min. Une fois l'addition achevée, toujours à 0°C, sont ensuite ajoutés du DMPU (1,50 mL ; 12,4 mmol ; 0,12 éq), de l'iodure de tétrabutylammonium (4,0 g ; 10,8 mmol ; 0,11 éq) et du bromure de benzyle (14,0 mL ; 118 mmol ; 1,2 éq). La température est laissée à remonter et le mélange laissé à réagir pendant 18 h. La solution est ensuite hydrolysée par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extraite au dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées par de l'eau et par une solution saturée de chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. **99** (16,0 g ; 96 mmol ; **94** %) est recueilli après chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 8/2 puis 1/1) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

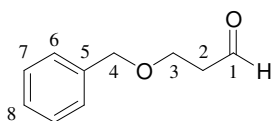
R_f : 0,31 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 7/3 ; $KMnO_4$; UV).

IR (film) : 3 395 cm^{-1} (F, ν_{O-H}) ; 1 496, 1 454 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C}$) ; 737, 698 cm^{-1} (F, $\delta_{CC-H(Ar)}$).

RMN ¹H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,38-7,26$ (m ; 5H ; H_6, H_7 et H_8) ; 4,52 (s ; 2H ; H_4) ; 3,79 (t ; 2H ; $^3J_{1,2} = 5,7$ Hz ; H_1) ; 3,67 (t ; $^3J_{2,3} = 5,7$ Hz ; 2H ; H_3) ; 1,87 (qn ; $^3J_{1,2} = ^3J_{2,3} = 5,7$ Hz ; 2H ; H_2).

RMN ¹³C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 138,3$ (C_5) ; 128,5 (C_7) ; 127,7 (C_6 et C_8) ; 73,3 (C_4) ; 69,3 (C_3) ; 61,8 (C_1) ; 32,1 (C_2).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 91$ [$C_6H_5CH_2$]⁺ ; 108 [$C_6H_5CH_2+NH_3$]⁺ ; 167 [$M+H$]⁺ ; 184 [$M+NH_4$]⁺.

3-Benzoyloxypropanal **100**

$C_{10}H_{12}O_2$
 $M = 164,20$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[130a] : à une solution de chlorure d'oxalyle (5,70 mL ; 65 mmol ; 1,3 éq) dans du dichlorométhane (150 mL) est additionné à $-78^{\circ}C$ du DMSO fraîchement distillé (9,20 mL ; 130 mmol ; 2,6 éq) puis au bout de 8 min est canulée une solution de **99** (8,31 g ; 50 mmol ; 1 éq) dans du dichlorométhane (30,0 mL). Le mélange résultant est laissé réagir pendant 30 min à $-78^{\circ}C$ puis de la triéthylamine (42,0 mL ; 300 mmol ; 6 éq) est additionnée. Après 2 h 30 de réaction, la solution est remontée à température ambiante, neutralisée par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extraite au dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées successivement par une solution d'acide chlorhydrique 1,0 M, par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et par une solution saturée de chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. **99** (8,14 g ; 49 mmol ; **99** %) est ainsi recueilli sans purification supplémentaire.

Analyses :

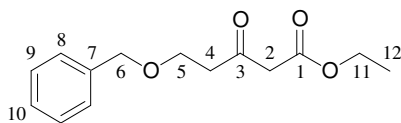
R_f : 0,66 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 1/1 ; $KMnO_4$; UV).

IR (film) : 2 814, 2 736 cm^{-1} (m, $\delta_{combC(=O)-H}$) ; 1 716 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 496, 1 454 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C}$) ; 789, 699 cm^{-1} (F, $\delta_{CC-H(Ar)}$).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) : $\delta = 9,80$ (t, $^3J_{1,2} = 1,8$ Hz ; 1H ; H_1) ; 7,38-7,27 (m ; 5H ; H_6, H_7 et H_8) ; 4,54 (s ; 2H ; H_4) ; 3,82 (t ; 2H ; $^3J_{2,3} = 6,1$ Hz ; H_3) ; 2,70 (td ; $^3J_{2,3} = 6,1$ Hz et $^3J_{1,2} = 1,8$ Hz ; 2H ; H_2).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) : $\delta = 200,1$ (C_1) ; 137,9 (C_5) ; 128,5 (C_7) ; 127,8 (C_6) ; 127,7 (C_8) ; 73,3 (C_4) ; 63,8 (C_3) ; 43,9 (C_2).

Masse (introduction directe, IC : NH₃) : $m/z = 91$ [$C_6H_5CH_2$]⁺ ; 108 [$C_6H_5CH_2+NH_3$]⁺ ; 165 [M+H]⁺ ; 182 [M+NH₄]⁺.

5-Benzyloxy-3-oxopentanoate d'éthyle **93**

$C_{14}H_{18}O_4$
 $M = 250,29$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire I ^[130b] : à une solution de **100** (4,10 g ; 25 mmol ; 1 éq) dans du dichlorométhane (60,0 mL) sont additionnés à température ambiante du chlorure d'étain (II) (900 mg ; 4,75 mmol ; 0,2 éq) et du diazoacétate d'éthyle (2,75 mL ; 26 mmol ; 1,05 éq) sur une durée de 15 min puis le mélange est laissé à réagir pendant 18 h. La solution est ensuite hydrolysée par une solution d'acide chlorhydrique 1,0 M et extraite au dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées par une solution d'acide chlorhydrique 1,0 M puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. **93** (3,73 g ; 14,9 mmol ; **60 %**) est recueilli après chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 8/2) sous forme d'une huile jaune pâle.

Mode opératoire II ^[126] : à une suspension d'hydrure de sodium (2,66 g ; 66,4 mmol ; 60 % en masse ; 1,1 éq) préalablement lavé au pentane, dans du THF (100 mL) est additionné à $-10^{\circ}C$ de l'acétoacétate d'éthyle (7,35 mL ; 60,4 mmol ; 1 éq). Après 25 min de réaction toujours à $-10^{\circ}C$ est ajoutée une solution de *n*-BuLi (27,9 mL ; 63,4 mmol ; 2,25 M dans l'hexane ; 1,05 éq) puis au bout de 30 min est canulée une solution de chlorure de benzyloxyméthyle (14,0 mL ; 60,4 mmol ; 60 % en masse ; 1 éq) dans du THF (24,0 mL). La température est laissée à remonter à température ambiante et le mélange laissé à réagir pendant 3 h. La solution est ensuite hydrolysée par une solution d'acide chlorhydrique à 10 % et extraite à l'éther. Les phases organiques rassemblées sont lavées par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et par une solution saturée de chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. **93** (4,08 g ; 16,3 mmol ; **27 %**) est recueilli après chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 95/5 puis 8/2) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

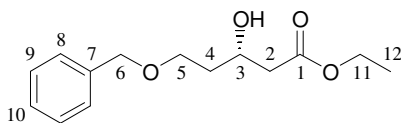
R_f : 0,40 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 7/3 ; $KMnO_4$; UV).

IR (film) : 1 747 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O(ester)}$) ; 1 716 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O(cétone)}$) ; 1 498, 1 454 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C}$) ; 739, 699 cm^{-1} (F, $\delta_{CC-H(Ar)}$).

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : δ = 7,37-7,26 (m ; 5H ; H_8, H_9 et H_{10}) ; 4,51 (s ; 2H ; H_6) ; 4,18 (q ; $^3J_{11,12} = 7,2$ Hz ; 2H ; H_{11}) ; 3,74 (t ; $^3J_{4,5} = 6,2$ Hz ; 2H ; H_5) ; 3,49 (s ; 2H ; H_2) ; 2,84 (t ; $^3J_{4,5} = 6,2$ Hz ; 2H ; H_4) ; 1,27 (t ; $^3J_{11,12} = 7,2$ Hz ; 3H ; H_{12}).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : δ = 201,4 (C_3) ; 167,1 (C_1) ; 137,9 (C_7) ; 128,4 (C_9) ; 127,7 (C_8 et C_{10}) ; 73,3 (C_6) ; 65,0 (C_5) ; 61,4 (C_{11}) ; 49,8 (C_2) ; 43,1 (C_4) ; 14,1 (C_{12}).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 251 [M+H]^+$; 268 $[M+NH_4]^+$.

(S)-5-Benzyloxy-3-hydroxypentanoate d'éthyle 101

$C_{14}H_{20}O_4$
 $M = 252,31$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire : **101** est obtenu par hydrogénation asymétrique du β -cétoester **93** selon les modes opératoires A pour la préparation du catalyseur et E pour la conduite de la réaction d'hydrogénation. Le catalyseur (1 %) est préparé à partir du $[Ru(COD)(\eta^3\text{-2-méthylallyl})_2]$ (3,2 mg ; 0,01 mmol ; 0,01 éq), du (*S*)-MeO-BIPHEP comme diphosphine chirale (7,0 mg ; 0,012 mmol ; 0,012 éq) et de HBr (126 μ L ; 0,022 mmol ; 0,17 M dans le méthanol ; 0,022 éq). La réaction est effectuée sur le β -cétoester **93** (250 mg ; 1 mmol ; 1 éq) dans l'éthanol (1,5 mL) à 80°C sous 11 bar pendant 6 h. **101** (233 mg ; 0,92 mmol ; **92 %**) est ensuite isolé par chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 9/1) sous forme d'une huile jaune pâle.

Le produit racémique (\pm)-**101** est obtenu par réduction avec $NaBH_4$ selon la méthode décrite plus haut. La réaction est effectuée sur le β -cétoester **93** (125 mg ; 0,5 mmol ; 1 éq) avec $NaBH_4$ (10 mg ; 0,25 mmol ; 0,5 éq) dans de l'éthanol (1,0 mL) pour conduire au β -hydroxyester racémique (\pm)-**101** (67,0 mg ; 0,27 mmol ; **53 %**).

L'excès énantiomérique, déterminé par HPLC, est supérieur à **99 %**.

Analyses :

R_f : 0,31 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 7/3 ; $KMnO_4$; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: + 11,8 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

IR (film) : 3 489 cm^{-1} (F, ν_{O-H}) ; 1 723 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 497, 1 454 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C}$) ; 739, 699 cm^{-1} (F, $\delta_{CC-H(Ar)}$).

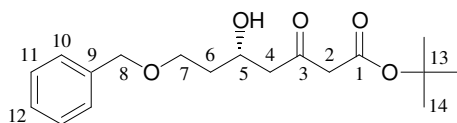
RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,31\text{-}7,20$ (m ; 5H ; H_8, H_9 et H_{10}) ; 4,46 (s ; 2H ; H_6) ; 4,21-4,16 (m ; 1H ; H_3) ; 4,10 (q ; $^3J_{11,12} = 7,2$ Hz ; 2H ; H_{11}) ; 3,67-3,54 (m ; 2H ; H_5) ; 2,52 (d ; $^3J_{2,3} = 6,3$ Hz ; 2H ; H_2) ; 1,80-1,67 (m ; 2H ; H_4) ; 1,20 (t ; $^3J_{11,12} = 7,2$ Hz ; 3H ; H_{12}).

RMN ^{13}C (50 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 172,4$ (C_1) ; 138,0 (C_7) ; 128,4 (C_9) ; 127,6 (C_8 et C_{10}) ; 73,2 (C_6) ; 67,9 (C_5) ; 66,9 (C_3) ; 60,6 (C_{11}) ; 41,6 (C_2) ; 36,0 (C_4) ; 14,2 (C_{12}).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 253$ $[M+H]^+$; 270 $[M+NH_4]^+$.

Analyse élémentaire : $C_{14}H_{20}O_4$ (252,31) : calculé C 66,65 ; H 7,99 ; trouvé C 66,28 ; H 8,20.

HPLC : t_r (énantiomère *R*) = 10,4 min ; t_r (énantiomère *S*) = 13,1 min ; (Chiralcel OD-H ; *n*-hexane/*i*-PrOH 90/10 ; 0,8 mL/min ; 215 nm).

(S)-7-Benzoyloxy-5-hydroxy-3-oxoheptanoate de tert-butyle 92

$C_{18}H_{26}O_5$
 $M = 322,40$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[74,115] : à une solution de DIPA (4,30 mL ; 30,6 mmol ; 4,2 éq) dans du THF (16,0 mL) est ajoutée à 0°C une solution de *n*-BuLi (12,4 mL ; 29,5 mmol ; 2,40 M dans l'hexane ; 4,05 éq). Le mélange est laissé sous agitation magnétique à 0°C pendant 30 min puis de l'acétate de *tert*-butyle (3,90 mL ; 29,1 mmol ; 4 éq) est additionné à -40°C. Une solution de **101** (1,84 g ; 7,3 mmol ; 1 éq) dans du THF (5,0 mL) est ajoutée après 45 min de réaction, puis le mélange est laissé à -40°C pendant 4 h. De l'eau est alors ajoutée et la solution est extraite à l'éther. La phase organique séparée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 7/3) permet d'isoler **92** (1,78 g ; 5,5 mmol ; 76 %) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,22 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 7/3 ; $KMnO_4$; UV).

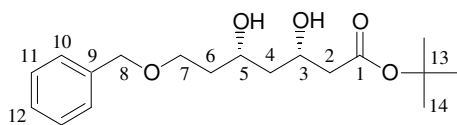
$[\alpha]_D^{25}$: + 15,3 ($c = 1,1$; $CHCl_3$).

IR (film) : 3 484 cm^{-1} (F, ν_{O-H}) ; 1 735 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O(ester)}$) ; 1 718 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O(cétone)}$) ; 1 497, 1 454 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C}$) ; 737, 699 cm^{-1} (F, $\delta_{C-C(H(Ar))}$).

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,31-7,18$ (m ; 5H ; H_{10} , H_{11} et H_{12}) ; 4,44 (s ; 2H ; H_8) ; 4,26-4,18 (m ; 1H ; H_5) ; 3,64-3,54 (m ; 2H ; H_7) ; 3,31 (s ; 2H ; H_2) ; 2,64 (d ; $^3J = 7,2$ Hz ; 2H ; H_4) ; 1,78-1,65 (m ; 2H ; H_6) ; 1,40 (s ; 9H ; H_{14}).

RMN ^{13}C (50 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 203,4$ (C_3) ; 166,2 (C_1) ; 138,0 (C_9) ; 128,4 (C_{11}) ; 127,7 (C_{10} et C_{12}) ; 82,1 (C_{13}) ; 73,3 (C_8) ; 68,0 (C_7) ; 66,6 (C_5) ; 51,2 (C_2) ; 49,7 (C_4) ; 36,0 (C_6) ; 27,9 (C_{14}).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 267$ [$M-C_4H_8+H$] $^+$; 284 [$M-C_4H_8+NH_4$] $^+$; 323 [$M+H$] $^+$; 340 [$M+NH_4$] $^+$.

(3*S*,5*S*)-7-Benzoyloxy-3,5-dihydroxyheptanoate de tert-butyle 107

$C_{18}H_{28}O_5$
 $M = 324,41$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[117,118] : à une solution de **92** (161 mg ; 0,5 mmol ; 1,0 éq), dans un mélange de THF (4,0 mL) et de méthanol (1,0 mL) à $-78^{\circ}C$ est ajoutée une solution de diéthylméthoxyborane (550 μ L ; 0,55 mmol ; 1,0 M dans le THF ; 1,1 éq). Après 15 min est additionné du borohydrure de sodium (21 mg ; 0,55 mmol ; 1,1 éq) et la solution est laissée à réagir à $-78^{\circ}C$ pendant 2 h. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé par une solution d'acide acétique, concentré et repris dans l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution saturée de dihydrogénocarbonate de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Cinq fois de suite, le résidu est dissous dans du méthanol (3,0 mL) et concentré de façon à ce que l'hydrolyse du boronate soit bien complète. **107** (136 mg ; 0,42 mmol ; **84 %**) est recueilli après chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 6/4) sous forme d'une huile jaune pâle. L'excès diastéréoisomérique, déterminé par RMN 1H , est supérieur à **95 %**.

Analyses :

R_f : 0,31 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 6/4 ; $KMnO_4$; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: + 17,5 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

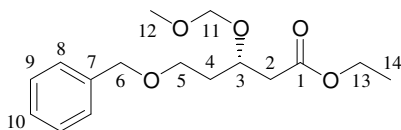
IR (film) : 3 434 cm^{-1} (F, ν_{O-H}) ; 1 731 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 497, 1 454 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C}$) ; 738, 698 cm^{-1} (F, $\delta_{C-C-H(Ar)}$).

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,33-7,31$ (m ; 5H ; H_{10}, H_{11} et H_{12}) ; 4,51 (s ; 2H ; H_8) ; 4,28-4,17 (m ; 1H ; H_3) ; 4,12-4,03 (m ; 1H ; H_5) ; 3,74-3,61 (m ; 2H ; H_7) ; 2,43 (dd ; $^2J = 16,2$ Hz ; $^3J_{2,3} = 7,5$ Hz ; 1H ; H_2) ; 2,37 (dd ; $^2J = 16,2$ Hz ; $^3J_{2,3} = 5,1$ Hz ; 1H ; H_2') ; 1,82-1,56 (m ; 4H ; H_4 et H_6) ; 1,46 (s ; 9H ; H_{14}).

RMN ^{13}C (50 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 171,9$ (C_1) ; 138,0 (C_9) ; 128,4 (C_{11}) ; 127,7 (C_{10} et C_{12}) ; 81,2 (C_{13}) ; 73,3 (C_8) ; 70,9 (C_5) ; 68,7 (C_7) ; 68,4 (C_3) ; 42,7 (C_2) ; 42,6 (C_4) ; 37,0 (C_6) ; 28,1 (C_{14}).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 251$ [$M-H_2O-C_4H_8+H$] $^+$; 269 [$M-C_4H_8+H$] $^+$; 286 [$M-C_4H_8+NH_4$] $^+$; 325 [$M+H$] $^+$; 342 [$M+NH_4$] $^+$.

Analyse élémentaire : $C_{18}H_{28}O_5$ (324,41) : calculé C 66,64 ; H 8,70 ; trouvé C 67,00 ; H 9,11.

(S)-5-Benzyloxy-3-méthoxyméthoxypentanoate d'éthyle 103

$C_{16}H_{24}O_5$
 $M = 296,36$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[133] : à une solution de **101** (116 mg ; 0,46 mmol ; 1 éq) dans du chloroforme (5,50 mL) sont ajoutés successivement à 0°C du diméthoxyméthane (2,75 mL ; 31,7 mmol ; 69 éq) et du pentoxyde de phosphore (1,37 g ; 3,08 mmol ; 6,7 éq). La réaction est laissée à tourner à 0°C pendant 15 min puis le mélange réactionnel est plongé dans une solution glacée saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La solution est extraite à l'éther et la phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. **103** (117 mg ; 0,4 mmol ; **87 %**) est isolé par chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 7/3) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,37 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 7/3 ; $KMnO_4$; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: - 5,3 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

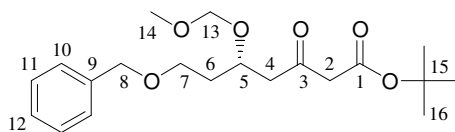
IR (film) : 1 731 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 496, 1 450 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C}$) ; 738, 698 cm^{-1} (F, $\delta_{CC-H(Ar)}$).

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,35-7,26$ (m ; 5H ; H_8, H_9 et H_{10}) ; 4,66 (d ; $^2J = 10,9$ Hz ; 1H ; H_{11}) ; 4,64 (d ; $^2J = 10,9$ Hz ; 1H ; $H_{11'}$) ; 4,50 (s ; 2H ; H_6) ; 4,17 (qn ; $^3J_{2,3} = ^3J_{3,4} = 6,2$ Hz ; 1H ; H_3) ; 4,13 (q ; $^3J_{13,14} = 7,2$ Hz ; 2H ; H_{13}) ; 3,57 (t ; $^3J_{4,5} = 6,2$ Hz ; 2H ; H_5) ; 3,34 (s ; 3H ; H_{12}) ; 2,60 (dd ; $^2J = 15,1$ Hz ; $^3J_{2,3} = 6,9$ Hz ; 1H ; H_2) ; 2,50 (dd ; $^2J = 15,1$ Hz ; $^3J_{2,3} = 5,6$ Hz ; 1H ; H_2') ; 1,90 (q ; $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 6,2$ Hz ; 2H ; H_4) ; 1,25 (t ; $^3J_{13,14} = 7,2$ Hz ; 3H ; H_{14}).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 171,3$ (C_1) ; 138,4 (C_7) ; 128,4 (C_9) ; 127,7 (C_8) ; 127,6 (C_{10}) ; 98,4 (C_{11}) ; 73,0 (C_6) ; 72,6 (C_3) ; 66,5 (C_5) ; 60,4 (C_{13}) ; 55,6 (C_{12}) ; 40,7 (C_2) ; 35,0 (C_4) ; 14,2 (C_{14}).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 265$ [$M-CH_3OH+H$]⁺ ; 314 [$M+NH_4$]⁺.

Analyse élémentaire : $C_{16}H_{24}O_5$ (296,36) : calculé C 64,84 ; H 8,16 ; trouvé C 65,14 ; H 8,33.

(S)-7-Benzoyloxy-5-méthoxyméthoxy-3-oxoheptanoate de tert-butyle **102**

$C_{20}H_{30}O_6$
 $M = 366,45$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire I ^[94,95] : à une solution de DIPA (14,4 mL ; 101 mmol ; 5,2 éq) dans du THF (30,0 mL) est ajoutée à 0°C une solution de *n*-BuLi (40,8 mL ; 98 mmol ; 2,40 M dans l'hexane ; 5,05 éq). Le mélange est laissé sous agitation magnétique à 0°C pendant 30 min puis de l'acétate de *tert*-butyle (13,1 mL ; 97 mmol ; 5 éq) est additionné à -40°C. Une solution de **103** (5,75 g ; 19,4 mmol ; 1 éq) dans du THF (18,0 mL) est ajoutée après 1 h de réaction, puis le mélange est laissé à -40°C pendant 4 h 15. De l'acide acétique (4,0 mL) puis de l'eau sont alors ajoutés et la solution est extraite à l'éther. La phase organique séparée est lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt : 7/3$) permet d'isoler **102** (5,95 g ; 16,2 mmol ; **84 %**) et **104** (1,12 g ; 2,32 mmol ; **12 %**) sous forme d'huiles jaune pâle.

Mode opératoire II ^[133] : à une solution de **92** (937 mg ; 3 mmol ; 1 éq) dans du chloroforme (18,0 mL) sont ajoutés successivement à -20°C du diméthoxyméthane (18,0 mL ; 208 mmol ; 69 éq) et du pentoxyde de phosphore (9,0 g ; 20,2 mmol ; 6,7 éq). La réaction est laissée à remonter à 0°C pendant 1 h 15 min puis le mélange réactionnel est plongé dans une solution glacée saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La solution est extraite à l'éther et la phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. **102** (511 mg ; 1,39 mmol ; **46 %**) est isolé par chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt : 8/2$) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,41 ($C_6H_{12}/AcOEt : 7/3$; $KMnO_4$; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: -0,9 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

IR (film) : 1 735 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O(ester)}$) ; 1 713 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O(cétone)}$) ; 1 500, 1 455 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C}$) ; 739, 697 cm^{-1} (F, $\delta_{C-C(H(Ar))}$).

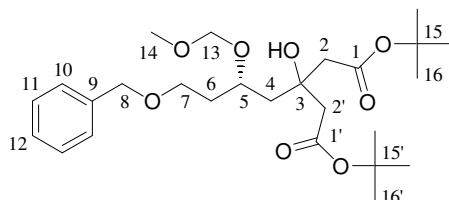
RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,35-7,26$ (m ; 5H ; H_{10} , H_{11} et H_{12}) ; 4,64 (d ; $^2J = 10,2$ Hz ; 1H ; H_{13}) ; 4,60 (d ; $^2J = 10,2$ Hz ; 1H ; $H_{13'}$) ; 4,51 (s ; 2H ; H_8) ; 4,21 (qn ; $^3J_{4,5} = ^3J_{5,6} = 6,1$ Hz ; 1H ; H_5) ; 3,55 (t ; $^3J_{6,7} = 6,2$ Hz ; 2H ; H_7) ; 3,36 (s ; 2H ; H_2) ; 3,32 (s ; 3H ; H_{14}) ; 2,84 (dd ; $^2J = 16,6$ Hz ; $^3J_{4,5} = 7,1$ Hz ; 1H ; H_4) ; 2,72 (dd ; $^2J = 16,6$ Hz ; $^3J_{4',5} = 5,1$ Hz ; 1H ; $H_{4'}$) ; 1,90-1,83 (m ; 2H ; H_6) ; 1,48 (s ; 9H ; H_{16}).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 201,5$ (C_3) ; 166,3 (C_1) ; 138,3 (C_9) ; 128,3 (C_{11}) ; 127,7 (C_{10}) ; 127,6 (C_{12}) ; 96,3 (C_{13}) ; 81,8 (C_{15}) ; 72,9 (C_8) ; 71,9 (C_5) ; 66,4 (C_7) ; 55,6 (C_{14}) ; 51,4 (C_2) ; 48,3 (C_4) ; 34,9 (C_6) ; 27,9 (C_{16}).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 335$ $[M-CH_3OH+H]^+$; 352 $[M-CH_3OH+NH_4]^+$; 367 $[M+H]^+$; 384 $[M+NH_4]^+$.

Analyse élémentaire : $C_{20}H_{30}O_6$ (366,45) : calculé C 65,55 ; H 8,25 ; trouvé C 65,33 ; H 8,84.

(S)-3-(4'-Benzyloxy-2'-méthoxyméthoxybutyl)-3-hydroxymalonate de tert-butyle 104



$C_{26}H_{42}O_8$
 $M = 482,61$
 Huile jaune pâle

Analyses :

R_f : 0,62 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 7/3 ; $KMnO_4$; UV).

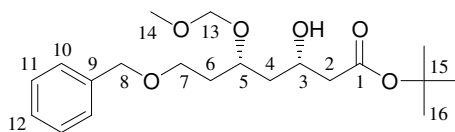
$[\alpha]_D^{25}$: - 0,2 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

IR (film) : 3 488 cm^{-1} (f, ν_{O-H}) ; 1 724 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 498, 1 455 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C}$) ; 737, 698 cm^{-1} (F, $\delta_{CC-H(Ar)}$).

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,34-7,20$ (m ; 5H ; H_{10}, H_{11} et H_{12}) ; 4,65 (s ; 2H ; H_{13}) ; 4,49 (s ; 2H ; H_8) ; 4,05-4,00 (m ; 1H ; H_5) ; 3,54 (t ; $^3J_{6,7} = 6,5$ Hz ; 2H ; H_7) ; 3,35 (s ; 3H ; H_{14}) ; 2,63 (s ; 2H ; H_2) ; 2,61 (s ; 2H ; $H_{2'}$) ; 2,03-1,82 (m ; 4H ; H_4 et H_6) ; 1,45 (s ; 9H ; H_{16}) ; 1,43 (s ; 9H ; $H_{16'}$).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 171,0$ et $169,9$ (C_1 et $C_{1'}$) ; 138,3 (C_9) ; 128,1 (C_{11}) ; 127,5 (C_{10}) ; 127,4 (C_{12}) ; 95,6 (C_{13}) ; 80,8 et 80,7 (C_{15} et $C_{15'}$) ; 72,8 (C_8) ; 72,4 (C_5) ; 71,1 (C_3) ; 66,6 (C_7) ; 55,9 (C_{14}) ; 44,6 et 44,1 (C_2 et $C_{2'}$) ; 43,5 (C_4) ; 35,7 (C_6) ; 28,0 et 27,9 (C_{16} et $C_{16'}$).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 91$ [$C_6H_5CH_2$] $^+$; 108 [$C_6H_5CH_2+NH_3$] $^+$; 444 [$M-C_4H_8+NH_4$] $^+$; 451 [$M-CH_3OH+H$] $^+$; 468 [$M-CH_3OH+NH_4$] $^+$; 483 [$M+H$] $^+$; 500 [$M+NH_4$] $^+$.

(3*S*,5*S*)-7-Benzoyloxy-3-hydroxy-5-méthoxyméthoxyheptanoate de tert-butyle 105

$C_{20}H_{32}O_6$
 $M = 368,46$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire : **105** est obtenu par hydrogénation asymétrique du β -cétoester **102** selon les modes opératoires C pour la préparation du catalyseur et E pour la conduite de la réaction d'hydrogénation. Le catalyseur (2,4 %) utilisé est le catalyseur d'Ikariya-Mashima **69** (5,8 mg ; 0,004 mmol ; 0,024 éq). La réaction est effectuée sur le β -cétoester **102** (110 mg ; 0,3 mmol ; 1 éq) dans du méthanol (2,0 mL) à température ambiante sous 80 bar d'hydrogène pendant 6 h 30. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 8,5/1,5) permet d'isoler **105** (104 mg ; 0,28 mmol ; **94 %**) sous forme d'une huile jaune pâle. L'excès diastéréoisomérique, déterminé par HPLC, est de **99 %**.

Analyses :

R_f : 0,24 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 7/3 ; $KMnO_4$; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: + 15,5 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

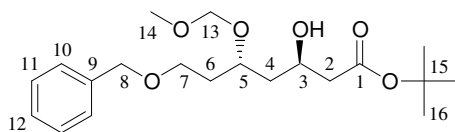
IR (film) : 3 503 cm^{-1} (F, ν_{O-H}) ; 1 726 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 496, 1 455 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C}$) ; 738, 701 cm^{-1} (F, $\delta_{C-H(Ar)}$).

RMN 1H (400 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,35-7,26$ (m ; 5H ; H_{10} , H_{11} et H_{12}) ; 4,67 (d ; $^2J = 12,8$ Hz ; 1H ; H_{13}) ; 4,63 (d ; $^2J = 12,8$ Hz ; 1H ; $H_{13'}$) ; 4,49 (s ; 2H ; H_8) ; 4,19-4,11 (m ; 1H ; H_3) ; 3,98-3,89 (qn ; $^3J_{4,5} = ^3J_{5,6} = 4,7$ Hz ; 1H ; H_5) ; 3,56 (t ; $^3J_{6,7} = 6,4$ Hz ; 2H ; H_7) ; 3,36 (s ; 3H ; H_{14}) ; 2,43 (dd ; $^2J = 16,1$ Hz ; $^3J_{2,3} = 4,6$ Hz ; 1H ; H_2) ; 2,35 (dd ; $^2J = 16,1$ Hz ; $^3J_{2,3} = 7,7$ Hz ; 1H ; $H_{2'}$) ; 1,92-1,84 (m ; 2H ; H_6) ; 1,79 (ddd ; $^2J = 10,7$ Hz ; $^3J = 5,6$ Hz et $^3J = 6,2$ Hz ; 1H ; H_4) ; 1,64 (ddd ; $^2J = 10,7$ Hz ; $^3J = 3,1$ Hz et $^3J = 4,1$ Hz ; 1H ; H_4) ; 1,46 (s ; 9H ; H_{16}).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 171,9$ (C_1) ; 138,3 (C_9) ; 128,4 (C_{11}) ; 127,7 (C_{10}) ; 127,6 (C_{12}) ; 95,7 (C_{13}) ; 81,0 (C_{15}) ; 73,9 (C_5) ; 73,0 (C_8) ; 66,6 (C_7) ; 66,3 (C_3) ; 55,7 (C_{14}) ; 42,7 (C_2) ; 41,2 (C_4) ; 34,7 (C_6) ; 28,1 (C_{16}).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 330$ [$M-C_4H_8+NH_4$] $^+$; 354 [$M-CH_3OH+NH_4$] $^+$; 369 [$M+H$] $^+$; 386 [$M+NH_4$] $^+$.

HPLC : t_r (diastéréoisomère 3*R*,5*S*) = 20,5 min ; t_r (diastéréoisomère 3*S*,5*S*) = 22,8 min ; (Chiralcel OD-H ; n -hexane/ i -PrOH 99/1 ; 1,0 mL/min ; 215 nm).

(3R,5S)-7-Benzoyloxy-3-hydroxy-5-méthoxyméthoxyheptanoate de tert-butyle 106

$C_{20}H_{32}O_6$
 $M = 368,46$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire : **106** est obtenu par hydrogénation asymétrique du β -cétoester **102** selon les modes opératoires A pour la préparation du catalyseur et E pour la conduite de la réaction d'hydrogénation. Le catalyseur (2 %) est préparé à partir du $[Ru(COD)(\eta^3\text{-2-méthylallyl})_2]$ (1,9 mg ; 6 μmol ; 0,02 éq), du (*R*)-MeO-BIPHEP comme diphosphine chirale (4,2 mg ; 7 μmol ; 0,024 éq) et de HBr (78 μL ; 0,013 mmol ; 0,17 M dans le méthanol ; 0,044 éq). La réaction est effectuée sur le β -cétoester **102** (110 mg ; 0,3 mmol ; 1 éq) dans un mélange *tert*-butanol/méthanol (4/1 ; 3,0 mL) à 50°C sous 50 bar d'hydrogène pendant 24 h. **106** (64 mg ; 0,25 mmol ; **58 %**) est isolé par chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 8,5/1,5) sous forme d'une huile jaune pâle. L'excès diastéréoisomérique, déterminé par HPLC, est de **98 %**.

Analyses :

R_f : 0,28 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 7/3 ; $KMnO_4$; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: + 9,4 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

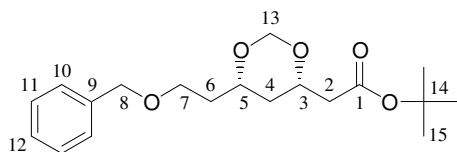
IR (film) : 3 493 cm^{-1} (F, ν_{O-H}) ; 1 726 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 496, 1 455 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C}$) ; 738, 697 cm^{-1} (F, $\delta_{C-C-H(Ar)}$).

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,37\text{-}7,27$ (m ; 5H ; H_{10} , H_{11} et H_{12}) ; 4,67 (d ; $^2J = 7,9$ Hz ; 1H ; H_{13}) ; 4,65 (d ; $^2J = 7,9$ Hz ; 1H ; $H_{13'}$) ; 4,49 (s ; 2H ; H_8) ; 4,26-4,18 (m ; 1H ; H_3) ; 4,04-3,96 (m ; 1H ; H_5) ; 3,55 (t ; $^3J_{6,7} = 6,5$ Hz ; 2H ; H_7) ; 3,39 (s ; 3H ; H_{14}) ; 2,41-2,33 (m ; 2H ; H_2) ; 1,96-1,80 (m ; 2H ; H_6) ; 1,65 (ddd ; $^2J = 14,3$ Hz ; $^3J = 9,4$ Hz et $^3J = 3,8$ Hz ; 1H ; H_4) ; 1,57 (ddd ; $^2J = 14,3$ Hz ; $^3J = 8,1$ Hz et $^3J = 3,5$ Hz ; 1H ; $H_{4'}$) ; 1,45 (s ; 9H ; H_{16}).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 171,8$ (C_1) ; 138,3 (C_9) ; 128,4 (C_{11}) ; 127,7 (C_{10}) ; 127,6 (C_{12}) ; 95,7 (C_{13}) ; 81,0 (C_{15}) ; 73,1 (C_5) ; 73,0 (C_8) ; 66,6 (C_7) ; 64,8 (C_3) ; 55,9 (C_{14}) ; 42,9 (C_2) ; 41,6 (C_4) ; 35,3 (C_6) ; 28,1 (C_{16}).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 337$ $[M-CH_3OH+H]^+$; 354 $[M-CH_3OH+NH_4]^+$; 369 $[M+H]^+$; 386 $[M+NH_4]^+$.

HPLC : t_r (diastéréoisomère 3*R*,5*S*) = 20,5 min ; t_r (diastéréoisomère 3*S*,5*S*) = 22,8 min ; (Chiralcel OD-H ; *n*-hexane/*i*-PrOH 99/1 ; 1,0 mL/min ; 215 nm).

(4'S,6'S)-[6'-(2''-Benzyloxyéthyl)-[1',3']dioxan-4'-yl]acétate de tert-butyle 108

$C_{19}H_{28}O_5$
 $M = 336,42$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire : **108** a pu être isolé lors de l'hydrogénation du β -cétoster **102** avec le catalyseur [Ru((S)-MeO-BIPHEP)Br₂] (Tableau 6).

Analyses :

R_f : 0,52 (C₆H₁₂/AcOEt : 7/3 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : - 15,4 (*c* = 1,0 ; CHCl₃).

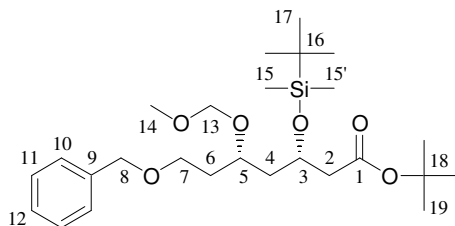
IR (film) : 1 735 cm⁻¹ (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 500, 1 457 cm⁻¹ (m, $\nu_{C=C}$) ; 739, 700 cm⁻¹ (F, $\delta_{CC-H(Ar)}$).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) : δ = 7,37-7,28 (m ; 5H ; *H*₁₀, *H*₁₁ et *H*₁₂) ; 5,04 (d ; ²*J* = 6,4 Hz ; 1H ; *H*₁₃) ; 4,71 (d ; ²*J* = 6,4 Hz ; 1H ; *H*_{13'}) ; 4,50 (s ; 2H ; *H*₈) ; 4,04-3,96 (m ; 1H ; *H*₅) ; 3,84-3,75 (m ; 1H ; *H*₃) ; 3,65-3,49 (m ; 2H ; *H*₇) ; 2,52 (dd ; ²*J* = 15,5 Hz ; ³*J*_{2,3} = 7,4 Hz ; 1H ; *H*₂) ; 2,33 (dd ; ²*J* = 15,5 Hz ; ³*J*_{2,3} = 5,8 Hz ; 1H ; *H*_{2'}) ; 1,88-1,73 (m ; 2H ; *H*₆) ; 1,66-1,56 (m ; 2H ; *H*₄) ; 1,45 (s ; 9H ; *H*₁₅).

RMN ¹³C (63 MHz ; CDCl₃) : δ = 168,0 (*C*₁) ; 138,4 (*C*₉) ; 128,4 (*C*₁₁) ; 127,7 (*C*₁₀ et *C*₁₂) ; 93,5 (*C*₁₃) ; 80,9 (*C*₁₄) ; 73,4 (*C*₈) ; 73,1 (*C*₅ et *C*₃) ; 66,0 (*C*₇) ; 42,2 (*C*₂) ; 37,3 (*C*₄) ; 36,1 (*C*₆) ; 28,1 (*C*₁₅).

Masse (introduction directe, IC : NH₃) : *m/z* = 91 [C₆H₅CH₂]⁺ ; 108 [C₆H₅CH₂+NH₃]⁺ ; 281 [M-C₄H₈+H]⁺ ; 298 [M-C₄H₈+NH₄]⁺ ; 337 [M+H]⁺ ; 354 [M+NH₄]⁺.

(3*S*,5*S*)-7-Benzyloxy-3-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-5-méthoxyméthoxyheptanoate de *tert*-butyle **110**



C₂₆H₄₆O₆Si
M = 482,73
Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[98,99] : à une solution de **105** (119 mg ; 0,32 mmol ; 1 éq) dans du dichlorométhane (640 µL) sont successivement additionnés à – 30°C de la 2,6-lutidine (150 µL ; 1,28 mmol ; 4 éq) et du triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle (150 µL ; 0,64 mmol ; 2 éq). La solution est laissée sous agitation magnétique à – 30°C pendant 30 min puis le mélange est neutralisé par une solution saturée de chlorure d’ammonium et extrait au dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. **110** (144 mg ; 0,3 mmol ; **94 %**) est recueilli après chromatographie éclair (C₆H₁₂/AcOEt : 95/5) sous forme d’une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,16 (C₆H₁₂/AcOEt : 95/5 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : + 4,3 (*c* = 1,0 ; CHCl₃).

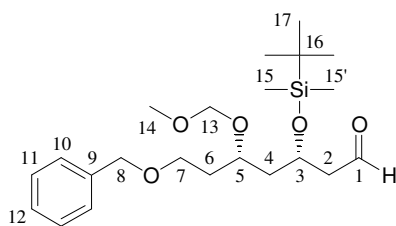
IR (film) : 1 726 cm⁻¹ (F, ν_{C=O}) ; 1 496, 1 450 cm⁻¹ (m, ν_{C=C}) ; 1 255 cm⁻¹ (m, δ_{Si-CH}) ; 840 cm⁻¹ (m, ν_{Si-CH}) ; 738, 697 cm⁻¹ (F, δ_{CC-H(Ar)}).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) : δ = 7,34-7,25 (m ; 5H ; H₁₀, H₁₁ et H₁₂) ; 4,62 (d ; ²J = 7,6 Hz ; 1H ; H₁₃) ; 4,59 (d ; ²J = 7,6 Hz ; 1H ; H_{13'}) ; 4,49 (s ; 2H ; H₈) ; 4,20 (qn ; ³J = 4,7 Hz ; 1H ; H₃) ; 3,80 (qn ; ³J = 4,6 Hz ; 1H ; H₅) ; 3,55 (t ; ³J_{6,7} = 6,6 Hz ; 2H ; H₇) ; 3,35 (s ; 3H ; H₁₄) ; 2,45 (dd ; ²J = 16,1 Hz ; ³J_{2,3} = 5,6 Hz ; 1H ; H₂) ; 2,36 (dd ; ²J = 16,1 Hz ; ³J_{2',3} = 6,6 Hz ; 1H ; H_{2'}) ; 1,94-1,80 (m ; 2H ; H₆) ; 1,80-1,75 (m ; 1H ; H₄) ; 1,57 (dt ; ²J = 13,9 Hz ; ³J_{3,4} = ³J_{4',5} = 6,1 Hz ; 1H ; H_{4'}) ; 1,44 (s ; 9H ; H₁₉) ; 0,86 (s ; 9H ; H₁₇) ; 0,07 (s ; 3H ; H₁₅) ; 0,06 (s ; 3H ; H_{15'}).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) : δ = 170,7 (C₁) ; 138,4 (C₉) ; 128,3 (C₁₁) ; 127,7 (C₁₀) ; 127,5 (C₁₂) ; 95,5 (C₁₃) ; 80,2 (C₁₈) ; 73,0 (C₈) ; 72,1 (C₅) ; 66,7 (C₇) ; 66,6 (C₃) ; 55,7 (C₁₄) ; 43,6 (C₂) ; 42,6 (C₄) ; 35,0 (C₆) ; 28,1 (C₁₉) ; 25,8 (C₁₇) ; 17,9 (C₁₆) ; – 4,5 (C₁₅) ; – 4,6 (C_{15'}).

Masse (introduction directe, IC : NH₃) : *m/z* = 451 [M–CH₃OH+H]⁺ ; 500 [M+NH₄]⁺.

Analyse élémentaire : C₂₆H₄₆O₆Si (482,73) : calculé C 64,69 ; H 9,80 ; trouvé C 64,73 ; H 9,95.

(3*S*,5*S*)-7-Benzoyloxy-3-(tert-butyl diméthylsilyloxy)-5-méthoxyméthoxyheptanal **111**

$C_{22}H_{38}O_5Si$
 $M = 410,62$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[123] : à une solution de **110** (100 mg ; 0,21 mmol ; 1 éq) dans du toluène (7,0 mL) est ajoutée à $-78^{\circ}C$ une solution d'hydrure de diisobutylaluminium (520 μL ; 0,52 mmol ; 1,0 M dans le toluène ; 2,5 éq) puis la solution est laissée à réagir à $-78^{\circ}C$ pendant 25 min. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé par du méthanol et une solution saturée de tartrate double de sodium et de potassium. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane et les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées. **111** (72 mg ; 0,18 mmol ; **86 %**) est recueilli après chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 9/1) sous forme d'une huile jaune pâle. Le sous-produit **112** résultant de la réduction de l'aldéhyde en alcool a également pu être isolé et caractérisé.

Analyses :

R_f : 0,48 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 7/3 ; $KMnO_4$; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: + 12,2 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

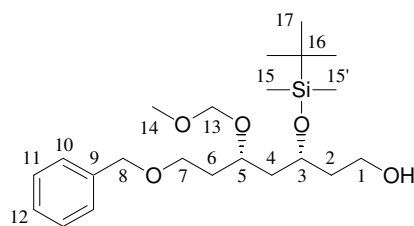
IR (film) : 2 827, 2 720 cm^{-1} (m, $\delta_{combC(=O)-H}$) ; 1 726 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 491, 1 455 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C}$) ; 1 255 cm^{-1} (m, δ_{Si-CH}) ; 840 cm^{-1} (m, ν_{Si-CH}) ; 738, 697 cm^{-1} (F, $\delta_{CC-H(Ar)}$).

RMN 1H (400 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 9,79$ (dd ; $^3J_{1,2} = 1,7$ Hz ; $^3J_{1,2'} = 2,9$ Hz ; 1H ; H_1) ; 7,37-7,26 (m ; 5H ; H_{10}, H_{11} et H_{12}) ; 4,61 (d ; $^2J = 13,0$ Hz ; 1H ; H_{13}) ; 4,59 (d ; $^2J = 13,0$ Hz ; 1H ; $H_{13'}$) ; 4,49 (s ; 2H ; H_8) ; 4,40-4,32 (m ; 1H ; H_3) ; 3,82-3,74 (m ; 1H ; H_5) ; 3,55 (t ; $^3J_{6,7} = 6,3$ Hz ; 2H ; H_7) ; 3,35 (s ; 3H ; H_{14}) ; 2,64 (ddd ; $^2J = 15,7$ Hz ; $^3J_{2,3} = 4,5$ Hz et $^3J_{1,2} = 1,7$ Hz ; 1H ; H_2) ; 2,51 (ddd ; $^2J = 15,7$ Hz ; $^3J_{2',3} = 6,9$ Hz et $^3J_{1,2'} = 2,9$ Hz ; 1H ; $H_{2'}$) ; 1,90-1,85 (m ; 2H ; H_6) ; 1,83-1,79 (m ; 1H ; H_4) ; 1,68 (ddd ; $^2J = 14,0$ Hz ; $^3J = 7,5$ Hz et $^3J = 5,1$ Hz ; 1H ; $H_{4'}$) ; 0,86 (s ; 9H ; H_{17}) ; 0,07 (s ; 3H ; H_{15}) ; 0,06 (s ; 3H ; $H_{15'}$).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 202,1$ (C_1) ; 138,3 (C_9) ; 128,3 (C_{11}) ; 127,7 (C_{10}) ; 127,6 (C_{12}) ; 95,8 (C_{13}) ; 73,1 (C_8) ; 72,4 (C_5) ; 66,5 (C_7) ; 65,5 (C_3) ; 55,7 (C_{14}) ; 50,6 (C_2) ; 43,0 (C_4) ; 35,1 (C_6) ; 25,7 (C_{17}) ; 17,9 (C_{16}) ; - 4,4 (C_{15}) ; - 4,7 ($C_{15'}$).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 296$ [$M-(CH_3)_3C(CH_3)_2SiOH+NH_4$] $^+$; 428 [$M+NH_4$] $^+$.

Analyse élémentaire : $C_{22}H_{38}O_5Si$ (410,62) : calculé C 64,35 ; H 9,33 ; trouvé C 64,59 ; H 8,15.

(3R,5S)-7-Benzoyloxy-3-(tert-butylidiméthylsilyloxy)-5-méthoxyméthoxyheptan-1-ol 112

$C_{22}H_{40}O_5Si$
 M = 412,64
 Huile jaune pâle

Analyses :

R_f : 0,33 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 7/3 ; $KMnO_4$; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: + 22,8 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

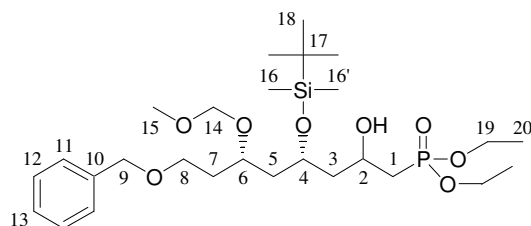
IR (film) : $3\,457\text{ cm}^{-1}$ (F, ν_{O-H}) ; $1\,495, 1\,465\text{ cm}^{-1}$ (m, $\nu_{C=C(Ar)}$) ; $1\,255\text{ cm}^{-1}$ (m, δ_{Si-CH}) ; 830 cm^{-1} (m, ν_{Si-CH}) ; $738, 697\text{ cm}^{-1}$ (F, $\delta_{CC-H(Ar)}$).

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,37\text{-}7,25$ (m ; 5H ; H_{10}, H_{11} et H_{12}) ; 4,61 (d ; $^2J = 14,9\text{ Hz}$; 1H ; H_{13}) ; 4,59 (d ; $^2J = 14,9\text{ Hz}$; 1H ; $H_{13'}$) ; 4,49 (s ; 2H ; H_8) ; 4,13-4,06 (m ; 1H ; H_3) ; 3,84-3,67 (m ; 3H ; H_1 et H_5) ; 3,55 (t ; $^3J = 6,4\text{ Hz}$; 2H ; H_7) ; 3,35 (s ; 3H ; H_{14}) ; 1,95-1,62 (m ; 6H ; H_2, H_4 et H_6) ; 0,89 (s ; 9H ; H_{17}) ; 0,10 (s ; 3H ; H_{15}) ; 0,09 (s ; 3H ; $H_{15'}$).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 138,3$ (C_9) ; 128,4 (C_{11}) ; 127,7 et 127,6 (C_{10} et C_{12}) ; 95,8 (C_{13}) ; 73,1 (C_8) ; 72,8 (C_5) ; 68,9 (C_3) ; 66,6 (C_7) ; 60,0 (C_1) ; 55,7 (C_{14}) ; 42,3 (C_4) ; 37,7 (C_2) ; 35,3 (C_6) ; 25,8 (C_{17}) ; 17,9 (C_{16}) ; - 4,5 (C_{15}) ; - 4,7 ($C_{15'}$).

Masse (introduction directe, ES : NH_3) : $m/z = 430 [M+NH_4]^+$; $435 [M+Na]^+$.

(2*RS*,4*S*,6*S*)-[8-Benzyloxy-4-(tert-butyldiméthylsilyloxy)-2-hydroxy-6-méthoxyméthoxyoctyl]phosphonate d'éthyle **113**



$C_{27}H_{51}O_8PSi$
 $M = 562,75$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[135] : à une solution de méthylphosphonate de diéthyle (3,75 mL ; 25,6 mmol ; 5 équ) dans du THF (50,0 mL) est ajoutée à $-78^{\circ}C$ une solution de *n*-BuLi (10,9 mL ; 23 mmol ; 2,10 M dans l'hexane ; 4,5 équ) puis le mélange est laissé sous agitation magnétique à $-78^{\circ}C$ pendant 1 h. Une solution de **111** (2,10 g ; 5,11 mmol ; 1 équ) dans du THF (20,0 mL) est alors ajoutée et la solution est laissée à $-78^{\circ}C$ pendant 25 min. Le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution saturée de chlorure d'ammonium et la solution est extraite à l'éther. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Une chromatographie éclair (AcOEt) permet d'isoler le mélange de diastéréoisomères **113** (2,45 g ; 4,35 mmol ; **85 %**) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,33 (AcOEt ; KMnO₄ ; UV).

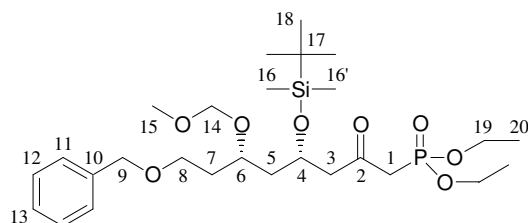
IR (film) : 3 380 cm^{-1} (F, ν_{O-H}) ; 1 501, 1 460 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C}$) ; 1 256 cm^{-1} (m, δ_{Si-CH}) ; 1 250 cm^{-1} (F, $\nu_{P=O}$) ; 1 153 cm^{-1} (m, ν_{P-OEt}) ; 840 cm^{-1} (m, ν_{Si-CH}) ; 738, 699 cm^{-1} (F, $\delta_{CC-H(Ar)}$).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) : diastéréoisomère majoritaire : $\delta = 7,36-7,23$ (m ; 5H ; H_{11} , H_{12} et H_{13}) ; 4,61 (d ; $^2J = 10,0$ Hz ; 1H ; H_{14}) ; 4,58 (d ; $^2J = 10,0$ Hz ; 1H ; $H_{14'}$) ; 4,48 (s ; 2H ; H_9) ; 4,14-3,99 (m ; 6H ; H_2 , H_4 et H_{19}) ; 3,82-3,69 (m ; 1H ; H_6) ; 3,54 (t ; $^3J_{7,8} = 6,4$ Hz ; 2H ; H_8) ; 3,33 (s ; 3H ; H_{15}) ; 2,04-1,57 (m ; 8H ; H_1 , H_3 , H_5 et H_7) ; 1,32 (t ; $^3J_{19,20} = 7,1$ Hz ; 6H ; H_{20}) ; 0,87 (s ; 9H ; H_{18}) ; 0,10 (s ; 3H ; H_{16}) ; 0,07 (s ; 3H ; $H_{16'}$).
 Diastéréoisomère minoritaire : $\delta = 7,36-7,23$ (m ; 5H ; H_{11} , H_{12} et H_{13}) ; 4,62 (d ; $^2J = 10,0$ Hz ; 1H ; H_{14}) ; 4,59 (d ; $^2J = 10,0$ Hz ; 1H ; $H_{14'}$) ; 4,48 (s ; 2H ; H_9) ; 4,14-3,99 (m ; 6H ; H_2 , H_4 et H_{19}) ; 3,82-3,69 (m ; 1H ; H_6) ; 3,54 (t ; $^3J_{7,8} = 6,4$ Hz ; 2H ; H_8) ; 3,35 (s ; 3H ; H_{15}) ; 2,04-1,57 (m ; 8H ; H_1 , H_3 , H_5 et H_7) ; 1,31 (t ; $^3J_{19,20} = 7,1$ Hz ; 6H ; H_{20}) ; 0,87 (s ; 9H ; H_{18}) ; 0,10 (s ; 3H ; H_{16}) ; 0,07 (s ; 3H ; $H_{16'}$).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) : diastéréoisomère majoritaire : $\delta = 138,4$ (C_{10}) ; 128,3 (C_{12}) ; 127,7 (C_{11}) ; 127,5 (C_{13}) ; 95,8 (C_{14}) ; 73,0 (C_9) ; 72,5 (C_6) ; 68,2 (C_4) ; 66,7 (C_8) ; 63,4 (C_2) ; 61,6 (d ; $^2J_{P-C} = 7,0$ Hz ; C_{19}) ; 55,6 (C_{15}) ; 44,0 (d ; $^3J_{P-C} = 14,3$ Hz ; C_3) ; 42,8 (C_5) ; 35,2 (d ; $^1J_{P-C} = 94,2$ Hz ; C_1) ; 35,1 (C_7) ; 25,8 (C_{18}) ; 17,9 (d ; $^3J_{P-C} = 5,4$ Hz ; C_{20}) ; 16,4 (C_{17}) ; -4,3 (C_{16}) ; -4,8 ($C_{16'}$).
 Diastéréoisomère minoritaire : $\delta = 138,4$ (C_{10}) ; 128,3 (C_{12}) ; 127,7 (C_{11}) ; 127,5 (C_{13}) ; 95,8 (C_{14}) ; 73,0 (C_9) ; 72,7 (C_6) ; 67,3 (C_4) ; 66,7 (C_8) ; 64,7 (C_2) ; 61,6 (d ; $^2J_{P-C} = 7,0$ Hz ; C_{19}) ; 55,7 (C_{15}) ; 44,7 (d ; $^3J_{P-C} = 14,3$ Hz ; C_3) ; 42,8 (C_5) ; 35,1 (C_7) ; 33,4 (d ; $^1J_{P-C} = 94,2$ Hz ; C_1) ; 25,8 (C_{18}) ; 17,9 (C_{17}) ; 16,4 (d ; $^3J_{P-C} = 5,9$ Hz ; C_{20}) ; -4,3 (C_{16}) ; -4,8 ($C_{16'}$).

Masse (introduction directe, IC : NH₃) : $m/z = 531$ [M-CH₃OH+H]⁺ ; 548 [M-CH₃OH+NH₄]⁺ ; 563 [M+H]⁺ ; 580 [M+NH₄]⁺.

(4*S*,6*S*)-[8-Benzoyloxy-4-(tert-butyl-diméthylsilyloxy)-6-méthoxyméthoxy-2-oxooctyl]phosphonate d'éthyle **114**



C₂₇H₄₉O₈PSi
M = 560,73
Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[105] : à une solution de **113** (984 mg ; 1,74 mmol ; 1 éq) dans du dichlorométhane (64,0 mL) est ajouté à 0°C du periodinane de Dess-Martin (6,85 mL ; 3,5 mmol ; 15 % en masse dans le dichlorométhane ; 2 éq). La solution est laissée à 0°C pendant 30 min puis à température ambiante pendant 2 h. La solution est concentrée puis reprise dans de l'éther. Une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium est alors ajoutée et le milieu réactionnel est extrait à l'éther. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées. **114** (890 mg ; 1,59 mmol ; **91** %) est isolé par chromatographie éclair (C₆H₁₂/AcOEt : 1/9) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,43 (AcOEt ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : + 7,6 (*c* = 1,0 ; CHCl₃).

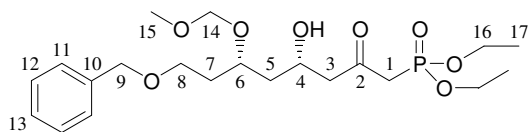
IR (film) : 1 716 cm⁻¹ (F, ν_{C=O}) ; 1 496, 1 456 cm⁻¹ (m, ν_{C=C}) ; 1 256 m⁻¹ (m, δ_{Si-CH}) ; 1 250 cm⁻¹ (F, ν_{P=O}) ; 1 158 cm⁻¹ (m, ν_{P-OEt}) ; 830 cm⁻¹ (m, ν_{Si-CH}) ; 743, 697 cm⁻¹ (F, δ_{CC-H(Ar)}).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) : δ = 7,35-7,24 (m ; 5H ; H₁₁, H₁₂ et H₁₃) ; 4,61 (d ; ²J = 10,2 Hz ; 1H ; H₁₄) ; 4,59 (d ; ²J = 10,2 Hz ; 1H ; H_{14'}) ; 4,49 (s ; 2H ; H₉) ; 4,33-4,25 (m ; 1H ; H₄) ; 4,13 (dq ; ³J_{P-H} = 14,8 Hz et ³J = 7,1 Hz ; 4H ; H₁₉) ; 3,82-3,73 (m ; 1H ; H₆) ; 3,55 (t ; ³J_{7,8} = 6,5 Hz ; 2H ; H₈) ; 3,35 (s ; 3H ; H₁₅) ; 3,09 (d ; ²J_{P-H} = 22,6 Hz ; 2H ; H₁) ; 2,84 (dd ; ²J = 16,0 Hz ; ³J_{3,4} = 5,3 Hz ; 1H ; H₃) ; 2,77 (dd ; ²J = 16,0 Hz ; ³J_{3',4} = 6,8 Hz ; 1H ; H_{3'}) ; 1,93-1,60 (m ; 4H ; H₅ et H₇) ; 1,33 (t ; ³J = 7,1 Hz ; 6H ; H₂₀) ; 0,85 (s ; 9H ; H₁₈) ; 0,06 (s ; 3H ; H₁₆) ; 0,03 (s ; 3H ; H_{16'}).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) : δ = 200,9 (d ; ²J_{P-C} = 6,3 Hz ; C₂) ; 138,4 (C₁₀) ; 128,3 (C₁₂) ; 127,7 (C₁₁) ; 127,5 (C₁₃) ; 95,7 (C₁₄) ; 73,0 (C₉) ; 72,3 (C₆) ; 66,6 (C₈) ; 65,3 (C₄) ; 62,4 (d ; ²J_{P-C} = 4,8 Hz ; C₁₉) ; 55,7 (C₁₅) ; 50,9 (C₃) ; 43,8 (d ; ¹J_{P-C} = 127,1 Hz ; C₁) ; 42,8 (C₅) ; 35,1 (C₇) ; 25,8 (C₁₈) ; 17,9 (C₁₇) ; 16,3 (d ; ³J_{P-C} = 6,2 Hz ; C₂₀) ; - 4,6 (C₁₆) ; - 4,7 (C_{16'}).

Masse (introduction directe, IC : NH₃) : $m/z = 529$ [M-CH₃OH+H]⁺ ; 561 [M+H]⁺ ; 578 [M+NH₄]⁺.

Analyse élémentaire : C₂₇H₄₉O₈PSi (560,73) : calculé C 57,83 ; H 8,81 ; trouvé C 58,19 ; H 9,08.

(3S,5S)-(8-Benzyloxy-4-hydroxy-6-méthoxyméthoxy-2-oxooctyl)phosphonate d'éthyle 115

$C_{21}H_{35}O_8P$
 $M = 446,47$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire I ^[97] : à une solution de **114** (300 mg ; 0,53 mmol ; 1 éq) dans du THF (5,0 mL) est ajoutée à 0°C une solution de TBAF (1,30 mL ; 1,29 mmol ; 1,0 M dans du THF ; 2,4 éq). Le mélange réactionnel est laissé sous agitation magnétique à 0°C pendant 6 h puis est hydrolysé par une solution saturée de chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est ensuite extraite à l'acétate d'éthyle et les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées. **115** (131 mg ; 0,29 mmol ; **55 %**) est recueilli après chromatographie éclair (AcOEt) sous forme d'une huile jaune pâle.

Mode opératoire II ^[136] : une solution d'acide chlorhydrique (1 %) dans de l'éthanol à 95 % est préparée par le mélange d'une solution d'acide chlorhydrique à 37 % en masse (1,0 mL) avec de l'éthanol à 95 % (51,3 mL). La solution résultante (3,0 mL ; 1,06 mmol ; 2 éq) est ajoutée à **117** (300 mg ; 0,53 mmol ; 1 éq). Le mélange est laissé à réagir pendant 3 h puis le milieu réactionnel est neutralisé par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extrait à l'éther. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées. **115** (173 mg ; 0,39 mmol ; **74 %**) est recueilli après chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt : 8/2$) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,13 (AcOEt ; $KMnO_4$; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: + 20,0 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

IR (film) : 3 399 cm^{-1} (F, ν_{O-H}) ; 1 712 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 495, 1 453 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C}$) ; 1 254 cm^{-1} (F, $\nu_{P=O}$) ; 1 152 cm^{-1} (m, ν_{P-OEt}) ; 747, 699 cm^{-1} (F, $\delta_{CC-H(Ar)}$).

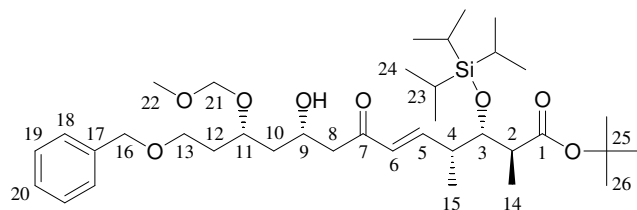
RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,35-7,28$ (m ; 5H ; H_{11} , H_{12} et H_{13}) ; 4,66 (d ; $^2J = 11,1$ Hz ; 1H ; H_{14}) ; 4,63 (d ; $^2J = 11,1$ Hz ; 1H ; $H_{14'}$) ; 4,49 (s ; 2H ; H_9) ; 4,32-4,17 (m ; 1H ; H_4) ; 4,13 (dq ; $^3J_{P-H} = 14,7$ Hz et $^3J_{16,17} = 7,3$ Hz ; 4H ; H_{16}) ; 3,95 (qn ; $^3J_{5,6} = ^3J_{6,7} = 6,3$ Hz ; 1H ; H_6) ; 3,55 (t ; $^3J_{7,8} = 6,3$ Hz ; 2H ; H_8) ; 3,35 (s ; 3H ; H_{15}) ; 3,12 (d ; $^2J_{P-H} = 22,8$ Hz ; 2H ; H_1) ; 2,76 (d ; $^3J_{3,4} = 6,0$ Hz ; 2H ; H_3) ; 1,87 (q ; $^3J_{6,7} = ^3J_{7,8} = 6,3$ Hz ; 2H ; H_7) ; 1,81-1,71 (m ; 1H ; H_5) ; 1,63 (ddd ; $^2J = 14,3$ Hz ; $^3J = 5,0$ Hz et $^3J = 4,1$ Hz ; 1H ; H_5') ; 1,31 (t ; $^3J_{16,17} = 7,3$ Hz ; 6H ; H_{17}).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 201,9$ (d ; $^2J_{P-C} = 6,0$ Hz ; C_2) ; 138,2 (C_{10}) ; 128,2 (C_{12}) ; 127,6 (C_{11}) ; 127,5 (C_{13}) ; 95,7 (C_{14}) ; 74,0 (C_6) ; 72,9 (C_9) ; 66,4 (C_8) ; 65,8 (C_4) ; 62,4 (d ; $^2J_{P-C} = 4,6$ Hz ; C_{16}) ; 55,6 (C_{15}) ; 51,1 (C_3) ; 42,9 (d ; $^1J_{P-C} = 127,0$ Hz ; C_1) ; 41,2 (C_5) ; 34,6 (C_7) ; 16,2 (d ; $^3J_{P-C} = 6,0$ Hz ; C_{17}).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 91$ [$C_6H_5CH_2$] $^+$; 108 [$C_6H_5CH_2+NH_3$] $^+$; 415 [$M-CH_3OH+H$] $^+$; 432 [$M-CH_3OH+NH_4$] $^+$; 447 [$M+H$] $^+$; 464 [$M+NH_4$] $^+$.

SYNTHÈSE DU FRAGMENT C¹-C¹⁴

(E,2S,3S,4R,9S,11S)-13-Benzoyloxy-9-hydroxy-11-méthoxyméthoxy-2,4-diméthyl-7-oxo-3-triisopropylsilyloxytridéc-5-énoate de tert-butyle **116**



C₃₇H₆₄O₈Si
M = 664,98
Huile jaune pâle

Mode opératoire I ^[138] : à une solution de **115** (210 mg ; 0,47 mmol ; 1,05 éq) dans de l'acétonitrile (800 µL) en présence de chlorure de lithium préalablement séché (57 mg ; 1,34 mmol ; 3 éq) sont ajoutées successivement de la diisopropyléthylamine (82 µL ; 0,47 mmol ; 1,05 éq) et une solution de **62** (167 mg ; 0,45 mmol ; 1 éq) dans de l'acétonitrile (1,0 mL). La solution est alors laissée à réagir à température ambiante pendant 6 h. Le milieu réactionnel est ensuite neutralisé par de l'eau et une solution saturée de chlorure de sodium. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle et les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées. **116** (30 mg ; 0,05 mmol ; **11** %) est recueilli après chromatographie éclair (C₆H₁₂/AcOEt : 9/1 puis 8/2) sous forme d'une huile jaune pâle.

Mode opératoire II ^[136] : une solution d'acide chlorhydrique (1 %) dans de l'éthanol à 95 % est préparée par le mélange d'une solution d'acide chlorhydrique à 37 % en masse (1,0 mL) avec de l'éthanol à 95 % (51,3 mL). La solution résultante (5,10 mL ; 1,76 mmol ; 2 éq) est ajoutée à **117** (690 mg ; 0,88 mmol ; 1 éq). Le mélange est laissé à réagir pendant 4 h puis le milieu réactionnel est neutralisé par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extrait à l'éther. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées. **116** (530 mg ; 0,8 mmol ; **90** %) est recueilli après chromatographie éclair (C₆H₁₂/AcOEt : 8/2) sous forme d'une huile jaune pâle, de même que le produit d'élimination **118** (26 mg ; 0,04 mmol ; **5** %) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,38 (C₆H₁₂/AcOEt : 9/1 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : + 31,5 (c = 1,0 ; CHCl₃).

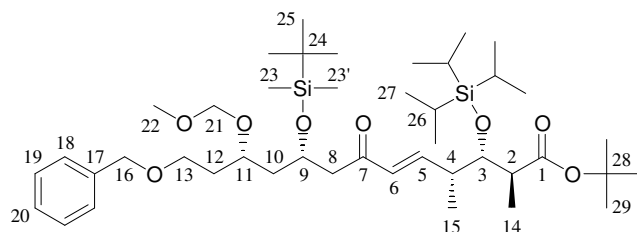
IR (film) : 3 505 cm⁻¹ (F, ν_{O-H}) ; 1 735 cm⁻¹ (F, ν_{C=O(ester)}) ; 1 665 cm⁻¹ (F, ν_{C=O(cétone)}) ; 1 625 cm⁻¹ (F, ν_{C=C}) ; 1 501, 1 460 cm⁻¹ (m, ν_{C=C(Ar)}) ; 1 260 cm⁻¹ (m, δ_{Si-CH}) ; 760 cm⁻¹ (m, ν_{Si-CH}) ; 738, 700 cm⁻¹ (F, δ_{CC-H(Ar)}).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) : δ = 7,34-7,28 (m ; 5H ; H₁₈, H₁₉ et H₂₀) ; 6,85 (dd ; ³J_{trans} = 15,9 Hz et ³J_{4,5} = 8,1 Hz ; 1H ; H₅) ; 6,08 (d ; ³J_{trans} = 15,9 Hz ; 1H ; H₆) ; 4,65 (d ; ²J = 9,3 Hz ; 1H ; H₂₁) ; 4,63 (d ; ²J = 9,3 Hz ; 1H ; H_{21'}) ; 4,49 (s ; 2H ; H₁₆) ; 4,27 (dd ; ³J = 6,1 Hz et ³J = 4,1 Hz ; 1H ; H₃) ; 4,29-4,21 (m ; 1H ; H₉) ; 3,99-3,91 (m ; 1H ; H₁₁) ; 3,57 (t ; ³J_{12,13} = 6,4 Hz ; 2H ; H₁₃) ; 3,35 (s ; 3H ; H₂₂) ; 2,75-2,51 (m ; 4H ; H₂, H₄ et H₈) ; 1,93-1,60 (m ; 4H ; H₁₀ et H₁₂) ; 1,41 (s ; 9H ; H₂₆) ; 1,13 (d ; ³J = 7,0 Hz ; 6H ; H₁₄ et H₁₅) ; 1,15-1,05 (m ; 3H ; H₂₃) ; 1,09 (sl ; 18H ; H₂₄).

RMN ^{13}C (75 MHz ; CDCl_3) : $\delta = 200,2$ (C_7) ; $172,9$ (C_1) ; $150,2$ (C_5) ; $138,4$ (C_{17}) ; $129,7$ (C_6) ; $128,4$ (C_{19}) ; $127,7$ (C_{18}) ; $127,6$ (C_{20}) ; $95,8$ (C_{21}) ; $80,7$ (C_{25}) ; $75,7$ (C_3) ; $73,8$ (C_{11}) ; $73,0$ (C_{16}) ; $66,6$ (C_{13}) ; $65,8$ (C_9) ; $55,7$ (C_{22}) ; $47,1$ (C_2) ; $46,9$ (C_8) ; $41,3$ (C_4) ; $41,1$ (C_{10}) ; $34,6$ (C_{12}) ; $28,1$ (C_{26}) ; $18,2$ (C_{24}) ; $15,9$ (C_{15}) ; $13,0$ (C_{23}) ; $10,8$ (C_{14}).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 626$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{NH}_4]^+$; 650 $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}+\text{NH}_4]^+$; 665 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 682 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

(E,2S,3S,4R,9S,11S)-13-Benzyloxy-9-(tert-butylidiméthylsilyloxy)-11-méthoxyméthoxy-2,4-diméthyl-7-oxo-3-triisopropylsilyloxytridéc-5-énoate de tert-butyle **117**



$C_{43}H_{78}O_8Si_2$
 $M = 779,25$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[138] : à une solution de **114** (281 mg ; 0,5 mmol ; 1,05 éq) dans de l'acétonitrile (1,50 mL) en présence de chlorure de lithium préalablement séché (61 mg ; 1,44 mmol ; 3 éq) sont ajoutées successivement de la diisopropyléthylamine (88 μ L ; 0,5 mmol ; 1,05 éq) et une solution de **62** (178 mg ; 0,48 mmol ; 1 éq) dans de l'acétonitrile (500 μ L). La solution est alors laissée à réagir à température ambiante pendant 26 h. Le milieu réactionnel est ensuite neutralisé par de l'eau et une solution saturée de chlorure de sodium. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle et les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées. **117** (144 mg ; 0,18 mmol ; **39 %**) est recueilli après chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 9/1) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,27 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 9/1 ; $KMnO_4$; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: + 16,8 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

IR (film) : 1 732 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O(ester)}$) ; 1 670 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O(cétone)}$) ; 1 619 cm^{-1} (F, $\nu_{C=C}$) ; 1 501, 1 454 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C(Ar)}$) ; 1 250 cm^{-1} (m, δ_{Si-CH}) ; 835, 774 cm^{-1} (m, ν_{Si-CH}) ; 738, 698 cm^{-1} (F, $\delta_{CC-H(Ar)}$).

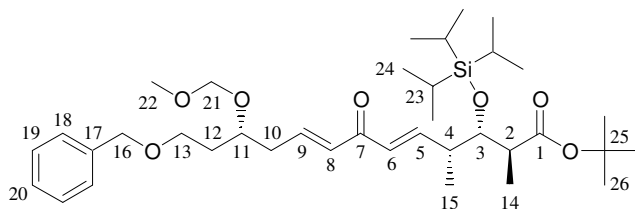
RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,35-7,28$ (m ; 5H ; H_{18} , H_{19} et H_{20}) ; 6,93 (dd ; $^3J_{trans} = 15,8$ Hz et $^3J_{4,5} = 7,7$ Hz ; 1H ; H_5) ; 6,08 (dd ; $^3J_{trans} = 15,8$ Hz ; $^4J_{4,6} = 1,2$ Hz ; 1H ; H_6) ; 4,61 (s ; 2H ; H_{21}) ; 4,49 (s ; 2H ; H_{16}) ; 4,35-4,30 (m ; 1H ; H_9) ; 4,27 (dd ; $^3J = 5,5$ Hz ; $^3J = 4,2$ Hz ; 1H ; H_3) ; 3,83-3,79 (m ; 1H ; H_{11}) ; 3,57 (t ; $^3J_{12,13} = 6,5$ Hz ; 2H ; H_{13}) ; 3,35 (s ; 3H ; H_{22}) ; 2,71-2,53 (m ; 4H ; H_2 , H_4 et H_8) ; 1,93-1,60 (m ; 4H ; H_{10} et H_{12}) ; 1,41 (s ; 9H ; H_{29}) ; 1,12 (d ; $^3J = 7,3$ Hz ; 3H ; H_{14} ou H_{15}) ; 1,11 (d ; $^3J = 7,0$ Hz ; 3H ; H_{14} ou H_{15}) ; 1,15-1,05 (m ; 3H ; H_{26}) ; 1,09 (sl ; 18H ; H_{27}) ; 0,84 (s ; 9H ; H_{25}) ; 0,05 (s ; 3H ; H_{23}) ; - 0,01 (s ; 3H ; $H_{23'}$).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 198,8$ (C_7) ; 172,9 (C_1) ; 149,5 (C_5) ; 138,5 (C_{17}) ; 130,5 (C_6) ; 128,3 (C_{19}) ; 127,7 (C_{18}) ; 127,5 (C_{20}) ; 95,6 (C_{21}) ; 80,6 (C_{28}) ; 75,8 (C_3) ; 73,0 (C_{16}) ; 72,2 (C_{11}) ; 66,7 (C_{13}) ; 65,3 (C_9) ; 55,7 (C_{22}) ; 47,7 (C_8) ; 47,1 (C_2) ; 43,1 (C_{10}) ; 40,9 (C_4) ; 35,0 (C_{12}) ; 28,1 (C_{29}) ; 25,8 (C_{25}) ; 18,1 (C_{27}) ; 17,9 (C_{24}) ; 15,6 (C_{15}) ; 13,0 (C_{26}) ; 11,1 (C_{14}) ; - 4,6 (C_{23} et $C_{23'}$).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 647$ [$M-(CH_3)_3C(CH_3)_2SiOH+NH_4$] $^+$; 747 [$M-CH_3OH+H$] $^+$; 779 [$M+H$] $^+$; 796 [$M+NH_4$] $^+$.

Analyse élémentaire : C₄₃H₇₈O₈Si₂ (779,25) : calculé C 66,28 ; H 10,09 ; trouvé C 66,33 ; H 10,08.

(5E,8E,2S,3S,4R,11R)-13-Benzyloxy-11-méthoxyméthoxy-2,4-diméthyl-7-oxo-3-triisopropylsilyloxytridéca-5,8-diénoate de tert-butyle **118**



C₃₇H₆₂O₇Si
M = 646,97
Huile jaune pâle

Analyses :

R_f : 0,38 (C₆H₁₂/AcOEt : 8/2 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : + 10,5 (c = 1,0 ; CHCl₃).

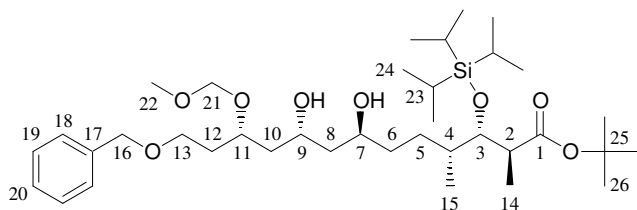
IR (film) : 1 731 cm⁻¹ (F, ν_{C=O(ester)}) ; 1 667 cm⁻¹ (F, ν_{C=O(cétone)}) ; 1 650, 1 634 cm⁻¹ (m, ν_{C=C}) ; 1 495, 1 462 cm⁻¹ (m, ν_{C=C(Ar)}) ; 1 254 cm⁻¹ (m, δ_{Si-CH}) ; 764 cm⁻¹ (m, ν_{Si-CH}) ; 736, 698 cm⁻¹ (F, δ_{CC-H(Ar)}).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) : δ = 7,37-7,24 (m ; 5H ; H₁₈, H₁₉ et H₂₀) ; 6,94-6,88 (m ; 2H ; H₅ et H₉) ; 6,35 (d ; ³J_{trans} = 15,8 Hz ; 1H ; H₆ ou H₈) ; 6,26 (d ; ³J_{trans} = 15,6 Hz ; 1H ; H₆ ou H₈) ; 4,63 (s ; 2H ; H₂₁) ; 4,49 (s ; 2H ; H₁₆) ; 4,27 (dd ; ³J = 6,0 Hz et ³J = 4,2 Hz ; 1H ; H₃) ; 3,99-3,91 (qn ; ³J_{10,11} = ³J_{11,12} = 6,0 Hz ; 1H ; H₁₁) ; 3,55 (t ; ³J_{12,13} = 6,0 Hz ; 2H ; H₁₃) ; 3,34 (s ; 3H ; H₂₂) ; 2,68-2,37 (m ; 4H ; H₂, H₄ et H₁₀) ; 1,81 (q ; ³J_{11,12} = ³J_{12,13} = 6,0 Hz ; 2H ; H₁₂) ; 1,40 (s ; 9H ; H₂₆) ; 1,12 (d ; ³J = 7,0 Hz ; 6H ; H₁₄ et H₁₅) ; 1,09 (sl ; 18H ; H₂₄) ; 1,14-1,02 (m ; 3H ; H₂₃).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) : δ = 188,2 (C₇) ; 172,8 (C₁) ; 149,8 (C₅) ; 143,3 (C₉) ; 138,3 (C₁₇) ; 138,1 (C₈) ; 130,8 (C₆) ; 128,4 (C₁₉) ; 127,7 (C₁₈) ; 127,6 (C₂₀) ; 95,9 (C₂₁) ; 80,6 (C₂₅) ; 75,8 (C₃) ; 73,9 (C₁₁) ; 73,0 (C₁₆) ; 66,5 (C₁₃) ; 55,6 (C₂₂) ; 47,0 (C₂) ; 41,1 (C₄) ; 38,2 (C₁₀) ; 34,8 (C₁₂) ; 28,1 (C₂₆) ; 18,2 (C₂₄) ; 16,0 (C₁₅) ; 13,0 (C₂₃) ; 10,9 (C₁₄).

Masse (introduction directe, IC : NH₃) : m/z = 608 [M-C₄H₈+NH₄]⁺ ; 647 [M+H]⁺ ; 664 [M+NH₄]⁺.

(E,2S,3S,4R,7S,9R,11S)-13-Benzoyloxy-7,9-dihydroxy-11-méthoxyméthoxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxytridécanoate de tert-butyle **119**



$C_{37}H_{68}O_8Si$
 $M = 669,02$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire : **119** est obtenu par hydrogénation asymétrique de la β -hydroxycétone **116** selon les modes opératoires C pour la préparation du catalyseur et E pour la conduite de la réaction d'hydrogénation. Le catalyseur (2 %) utilisé est le catalyseur d'Ikariya-Mashima **109** (8,0 mg ; 4,6 μ mol ; 0,02 éq). La réaction est effectuée sur la β -hydroxycétone **116** (307 mg ; 0,46 mmol ; 1 éq) dans un mélange *tert*-butanol/méthanol (4/1 ; 2,0 mL) à 50°C sous 80 bar d'hydrogène pendant 16 h. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 8/2) permet d'isoler **119** (248 mg ; 0,37 mmol ; **80 %**) sous forme d'une huile jaune pâle. L'excès diastéréoisomérique, déterminé par RMN 1H , est supérieur à **95 %** (l'autre épimère n'a pas été observé en RMN 1H).

Analyses :

R_f : 0,20 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 7/3 ; $KMnO_4$; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: + 27,0 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

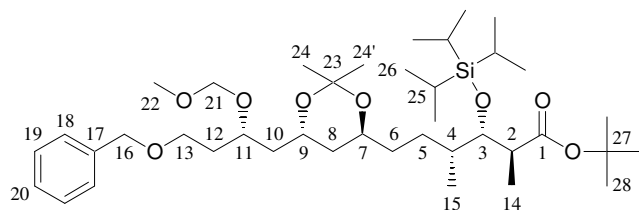
IR (film) : 3 510 cm^{-1} (F, ν_{O-H}) ; 1 732 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 501, 1 460 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C(Ar)}$) ; 1 260 cm^{-1} (m, δ_{Si-CH}) ; 765 cm^{-1} (m, ν_{Si-CH}) ; 738, 699 cm^{-1} (F, $\delta_{CC-H(Ar)}$).

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,37-7,26$ (m ; 5H ; H_{18} , H_{19} et H_{20}) ; 4,70 (d ; $^2J = 6,6$ Hz ; 1H ; H_{21}) ; 4,64 (d ; $^2J = 6,6$ Hz ; 1H ; $H_{21'}$) ; 4,49 (s ; 2H ; H_{16}) ; 4,17-4,10 (m ; 2H ; H_3 et H_7) ; 3,99-3,91 (m ; 1H ; H_{11}) ; 3,90-3,79 (m ; 1H ; H_9) ; 3,54 (t ; $^3J_{12,13} = 6,2$ Hz ; 2H ; H_{13}) ; 3,38 (s ; 3H ; H_{22}) ; 2,64 (qd ; $^3J_{2,14} = 7,1$ Hz et $^3J_{2,3} = 4,5$ Hz ; 1H ; H_2) ; 1,97-1,47 (m ; 11H ; H_4 , H_5 , H_6 , H_8 , H_{10} et H_{12}) ; 1,43 (s ; 9H ; H_{26}) ; 1,11 (d ; $^3J_{2,14} = 7,1$ Hz ; 3H ; H_{14}) ; 1,09 (sl ; 18H ; H_{24}) ; 1,11-1,06 (m ; 3H ; H_{23}) ; 0,94 (d ; $^3J_{4,15} = 6,6$ Hz ; 3H ; H_{15}).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 173,9$ (C_1) ; 138,2 (C_{17}) ; 128,4 (C_{19}) ; 127,7 (C_{18} et C_{20}) ; 95,7 (C_{21}) ; 80,2 (C_{25}) ; 76,8 et 76,0 (C_3 et C_{11}) ; 73,1 (C_{16}) ; 69,3 et 68,8 (C_7 et C_9) ; 66,4 (C_{13}) ; 55,9 (C_{22}) ; 47,2 (C_2) ; 42,7 et 41,8 (C_8 et C_{10}) ; 37,1 (C_4) ; 35,8 et 34,9 (C_6 et C_{12}) ; 30,3 (C_5) ; 28,1 (C_{26}) ; 18,3 (C_{24}) ; 15,5 (C_{15}) ; 13,1 (C_{23}) ; 11,2 (C_{14}).

Masse (introduction directe, ES : NH_3) : $m/z = 669$ [$M+H$] $^+$; 691 [$M+Na$] $^+$.

(2S,3S,4R,4'S,6'S,2''S)-6-[6'-(4''-Benzyloxy-2''-méthoxyméthoxybutyl)-2',2'-diméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl]-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhexanoate de tert-butyle **122**



$C_{40}H_{72}O_8Si$
 $M = 709,08$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[140] : à une solution du diol **119** (48 mg ; 0,07 mmol ; 1 éq) dans de l'acétone (400 μ L), sont ajoutés successivement du 2,2-diméthoxypropane (520 μ L ; 4,2 mmol ; 60 éq) et du *p*-toluènesulfonate de pyridinium (2,0 mg ; 0,008 mmol ; 0,11 éq). Le mélange est laissé à réagir pendant 30 min puis le milieu réactionnel est concentré, repris dans l'éther et une solution saturée d'hydrogénocarbonate de potassium est additionnée. Après extraction à l'éther, les phases organiques rassemblées sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium, concentrées puis séchées sur sulfate de magnésium. **122** (51 mg ; 0,07 mmol ; **quantitatif**) est recueilli après chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 9/1) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,61 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 7/3 ; $KMnO_4$; UV).

[α]_D²⁵ : + 25,3 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

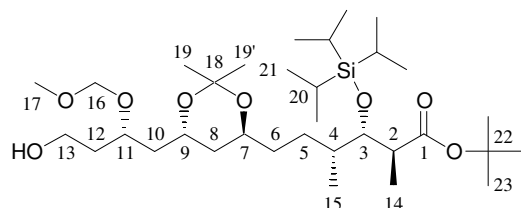
IR (film) : 1 735 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 501, 1 460 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C(Ar)}$) ; 1 260 cm^{-1} (m, δ_{Si-CH}) ; 770 cm^{-1} (f, ν_{Si-CH}) ; 739, 699 cm^{-1} (F, $\delta_{CC-H(Ar)}$).

RMN ¹H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,34-7,26$ (m ; 5H ; H_{18}, H_{19} et H_{20}) ; 4,62 (s ; 2H ; H_{21}) ; 4,49 (s ; 2H ; H_{16}) ; 4,15-4,12 (m ; 1H ; H_3) ; 3,97-3,88 (m ; 1H ; H_{11}) ; 3,86-3,78 (m ; 1H ; H_7 ou H_9) ; 3,73-3,64 (m ; 1H ; H_7 ou H_9) ; 3,57 (t ; $^3J_{12,13} = 6,5$ Hz ; 2H ; H_{13}) ; 3,35 (s ; 3H ; H_{22}) ; 2,63 (qd ; $^3J_{2,14} = 7,0$ Hz et $^3J_{2,3} = 6,8$ Hz ; 1H ; H_2) ; 1,92-1,49 (m ; 11H ; $H_4, H_5, H_6, H_8, H_{10}$ et H_{12}) ; 1,43 (s ; 9H ; H_{28}) ; 1,30 (s ; 3H ; H_{24}) ; 1,29 (s ; 3H ; $H_{24'}$) ; 1,10 (d ; $^3J_{2,14} = 7,0$ Hz ; 3H ; H_{14}) ; 1,09 (sl ; 18H ; H_{26}) ; 1,11-1,06 (m ; 3H ; H_{25}) ; 0,92 (d ; $^3J_{4,15} = 6,5$ Hz ; 3H ; H_{15}).

RMN ¹³C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 173,9$ (C_1) ; 138,5 (C_{17}) ; 128,3 (C_{19}) ; 127,6 (C_{18}) ; 127,5 (C_{20}) ; 100,1 (C_{23}) ; 95,8 (C_{21}) ; 80,1 (C_{27}) ; 76,7 (C_3) ; 72,9 (C_{16}) ; 72,4 (C_{11}) ; 66,8 (C_7 ou C_9) ; 66,7 (C_{13}) ; 63,4 (C_7 ou C_9) ; 55,6 (C_{22}) ; 47,1 (C_2) ; 41,0 et 39,0 (C_8 et C_{10}) ; 36,8 (C_4) ; 34,6 et 34,4 (C_6 et C_{12}) ; 30,0 (C_5) ; 28,1 (C_{28}) ; 24,8 (C_{24}) ; 24,6 ($C_{24'}$) ; 18,3 (C_{26}) ; 15,1 (C_{15}) ; 12,8 (C_{25}) ; 11,4 (C_{14}).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 677$ [$M-CH_3OH+H$]⁺ ; 726 [$M+NH_4$]⁺.

(2*S*,3*S*,4*R*,4'*S*,6'*S*,2''*S*)-6-[6'-(4''-Hydroxy-2''-méthoxyméthoxybutyl)-2',2'-diméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl]-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhexanoate de tert-butyle **123**



$C_{33}H_{66}O_8Si$
 $M = 618,96$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire I ^[101] : à une solution de **122** (50 mg ; 0,07 mmol ; 1 éq) dans de l'éthanol dégazé (600 μ L) est ajouté du palladium sur charbon à 5 % (5 mg). Le milieu réactionnel est soumis à trois purges vide/dihydrogène puis est laissé à réagir sous 1 bar de dihydrogène pendant 4 h. Du palladium sur charbon à 5 % (5 mg) est à nouveau ajouté puis la réaction est laissée à réagir sous atmosphère de dihydrogène pendant 23 h supplémentaires. Le mélange est ensuite filtré sur Célite 545 puis le filtrat est concentré. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 7/3) permet de recueillir **123** (18 mg ; 0,03 mmol ; **43 %**) et **124** (19 mg ; 0,03 mmol ; **43 %**) sous forme d'huiles jaune pâle.

Mode opératoire II ^[101,142] : à une solution de **122** (200 mg ; 0,28 mmol ; 1 éq) dans du THF dégazé (1,20 mL) est ajouté du palladium sur charbon à 5 % (50 mg). Le milieu réactionnel est soumis à trois purges vide/dihydrogène puis est laissé à réagir pendant 25 min. Le mélange est ensuite filtré sur Célite 545 puis le filtrat est concentré. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 7/3) permet de recueillir **123** (152 mg ; 0,25 mmol ; **89 %**) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,22 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 7/3 ; $KMnO_4$).

$[\alpha]_D^{25}$: + 11,7 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

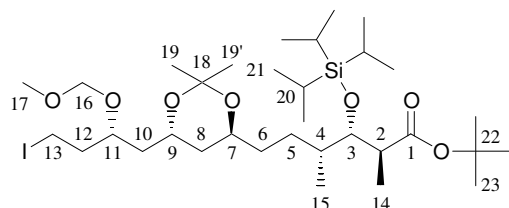
IR (film) : 3 499 cm^{-1} (F, ν_{O-H}) ; 1 731 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 250 cm^{-1} (m, δ_{Si-CH}) ; 761 cm^{-1} (f, ν_{Si-CH}).

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 4,69$ (d ; $^2J = 17,5$ Hz ; 1H ; H_{16}) ; 4,63 (d ; $^2J = 17,5$ Hz ; 1H ; $H_{16'}$) ; 4,13 (t ; $^3J_{2,3} = ^3J_{3,4} = 4,2$ Hz ; 1H ; H_3) ; 3,94-3,75 (m ; 5H ; H_7, H_9, H_{11} et H_{13}) ; 3,40 (s ; 3H ; H_{17}) ; 2,62 (qd ; $^3J_{2,14} = 7,1$ Hz et $^3J_{2,3} = 4,2$ Hz ; 1H ; H_2) ; 1,93-1,52 (m ; 11H ; $H_4, H_5, H_6, H_8, H_{10}$ et H_{12}) ; 1,43 (s ; 9H ; H_{23}) ; 1,30 (s ; 3H ; H_{19}) ; 1,25 (s ; 3H ; $H_{19'}$) ; 1,10 (d ; $^3J_{2,14} = 7,1$ Hz ; 3H ; H_{14}) ; 1,12-1,06 (m ; 3H ; H_{20}) ; 1,08 (sl ; 18H ; H_{21}) ; 0,92 (d ; $^3J_{4,15} = 6,6$ Hz ; 3H ; H_{15}).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 173,9$ (C_1) ; 100,1 (C_{18}) ; 95,9 (C_{16}) ; 80,1 (C_{22}) ; 76,7 (C_3) ; 73,9 (C_{11}) ; 66,8 et 63,4 (C_7 et C_9) ; 59,8 (C_{13}) ; 55,8 (C_{17}) ; 47,1 (C_2) ; 41,0 et 39,0 (C_8 et C_{10}) ; 36,8 (C_4) ; 36,4 (C_{12}) ; 34,3 (C_6) ; 30,0 (C_5) ; 28,1 (C_{23}) ; 24,8 (C_{19}) ; 24,5 ($C_{19'}$) ; 18,3 (C_{21}) ; 15,0 (C_{15}) ; 12,8 (C_{20}) ; 11,4 (C_{14}).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 561$ $[M-C_3H_6O+H]^+$; 587 $[M-CH_3OH+H]^+$; 619 $[M+H]^+$; 636 $[M+NH_4]^+$.

(2S,3S,4R,4'S,6'S,2''R)-6-[6'-(4''-Iodo-2''-méthoxyméthoxybutyl)-2',2'-diméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl]-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhexanoate de tert-butyle **125**



$C_{33}H_{65}IO_7Si$
 $M = 728,85$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[143,258] : à une solution de **123** (75 mg ; 0,12 mmol ; 1 éq) dans un mélange éther/acétonitrile (3/1 ; 1,20 mL) sont successivement ajoutés, à 0°C, de l'imidazole (26 mg ; 0,38 mol ; 3,15 éq), de la triphénylphosphine (54 mg ; 0,21 mmol ; 1,7 éq) et du diiode (52 mg ; 0,21 mmol ; 1,7 éq). Au bout de 5 min, un précipité jaune apparaît et le milieu réactionnel est neutralisé après 30 min de réaction par une solution saturée de thiosulfate de sodium puis extrait à l'éther. Les phases organiques rassemblées sont ensuite lavées par une solution saturée de chlorure de sodium, séchées et concentrées. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 9/1) permet de recueillir **125** (70 mg ; 0,1 mmol ; **83 %**) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,42 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 9/1 ; $KMnO_4$; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: + 14,4 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

IR (film) : 1 737 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 250 cm^{-1} (m, δ_{Si-CH}) ; 761 cm^{-1} (m, ν_{Si-CH}) ; 678 cm^{-1} (F, ν_{C-I}).

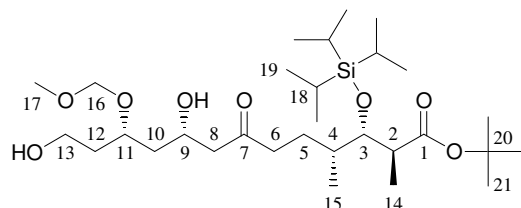
RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 4,68$ (d ; $^2J = 10,2$ Hz ; 1H ; H_{16}) ; 4,64 (d ; $^2J = 10,2$ Hz ; 1H ; $H_{16'}$) ; 4,15-4,11 (m ; 1H ; H_3) ; 3,95-3,62 (m ; 3H ; H_7, H_9 et H_{11}) ; 3,39 (s ; 3H ; H_{17}) ; 3,26 (t ; $^3J_{12,13} = 7,1$ Hz ; 2H ; H_{13}) ; 2,62 (qd ; $^3J_{2,14} = 7,0$ Hz et $^3J_{2,3} = 5,1$ Hz ; 1H ; H_2) ; 1,89-1,50 (m ; 11H ; $H_4, H_5, H_6, H_8, H_{10}$ et H_{12}) ; 1,44 (s ; 9H ; H_{23}) ; 1,32 (s ; 3H ; H_{19}) ; 1,30 (s ; 3H ; $H_{19'}$) ; 1,10 (d ; $^3J_{2,14} = 7,0$ Hz ; 3H ; H_{14}) ; 1,13-1,05 (m ; 3H ; H_{20}) ; 1,09 (sl ; 18H ; H_{21}) ; 0,91 (d ; $^3J_{4,15} = 6,4$ Hz ; 3H ; H_{15}).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 173,2$ (C_1) ; 100,2 (C_{18}) ; 95,9 (C_{16}) ; 80,1 (C_{22}) ; 76,7 (C_3) ; 75,0 (C_{11}) ; 66,8 et 63,0 (C_7 et C_9) ; 55,8 (C_{17}) ; 47,1 (C_2) ; 40,4 (C_{13}) ; 40,0 et 39,0 (C_8 et C_{10}) ; 38,6 (C_{12}) ; 36,8 (C_4) ; 34,3 (C_6) ; 30,2 (C_5) ; 28,1 (C_{23}) ; 24,8 (C_{19}) ; 24,6 ($C_{19'}$) ; 18,3 (C_{21}) ; 15,2 (C_{15}) ; 13,1 (C_{20}) ; 11,3 (C_{14}).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 729$ $[M+H]^+$.

[258] J. A. Marshall, G. Schaaf, A. Nolting, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5331-5333.

(2S,3S,4R,9S,11S)-9,13-Dihydroxy-11-méthoxyméthoxy-2,4-diméthyl-7-oxo-3-triisopropylsilyloxytridécanoate de tert-butyle **126**



$C_{30}H_{60}O_8Si$
M = 576,88
Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[101] : à une solution de **116** (400 mg ; 0,6 mmol ; 1 éq) dans de l'éthanol dégazé (4,0 mL) est ajouté du palladium sur charbon à 5 % (107 mg). Le milieu réactionnel est soumis à trois purges vide/dihydrogène puis est laissé à réagir sous 1 bar de dihydrogène pendant 45 min. Le mélange est ensuite filtré sur Célite 545 puis le filtrat est concentré. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 6/4) permet alors de recueillir **126** (347 mg ; 0,6 mmol ; **quantitatif**) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,14 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 4/6 ; $KMnO_4$).

$[\alpha]_D^{25}$: + 18,4 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

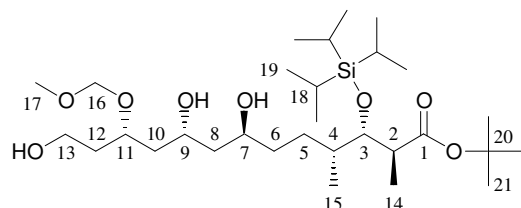
IR (film) : $3\,458\text{ cm}^{-1}$ (F, ν_{O-H}) ; $1\,737\text{ cm}^{-1}$ (F, $\nu_{C=O(\text{ester})}$) ; $1\,713\text{ cm}^{-1}$ (F, $\nu_{C=O(\text{cétone})}$) ; $1\,252\text{ cm}^{-1}$ (m, δ_{Si-CH}) ; 761 cm^{-1} (m, ν_{Si-CH}).

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 4,65$ (s ; 2H ; H_{16}) ; 4,22-4,09 (m ; 2H ; H_3 et H_9) ; 4,06-3,94 (m ; 1H ; H_{11}) ; 3,85-3,69 (m ; 2H ; H_{13}) ; 3,39 (s ; 3H ; H_{17}) ; 2,70-2,27 (m ; 5H ; H_2 , H_6 et H_8) ; 2,04-1,50 (m ; 7H ; H_4 , H_5 , H_{10} et H_{12}) ; 1,44 (s ; 9H ; H_{21}) ; 1,11 (d ; $^3J_{2,14} = 7,0\text{ Hz}$; 3H ; H_{14}) ; 1,15-1,05 (m ; 3H ; H_{18}) ; 1,08 (sl ; 18H ; H_{19}) ; 0,91 (d ; $^3J_{4,15} = 6,7\text{ Hz}$; 3H ; H_{15}).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 211,1$ (C_7) ; 173,7 (C_1) ; 95,8 (C_{16}) ; 80,4 (C_{20}) ; 76,5 (C_3) ; 74,3 (C_{11}) ; 65,4 (C_9) ; 59,4 (C_{13}) ; 55,8 (C_{17}) ; 49,4 (C_8) ; 47,0 (C_2) ; 41,9 (C_6) ; 41,1 (C_{10}) ; 36,7 (C_{12}) ; 36,3 (C_4) ; 28,0 (C_{21}) ; 27,8 (C_5) ; 18,3 (C_{19}) ; 15,3 (C_{15}) ; 13,0 (C_{18}) ; 11,1 (C_{14}).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 506$ $[M-C_4H_8-CH_3OH+NH_4]^+$; 521 $[M-C_4H_8+H]^+$; 538 $[M-C_4H_8+NH_4]^+$; 562 $[M-CH_3OH+NH_4]^+$; 577 $[M+H]^+$; 594 $[M+NH_4]^+$.

(2S,3S,4R,7S,9R,11S)-7,9,13-Trihydroxy-11-méthoxyméthoxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxytridécanoate de tert-butyle **124**



$C_{30}H_{62}O_8Si$
 $M = 578,89$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire : **124** est obtenu par hydrogénation asymétrique de la β -hydroxycétone **126** selon les modes opératoires C pour la préparation du catalyseur et E pour la conduite de la réaction d'hydrogénation. Le catalyseur (2 %) utilisé est le catalyseur d'Ikariya-Mashima **69** (3,0 mg ; 3,4 μ mol ; 0,02 éq). La réaction est effectuée sur la β -hydroxycétone **126** (100 mg ; 0,17 mmol ; 1 éq) dans du méthanol (2,0 mL) à température ambiante sous 80 bar d'hydrogène pendant 15 h. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 1/9) permet d'isoler **124** (80 mg ; 0,14 mmol ; **82 %**) sous forme d'une huile jaune pâle. L'excès diastéréoisomérique, déterminé par RMN 1H , est supérieur à **95 %** (l'autre épimère n'a pas été observé en RMN 1H).

Analyses :

R_f : 0,32 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 1/9 ; $KMnO_4$).

$[\alpha]_D^{25}$: + 17,8 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

IR (film) : 3 437 cm^{-1} (F, ν_{O-H}) ; 1 722 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 265 cm^{-1} (m, δ_{Si-CH}) ; 739 cm^{-1} (m, ν_{Si-CH}).

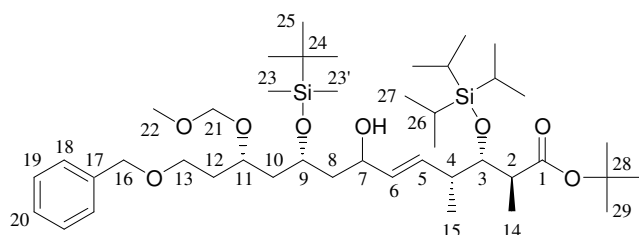
RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 4,68$ (s ; 2H ; H_{16}) ; 4,10 (t ; $^3J_{2,3} = ^3J_{3,4} = 4,2$ Hz ; 1H ; H_3) ; 4,09-3,67 (m ; 5H ; H_7, H_9, H_{11} et H_{13}) ; 3,38 (s ; 3H ; H_{17}) ; 2,62 (qd ; $^3J_{2,14} = 7,0$ Hz et $^3J_{2,3} = 4,2$ Hz ; 1H ; H_2) ; 1,89-1,46 (m ; 11H ; $H_4, H_5, H_6, H_8, H_{10}$ et H_{12}) ; 1,41 (s ; 9H ; H_{21}) ; 1,08 (d ; $^3J_{2,14} = 7,0$ Hz ; 3H ; H_{14}) ; 1,12-1,01 (m ; 3H ; H_{18}) ; 1,06 (sl ; 18H ; H_{19}) ; 0,91 (d ; $^3J_{4,15} = 6,4$ Hz ; 3H ; H_{15}).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 174,0$ (C_1) ; 95,8 (C_{16}) ; 80,3 (C_{20}) ; 76,9 (C_3) ; 75,4 (C_{11}) ; 69,2 et 67,6 (C_7 et C_9) ; 59,2 (C_{13}) ; 55,9 (C_{17}) ; 47,1 (C_2) ; 42,9 et 42,0 (C_8 et C_{10}) ; 37,1 (C_4) ; 36,9 et 35,8 (C_6 et C_{12}) ; 30,1 (C_5) ; 28,0 (C_{21}) ; 18,3 (C_{19}) ; 15,6 (C_{15}) ; 12,8 (C_{18}) ; 11,1 (C_{14}).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 578$ $[M+H]^+$.

Approche par couplage C⁶-C⁷

(E,2S,3S,4R,7RS,9R,11S)-13-Benzoyloxy-9-(tert-butyldiméthylsilyloxy)-7-hydroxy-11-méthoxyméthoxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxytridéc-5-énoate de tert-butyle **136**



C₄₃H₈₀O₈Si₂
M = 781,26
Huile jaune pâle

Mode opératoire I ^[145] : à une suspension de chlorure de chrome (II) à 99,9 % (88 mg ; 0,72 mmol ; 6 équ) et de chlorure de nickel (II) à 98 % (1,6 mg ; 0,012 mmol ; 0,1 équ) dans du DMSO (1,0 mL) est additionnée une solution de **134** (74 mg ; 0,15 mmol ; 1,2 équ) et de **111** (51 mg ; 0,12 mmol ; 1 équ) dans du DMSO (3,0 mL). Après 27 h sous agitation magnétique à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé par de l'eau puis extrait à l'éther. Les phases organiques rassemblées sont ensuite lavées par de l'eau et par une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Une chromatographie éclair (C₆H₁₂/AcOEt : 9/1) permet de recueillir **136** (58 mg ; 0,07 mmol ; **58 %**) sous forme d'une huile jaune pâle.

Mode opératoire II ^[155] : à une solution de **134** (150 mg ; 0,3 mmol ; 1 équ) dans de l'éther (500 µL) est ajoutée à -78°C une solution de *t*-BuLi (400 µL ; 0,6 mmol ; 1,5 M dans l'hexane ; 2 équ). Le mélange est laissé sous agitation magnétique à -78°C pendant 15 min puis une solution de **111** (148 mg ; 0,36 mmol ; 1,2 équ) dans de l'éther (1,0 mL) est additionné à cette température. La solution est ensuite laissée à -78°C pendant 2 h puis est remontée à 0°C pendant 3 h 30. Après hydrolyse par ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, la phase aqueuse est extraite à l'éther puis les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. **136** (131 mg ; 0,17 mmol ; **57 %**) est isolé par chromatographie éclair (C₆H₁₂/AcOEt : 9/1) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,30 (C₆H₁₂/AcOEt : 9/1 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : + 15,9 (c = 1,0 ; CHCl₃).

IR (film) : 3 408 cm⁻¹ (F, ν_{O-H}) ; 1 723 cm⁻¹ (F, ν_{C=O}) ; 1 632 cm⁻¹ (F, ν_{C=C}) ; 1 501, 1 457 cm⁻¹ (m, ν_{C=C(Ar)}) ; 1 257 cm⁻¹ (m, δ_{Si-CH}) ; 750 cm⁻¹ (m, ν_{Si-CH}) ; 698 cm⁻¹ (F, δ_{CC-H(Ar)}).

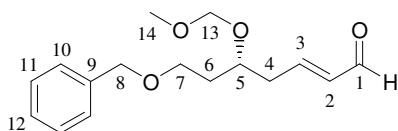
RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) : δ = 7,35-7,28 (m ; 5H ; H₁₈, H₁₉ et H₂₀) ; 5,45 (dd ; ³J_{trans} = 15,2 Hz et ³J_{4,5} = 7,5 Hz ; 1H ; H₅) ; 5,30 (dd ; ³J_{trans} = 15,2 Hz et ³J_{6,7} = 9,2 Hz ; 1H ; H₆) ; 4,61 (s ; 2H ; H₂₁) ; 4,48 (s ; 2H ; H₁₆) ; 4,14 (dd ; ³J_{3,4} = 8,1 Hz et ³J_{2,3} = 3,2 Hz ; 1H ; H₃) ; 4,12-3,99 (m ; 2H ; H₇ et H₉) ; 3,81-3,72 (m ; 1H ; H₁₁) ; 3,55 (t ; ³J_{12,13} = 6,5 Hz ; 2H ; H₁₃) ; 3,35 (s ; 3H ; H₂₂) ; 2,61 (qd ; ³J_{2,14} = 7,1 Hz et ³J_{2,3} = 3,2 Hz ; 1H ; H₂) ; 2,39-2,27 (m ; 1H ; H₄) ; 1,89-1,48 (m ; 6H ; H₈, H₁₀ et H₁₂) ; 1,45 (s ; 9H ; H₂₉) ; 1,11 (d ; ³J_{2,14} = 7,1 Hz ; 3H ; H₁₄) ; 1,15-1,05 (m ; 3H ; H₂₆) ; 1,09 (sl ; 18H ; H₂₇) ; 1,04 (d ; ³J_{4,15} = 7,0 Hz ; 3H ; H₁₅) ; 0,88 (s ; 9H ; H₂₅) ; 0,07 (s ; 3H ; H₂₃) ; 0,06 (s ; 3H ; H_{23'}).

RMN ^{13}C (75 MHz ; CDCl_3) : $\delta = 173,0$ (C_1) ; $138,4$ (C_{17}) ; $134,0$ (C_5) ; $132,7$ (C_6) ; $128,3$ (C_{19}) ; $127,7$ (C_{18}) ; $127,5$ (C_{20}) ; $95,8$ (C_{21}) ; $80,5$ (C_{28}) ; $76,6$ (C_3) ; $73,0$ (C_{16}) ; $72,5$ (C_{11}) ; $69,3$ (C_7 ou C_9) ; $66,8$ (C_{13}) ; $66,7$ (C_7 ou C_9) ; $55,7$ (C_{22}) ; $47,5$ (C_2) ; $43,2$ (C_{10}) ; $41,7$ (C_4) ; $35,3$ (C_{12}) ; $30,9$ (C_8) ; $28,2$ (C_{29}) ; $25,9$ (C_{25}) ; $18,2$ (C_{27}) ; $17,9$ (C_{24}) ; $13,0$ (C_{26}) ; $9,2$ (C_{14} et C_{15}) ; $-4,4$ (C_{23}) ; $-4,6$ ($\text{C}_{23'}$).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 91$ [$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$] $^+$; 108 [$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2+\text{NH}_3$] $^+$; 725 [$\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}$] $^+$.

Masse (introduction directe, ES : NH_3) : $m/z = 798$ [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$; 803 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

(E,R)-7-Benzyloxy-5-méthoxyméthoxyhept-2-éнал 132



$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$
 $M = 278,34$
 Huile jaune pâle

Analyses :

R_f : 0,35 ($\text{C}_6\text{H}_{12}/\text{AcOEt}$: 7/3 ; KMnO_4 ; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: $-13,8$ ($c = 1,0$; CHCl_3).

IR (film) : $2856, 2729 \text{ cm}^{-1}$ (m, $\delta_{\text{combC(=O)-H}}$) ; 1691 cm^{-1} (F, $\nu_{\text{C=O}}$) ; 1637 cm^{-1} (F, $\nu_{\text{C=C}}$) ; $1496, 1455 \text{ cm}^{-1}$ (m, $\nu_{\text{C=C(Ar)}}$) ; $738, 698 \text{ cm}^{-1}$ (F, $\delta_{\text{CC-H(Ar)}}$).

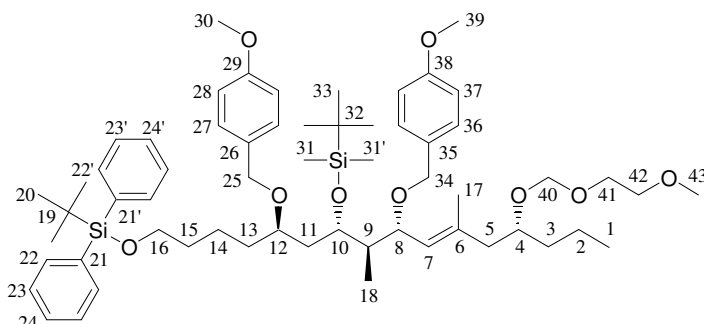
RMN ^1H (300 MHz ; CDCl_3) : $\delta = 9,51$ (d ; $^3J_{1,2} = 7,7 \text{ Hz}$; 1H ; H_1) ; $7,38-7,26$ (m ; 5H ; H_{10}, H_{11} et H_{12}) ; $6,88$ (dt ; $^3J_{\text{trans}} = 15,6 \text{ Hz}$ et $^3J_{3,4} = 7,1 \text{ Hz}$; 1H ; H_3) ; $6,15$ (dd ; $^3J_{\text{trans}} = 15,6 \text{ Hz}$ et $^3J_{1,2} = 7,7 \text{ Hz}$; 1H ; H_2) ; $4,65$ (d ; $^2J = 7,7 \text{ Hz}$; 1H ; H_{13}) ; $4,63$ (d ; $^2J = 7,7 \text{ Hz}$; 1H ; $H_{13'}$) ; $4,49$ (s ; 2H ; H_8) ; $3,96$ (qn ; $^3J_{4,5} = ^3J_{5,6} = 5,6 \text{ Hz}$; 1H ; H_5) ; $3,61-3,50$ (m ; 2H ; H_7) ; $3,35$ (s ; 3H ; H_{14}) ; $2,69-2,49$ (m ; 2H ; H_4) ; $1,80-1,70$ (m ; 2H ; H_6).

RMN ^{13}C (75 MHz ; CDCl_3) : $\delta = 193,7$ (C_1) ; $154,3$ (C_3) ; $138,1$ (C_9) ; $135,0$ (C_2) ; $128,3$ (C_{11}) ; $127,6$ (C_{10} et C_{12}) ; $96,0$ (C_{13}) ; $73,6$ (C_5) ; $73,0$ (C_8) ; $66,3$ (C_7) ; $55,6$ (C_{14}) ; $38,1$ (C_4) ; $34,8$ (C_6).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 91$ [$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$] $^+$; 108 [$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2+\text{NH}_3$] $^+$; 247 [$\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}+\text{H}$] $^+$; 296 [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$.

SYNTHÈSE DU FRAGMENT C¹⁵-C³⁰

(4R,8R,9R,10S,12R)-10-(Tert-butyl diméthylsilyloxy)-16-(tert-butyl diphénylsilyloxy)-8,12-di-(4'-méthoxybenzyloxy)-4-(2'-méthoxyéthoxyméthoxy)-6,9-diméthylhexadéc-6-ène **154**



C₆₀H₉₂O₉Si₂
M = 1013,54
Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[92a]: une solution d'acide trifluorométhanesulfonique dans l'éther de concentration 1,5 mmol.L⁻¹ est obtenue en diluant de l'acide trifluorométhanesulfonique (14 µL ; 0,15 µmol) dans de l'éther (100 mL). A un mélange de **CP** (50 mg ; 0,055 mmol ; 1 éq) et de **47** (23 mg ; 0,083 mmol ; 1,5 éq) est ajoutée à température ambiante la solution d'acide trifluorométhanesulfonique précédemment préparée (110 µL ; 0,14 µmol ; 0,003 éq). Après 1 h de réaction, le milieu réactionnel est neutralisé par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et le mélange est extrait à l'éther. Les phases organiques rassemblées sont ensuite séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Une chromatographie éclair (C₆H₁₂/AcOEt : 9/1) permet d'obtenir **154** (40 mg ; 0,039 mmol ; **71** %) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,63 (C₆H₁₂/AcOEt : 7/3 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : - 5,8 (c = 1,0 ; CHCl₃).

IR (film) : 1 665 cm⁻¹ (m, ν_{C=C}) ; 1 615, 1 510, 1 501, 1 466 cm⁻¹ (m, ν_{C=C}) ; 1 254 cm⁻¹ (m, δ_{Si-CH}) ; 824, 741, 703 cm⁻¹ (F, δ_{CC-H(Ar)}) ; 840 cm⁻¹ (m, ν_{Si-CH}).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) : δ = 7,69-7,66 (m ; 4H ; H₂₂ et H_{22'}) ; 7,43-7,33 (m ; 6H ; H₂₃, H_{23'}, H₂₄ et H_{24'}) ; 7,20-7,18 (m ; 4H ; H₂₇ et H₃₆) ; 6,72-6,70 (m ; 4H ; H₂₈ et H₃₇) ; 5,10 (d ; ³J_{7,8} = 9,2 Hz ; 1H ; H₇) ; 4,80 (d ; ²J = 7,2 Hz ; 1H ; H₄₀) ; 4,73 (d ; ²J = 7,2 Hz ; 1H ; H_{40'}) ; 4,49 (d ; ²J = 10,2 Hz ; 1H ; H₂₅) ; 4,51-4,46 (m ; 1H ; H₁₀) ; 4,42 (d ; ²J = 10,2 Hz ; 1H ; H_{25'}) ; 4,42 (d ; ²J = 11,3 Hz ; 1H ; H₃₄) ; 4,33 (d ; ²J = 11,3 Hz ; 1H ; H_{34'}) ; 3,83-3,70 (m ; 3H ; H₄ et H₄₁) ; 3,74 (s ; 3H ; H₃₀) ; 3,72 (s ; 3H ; H₃₉) ; 3,67 (t ; ³J_{15,16} = 6,4 Hz ; 2H ; H₁₆) ; 3,61-3,52 (m ; 4H ; H₈, H₁₂ et H₄₂) ; 3,39 (s ; 3H ; H₄₃) ; 2,37 (dd ; ²J = 13,4 Hz ; ³J_{4,5} = 5,8 Hz ; 1H ; H₅) ; 2,19 (dd ; ²J = 13,4 Hz ; ³J_{4,5'} = 7,4 Hz ; 1H ; H_{5'}) ; 1,65 (s ; 3H ; H₁₇) ; 1,64-1,25 (m ; 13H ; H₂, H₃, H₉, H₁₁, H₁₃, H₁₄ et H₁₅) ; 1,05 (s ; 9H ; H₂₀) ; 0,89 (s ; 9H ; H₃₃) ; 0,92-0,84 (m ; 3H ; H₁) ; 0,73 (d ; ³J_{9,18} = 7,0 Hz ; 3H ; H₁₈) ; 0,07 (s ; 3H ; H₃₁) ; 0,04 (s ; 3H ; H_{31'}).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) : δ = 158,7 (C₂₉ et C₃₈) ; 136,6 (C₆) ; 135,5 (C₂₂ et C_{22'}) ; 134,1 (C₂₁ et C_{21'}) ; 131,5 et 131,2 (C₂₆ et C₃₅) ; 129,5 (C₂₄ et C_{24'}) ; 129,3 (C₇) ; 128,9 et 128,8 (C₂₇ et C₃₆) ; 127,6 (C₂₃ et C_{23'}) ; 113,6 et 113,5 (C₂₈ et C₃₇) ; 94,3 (C₄₀) ; 77,2 (C₈) ; 76,7 (C₁₂) ; 75,6 (C₄) ; 71,8 (C₄₂) ; 70,0 (C₁₀) ; 69,2 (C₂₅ et C₃₄) ; 67,0 (C₄₁) ; 63,8 (C₁₆) ; 59,0 (C₄₃) ; 55,2

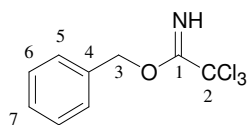
et 55,1 (C_{30} et C_{39}) ; 44,9 (C_9) ; 44,3 (C_5) ; 36,4 (C_{11}) ; 34,1 (C_3) ; 32,8 et 29,7 (C_{13} et C_{15}) ; 26,9 (C_{20}) ; 26,0 (C_{33}) ; 21,5 (C_{14}) ; 19,2 (C_{19}) ; 18,4 (C_2) ; 18,1 (C_{32}) ; 17,4 (C_{17}) ; 14,1 (C_1) ; 9,7 (C_{18}) ; - 4,5 (C_{31} et C_{31}).

Masse (introduction directe, ES : NH_3) : $m/z = 1014 [M+H]^+$; $1031 [M+NH_4]^+$; $1036 [M+Na]^+$.

III. (+)-DISCODERMOLIDE

PRECURSEUR COMMUN AUX FRAGMENTS C¹-C⁷ ET C⁹-C¹⁴

2,2,2-Trichloroacétimide de benzyle **301**



C₉H₈Cl₃NO
M = 252,52
Huile marron

Mode opératoire ^[239] : à une suspension d'hydrure de sodium (838 mg ; 21 mmol ; 60 % en masse ; 0,1 éq) préalablement lavé au pentane, dans de l'éther (20,0 mL), est additionnée à 0°C une solution d'alcool benzylique (21,7 mL ; 209 mmol ; 1,05 éq) dans de l'éther (30,0 mL). Le mélange est remonté à température ambiante pendant 20 min puis du trichloroacétonitrile (20,0 mL ; 200 mmol ; 1 éq) est lentement ajouté à 0°C. Après 2 h d'agitation magnétique à température ambiante, le milieu réactionnel, devenu orange, est concentré puis une solution de méthanol (850 µL ; 21 mmol ; 0,1 éq) dans du pentane (20,0 mL) est ajoutée. La solution est isolée par filtration d'un précipité marron apparu qui est rincé avec du pentane. **301** (47,6 g ; 189 mmol ; **95 %**) est obtenu sous forme d'une huile marron après évaporation du solvant.

Analyses :

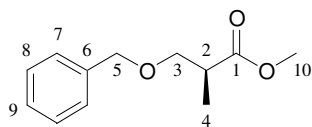
R_f : 0,82 (C₆H₁₂/AcOEt : 8/2 ; 1 % Et₃N ; KMnO₄ ; UV).

IR (film) : 3 380 cm⁻¹ (m, ν_{N-H}) ; 1 670 cm⁻¹ (F, ν_{C=N}) ; 1 496, 1 454 cm⁻¹ (m, ν_{C=C}) ; 738, 698 cm⁻¹ (F, δ_{CC-H(Ar)}).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) : δ = 8,42 (sl ; 1H ; N-H) ; 7,47-7,34 (m ; 5H ; H₅, H₆ et H₇) ; 5,37 (s ; 2H ; H₃).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) : δ = 162,7 (C₁) ; 135,6 (C₄) ; 128,6 (C₆) ; 128,4 (C₅) ; 127,8 (C₇) ; 91,5 (C₂) ; 70,8 (C₃).

Masse (introduction directe, IC : NH₃) : m/z = 253 [M+H]⁺.

(S)-3-Benzoyloxy-2-méthylpropanoate de méthyle 300

$C_{12}H_{16}O_3$
 $M = 208,25$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[2381] : à une solution de (S)-3-hydroxy-2-méthylpropanoate de méthyle (5,85 mL ; 53 mmol ; 1 éq) dans du dichlorométhane (80,0 mL) sont additionnés successivement à 0°C une solution de 2,2,2-trichloroacétimidate de benzyle **301** (14,8 mL ; 79,4 mmol ; 1,5 éq) dans du dichlorométhane (40,0 mL) et de l'acide trifluorométhane-sulfonique (235 μ L ; 2,7 mmol ; 0,05 éq). Après une heure d'agitation magnétique à température ambiante, un précipité blanc apparaît dans la solution jaune. Le mélange est laissé sous agitation magnétique pendant 3 h 30 puis le surnageant est isolé par filtration et le précipité blanc est rincé avec du pentane froid. Une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium est ajoutée et la solution est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau et par une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Un précipité blanc apparaît à froid et est filtré plusieurs fois. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 8/2) permet d'isoler **300** (9,40 g ; 45,2 mmol ; **85 %**) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,33 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 9/1 ; $KMnO_4$; UV).

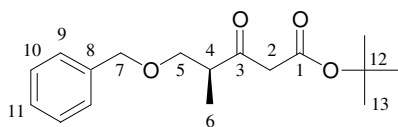
$[\alpha]_D^{25}$: + 12,2 ($c = 1,0$; $CHCl_3$) ; Litt^[1351] : $[\alpha]_D^{23}$: + 12,1 ($c = 10,0$; $CHCl_3$; e.e. = 99 %)

IR (film) : 1 743 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 496, 1 454 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C}$) ; 737, 698 cm^{-1} (F, $\delta_{CC-H(Ar)}$).

RMN 1H (200 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,39-7,24$ (m ; 5H ; H_7 , H_8 et H_9) ; 4,53 (s ; 2H ; H_5) ; 3,70 (s ; 3H ; H_{10}) ; 3,67 (dd ; $^2J = 9,0$ Hz ; $^3J_{2,3} = 7,3$ Hz ; 1H ; H_3) ; 3,50 (dd ; $^2J = 9,0$ Hz ; $^3J_{2,3'} = 5,8$ Hz ; 1H ; $H_{3'}$) ; 2,80-2,72 (m ; 1H ; H_2) ; 1,18 (d ; $^3J_{2,4} = 7,0$ Hz ; 3H ; H_4).

RMN ^{13}C (50 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 175,4$ (C_1) ; 138,3 (C_6) ; 128,5 (C_8) ; 127,7 (C_7 et C_9) ; 73,2 (C_5) ; 72,1 (C_3) ; 51,8 (C_{10}) ; 40,3 (C_2) ; 14,1 (C_4).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 209$ $[M+H]^+$; 226 $[M+NH_4]^+$.

(S)-5-Benzyloxy-4-méthyl-3-oxopentanoate de tert-butyle 299

$C_{17}H_{24}O_4$
 $M = 292,37$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[94,95] : à une solution de DIPA (15,8 mL ; 113 mmol ; 3,1 éq) dans du THF (73,0 mL) est ajoutée à 0°C une solution de *n*-BuLi (56,5 mL ; 109 mmol ; 1,95 M dans l'hexane ; 3,0 éq). Le mélange est laissé sous agitation magnétique à 0°C pendant 30 mn puis de l'acétate de *tert*-butyle (15,0 mL ; 111 mmol ; 3,05 éq) est additionné à -40°C. Une solution de **300** (7,57 g ; 36,4 mmol ; 1 éq) dans du THF (25,0 mL) est ajoutée après 1 h de réaction, puis le mélange est laissé à -40°C pendant 4 h. Le mélange réactionnel est hydrolysé par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait à l'éther. Les phases organiques rassemblées sont lavées par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis par une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 93/7) permet d'isoler **299** (8,53 g ; 29,2 mmol ; **80 %**) et **303** (2,23 g ; 5,46 mmol ; **15 %**) et sous forme d'huiles jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,30 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 9/1 ; $KMnO_4$; UV).

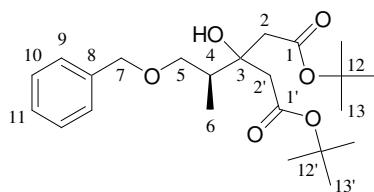
$[\alpha]_D^{25}$: + 34,3 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

IR (film) : 1 739 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O(ester)}$) ; 1 713 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O(cétone)}$) ; 1 612, 1 513 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C}$) ; 738, 698 cm^{-1} (F, $\delta_{C-H(Ar)}$).

RMN 1H (200 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,39-7,20$ (m ; 5H ; H_9, H_{10} et H_{11}) ; 4,49 (s ; 2H ; H_7) ; 3,60 (dd ; $^2J = 9,0$ Hz ; $^3J_{4,5} = 7,7$ Hz ; 1H ; H_5) ; 3,53 (dd ; $^2J = 9,0$ Hz ; $^3J_{4,5'} = 3,5$ Hz ; 1H ; $H_{5'}$) ; 3,49 (d ; $^2J = 9,5$ Hz ; 1H ; H_2) ; 3,43 (d ; $^2J = 9,5$ Hz ; 1H ; $H_{2'}$) ; 3,05-2,96 (m ; 1H ; H_4) ; 1,46 (s ; 9H ; H_{13}) ; 1,11 (d ; $^3J_{4,6} = 6,8$ Hz ; 3H ; H_6).

RMN ^{13}C (50 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 206,0$ (C_3) ; 166,7 (C_1) ; 138,0 (C_8) ; 128,5 (C_{10}) ; 127,8 (C_9) ; 127,7 (C_{11}) ; 81,8 (C_{12}) ; 73,4 (C_7) ; 72,3 (C_5) ; 50,4 (C_2) ; 46,6 (C_4) ; 28,1 (C_{13}) ; 13,2 (C_6).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 237$ [$M-C_4H_8+H$] $^+$; 254 [$M-C_4H_8+NH_4$] $^+$; 293 [$M+H$] $^+$; 310 [$M+NH_4$] $^+$.

(S)-3-(2'-Benzyloxy-1'-méthyléthyl)-3-hydroxymalonate de tert-butyle 303

$C_{23}H_{36}O_6$
 $M = 408,53$
 Huile jaune pâle

Analyses :

R_f : 0,72 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 7/3 ; $KMnO_4$; UV).

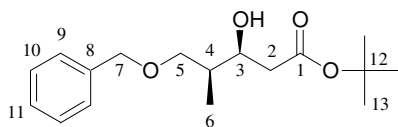
$[\alpha]_D^{25}$: + 22,4 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

IR (film) : 3 482 cm^{-1} (F, ν_{O-H}) ; 1 721 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 491, 1 455 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C}$) ; 732, 697 cm^{-1} (F, $\delta_{CC-H(Ar)}$).

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,37-7,24$ (m ; 5H ; H_9, H_{10} et H_{11}) ; 4,49 (s ; 2H ; H_7) ; 3,64 (dd ; $^2J = 9,2$ Hz ; $^3J_{4,5} = 4,9$ Hz ; 1H ; H_5) ; 3,46 (dd ; $^2J = 9,2$ Hz ; $^3J_{4,5'} = 6,1$ Hz ; 1H ; $H_{5'}$) ; 2,72-2,61 (m ; 4H ; H_2 et $H_{2'}$) ; 2,20-2,09 (m ; 1H ; H_4) ; 1,45 (s ; 18H ; H_{13} et $H_{13'}$) ; 1,04 (d ; $^3J_{4,6} = 7,0$ Hz ; 3H ; H_6).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 171,5$ (C_1) ; 171,4 ($C_{1'}$) ; 138,4 (C_8) ; 128,3 (C_{10}) ; 127,5 (C_9 et C_{11}) ; 81,0 (C_{12} et $C_{12'}$) ; 73,6 (C_3) ; 73,1 (C_7) ; 72,1 (C_5) ; 42,4 (C_2) ; 42,1 ($C_{2'}$) ; 40,8 (C_4) ; 28,1 (C_{13} et $C_{13'}$) ; 12,6 (C_6).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 91$ [$C_6H_5CH_2$] $^+$; 108 [$C_6H_5CH_2+NH_3$] $^+$; 353 [$M-C_4H_8+H$] $^+$; 370 [$M-C_4H_8+NH_4$] $^+$; 409 [$M+H$] $^+$; 426 [$M+NH_4$] $^+$.

(3*S*,4*S*)-5-Benzoyloxy-3-hydroxy-4-méthylpentanoate de tert-butyle 297

$C_{17}H_{26}O_4$
 $M = 294,39$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire : **297** est obtenu par hydrogénation asymétrique du β -cétoester **299** selon les modes opératoires A pour la préparation du catalyseur et E pour la conduite de la réaction d'hydrogénation. Le catalyseur (2 %) est préparé à partir du $[Ru(COD)(\eta^3\text{-2-méthylallyl})_2]$ (3,2 mg ; 0,01 mmol ; 0,02 éq), du (*R*)-MeO-BIPHEP comme diphosphine chirale (7,0 mg ; 0,012 mmol ; 0,024 éq) et de HBr (105 μ L ; 0,022 mmol ; 0,21 M dans le méthanol ; 0,044 éq). La réaction est effectuée sur le β -cétoester **C** (147 mg ; 0,5 mmol ; 1 éq) dans un mélange *tert*-butanol/méthanol (4/1 ; 3,0 mL) à 50°C sous 75 bar d'hydrogène pendant 24 h. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 8,5/1,5) permet d'isoler **297** (142 mg ; 0,48 mmol ; **96** %) sous forme d'une huile jaune pâle. L'excès diastéréoisomérique, déterminé par HPLC, est de **99** %.

Analyses :

R_f : 0,53 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 7/3 ; $KMnO_4$; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: - 15,2 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

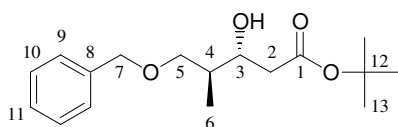
IR (film) : 3 507 cm^{-1} (F, ν_{O-H}) ; 1 727 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 498, 1 455 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C}$) ; 737, 698 cm^{-1} (F, $\delta_{C-C(H(Ar))}$).

RMN 1H (200 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,40\text{-}7,20$ (m ; 5H ; H_9, H_{10} et H_{11}) ; 4,51 (s ; 2H ; H_7) ; 4,21-4,13 (m ; 1H ; H_3) ; 3,53 (dd ; $^2J = 9,0$ Hz ; $^3J_{4,5} = 6,6$ Hz ; 1H ; H_5) ; 3,46 (dd ; $^2J = 9,0$ Hz ; $^3J_{4,5'} = 5,3$ Hz ; 1H ; $H_{5'}$) ; 2,45 (dd ; $^2J = 15,9$ Hz ; $^3J_{2,3} = 8,8$ Hz ; 1H ; H_2) ; 2,33 (dd ; $^2J = 15,9$ Hz ; $^3J_{2',3} = 4,2$ Hz ; 1H ; $H_{2'}$) ; 1,94-1,78 (m ; 1H ; H_4) ; 1,46 (s ; 9H ; H_{13}) ; 0,96 (d ; $^3J_{4,6} = 6,8$ Hz ; 3H ; H_6).

RMN ^{13}C (50 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 172,5$ (C_1) ; 138,3 (C_8) ; 128,5 (C_{10}) ; 127,6 (C_9 et C_{11}) ; 81,1 (C_{12}) ; 73,6 (C_7) ; 73,4 (C_5) ; 69,7 (C_3) ; 40,2 (C_2) ; 38,1 (C_4) ; 28,2 (C_{13}) ; 11,4 (C_6).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 239$ $[M-C_4H_8+H]^+$; 256 $[M-C_4H_8+NH_4]^+$; 295 $[M+H]^+$; 312 $[M+NH_4]^+$.

HPLC : t_r (diastéréoisomère 3*S*,4*S*) = 8,8 min ; t_r (diastéréoisomère 3*R*,4*S*) = 9,9 min ; (Chiralcel OD-H ; *n*-hexane/*i*-PrOH 98/2 ; 1,0 mL/min ; 215 nm).

(3R,4S)-5-Benzyloxy-3-hydroxy-4-méthylpentanoate de tert-butyle 304

$C_{17}H_{26}O_4$
 $M = 294,39$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire : **304** est obtenu par hydrogénation asymétrique du β -cétoester **299** selon les modes opératoires A pour la préparation du catalyseur et E pour la conduite de la réaction. Le catalyseur (2 %) est préparé à partir du $[Ru(COD)(\eta^3\text{-2-méthylallyl})_2]$ (3,2 mg ; 0,01 mmol ; 0,02 équ), du (*S*)-MeO-BIPHEP comme diphosphine chirale (7,0 mg ; 0,012 mmol ; 0,024 équ) et de HBr (105 μ L ; 0,022 mmol ; 0,21 M dans le méthanol ; 0,044 équ). La réaction est effectuée sur le β -cétoester **299** (147 mg ; 0,5 mmol ; 1 équ) dans un mélange *tert*-butanol/méthanol (4/1 ; 3,0 mL) à 50°C sous 75 bar pendant 24 h. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 8,5/1,5) permet d'isoler **304** (137 mg ; 0,46 mmol ; **92 %**) sous forme d'une huile jaune pâle. L'excès diastéréoisomérique, déterminé par HPLC, est de **98 %**.

Analyses :

R_f : 0,53 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 7/3 ; $KMnO_4$; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: + 19,6 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

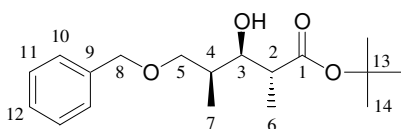
IR (film) : 3 507 cm^{-1} (F, ν_{O-H}) ; 1 727 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 498, 1 455 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C}$) ; 737, 698 cm^{-1} (F, $\delta_{CC-H(Ar)}$).

RMN 1H (200 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,40\text{-}7,20$ (m ; 5H ; H_9, H_{10} et H_{11}) ; 4,51 (s ; 2H ; H_7) ; 4,01-3,92 (m ; 1H ; H_3) ; 3,53 (d ; $^3J_{4,5} = 5,7$ Hz ; 2H ; H_5) ; 2,47 (dd ; $^2J = 15,7$ Hz ; $^3J_{2,3} = 4,1$ Hz ; 1H ; H_2) ; 2,36 (dd ; $^2J = 15,7$ Hz ; $^3J_{2,3} = 8,2$ Hz ; 1H ; H_2') ; 1,98-1,85 (m ; 1H ; H_4) ; 1,46 (s ; 9H ; H_{13}) ; 0,95 (d ; $^3J_{4,6} = 6,8$ Hz ; 3H ; H_6).

RMN ^{13}C (50 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 172,4$ (C_1) ; 138,3 (C_8) ; 128,5 (C_{10}) ; 127,7 (C_9 et C_{11}) ; 81,1 (C_{12}) ; 73,6 (C_7) ; 73,4 (C_5) ; 71,5 (C_3) ; 40,6 (C_2) ; 38,5 (C_4) ; 28,2 (C_{13}) ; 13,8 (C_6).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 239$ $[M-C_4H_8+H]^+$; 256 $[M-C_4H_8+NH_4]^+$; 295 $[M+H]^+$; 312 $[M+NH_4]^+$.

HPLC : t_r (diastéréoisomère 3*S*,4*S*) = 8,8 min ; t_r (diastéréoisomère 3*R*,4*S*) = 9,9 min ; (Chiralcel OD-H ; *n*-hexane/*i*-PrOH 98/2 ; 1,0 mL/min ; 215 nm).

(2R,3R,4S)-5-Benzyloxy-3-hydroxy-2,4-diméthylpentanoate de tert-butyle 306

$C_{18}H_{28}O_4$
 $M = 308,41$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[86,96] : à une solution de DIPA (365 μ L ; 2,6 mmol ; 2,6 éq) dans du THF (500 μ L) est ajoutée à 0°C une solution de *n*-BuLi (1,20 mL ; 2,40 mmol ; 2,03 M dans l'hexane ; 2,4 éq). Le mélange est laissé sous agitation magnétique à 0°C pendant 30 min puis une solution de **297** (294 mg ; 1 mmol ; 1 éq) dans du THF (500 μ L) est additionné à -40°C. Le mélange est remonté doucement à 0°C pendant 1 h puis refroidi à -10°C. De l'HMPT (175 μ L ; 1 mmol ; 1 éq) puis de l'iodométhane (560 μ L ; 9 mmol ; 9 éq) sont ajoutés et la solution est laissée sous agitation magnétique à -10°C pendant 1 h 30 puis est remontée doucement à température ambiante pendant 1 h. Après refroidissement à 0°C, de l'iodométhane (250 μ L ; 4 mmol ; 4 éq) est à nouveau ajouté et la solution est laissée sous agitation magnétique à 0°C pendant 15 min. Le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 9/1) permet d'isoler le composé **306** (225 mg ; 0,73 mmol ; **73 %**) sous forme d'une huile jaune pâle. Le sous-produit **307** résultant d'une double méthylation a également pu être isolé et caractérisé. L'excès diastéréoisomérique, déterminé par RMN 1H , est supérieur à **95 %** (l'autre épimère n'a pas été observé en RMN 1H).

Analyses :

R_f : 0,68 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 7/3 ; $KMnO_4$; UV).

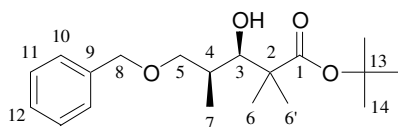
$[\alpha]_D^{25}$: -7,2 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

IR (film) : 3 518 cm^{-1} (F, ν_{O-H}) ; 1 727 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 498, 1 455 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C}$) ; 737, 698 cm^{-1} (F, $\delta_{CC-H(Ar)}$).

RMN 1H (200 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,39-7,25$ (m ; 5H ; H_{10}, H_{11} et H_{12}) ; 4,57 (d ; $^2J = 12,4$ Hz ; 1H ; H_8) ; 4,48 (d ; $^2J = 12,4$ Hz ; 1H ; H_8') ; 3,88-3,84 (m ; 1H ; H_3) ; 3,55 (dd ; $^2J = 9,0$ Hz ; $^3J_{4,5} = 5,9$ Hz ; 1H ; H_5) ; 3,48 (dd ; $^2J = 9,0$ Hz ; $^3J_{4,5'} = 5,2$ Hz ; 1H ; H_5') ; 2,49 (qn ; $^3J = 4,2$ Hz ; 1H ; H_2) ; 1,99-1,80 (m ; 1H ; H_4) ; 1,46 (s ; 9H ; H_{14}) ; 1,10 (d ; $^3J_{2,6} = 7,1$ Hz ; 3H ; H_6) ; 0,95 (d ; $^3J_{4,7} = 7,0$ Hz ; 3H ; H_7).

RMN ^{13}C (50 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 176,0$ (C_1) ; 138,4 (C_9) ; 128,5 (C_{11}) ; 127,7 (C_{10} et C_{12}) ; 80,9 (C_{13}) ; 74,5 (C_3) ; 74,4 (C_8) ; 73,4 (C_5) ; 44,0 (C_2) ; 35,5 (C_4) ; 28,2 (C_{14}) ; 14,5 (C_7) ; 10,2 (C_6).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 235$ $[M-H_2O-C_4H_8+H]^+$; 253 $[M-C_4H_8+H]^+$; 270 $[M-C_4H_8+NH_4]^+$; 309 $[M+H]^+$; 326 $[M+NH_4]^+$.

(3R,4S)-5-Benzyloxy-3-hydroxy-2,2,4-triméthylpentanoate de tert-butyle 307

$C_{19}H_{30}O_4$
 $M = 322,44$
 Huile jaune pâle

Analyses :

R_f : 0,32 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 7/3 ; $KMnO_4$; UV).

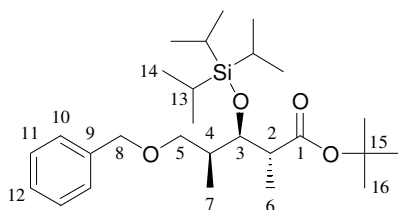
$[\alpha]_D^{25}$: + 8,9 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

IR (film) : 3 457 cm^{-1} (F, ν_{O-H}) ; 1 721 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 497, 1 455 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C}$) ; 739, 702 cm^{-1} (F, $\delta_{CC-H(Ar)}$).

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,37-7,24$ (m ; 5H ; H_{10} , H_{11} et H_{12}) ; 4,53 (d ; $^2J = 15,3$ Hz ; 1H ; H_8) ; 4,49 (d ; $^2J = 15,3$ Hz ; 1H ; $H_{8'}$) ; 3,51 (dd ; $^2J = 8,8$ Hz ; $^3J_{4,5} = 6,8$ Hz ; 1H ; H_5) ; 3,42-3,40 (m ; 1H ; H_3) ; 3,36 (dd ; $^2J = 8,8$ Hz ; $^3J_{4,5'} = 6,0$ Hz ; 1H ; $H_{5'}$) ; 2,08-1,97 (m ; 1H ; H_4) ; 1,45 (s ; 9H ; H_{14}) ; 1,27 (s ; 3H ; H_6) ; 1,12 (s ; 3H ; $H_{6'}$) ; 0,86 (d ; $^3J_{4,7} = 6,8$ Hz ; 3H ; H_7).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 177,6$ (C_1) ; 138,6 (C_9) ; 128,3 (C_{11}) ; 127,6 (C_{10}) ; 127,5 (C_{12}) ; 81,2 (C_{13}) ; 77,4 (C_3) ; 75,1 (C_8) ; 73,2 (C_5) ; 45,9 (C_2) ; 35,2 (C_4) ; 27,9 (C_{14}) ; 24,9 (C_6) ; 22,1 ($C_{6'}$) ; 10,2 (C_7).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 267$ [$M-C_4H_8+H$] $^+$; 284 [$M-C_4H_8+NH_4$] $^+$; 323 [$M+H$] $^+$; 340 [$M+NH_4$] $^+$.

(2R,3R,4S)-5-Benzyloxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxy-pentanoate de tert-butyle 296

$C_{27}H_{48}O_4Si$
 $M = 464,75$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[98,107] : à une solution de **306** (1,22 g ; 3,95 mmol ; 1 éq) dans du dichlorométhane (8,0 mL) sont successivement additionnés à $-30^{\circ}C$ de la 2,6-lutidine (1,85 mL ; 15,8 mmol ; 4,0 éq) et du triflate de triisopropylsilyle (2,15 mL ; 7,9 mmol ; 2 éq). La solution est laissée à remonter à $-15^{\circ}C$ pendant 1 h puis laissée sous agitation magnétique à $-15^{\circ}C$ pendant 3 h supplémentaires. Le milieu réactionnel est ensuite neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait au dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. **296** (1,84 g ; 3,95 mmol ; **quantitatif**) est recueilli après chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 98/2) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,65 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 9/1 ; $KMnO_4$; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: $-22,1$ ($c = 1,2$; $CHCl_3$).

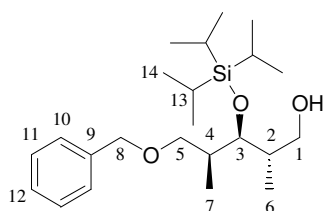
IR (film) : 1731 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; $1491, 1455\text{ cm}^{-1}$ (m, $\nu_{C=C}$) ; 1255 cm^{-1} (m, δ_{Si-CH}) ; 750 cm^{-1} (m, ν_{Si-CH}) ; $732, 699\text{ cm}^{-1}$ (F, $\delta_{CC-H(Ar)}$).

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,36-7,24$ (m ; 5H ; H_{10}, H_{11} et H_{12}) ; 4,47 (d ; $^2J = 11,7\text{ Hz}$; 1H ; H_8) ; 4,42 (d ; $^2J = 11,7\text{ Hz}$; 1H ; H_8') ; 4,39 (dd ; $^3J_{2,3} = 4,6\text{ Hz}$; $^3J_{3,4} = 2,7\text{ Hz}$; 1H ; H_3) ; 3,41 (dd ; $^2J = 8,7\text{ Hz}$; $^3J_{4,5} = 7,5\text{ Hz}$; 1H ; H_5) ; 3,21 (dd ; $^2J = 8,7\text{ Hz}$; $^3J_{4,5'} = 6,9\text{ Hz}$; 1H ; H_5') ; 2,67 (qd ; $^3J_{2,6} = 7,1\text{ Hz}$ et $^3J_{2,3} = 4,6\text{ Hz}$; 1H ; H_2) ; 1,94 (sexd ; $^3J_{4,5} = ^3J_{4,7} = 6,9\text{ Hz}$ et $^3J_{3,4} = 2,7\text{ Hz}$; 1H ; H_4) ; 1,38 (s ; 9H ; H_{16}) ; 1,13 (d ; $^3J_{2,6} = 7,1\text{ Hz}$; 3H ; H_6) ; 1,08 (sl ; 18H ; H_{14}) ; 1,15-1,01 (m ; 3H ; H_{13}) ; 0,96 (d ; $^3J_{4,7} = 6,9\text{ Hz}$; 3H ; H_7).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 173,6$ (C_1) ; 138,6 (C_9) ; 128,2 (C_{11}) ; 127,8 (C_{10}) ; 127,4 (C_{12}) ; 80,2 (C_{15}) ; 73,6 (C_8) ; 72,9 (C_5) ; 72,6 (C_3) ; 47,5 (C_2) ; 36,6 (C_4) ; 27,9 (C_{16}) ; 18,1 (C_{14}) ; 13,0 (C_{13}) ; 12,4 (C_6) ; 11,3 (C_7).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 409$ [$M-C_4H_8+H$] $^+$; 426 [$M-C_4H_8+NH_4$] $^+$; 465 [$M+H$] $^+$; 482 [$M+NH_4$] $^+$.

Analyse élémentaire : $C_{27}H_{48}O_4Si$ (464,75) : calculé C 69,78 ; H 10,41 ; trouvé C 70,12 ; H 10,42.

SYNTHÈSE DU FRAGMENT C¹-C⁷(2S,3S,4S)-5-Benzoyloxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxypentan-1-ol **310**

C₂₃H₄₂O₃Si
 M = 394,66
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[123] : à une solution de **296** (3,50 g ; 7,53 mmol ; 1 éq) dans du toluène (100 mL) est ajoutée à - 78°C une solution d'hydruure de diisobutylaluminium (18,8 mL ; 18,8 mmol ; 1,0 M dans le toluène ; 2,5 éq) puis la solution est laissée à réagir en remontant la température jusqu'à - 60°C pendant 2 h. Le milieu réactionnel est alors hydrolysé par du méthanol et une solution saturée de tartrate double de sodium et de potassium. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle et les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées. **310** (2,34 g ; 5,93 mmol ; **79 %**) est recueilli après chromatographie éclair (C₆H₁₂/AcOEt : 8,5/1,5) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,32 (C₆H₁₂/AcOEt : 8,5/1,5 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : - 32,2 (c = 1,0 ; CHCl₃).

IR (film) : 2 814, 2 715 cm⁻¹ (m, δ_{combC(=O)-H}) ; 1 726 cm⁻¹ (F, ν_{C=O}) ; 1 496, 1 460 cm⁻¹ (m, ν_{C=C}) ; 1 245 cm⁻¹ (m, δ_{Si-CH}) ; 764 cm⁻¹ (m, ν_{Si-CH}) ; 733, 699 cm⁻¹ (F, δ_{CC-H(Ar)}).

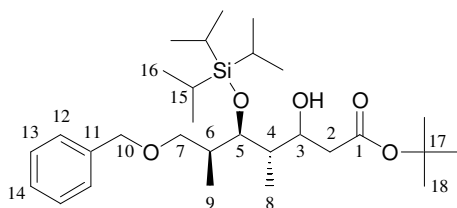
RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) : δ = 9,73 (d ; ³J_{1,2} = 1,7 Hz ; 1H ; H₁) ; 7,38-7,24 (m ; 5H ; H₁₀, H₁₁ et H₁₂) ; 4,44 (d ; ²J = 12,6 Hz ; 1H ; H₈) ; 4,40 (d ; ²J = 12,6 Hz ; 1H ; H_{8'}) ; 4,28 (t ; ³J_{2,3} = ³J_{3,4} = 4,2 Hz ; 1H ; H₃) ; 3,45 (dd ; ²J = 9,1 Hz ; ³J_{4,5} = 6,0 Hz ; 1H ; H₅) ; 3,32 (dd ; ²J = 9,1 Hz ; ³J_{4,5'} = 5,9 Hz ; 1H ; H_{5'}) ; 2,64 (qdd ; ³J_{2,6} = 6,9 Hz ; ³J_{2,3} = 4,2 Hz ; ³J_{1,2} = 1,7 Hz ; 1H ; H₂) ; 2,05-1,93 (m ; 1H ; H₄) ; 1,15 (d ; ³J = 6,9 Hz ; 3H ; H₆ ou H₇) ; 1,07 (sl ; 18H ; H₁₄) ; 1,09-1,04 (m ; 3H ; H₁₃) ; 1,01 (d ; ³J = 7,0 Hz ; 3H ; H₆ ou H₇).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) : δ = 204,2 (C₁) ; 138,3 (C₉) ; 128,3 (C₁₁) ; 127,6 (C₁₀) ; 127,5 (C₁₂) ; 75,0 (C₃) ; 72,9 (C₈) ; 72,1 (C₅) ; 51,1 (C₂) ; 38,5 (C₄) ; 18,2 (C₁₄) ; 13,5 (C₆) ; 13,0 (C₁₃) ; 11,3 (C₇).

Masse (introduction directe, IC : NH₃) : m/z = 393 [M+H]⁺ ; 410 [M+NH₄]⁺.

Analyse élémentaire : C₂₃H₄₀O₃Si (392,65) : calculé C 70,35 ; H 10,27 ; trouvé C 70,08 ; H 9,85.

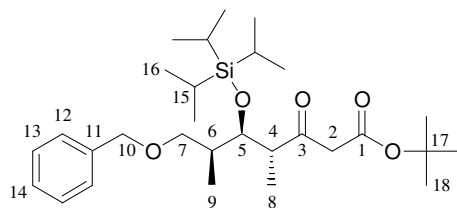
(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-7-Benzoyloxy-3-hydroxy-4,6-diméthyl-5-triisopropylsilyloxyheptanoate de tert-butyle **313** et (3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-7-Benzoyloxy-3-hydroxy-4,6-diméthyl-5-triisopropylsilyloxyheptanoate de tert-butyle **312**



C₂₉H₅₂O₅Si
M = 508,81
Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[240] : à une solution de DIPA (740 µL ; 5,3 mmol ; 6,1 éq) dans du THF (9,0 mL) est ajoutée à 0°C une solution de *n*-BuLi (1,90 mL ; 4,43 mmol ; 2,35 M dans l'hexane ; 5,1 éq). Le mélange est laissé sous agitation magnétique à 0°C pendant 20 min puis de l'acétate de *tert*-butyle (950 µL ; 7,03 mmol ; 8,1 éq) est additionné à -78°C. Une solution de **311** (341 mg ; 0,87 mmol ; 1 éq) dans du THF (7,0 mL) est ajoutée après 1 h de réaction puis le mélange est laissé à -78°C pendant 15 min. Le mélange réactionnel est alors hydrolysé par de l'eau et extrait à l'éther. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Une chromatographie éclair (C₆H₁₂/AcOEt : 8,5/1,5) permet d'isoler un mélange de **313** et **312** (438 mg ; 0,86 mmol ; 99 %) sous forme d'une huile jaune pâle dans un rapport 1 pour 2 déterminé par RMN ¹H.

(4R,5R,6S)-7-Benzoyloxy-4,6-diméthyl-3-oxo-5-triisopropylsilyloxyheptanoate de tert-butyle
309



$C_{29}H_{50}O_5Si$
M = 506,79
Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[105] : à une solution de **313** et **312** (100 mg ; 0,2 mmol ; 1,0 éq) dans du dichlorométhane (6,0 mL) est ajouté à 0°C du periodinane de Dess-Martin (580 µL ; 1,18 mmol ; 15 % en masse dans le dichlorométhane ; 6,0 éq). La solution est laissée à 0°C pendant 30 min puis remontée à température ambiante et laissée sous agitation magnétique pendant 1 h. La solution est concentrée puis reprise dans de l'éther. Le précipité blanc apparu est filtré puis une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium est ajoutée à la solution obtenue et le mélange est extrait à l'éther. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées. **309** (100 mg ; 0,2 mmol ; **quantitatif**) est isolé par chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 96/4) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,64 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 8,5/1,5 ; $KMnO_4$; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: - 40,4 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

IR (film) : 1 737 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O(ester)}$) ; 1 710 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O(cétone)}$) ; 1 501, 1 455 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C}$) ; 1 250 cm^{-1} (m, δ_{Si-CH}) ; 752 cm^{-1} (m, ν_{Si-CH}) ; 738, 697 cm^{-1} (F, $\delta_{CC-H(Ar)}$).

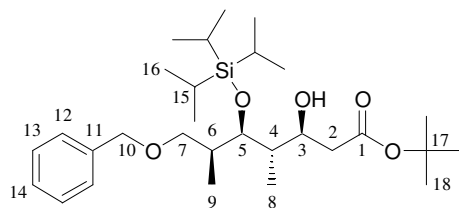
RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,34-7,28$ (m ; 5H ; H_{12} , H_{13} et H_{14}) ; 4,48-4,37 (m ; 3H ; H_5 et H_{10}) ; 3,47 (d ; $^2J = 15,6$ Hz ; 1H ; H_2) ; 3,41-3,33 (m ; 1H ; H_7) ; 3,35 (d ; $^2J = 15,6$ Hz ; 1H ; H_2') ; 3,23 (dd ; $^2J = 8,9$ Hz ; $^3J_{6,7'} = 5,7$ Hz ; 1H ; $H_{7'}$) ; 2,64 (qn ; $^3J_{4,5} = ^3J_{4,8} = 6,8$ Hz ; 1H ; H_4) ; 1,92-1,82 (m ; 1H ; H_6) ; 1,45 (s ; 9H ; H_{18}) ; 1,13 (d ; $^3J_{4,8} = 6,8$ Hz ; 3H ; H_8) ; 1,06 (sl ; 18H ; H_{16}) ; 1,05-1,00 (m ; 3H ; H_{15}) ; 0,95 (d ; $^3J_{6,9} = 7,0$ Hz ; 3H ; H_9).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 204,9$ (C_3) ; 166,7 (C_1) ; 138,4 (C_{11}) ; 128,3 (C_{13}) ; 127,6 (C_{12}) ; 127,5 (C_{14}) ; 81,6 (C_{17}) ; 73,0 (C_5) ; 72,8 et 72,7 (C_7 et C_{10}) ; 53,0 (C_4) ; 50,2 (C_2) ; 37,1 (C_6) ; 28,0 (C_{18}) ; 18,3 (C_{16}) ; 13,0 (C_{15}) ; 12,9 (C_8) ; 11,3 (C_9).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 507$ $[M+H]^+$; 524 $[M+NH_4]^+$.

Analyse élémentaire : $C_{29}H_{50}O_5Si$ (506,79) : calculé C 68,73 ; H 9,94 ; trouvé C 68,40 ; H 9,76.

(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-7-Benzyloxy-3-hydroxy-4,6-diméthyl-5-triisopropylsilyloxyheptanoate de tert-butyle **313**



C₂₉H₅₂O₅Si
M = 508,81
Huile jaune pâle

Mode opératoire : à une solution de **309** (1,44 g ; 2,84 mmol ; 1 éq) dans du méthanol (100 mL) est ajouté à température ambiante du borohydrure de sodium (54 mg ; 1,42 mmol ; 0,5 éq). Le mélange est agité 5 h à température ambiante, puis du borohydrure de sodium (54 mg ; 1,42 mmol ; 0,5 éq) est de nouveau ajouté à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité une nuit à température ambiante, puis du borohydrure de sodium (54 mg ; 1,42 mmol ; 0,5 éq) est encore une fois ajouté, et la solution agitée pendant 2h. Le méthanol est ensuite évaporé, le résidu repris dans du dichlorométhane, neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Une chromatographie éclair (C₆H₁₂/AcOEt : 95/5) permet d'obtenir **313** (1,36 g ; 2,67 mmol ; **94 %**) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,44 (C₆H₁₂/AcOEt : 8,5/1,5 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : - 2,7 (c = 1,4 ; CHCl₃).

IR (film) : 3 493 cm⁻¹ (F, ν_{O-H}) ; 1 726 cm⁻¹ (F, ν_{C=O}) ; 1 460 cm⁻¹ (m, ν_{C=C}) ; 1 250 cm⁻¹ (m, δ_{Si-CH}) ; 750 cm⁻¹ (m, ν_{Si-CH}) ; 738, 699 cm⁻¹ (F, δ_{CC-H(Ar)}).

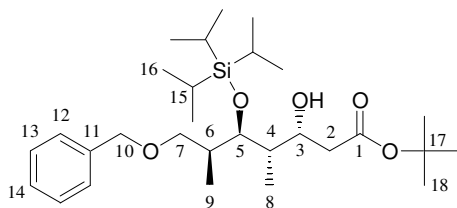
RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) : δ = 7,37-7,25 (m ; 5H ; H₁₂, H₁₃ et H₁₄) ; 4,52 (d ; ²J = 11,9 Hz ; 1H ; H₁₀) ; 4,46 (d ; ²J = 11,9 Hz ; 1H ; H_{10'}) ; 4,30 (dd ; ³J_{4,5} = 4,2 Hz et ³J_{5,6} = 1,4 Hz ; 1H ; H₅) ; 3,87 (td ; ³J_{2,3} = ³J_{3,4} = 9,3 Hz et ³J_{2,3} = 2,8 Hz ; 1H ; H₃) ; 3,40 (t ; ²J = 8,8 Hz ; ³J_{6,7} = 8,8 Hz ; 1H ; H₇) ; 3,29 (dd ; ²J = 8,8 Hz ; ³J_{6,7} = 3,0 Hz ; 1H ; H_{7'}) ; 2,49 (dd ; ²J = 15,5 Hz ; ³J_{2,3} = 2,8 Hz ; 1H ; H₂) ; 2,27 (dd ; ²J = 15,5 Hz ; ³J_{2,3} = 9,3 Hz ; 1H ; H_{2'}) ; 2,13-2,00 (m ; 1H ; H₆) ; 1,85-1,74 (m ; 1H ; H₄) ; 1,44 (s ; 9H ; H₁₈) ; 1,06-1,00 (m ; 3H ; H₁₅) ; 1,03 (sl ; 18H ; H₁₆) ; 0,90 (d ; ³J = 7,0 Hz ; 3H ; H₈ ou H₉) ; 0,87 (d ; ³J = 7,0 Hz ; 3H ; H₈ ou H₉).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) : δ = 172,1 (C₁) ; 137,9 (C₁₁) ; 128,4 (C₁₃) ; 128,0 (C₁₂) ; 127,7 (C₁₄) ; 80,6 (C₁₇) ; 74,7 (C₁₀) ; 73,2 (C₇) ; 71,5 (C₅) ; 70,5 (C₃) ; 45,7 (C₄) ; 41,0 (C₂) ; 34,5 (C₆) ; 28,1 (C₁₈) ; 18,2 (C₁₆) ; 12,8 (C₁₅) ; 12,5 (C₈) ; 11,1 (C₉).

Masse (introduction directe, IC : NH₃) : m/z = 453 [M-C₄H₈+H]⁺ ; 509 [M+H]⁺ ; 526 [M+NH₄]⁺.

Analyse élémentaire : C₂₉H₅₂O₅Si (508,81) : calculé C 68,46 ; H 10,30 ; trouvé C 68,90 ; H 10,45.

(3R,4S,5R,6S)-7-Benzoyloxy-3-hydroxy-4,6-diméthyl-5-triisopropylsilyloxyheptanoate de tert-butyle **312**



C₂₉H₅₂O₅Si
 M = 508,81
 Huile jaune pâle

Analyses :

R_f : 0,38 (C₆H₁₂/AcOEt : 8,5/1,5 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : - 1,3 (*c* = 1,4 ; CHCl₃).

IR (film) : 3 493 cm⁻¹ (F, ν_{O-H}) ; 1 726 cm⁻¹ (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 460 cm⁻¹ (m, $\nu_{C=C}$) ; 1 250 cm⁻¹ (m, δ_{Si-CH}) ; 750 cm⁻¹ (m, ν_{Si-CH}) ; 738, 699 cm⁻¹ (F, $\delta_{C-H(Ar)}$).

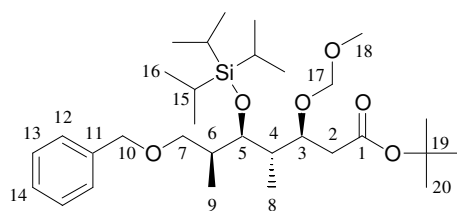
RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) : δ = 7,35-7,27 (m ; 5H ; H₁₂, H₁₃ et H₁₄) ; 4,48 (s ; 2H ; H₁₀) ; 4,23-4,18 (m ; 1H ; H₃) ; 4,02 (dd ; ³J_{4,5} = 4,4 Hz et ³J_{5,6} = 2,7 Hz ; 1H ; H₅) ; 3,54 (dd ; ²J = 8,6 Hz ; ³J_{6,7} = 7,0 Hz ; 1H ; H₇) ; 3,33 (dd ; ²J = 8,6 Hz ; ³J_{6,7} = 6,6 Hz ; 1H ; H_{7'}) ; 2,64 (sexd ; ³J_{6,7} = ³J_{6,9} = 6,8 Hz et ³J_{5,6} = 2,7 Hz ; 1H ; H₆) ; 2,44 (dd ; ²J = 15,7 Hz ; ³J_{2,3} = 9,0 Hz ; 1H ; H₂) ; 2,32 (dd ; ²J = 15,7 Hz ; ³J_{2',3} = 4,3 Hz ; 1H ; H_{2'}) ; 1,70-1,61 (m ; 1H ; H₄) ; 1,44 (s ; 9H ; H₁₈) ; 1,14-1,01 (m, 3H, H₁₅) ; 1,07 (sl, 18H, H₁₆) ; 0,99 (d ; ³J_{4,8} = 7,2 Hz ; 3H ; H₈) ; 0,95 (d ; ³J_{6,9} = 6,8 Hz ; 3H ; H₉).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) : δ = 172,1 (C₁) ; 137,9 (C₁₁) ; 128,3 (C₁₃) ; 127,7 (C₁₂) ; 127,4 (C₁₄) ; 80,7 (C₁₇) ; 76,5 (C₅) ; 72,8 et 72,4 (C₇ et C₁₀) ; 68,4 (C₃) ; 41,7 (C₄) ; 41,0 (C₂) ; 37,3 (C₆) ; 28,0 (C₁₈) ; 18,3 (C₁₆) ; 13,2 (C₁₅) ; 12,6 (C₈) ; 10,6 (C₉).

Masse (introduction directe, IC : NH₃) : *m/z* = 453 [M-C₄H₈+H]⁺ ; 509 [M+H]⁺ ; 526 [M+NH₄]⁺.

Analyse élémentaire : C₂₉H₅₂O₅Si (508,81) : calculé C 68,46 ; H 10,30 ; trouvé C 68,90 ; H 10,45.

(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-7-Benzoyloxy-3-méthoxyméthoxy-4,6-diméthyl-5-triisopropylsilyloxyheptanoate de tert-butyle **317**



$C_{31}H_{56}O_6Si$
 $M = 552,86$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[241] : à une solution de **313** (100 mg ; 0,2 mmol ; 1 éq) dans du dichlorométhane (1,0 mL) sont ajoutés à 0°C du chlorure de méthoxyméthyle (60 µL ; 0,79 mmol ; 4,0 éq) et de la DIPEA (43 µL ; 0,26 mmol ; 1,3 éq). Après 4 h d'agitation magnétique à température ambiante, du chlorure de méthoxyméthyle (30 µL ; 0,4 mmol ; 2 éq) et de la DIPEA (33 µL ; 0,2 mmol ; 1 éq) sont encore ajoutés à 0°C. Après avoir agité le mélange réactionnel 3 h, du chlorure de méthoxyméthyle (30 µL ; 0,4 mmol ; 2 éq) et de la DIPEA (33 µL ; 0,2 mmol ; 1 éq) sont à nouveau ajoutés à 0°C puis la solution est laissée sous agitation magnétique pendant 15 h supplémentaires à température ambiante. Le mélange est neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium, extrait au dichlorométhane puis les phases organiques rassemblées sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 93/7) permet d'obtenir **317** (89 mg ; 0,16 mmol ; **81** %) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,69 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 9/1 ; $KMnO_4$; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: - 1,3 ($c = 1,1$; $CHCl_3$).

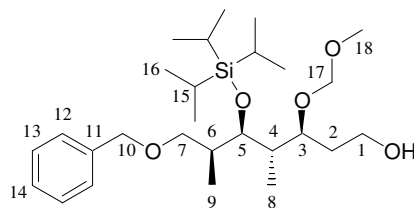
IR (film) : 1 732 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 456 cm^{-1} (m, $\nu_{C=C}$) ; 1 255 cm^{-1} (m, δ_{Si-CH}) ; 756 cm^{-1} (m, ν_{Si-CH}) ; 732, 698 cm^{-1} (F, $\delta_{C-H(Ar)}$).

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,34-7,28$ (m ; 5H ; H_{12} , H_{13} et H_{14}) ; 4,62 (d ; $^2J = 7,9$ Hz ; 1H ; H_{17}) ; 4,59 (d ; $^2J = 7,9$ Hz ; 1H ; $H_{17'}$) ; 4,49 (d ; $^2J = 11,8$ Hz ; 1H ; H_{10}) ; 4,44 (d ; $^2J = 11,8$ Hz ; 1H ; $H_{10'}$) ; 4,09 (dd ; $^3J = 5,1$ Hz ; $^3J = 1,7$ Hz ; 1H ; H_5) ; 3,95 (dt ; $^3J_{2,3} = ^3J_{3,4} = 7,2$ Hz ; $^3J_{2,3} = 4,2$ Hz ; 1H ; H_3) ; 3,45 (dd ; $^2J = 8,5$ Hz ; $^3J_{6,7} = 8,0$ Hz ; 1H ; H_7) ; 3,30 (s ; 3H ; H_{18}) ; 3,33-3,26 (m ; 1H ; $H_{7'}$) ; 2,52 (dd ; $^2J = 15,8$ Hz ; $^3J_{2,3} = 4,2$ Hz ; 1H ; H_2) ; 2,42 (dd ; $^2J = 15,8$ Hz ; $^3J_{2,3} = 7,2$ Hz ; 1H ; $H_{2'}$) ; 2,11-2,00 (m ; 2H ; H_4 et H_6) ; 1,44 (s ; 9H ; H_{20}) ; 1,06 (sl ; 18H ; H_{16}) ; 1,05-1,00 (m ; 3H ; H_{15}) ; 0,95 (d ; $^3J = 6,9$ Hz ; 3H ; H_8 ou H_9) ; 0,94 (d ; $^3J = 7,2$ Hz ; 3H ; H_8 ou H_9).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 170,9$ (C_1) ; 138,5 (C_{11}) ; 128,2 (C_{13}) ; 127,7 (C_{12}) ; 127,4 (C_{14}) ; 97,2 (C_{17}) ; 79,5 (C_{19}) ; 76,5 (C_5) ; 73,3 (C_{10}) ; 72,3 (C_7) ; 72,1 (C_3) ; 55,4 (C_{18}) ; 43,4 (C_4) ; 39,0 (C_2) ; 36,2 (C_6) ; 28,0 (C_{20}) ; 18,3 (C_{16}) ; 13,2 (C_{15}) ; 12,2 (C_9) ; 11,2 (C_8).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 521$ [$M-CH_3OH+H$] $^+$; 553 [$M+H$] $^+$; 570 [$M+NH_4$] $^+$.

(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-7-Benzoyloxy-3-méthoxyméthoxy-4,6-diméthyl-5-triisopropylsilyloxyheptan-1-ol
318



$C_{27}H_{50}O_5Si$
 $M = 482,77$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire I ^[242] : à une solution de **317** (100 mg ; 0,18 mmol ; 1 éq) dans du dichlorométhane (2,0 mL) est ajouté à $-78^{\circ}C$ de l'hydru de diisobutylaluminium (450 μ L ; 0,45 mmol ; 1,0 M dans le toluène ; 2,5 éq). Le mélange réactionnel est agité pendant 4 h à $-78^{\circ}C$ puis pendant 1 h 30 à $-40^{\circ}C$, et laissé ensuite remonter à température ambiante pendant 18 h. A $-78^{\circ}C$ de l'hydru de diisobutylaluminium (2,0 mL ; 2 mmol ; 11 éq) est ajouté de nouveau à la solution qui est agitée 15 min à température ambiante. A $-78^{\circ}C$ une solution saturée de tartrate double de sodium et de potassium est ajoutée puis le mélange est extrait au dichlorométhane et les phases organiques rassemblées sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 8/2) conduit à **318** (53 mg ; 0,11 mmol ; **61** %) sous forme d'une huile jaune pâle.

Mode opératoire II : à une suspension d'hydru d'aluminium et de lithium (3,4 mg ; 0,09 mmol ; 0,5 éq) dans de l'éther (1,0 mL) est ajoutée à $0^{\circ}C$ une solution de **317** (100 mg ; 0,18 mmol ; 1 éq) dans de l'éther (1,0 mL). Le milieu réactionnel est agité pendant 30 min puis une solution saturée de tartrate double de sodium et de potassium est ajoutée. Le mélange est extrait au dichlorométhane et les phases organiques rassemblées sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 8/2) conduit à **318** (76 mg ; 0,16 mmol ; **89** %) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,27 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 8/2 ; $KMnO_4$; UV).

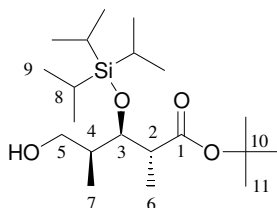
$[\alpha]_D^{25}$: $-17,8$ ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

IR (film) : $3\ 565\ cm^{-1}$ (m, ν_{O-H}) ; $1\ 507$, $1\ 457\ cm^{-1}$ (m, $\nu_{C=C}$) ; $1\ 247\ cm^{-1}$ (m, δ_{Si-CH}) ; $751\ cm^{-1}$ (m, ν_{Si-CH}) ; 737 , $698\ cm^{-1}$ (F, $\delta_{CC-H(Ar)}$).

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 7,35-7,26$ (m ; 5H ; H_{12} , H_{13} et H_{14}) ; 4,68 (d ; $^2J = 6,7\ Hz$; 1H ; H_{17}) ; 4,45 (s ; 2H ; H_{10}) ; 4,42 (d ; $^2J = 6,7\ Hz$; 1H ; $H_{17'}$) ; 4,22-4,18 (m ; 1H ; H_5) ; 3,84-3,75 (m ; 1H ; H_3) ; 3,71-3,64 (m ; 2H ; H_1) ; 3,43 (dd ; $^2J = 15,9\ Hz$; $^3J_{6,7} = 7,5\ Hz$; 1H ; H_7) ; 3,29 (s ; 3H ; H_{18}) ; 3,30-3,24 (m ; 1H ; $H_{7'}$) ; 2,05-1,92 (m ; 1H ; H_6) ; 1,70-1,52 (m ; 2H ; H_2) ; 1,32-1,19 (m ; 1H ; H_4) ; 1,07 (sl ; 18H ; H_{16}) ; 1,15-0,97 (m ; 3H ; H_{15}) ; 0,93 (d ; $^3J = 7,0\ Hz$; 3H ; H_8 ou H_9) ; 0,89 (d ; $^3J = 7,0\ Hz$; 3H ; H_8 ou H_9).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 138,4$ (C_{11}) ; 128,2 (C_{13}) ; 128,0 (C_{12}) ; 127,5 (C_{14}) ; 97,7 (C_{17}) ; 79,2 (C_5) ; 74,3 (C_{10}) ; 73,1 (C_7) ; 71,6 (C_3) ; 59,5 (C_1) ; 55,8 (C_{18}) ; 44,3 (C_4) ; 35,8 (C_6) ; 34,1 (C_2) ; 18,3 (C_{16}) ; 13,2 (C_{15}) ; 12,1 (C_9) ; 11,4 (C_8).

Masse (introduction directe, IC : NH₃) : $m/z = 451$ [M-CH₃OH+H]⁺ ; 483 [M+H]⁺ ; 500 [M+NH₄]⁺.

SYNTHÈSE DU FRAGMENT C⁹-C¹⁴(2R,3R,4S)-5-Hydroxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxy-pentanoate de tert-butyle **320**

C₂₀H₄₂O₄Si
 M = 374,63
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[101] : à une solution de **296** (582 mg ; 1,25 mmol ; 1 éq) dans de l'éthanol dégazé (8,0 mL) est ajouté du palladium sur charbon à 5 % (190 mg). Le milieu réactionnel est soumis à trois purges vide/dihydrogène puis est laissé à réagir sous 1 bar de dihydrogène pendant 1 h 30. Le mélange est ensuite filtré sur Célite 545 puis le filtrat est concentré. Une chromatographie éclair (C₆H₁₂/AcOEt : 9/1) permet de recueillir **320** (301 mg ; 0,8 mmol ; **64 %**).

Analyses :

R_f : 0,45 (C₆H₁₂/AcOEt : 8/2 ; KMnO₄).

[α]_D²⁵ : - 4,7 (c = 1,0 ; CHCl₃).

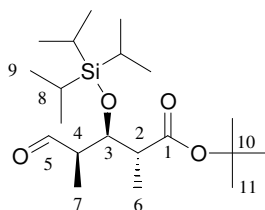
IR (film) : 3 500 cm⁻¹ (F, ν_{O-H}) ; 1 731 cm⁻¹ (F, ν_{C=O}) ; 1 257 cm⁻¹ (m, δ_{Si-CH}) ; 760 cm⁻¹ (m, ν_{Si-CH}).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) : δ = 4,34 (t ; ³J_{2,3} = ³J_{3,4} = 4,0 Hz ; 1H ; H₃) ; 3,54 (dd ; ²J = 10,9 Hz ; ³J_{4,5} = 6,6 Hz ; 1H ; H₅) ; 3,46 (dd ; ²J = 10,9 Hz ; ³J_{4,5'} = 5,1 Hz ; 1H ; H_{5'}) ; 2,71 (qd ; ³J_{2,6} = 7,1 Hz et ³J_{2,3} = 4,0 Hz ; 1H ; H₂) ; 1,88-1,76 (m ; 1H ; H₄) ; 1,44 (s ; 9H ; H₁₁) ; 1,16 (d ; ³J_{2,6} = 7,1 Hz ; 3H ; H₆) ; 1,15-1,05 (m ; 3H ; H₈) ; 1,09 (sl ; 18H ; H₉) ; 0,97 (d ; ³J_{4,7} = 7,0 Hz ; 3H ; H₇).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) : δ = 174,0 (C₁) ; 80,7 (C₁₀) ; 73,3 (C₃) ; 65,8 (C₅) ; 46,8 (C₂) ; 39,2 (C₄) ; 28,0 (C₁₁) ; 18,2 (C₉) ; 12,9 (C₆ et C₈) ; 11,4 (C₇).

Masse (introduction directe, IC : NH₃) : m/z = 319 [M-C₄H₈+H]⁺ ; 336 [M-C₄H₈+NH₄]⁺ ; 375 [M+H]⁺.

Analyse élémentaire : C₂₀H₄₂O₄Si (374,63) : calculé C 64,12 ; H 11,30 ; trouvé C 64,19 ; H 11,26.

(2R,3R,4R)-2,4-Diméthyl-5-oxo-3-triisopropylsilyloxy-pentanoate de tert-butyle 319

$C_{20}H_{40}O_4Si$
 $M = 372,61$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[105] : à une solution de **320** (280 mg ; 0,75 mmol ; 1 éq) dans du dichlorométhane (17,0 mL) est ajouté à 0°C du periodinane de Dess-Martin (3,05 mL ; 1,5 mmol ; 15 % en masse dans le dichlorométhane ; 2 éq). La solution est laissée à 0°C pendant 30 min puis remontée à température ambiante et laissée sous agitation magnétique pendant 4 h. La solution est concentrée puis reprise dans de l'éther. Le précipité blanc apparu est filtré puis une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium est ajoutée au filtrat et le mélange obtenu est extrait à l'éther. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées. **319** (232 mg ; 0,62 mmol ; **83 %**) est isolé par chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 95/5) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,49 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 9/1 ; $KMnO_4$).

$[\alpha]_D^{25}$: - 38,3 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

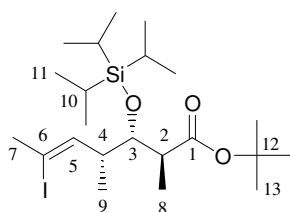
IR (film) : 2 800, 2 713 cm^{-1} (m, $\delta_{combC(=O)-H}$) ; 1 732 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 255 cm^{-1} (m, δ_{Si-CH}) ; 759 cm^{-1} (m, ν_{Si-CH}).

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 9,82$ (d ; $^2J_{4,5} = 2,1$ Hz ; 1H ; H_5) ; 4,75 (t ; $^3J_{2,3} = ^3J_{3,4} = 4,1$ Hz ; 1H ; H_3) ; 2,73 (qd ; $^3J_{2,6} = 7,1$ Hz et $^3J_{2,3} = 4,3$ Hz ; 1H ; H_2) ; 2,50 (qd ; $^3J_{4,7} = 7,1$ Hz et $^3J_{3,4} = 4,2$ Hz ; 1H ; H_4) ; 1,42 (s ; 9H ; H_{11}) ; 1,15 (d ; $^3J = 7,1$ Hz ; 3H ; H_6 ou H_7) ; 1,12 (d ; $^3J = 7,1$ Hz ; 3H ; H_6 ou H_7) ; 1,15-1,05 (m ; 3H ; H_8) ; 1,07 (sl ; 18H ; H_9).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 204,0$ (C_5) ; 172,9 (C_1) ; 80,9 (C_{10}) ; 71,8 (C_3) ; 50,1 (C_4) ; 46,9 (C_2) ; 28,0 (C_{11}) ; 18,1 (C_9) ; 12,7 (C_8) ; 11,3 (C_6) ; 9,4 (C_7).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 317$ [$M-C_4H_8+H$] $^+$; 334 [$M-C_4H_8+NH_4$] $^+$; 373 [$M+H$] $^+$.

Analyse élémentaire : $C_{20}H_{40}O_4Si$ (372,61) : calculé C 64,47 ; H 10,82 ; trouvé C 64,30 ; H 10,35.

(Z,2R,3R,4S)-6-Iodo-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhept-5-énoate de tert-butyle 323

$C_{22}H_{43}IO_3Si$
 M = 510,56
 Huile marron

Mode opératoire ^[243] : à une solution d'iodure d'éthyltriphenylphosphonium (224 mg ; 0,54 mmol ; 2 éq) dans du THF (4,0 mL) est ajouté à température ambiante du *n*-BuLi (235 μ L ; 0,54 mmol ; 2,30 M dans l'hexane ; 2 éq), le mélange réactionnel devient rouge. A -78°C , cette suspension est ajoutée goutte à goutte à une solution de diiode (136 mg ; 0,54 mmol ; 2 éq) dans du THF (10,0 mL). Le mélange réactionnel jaune est agité pendant 10 min à -78°C puis réchauffé à -20°C pendant 10 min. De l'hexaméthylidisilylamidure de sodium est ajouté à -20°C , l'agitation du mélange est poursuivie pendant 2 min à cette température puis à -78°C une solution de **62** (100 mg ; 0,27 mmol ; 1 éq) dans du THF (1,50 mL) est additionnée. Le mélange réactionnel jaune est laissé à remonter jusqu'à température ambiante pendant 4 h 30, puis hydrolysé par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 98/2) permet d'obtenir **323** (16 mg ; 0,03 mmol ; **12 %**) sous forme d'un huile marron.

Analyses :

R_f : 0,21 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 9/1 ; $KMnO_4$; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: - 3,6 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

IR (film) : 1 732 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 661 cm^{-1} (F, $\nu_{C=C}$) ; 1 257 cm^{-1} (m, δ_{Si-CH}) ; 757 cm^{-1} (m, ν_{Si-CH}).

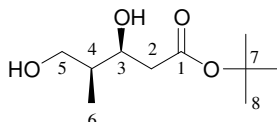
RMN ^1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 5,22$ (dd ; $^3J_{4,5} = 9,1$ Hz ; $^4J_{5,7} = 1,2$ Hz ; 1H ; H_5) ; 4,32 (dd ; $^3J_{3,4} = 7,0$ Hz et $^3J_{2,3} = 4,2$ Hz ; 1H ; H_3) ; 3,50-3,46 (m ; 1H ; H_4) ; 2,64 (qd ; $^3J_{2,8} = 7,0$ Hz et $^3J_{2,3} = 4,1$ Hz ; 1H ; H_2) ; 2,42 (d ; $^4J_{5,7} = 1,2$ Hz ; 3H ; H_7) ; 1,45 (s ; 9H ; H_{13}) ; 1,19 (d ; $^3J_{2,8} = 7,0$ Hz ; 3H ; H_8) ; 1,10 (sl ; 18H ; H_{11}) ; 1,15-0,98 (m ; 3H ; H_{10}) ; 1,01 (d ; $^3J_{4,9} = 6,8$ Hz ; 3H ; H_9).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 172,8$ (C_1) ; 137,3 (C_5) ; 100,0 (C_6) ; 80,0 (C_{12}) ; 75,5 (C_3) ; 46,9 (C_2) ; 45,1 (C_4) ; 33,5 (C_7) ; 28,0 (C_{13}) ; 18,0 (C_{11}) ; 15,8 (C_9) ; 12,9 (C_{10}) ; 10,7 (C_8).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 455$ [$M-C_4H_8+H$] $^+$; 472 [$M-C_4H_8+NH_4$] $^+$; 551 [$M+H$] $^+$.

SYNTHÈSE DU FRAGMENT C¹⁵-C²⁴

Approche benzyloxy

(3S,4S)-3,5-Dihydroxy-4-méthylpentanoate de tert-butyle **334**

C₁₀H₂₀O₄
 M = 204,26
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[101] : à une solution de **297** (150 mg ; 0,51 mmol ; 1 éq) dans de l'éthanol dégazé (3,0 mL) est ajouté du palladium sur charbon à 5 % (77 mg). Le milieu réactionnel est soumis à trois purges vide/dihydrogène puis est laissé à réagir sous 1 bar de dihydrogène pendant 24 h. Le mélange est ensuite filtré sur Célite 545 puis le filtrat est concentré. Une chromatographie éclair (C₆H₁₂/AcOEt : 1/1) permet de recueillir **334** (96 mg ; 0,47 mmol ; **92 %**).

Analyses :

R_f : 0,21 (C₆H₁₂/AcOEt : 1/1 ; KMnO₄).

[α]_D²⁵ : - 26,7 (c = 1,0 ; CHCl₃).

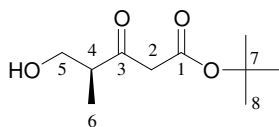
IR (film) : 1 717 cm⁻¹ (F, ν_{C=O}).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) : δ = 4,22 (ddd ; ³J_{2,3} = ³J_{3,4} = 10,0 Hz et ³J_{2',3} = 2,9 Hz ; 1H ; H₃) ; 3,68 (d ; ³J_{4,5} = 4,9 Hz ; 2H ; H₅) ; 2,49 (dd ; ²J = 16,5 Hz ; ³J_{2,3} = 10,0 Hz ; 1H ; H₂) ; 2,34 (dd ; ²J = 16,5 Hz ; ³J_{2',3} = 2,9 Hz ; 1H ; H_{2'}) ; 1,87-1,79 (m ; 1H ; H₄) ; 1,47 (s ; 9H ; H₈) ; 0,93 (d ; ³J_{4,6} = 7,0 Hz ; 3H ; H₆).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) : δ = 172,8 (C₁) ; 81,5 (C₇) ; 70,7 (C₃) ; 66,4 (C₅) ; 39,1 (C₂) ; 38,9 (C₄) ; 28,1 (C₈) ; 10,7 (C₆).

Masse (introduction directe, IC : NH₃) : m/z = 131 [M-C₄H₈-H₂O+H]⁺ ; 149 [M-C₄H₈+H]⁺ ; 166 [M-C₄H₈+NH₄]⁺ ; 205 [M+H]⁺ ; 222 [M+NH₄]⁺.

Approche directe

(S)-5-Hydroxy-4-méthyl-3-oxopentanoate de tert-butyle 335

$C_{10}H_{18}O_4$
 $M = 202,25$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[94,115] : à une solution de DIPA (26,0 mL ; 185 mmol ; 4,1 éq) dans du THF (40,0 mL) est ajoutée à 0°C une solution de *n*-BuLi (77,7 mL ; 183 mmol ; 2,35 M dans l'hexane ; 4,05 éq). Le mélange est laissé sous agitation magnétique à 0°C pendant 30 min puis de l'acétate de *tert*-butyle (24,3 mL ; 180 mmol ; 4 éq) est additionné à -40°C. Une solution de (*S*)-3-hydroxy-2-méthylpropanoate de méthyle (5,0 mL ; 45,1 mmol ; 1 éq) dans du THF (60,0 mL) est ajoutée après 1 h de réaction puis le mélange est laissé à -40°C pendant 3 h. De l'acide acétique puis de l'eau sont alors ajoutés et la solution est extraite à l'éther. La phase organique séparée est lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt : 7/3$) permet d'isoler **335** (8,35 g ; 41,3 mmol ; **92 %**) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,42 ($C_6H_{12}/AcOEt : 1/1$; $KMnO_4$; UV).

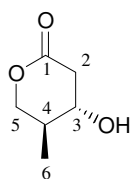
$[\alpha]_D^{25}$: - 3,3 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

IR (film) : 3 447 cm^{-1} (F, ν_{O-H}) ; 1 737 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O(ester)}$) ; 1 705 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O(cétone)}$).

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 3,76$ (dd ; $^2J = 11,3$ Hz ; $^3J_{4,5} = 7,4$ Hz ; 1H ; H_5) ; 3,72 (dd ; $^2J = 11,3$ Hz ; $^3J_{4,5'} = 4,9$ Hz ; 1H ; $H_{5'}$) ; 3,48 (d ; $^2J = 16,0$ Hz ; 1H ; H_2) ; 3,43 (d ; $^2J = 16,0$ Hz ; 1H ; $H_{2'}$) ; 2,88 (qnd ; $^3J_{4,5} = ^3J_{4,6} = 7,4$ Hz et $^3J_{4,5'} = 4,9$ Hz ; 1H ; H_4) ; 1,41 (s ; 9H ; H_8) ; 1,15 (d ; $^3J_{4,6} = 7,4$ Hz ; 3H ; H_6).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 207,1$ (C_3) ; 166,6 (C_1) ; 82,2 (C_7) ; 64,2 (C_5) ; 49,5 (C_2) ; 48,5 (C_4) ; 27,9 (C_8) ; 12,8 (C_6).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 147$ [$M-C_4H_8+H$] $^+$; 164 [$M-C_4H_8+NH_4$] $^+$; 203 [$M+H$] $^+$; 220 [$M+NH_4$] $^+$.

(4*S*,5*S*)-4-Hydroxy-5-méthyltétrahydropyran-2-one 333

C₆H₁₀O₃
M = 130,14
Huile jaune pâle

Mode opératoire I : **333** est obtenu par hydrogénation asymétrique du β -cétoester **335** selon les modes opératoires A pour la préparation du catalyseur et F pour la conduite de la réaction. Le catalyseur (2 %) est préparé à partir du [Ru(COD)(η^3 -2-méthylallyl)]₂ (3,2 mg ; 0,01 mmol ; 0,02 éq), du (*R*)-MeO-BIPHEP comme diphosphine chirale (7,7 mg ; 0,012 mmol ; 0,024 éq) et de HBr (120 μ L ; 0,022 mmol ; 0,18 M dans le méthanol ; 0,044 éq). La réaction est effectuée sur le β -cétoester **335** (101 mg ; 0,5 mmol ; 1 éq) dans du méthanol (3,0 mL) à 25°C sous 50 bar d'hydrogène pendant 24 h. Le mélange est ensuite concentré et repris dans du THF (15,0 mL). Du PPTS (25 mg ; 0,1 mmol ; 0,2 éq) est ajouté et le milieu réactionnel est porté au reflux du THF pendant 18 h. La solution est ensuite concentrée et une chromatographie éclair (C₆H₁₂/AcOEt : 1/9) permet d'isoler **333** (53 mg ; 0,4 mmol ; **81 %**) sous forme d'une huile jaune pâle. L'excès diastéréoisomérique, déterminé par RMN ¹H, est de **92 %**.

Mode opératoire II ^[102] : à une solution de **334** (691 mg ; 3,39 mmol ; 1 éq) dans du THF (50,0 mL) est ajouté du PPTS (170 mg ; 0,68 mmol ; 0,2 éq) et le milieu réactionnel est porté au reflux du THF pendant 18 h. La solution est ensuite concentrée et une chromatographie éclair (C₆H₁₂/AcOEt : 2/8) permet d'isoler **333** (422 mg ; 3,24 mmol ; **96 %**) sous forme d'une huile jaune pâle. L'excès diastéréoisomérique, déterminé par RMN ¹H, est supérieur à **95 %**.

Analyses :

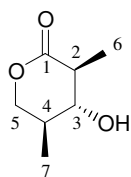
R_f : 0,32 (C₆H₁₂/AcOEt : 1/9 ; KMnO₄).

IR (film) : 3 421 cm⁻¹ (F, $\nu_{\text{O-H}}$) ; 1 720 cm⁻¹ (F, $\nu_{\text{C=O}}$).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) : diastéréoisomère majoritaire δ = 4,39 (dd ; ²J = 11,5 Hz ; ³J_{4,5} = 4,7 Hz ; 1H ; H₅) ; 3,86 (dd ; ²J = 11,5 Hz ; ³J_{4,5'} = 9,2 Hz ; 1H ; H_{5'}) ; 3,81 (td ; ³J_{2',3} = ³J_{3,4} = 7,4 Hz et ³J_{2,3} = 6,0 Hz ; 1H ; H₃) ; 2,95 (dd ; ²J = 17,8 Hz ; ³J_{2,3} = 6,0 Hz ; 1H ; H₂) ; 2,51 (dd ; ²J = 17,8 Hz ; ³J_{2',3} = 7,4 Hz ; 1H ; H_{2'}) ; 2,04-1,99 (m ; 1H ; H₄) ; 1,08 (d ; ³J_{4,6} = 6,8 Hz ; 3H ; H₆). Diastéréoisomère minoritaire δ = 4,34 (dd ; ²J = 11,0 Hz ; ³J_{4,5} = 5,5 Hz ; 1H ; H₅) ; 4,19 (dd ; ²J = 11,0 Hz ; ³J_{4,5'} = 5,1 Hz ; 1H ; H_{5'}) ; 4,15-4,10 (m ; 1H ; H₃) ; 2,75 (dd ; ²J = 18,2 Hz ; ³J_{2,3} = 4,1 Hz ; 1H ; H₂) ; 2,68 (dd ; ²J = 18,2 Hz ; ³J_{2',3} = 3,6 Hz ; 1H ; H_{2'}) ; 2,24-2,08 (m ; 1H ; H₄) ; 1,03 (d ; ³J_{4,6} = 6,8 Hz ; 3H ; H₆).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) : diastéréoisomère majoritaire δ = 171,3 (C₁) ; 71,0 (C₅) ; 68,5 (C₃) ; 37,8 (C₂) ; 35,3 (C₄) ; 12,9 (C₆). Diastéréoisomère minoritaire δ = 170,8 (C₁) ; 70,0 (C₅) ; 65,7 (C₃) ; 38,6 (C₂) ; 35,3 (C₄) ; 11,5 (C₆).

Masse (introduction directe, IC : NH₃) : *m/z* = 131 [M+H]⁺ ; 149 [M+NH₄]⁺.

(3S,4R,5S)-4-Hydroxy-3,5-diméthyltétrahydropyran-2-one 298

$C_7H_{12}O_3$
 $M = 144,17$
 Poudre jaune

Mode opératoire ^[235,236] : à une solution de DIPA (340 μ L ; 2,44 mmol ; 2,5 éq) dans du THF (3,50 mL) est ajoutée à 0°C une solution de *n*-BuLi (1,30 mL ; 2,34 mmol ; 1,80 M dans l'hexane ; 2,4 éq). Le mélange est laissé sous agitation magnétique à 0°C pendant 30 min puis une solution de **333** (127 mg ; 0,98 mmol ; 1 éq) et d'HMPT (1,0 mL ; 5,7 mmol ; 5,8 éq) dans du THF (5,0 mL) est additionné à -60°C pendant 5 min. Le mélange est ensuite laissé sous agitation magnétique à -60°C pendant 1 h 30 puis descendu à -78°C. Une solution de *n*-BuLi (1,10 mL ; 1,95 mmol ; 1,80 M dans l'hexane ; 2 éq) est alors ajoutée et le mélange réactionnel est laissé à tourner 30 min à -78°C puis de l'iodométhane (320 μ L ; 5,17 mmol ; 5,3 éq) est ajouté. La solution est laissée sous agitation magnétique à -78°C pendant 20 h. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé par de l'acide acétique et de l'eau quand la température est remontée à -20°C puis extrait au dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Une chromatographie éclair (Et₂O) permet d'isoler le composé **298** (77 mg ; 0,53 mmol ; **54 %**) sous forme d'une poudre jaune ainsi que le substrat **333** (20 mg ; 0,15 mmol ; **16 %**).

Analyses :

R_f : 0,30 (Et₂O ; KMnO₄ ; UV).

$F = 56-62^\circ C$

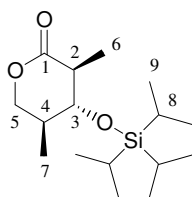
$[\alpha]_D^{25}$: + 6,4 ($c = 0,9$; CHCl₃).

IR (film) : 3 521 cm⁻¹ (F, ν_{O-H}) ; 1 713 cm⁻¹ (F, $\nu_{C=O}$).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) : $\delta = 4,30$ (dd ; ² $J = 11,4$ Hz ; ³ $J_{4,5} = 4,7$ Hz ; 1H ; H_5) ; 3,82 (dd ; ² $J = 11,4$ Hz ; ³ $J_{4,5} = 10,0$ Hz ; 1H ; H_5) ; 3,28 (t ; ³ $J_{2,3} = \sup{3}J_{3,4} = 9,2$ Hz ; 1H ; H_3) ; 2,43 (dq ; ³ $J_{2,3} = 9,2$ Hz et ³ $J_{2,6} = 7,0$ Hz ; 1H ; H_2) ; 2,08-1,94 (m ; 1H ; H_4) ; 1,38 (d ; ³ $J_{2,6} = 7,0$ Hz ; 3H ; H_6) ; 1,05 (d ; ³ $J_{4,7} = 6,8$ Hz ; 3H ; H_7).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) : $\delta = 173,8$ (C_1) ; 75,9 (C_3) ; 70,6 (C_5) ; 44,3 (C_2) ; 36,6 (C_4) ; 13,7 et 13,6 (C_6 et C_7).

Masse (introduction directe, IC : NH₃) : $m/z = 145$ [M+H]⁺ ; 162 [M+NH₄]⁺.

(3S,4R,5S)-3,5-Diméthyl-4-triisopropylsilyloxytétrahydropyran-2-one 340

$C_{16}H_{32}O_3Si$
 $M = 300,51$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[249] : à une solution de **298** (100 mg ; 0,69 mmol ; 1 éq) dans du DMF (200 μ L) sont successivement additionnés à 0°C de l'imidazole (118 mg ; 1,74 mmol ; 2,5 éq) et du chlorure de triisopropylsilyle (175 μ L ; 0,82 mmol ; 1,2 éq). La solution est laissée sous agitation magnétique à température ambiante pendant 2 jours. Le milieu réactionnel est ensuite neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait à l'éther. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. **340** (55 mg ; 0,18 mmol ; **27 %**) est recueilli après chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 9/1).

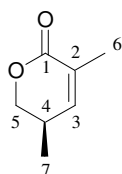
Analyses :

R_f : 0,79 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 1/1 ; $KMnO_4$).

$[\alpha]_D^{25}$: + 8,1 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 4,52$ (dd ; $^2J = 11,1$ Hz ; $^3J_{4,5} = 2,9$ Hz ; 1H ; H_5) ; 4,00 (dd ; $^2J = 11,1$ Hz ; $^3J_{4,5} = 3,9$ Hz ; 1H ; H_5') ; 3,55 (dd ; $^3J_{2,3} = 5,2$ Hz et $^3J_{3,4} = 7,2$ Hz ; 1H ; H_3) ; 2,55 (qd ; $^3J_{2,6} = 7,2$ Hz et $^3J_{2,3} = 5,2$ Hz ; 1H ; H_2) ; 2,06-1,93 (m ; 1H ; H_4) ; 1,35 (d ; $^3J_{2,6} = 7,2$ Hz ; 3H ; H_6) ; 1,10-1,00 (m ; 24H ; H_7 , H_8 et H_9).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 174,3$ (C_1) ; 77,5 (C_3) ; 69,1 (C_5) ; 44,3 (C_2) ; 38,0 (C_4) ; 18,1 (C_9) ; 15,5 et 15,3 (C_6 et C_7) ; 12,6 (C_8).

(R)-3,5-Diméthyl-5,6-dihydropyran-2-one 339

$C_7H_{10}O_2$
 $M = 126,15$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire^[98,107] : à une solution de **298** (80 mg ; 0,55 mmol ; 1 éq) dans du dichlorométhane (1,0 mL) sont successivement additionnés à $-30^{\circ}C$ de la 2,6-lutidine (260 μ L ; 2,2 mmol ; 4 éq) et du triflate de triisopropylsilyle (295 μ L ; 1,1 mmol ; 2 éq). La solution est laissée à remonter à $-15^{\circ}C$ pendant 1 h puis laissée sous agitation magnétique à $-15^{\circ}C$ pendant 3 h supplémentaires. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait au dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. **339** (49 mg ; 0,39 mmol ; **71 %**) est recueilli par chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 98/2) sous forme d'une huile jaune pâle.

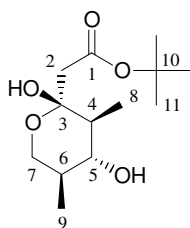
Analyses :

R_f : 0,21 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 9/1 ; $KMnO_4$; UV).

IR (film) : 1 731 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 694 cm^{-1} (F, $\nu_{C=C}$).

RMN ¹H (300 MHz ; $CDCl_3$) : δ = 6,47 (t ; $^3J_{3,4} = 1,3$ Hz ; $^4J_{3,6} = 1,3$ Hz ; 1H ; H_3) ; 4,33 (ddd ; $^2J = 10,7$ Hz ; $^3J_{4,5} = 5,0$ Hz ; $^4J_{3,5} = 0,8$ Hz ; 1H ; H_5) ; 3,98 (dd ; $^2J = 10,7$ Hz ; $^3J_{4,5} = 8,5$ Hz ; 1H ; H_5') ; 2,70-2,58 (m ; 1H ; H_4) ; 1,38 (t ; $^3J_{3,6} = 1,3$ Hz ; $^5J_{4,6} = 1,3$ Hz ; 3H ; H_6) ; 1,08 (d ; $^3J_{4,7} = 7,2$ Hz ; 3H ; H_7).

RMN ¹³C (75 MHz ; $CDCl_3$) : δ = 165,4 (C_1) ; 145,7 (C_3) ; 127,3 (C_2) ; 72,2 (C_5) ; 29,2 (C_4) ; 17,1 et 15,7 (C_6 et C_7).

(2R,3S,4R,5S)-(2,4-Dihydroxy-3,5-diméthyltétrahydropyran-2-yl)acétate de tert-butyle 343

$C_{13}H_{24}O_5$
 $M = 260,33$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[128] : à une solution de DIPA (300 μ L ; 2,17 mmol ; 3,15 éq) dans du THF (4,0 mL) est ajoutée à 0°C une solution de *n*-BuLi (965 μ L ; 2,14 mmol ; 2,20 M dans l'hexane ; 3,1 éq). Le mélange est laissé sous agitation magnétique à 0°C pendant 30 min puis une solution d'acétate de *tert*-butyle (285 μ L ; 2,1 mmol ; 3,05 éq) dans du THF (2,0 mL) est additionné à -78°C. Une solution de **298** (100 mg ; 0,69 mmol ; 1 éq) dans du THF (3,0 mL) est ajoutée après 1 h de réaction, puis le mélange est laissé à -78°C pendant 45 min. Le mélange réactionnel est alors hydrolysé par de l'eau et extrait à l'éther. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 8/2) permet d'isoler **343** (131 mg ; 0,5 mmol ; **73 %**) sous forme d'une huile jaune.

Analyses :

R_f : 0,25 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 8/2 ; $KMnO_4$).

$[\alpha]_D^{25}$: - 31,6 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

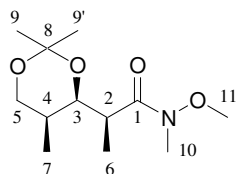
IR (film) : 3 421 cm^{-1} (m, ν_{O-H}) ; 1 703 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$).

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 3,60$ (t ; $^2J = 11,5$ Hz ; $^3J_{6,7} = 11,5$ Hz ; 1H ; H_7) ; 3,50 (dd ; $^2J = 11,5$ Hz ; $^3J_{6,7} = 5,3$ Hz ; 1H ; H_7') ; 3,30 (t ; $^3J_{4,5} = ^3J_{5,6} = 10,0$ Hz ; 1H ; H_5) ; 2,70 (d ; $^2J = 15,1$ Hz ; 1H ; H_2) ; 2,38 (d ; $^2J = 15,1$ Hz ; 1H ; H_2') ; 1,72-1,53 (m ; 2H ; H_4 et H_6) ; 1,47 (s ; 9H ; H_{11}) ; 1,08 (d ; $^3J_{6,9} = 6,6$ Hz ; 3H ; H_9) ; 0,92 (d ; $^3J_{4,8} = 6,4$ Hz ; 3H ; H_8).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 172,1$ (C_1) ; 99,0 (C_3) ; 82,1 (C_{10}) ; 75,1 (C_5) ; 64,7 (C_7) ; 46,4 (C_4) ; 43,3 (C_2) ; 36,6 (C_6) ; 28,1 (C_{11}) ; 13,3 et 12,3 (C_8 et C_9).

Masse (introduction directe, IE) : $m/z = 260$ [M] $^+$.

(2*S*,4'*R*,5'*S*)-*N*-Méthoxy-*N*-méthyl-2-(2',2',5'-triméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl)propanamide
347



$C_{12}H_{23}NO_4$
 $M = 245,32$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[253]: A une suspension de *N,O*-diméthylhydroxylamine (541 mg ; 5,55 mmol ; 4 éq) dans du dichlorométhane (20,0 mL) est ajouté à 0°C du du triméthylaluminium (2,80 mL ; 5,69 mmol ; 2,0 M dans le toluène ; 4,1 éq). La solution est ensuite agitée pendant 1 h à température ambiante. Une solution de **298** (200 mg ; 1,38 mmol ; 1 éq) dans du dichlorométhane (8,0 mL) est ajouté goutte à goutte puis le mélange réactionnel est agité pendant 1 h à température ambiante. Une solution tampon pH 7 est ajoutée, puis le mélange est filtré sur Célite 545. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium et la phase aqueuse extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées pour donner le diol **346** sous forme d'une huile incolore.

A une solution de **346**, précédemment obtenue, dans de l'acétone (9,0 mL) sont ajoutés du 2,2-diméthoxypropane (10,2 mL ; 82,2 mmol ; 60 éq) et de l'APTS (30 mg ; 0,16 mmol ; 0,1 éq). La solution est agitée pendant 30 min à température ambiante, puis concentrée. Le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle, lavé par une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium puis par une solution saturée de chlorure de sodium. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Une chromatographie éclair permet d'obtenir l'amide de Weinreb **347** (72 mg ; 0,29 mmol ; **21** %) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,54 (AcOEt ; $KMnO_4$; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: + 4,7 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

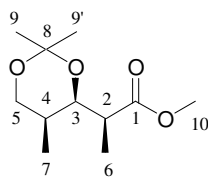
IR (film) : 1 660 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$) ; 1 381 cm^{-1} (m, ν_{C-N}).

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 4,11$ (dd ; $^2J = 9,0$ Hz ; $^3J_{4,5} = 2,7$ Hz ; 1H ; H_5) ; 4,06 (dd ; $^2J = 9,0$ Hz ; $^3J_{4,5'} = 2,1$ Hz ; 1H ; $H_{5'}$) ; 3,70 (s ; 3H ; H_{11}) ; 3,53 (dd ; $^3J = 10,2$ Hz et $^3J = 1,3$ Hz ; 1H ; H_3) ; 3,17 (s ; 3H ; H_{10}) ; 3,07-2,90 (m ; 1H ; H_2) ; 1,70-1,52 (m ; 1H ; H_4) ; 1,45 (s ; 3H ; H_9) ; 1,41 (s ; 3H ; $H_{9'}$) ; 1,21 (d ; $^3J_{2,6} = 6,8$ Hz ; 3H ; H_6) ; 1,06 (d ; $^3J_{4,7} = 7,0$ Hz ; 3H ; H_7).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 175,7$ (C_1) ; 98,5 (C_8) ; 73,7 (C_3) ; 66,8 (C_5) ; 61,5 (C_{11}) ; 37,7 (C_{10}) ; 32,0 (C_2) ; 29,8 (C_9) ; 29,7 ($C_{9'}$) ; 19,1 (C_4) ; 15,2 (C_6) ; 11,0 (C_7).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 188$ [$M - C_3H_6O + H$] $^+$; 246 [$M + H$] $^+$; 263 [$M + NH_4$] $^+$.

(2S,4'R,5'S)-2-(2',2',5'-Triméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl)-propanoate de méthyle 348



$C_{11}H_{20}O_4$
 $M = 216,27$
 Huile jaune pâle

Mode opératoire ^[254] : à une solution de **298** (100 mg ; 0,69 mmol ; 1 éq) dans du 2,2-diméthoxypropane (8,40 mL, 67 mmol ; 97 éq) est ajouté à température ambiante de l'acide *p*-toluènesulfonique (3,0 mg ; 0,014 mmol ; 0,02 éq). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 6 h puis une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium est ajoutée et le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée et concentrée. Une chromatographie éclair ($C_6H_{12}/AcOEt$: 9/1) permet d'obtenir **348** (89 mg ; 0,41 mmol ; **59 %**) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0,76 ($C_6H_{12}/AcOEt$: 7/3 ; $KMnO_4$; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: + 8,9 ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

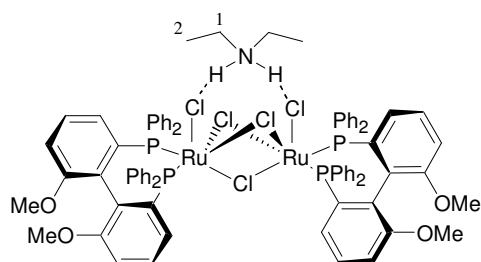
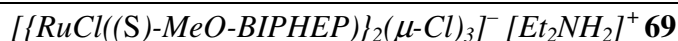
IR (film) : 1 738 cm^{-1} (F, $\nu_{C=O}$).

RMN 1H (300 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 4,09$ (dd ; $^2J = 11,5$ Hz ; $^3J_{4,5} = 2,6$ Hz ; 1H ; H_5) ; 3,95 (dd ; $^3J_{2,3} = 10,2$ Hz et $^3J_{3,4} = 2,2$ Hz ; 1H ; H_3) ; 3,68 (s ; 3H ; H_{10}) ; 3,56 (dd ; $^2J = 11,5$ Hz ; $^3J_{4,5'} = 1,3$ Hz ; 1H ; $H_{5'}$) ; 2,58 (dq ; $^3J_{2,3} = 10,2$ Hz et $^3J_{2,6} = 6,8$ Hz ; 1H ; H_2) ; 1,44 (s ; 3H ; H_9) ; 1,44-1,39 (m ; 1H ; H_4) ; 1,39 (s ; 3H ; $H_{9'}$) ; 1,21 (d ; $^3J_{2,6} = 6,8$ Hz ; 3H ; H_6) ; 1,08 (d ; $^3J_{4,7} = 7,0$ Hz ; 3H ; H_7).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : $\delta = 174,9$ (C_1) ; 98,9 (C_8) ; 73,1 (C_3) ; 66,7 (C_5) ; 51,5 (C_{10}) ; 42,2 (C_2) ; 30,4 (C_9) ; 29,5 ($C_{9'}$) ; 19,0 (C_4) ; 14,7 (C_7) ; 10,7 (C_6).

Masse (introduction directe, IC : NH_3) : $m/z = 159$ $[M-C_3H_6O+H]^+$; 217 $[M+H]^+$; 234 $[M+NH_4]^+$.

IV. CATALYSEUR



$C_{80}H_{76}Cl_5NO_4P_4Ru_2$
 M = 1618,78
 Poudre marron

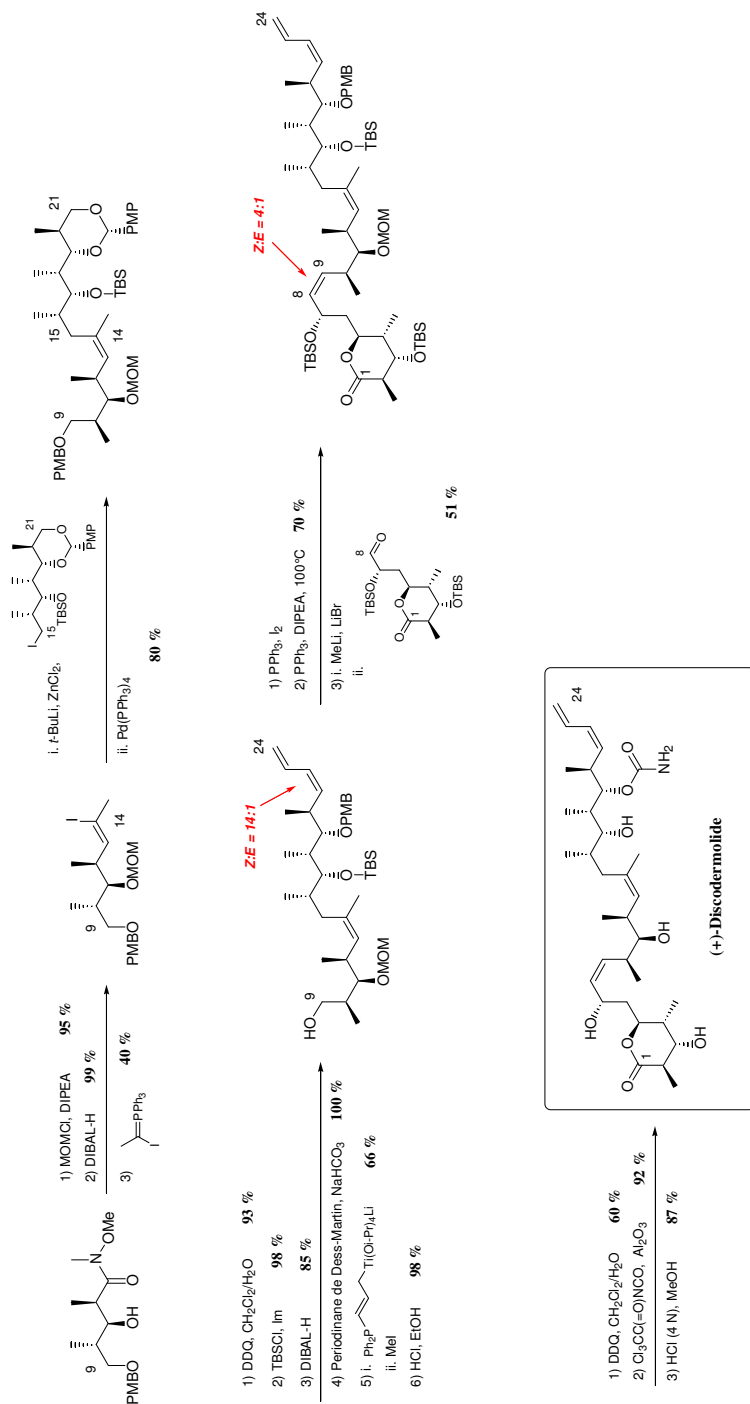
Mode opératoire ^[28] : dans un tube rodé sont introduits $[RuCl_2(\eta^6\text{-benzène})]_2$ (50 mg ; 0,1 mmol ; 1 éq), (S)-MeO-BIPHEP (117 mg ; 0,2 mmol ; 2 éq), du chlorure de diéthylammonium (22 mg ; 0,2 mmol ; 2 éq) et trois purges par des cycles vide/argon sont réalisées. Du THF (10,0 mL) est ajouté puis la solution est portée au reflux du solvant pendant 18 h. Un solide marron **69** (160 mg ; 0,1 mmol, **quantitatif**) est obtenu après évaporation du solvant.

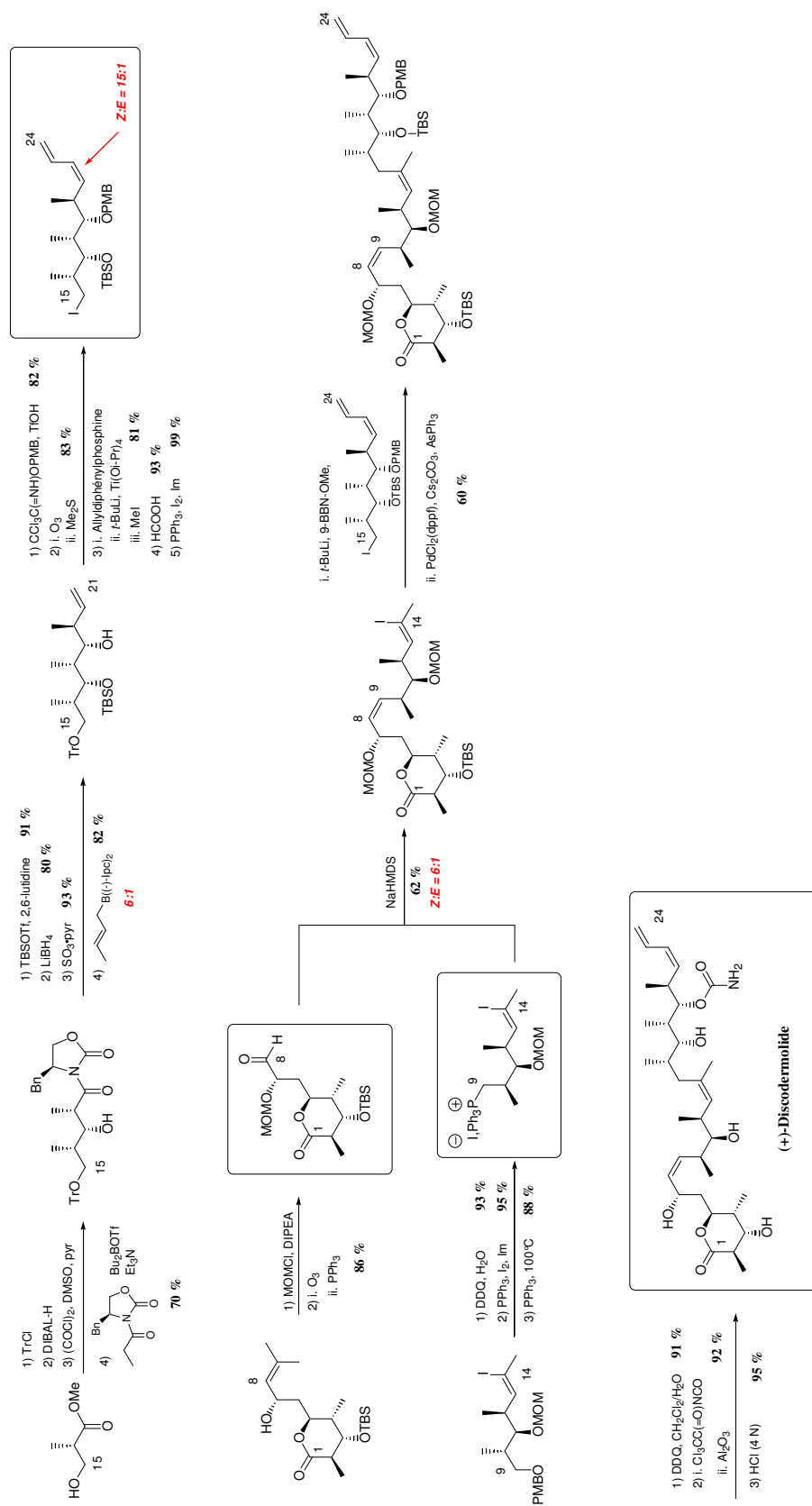
Analyses :

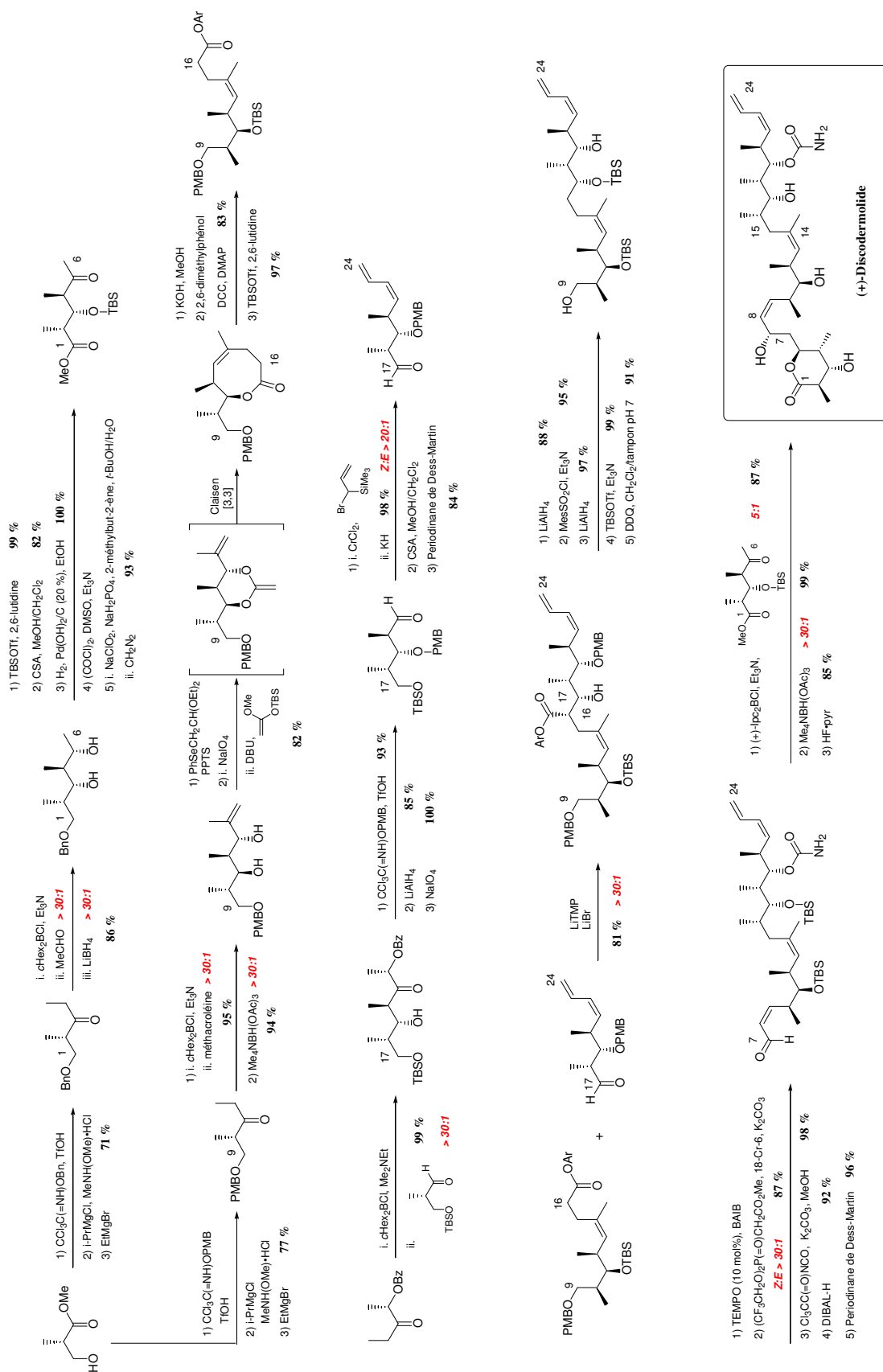
RMN 1H (200 MHz ; $CDCl_3$) : δ = 8,80 (sl ; 2H ; N-H) ; 7,92-6,03 (m ; 52H ; Aromatiques) ; 3,75 et 3,37 (2s ; 6H et 6H ; CH_3O^-) ; 3,15-3,11 (m ; 4H ; H_1) ; 1,51-1,47 (m ; 6H ; H_2).

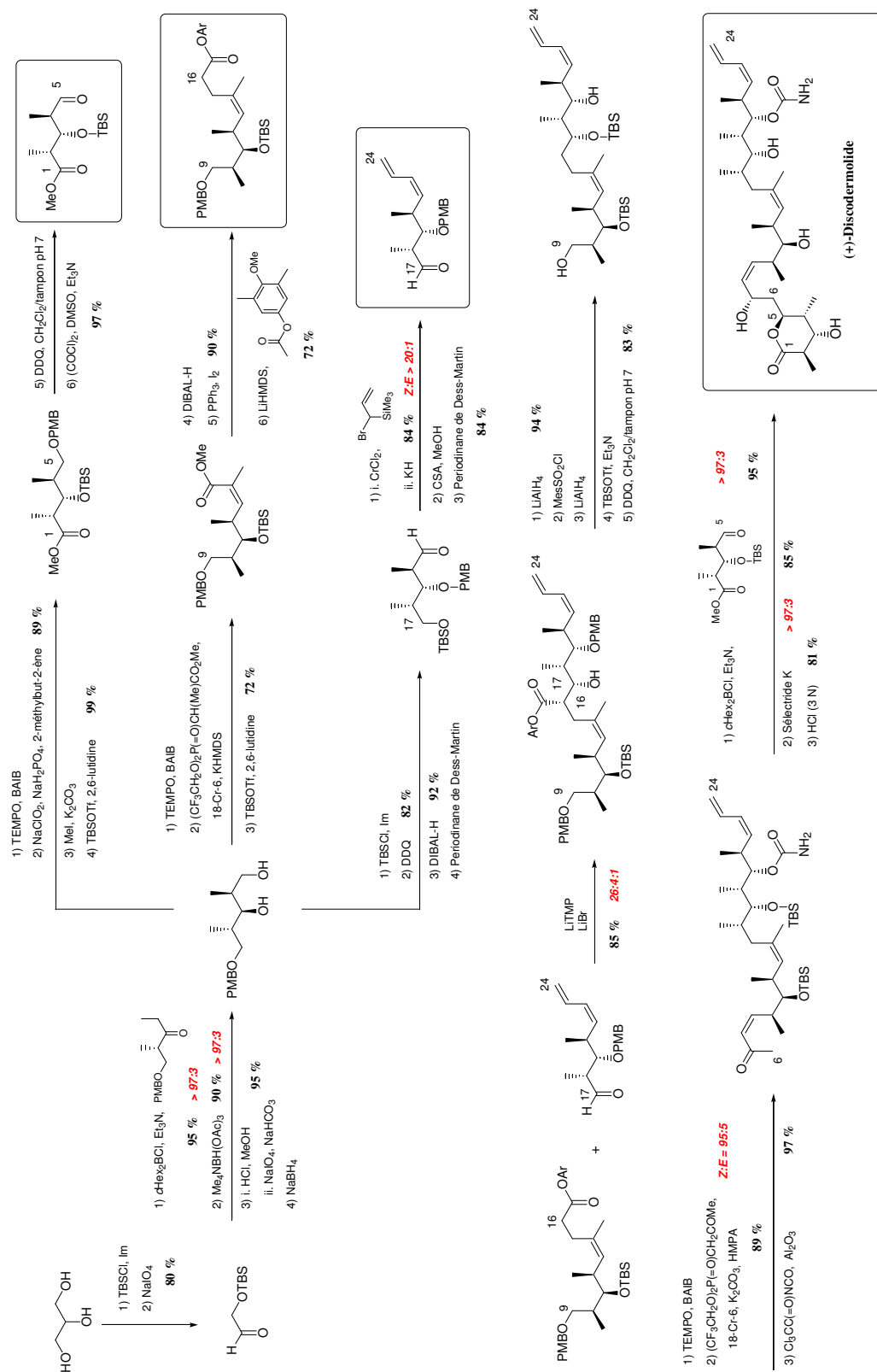
RMN ^{31}P (162 MHz ; $CDCl_3$) : δ = 54,7 (d ; $^2J_{P-P} = 38,9$ Hz) ; 51,6 (d ; $^2J_{P-P} = 38,8$ Hz).

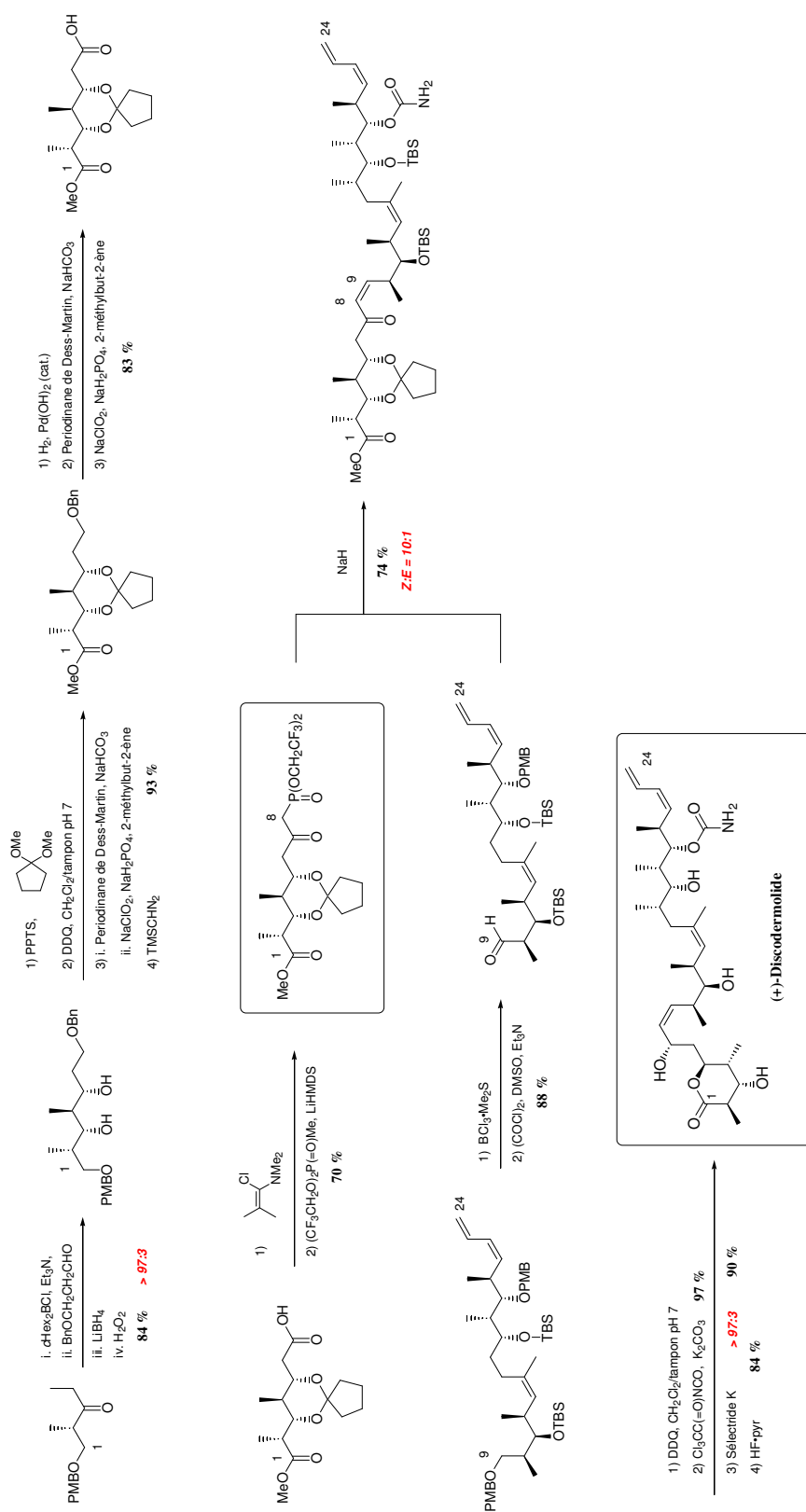
**ANNEXE : SYNTHÈSES TOTALES DU
(+)-DISCODERMOLIDE**

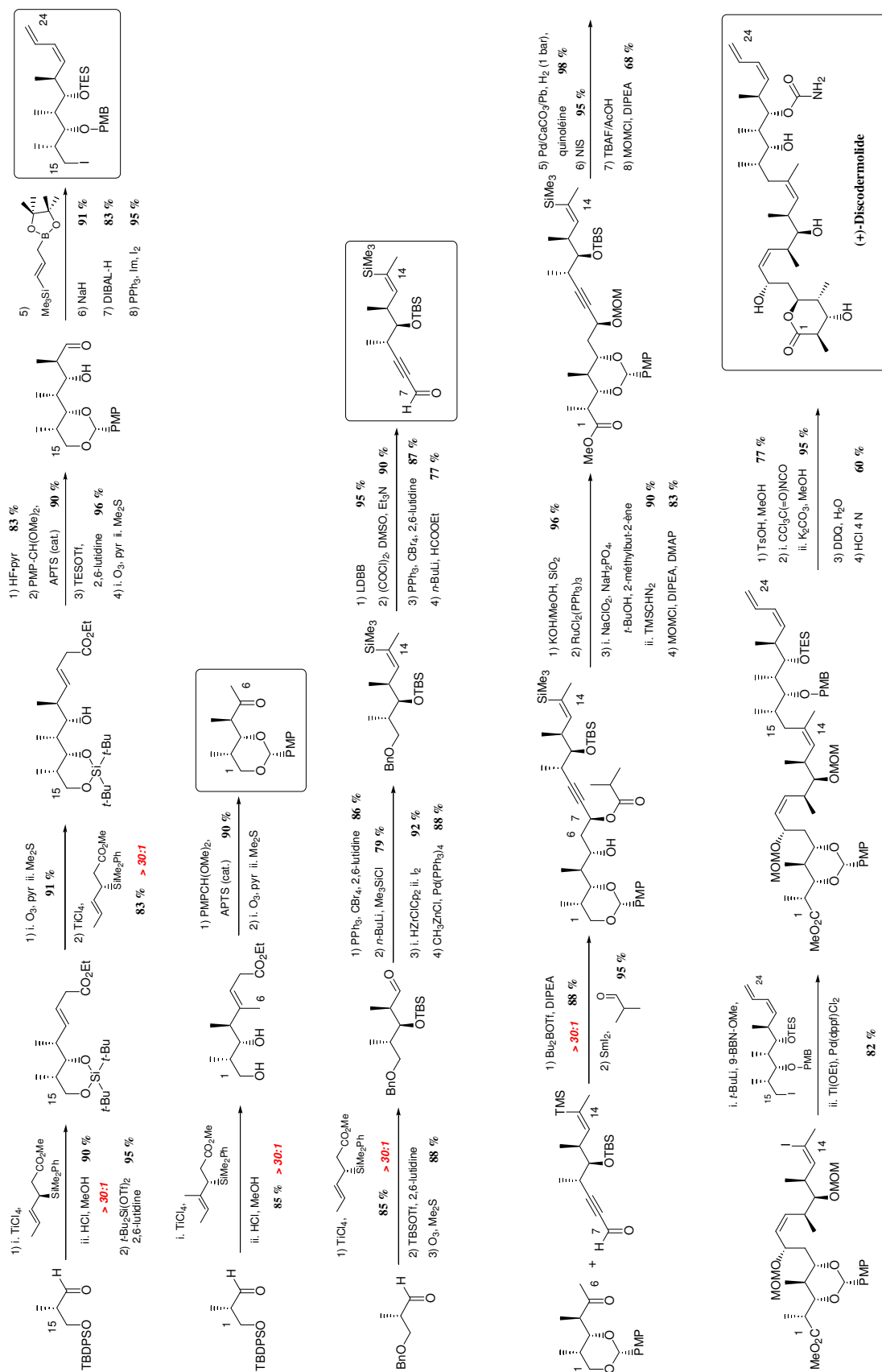
IV. SYNTHÈSE TOTALE DE SMITH^[189] (TROISIÈME GÉNÉRATION) – 2003

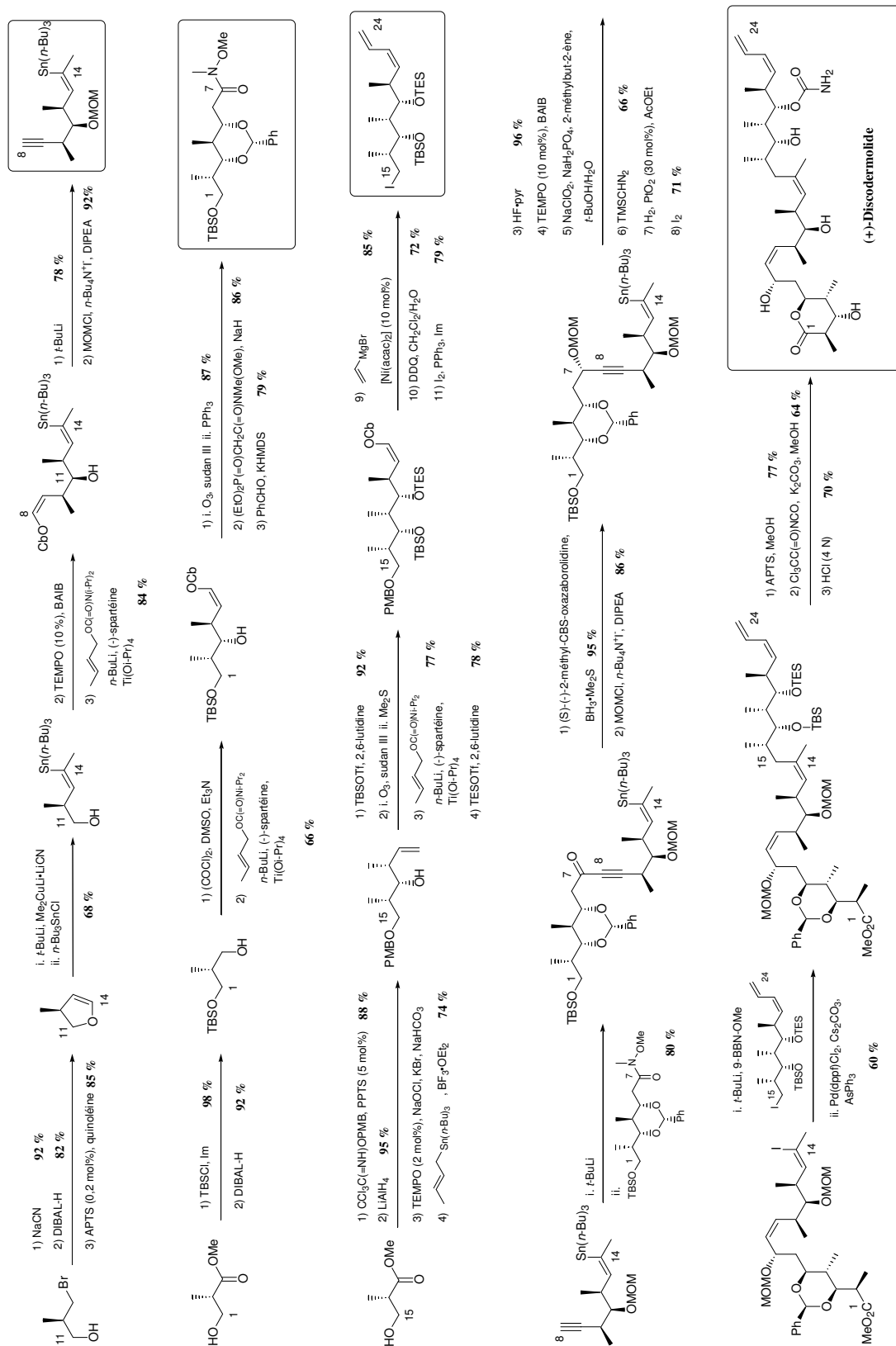
V. SYNTHÈSE TOTALE DE SMITH^[190] (QUATRIÈME GÉNÉRATION) – 2005

VI. SYNTHÈSE TOTALE DE PATERSON^[192] (PREMIÈRE GÉNÉRATION) – 2000

VII. SYNTHÈSE TOTALE DE PATERSON^[193] (SECONDE GÉNÉRATION) – 2003

VIII. SYNTHÈSE TOTALE DE PATERSON^[194] (TROISIÈME GÉNÉRATION) – 2004

X. SYNTHÈSE TOTALE DE PANEK^[198] – 2005

XI. SYNTHÈSE TOTALE DE BETZER ET ARDISSON^[201] – 2007

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [2] P. Atkins, *Le parfum de la fraise*, Dunod, Paris, **2005**.
- [3] (a) E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, **1989**. (b) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996**. (c) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Classics in Total Synthesis II*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [4] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 44-122.
- [6] P. M. Dewick, *Medicinal Natural Products*, John Wiley & Sons, Chichester, **2002**.
- [7] J. Mann, *Chemical Aspects of Biosynthesis*, Oxford university Press, Oxford, **1994**.
- [9] J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380-416.
- [10] B. J. Rawlings, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 190-227.
- [11] B. J. Rawlings, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 231-281.
- [12] Revues : (a) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New-York, **1994**, pp. 1-93. (b) J.-P. Genêt in *Reductions in Organic Synthesis* (Ed. : A. F. Abdel-Magid), ACS Symposium Series 641, American Chemical Society, Washington DC, **1996**, pp. 31-51. (c) T. Ohkuma, M. Kitamura, R. Noyori in *Catalytic Asymmetric Synthesis 2nd edition* (Ed. : I. Ojima), Wiley, New York, **2000**, pp. 1-110. (d) J.-P. Genêt, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 908-918.
- [13] W. S. Knowles, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998-2007.
- [14] R. Noyori, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022.
- [15] J. Halpern, J. F. Harrod, B. R. James, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 753-754.
- [16] J. F. Young, J. A. Osborn, F. H. Jardine, G. Wilkinson, *Chem. Commun.* **1965**, 131-132.
- [17] L. Horner, H. Siegel, H. Buthe, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 942-948.
- [18] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun.* **1968**, 1445-1446.
- [19] (a) T. P. Dang, H. B. Kagan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481-482. (b) H. B. Kagan, T. P. Dang *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429-6433.
- [20] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, Brevet Américain US 4005127, **1977**.
- [21] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, D. J. Weinkauff *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567-2568.
- [22] W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029-3069.
- [23] Revues : (a) F. Lacasse, H. B. Kagan, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 7183-7194. (b) T. Jerphagnon, J.-L. Renaud, C. Bruneau, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2101-2111.
- [24] B. R. James, D. K. W. Wang, R. F. Voigt, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 574-575.
- [25] (a) T. Ikariya, Y. Ishii, H. Kawano, T. Arai, M. Saburi, S. Yoshikawa, S. Akatugawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 922-924. (b) T. Ikariya, Y. Ishii, H. Kawano, M. Saburi, S. Yoshikawa, Y. Uchida, H. Kumobayashi, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1989**, 1571-1575.
- [26] (a) R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856-5858. (b) L. Shao, T. Seki, H. Kawano, M. Saburi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7699-7702.
- [27] T. Ohta, Y. Tonomura, K. Nazaki, H. Takaya, K. Mashima *Organometallics* **1996**, *19*, 1521-1523.
- [28] K. Mashima, T. Nakamura, Y. Matsuo, K. Tani, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *607*, 51-56.
- [29] R. Noyori, M. Ohta, Y. Hsiao, M. Kitamura, T. Ohta, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7117-7119.
- [30] T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *Inorg. Chem.* **1988**, 566-569.
- [31] K. Mashima, T. Hino, H. Takaya, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3101-3104.
- [32] (a) M. Kitamura, M. Tokunaga, T. Ohkuma, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4163-4166. (b) M. Kitamura, M. Tokunaga, R. Noyori *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4053-4054.
- [33] K. Mashima, K. H. Kusano, T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1208-1210.
- [34] K. Mashima, K. H. Kusano, N. Sato, Y. Matsumura, K. Nozaki, H. Kumobayashi, N. Sayo, Y. Hori, T. Ishizari, S. Akutagawa, H. Takaya, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3064-3076.
- [35] J.-P. Genêt, S. Mallart, C. Pinel, S. Jugé, J. A. Laffitte *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 43-46.
- [36] B. Heiser, E. A. Broger, Y. Cramer, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 51-62.
- [37] N. W. Alcock, J. M. Brown, M. Rose, A. Wienand, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 47-50.
- [38] J.-P. Genêt, C. Pinel, S. Mallart, S. Jugé, N. Cailhol, J. A. Laffitte, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5343-5346.
- [39] J.-P. Genêt, C. Pinel, V. Ratovelomanana-Vidal, S. Mallart, X. Pfister, L. Bischoff, M.-C. Caño de Andrade, S. Darses, C. Galopin, J.-A. Laffitte, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 675-690.
- [40] J.-P. Genêt, S. Mallart, C. Pinel, S. Thorimbert, S. Jugé, J.-A. Laffitte, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 555-590.
- [41] J.-P. Genêt, C. Pinel, V. Ratovelomanana-Vidal, S. Mallart, X. Pfister, L. Bischoff, M.-C. Caño de Andrade, J.-A. Laffitte, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 665-674.
- [42] D. A. Dobbs, K. P. M. Vanhessche, E. Brazi, V. Rautenstrauch, J.-Y. Lenoir, J.-P. Genêt, J. Wiles, S.

- H. Bergens, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1992-1995.
- [43] J. A. Wiles, C. J. A. Daley, R. J. Hamilton, C. G. Leong, S. H. Bergens, *Organometallics* **2004**, *23*, 4564-4568.
- [44] P. Guerreiro, M.-C. Caño de Andrade, J. C. Henry, J.-P. Tranchier, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, T. Homri, A. R. Touati, B. Ben Hassine, *C. R. Acad. Sci. Paris, t.2. Série IIC* **1999**, 175-179.
- [45] J. Madec, X. Pfister, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, J. P. Genêt, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2563-2568.
- [46] J. B. Hoke, L. S. Hollis, E. W. Stern, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *455*, 193-196.
- [47] T. Manimaran, T. Wu, W. D. Klobucar, L. H. Kolich, L. P. Stahly, F. R. Fronczek, S. E. Watkins, *Organometallics* **1993**, *12*, 1467-1470.
- [48] O. M. Akotski, K. Metera, R. D. Reid, R. McDonald, S. H. Bergens, *Chirality* **2000**, *12*, 514-522.
- [49] V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*, 163-171.
- [50] T. Ohta, H. Takaya, M. Kitamura, K. Nagai, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3174-3176.
- [51] (a) J.-C. Henry, D. Lavergne, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3473-3476. (b) N. S. Goulioukina, T. M. Dolgina, I. P. Beletskaya, J.-C. Henry, D. Lavergne, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 319-327.
- [52] J.-P. Genêt, C. Pinel, V. Ratovelomanana-Vidal, M.-C. Caño de Andrade, X. Pfister, P. Guerreiro, J.-Y. Lenoir, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4801-4804.
- [53] I. Gautier, V. Ratovelomanana-Vidal, P. Savignac, J.-P. Genêt, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *43*, 7721-7724.
- [54] J.-P. Tranchier, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, S. Tong, T. Cohen, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2951-2954.
- [55] (a) P. Bertus, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, A. R. Touati, T. Homri, B. Ben Hassine, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3175-3178. (b) P. Bertus, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, A. R. Touati, T. Homri, B. Ben Hassine, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1369-1380.
- [56] S. Duprat de Paule, L. Piombo, V. Ratovelomanana-Vidal, C. Greck, J.-P. Genêt, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *8*, 1535-1537.
- [57] Q.-H. Fan, C.-H. Yeung, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 4041-4045.
- [58] D. Blanc, V. Ratovelomanana-Vidal, A. Marinetti, J.-P. Genêt, *Synlett* **1999**, 480-482.
- [59] V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 846-851.
- [60] (a) C. Mordant, P. Dünkemann, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, *Chem. Commun.* **2004**, 1296-1297. (b) C. Mordant, P. Dünkemann, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3017-3026.
- [61] R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 40-73.
- [62] R. Noyori, M. Kitamura, T. Ohkuma, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5356-5362.
- [63] C. J. A. Daley, S. H. Bergens, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3680-3691.
- [64] R. Noyori, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 380-390.
- [65] H. U. Blaser, F. Spindler, M. Studer, *Applied Catalysis A: General* **2001**, *221*, 119-143.
- [66] S. L. Schreiber, S. E. Kelly, J. A. Porco Jr, T. Sammakia, E. M. Suh, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6210-6218.
- [67] (+)-Roxaticine : (a) S. D. Rychnovsky, R. C. Hoye, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1753-1765. (-)-Tétrahydrolipstatine : (b) A. Pommier, J.-M. Pons, P. J. Kocienski, L. Wong, *Synthesis*, **1994**, 1294-1300. (+)-Bréfeldine A : (c) D. F. Taber, L. J. Silverberg, E. D. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6639-6645. FK506 : (d) M. Nakatsuka, J. A. Ragan, T. Sammakia, D. B. Smith, D. E. Uehling, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5583-5601.
- [68] (a) A. Fürstner, O. R. Thiel, G. Blanda, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3731-3734. (b) A. Fürstner, T. Dierkes, O. R. Thiel, G. Blanda, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5286-5298.
- [69] (-)-Balanol (a) P. Phansavath, S. Duprat de Paule, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3903-3907. (-)-Swainsonine : (b) F. Ferreira, C. Greck, J.-P. Genêt, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*, 615-621. Sulfobacine A : (c) O. Labeeuw, P. Phansavath, J.-P. Genêt, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6383-6386. (d) O. Labeeuw, P. Phansavath, J.-P. Genêt, *Tetrahedron : Asymmetry* **2004**, *15*, 1899-1908. (-)-Isoavénaciolide : (e) O. Labeeuw, D. Blanc, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2352-2358.
- [70] M. Ojika, T. Nagoya, T. Shibata, K. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7491-7494.
- [71] K. Suenaga, T. Nagoya, T. Shibata, H. Kigoshi, K. Yamada, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 155-157.
- [72] I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092-4096.
- [73] D. R. Schmidt, P. K. Park, J. L. Leighton, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3535-3537.
- [74] P. K. Park, S. J. O'Malley, D. R. Schmidt, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2796-2797.
- [75] (a) K. Kubota, J. L. Leighton, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 946-948. (b) B. M. Hackman, P. J.

- Lombardi, J. L. Leighton, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4375-4377.
- [76] D. R. Schmidt, S. J. O'Malley, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1190-1191.
- [77] (a) S. J. O'Malley, J. L. Leighton, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2915-2917. (b) M. J. Zacuto, S. J. O'Malley, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7890-7891. (c) M. J. Zacuto, S. J. O'Malley, J. L. Leighton, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8889-8900.
- [78] G. E. Keck, M. D. McLaws, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4911-4914.
- [79] (a) G. E. Keck, K. H. Tarbet, L. S. Geraci, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467-8468. (b) G. E. Keck, D. Krishnamurthy, *Syn. Prep.* **1998**, 12-18. (c) G. E. Keck, D. Krishnamurthy, M. C. Grier, *J. Org. Chem.* **1993**, 6543-6544.
- [80] L. Grimaud, R. de Mesmay, J. Prunet, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 419-421.
- [81] (a) D. Hoppe, O. Zshage, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1989**, *28*, 69-71. (b) D. Hoppe, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5657-5666.
- [82] D. A. Evans, J. A. Gauchet-Prunet, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2446-2453.
- [83] A. Vincent, J. Prunet, *Synlett* **2006**, 2269-2271.
- [84] D. L. Clark, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5878-5879.
- [85] (a) D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1574-1585. (b) D. H. R. Barton, J. Dorchak, J. Cs. Jaszberenyi, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7435-7446.
- [86] (a) G. Fráter, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2825-2828. (b) D. Seebach, D. Wasmuth, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 197-200.
- [87] *Modern Carbonyl Olefination* (Ed. : T. Takeda), Wiley VCH, Weinheim, **2004**, p. 1-150.
- [88] Revue récente sur l'application de la métathèse en synthèse totale : K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527.
- [89] Revue récente sur l'application des couplages au palladium en synthèse totale : K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489.
- [90] Revue récente sur l'application de la macrolactonisation en synthèse totale : A. Parenty, X. Moreau, J.-M. Campagne, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911-939.
- [91] (a) N. Desroy, DEA de Chimie Organique, Approches synthétiques du fragment C15-C30 des Dolabélides A et B, Université Pierre et Marie Curie (France), **2001**. (b) N. Desroy, Thèse de Doctorat, Synthèse de β -lactames polycycliques et du fragment C15-C30 des Dolabélides, macrolides cytotoxiques d'origine marine, par catalyse organométallique, Université Pierre et Marie Curie (France), **2004**.
- [92] (a) N. Nakajima, K. Horita, R. Abe, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4139-4142. (b) R. D. Walkup, R. R. Kane, P. D. Boatman Jr, R. T. Cunningham, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7587-7590.
- [93] E. Adams, M. Hiegemann, H. Duddeck, P. Welzel, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5975-5992.
- [94] L. Claisen, O. Lowman, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 651-653.
- [95] M. Wolberg, A. Ji, W. Hummel, M. Müller, *Synthesis* **2001**, *6*, 937-942.
- [96] T. Honda, S. Yamane, F. Ishikawa, M. Katoh, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12177-12184.
- [97] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191.
- [98] E. J. Corey, H. Cho, C. Rücker, D. H. Hua, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3455-3458.
- [99] J. Mulzer, A. Mantoulidis, E. Oehler, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7456-7467.
- [100] T. Oriyama, K. Yatabe, Y. Kawada, G. Koga, *Synlett* **1995**, 45-46.
- [101] (a) W. H. Hartung, C. Simonoff, *Org. React.* **1953**, *7*, 263-326. (b) C. H. Heathcock, R. Ratcliffe, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1746-1757.
- [102] D. A. Evans, W. C. Black, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4497-4513.
- [103] Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 885-888.
- [104] J. D. White, J. Hong, L. A. Robarge, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6206-6216.
- [105] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
- [106] (a) S. Hanessian, P. Lavalley, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2975-2977. (b) S. Hanessian, P. Lavalley, *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 562-565.
- [107] J. D. White, C. L. Kranemann, P. Kuntiyueng, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4003-4006.
- [108] S. Visweswariah, G. Prakash, V. Bhushan, S. Chandrasekaran, *Synthesis* **1982**, 309-310.
- [109] S. N. Huckin, L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1082-1087.
- [110] B. Nassim, E. O. Schlemper, P. Crabbé, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 2337-2347.
- [111] R. A. Micheli, Z. G. Hajos, N. Cohen, D. R. Parrish, L. A. Portland, W. Sciamanna, M. A. Scott, P. Wehrli, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 675-681.
- [112] O. Poupardin, Thèse de Doctorat, *Amination électrophile diastéréosélective : un outil efficace pour la synthèse d'acides aminés fonctionnalisés et d'hétérocycles azotés d'intérêt biologique*, Université Pierre et Marie Curie (France), **2000**.
- [113] U. Bösche, U. Nubbemeyer, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6883-6904.
- [114] (a) S. Bäurle, S. Hoppen, U. Koert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1263-1267. (b) S. Hoppen, S.

- Bäurle, U. Koert, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2382-2396.
- [115] G. Beck, H. Jendralla, K. Kessler, *Synthesis* **1995**, 1014-1018.
- [116] Revue récente sur la synthèse stéréosélective des diols 1,3 : S. E. Bode, M. Wolberg, M. Müller, *Synthesis* **2006**, 557-588.
- [117] (a) K.-M. Chen, K. G. Gunderson, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repic, M. J. Chapiro, *Chem. Lett.* **1987**, 1923-1926. b) K.-M. Chen, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repic, M. J. Chapiro, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 155-158.
- [118] S. Cardani, C. Scolastico, R. Villa, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7283-7288.
- [119] (a) L. Shao, T. Seki, H. Kawano, M. Saburi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7699-7702. (b) L. Shao, H. Kawano, M. Saburi, Y. Uchida, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1997-2010.
- [120] K. Everaere, N. Franceschini, A. Mortreux, J.-F. Carpentier, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2569-2571.
- [121] C. Roche, résultats non publiés.
- [122] (a) S. D. Rychnovsky, D. J. Skalitzky, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945-948. (b) S. D. Rychnovsky, B. N. Rogers, T. I. Richardson, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 9-17.
- [123] G. Solladié, A. Almario, *Tetrahedron : Asymmetry* **1994**, *5*, 1717-1726.
- [124] X. Yue, Y. Li, *Synthesis* **1996**, 736-740.
- [125] W. P. Almeida, C. R. D. Correia, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1367-1370.
- [126] E. C. Taylor, J. L. LaMattina, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1200-1204.
- [127] (a) E. E. Blaise, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1901**, *132*, 478-488. (b) K. Narkunan, B.-J. Uang, *Synthesis* **1998**, 1713-1714.
- [128] A. J. Duggan, M. A. Adams, P. J. Brynes, J. Meinwald, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *45*, 4323-4326.
- [129] B. Loubinoux, J.-L. Sinnes, A. C. O'Sullivan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 521-525.
- [130] (a) I. Paterson, J. D. Smith, R. A. Ward, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9413-9436. (b) M. M. Claffey, C. J. Hayes, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8267-8274.
- [131] A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482.
- [132] S. Jeulin, Thèse de Doctorat, SYNPHOS® et DIFLUORPHOS® : diphosphines chirales par atropoisomérisation – évaluation des propriétés stériques et électroniques, synthèse d'analogues et applications en catalyse asymétrique, Université Pierre et Marie Curie (France), **2005**.
- [133] K. Fuji, S. Nakano, E. Fujita, *Synthesis* **1975**, 276-277.
- [135] I. Paterson, K.-S. Yeung, C. Watson, R. A. Ward, P. A. Wallace, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11935-11954.
- [136] J. M. Muchowski, M. C. Venuti, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4798-4801.
- [137] (a) L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499-2505. (b) W. S. Wadsworth Jr, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1738.
- [138] M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183-2186.
- [139] I. Paterson, K.-P. Yeung, J. B. Smaill, *Synlett* **1993**, 774-776.
- [140] M. Kitamura, M. Isobe, Y. Ichikawa, T. Goto, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3252-3257.
- [142] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, Wiley, New-York, **1999**, p. 79
- [143] E. J. Corey, S. H. Pyne, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4883-4886.
- [144] K. Takai, K. Kimura, T. Kuroda, T. Hiyama, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5281-5284.
- [145] (a) H. Jin, J.-I. Uenishi, W. J. Christ, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644-5646. (b) K. Takai, M. Tagashira, T. Kuroda, K. Oshima, K. Utimoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048-6050.
- [146] Revues : (a) A. Fürstner, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991-1045. (b) L. A. Wessjohann, G. Scheid, *Synthesis* **1999**, 1-36.
- [147] (a) S. Ohira, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561-564. (b) S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, 521-522. (c) G. J. Roth, B. Liepold, S. G. Müller, H. J. Bestmann, *Synlett* **2004**, 59-62.
- [148] (a) S. Ohira, K. Okai, T. Moritani, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 721-722. (b) K. Miwa, T. Aoyama, T. Shioiri, *Synlett* **1994**, 107-108.
- [149] E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769-3772.
- [150] K. A. Scheidt, T. D. Bannister, A. Tasaka, M. D. Wendt, B. M. Savall, G. J. Fegley, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6981-6990.
- [151] G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2173-2174.
- [152] L. C. Dias, L. G. de Oliveira, J. D. Vilcachagua, F. Nigsch, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2225-2234.
- [153] D. Seyferth, J. K. Heeren, G. Singh, S. O. Grim, W. B. Hugues, *J. Organomet. Chem.* **1966**, *5*, 267-274.
- [154] K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408-7410.
- [155] J. A. Marshall, P. Eidam, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 445-448.
- [157] S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Mardsen, *Synthesis* **1994**, 639-666.
- [158] H. C. Brown, S. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7159-7161.

- [159] S. P. Gunasekera, M. Gunasekera, R. E. Longley, G. K. Schulte, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4912-4915. Additions et corrections : *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1346.
- [160] (a) R. E. Longley, D. Caddigan, D. Harmody, M. Gunasekera, S. P. Gunasekera, *Transplantation* **1991**, *52*, 650-655. (b) R. E. Longley, D. Caddigan, D. Harmody, M. Gunasekera, S. P. Gunasekera, *Transplantation* **1991**, *52*, 656-661.
- [161] J. B. Nerenberg, D. T. Hung, P. K. Somers, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12621-12622.
- [162] D. T. Hung, J. B. Nerenberg, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11054-11080.
- [163] E. ter Haar, R. J. Kowalski, E. Hamel, C. M. Lin, R. E. Longley, S. P. Gunasekera, H. S. Rosenkranz, B. W. Day, *Biochemistry* **1996**, *35*, 243-250.
- [164] D. T. Hung, J. Chen, S. L. Schreiber, *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 287-293.
- [165] D. T. Hung, J. B. Nerenberg, S. L. Schreiber, *Chem. Biol.* **1994**, *1*, 67-71.
- [166] Informations disponibles sur le site internet du ministère de la santé et des solidarités : <http://www.sante.gouv.fr/html/dossiers/cancer/>
- [167] M. Maillat, *Biologie cellulaire*, Masson, Paris, **2002**.
- [168] Isolement : (a) M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325-2327. Activité : (b) P. B. Schiff, J. Fant, S. B. Horwitz, *Nature* **1979**, *277*, 665-673.
- [169] D. C. Myles, Emerging Microtubule Stabilizing Agents for Cancer Chemotherapy in *Annual Reports in Medicinal Chemistry, Vol. 37* (Ed. : A. M. Doherty), **2002**, pp. 125-132.
- [170] Isolement : (a) G. Höfle, H. Irschik, H. Reichenbach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *108*, 1671-1673. Activité : (b) D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. M. Woods, *Cancer Res.* **1995**, *55*, 2325-2333. Revues récentes : (c) K. C. Nicolaou, F. Roschangar, D. Vourloumis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *110*, 2014-2045. (d) K.-H. Altmann, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2137-2152.
- [171] Isolement sous le nom de fijanolid : (a) E. Quinoa, Y. Kakou, P. Crews, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3642-3644. (b) D. G. Corley, R. Herb, R. E. Moore, P. J. Schewer, V. Paul, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3644-3646. Activité : (c) S. L. Mooberry, G. Tien, A. H. Hernandez, A. Plubrukarn, B. S. Davidson, *Cancer Res.* **1999**, *59*, 653-660. Revue récente : (d) J. Mulzer, E. Öhler, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3753-3786.
- [172] Isolement : (a) W. Fenical, P. R. Jensen, T. Lindel (University of California), US 5473057, **1995** [*Chem. Abstr.* **1996**, *124*, P194297z]. Activité : (b) B. H. Long, J. M. Carboni, A. J. Wasserman, L. A. Cornell, A. M. Casazza, P. R. Jensen, T. Lindel, W. Fenical, C. R. Fairchild, *Cancer Res.* **1998**, *58*, 1111-1115. (c) E. Hamel, D. L. Sackett, D. Vourloumis, K. C. Nicolaou, *Biochemistry* **1999**, *38*, 5490-5498. Revue récente : (d) D. Castoldi, L. Caggiano, L. Panigada, O. Sharon, A. M. Costa, C. Gennari, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 51-62 et références citées.
- [173] Isolement : (a) M. D. Ambrosio, A. Guerriero, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 2019-2027. (b) M. D' Ambrosio, A. Guerriero, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 964-976. Activité : (c) M. Ciomei, C. Albanese, W. Pastori, M. Grandi, F. Pietra, M. D' Ambrosio, A. Guerriero, C. Battistini, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1997**, *38*, 5 (Abstract 30). Revue récente : (d) K. C. Nicolaou, J. Pfefferkorn, J. Y. Xu, N. Winssinger, T. Ohshima, S. Kim, S. Hosokawa, D. Vourloumis, F. van Delft, T. Li, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1199-1213.
- [174] Isolement : (a) L. M. West, P. T. Northcote, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 445-449. Activité : (b) K. A. Hood, L. M. West, B. Rouwe, P. T. Northcote, M. V. Berridge, S. J. Wakefield, J. H. Miller, *Cancer Res.* **2002**, *62*, 3356-3360. Revue récente : (c) K.-S. Yeung, I. Paterson, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4237-4313.
- [175] Isolement : (a) G. R. Pettit, Z. A. Cichacz, F. Gao, M. R. Boyd, J. M. Schmidt, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1111-1112.
- [176] Isolement : (a) B. Sato, H. Muramatsu, M. Miyauchi, Y. Hori, S. Takase, M. Hino, S. Hashimoto, H. Terano, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 123-130. (b) S. Yoshimura, B. Sato, T. Kinoshita, S. Takase, H. Terano, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 615-622. Activité : (c) B. Sato, H. Nakajima, Y. Hori, M. Hino, S. Hashimoto, H. Terano, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 204-206.
- [177] R. Balachandran, E. ter Haar, M. J. Welsh, S. G. Grant, B. W. Day, *Anti-Cancer Drugs* **1998**, *9*, 67-78.
- [178] R. J. Kowalski, P. Giannakakou, S. P. Gunasekera, R. Longley, B. W. Day, E. Hamel, *Mol. Pharmacol.* **1997**, *52*, 613-622.
- [179] L. A. Martello, H. M. McDaid, D. L. Regl, C.-P. H. Yang, D. Meng, T. R. R. Pettus, M. D. Kaufman, H. Arimoto, S. J. Danishefsky, A. B. Smith III, S. B. Horwitz, *Clin. Cancer Res.* **2000**, *6*, 1978-1987.
- [180] S. Honore, K. Kamath, D. Braguer, S. B. Horwitz, L. Wilson, C. Briand, M. A. Jordan, *Cancer Res.* **2004**, *64*, 4957-4964.
- [181] L. E. Klein, B. S. Freeze, A. B. Smith III, S. B. Horwitz, *Cell Cycle* **2005**, *4*, 501-507.
- [182] Exemples récents d'utilisation de l'Ester de Roche en synthèse totale : (a) S. Canova, V. Bellosta, A.

- Bigot, P. Mailliet, S. Mignani, J. Cossy, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 145-148. (b) P. V. Ramachandran, A. Srivastava, D. Hazra, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 157-160.
- [183] W. R. Roush, A. D. Palkowitz, K. Ando, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6348-6359.
- [184] (a) J. A. Marshall, Z. H. Lu, B. A. Johns, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 817-823. (b) J. A. Marshall, B. A. Johns, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7885-7892.
- [185] (a) J. A. Marshall, J. F. Perkins, M. A. Wolf, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5556-5559. (b) J. A. Marshall, M. R. Palovich, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6001-6005.
- [186] J. A. Marshall, N. D. Adams, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3812-3813.
- [187] A. B. Smith III, Y. Qiu, D. R. Jones, K. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12011-12012.
- [188] (a) A. B. Smith III, M. D. Kaufman, T. J. Beauchamp, M. J. LaMarche, H. Arimoto, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1823-1826. (b) A. B. Smith III, T. J. Beauchamp, M. J. LaMarche, M. D. Kaufman, Y. P. Qiu, H. Arimoto, D. R. Jones, K. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8654-8664.
- [189] A. B. Smith III, B. S. Freeze, I. Brouard, T. Hirose, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4405-4408.
- [190] A. B. Smith III, B. S. Freeze, M. Xian, T. Hirose, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1825-1828.
- [191] (a) I. Paterson, S. P. Wren, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1790-1792. (b) I. Paterson, A. Schlapback, *Synlett* **1995**, 498-500.
- [192] (a) I. Paterson, G. J. Florence, K. Gerlach, J. P. Scott, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 377-380. (b) I. Paterson, G. J. Florence, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6935-6939. (c) I. Paterson, G. J. Florence, K. Gerlach, J. P. Scott, N. Sereing, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9535-9544.
- [193] (a) I. Paterson, O. Delgado, G. J. Florence, I. Lyothier, J. P. Scott, N. Sereing, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 35-38. (b) I. Paterson, O. Delgado, G. J. Florence, I. Lyothier, M. O'Brien, J. P. Scott, N. Sereinig, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 150-160.
- [194] (a) I. Paterson, I. Lyothier, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4933-4936. (b) I. Paterson, I. Lyothier, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5494-5507.
- [195] (a) G. Yang, D. C. Myles, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1313-1316. (b) G. Yang, D. C. Myles, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2503-2504.
- [196] S. S. Harried, G. Yang, M. A. Strawn, D. C. Myles, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6098-6099.
- [197] S. S. Harried, C. P. Lee, G. Yang, T. I. H. Lee, D. C. Myles, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6646-6660.
- [198] A. Arefolov, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5596-5603.
- [199] A. Arefolov, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2397-2400.
- [200] (a) N. F. Jain, N. Takenaka, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12475-12476. (b) N. F. Jain, P. F. Cirillo, R. Pelletier, J. S. Panek, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8727-8730. (c) Revue : C. E. Masse, J. S. Panek, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1293-1316. (d) J. S. Panek, R. T. Beresis, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 809-811.
- [201] E. de Lemos, F.-H. Porée, A. Commerçon, J.-F. Betzer, A. Pancrazi, J. Ardisson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1917-1921.
- [202] D. Hoppe, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 932-948.
- [203] T. Fujisawa, Y. Kurita, M. Kawashima, T. Sato, *Chem. Lett.* **1982**, 1641 – 1642.
- [204] P. Kocienski, S. Wadman, K. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2363 – 2365.
- [205] (a) P. Fritsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *279*, 319-323. (b) W. P. Bottenberg, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *279*, 324-337. (c) H. Wiechell, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *279*, 337-344.
- [207] M. Freemantle, *Chem. Eng. News* **2004**, *82*, 33-35.
- [208] (a) C. Francavilla, W. Chen, F. R. Kinder, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1233-1236. (b) S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, R. Daeffler, A. Osmani, K. Schreiner, M. Seeger-Weibel, B. Bérod, K. Schaer, R. Gamboni, S. Chen, W. Chen, C. T. Jagoe, F. R. Kinder, M. Loo, K. Prasad, O. Repič, W.-C. Shieh, R.-M. Wang, L. Waykole, D. D. Xu, S. Xue, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 92-100. (c) S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, F. Schuerch, D. Grimler, G. Koch, R. Daeffler, A. Osmani, A. Hirni, K. Schaer, R. Gamboni, A. Bach, A. Chaudhary, S. Chen, W. Chen, B. Hu, C. T. Jagoe, H.-Y. Kim, F. R. Kinder, Y. Liu, Y. Lu, J. McKenna, M. Prasad, T. M. Ramsey, O. Repič, L. Rogers, W.-C. Shieh, R.-M. Wang, L. Waykole, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 101-106. (d) S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, F. Schuerch, G. Koch, E. Kuesters, R. Daeffler, A. Osmani, M. Seeger-Weibel, E. Schmid, A. Hirni, K. Schaer, R. Gamboni, A. Bach, S. Chen, W. Chen, P. Geng, C. T. Jagoe, F. R. Kinder, G. T. Lee, J. McKenna, T. M. Ramsey, O. Repič, L. Rogers, W.-C. Shieh, R.-M. Wang, L. Waykole, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 107-112. (e) S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, F. Schuerch, M. Seger, K. Schreiner, R. Daeffler, A. Osmani, D. Bixel, O. Loiseleur, J. Cercus, H. Stettler, K. Schaer, R. Gamboni, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 113-121. (f) S. J. Mickel, D. Niederer, D. Daeffler, A. Osmani, E. Kuesters, E. Schmid, K. Schaer, R. Gamboni, W. Chen, E. Loeser, F. R. Kinder, K. Konigsberger, K. Prasad, T. M. Ramsey, O. Repič, R.-M. Wang, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 122-130.
- [209] O. Loiseleur, G. Koch, J. Cercus, F. Schürch, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 259-271.

- [210] O. Loiseleur, G. Koch, T. Wagner, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 597-602.
- [211] S. J. Mickel, R. Daeffler, W. Prikoszovich, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 113-120.
- [213] (a) J. M. C. Golec, S. D. Jones, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8159-8162. (b) P. L. Evans, J. M. C. Golec, R. J. Gillespie, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8163-8166. (c) J. M. C. Golec, R. J. Gillespie, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8167-8169.
- [214] (a) M. Miyazawa, S. Oonuma, K. Maruyama, M. Miyashita, *Chem. Lett.* **1997**, 1191-1192. (b) M. Miyazawa, S. Oonuma, K. Maruyama, M. Miyashita, *Chem. Lett.* **1997**, 1193-1194.
- [215] D. A. Evans, D. P. Halstead, B. D. Allison, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4461-4462.
- [216] S. A. Filla, J. J. Song, L. R. Chen, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5449-5453.
- [217] A. M. Misske, H. M. R. Hoffman, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4315-4324.
- [218] J. S. Yadav, S. Abraham, M. M. Reddy, G. Sabitha, A. R. Sankar, A. C. Kunwar, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4713-4716.
- [219] O. Arjona, R. Menchaca, J. Plumet, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6751-6755.
- [220] T. K. Chakraborty, P. Laxman, *J. Ind. Chem. Soc.* **2001**, *78*, 543-545.
- [221] B. W. Day, C. O. Kangani, K. S. Avor, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1161-1165.
- [222] (a) K. A. Shahid, Y.-N. Li, M. Okazaki, Y. Shuto, F. Goto, S. Kiyooka, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6373-6376. (b) K. A. Shahid, J. Mursheda, M. Okazaki, Y. Shuto, F. Goto, S. Kiyooka, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6377-6381. (c) S. Kiyooka, K. A. Shahid, F. Goto, M. Okazaki, Y. Shuto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7967-7978.
- [223] T. Yakura, T. Kitano, M. Ikeda, J. Uenishi, *Heterocycles* **2003**, *59*, 347-358.
- [224] (a) S. BouzBouz, J. Cossy, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3995-3998. (b) S. BouzBouz, J. Cossy, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3029-3031. (c) S. BouzBouz, J. Cossy, *Synlett* **2004**, 2034-2036.
- [225] A. Hafner, R. O. Duthaler, R. Marti, J. Rihs, P. Rothe-Streit, F. Schwarzenbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321-2336.
- [226] B. Bazán-Tejeda, M. Georgy, J.-M. Campagne, *Synlett* **2004**, 720-722.
- [227] P. V. Ramachandran, B. Prabhudas, J. S. Chandra, M. V. R. Reddy, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6294-6304.
- [228] I. Paterson, O. Delgado, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8877-8882.
- [229] (a) S. P. Gunasekera, R. E. Longley, R. A. Isbrucker, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 171-174. (b) R. A. Isbrucker, S. P. Gunasekera, R. E. Longley, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2001**, *48*, 29-36. (c) S. P. Gunasekera, G. P. Paul, R. E. Longley, R. A. Isbrucker, S. A. Pomponi, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1643-1648. (d) S. P. Gunasekera, R. E. Longley, R. A. Isbrucker, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1830-1837. (e) S. P. Gunasekera, S. J. Mickel, R. Daeffler, D. Niederer, A. E. Wright, P. Linley, T. Pitts, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 749-756.
- [230] (a) Y. Shin, N. Choi, R. Balachandra, C. Madiraju, B. W. Day, D. P. Curran, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4443-4446. (b) J. M. Minguez, R. Balachandran, K. A. Giuliano, C. Madiraju, D. P. Curran, B. W. Day, *Mol. Cancer Ther.* **2002**, *1*, 1305-1313. (c) J. M. Minguez, S.-Y. Kim, K. A. Giuliano, R. Balachandran, C. Madiraju, B. W. Day, D. P. Curran, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3335-3357. (d) N. Choy, Y. Shin, P. Q. Nguyen, D. P. Curran, R. Balachandran, C. Madiraju, B. W. Day, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2846-2864.
- [231] (a) L. A. Martello, M. J. LaMarche, L. He, T. J. Beauchamp, A. B. Smith III, S. B. Horwitz, *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 843-855. (b) M. A. Burlingame, S. J. Shaw, K. F. Sundermann, D. Zhang, J. Petryka, E. Mendoza, F. Liu, D. C. Myles, M. J. LaMarche, T. Hirose, B. S. Freeze, A. B. Smith III, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2335-2338. (c) A. B. Smith III, B. S. Freeze, M. J. LaMarche, T. Hirose, I. Brouard, P. V. Rucker, M. Xian, K. F. Sundermann, S. J. Shaw, M. A. Burlingame, S. B. Horwitz, D. C. Myles, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 311-314. (d) A. B. Smith III, B. S. Freeze, M. J. LaMarche, T. Hirose, I. Brouard, M. Xian, K. F. Sundermann, S. J. Shaw, M. A. Burlingame, S. B. Horwitz, D. C. Myles, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 315-318. (e) S. J. Shaw, K. F. Sundermann, M. A. Burlingame, D. C. Myles, B. S. Freeze, M. Xian, I. Brouard, A. B. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6532-6533. (f) A. B. Smith III, M. Xian, F. Liu, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4613-4616. (g) A. B. Smith III, B. S. Freeze, M. J. LaMarche, J. Sager, K. W. Kinzler, B. Vogelstein, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3623-3626. (h) A. B. Smith III, M. Xian, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5229-5232. (i) S. J. Shaw, K. F. Sundermann, M. A. Burlingame, D. Zhang, J. Petryka, D. C. Myles, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1961-1964.
- [232] A. B. Smith III, M. J. LaMarche, M. Falcone-Hindley, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 695-698.
- [233] E. Monteagudo, D. O. Cicero, B. Cornett, D. C. Myles, J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6929-6930.
- [234] M. Fukui, S. Okamoto, T. Sano, T. Nakata, T. Oishi, *Chem. Phar. Bull.* **1990**, *38*, 2890-2892.
- [235] D. Seebach, H.-K. Chow, R. F. W. Jackson, M. A. Sutter, S. Thaisrivongs, J. Zimmermann, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1281-1308.
- [236] J. Tholander, E. M. Carreira, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 613-622.

- [237] Revue : F. Bellina, A. Carpita, R. Rossi, *Synthesis* **2004**, 2419-2440 et références citées.
- [238] K.-I. Shimada, T. Morino, A. Masuda, M. Sato, M. Kitagawa, S. Saito, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 569-576.
- [239] H.-P. Wessel, T. Iversen, D. R. Bundle, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2247-2250.
- [240] D. Meng, P. Bertinato, A. Balog, D.-S. Su, T. Kamenecka, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10073-10092.
- [241] G. Stork, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1275-1276.
- [242] E. B. Holson, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3719-3722.
- [243] J. Chen, T. Wang, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2827-2828.
- [245] H. Harimoto, M. D. Kaufmann, K. Kobayashi, Y. Qiu, A. B. Smith, *Synlett*, **1998**, 765-767.
- [246] Y. Okude, S. Hirano, T. Hiyama, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179-3181.
- [247] Revues : (a) D. J. Ager, *Org. React.* **1990**, *42*, 1-223. (b) L. F. van Staden, D. Gravestock, D. J. Ager *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 195-200.
- [248] M. Kitamura, T. Okhuma, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1555-1556.
- [249] R. F. Cunico, L. Bedell, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4797-4798.
- [250] B. A. Marples, C. G. Saint, J. R. Traynor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 567-574.
- [251] J. Liu, C. H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1404-1407.
- [252] Y. Guindon, L. Murtagh, V. Caron, S. R. Landry, G. Jung, M. Bencheqroun, A.-M. Faucher, B. Guérin, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5427-5437.
- [253] S. M. Weinreb, A. Basha, M. Lipton, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4171-4172.
- [254] S. Pichlmair, M. M. B. Marques, M. P. Green, H. J. Martin, J. Mulzer, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4657-4659.
- [255] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of laboratory chemicals 3rd Ed.*, Pergamon Press, Oxford, **1988**.
- [256] W. C. Still, M. Khan, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2928.
- [257] J. Mulzer, M. Berger, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 891-898.
- [258] J. A. Marshall, G. Schaaf, A. Nolting, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5331-5333.

PUBLICATIONS

