

UNIVERSITE LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG
ECOLE EUROPEENNE DE CHIMIE,
POLYMERES ET MATERIAUX



THÈSE

présentée en vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG

Par

Michel Obringer

Vers la synthèse totale des Triénomycines
Développement d'une réaction de type Reformatsky
asymétrique

Soutenue le 27 janvier 2006 devant la commission d'examen :

Pr. Nicolas Winssinger
Dr. Corinne Aubert
Pr. Jacques Eustache
Pr. Françoise Colobert
Pr. Guy Solladié

Rapporteur interne
Rapporteur externe
Rapporteur externe
Directeur de thèse
Co-directeur de thèse

UNIVERSITE LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG
ECOLE EUROPEENNE DE CHIMIE,
POLYMERES ET MATERIAUX



THÈSE

présentée en vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG

Par

Michel Obringer

Vers la synthèse totale des Triénomycines
Développement d'une réaction de type Reformatsky
asymétrique

Soutenue le 27 janvier 2006 devant la commission d'examen :

Pr. Nicolas Winssinger
Dr. Corinne Aubert
Pr. Jacques Eustache
Pr. Françoise Colobert
Pr. Guy Solladié

Rapporteur interne
Rapporteur externe
Rapporteur externe
Directeur de thèse
Co-directeur de thèse

*A mes parents
En témoignage d'affection et de reconnaissance*

A Anne

Remerciements

Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé au sein du laboratoire de Stéréochimie de l'École Européenne de Chimie, Polymères et Matériaux de Strasbourg, sous la direction des Professeurs Françoise Colobert et Guy Solladié. Je tiens à leur exprimer toute ma reconnaissance pour m'avoir accueilli dans leur équipe.

Mes plus vifs remerciements s'adressent au Professeur Françoise Colobert qui m'a encadrée durant ces trois années. Je la remercie tout particulièrement pour l'intérêt qu'elle a porté à ce sujet, pour la confiance qu'elle m'a accordée ainsi que pour les conseils qu'elle a su me prodiguer. Grâce à son ouverture d'esprit, elle a su me laisser prendre des initiatives et avec sa compétence, elle a contribué de façon décisive à ma formation scientifique.

Je tiens également à remercier le Professeur Guy Solladié pour avoir su me persuader de faire partie de son équipe ainsi que pour son soutien au cours de ces années. Malgré son emploi du temps chargé, il a toujours su être à l'écoute des étudiants de son laboratoire, quelles que soient leurs doléances.

Monsieur Nicolas Winssinger (Professeur à l'Université Louis Pasteur, centre ISIS, Strasbourg), Madame Corinne Aubert (Directrice de Recherches à l'Université Pierre et Marie Curie, Paris VI) et Monsieur Jacques Eustache (Professeur à l'ENSCM, Mulhouse) ont bien voulu me faire l'honneur d'être membres du Jury, qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Je remercie le ministère de l'Éducation Nationale et de la Recherche pour le financement de la thèse.

Si un laboratoire de synthèse organique est un lieu de travail, il est aussi et avant tout un endroit où les contacts humains et les échanges sont nombreux. Dans ce contexte, j'aimerais remercier toutes les personnes que j'ai côtoyées durant ces trois années de thèse.

Je remercie ainsi les Docteurs Sabine Choppin et Frédéric Leroux pour leur expérience qu'ils ont su me faire partager ainsi que pour leur amitié. Je les remercie également pour avoir bien voulu prendre le temps de corriger les fautes et d'apporter des observations utiles et constructives lors de la rédaction de ce manuscrit.

Je voudrais aussi exprimer ma gratitude à toutes les personnes dont l'aide et l'enthousiasme ont permis l'avancement de ce travail, et en particulier Monsieur Michel Schmitt qui a réalisé de nombreux spectres RMN, le Docteur Gilles Hanquet pour ses conseils et son expérience en synthèse totale ainsi que Monsieur Didier Boettger pour sa collaboration technique.

Je ne saurais assez remercier le Docteur Pierre-Emmanuel Broutin pour ses conseils pratiques, sa disponibilité et pour m'avoir permis de m'intégrer facilement dans le "labo 1".

La stagiaire que j'ai encadrée au laboratoire - Natalia Bolender - m'a enchanté par sa compétence et sa bonne humeur. J'espère que la période passée au laboratoire a été aussi enrichissante pour elle que pour moi.

Enfin, à mes collègues de laboratoire, pour leur disponibilité, leurs conseils fructueux et leur sens de l'humour, un grand MERCI. Les étudiants du laboratoire sont trop nombreux pour les nommer tous. Je remercie tout de même Elias, Don Antoine, Steve, Naïma, Laurence, Gloria, Renaud, Abdou en souvenir des moments partagés de travail ou de convivialité en dehors.

Plus que quiconque, ce sont mes parents qui m'ont permis de poursuivre mes études et d'effectuer une thèse en chimie organique. Ils m'ont fait confiance tout au long de mes études et m'ont donné la liberté de suivre mes passions, même s'ils n'ont pas toujours compris ce que je faisais ni pourquoi je le faisais. En plus de l'amour que j'éprouve pour eux, je les admire pour cela.

Enfin, je remercie Anne pour son infinie patience.

Abréviations

Å	Angström
$[\alpha]_D^{20}$	pouvoir rotatoire spécifique
Ac	acétyle
acac	acétylacétonate
Ar	aromatique
Ac ₂ O	anhydride acétique
AcOEt	acétate d'éthyle
ACS	acide camphorsulfonique
AIBN	α,α' -azo- <i>iso</i> -butyronitrile
Ala	alanine
Alloc	allyloxycarbonyle
9-BBN	9-borabicyclo-[3,3,1]-nonane
Bn	benzyle
BOC	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
BOP	benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)phosphonium hexafluorophosphate
Bz	benzoyle
Bu	butyle
BuLi	butyllithium
CAN	cérium ammonium nitrate
CCM	chromatographie sur couche mince
CDI	1,1'-carbonyldiimidazole
COSY	spectroscopie de corrélation
Cp	cyclopentadiène
<i>cf.</i>	confère
cy	cyclohexyle
δ	déplacement chimique
Δv	non équivalence
D	Debye
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]-undéc-7-ène
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DDQ	2,3-dichloro-5,5-dicyano- <i>para</i> -benzoquinone
DEAD	azodicarboxylate d'éthyle
DET	diéthyltartrate (+) ou (-)
DIBAL	hydrure de diisobutylaluminium
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMM	diméthoxyméthane

DMSO	diméthylsulfoxyde
DMPU	1,3-diméthyl-3,4,5,6,-tétrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinone
e.d.	excès diastéréomérique
e.e.	excès énantiomérique
éq.	équivalent
Et	éthyle
EtOH	éthanol
Et ₂ O	éther de diéthyle
Et ₃ SiH	triéthylsilane
Fmoc	9-fluorénylméthoxy-carbonyl
g	gramme
h	heure
HMPA	hexaméthylphosphoramidate
Hz	Hertz
<i>i</i> -Pr	isopropyle
IR	infra-rouge
J	constante de couplage
LDA	di- <i>iso</i> -propylamidure de lithium
LiHDMS	hexaméthylidisilazane de lithium
litt.	littérature
m	masse
<i>m</i>	méta
M	masse molaire en g/mol
<i>m</i> -CPBA	acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque
Me	méthyle
MEM	(2-méthoxyéthoxy)méthyle
MeOH	méthanol
Me ₂ S	diméthylsulfure
mg	milligramme
MHz	mégahertz
μl	microlitre
ml	millilitre
mmHg	millimètres de mercure
mmol	millimole
min	minute
mm	millimètre
MOM	méthoxyméthyle
MoOPH	oxodipéroxymolybdène(pyridine)(hexaméthylphosphoramidate)
MPTA	acide α-méthoxy-α-trifluorométhylphénylacétique
MsCl	chlorure de méthanesulfonyl
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NEt ₃	triéthylamine

NOESY	spectroscopie d'effet Overhauser nucléaire
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
P ou P'	groupement protecteur
PCC	chlorochromate de pyridinium
PDC	dichromate de pyridinium
P _f	point de fusion
Ph	phényle
PivCl	chlorure de pivaloyle
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
ppm	partie par million
PPTS	<i>para</i> -toluènesulfonate de pyridinium
Pr	propyle
<i>p</i> -TsOH	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
<i>p</i> -Tol	<i>p</i> -tolyle
py.	pyridine
r.d.	rapport diastéréomérique
Rdt	rendement
R _f	rapport frontal
RMN	résonance magnétique nucléaire
salen	<i>N,N'</i> -bis(salicylidèneamino)éthane
SEM	2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle
<i>t</i>	tertio
t.a.	température ambiante
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBAI	iodure de tétrabutylammonium
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
TBDMS ou TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBHP	hydroperoxyde de <i>tert</i> -butyle
Tf	trifluorométhanesulfonyle
TFA	acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride trifluoroacétique
THF	tétrahydrofuranne
TIP	tétraisopropoxyde de titane
TIPS	triisopropylsilyle
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
TMS	triméthylsilyle
TMSOTf	trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle
Tr	triphénylméthyle (trityle)
UV	ultra-violet

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE	1
Chapitre I : Les Ansamycines à motif triénique : Etude bibliographique	3
I.1 : Les Ansamycines à motif triénique : origine, structure et propriétés	3
I.1.1 La famille des Ansamycines	3
I.1.2 Les ansamycines à motif triénique	4
I.1.3 Détermination de la stéréochimie relative et absolue des ansamycines à motif triénique	6
I.1.4 Propriétés biologiques des triénomycines 3	9
I.1.5 Relations structure-activité des triénomycines	10
I.2 : Approches synthétiques vers les ansamycines à motif triénique	12
I.2.1 Les travaux pionniers de <i>J. S. Yadav</i> (1993)	12
I.2.2 Travaux de <i>A. Fürstner</i> (1993)	15
I.2.3 Synthèse totale des triénomycines A et F par <i>A. B. Smith III</i> (1995)	16
I.2.4 Synthèse totale de la mycotriénine I par <i>J. S. Panek</i> (1997)	19
I.2.5 Synthèse du fragment C1-C14 par <i>A. Kirschning</i> (1999)	22
I.2.6 Synthèse totale de la thiazinotriénomycine E par <i>A. B. Smith III</i> (1999)	26
I.2.7 Synthèse du macrocycle des cytotriénines par <i>J. S. Panek</i> (2004)	29
I.2.7 Conclusion	32
I.3 : Stratégie de synthèse vers le (+)-triénomycinol 3h	33
Chapitre I : Références bibliographiques	36
Chapitre II : Synthèse du motif 2-méthyl-1,3 diol. Utilisation d'une réaction de Reformatsky asymétrique	38
II.1 : Introduction	38
II.2 : Etude bibliographique de la réaction de Reformatsky asymétrique	41

II.2.1	Généralités sur la réaction de Reformatsky	41
II.2.2	Utilisation de ligands chiraux	43
II.2.2.a	Utilisation de diamines tertiaires	43
II.2.2.b	Utilisation de dérivés carbohydratés mono- et dihydroxylés	44
II.2.2.c	Utilisation de diisopropyl (<i>R,R</i>)-tartrate	45
II.2.2.d	Utilisation d'aminoalcools chiraux	46
II.2.3	Utilisation d'un auxiliaire chiral	50
II.2.3.a	Utilisation d' α -bromoesters chiraux ou d' α -aminoaldéhydes chiraux	50
II.2.3.b	Les oxazolidinones chirales et leurs dérivés	52
II.2.3.c	Utilisation de complexes arène chrome tricarbonyle chiraux	59
II.3	Autre auxiliaire de chiralité : les sulfoxydes énantiomériquement purs	61
II.3.1	Généralités sur les sulfoxydes chiraux	61
II.3.2	Réaction de Reformatsky asymétrique par addition sur des sulfinimines chirales	62
II.3.3	Synthèse des sulfoxydes chiraux	63
II.3.3.a	Sulfoxydes obtenus par oxydation asymétrique de sulfures prochiraux	63
II.3.3.b	Sulfoxydes obtenus par double substitution de sulfites chiraux	68
II.3.3.c	Sulfoxydes obtenus par substitution directe de sulfinates ou analogues	71
II.3.4	Synthèse des précurseurs chiraux : les γ -bromo- β -céto-sulfoxydes	74
II.4	Etude modèle de la réaction de Reformatsky	75
II.4.1	Mise au point des meilleures conditions réactionnelles avec les γ -bromo- β -céto-sulfoxydes chiraux	75
II.4.1.a	Choix du "métal" utilisé	75
II.4.1.b	Choix du sulfoxyde chiral	76
II.4.2	Réaction de Reformatsky avec divers aldéhydes	78
II.4.3	Corrélation de configuration	80

II.5 : Vers le motif 2-méthyl-1,3 diol	82
II.5.1 La réduction diastéréosélective des β -cétoaldehydes	82
II.5.1.a Réduction par le DIBAL seul	82
II.5.1.b Réduction par le DIBAL en présence d'un agent chélatant	83
II.5.2 Synthèse des motifs 2-méthyl-1,3-diol <i>syn</i> et <i>anti</i>	85
II.6 : Aspect mécanistique de la réaction de Reformatsky	89
II.6.1 Détermination de la géométrie de l'énolate	89
II.6.2 Modèle d'approche de l'état de transition	90
II.7 : Réaction de Reformatsky à partir d'un bromure primaire	93
II.8 : Réaction de Reformatsky avec une γ-bromo-β-cétoaldehyde	96
II.9 : Conclusion	98
Chapitre II : Références bibliographiques	99
Chapitre III : Vers la synthèse du fragment "Ouest" des Triénomycines	103
III.1 : Extension de la réaction de Reformatsky à des aldéhydes α-fonctionnalisés	103
III.1.1 Utilisation d'aldéhydes α,β -insaturés en présence ou non d'additifs	103
III.1.2 Utilisation d'aldéhydes α -hydroxylés protégés	105
III.1.2.a Préparation des aldéhydes α -hydroxylés protégés	106
III.1.2.b Aldéhydes α -hydroxylés protégés en réaction de Reformatsky	107
III.1.2.c Corrélation de configuration	108
III.1.3 Utilisation d'équivalents synthétiques de glyoxals	108
III.1.3.a Synthèse du 2-méthyl-2-formyl-1,3-dithiane 291 et utilisation en réaction de Reformatsky	109
III.1.3.a.1 Synthèse du 2-méthyl-2-formyl-1,3-dithiane 291	109
III.1.3.a.2 Réaction de Reformatsky avec l'aldéhyde 291	110
III.1.3.b Utilisation d' α -cétoaldéhydes protégés sous forme de dioxolanes	110

III.1.3.b.1	<i>Synthèse des aldéhydes</i> 293 et 294	111
III.1.3.b.2	<i>Réaction de Reformatsky entre le γ-bromo-β-cétoaldéhyde</i> 142a et les aldéhydes 293 et 294	112
III.2 :	Synthèse d'un tétrahydrofurane énantiopur tétrasubstitué	116
III.2.1	Utilisation de précurseurs idéaux pour la synthèse de tétrahydrofuranes tétrasubstitués	116
III.2.2 :	Cyclisations intramoléculaires à partir d'hydroxycétones-1,4	118
III.2.2.a	Travaux de <i>Bartlett</i>	118
III.2.2.b	Travaux de <i>Wilcox et Cowart</i>	119
III.2.2.c	Travaux de <i>Reissig</i>	120
III.2.2.d	Travaux antérieurs au laboratoire vers la synthèse de tétrahydrofuranes énantiopurs	120
III.2.2.d.1	<i>Synthèse des hydroxycétones-1,4</i>	120
III.2.2.d.2	<i>Cyclisations intramoléculaires des hydroxycétones-1,4</i> 323 et 324	121
III.2.3 :	Synthèse du tétrahydrofurane énantiopur tétrasubstitué 328	122
III.2.4 :	Aspect mécanistique de la cyclisation intramoléculaire	125
III.2.5 :	Perspectives : synthèse de pyranes tétrasubstitués	126
III.3 :	Schéma rétrosynthétique	128
III.4 :	Vers la synthèse du fragment "Ouest" des Triénomycines	130
III.4.1	Synthèse de l'aldéhyde α -fonctionnalisé 310	130
III.4.1.a	Première stratégie de synthèse	130
III.4.1.b	Seconde stratégie de synthèse	130
III.4.2	Synthèse de l'adduit de Reformatsky 344	131
III.4.2.a	Réaction de Reformatsky avec l'aldéhyde 310	131
III.4.2.b	Détermination de la configuration absolue du stéréoadduit de la réaction de Reformatsky 344	132
III.4.2.c	Attribution de la configuration absolue du diastéréomère majoritaire 344 par diffraction aux rayons X	133
III.4.3	Synthèse du β -hydroxysulfoxyde 343	133
III.4.4	Synthèse d'un composé de type 342	134
III.4.4.a	Choix du groupement protecteur pour la fonction 1,3-diol	134

III.4.4.b Synthèse du silylène 354	135
III.4.4.c Attribution de la configuration absolue du silylène 354 par étude du spectre NOESY	135
III.4.5 Synthèse de l'aldéhyde 355 issu d'une réaction de pseudo-Pummerer	137
III.4.5.a Le réarrangement de Pummerer et son utilité	137
III.4.5.b Préparation de l'aldéhyde 355	139
III.4.6 Synthèse de l'alcène 357 par oléfination de Wittig	140
III.4.7 Synthèse de l'alcool 358 par une réaction d'hydroboration	141
III.4.8 Synthèse de la méthylcétone de type 336	141
III.4.9 Schéma récapitulatif	144
III.5 : Conclusion	145
Chapitre III : Références bibliographiques	146
Chapitre IV : Synthèse du fragment "Est" des Triénomycines	149
IV.1 : Stratégie de synthèse vers le fragment "Est" des Triénomycines	149
IV.2 : Synthèse de la partie aromatique des Triénomycines	149
IV.2.1 Schéma de synthèse	149
IV.2.2 Synthèse de la partie aromatique	150
IV.2.2.a Synthèse de l'anisole 365	150
IV.2.2.b Synthèse de l'acide 3-hydroxy-5-nitrobenzoïque 366	151
IV.2.2.c Synthèse de l'alcool benzylique 363	151
IV.2.2.d Synthèse du bromure benzylique 368	152
IV.2.2.e Synthèse de la sulfone 364	152
IV.2.2.f Synthèse de l'éther silylé 369	152
IV.2.2.g Synthèse de l'aniline 362	153
IV.3 : Synthèse du fragment C1-C4 des Triénomycines	154
IV.3.1 Schéma rétrosynthétique	154
IV.3.2 Synthèse du β -cétosulfoxyde 371	154
IV.3.3 Synthèse du β -hydroxysulfoxyde 370	156

IV.3.4 Synthèse du β -méthoxysulfoxyde 373	156
IV.3.5 Synthèse de l'acide 136	157
IV.3 : Couplage peptidique entre le fragment C1-C4 et la partie aromatique	158
IV.4 : Schémas récapitulatifs	160
IV.4.1 Synthèse de l'aniline 362	160
IV.4.2 Synthèse de l'acide 136	160
IV.4.3 Synthèse de l'amide 375	161
Chapitre IV : Références bibliographiques	162
<i>CONCLUSION GENERALE</i>	163
<i>PARTIE EXPERIMENTALE</i>	164
Indications générales	164
Partie expérimentale : Chapitre II	166
Partie expérimentale : Chapitre III	198
Partie expérimentale : Chapitre IV	247
<i>ANNEXES</i>	261
Publications	261
Communications par affiche / Communication orale	262

Introduction générale

La synthèse organique est certainement le domaine clé de la chimie organique, et le plus envoûtant par ses perspectives sans fin de création. Son nom est en fait équivoque aujourd'hui, car si le but ultime est de créer une molécule organique, la démarche implique toutes les facettes de la chimie : théorique, physique, analytique, inorganique. Toutes concourent à l'élaboration d'un enchaînement carbone-carbone fonctionnalisé, avec toutes les géométries locales souhaitées par l'artiste.

La synthèse est toujours en pleine évolution comme elle l'était au lendemain de la seconde guerre mondiale, mais selon des axes qui ont été profondément modifiés : par exemple, l'emploi de nouveaux solvants et milieux réactionnels, de supports solides menant à la chimie combinatoire, le développement exponentiel des organométalliques, la catalyse homogène et la synthèse ou l'hémisynthèse de nouveaux médicaments ont évolué de façon prédominante.

Dans cette optique, l'obtention d'un seul énantiomère d'une molécule chirale a été depuis une vingtaine d'années une préoccupation majeure de la synthèse organique, guidée en cela par des préoccupations de connaissance fondamentale aussi bien que par des impératifs socio-économiques. L'argument le plus classique quand on se réfère à l'impact de la chiralité dans l'industrie, est évidemment de citer les applications dans des domaines aussi variés que l'agrochimie, l'industrie pharmaceutique, l'industrie cosmétique ainsi que les polymères.

Le principe est simple : utiliser un auxiliaire chiral qui va créer une diastéréo différenciation à un stade quelconque du procédé. *Pasteur*, dès le milieu du XIX^{ème} siècle, avait utilisé ce concept pour dédoubler l'acide tartrique. Depuis, la différenciation se fait plutôt au niveau de l'état de transition avec un auxiliaire chiral, récupérable et donc recyclable, lié soit au réactif, soit au substrat dont il doit pouvoir être séparé par une réaction simple. De nombreux auxiliaires chiraux structurellement très diversifiés ont été décrits. Citons par exemple l'utilisation des imides oxazolidiniques décrites par *D. A. Evans*, qui par un contrôle strict des conditions opératoires, permettent de parvenir à des excès énantiomériques voisins de 100%.

La synthèse totale de produits naturels demeure l'une des aventures les plus excitantes et les plus difficiles de la chimie organique. Elle nécessite de larges connaissances en chimie mais aussi de l'inspiration, de la patience et des idées innovantes.

Le travail exposé dans ce mémoire sera essentiellement consacré à la synthèse des triénomycines, sous-famille des ansamycines possédant des propriétés antibactériennes et antitumorales. Dans une première partie bibliographique, nous décrirons les différentes synthèses totales ou partielles des ansamycines à motif triénique (*E,E,E*). Ces molécules possèdent toutes au niveau du macrocycle une stéréotriade correspondant à un motif 2-méthyl-1,3-diol. Nous décrirons dans un deuxième temps la méthode que nous avons mise au point pour accéder à ce motif, basée sur une réaction de type Reformatsky asymétrique entre un γ -bromo- β -cétosulfoxyde chiral et un aldéhyde, suivie par la réduction diastéréocontrôlée du β -cétosulfoxyde résultant. Nous détaillerons enfin dans les deux dernières parties une synthèse approchée du fragment "ouest" des triénomycines utilisant la

réaction de Reformatsky précédemment développée, puis la synthèse du fragment "est" des triénomycines.

Dans le troisième chapitre, une courte digression nous permettra de montrer comment certains stéréoadduits de la réaction de Reformatsky développée permettent d'accéder facilement à des tétrahydrofuranes tétrasubstitués énantio purs

Chapitre I : Les Ansamycines à motif triènnique : Etude bibliographique

I.1 : Les Ansamycines à motif triènnique : origine, structure et propriétés

I.1.1 La famille des Ansamycines

Les ansamycines correspondent à une importante famille d'antibiotiques, dont le nom provient de leur architecture "en forme de panier", comprenant une partie aromatique substituée en deux positions non-adjacentes par une chaîne aliphatique (en latin : *ansa* = anse). La partie aromatique peut être soit un système naphthalénique ou naphthaquinonéique comme par exemple dans les rifamycines et naphthomycines¹ ou encore les streptovaricines², ou bien un noyau benzénique ou benzoquinoléique comme dans les geldanamycines³ ou les ansamitocines⁴ (Figure 1). La plupart de ces macrolactames possèdent des propriétés antibactériennes, antifongiques ou antitumorales, telle la rifamycine B¹, l'une des molécules les plus efficaces contre la tuberculose, actuellement en usage clinique.

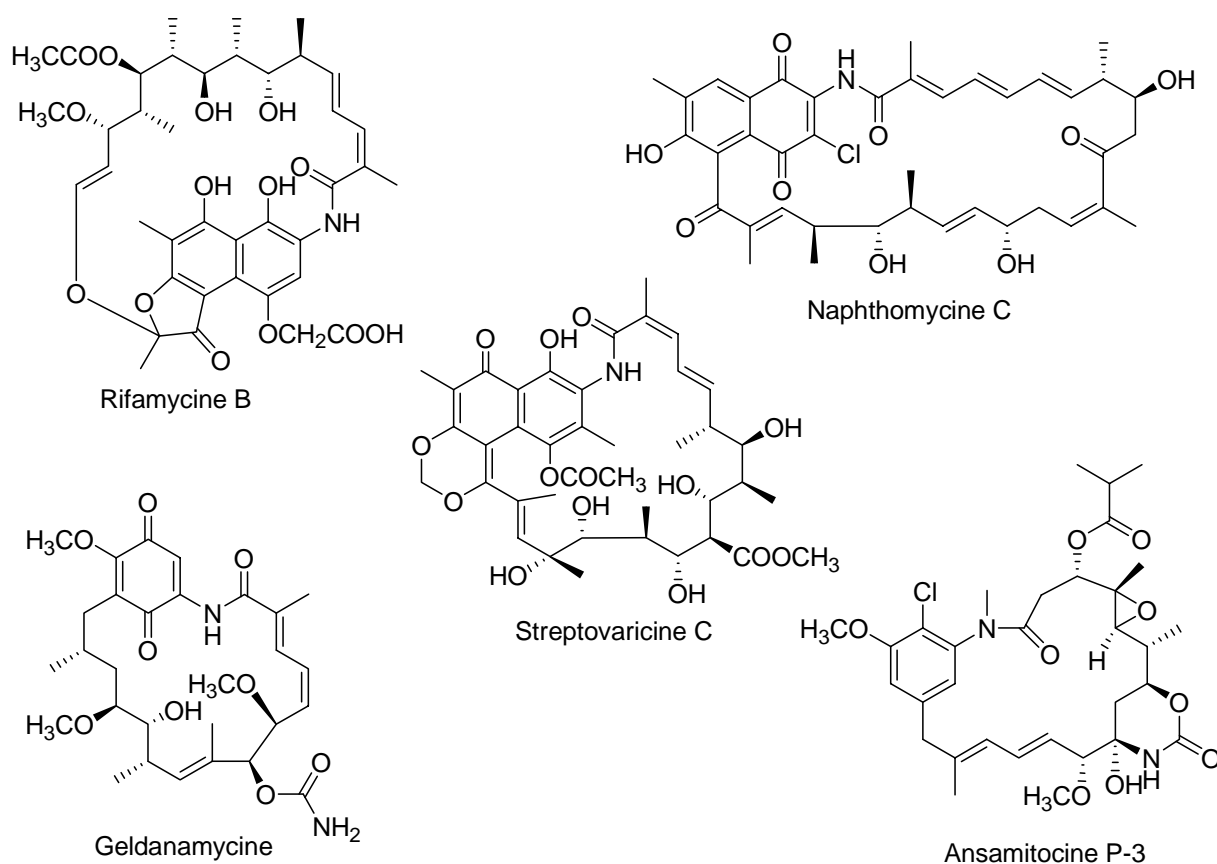


Figure 1 : Structure de quelques molécules de la famille des ansamycines

¹ Balerna, M.; Keller-Schierlein, W.; Martius, C.; Wolf, H.; Zähner, H. *Arch. Mikrobiol.* **1969**, *65*, 303.

² Rinehart, K. L. Jr.; Maheshwari, M. L.; Antosz, F. J.; Mathur, H. H.; Sasaki, K.; Schacht, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6273.

³ Deboer, C.; Meulman, P. A.; Wnuk, R. J.; Peterson, D. H. *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 442.

⁴ Higashide, E.; Asai, M.; Ootsu, K.; Tanida, S.; Kozai, Y.; Hasegawa, T.; Kishi, T.; Sugino, Y.; Yoneda, M. *Nature* **1977**, *270*, 721.

Du fait de la grande diversité dans la structure des ansamycines, nous nous intéresserons dans la suite de notre étude bibliographique uniquement à une sous-famille des ansamycines : les ansamycines possédant un motif triénique.

I.1.2 Les ansamycines à motif triénique

Les ansamycines à motif triénique ont suscité un fort intérêt de la part des chimistes au cours des dernières années. La structure commune à toutes les molécules de cette sous-famille est une partie triénique (*E,E,E*) incluse dans un macrolactame à 21 chaînons comprenant quatre centres asymétriques et une partie benzénique. De plus, ces molécules possèdent toutes une stéréotriade du C11 au C13 ainsi qu'un alcène de stéréochimie (*Z*) trisubstitué. La chaîne exocyclique ainsi que le noyau aromatique différencient chaque structure individuellement et jouent un rôle important dans leur activité biologique (*Figure 2*).

En 1981, les premiers composés, nommés ansatriénines A et B (**1a**) et (**2a**) ainsi que les composés minoritaires nommés (+)-ansatriénines A₂ (**1c**), A₃ (**1b**) et A₄ (**1d**), ont été isolés de la culture de *Streptomyces collinus* par Zeeck et son équipe.⁵ Indépendamment, les groupes de Natori, Sueda et Sasaki ont isolé des métabolites de la culture de *Streptomyces rishirensis* T-23 qu'ils nommèrent mycotriénines I et II (**1a**) et (**2a**).⁶ Des études ultérieures établirent que les ansatriénines A et B étaient identiques aux mycotriénines I et II et qu'elles possédaient une activité antifongique puissante.⁷

En 1985, Umezawa et son équipe révélèrent l'isolement et la structure plane de cinq nouveaux membres de cette sous-famille, isolées de la culture de *Streptomyces* sp. No. 83-16.⁸ Ces composés ont été désignés par les noms de (+)-triénomycines A-E (**3a-e**). Six ans plus tard, un autre composé de la famille des triénomycines, nommé triénomycine F (**3f**) fut découvert par l'équipe de A. B. Smith III.⁹ Par la suite, la triénomycine G a été isolée, elle est

⁵ (a) Weber, W.; Zähler, H.; Damberg, M.; Russ, P.; Zeeck, A. *Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. C2* **1981**, 122.
(b) Damberg, M.; Russ, P.; Zeeck, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 59.

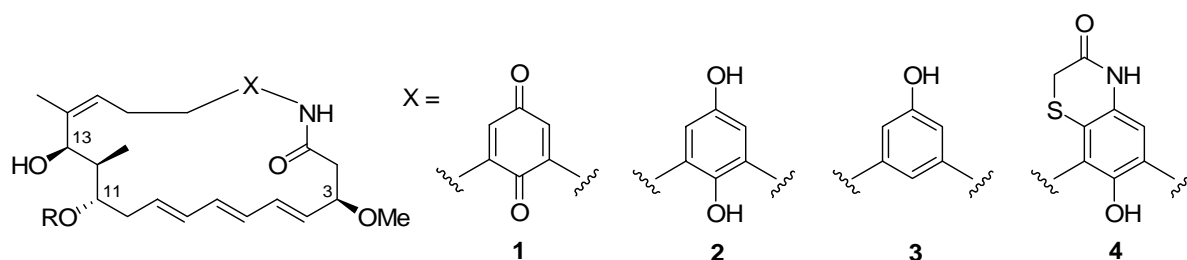
⁶ (a) Sugita, M.; Furihata, K.; Seto, H.; Otake, N.; Sasaki, T. *Agric. Biol. Chem.* **1982**, 46, 1111.
(b) Sugita, M.; Sasaki, T.; Furihata, K.; Seto, H.; Otake, N. *J. Antibiot.* **1982**, 35, 1467.
(c) Sugita, M.; Natori, Y.; Sueda, N.; Furihata, K.; Seto, H.; Otake, N. *J. Antibiot.* **1982**, 35, 1474.
(d) Sugita, M.; Hiramoto, S.; Ando, C.; Sasaki, T.; Furihata, K.; Seto, H.; Otake, N. *J. Antibiot.* **1985**, 38, 799.

⁷ (a) Wu, T. S.; Duncan, J.; Tsao, S. W.; Chang, C. J.; Keller, P. J.; Floss, H. G. *J. Nat. Prod.* **1987**, 50, 108.
(b) Casati, R.; Beale, J. M.; Floss, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 8102.

⁸ (a) Funayama, S.; Okada, K.; Komiyama, K.; Umezawa, I. *J. Antibiot.* **1985**, 38, 1107.
(b) Funayama, S.; Okada, K.; Iwasaki, K.; Komiyama, K.; Umezawa, I. *J. Antibiot.* **1985**, 38, 1677.
(c) Nomoto, H.; Katsumata, S.; Takahashi, K.; Funayama, S.; Komiyama, K.; Umezawa, I.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1989**, 42, 479.

⁹ Smith, A. B., III; Wood, J. L.; Gould, A. E.; Omura, S.; Komiyama, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1627.

identique à la triénomycine A (**3a**), mais la chaîne latérale est portée par le C13 et non le C11 du macrolactame.¹⁰



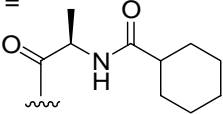
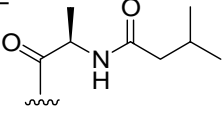
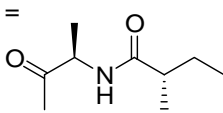
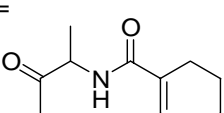
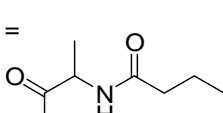
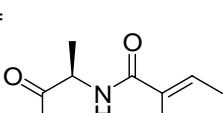
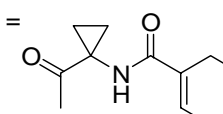
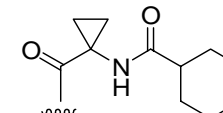
<p>a : R =</p>  <p>X = 1 (+)-mycotriénine I (ansatriénine A)</p> <p>X = 2 (+)-mycotriénine II (ansatriénine B)</p> <p>X = 3 (+)-triénomycine A</p> <p>X = 4 (+)-thiazinotriénomycine E</p>	<p>b : R =</p>  <p>X = 1 (+)-ansatriénine A₃</p> <p>X = 3 (+)-triénomycine B</p>
<p>c : R =</p>  <p>X = 1 (+)-ansatriénine A₂</p> <p>X = 3 (+)-triénomycine C</p>	<p>d : R =</p>  <p>X = 1 (+)-ansatriénine A₄</p> <p>X = 3 (+)-triénomycine D</p>
<p>e : R =</p>  <p>X = 3 (+)-triénomycine E</p>	<p>f : R =</p>  <p>X = 3 (+)-triénomycine F</p>
<p>g : R =</p>  <p>X = 1 (+)-cytotriénine C</p> <p>X = 2 (+)-cytotriénine A</p>  <p>X = 1 (+)-cytotriénine D</p> <p>X = 2 (+)-cytotriénine B</p>	<p>h : R = H : X = 1 (+)-mycotriénol I</p> <p>X = 2 (+)-mycotriénol II</p> <p>X = 3 (+)-triénomycinol</p>

Figure 2 : Ansamycines à motif triénique

En 1995, le groupe d'*Hosokawa* publia l'isolement des structures planes de cinq autres ansamycines triéniques : les thiazinotriénomycines A-E, une nouvelle famille d'antibiotiques produites par *Streptomyces* sp. MJ672-m3.¹¹ Par ailleurs, la (+)-thiazinotriénomycine E (**4a**),

¹⁰ Kim, W.-G.; Song, N.-K.; Yoo, I.-D. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 204.

¹¹ (a) Hosokawa, N.; Naganawa, H.; Inuma, H.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; Kanbe, T.; Hori, M. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 471.

(b) Hosokawa, N.; Yamamoto, S.; Uehara, Y.; Hori, M.; Tsuchiya, K. *S. J. Antibiot.* **1999**, *52*, 485.

la plus active des thiazinotriénomycines, s'avère être un puissant agent inhibiteur de la croissance des cellules cancéreuses.

Enfin, en 1997, *Osada* et son équipe isolèrent les quatre dernières ansamycines triéniques connues à ce jour, les cytotriénines A-D (**1g** et **2g**), de la culture de *Streptomyces* sp. RK95-74.¹² Ces ansamycines possèdent une chaîne latérale R peu ordinaire : un amidocyclopropane acide carboxylique. Les cytotriénines A et B (**2g**) ont également démontré une puissante activité induisant l'apoptose des cellules humaines leucémiques HL-60.¹³

I.1.3 Détermination de la stéréochimie relative et absolue des ansamycines à motif triénique

La stéréochimie absolue des quatre centres asymétriques du macrolactame étant la même dans toutes les ansamycines triéniques, nous étudierons uniquement l'élucidation de la configuration relative et absolue de la chaîne ansa aliphatique sur les (+)-triénomycines (**1a-g**).

La structure plane de la triénomycine A (**3a**) a été déterminée en 1985 par *Umezawa* par spectroscopie UV (MeOH) et infrarouge (KBr), RMN ¹H à 200 MHz (pyridine-d₅, TMS), spectroscopie de masse haute résolution et comparaison avec les mêmes données obtenues précédemment pour les mycotriénines.^{8b,8c}

La stéréochimie relative et absolue des triénomycines A, B et C et F (**3a**, **3b**, **3c** et **3f**) a finalement été publiée par l'équipe de *A. B. Smith III*.^{9,14} Cette détermination structurale a été possible par dégradation chimique des triénomycines et synthèse partielle de certains fragments.

Le point de départ correspondait à la déacylation de la triénomycine A (**3a**) par le LiAlH₄ conduisant au squelette macrocyclique des triénomycines appelé triénomycinol (**3h**), suivie par la protection du diol formé par un acétonide conduisant au produit **5** (*Figure 3*). Après ozonolyse de **5** suivie par un traitement réductif avec du Me₂S, l'aldéhyde **6** est obtenu avec un mélange de produits très polaires. Ce mélange, soumis à un excès de NaBH₄ puis un traitement acide fort, fournissait uniquement des traces de la γ -méthoxylactone **7**. Un

¹² (a) Zhang, H. P.; Kakeya, H.; Osada, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1789.

(b) Osada, H.; Kakeya, H.; Zhang, H. P.; Kobinata, K. PCT Int. Appl. WO 9823594, 1998.

¹³ Kakeya, H.; Zhang, H. P.; Kobinata, K.; Onose, R.; Onozawa, C.; Kudo, T.; Osada, H. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 370.

¹⁴ (a) Smith, A. B., III; Wood, J. L.; Wong, W.; Gould, A. E.; Rizzo, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7425.
(b) Smith, A. B., III; Wood, J. L.; Wong, W.; Gould, A. E.; Rizzo, C. J.; Barbosa, J.; Komiyama, K.; Omura, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8308.

assignement grossier par mesure du pouvoir rotatoire semblait attribuer une configuration *R* au C3, mais cela restait à confirmer.

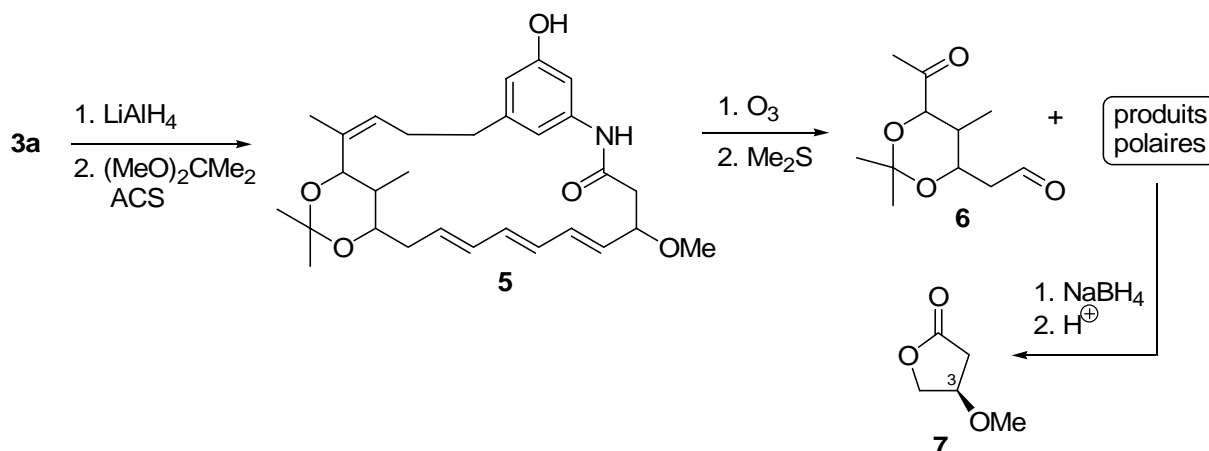


Figure 3 : Dégradation chimique de la triénomycine A (3a)

La stéréochimie relative de l'aldéhyde 6 a tout d'abord été évaluée en comparant les constantes de couplage $J_{\text{H}11-\text{H}12}$ et $J_{\text{H}12-\text{H}13}$ dans une conformation chaise ou "twist-boat" avec celles des quatre couples d'énantiomères envisageables 6a-d (Figure 4) grâce à un logiciel de calcul conformationnel.

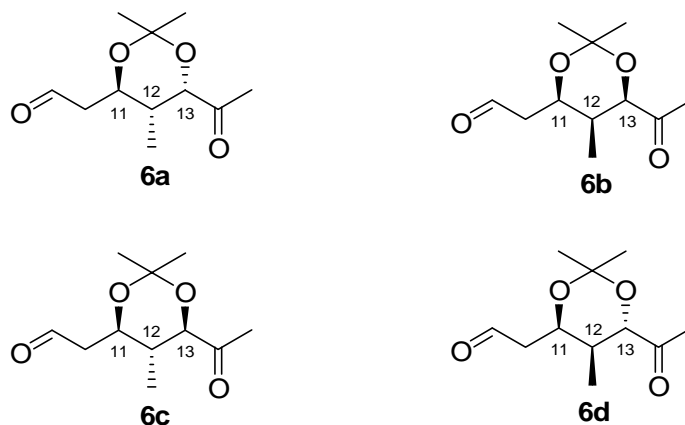


Figure 4 : Stéréochimies relatives possibles pour l'aldéhyde 6

La meilleure corrélation a été obtenue lors de ces calculs pour une conformation "twist-boat" de l'isomère 6a, possédant une relation C(11,12)-*anti* ainsi qu'une relation C(12,13)-*syn*. Une synthèse asymétrique de cet aldéhyde a permis d'attribuer la stéréochimie absolue de la stéréotriade.

Une réduction au DIBAL de la lactone **8**, dont la synthèse avait été préalablement décrite,¹⁵ suivie par une réaction de Wittig et une protection du diol ainsi formé par un acétonide fournit l'oléfine **9**. Une désilylation suivie par une époxydation de l'alcène terminal conduit à l'alcool **10**. Une séquence oxydation de type Swern puis réaction de Wittig donne l'oléfine **11**. Enfin, l'hydroboration de cette dernière avec un "work-up" oxydatif ainsi que l'ouverture de l'époxyde par le LiAlH₄, suivie d'une nouvelle oxydation de type Swern de l'alcool résultant, fournit le cétoaldéhyde désiré (-)-**6a** (Figure 5).

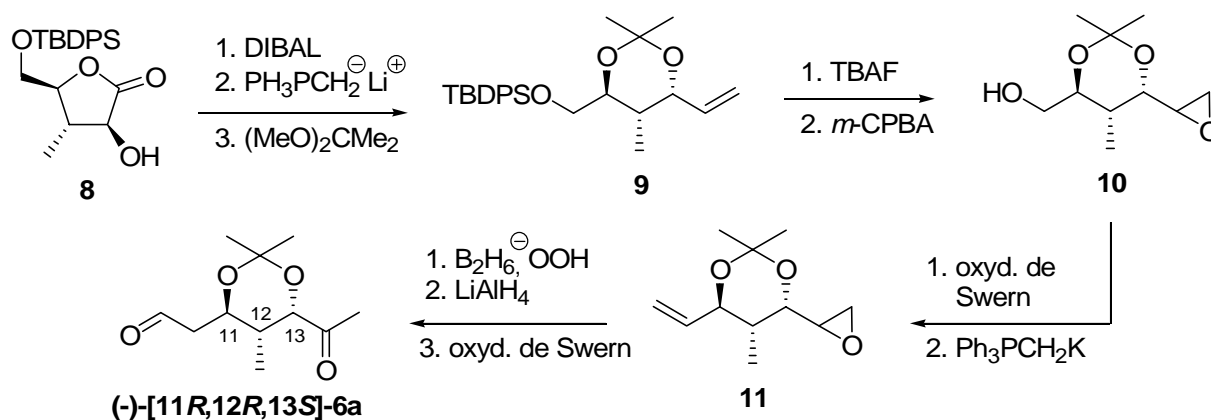


Figure 5 : Synthèse asymétrique de l'aldéhyde (-)-**6a**

Ce produit est identique en tous points à l'aldéhyde obtenu par dégradation chimique de la triénomycine A (**3a**), excepté son pouvoir rotatoire identique mais de signe opposé. La stéréochimie absolue de la stéréotriade est donc l'opposée de celle du cétoaldéhyde (-)-**6a**, c'est-à-dire (+)-[11S,12S,13R]-**6a**.

Il restait encore à assigner avec certitude la stéréochimie du centre C3. Pour ce faire, *A. B. Smith III* a voulu obtenir une autre cible de dégradation de la triénomycine A (**3a**) : le 2-méthoxy-1,4-butanediol **13**. Ce composé a aisément été obtenu par ozonolyse suivi d'une réduction au LiAlH₄ du dérivé *tris*-BOC **12** (Figure 6).

¹⁵ (a) Hanessian, S.; Murray, P. J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5055.
 (b) Hanessian, S.; Murray, P. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1170.

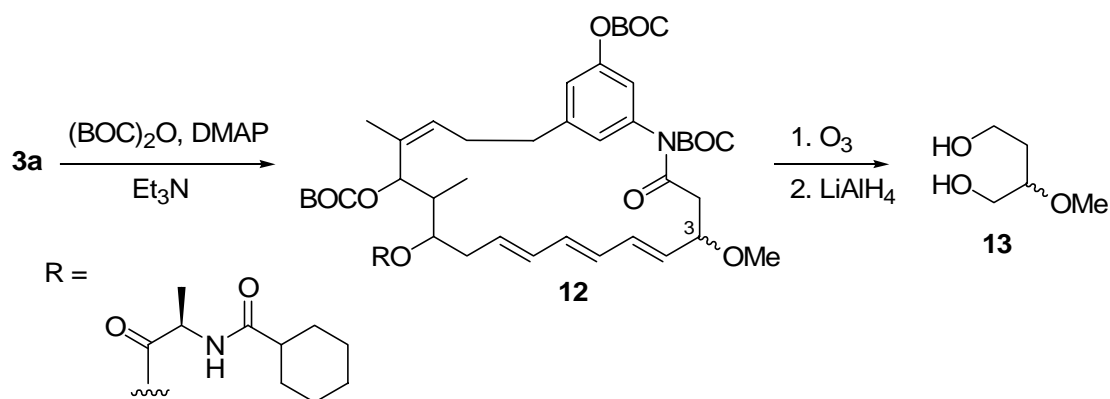


Figure 6 : Obtention du 2-méthoxy-1,4-butanediol **13** par dégradation chimique de la triénomycine A (**3a**)

Après avoir dérivé le diol **13** en son *bis*-ester de Mosher (+)-**14** et après comparaison de celui-ci avec les deux diastéréomères obtenus à partir des acides maliques (+)-(*R*) et (-)-(*S*), la configuration (*R*) a pu être attribuée sans la moindre ambiguïté au centre C3 (Figure 7).

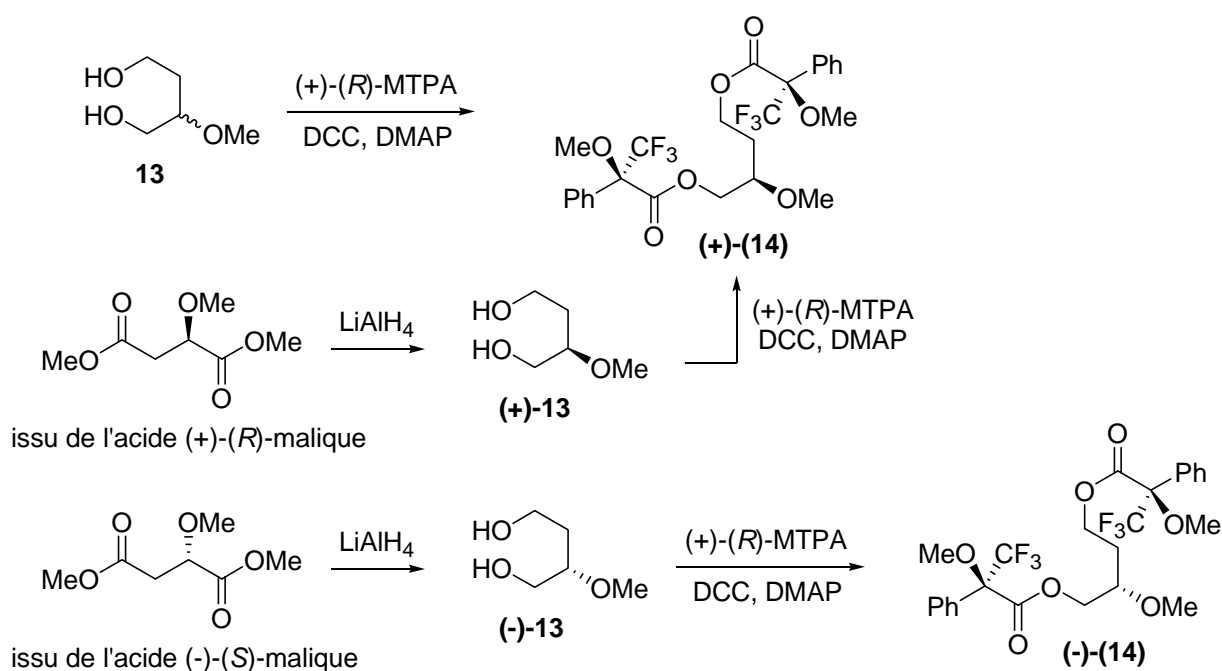


Figure 7 : Attribution de la stéréochimie absolue du centre C3 des ansamycines triéniques

I.1.4 Propriétés biologiques des triénomycines 3

De nombreuses études sur les triénomycines (**3**) ont permis de mettre en évidence que ces molécules possèdent des propriétés antibactériennes et antitumorales.

L'activité antimicrobienne des triénomycines A-C (**3a-c**) a été déterminée par la méthode du disque de papier. Cette méthode consiste en le dépôt de l'antibiotique sur un disque de papier, qui peut alors produire une zone inhibitrice de diamètre variable. Les

triénomycines A-C (**3a-c**) ont donc été testées contre un grand nombre de microorganismes tels que : *Bacillus subtilis* PCI 219, *B. cereus* IFO 3001, *Micrococcus luteus* ATCC 9341, *Staphylococcus aureus* FDA 209P, *Salmonella typhimurium* KB 20, *Shigella flexneri* E 20, *S. sonnei* E 33, *Escherichia coli* NIHJ, *Klebsiella pneumoniae* PCI 602, *Enterobacter aerogenes* IAM 1183, *Proteus vulgaris* IFO 3167, *Candida albicans* KF 1, *Saccharomyces sake* KF 26, *Schizosaccharomyces pombe* IAM 4863, *Rhizopus javanicus* IAM 6241, *Aspergillus niger* ATCC 6275, *Alternaria kikuchiana* KF 185, *Mucor racemosus* IFO 5403 et enfin *Piricularia oryzae* KF 180.^{8b,16} Les triénomycines A, B et C (**3a-c**) testées ne démontrèrent ainsi aucune activité antimicrobienne à une concentration de 1,000 µg/ml excepté une faible activité pour *Piricularia oryzae* KF 180. La zone inhibitrice était de 20, 15 et 12 mm respectivement pour les triénomycines A (**3a**), B (**3b**) et C (**3c**). La triénomycine A (**3a**) s'avéra également être inactive vis-à-vis des bactéries Gram-positives, Gram-négatives, des fongicides et des levures.

Cependant, ces antibiotiques démontrèrent une forte activité cytotoxique. Celle des triénomycines A, B et C (**3a-c**) fut étudiée en exposant les antibiotiques à deux types de souches tumorales humaines *in vitro*. Après trois jours d'exposition, la croissance des cellules HeLa S₃ et des cellules hépatiques humaines PLC a été inhibée à des concentrations IC₅₀ respectives de 0,005 et 0,01µg/ml pour la (+)-triénomycine A (**3a**), activité 20 à 40 fois supérieure à celle des triénomycines B et C (**3b-c**). La triénomycine A (**3a**), le plus puissant de ces antibiotiques, montra également une activité contre la lignée de cellules L-5178Y de la leucémie murine.¹⁷

I.1.5 Relations structure-activité des triénomycines

Quelques dérivés de la triénomycine A (**3a**) ont été synthétisés et testés au niveau de leur activité cytotoxique afin de connaître les fonctions indispensables à une bonne activité antibiotique.^{16b}

Tout d'abord, le composé hexahydrogéné **15** a été obtenu par réduction catalytique de la triénomycine A (**3a**). Divers autres produits ont également été synthétisés par acétylation

¹⁶ (a) Umezawa, I.; Funayama, S.; Okada, K.; Iwasaki, K.; Satoh, J.; Masuda, K.; Komiyama, K. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 699.

(b) Funayama, S.; Anraku, Y.; Mita, A.; Yang, Z.-B.; Shibata, K.; Komiyama, K.; Umezawa, I.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1223.

¹⁷ (a) Hiramoto, S.; Sugita, M.; Ando, C.; Sasaki, T.; Furihata, K.; Seto, H.; Otake, N. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1103.

(b) Komiyama, K.; Hirokawa, Y.; Yamaguchi, H.; Funayama, S.; Masuda, K.; Anraku, Y.; Umezawa, I.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1768.

et/ou méthylation. Ainsi, le traitement de la triénomycine A par Ac₂O/pyridine donne le dérivé diacétylé **16**, alors que le composé monométhylé **17** est obtenu par traitement de (**3a**) par du diazométhane. Enfin, le dérivé 22-*O*-méthylé et 13-*O*-acétylé **18** est préparé par acétylation du produit **17** (Figure 8).

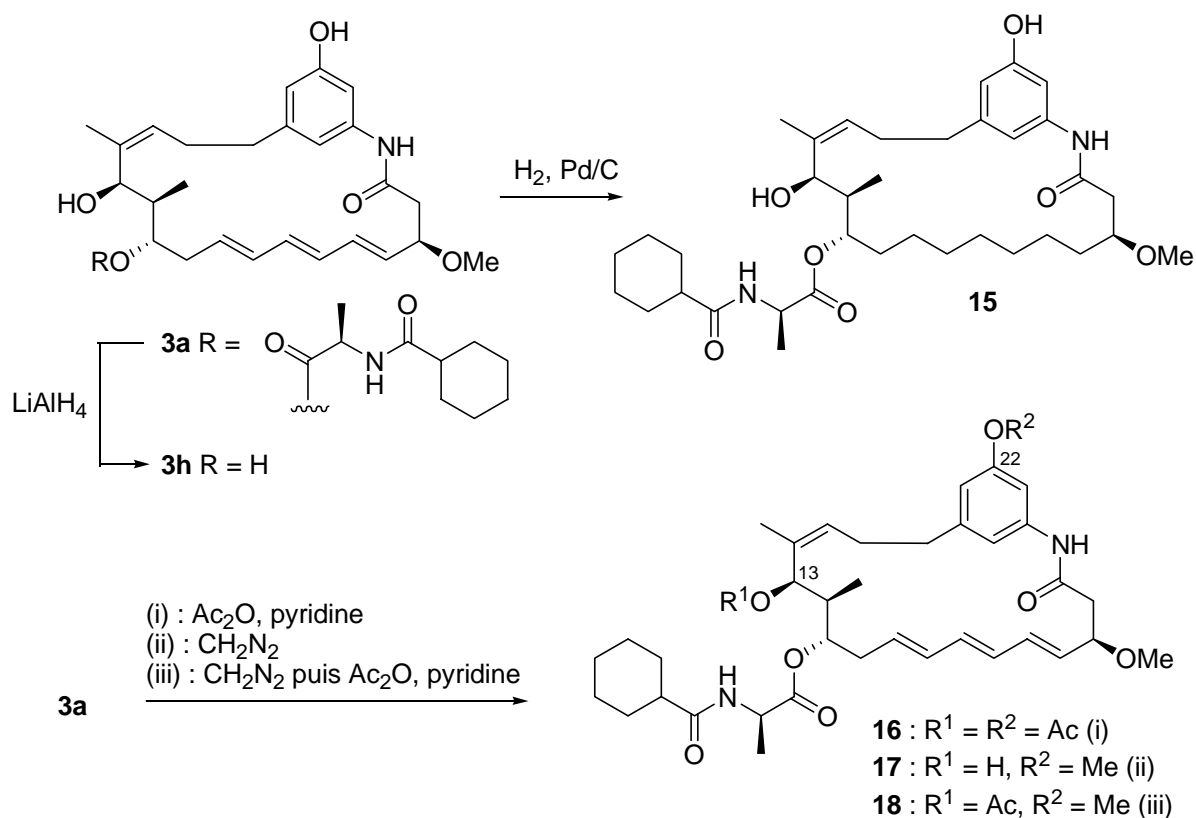


Figure 8 : Synthèse d'analogues des triénomycines **3**

Les activités cytotoxiques des (+)-triénomycines A, B et C (**3a-c**), du (+)-triénomycinol (**3h**) ainsi que celles des produits **15** à **18** sont comparées au niveau de leur activité contre les cellules HeLa S₃ (Tableau 1).

Tableau 1 : Activité cytotoxique IC₅₀ de quelques triénomycines et de leurs analogues contre les cellules HeLa S₃.

Composé	HeLa S ₃ (µg/ml)
3a	0,005
3b	0,2
3c	0,1
15	25,0
16	25,0
17	0,005
18	5,0
3h	125,0

Ainsi, hormis le C22-monométhyléther **17** qui démontra une activité comparable à la triénomycine A (**3a**), tous les autres composés synthétisés démontrèrent une activité cytotoxique plus faible que (**3a**). Nous pouvons noter que le (+)-triénomycinol (**3h**), ne possédant pas de chaîne exocyclique sur le C11, voit son activité réduite d'un facteur de 25000 par rapport à (**3a**). Le dérivé hexahydrogéné **15** a quant à lui une activité réduite d'un facteur de 5000. Enfin, les composés **16** et **18**, ayant le C13 protégé par un groupement acétyle, démontrèrent également une activité 1000 à 5000 fois inférieure à celle de (**3a**).

Omura et son équipe conclurent de cette étude que la présence d'un triène (*E,E,E*), du groupement hydroxyle en C13 libre et d'un groupement acyle sur le C11 demeure essentielle pour avoir une bonne activité cytotoxique.

I.2 : Approches synthétiques vers les ansamycines à motif triénique

Les propriétés biologiques intéressantes ainsi que la structure complexe des ansamycines à motif triénique ont suscité l'intérêt des chimistes organiciens de synthèse pour cette sous-famille de composés.

Nous présenterons ci-dessous de façon chronologique les synthèses partielles et totales décrites dans la littérature, en insistant tout particulièrement sur les étapes qui permettent l'obtention des motifs structuraux caractéristiques, à savoir :

- le motif 2-méthyl-1,3-diol correspondant à la stéréotriade C11-C12-C13,
- la partie triénique (*E,E,E*),
- l'alcène de stéréochimie *Z* trisubstitué,
- le centre asymétrique C3 ainsi que la liaison peptidique.

Nous comparerons enfin les différentes synthèses en terme de stratégie et d'efficacité.

I.2.1 Les travaux pionniers de J. S. Yadav (1993)

Les premières études vers la synthèse totale des ansamycines triéniques ont été effectuées par le groupe de *Yadav*, qui s'intéressa dans un premier temps à la synthèse du fragment C9-C14 commun à toutes les molécules de la sous-famille. Il s'intéressa plus particulièrement à reproduire le cétoaldéhyde (+)-**6a**, obtenu lors de la dégradation chimique de la triénomycine A (**3a**) évoquée précédemment.¹⁸

¹⁸ Yadav, J. S.; Praveen Kumar, T. K.; Maniyan, P. P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2965.

Après alkylation de l'alcool propargylique **19** par du bromure de prényle **20**, l'alcyne **21** est soumis à une réduction par du LiAlH_4 . La double liaison ainsi obtenue est soumise à une époxydation asymétrique de Sharpless¹⁹ pour conduire au 2,3-époxyalcool **22**. Ce dernier subit une ouverture réductive régiosélective par du Cp_2TiCl_2 ,²⁰ puis l'alcool obtenu est converti en son bromoacétal correspondant **23** par utilisation d'éthylvinyléther et de NBS. La cyclisation radicalaire, suivie par l'oxydation de l'étherlactol par le réactif de Jones et de l'introduction stéréosélective du groupement hydroxyle par oxydation au MoOPH conduit à la lactone **24**.²¹ La lactone est ensuite ouverte par attaque de l'anion lithié de la méthylphénylsulfone, puis le 1,3-diol *anti* ainsi généré est protégé par un groupement acétonide. Enfin, après élimination réductrice de la sulfone présente sur le composé **25**, le cétoaldéhyde (+)-**6** est obtenu après une dernière étape d'ozonolyse de l'alcène trisubstitué (Figure 9).

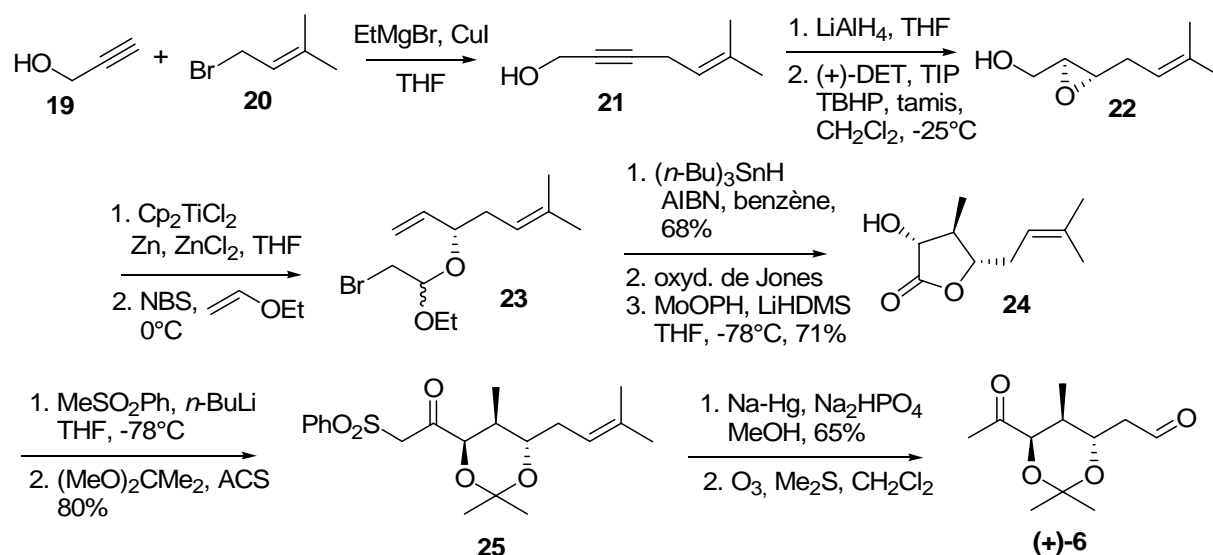


Figure 9 : Synthèse du cétoaldéhyde (+)-**6a** par Yadav

Yadav a publié la même année une stratégie alternative vers la synthèse stéréosélective du fragment C9-C16.²² Dans cette publication, il s'intéressa à la synthèse d'un fragment plus avancé comprenant à la fois la stéréotriade C11-C12-C13 ainsi que l'alcène *Z* trisubstitué.

La synthèse de ce fragment débute par une monoprotection du 1,5-pentanediol **26**, et une oxydation de l'autre fonction alcool suivie d'une réaction de Wittig. L'ester **27** est ensuite

¹⁹ (a) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.

(b) Martin, V. S.; Woodward, S. C.; Katsuki, T.; Yamada, Y.; Ikeda, M.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6237.

²⁰ Yadav, J. S.; Shekaram, T.; Gadgil, V. R. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1990**, 843.

²¹ (a) Vedejs, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5944.

(b) Vedejs, E.; Engler, D. A.; Elschow, J. E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 188.

²² Yadav, J. S.; Praveen Kumar, T. K.; Maniyan, P. P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2969.

réduit, l'oléfine est soumise à une époxydation asymétrique de Sharpless puis l'alcool est réoxydé pour conduire à l'époxyaldéhyde **28**. Après une nouvelle réaction de Wittig, l'époxyester résultant est méthylié stéréosélectivement par addition inverse de ce produit sur un mélange de triméthylaluminium et d'eau.²³ Une séquence identique à la précédente, en l'occurrence réduction de l'ester **29** et époxydation asymétrique avec le diéthyltartrate non naturel, conduit à l'époxyalcool **30**. Ce dernier subit une ouverture réductive régiosélective par du Cp_2TiCl_2 ,²⁰ puis après la protection de la fonction diol, l'oléfine terminale est époxydée par du *m*-CPBA. Une séquence réduction, oxydation de Swern transforme le composé **31** en cétone **32**. Une réaction de Reformatsky du bromoacétate d'éthyle sur la cétone **32** en présence de zinc conduit à l'hydroxyester **33**. Enfin, une dernière hydrolyse basique de la fonction ester puis un traitement acide déprotégeant l'acétonide résulte en la formation du fragment C9-C16 attendu **34** (Figure 10).

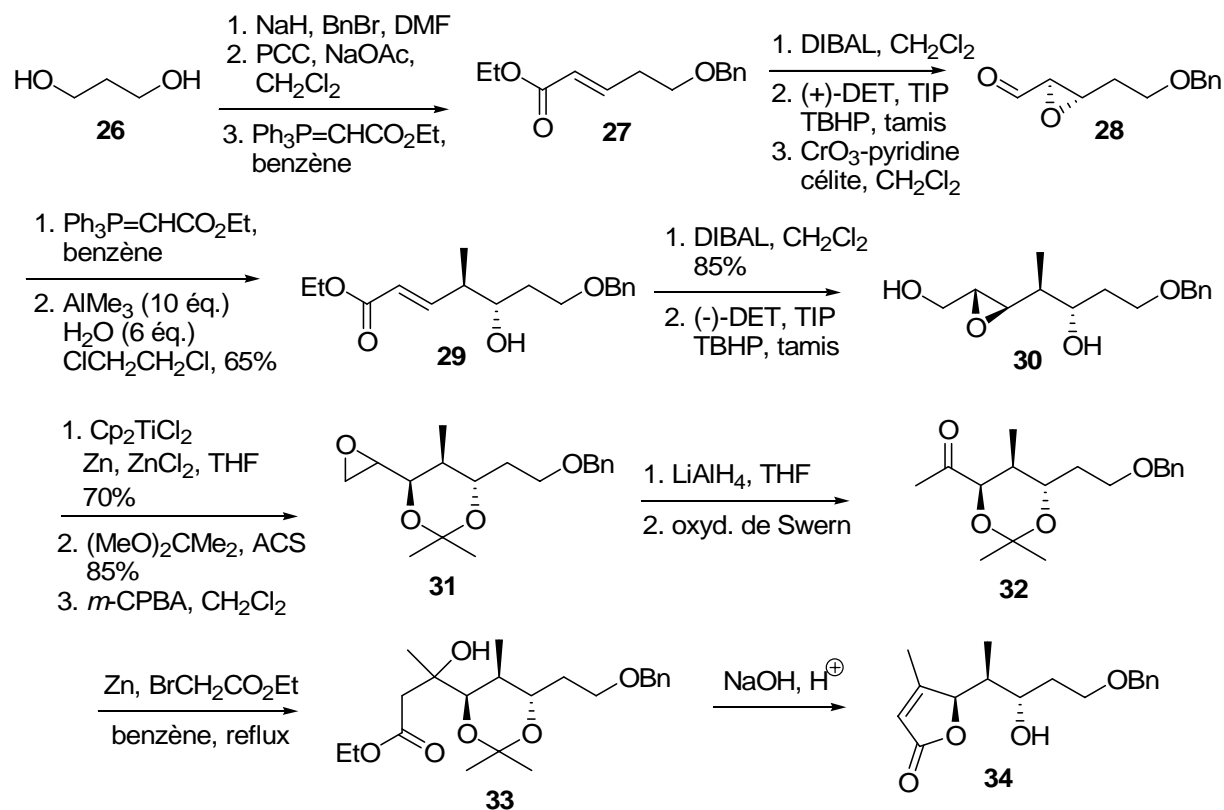


Figure 10 : Synthèse du fragment C9-C16 des ansamycines triéniques par Yadav

²³ (a) Miyashita, M.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6483.

(b) Miyashita, M.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A.; Kawamine, K.; Yoshihara, K.; Irie, H. *Chem. Lett.* **1992**, 1101.

I.2.2 Travaux de A. Fürstner (1993)

Tout comme *Yadav* précédemment, *Fürstner* choisit de synthétiser un équivalent synthétique de l'aldéhyde **(+)-6a**, produit de dégradation de la triénomycine A (**3a**) possédant le motif 2-méthyl-1,3-diol des ansamycines triéniques.²⁴ Cet équivalent synthétique, le thioéther vinylique **35**, a été synthétisé en utilisant une technique couramment utilisée par les chimistes de synthèse pour introduire des centres asymétriques dans une molécule cible : l'utilisation d'un "pool chiral" naturel, à savoir un dérivé de carbohydrate naturel, le composé **36**. Il lui fallait encore résoudre deux problèmes : tout d'abord ouvrir le carbohydrate en s'assurant qu'il possède une information chirale la plus proche possible de la cible, puis choisir des groupements protecteurs appropriés en vue de la synthèse totale (*Figure 11*).

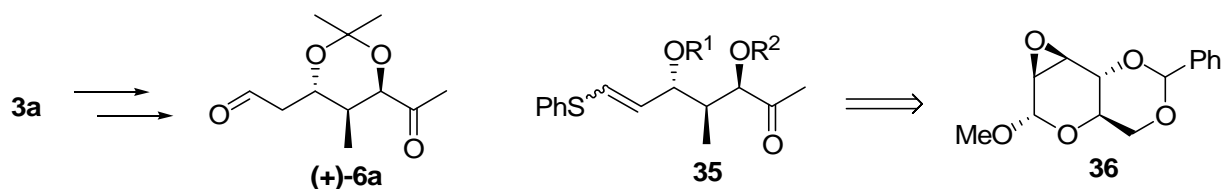
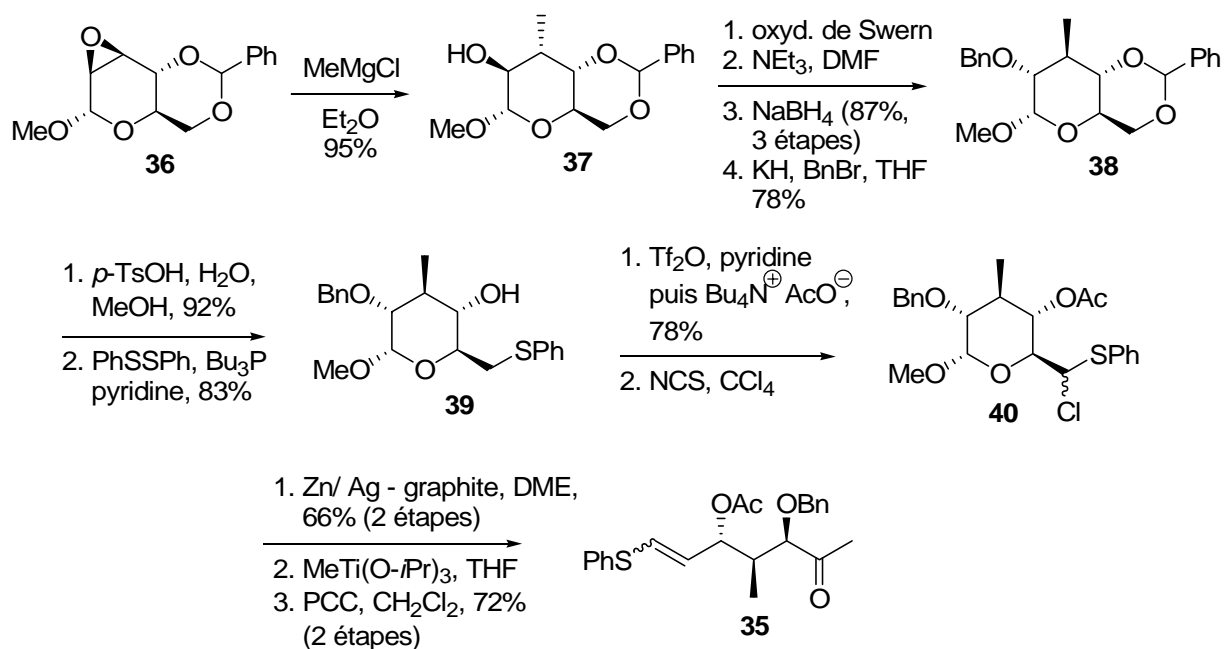


Figure 11 : Stratégie de Fürstner

Le 2,3-anhydro-4,6-*O*-benzylidène- α -*D*-mannopyranoside **36** subit une ouverture régiosélective *trans*-diaxiale de l'époxyde. Le chlorure de méthylmagnésium donna les meilleurs résultats parmi les divers grignards, cuprates et lithiens testés.²⁵ La configuration des deux centres asymétriques de l'alcool **37** est inversée suivant la séquence : oxydation de Swern, équilibrage du groupe méthyl vicinal vers une orientation équatoriale thermodynamiquement favorisée et réduction stéréosélective de la cétone bicyclique de conformation rigide (*Figure 12*).

²⁴ Fürstner, A.; Baumgartner, J. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8541.

²⁵ Pougny, J. R.; Sinay, P. *J. Chem. Res. (M)* **1982**, 186.

Figure 12 : Schéma de synthèse vers le composé **35**

Suite à la protection de l'alcool, le composé **38** est traité par un mélange de $(\text{PhS})_2 / \text{Bu}_3\text{P}$ après déprotection du groupement benzylidène acétal, pour donner le 6-phénylthioéther **39**. L'introduction d'un groupement acyle par substitution nucléophile d'un triflate puis l'halogénéation conduit au 6-chloropyranoside **40**. Une réaction de Vasella²⁶ permet l'ouverture du cycle et une dernière méthylation régiosélective de l'aldéhyde formé, suivie d'une oxydation, fournit la méthylcétone **35** en 12 étapes avec un rendement global de 18% (Figure 12).

1.2.3 Synthèse totale des triénomycines A et F par A. B. Smith III (1995)

La première synthèse totale des triénomycines A et F (**3a** et **3f**) a été publiée par l'équipe de A. B. Smith III en 1995.²⁷ Sa stratégie de synthèse repose essentiellement sur des disconnections basées sur les synthons obtenus lors de la dégradation chimique de la triénomycine A **3a** lors de l'assignation de sa configuration absolue, à savoir entre autres le cétoaldéhyde (+)-**6a** et la lactone énantiopure **7** (cf. paragraphe I.1.3).

La synthèse du cétoaldéhyde (+)-**6a** débute par une aldolisation d'Evans²⁸ du composé **41** sur la méthacroléine générant un seul diastéréomère. Une protection de la fonction alcool

²⁶ (a) Bernet, B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 1990.

(b) Bernet, B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2400.

(c) Bernet, B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1328.

²⁷ (a) Smith, A. B., III; Barbosa, J.; Wong, W.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10777.

(b) Smith, A. B., III; Barbosa, J.; Wong, W.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8316.

²⁸ Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.

par un groupement silylé et une hydrolyse permettent de récupérer l'auxiliaire de chiralité, l'oxazolidinone chirale, ainsi que l'acide **42**. L'aldéhyde **43** est ensuite obtenu en deux étapes par transformation en amide de Weinreb puis réduction au DIBAL. L'introduction du troisième centre asymétrique a été rendue possible *via* une allylboration de Brown²⁹, avec un rapport diastéréomérique de 9/1. Une fois le groupement silylé déprotégé sur l'alcool allylique **44** et la fonction 1,3-diol ainsi obtenue protégée par un groupement acétonide, une dernière étape d'ozonolyse des deux fonctions alcènes conduit au cétoaldéhyde (+)-**6a** convoité (Figure 13).

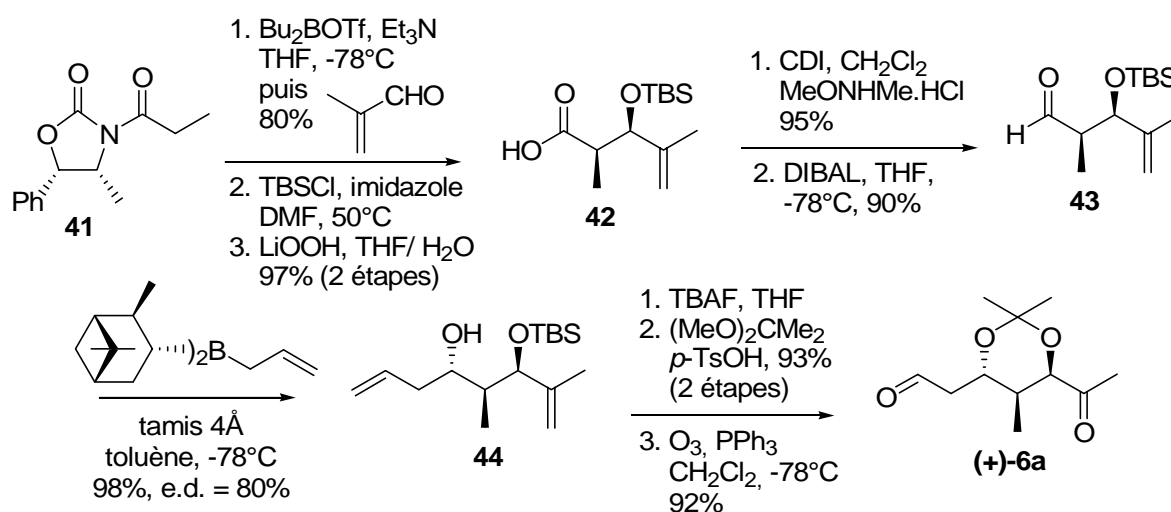


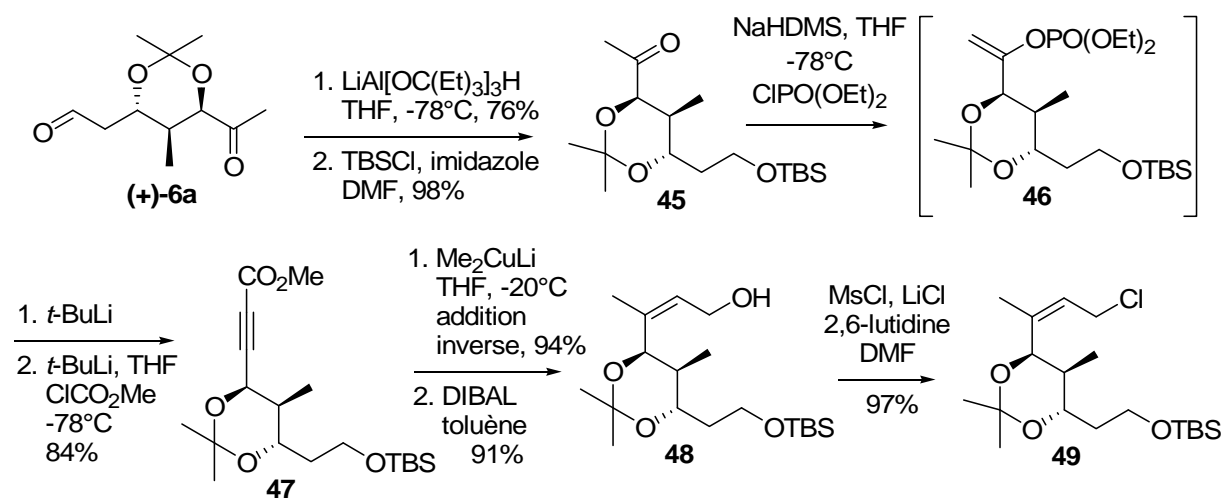
Figure 13 : Synthèse de l'aldéhyde (+)-**6a** par A. B. Smith III

La fonction aldéhyde du cétoaldéhyde (+)-**6a** est alors réduite chimiosélectivement par utilisation de *tris*-[(3-éthyl-3-pentyl)oxy]aluminium dans le THF à -78°C. L'alcool primaire ainsi obtenu est ensuite protégé en éther silylé. La transformation de la méthylcétone **45** en son énol phosphaté correspondant **46**, non isolé, par une procédure développée par Negishi,³⁰ puis une élimination à l'aide de *t*-BuLi conduit à l'alcyne vrai correspondant. Celui-ci est facilement transformé en ester acétylénique **47**, qui subit l'addition d'un organocuprate pour obtenir un énoate *Z*, stéréochimie confirmée par des expériences RMN de type NOESY. Il faut aussi noter que la régio- ainsi que la stéréosélectivité *Z/E* de la réaction dépend énormément du solvant utilisé et de l'ordre d'addition des réactifs. Une réduction de l'ester et une transformation de l'alcool obtenu **48** en un électrophile de choix pour un couplage ultérieur conduit au chlorure allylique **49** (Figure 14).

²⁹ Brown, H. C.; Bhat, K. S.; Randad, R. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 320.

³⁰ (a) Negishi, E.; King, A. O.; Klima, W. L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2526.

(b) Negishi, E.; King, A. O.; Tour, J. M. *Org. Synth.* **1986**, *64*, 44.

Figure 14 : Synthèse du chlorure **49**

Après couplage de la γ -lactone **7**, obtenue en quatre étapes à partir de l'acide *D*-malique,³¹ avec l'aniline **50** *via* le protocole de Weinreb³² et protection de l'alcool, la sulfone **51** est couplée avec l'iodure **52**, électrophile plus réactif, pour conduire au "fragment nord" **53** des triénomycines (Figure 15).

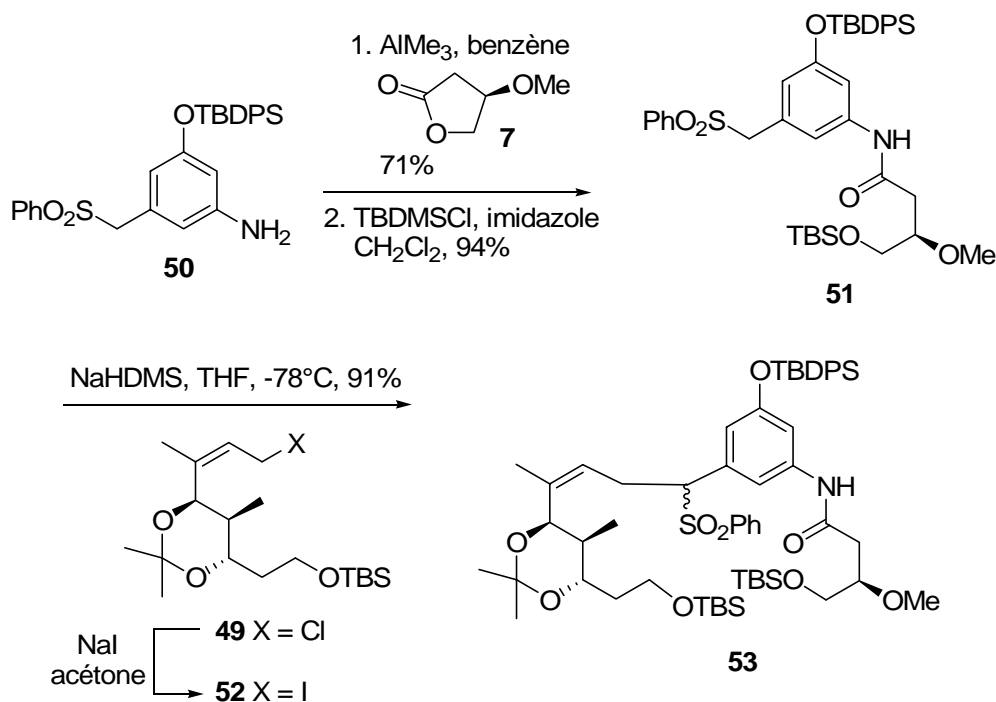


Figure 15 : Synthèse du "fragment nord"

³¹ (a) Saito, S.; Hasegawa, T.; Inaba, M.; Nishida, R.; Fujii, T.; Nomizu, S.; Moriwake, T. *Chem. Lett.* **1984**, 1389.

(b) Tanaka, A.; Yamashita, A. *Synthesis* **1987**, 570.

(c) Lardon, A.; Reichstein, T. *Helv. Chim. Acta* **1949**, 32, 2003.

³² (a) Basha, A.; Lipton, M. F.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 4171.

(b) Levin, J. I.; Turos, E.; Weinreb, S. M. *Synth. Commun.* **1982**, 12, 989.

(c) Lipton, M. F.; Basha, A.; Weinreb, S. M. *Org. Synth.* **1979**, 59, 49.

Une désulfonylation, une protection de l'amide par un réactif de choix, le (2,2,2)-trichloroéthoxyméthyl, une déprotection de tous les groupements silylés et enfin une oxydation des deux alcools primaires fournit le bisaldéhyde **54**. La macrocyclisation a été réalisée grâce à une réaction de *bis*-Wittig entre le bisaldéhyde **54** et le composé **55** avec un faible rendement de 21% pour conduire au triène (*E,E,E*). Un mélange correspondant aux autres isomères a été isolé avec un rendement de 34%, mais tous les essais d'isomérisation thermique ou photochimique vers le triène (*E,E,E*) ont échoué. Une dernière protection du phénol suivie par une déprotection de l'amide conduit au macrolactame **56**, qui est transformé en cinq étapes en triénomycine A (**3a**) ou F (**3f**) (Figure 16).^{14b}

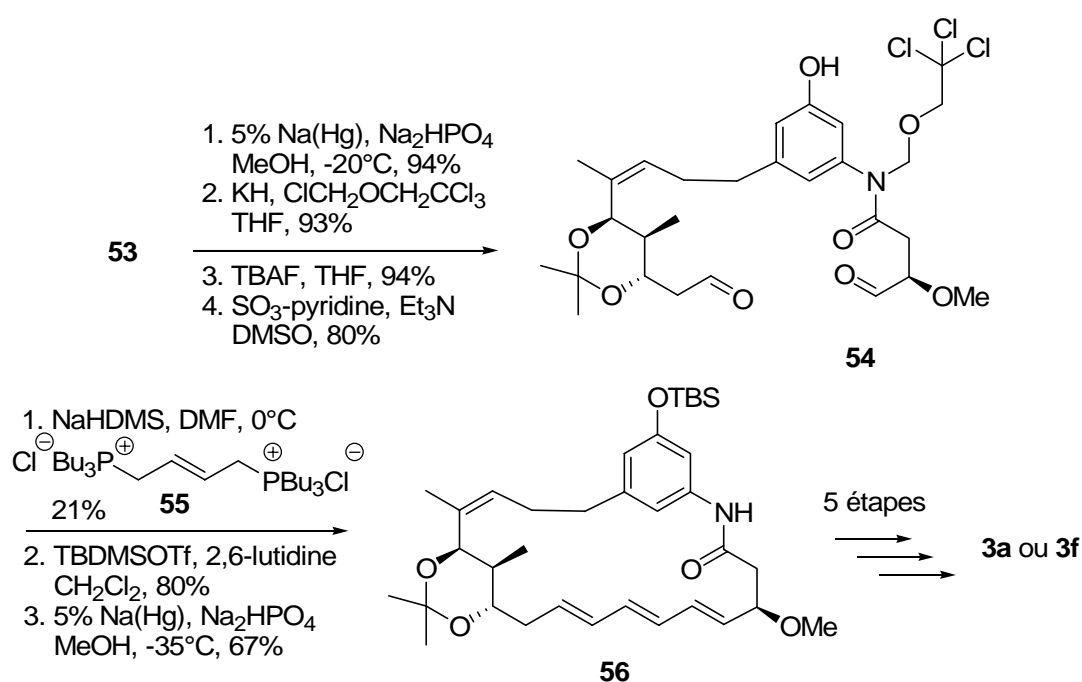


Figure 16 : Synthèse totale des triénomycines A (**3a**) et F (**3f**)

I.2.4 Synthèse totale de la mycotriénine I par J. S. Panek (1997)

La deuxième synthèse totale d'une ansamycine à motif triénique, la (+)-mycotriénine I (**1a**) a été publiée deux ans plus tard, en 1997, par le groupe de Panek.³³ Sa stratégie de synthèse est basée sur les mêmes disconnexions que celle développée par A. B. Smith III, avec pour étapes clés :

- une crotylation asymétrique établissant les centres C12 et C13,
- une macrolactonisation par une réaction de type *bis*-Stille.

³³ (a) Panek, J. S.; Masse, C. E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8290.

(b) Masse, C. E.; Yang, M.; Solomon, J.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4123.

La synthèse débute par la crotylation asymétrique entre l' α -cétodibenzylacétal **57** et le réactif silylé énantio pur **58** pour établir les deux centres asymétriques C12 et C13 avec un rapport *syn/anti* supérieur à 30 pour 1. *Panek* propose un état de transition antipériplanaire correspondant à la première addition de l'allylsilane sur l'aldéhyde protégé. Celui-ci est en accord avec la stéréochimie *syn* obtenue. Une homologation de deux carbones de la cétone **59** par traitement avec l'énolate de l'acétate de benzyle, suivie d'une protection de l'alcool tertiaire résultant et d'une ozonolyse de l'oléfine, donne l'aldéhyde **60** (Figure 17).

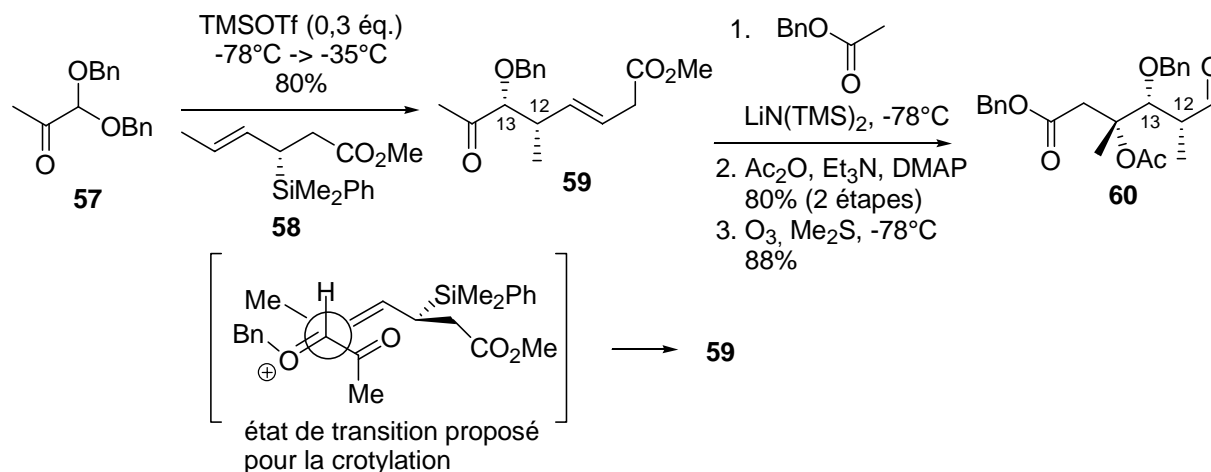


Figure 17 : Synthèse de l'aldéhyde **60**

L'introduction du centre asymétrique C11 est réalisée par chélate contrôle lors de l'addition de l'allylsilane sur l'aldéhyde **60** avec un excellent rapport diastéromérique. L'alcool protégé, une étape d'ozonolyse permet d'obtenir l'aldéhyde, conservé sous sa forme masquée de diméthylacétal **61**. La relation 1,3-*anti* résulte de l'addition nucléophile de l'allylsilane sur un état de transition où le titane chélate à la fois l'aldéhyde et le groupement benzyloxy en C13. La déprotection des groupements benzyles et la cyclisation simultanée de l'hydroxyacide engendré conduit, après élimination du groupement acétoxy tertiaire, à la lactone α,β -insaturée **62**. Celle-ci est ouverte par réduction au LiAlH_4 et les deux groupements hydroxyles sont protégés par des groupements silylés. L'alcool primaire est sélectivement déprotégé et converti en dérivé iodé **63** (Figure 18).

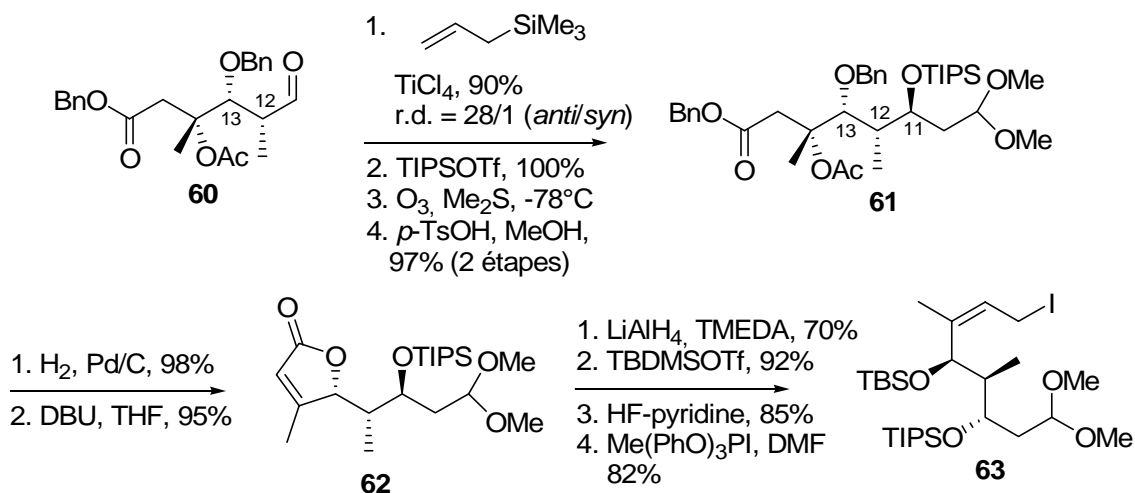


Figure 18 : Synthèse du fragment C9-C16

La construction de la partie aromatique commence par la réduction de la fonction aldéhyde du 2,5-diméthoxy-3-nitrobenzaldéhyde **64** par le borane. Après conversion en bromure benzylique puis remplacement par le benzènesulfinate de sodium, le groupement nitro est réduit en l'aniline **65**. L'aniline **65** est couplée comme dans la synthèse précédente avec la lactone énantiopure **7** via le protocole de Weinreb³², puis l'alcool est protégé pour conduire au fragment **66** (Figure 19).

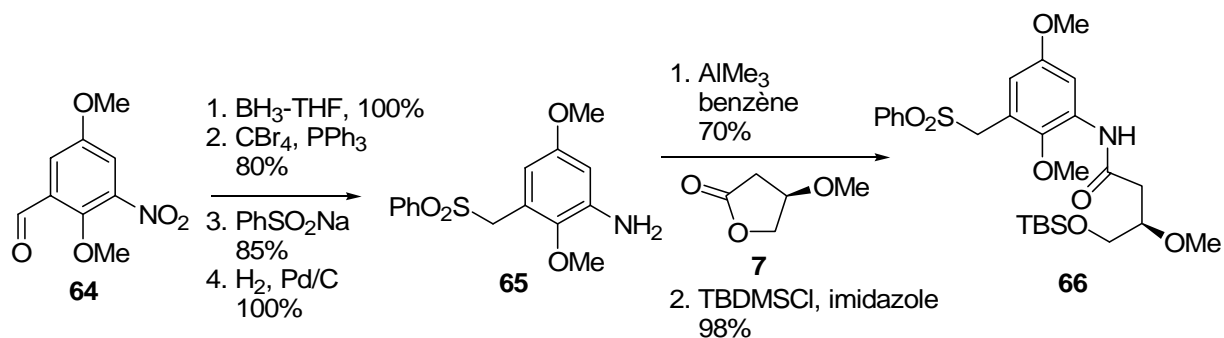


Figure 19 : Synthèse de la partie aromatique des mycotriènes 1

Par couplage de la sulfone **66** avec l'iodure **63** puis désulfinylation, l'intermédiaire **67** est obtenu. Une déprotection sélective de l'alcool primaire et son oxydation donne un hémiaminal. Après déprotection du diméthylacétal, le protocole de Takai³⁴ permet l'homologation d'un carbone au niveau des deux fonctions aldéhydes pour conduire au *bis*-iodure **68**. Le rapport diastéréomérique (*E,E*)/autres diastéréomères est supérieur à 10 pour 1. L'insertion des deux atomes de carbone manquants par une réaction de type *bis*-Stille tandem inter-intramoléculaire avec le *bis*-stannane **69**, l'oxydation du noyau aromatique et la déprotection des groupements silylés conclut la synthèse du mycotriénol I (**1h**) (Figure 20).

³⁴ Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408.

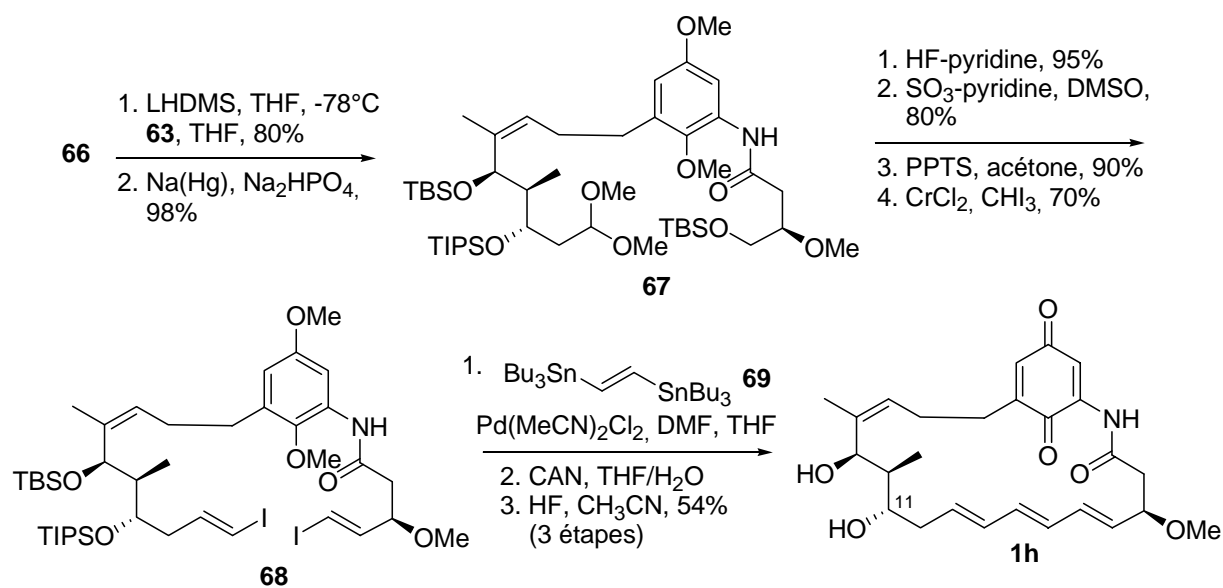


Figure 20 : Synthèse du mycotriénol I (1h)

Par déprotection sélective du groupement TIPS par rapport au groupement TBS après macrocyclisation, puis acylation de l'hydroxy porté par le C11 avec l'ester de la cyclohexylcarbonyl- δ -alanine, Panek réussit également à synthétiser la mycotriénine I (1a).

I.2.5 Synthèse du fragment C1-C14 par A. Kirschning (1999)

L'équipe de Kirschning s'intéressa en 1999 à la synthèse du fragment C1-C14 des ansamycines à motif triénique 1-4. Son idée était de construire toute la chaîne ansa aliphatique 70 des ansamycines triéniques afin de pouvoir introduire la partie aromatique vers la fin de la synthèse et avoir accès facilement aux différents membres de la sous-famille. En effet, dans les deux synthèses décrites précédemment, la partie aromatique est introduite avant la macrocyclisation effectuée au niveau de la partie triénique (*E,E,E*). Pour synthétiser le fragment C1-C14, Kirschning décida d'assembler l'aldéhyde 71 soit avec la sulfone 72, soit avec le phosphonate 73 et l'acétate de *t*-butyle (Figure 21).

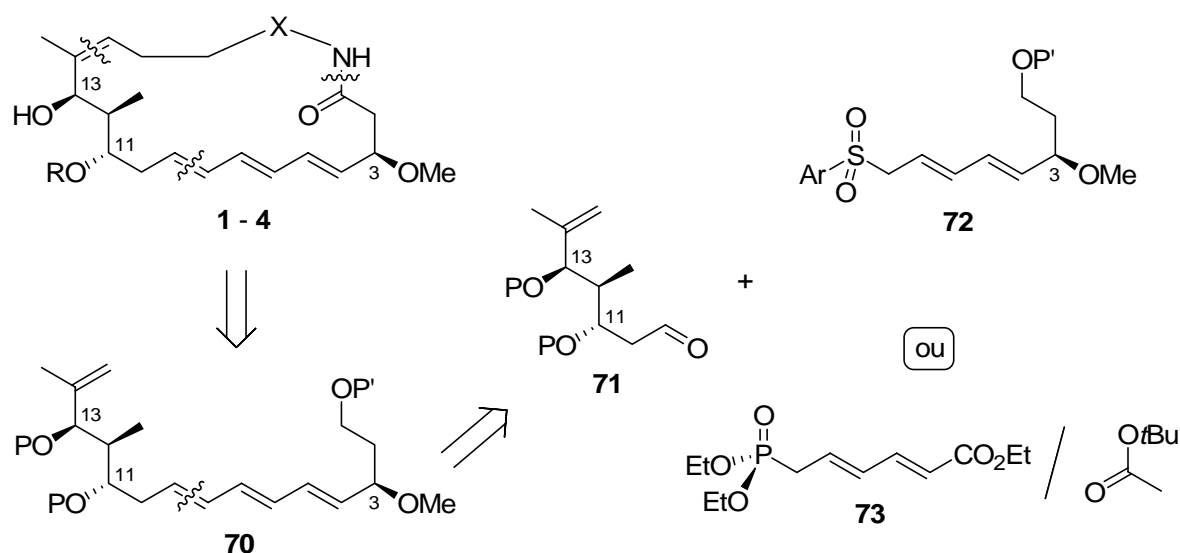


Figure 21 : Rétrosynthèse et disconnections décrites par A. Kirschning

Kirschning développa pour ce faire deux stratégies différentes afin d'accéder au synthon C1-C14.³⁵ Dans la première, le motif 2-méthyl-1,3-diol a été construit par une allylation asymétrique suivie d'une réduction 1,3-*anti* de Evans-Tishchenko³⁶, le polyène résultant dans cette stratégie d'une réaction de Julia.³⁷

La réduction de l'ester méthylique chiral **74** en aldéhyde puis l'allylation asymétrique avec le 1-triméthylsilyl-2-propène, contrôlée par une chélation de l'acide de Lewis, suivie de la protection de l'alcool donne un mélange de diastéréomères **75** dans un rapport de 7,5 / 1. Une séquence de cinq étapes : ozonolyse et réduction en alcool, protection par un groupement SEM, débenzylation, oxydation en aldéhyde et addition d'un organomagnésien vinylique permet d'obtenir l'alcool allylique **76** avec un faible excès diastéréomérique. Pour cette raison, après désilylation, l'alcool allylique est oxydé sélectivement par du DDQ pour aboutir à la β -hydroxycétone **77**. Par utilisation de la réaction de Tishchenko, la relation 1,3-*anti* a pu être obtenue sur le composé **78** avec protection sélective d'un alcool par un benzoate. L'excellente stéréosélectivité de cette réaction peut être expliquée par l'état de transition **79** où tous les substituants sont en position équatoriale. Le synthon **80** est finalement obtenu par une protection de l'alcool par un benzoate et une déprotection du groupement SEM (Figure 22).^{35a}

³⁵ (a) Schöning, K.-U.; Hayashi, R. K.; Powell, D. R.; Kirschning, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 817.

(b) Schöning, K.-U.; Wittenberg, R.; Kirschning, A. *Synlett* **1999**, 1624.

³⁶ Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447.

³⁷ (a) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 336.

(b) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Lorne, R.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 856.

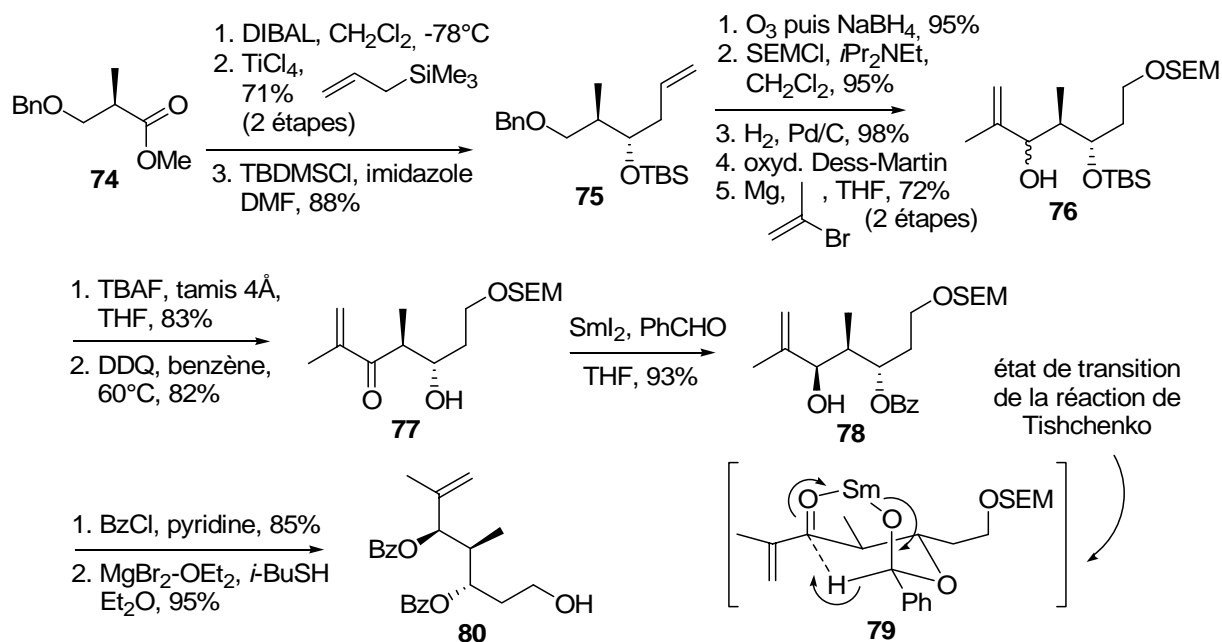


Figure 22 : Première méthode de synthèse du fragment C9-C14

La synthèse du fragment C1-C8 commence par la réduction régiosélective de l'ester en α de l'alcool du (*S*)-diméthylmalate **81**. Quelques étapes de protection / déprotection conduisent à l'alcool **82**, qui après oxydation, est engagé dans une réaction d'oléfination de Horner-Emmons pour obtenir le diène (*E,E*) **83**. Ce produit est converti en deux étapes en benzothiazole **84**, nécessaire pour une seconde oléfination dans les conditions de Julia³⁷ avec l'alcool **80**, devant être oxydé au préalable en aldéhyde (Figure 23).^{35a}

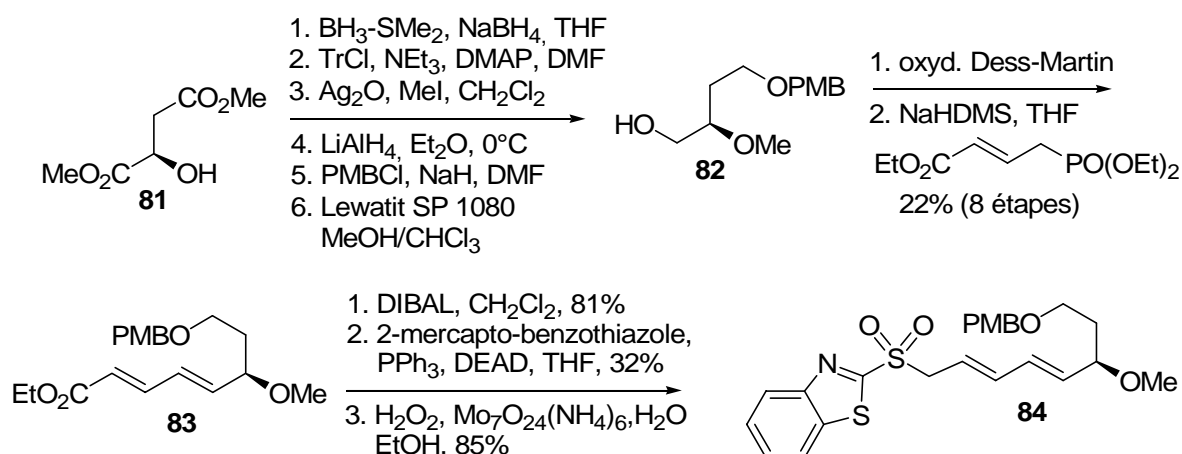


Figure 23 : Première méthode de synthèse du fragment C1-C8

Kirschning proposa la même année une seconde méthode de synthèse des deux fragments.^{35b} Tout comme *A. B. Smith III*, il obtint l'aldéhyde **43** par une première aldolisation d'Evans. Une seconde aldolisation du même type entre cet aldéhyde et la (4*S*)-3-(méthylthioacetyl)-4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-one **85** conduit au β -hydroxyamide **86**

avec un rapport diastéréomérique supérieur à 30 / 1. La protection de l'alcool secondaire, la suppression du groupement thiométhyl par du nickel de Raney et le remplacement de l'oxazolidinone par un benzyl mercaptame aboutissent au thioester **87**, finalement réduit en aldéhyde **88** (Figure 24).

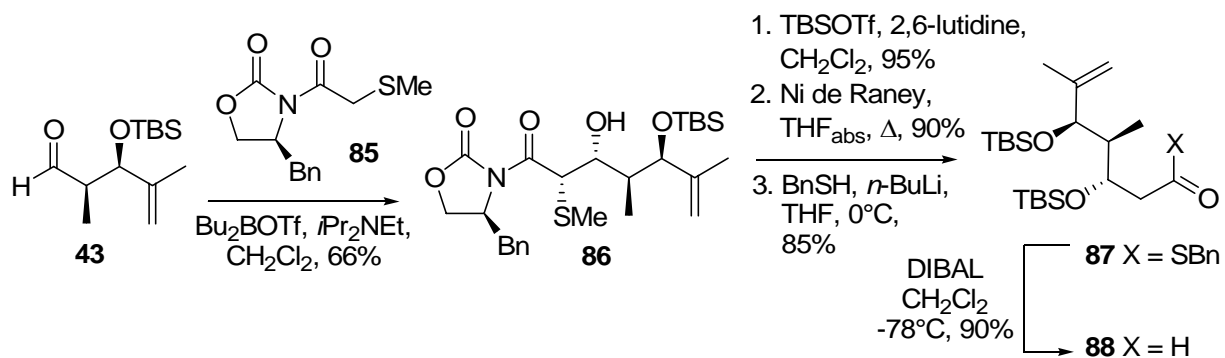


Figure 24 : Seconde méthode de synthèse du fragment C9-C14

La synthèse de la partie polyénique débute par la déprotection sélective d'une des fonctions diméthoxy du tétraméthoxybutène **89** en aldéhyde. Ce dernier est alors engagé dans une oléfination de Horner-Emmons pour conduire à l'ester **90**. Le second groupement acétal est à son tour hydrolysé en aldéhyde, réduit en alcool, bromé puis transformé en phosphate selon les conditions de Mickaelis-Arbuzov pour conduire au produit **91**. Ce phosphonate **91** est couplé selon une nouvelle réaction de Horner-Emmons avec le fragment C9-C14 **88**. Le triène **92** est obtenu avec une bonne sélectivité de 10 / 1 ((*E,E,E*) / autres diastéréomères). Après une séquence réduction / oxydation, l'aldéhyde est engagé dans une aldolisation asymétrique selon les conditions de Duthaler avec l'acétate de *t*-butyle en présence du ligand chiral **93**. Une méthylation de l'alcool complète finalement la synthèse du fragment C1-C14 **94** (Figure 25).

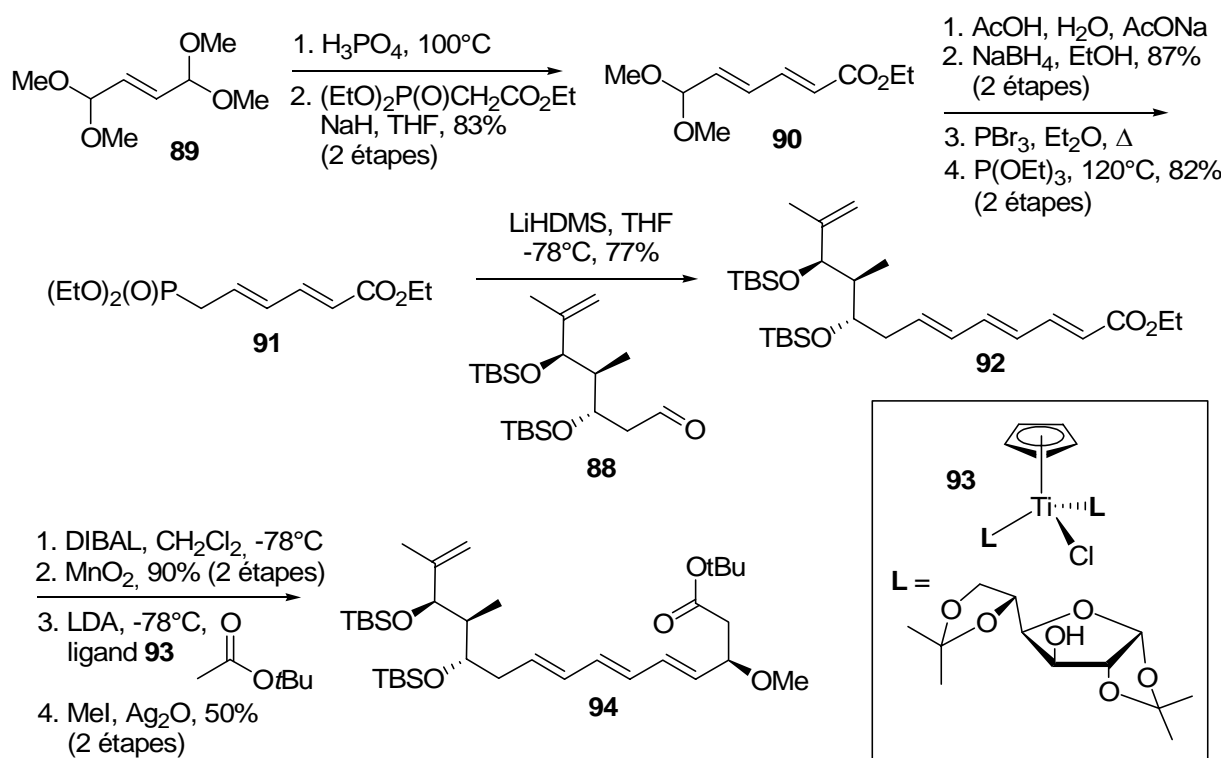


Figure 25 : Seconde synthèse du fragment CI-C14

I.2.6 Synthèse totale de la thiazinotriénomycine E par A. B. Smith III (1999)

A. B. Smith III acheva sa seconde synthèse totale d'une ansamycine triénique, à savoir la (+)-thiazinotriénomycine E **4a**, en construisant dans un premier temps la chaîne ansa aliphatique tout comme *Kirschning* précédemment, puis en introduisant aussi tard que possible la partie aromatique.³⁸ Une première tentative de macrocyclisation par couplage de Stille au niveau du triène (*E,E,E*) avait abouti à des produits de dégradation des oléfines ce qui l'avait obligé à revoir sa stratégie de synthèse. Les étapes clés de cette synthèse sont l'élaboration de la partie triénique par une oléfination de Julia-Kociński³⁹ et une macrolactamisation de Mukaiyama.⁴⁰

La protection de l'alcool **95**, obtenu en trois étapes⁴¹ à partir du 3-butèn-1-ol, et une ozonolyse conduit à l'aldéhyde **96**. L'addition de l'anion vinylique dérivé de l'iodure **97** et la déprotection du groupement TMS sont suivies par une oxydation sélective de l'alcool allylique. La réduction de la β -hydroxycétone **98** par le tétraméthylammonium

³⁸ (a) Smith, A. B., III; Wan, Z. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1491.

(b) Smith, A. B., III; Wan, Z. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3738.

³⁹ Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kociński, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, 26.

⁴⁰ Bald, E.; Saigo, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1975**, 1163.

⁴¹ Nicolaou, K. C.; Piscopio, A. D.; Bertinato, P.; Chakraborty, T.; Minowa, N.; Koide, K. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 318.

triacétoxyborohydrure d'Evans⁴² en diol 1,3-*anti*, sa protection en 1,3-acétonide et la déprotection sélective du groupement TBDPS primaire conclut la synthèse améliorée de l'alcool **48**. A. B. Smith III avait déjà obtenu ce composé lors de la synthèse totale des triénomycines A (**3a**) et F (**3f**) (cf. Figure 14). Une protection en présence de chlorure de pivaloyle suivie d'une déprotection classique au TBAF fournit l'alcool primaire **99**, qui est engagé dans une réaction de Mitsunobu avec le 1-phényl-1*H*-tétrazole-5-thiol. Finalement, l'oxydation du sulfure conclut la synthèse de la sulfone **100** (Figure 26).

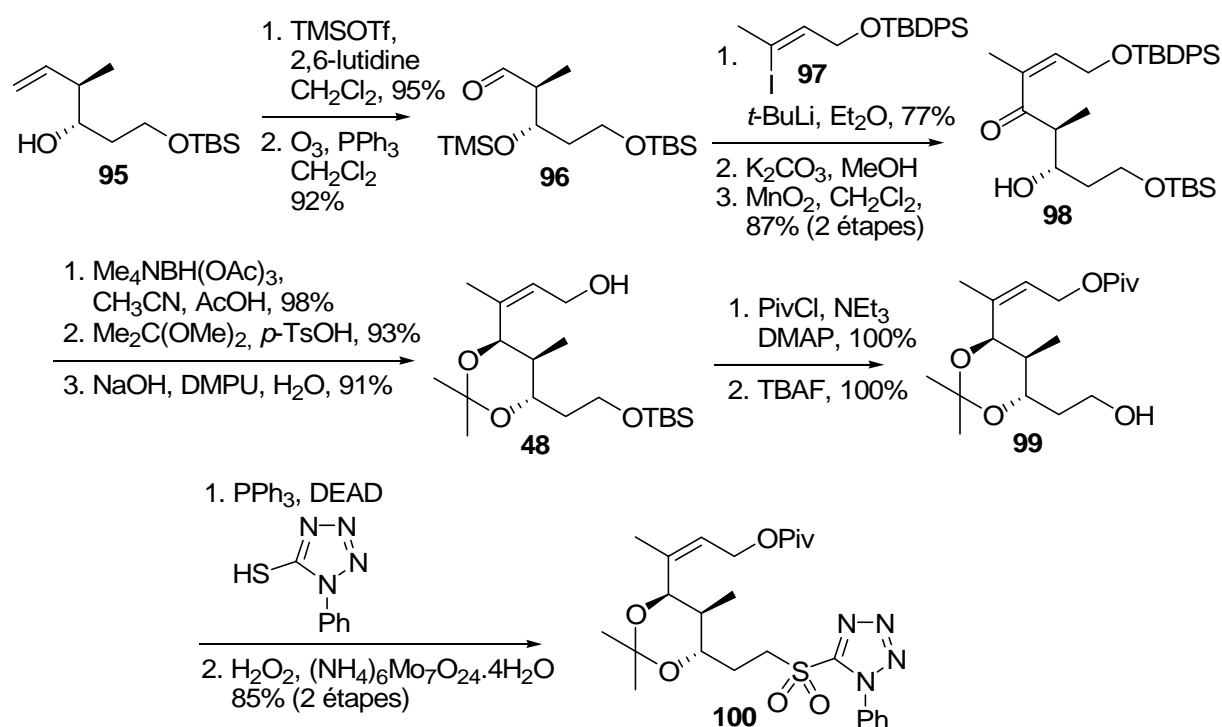


Figure 26 : Synthèse de la sulfone **100**

La construction de la chaîne ansa se poursuit par l'utilisation de l'alcool **101**,⁴³ en le convertissant en *trans*-vinylstannane **102** en trois étapes : une méthylation, une ozonolyse et une hydrostannylation avec de l'AIBN. L'isomère *cis*, présent en faible quantité (6%), est séparé par chromatographie. La protection de l'alcool primaire et le traitement par de l'iode conduit à l'iodure **103**. Celui-ci est engagé dans un couplage de Stille catalysé au palladium avec le stannane **104**, l'alcool obtenu étant ensuite oxydé en aldéhyde **105**. Enfin, une oléfination de Julia-Kociński³⁹ en présence de la sulfone **100** a conduit à un mélange (*E,E,E*) / (*Z,E,E*) de 10/1 avec un rendement de 85%. Une réduction du pivaloate et une chloration terminent la synthèse de la chaîne aliphatique **106** (Figure 27).

⁴² (a) Evans, D. A.; Chapman, K. T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5939.

(b) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560.

⁴³ Smith, A. B., III; Ott, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 13095.

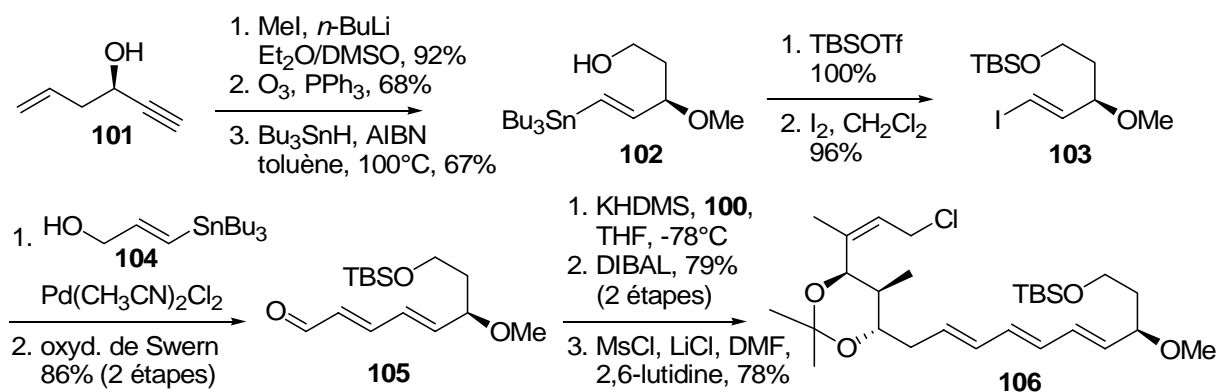


Figure 27 : Synthèse de la chaîne ansa aliphatique des thiazinotriénomycines 4

Le chlorure allylique **106** est ensuite converti en iodure **107**, puis directement additionné sur l'anion dérivé de la sulfone **108**, synthétisée en douze étapes à partir du 2-fluoro-6-méthoxybenzonnitrile. Après la coupure réductive de la sulfone, l'aniline est sélectivement libérée pour être directement reprotégée en Alloc-carbamate. La protection silylée sur le phénol est ensuite remplacée par un groupement MOM pour conduire au produit **109**. L'alcool primaire est déprotégé, oxydé en aldéhyde puis en acide carboxylique **110**. Le groupement Alloc est déprotégé par utilisation de palladium(0) pour donner l'acide précursseur de la macrocyclisation. Les conditions de Mukaiyama⁴⁰, iodure du 2-chloro-1-méthylpyridinium et triéthylamine, permettent la macrolactamisation et après déprotection de l'acétonide, le 1,3-diol **111** est obtenu. Il ne restait plus qu'à installer la chaîne exocyclique par acylation du carbone C11 et déprotéger le groupement MOM pour obtenir la thiazinotriénomycine E (**4a**) (Figure 28).

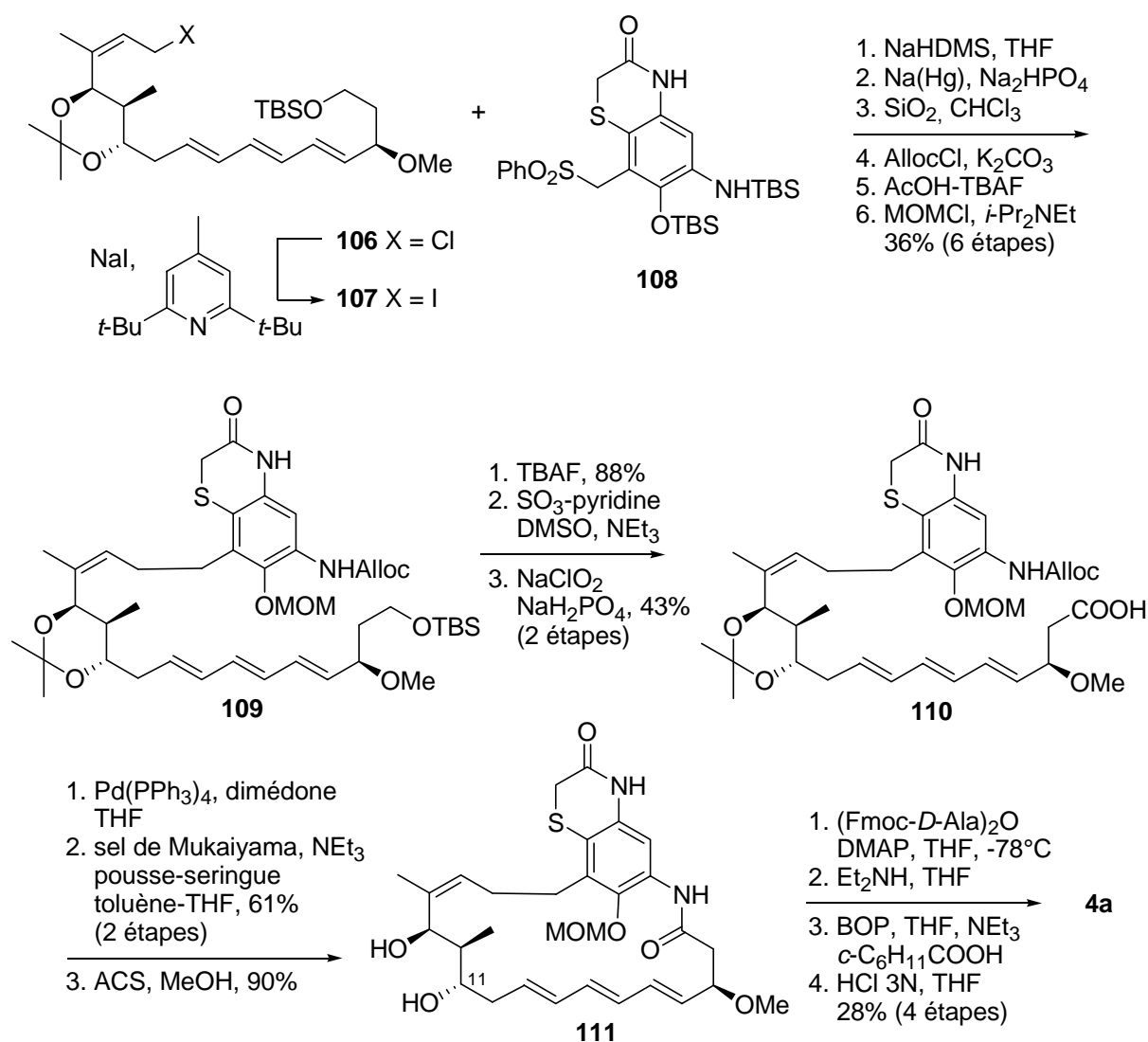


Figure 28 : Synthèse de la thiazinotriénomycine E (4a)

I.2.7 Synthèse du macrocycle des cytotriénines par J. S. Panek (2004)

La quatrième et dernière synthèse d'une ansamycine à motif triénique est l'œuvre du groupe de Panek, qui obtint en 2004 le noyau macrocyclique **112** des cytotriénines (**1g**) et (**2g**).⁴⁴ Elle est basée notamment sur une aldolisation diastéréosélective permettant la synthèse du motif 2-méthyl-1,3-diol, sur une amidation catalysée au cuivre pour construire l'aniline et enfin sur une réaction de métathèse pour la macrocyclisation (Figure 29).

⁴⁴ Evano, G.; Schaus, J. V.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 525.

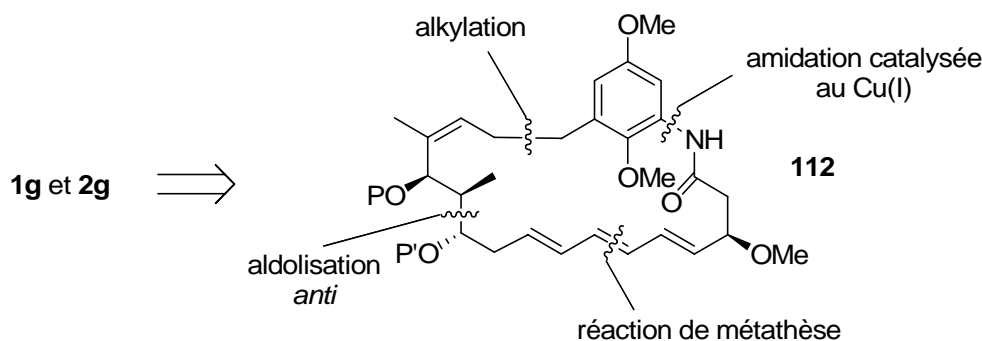


Figure 29 : Analyse rétrosynthétique du macrocyle **112** des cytrotriénines (**1g**) et (**2g**)

En ce qui concerne la synthèse du fragment C9-C16, l'aldolisation *anti* de l'énolate de bore du composé **113** avec le *t*-butyldiméthylsilyloxypropionaldéhyde, suivie de la protection de l'alcool formé et de la suppression de l'auxiliaire chiral par le chlorhydrate de la méthoxyméthylamine, donne l'amide de Weinreb **114**. L'amide, réduit au préalable en aldéhyde, est attaqué par le vinyllithien **115** pour former en même temps l'alcène *Z* trisubstitué **116** et l'alcool secondaire avec une bonne diastéréosélectivité de 6,5 / 1. Cet alcool est protégé et le groupement *p*-méthoxybenzyle transformé en iodure **117** (Figure 30).

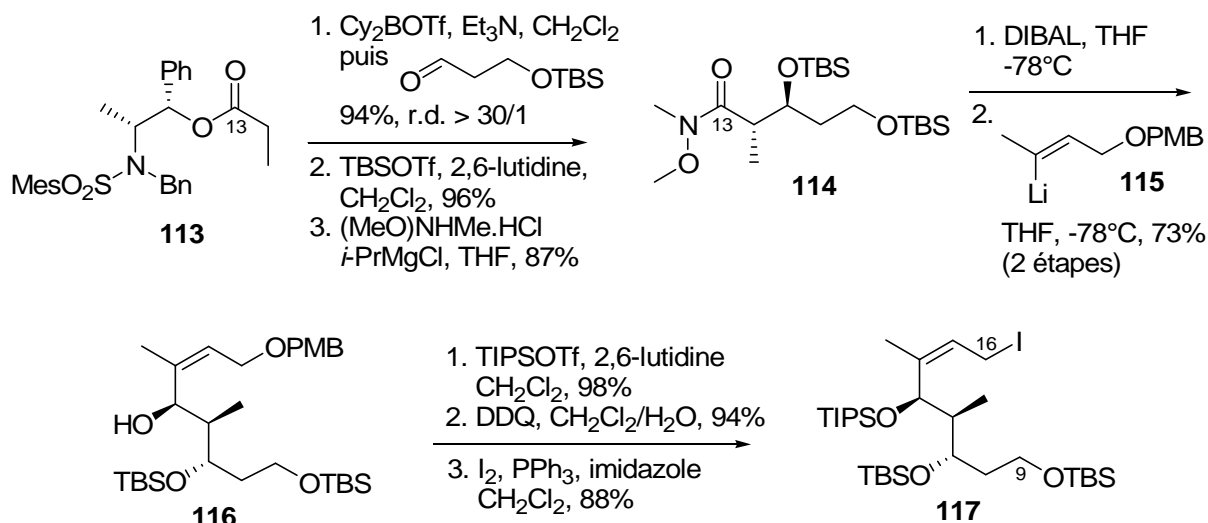


Figure 30 : Synthèse du fragment C9-C16

Afin d'introduire le centre chiral en C3, Panek a utilisé le dédoublement cinétique hydrolytique de Jacobsen de l'époxyde racémique **118** par emploi de $(S,S)\text{-Co}(\text{salen})$.⁴⁵ Cette réaction a permis d'obtenir le diol correspondant en grandes quantités et avec une forte énantiosélectivité. Une protection sélective de l'alcool primaire puis du secondaire fournit l'ester **119**. Une séquence débenzylation de l'ester et amidation a donné l'amide **120**. Ce

⁴⁵ Schaus, S. E.; Brandes, B. D.; Larrow, J. F.; Tokunaga, M.; Hansen, K. B.; Gould, A. E.; Furrow, M. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307.

composé est assemblé avec le bromure d'aryle **121** suivant une nouvelle amidation catalysée cette fois au cuivre pour conduire au fragment "est" complet **122** (Figure 31).

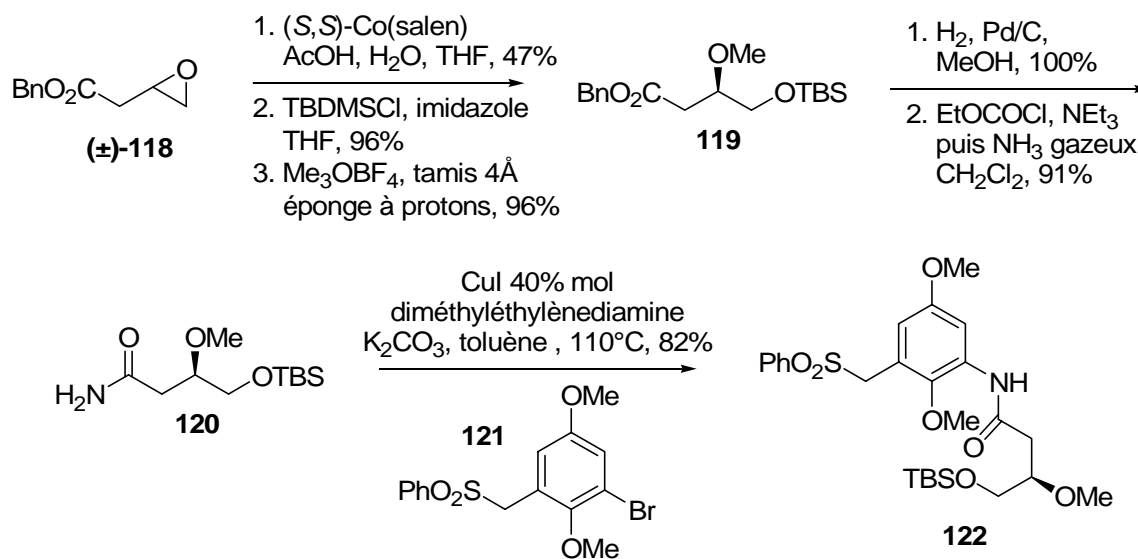


Figure 31 : Synthèse du fragment "est" **122** des cytotriénines

Comme dans les précédentes synthèses^{27,33,38}, les fragments **122** et **117** sont couplés par alkylation de la sulfone **122** avec l'iodure **117**. Un traitement du produit de couplage avec de l'amalgame de sodium fournit l'intermédiaire désulfonylé **123**. Pour éviter les problèmes récurrents en métathèse avec les amines libres, l'amide est tout d'abord protégé en 2,2,2-trichloroéthylaminal. Les groupements TBS portés par les alcools primaires sont déprotégés puis une double oxydation des alcools conduit au produit **124**. Panek utilisa ensuite l'allylstannane **125** en présence de BF₃-Et₂O puis du *tert*-butoxide de potassium en quantité catalytique pour transformer le *bis*-aldéhyde **124** en *bis*-1,3-diène. Après déprotection de l'amide, le *bis*-1,3-diène **126** est engagé dans une réaction de métathèse en utilisant le réactif de Grubbs de première génération **127** pour former le triène (*E,E,E*) **128**, correspondant au macrocycle protégé des cytotriénines (Figure 32).

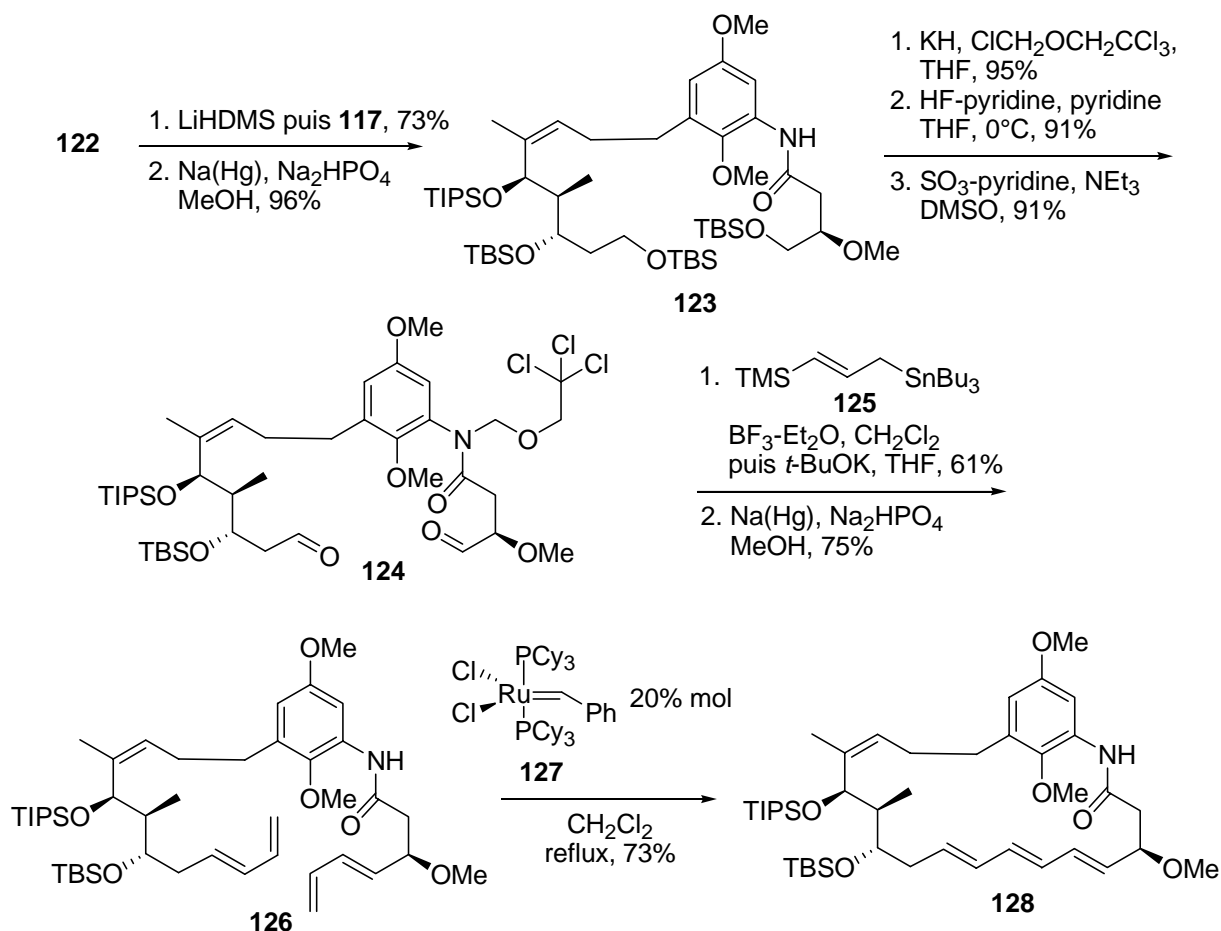


Figure 32 : Synthèse du macrocycle **128** des cytotriénines

1.2.7 Conclusion

Ayant passé en revue les synthèses partielles et totales des ansamycines triéniques, nous pouvons dégager un certain nombre de caractéristiques récurrentes.

Deux types de stratégies ont été employés au cours de ces synthèses :

- d'une part une introduction de la partie aromatique en début de synthèse avec une macrocyclisation effectuée au niveau de la partie triénique (*E,E,E*).
- d'autre part une construction dans son intégralité de la chaîne ansa aliphatique commune à toutes les molécules de la sous famille, avec insertion de la partie aromatique en fin de synthèse.

Nous pouvons aussi noter que dans ces précédentes synthèses, plusieurs sources de chiralité sont souvent utilisées pour contrôler les centres asymétriques de la stéréotriade C11-C12-C13. Comme vous allez le voir par la suite, nous nous proposons dans notre approche de contrôler la stéréochimie de ces trois centres en utilisant une seule et unique source de chiralité : un sulfoxyde chiral. Le centre asymétrique porté par le carbone C3 sera également créé de cette manière.

Enfin, la plupart des synthèses décrites précédemment nécessitent des changements importants dans les produits de départ ou dans les réactions utilisées pour pouvoir préparer des analogues stéréochimiques des ansamycines à motif triénique. Ainsi, nous montrerons que notre synthèse est facilement adaptable et flexible pour la production de 8 des 16 diastéréomères des triénomycines **3**.

I.3 : Stratégie de synthèse vers le (+)-triénomycinol (**3h**)

Pour accéder au macrocycle des triénomycines **3**, appelé (+)-triénomycinol (**3h**), nous avons choisi les mêmes disconnexions que *A. B. Smith III* lors de la première synthèse totale des triénomycines A (**3a**) et F (**3f**).²⁷ Afin d'introduire le triène (*E,E,E*) et d'effectuer dans le même temps la macrocyclisation, nous avons choisi d'utiliser une méthodologie développée par le professeur *Solladié*.⁴⁶ Celle-ci est basée sur une élimination réductrice du diène-dibenzoate (*Z,Z*) **129** avec l'amalgame de sodium ou le titane basse valence, pour conduire directement au triène de stéréochimie (*E,E,E*) souhaitée. Ce diène **129** peut quant à lui être synthétisé par addition du dilithien **130** sur le *bis*-aldéhyde **131**, suivie d'une réduction du diyne obtenu par du zinc activé (*Figure 33*).

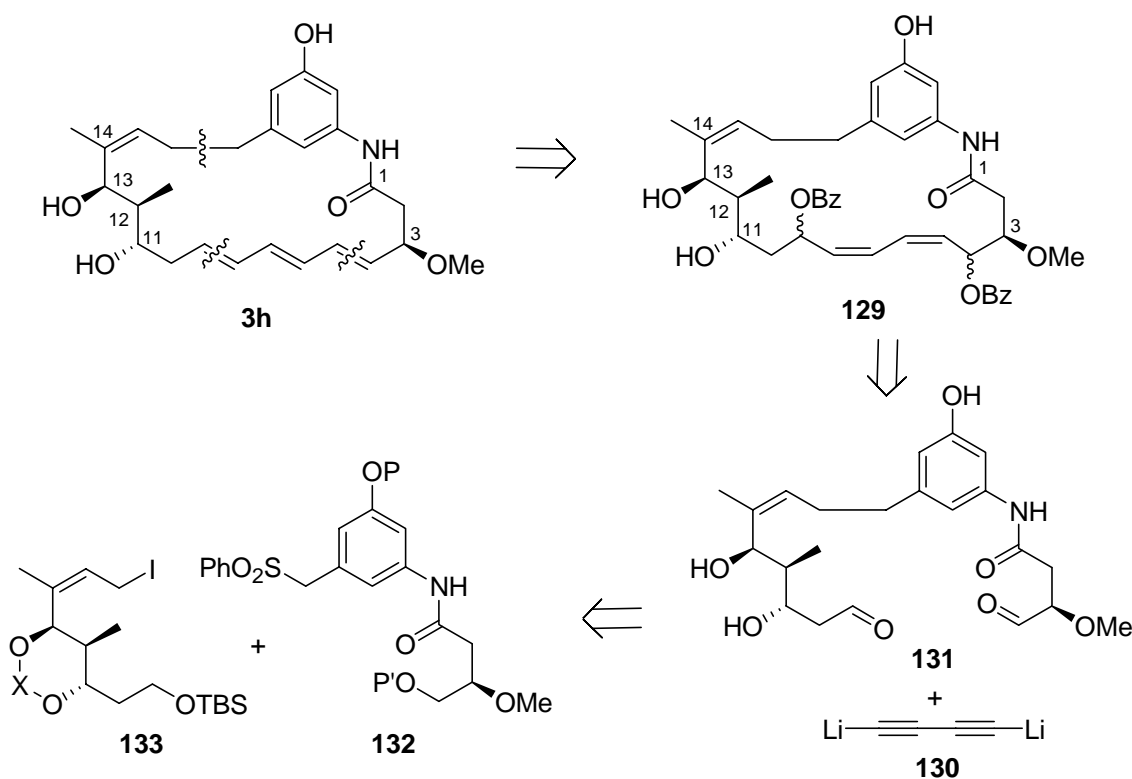


Figure 33 : Approche rétrosynthétique du (+)-triénomycinol (**3h**)

⁴⁶ (a) Solladié, G.; Stone, G. B.; Rubio, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1803.

(b) Solladié, G.; Stone, G. B.; Hamdouchi, C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1807.

(c) Solladié, G.; Stone, G. B.; Andrés, J.-M.; Urbano, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2835.

Enfin, une alkylation d'une sulfone de type **132** avec un iodure de type **133**, possédant une protection de choix au niveau de la fonction 1,3-diol, devrait permettre d'obtenir le fragment "nord" du (+)-triénomycinol (**3h**).

Le fragment "est" **132** sera dérivé de **134** qui devrait résulter du couplage peptidique entre l'aniline **135** et l'acide **136**. En ce qui concerne la partie aromatique, nous avons choisi la stratégie de *A. B. Smith III*, très efficace aussi bien au niveau du coût des réactifs de départ que des rendements qui sont pour la plupart excellents. Nous avons ainsi réalisé la synthèse de l'aniline **135** en sept étapes à partir de l'acide 3,5-dinitrobenzoïque **137**. Finalement, nous envisageons de synthétiser l'acide **136** par condensation de l'acétoacétate de méthyle **138** sur le (+)-(*R*)-sulfinatate de menthyle **139** énantiomériquement pur, le centre asymétrique en C3 devant être obtenu par réduction diastéréosélective du β -céto-sulfoxyde (*Figure 34*).

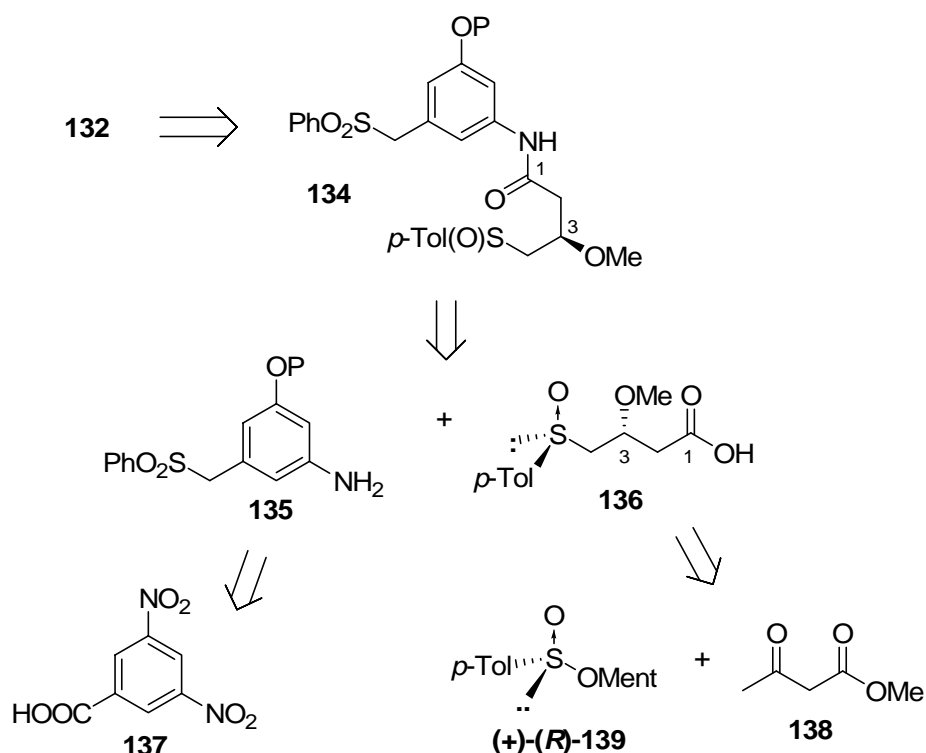


Figure 34 : Approche rétrosynthétique du fragment "est"

Un précurseur envisageable pour l'iodure **133** pourrait être l'alcool protégé **140**, lui-même synthétisé à partir du γ -méthyl- β,δ -dihydroxysulfoxyde **141**. Afin d'introduire les deux centres asymétriques en C12 et C13, nous avons envisagé de développer une réaction de type Reformatsky asymétrique entre un γ -bromo- β -céto-sulfoxyde **142** chiral et non racémique et un aldéhyde α -fonctionnalisé **143**. Le centre C11 serait quant à lui obtenu par réduction diastéréosélective du β -céto-sulfoxyde résultant (*Figure 35*).

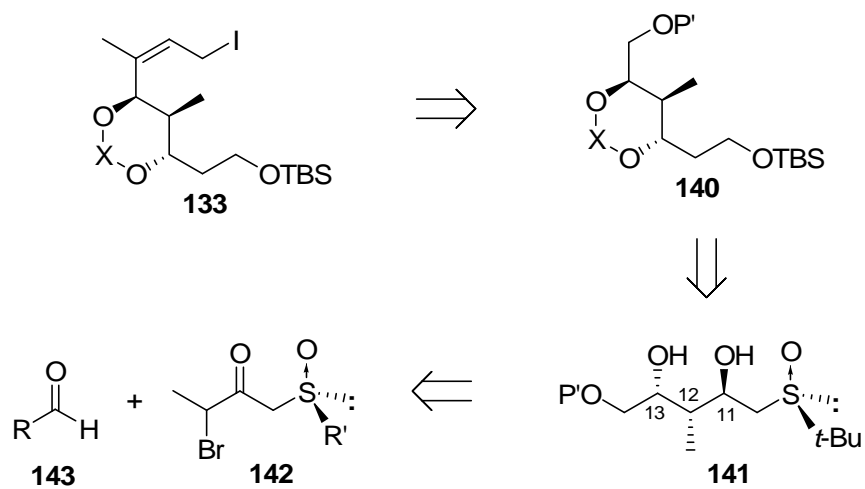


Figure 35 : Approche rétrosynthétique du fragment "ouest"

Le deuxième chapitre de ce mémoire va donc porter sur la mise au point des conditions de la réaction de type Reformatsky afin d'obtenir un stéréoadduit avec une bonne diastéréosélectivité.

Références bibliographiques

1. Balerna, M.; Keller-Schierlein, W.; Martius, C.; Wolf, H.; Zähler, H. *Arch. Mikrobiol.* **1969**, *65*, 303.
2. Rinehart, K. L. Jr.; Maheshwari, M. L.; Antosz, F. J.; Mathur, H. H.; Sasaki, K.; Schacht, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6273.
3. Deboer, C.; Meulman, P. A.; Wnuk, R. J.; Peterson, D. H. *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 442.
4. Higashide, E.; Asai, M.; Ootsu, K.; Tanida, S.; Kozai, Y.; Hasegawa, T.; Kishi, T.; Sugino, Y.; Yoneda, M. *Nature* **1977**, *270*, 721.
5. (a) Weber, W.; Zähler, H.; Damberg, M.; Russ, P.; Zeeck, A. *Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. C2* **1981**, 122.
(b) Damberg, M.; Russ, P.; Zeeck, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 59.
6. (a) Sugita, M.; Furihata, K.; Seto, H.; Otake, N.; Sasaki, T. *Agric. Biol. Chem.* **1982**, *46*, 1111.
(b) Sugita, M.; Sasaki, T.; Furihata, K.; Seto, H.; Otake, N. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1467.
(c) Sugita, M.; Natori, Y.; Sueda, N.; Furihata, K.; Seto, H.; Otake, N. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1474.
(d) Sugita, M.; Hiramoto, S.; Ando, C.; Sasaki, T.; Furihata, K.; Seto, H.; Otake, N. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 799.
7. (a) Wu, T. S.; Duncan, J.; Tsao, S. W.; Chang, C. J.; Keller, P. J.; Floss, H. G. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 108.
(b) Casati, R.; Beale, J. M.; Floss, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8102.
8. (a) Funayama, S.; Okada, K.; Komiyama, K.; Umezawa, I. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1107.
(b) Funayama, S.; Okada, K.; Iwasaki, K.; Komiyama, K.; Umezawa, I. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1677.
(c) Nomoto, H.; Katsumata, S.; Takahashi, K.; Funayama, S.; Komiyama, K.; Umezawa, I.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 479.
9. Smith, A. B., III; Wood, J. L.; Gould, A. E.; Omura, S.; Komiyama, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1627.
10. Kim, W.-G.; Song, N.-K.; Yoo, I.-D. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 204.
11. (a) Hosokawa, N.; Naganawa, H.; Inuma, H.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; Kanbe, T.; Hori, M. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 471.
(b) Hosokawa, N.; Yamamoto, S.; Uehara, Y.; Hori, M.; Tsuchiya, K. S. *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 485.
12. (a) Zhang, H. P.; Kakeya, H.; Osada, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1789.
(b) Osada, H.; Kakeya, H.; Zhang, H. P.; Kobinata, K. PCT Int. Appl. WO 9823594, 1998.
13. Kakeya, H.; Zhang, H. P.; Kobinata, K.; Onose, R.; Onozawa, C.; Kudo, T.; Osada, H. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 370.
14. (a) Smith, A. B., III; Wood, J. L.; Wong, W.; Gould, A. E.; Rizzo, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7425.
(b) Smith, A. B., III; Wood, J. L.; Wong, W.; Gould, A. E.; Rizzo, C. J.; Barbosa, J.; Komiyama, K.; Omura, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8308.
15. (a) Hanessian, S.; Murray, P. J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5055.
(b) Hanessian, S.; Murray, P. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1170.
16. (a) Umezawa, I.; Funayama, S.; Okada, K.; Iwasaki, K.; Satoh, J.; Masuda, K.; Komiyama, K. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 699.
(b) Funayama, S.; Anraku, Y.; Mita, A.; Yang, Z.-B.; Shibata, K.; Komiyama, K.; Umezawa, I.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1223.
17. (a) Hiramoto, S.; Sugita, M.; Ando, C.; Sasaki, T.; Furihata, K.; Seto, H.; Otake, N. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1103.
(b) Komiyama, K.; Hirokawa, Y.; Yamaguchi, H.; Funayama, S.; Masuda, K.; Anraku, Y.; Umezawa, I.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1768.
18. Yadav, J. S.; Praveen Kumar, T. K.; Maniyar, P. P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2965.
19. (a) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.

- (b) Martin, V. S.; Woodward, S. C.; Katsuki, T.; Yamada, Y.; Ikeda, M.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6237.
20. Yadav, J. S.; Shekaram, T.; Gadgil, V. R. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1990**, 843.
21. (a) Vedejs, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5944.
(b) Vedejs, E.; Engler, D. A.; Elschow, J. E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 188.
22. Yadav, J. S.; Praveen Kumar, T. K.; Maniyan, P. P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2969.
23. (a) Miyashita, M.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6483.
(b) Miyashita, M.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A.; Kawamine, K.; Yoshihara, K.; Irie, H. *Chem. Lett.* **1992**, 1101.
24. Fürstner, A.; Baumgartner, J. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8541.
25. Pougny, J. R.; Sinay, P. *J. Chem. Res. (M)* **1982**, 186.
26. (a) Bernet, B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 1990.
(b) Bernet, B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2400.
(c) Bernet, B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1328.
27. (a) Smith, A. B., III; Barbosa, J.; Wong, W.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10777.
(b) Smith, A. B., III; Barbosa, J.; Wong, W.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8316.
28. Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.
29. Brown, H. C.; Bhat, K. S.; Randad, R. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 320.
30. (a) Negishi, E.; King, A. O.; Klima, W. L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2526.
(b) Negishi, E.; King, A. O.; Tour, J. M. *Org. Synth.* **1986**, *64*, 44.
31. (a) Saito, S.; Hasegawa, T.; Inaba, M.; Nishida, R.; Fujii, T.; Nomizu, S.; Moriwake, T. *Chem. Lett.* **1984**, 1389.
(b) Tanaka, A.; Yamashita, A. *Synthesis* **1987**, 570.
(c) Lardon, A.; Reichstein, T. *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 2003.
32. (a) Basha, A.; Lipton, M. F.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4171.
(b) Levin, J. I.; Turos, E.; Weinreb, S. M. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 989.
(c) Lipton, M. F.; Basha, A.; Weinreb, S. M. *Org. Synth.* **1979**, *59*, 49.
33. (a) Panek, J. S.; Masse, C. E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8290.
(b) Masse, C. E.; Yang, M.; Solomon, J.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4123.
34. Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408.
35. (a) Schöning, K.-U.; Hayashi, R. K.; Powell, D. R.; Kirschning, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 817.
(b) Schöning, K.-U.; Wittenberg, R.; Kirschning, A. *Synlett* **1999**, 1624.
36. Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447.
37. (a) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 336.
(b) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Lorne, R.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 856.
38. (a) Smith, A. B., III; Wan, Z. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1491.
(b) Smith, A. B., III; Wan, Z. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3738.
39. Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kociński, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, 26.
40. Bald, E.; Saigo, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1975**, 1163.
41. Nicolaou, K. C.; Piscopio, A. D.; Bertinato, P.; Chakraborty, T.; Minowa, N.; Koide, K. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 318.
42. (a) Evans, D. A.; Chapman, K. T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5939.
(b) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560.
43. Smith, A. B., III; Ott, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13095.
44. Evano, G.; Schaus, J. V.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 525.
45. Schaus, S. E.; Brandes, B. D.; Larrow, J. F.; Tokunaga, M.; Hansen, K. B.; Gould, A. E.; Farrow, M. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307.
46. (a) Solladié, G.; Stone, G. B.; Rubio, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1803.
(b) Solladié, G.; Stone, G. B.; Hamdouchi, C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1807.
(c) Solladié, G.; Stone, G. B.; Andrés, J.-M.; Urbano, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2835.

Chapitre II : Synthèse du motif 2-méthyl-1,3 diol. Utilisation d'une réaction de Reformatsky asymétrique

II.1 : Introduction

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, deux fragments importants se distinguent dans la sous-famille étudiée des ansamycines : une unité triénique tout *trans* et une unité diol 1,3-*anti* avec un substituant méthyl en position 2. Pour la synthèse de l'unité triénique tout *trans*, nous utiliserons une méthode de synthèse de polyènes (diènes, triènes, tétraènes) mise au point au laboratoire.⁴⁶

Quant au motif 2-méthyl-1,3-diol, non seulement présent dans les molécules étudiées de la famille des ansamycines, il est également très intéressant d'un point de vue synthétique. En effet, on le retrouve dans un grand nombre d'autres composés naturels. Pour n'en citer que quelques-uns : la (-)-FK506 **144** (immunosuppresseur), la cryptophycine 8 **145** (cytotoxique) et l'érythromycine A **146** (antibactérien) (Figure 36). Le développement d'une nouvelle méthode d'accès à ce type de synthon sera très utile pour les chimistes de synthèse.

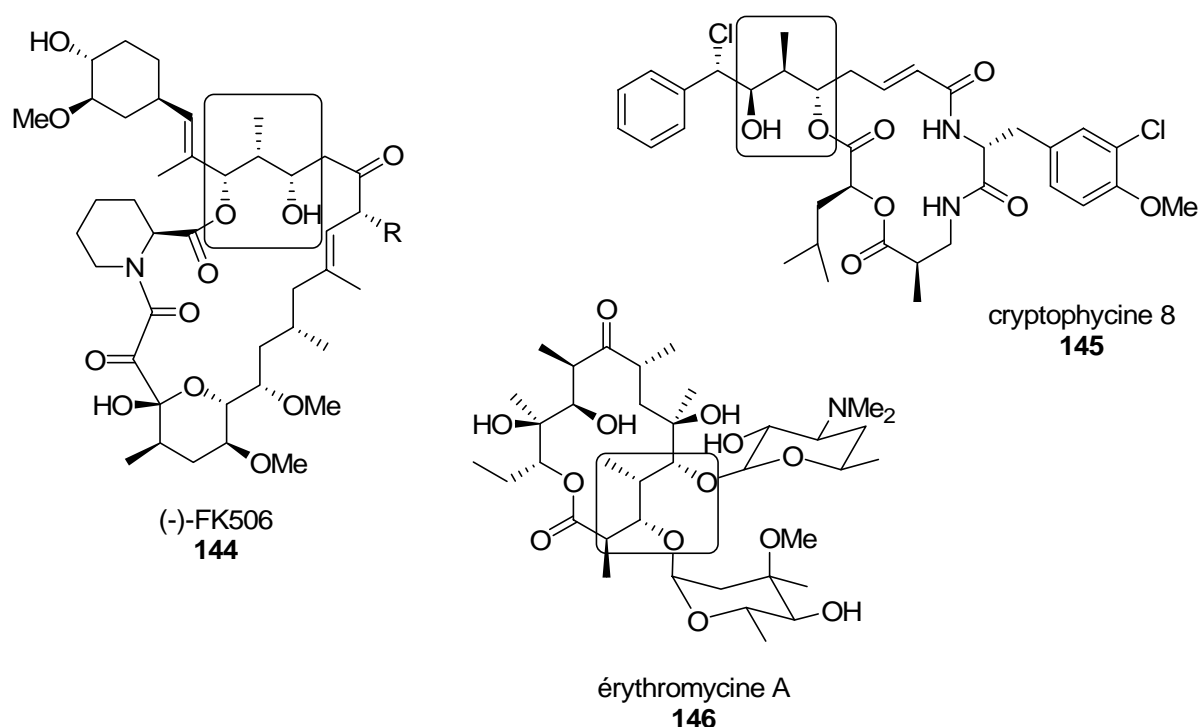


Figure 36 : Quelques molécules naturelles comportant le groupement 2-méthyl-1,3-diol

D'autre part, notre laboratoire possède une grande expérience dans la synthèse et l'utilisation des sulfoxydes chiraux comme inducteurs de chiralité. Nous avons donc choisi pour synthétiser la partie 2-méthyl-1,3-diol d'étudier une réaction de Reformatsky asymétrique mettant en jeu un sulfoxyde chiral en tant qu'auxiliaire de chiralité sur un des

deux partenaires de couplage. Nous étions particulièrement intéressés par le fait d'induire la formation des trois centres asymétriques du motif 2-méthyl-1,3-diol à l'aide d'un seul et unique inducteur de chiralité.

Par une réaction de Reformatsky asymétrique entre un γ -bromo- β -céto sulfoxyde **142** et un aldéhyde (Figure 37), nous pensions ainsi pouvoir obtenir les δ -hydroxy- γ -méthyl- β -céto sulfoxydes *syn* **147** qui seraient ensuite réduits diastéréosélectivement pour conduire au motif 2-méthyl-1,3-diol *syn* ou *anti*. De nombreux travaux réalisés au laboratoire⁴⁷⁻⁵¹ ont permis de montrer que selon le réactif utilisé, DIBAL seul ou DIBAL en présence d'un agent chélatant, l'un ou l'autre des diastéréomères peut être obtenu.

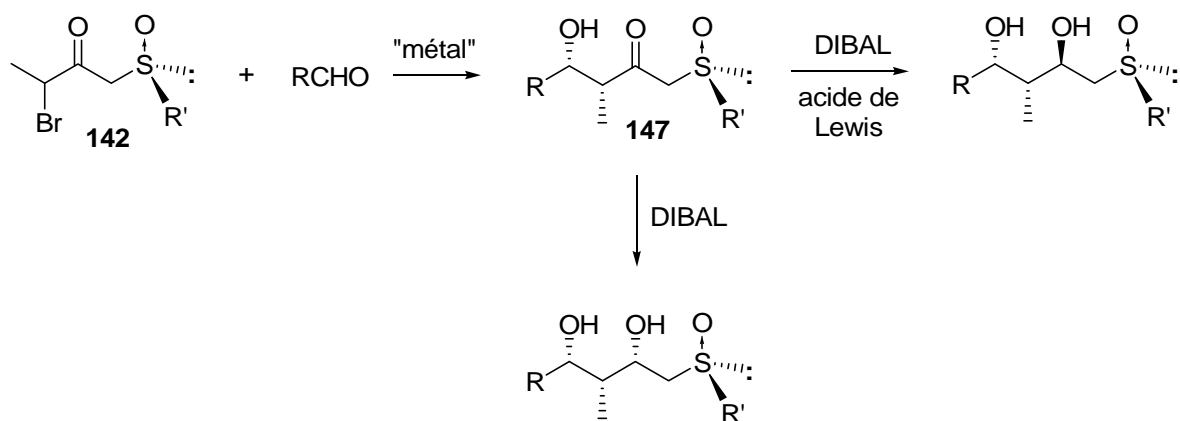


Figure 37 : Obtention du motif 2-méthyl-1,3-diol de façon diastéréosélective à partir de γ -bromo- β -céto sulfoxydes chiraux

Nous allons dans un premier temps dans ce chapitre nous intéresser à la réaction de Reformatsky dans la littérature. Nous nous limiterons dans cette étude aux synthèses asymétriques utilisant soit un ligand chiral soit un auxiliaire de chiralité greffé sur l'un des deux partenaires de couplage.

⁴⁷ (a) Solladié, G.; Demailly, G.; Greck, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 435.

(b) Solladié, G.; Demailly, G.; Greck, C. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1552.

(c) Solladié, G.; Fréchou, C.; Demailly, G.; Greck, C. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1912.

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

⁴⁸ (a) Carreño, M. C.; Garcia Ruano, J. L.; Martin, A. M.; Pedregal, C.; Rodriguez, J. H.; Rubio, A.; Sanchez, J.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2120.

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

⁴⁹ Solladié, G.; Huser, N. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1995**, 114, 153.

⁵⁰ (a) Solladié, G.; Adamy, M.; Colobert, F. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4369.

(b) Solladié, G.; Gressot, L.; Colobert, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 357.

(c) Colobert, F.; Des Mazery, R.; Solladié, G.; Carreño, M. C. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1723.

(d) Carreño, M. C.; Des Mazery, R.; Urbano, A.; Colobert, F.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7779.

⁵¹ Solladié, G.; Huser, N.; Garcia Ruano, J. L.; Adrio, J.; Carreño, M. C.; Tito, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5297.

Nous nous intéresserons ensuite à la synthèse des sulfoxydes énantiomériquement purs et à leur utilisation dans la réaction de Reformatsky. Nous détaillerons les résultats obtenus lors de la réaction de Reformatsky entre les γ -bromo- β -céto sulfoxydes chiraux **142** et différents aldéhydes ainsi que lors des réductions des δ -hydroxy- γ -méthyl- β -céto sulfoxydes **147**. Nous déterminerons les configurations absolues des différents produits synthétisés et nous proposerons un modèle d'approche en accord avec les configurations absolues obtenues.

Enfin, deux études sommaires concerneront l'utilisation d'un γ -bromo- β -céto sulfoxyde primaire ou d'une γ -bromo- β -céto sulfone dans une réaction de Reformatsky.

II.2 : Etude bibliographique de la réaction de Reformatsky asymétrique

II.2.1 Généralités sur la réaction de Reformatsky

Historiquement, la réaction de Reformatsky fut introduite pour la première fois en 1887 par le chimiste du même nom.⁵² Elle consistait à l'origine en la formation d'un β -hydroxyalcanoate induite par le zinc à partir d'un α -haloacétate d'éthyle et d'un aldéhyde ou d'une cétone (Figure 38).

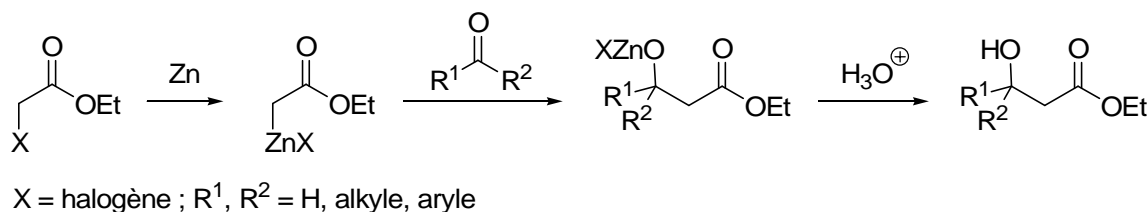


Figure 38 : Réaction de Reformatsky classique

La portée de la réaction de Reformatsky a également été étendue à d'autres types d'électrophiles que les aldéhydes et les cétones (oxalates, nitriles, imines, ...).⁵³ De plus, il a été démontré que bien d'autres métaux et catalyseurs peuvent jouer le rôle du zinc (Cr, Co, Sn, Ge, Sm, ...).⁵⁴ La réaction de Reformatsky a ainsi été élargie à toute réaction résultant de l'insertion d'un métal dans une liaison carbone-halogène activée par un carbonyle ou un dérivé de carbonyle en position vicinale, suivie par une réaction de l'énolate formé avec un électrophile approprié (Figure 39).

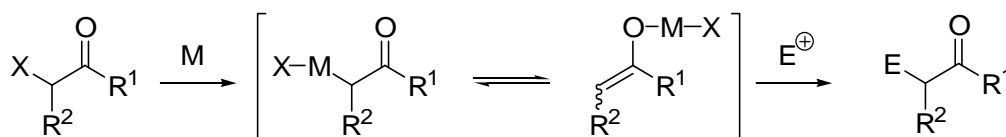


Figure 39 : Réaction de Reformatsky généralisée

Au cours des dernières années, plusieurs revues se sont penchées sur la structure et la nature du réactif organozincique (spectroscopiquement et théoriquement), le remplacement du zinc par d'autres métaux, l'activation du zinc, les protocoles expérimentaux (solvant,

⁵² Reformatsky, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 1210.

⁵³ (a) Shriner, R. L. *Org. React.* **1942**, 1, 1.

(b) Rathke, M. W. *Org. React.* **1975**, 22, 423.

(c) Gaudemar, M. *Organomet. Chem. Rev. A* **1972**, 8, 183.

(d) Nützel, K., in: *Houben-Weyl*, Vol. XIII/2a, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1973, p.805.

(e) Diaper, D. G. M.; Kuksis, A. *Chem. Rev.* **1959**, 59, 89.

(f) Brossi, M.; Kaenel, H. R. *Schweiz. Lab.-Z.* **1984**, 41, 55.

(g) Vul'fson, N. S.; Vinograd, L. K. *Reactions and Research Methods for Organic Compounds*, Vol. 17: *Reformatsky Reaction*, Khimiya, Moscow, 1967.

⁵⁴ Orsini, F.; Sello, G. *Curr. Org. Synth.* **2004**, 1, 111.

température de réaction, ...), les différents électrophiles, les facteurs influençant la chimio-, régio- et stéréosélectivité et enfin sur les applications en synthèse organique.⁵⁵

La réaction de Reformatsky a ainsi été reconnue comme l'une des méthodes les plus efficaces pour la formation de liaisons carbone-carbone. Elle s'avère également être un outil précieux dans la synthèse organique moderne avec un large domaine d'applications dans de nombreuses réactions inter- et intramoléculaires impliquant une grande variété d'électrophiles. Cette réaction a aussi été reconnue comme une alternative aux réactions d'aldolisation induites par une base. Un avantage majeur de la réaction de Reformatsky est d'avoir lieu dans des conditions neutres contrairement aux réactions d'aldolisation qui nécessitent soit une base pour générer l'énolate, soit un acide pour activer l'électrophile. D'autre part, dans les réactions de Reformatsky, seuls des produits de C-alkylation sont généralement obtenus, même avec des réactifs ayant de fortes affinités avec l'atome d'oxygène tel que le TMSCl.

Le désavantage des réactions de type Reformatsky réside dans les faibles rendements et stéréosélectivités généralement obtenus, en comparaison avec les mêmes réactions d'aldolisation. Il est connu depuis fort longtemps que les aldolisations induites par une base sont fortement stéréocontrôlées. Les faibles stéréosélectivités associées aux réactions de Reformatsky ont souvent découragé les chimistes de synthèse de les utiliser, particulièrement si des cibles asymétriques sont visées.

Parvenir à réaliser des réactions de Reformatsky stéréosélectives est devenu un challenge intéressant pour les chimistes au cours des dernières décennies et de nombreux progrès ont été réalisés dans ce domaine. Comme nous allons le démontrer, il existe actuellement dans la littérature des exemples de réactions de Reformatsky hautement diastéro- et énantiosélectives. Quelques unes sont appliquées dans des synthèses totales de molécules naturelles très complexes.

Dans un souci de clarté, nous nous limiterons dans la suite de notre exposé à décrire les réactions de Reformatsky asymétriques utilisant des ligands chiraux ou des auxiliaires chiraux greffés sur l'un des deux partenaires de couplage. Nous décrirons également quelques applications en synthèse totale.

⁵⁵ (a) Fürstner, A. *Synthesis*, **1989**, 571.

(b) Rathke, M. W.; Weipert, P. In *Comprehensive Organic Synthesis*. Trost, B. M., Fleming, I. Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 2, p. 277.

(c) Fürstner, A. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. Paquette, L. A., Ed.; Wiley: New York, 1995, 2402.

(d) Fürstner, A. In *Organozinc Reagents*. Knochel, P.; Jones, P., Eds; University Press : Oxford, 1999, 287.

(e) Ocampo, R.; Dolbier Jr., W. R. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9325.

II.2.2 Utilisation de ligands chiraux

II.2.2.a Utilisation de diamines tertiaires

Guetté a été le premier, en 1971, à utiliser la (-)-spartéine, diamine naturelle optiquement active et agent complexant du zinc, dans la réaction de Reformatsky afin d'obtenir des β -hydroxyesters **148** de bonne pureté énantiomérique.⁵⁶ Notons que la configuration absolue de tous les β -hydroxyesters obtenus est (*S*) (Figure 40).

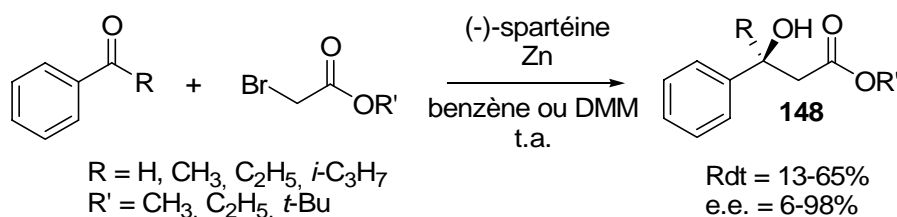


Figure 40 : Synthèse asymétrique de β -hydroxyesters en présence de (-)-spartéine

Pour rendre compte de la sélectivité observée et de la configuration des β -hydroxyesters prépondérants, Guetté a proposé un état de transition faisant intervenir le réactif de Reformatsky sous sa forme énolate (Figure 41).^{56b}

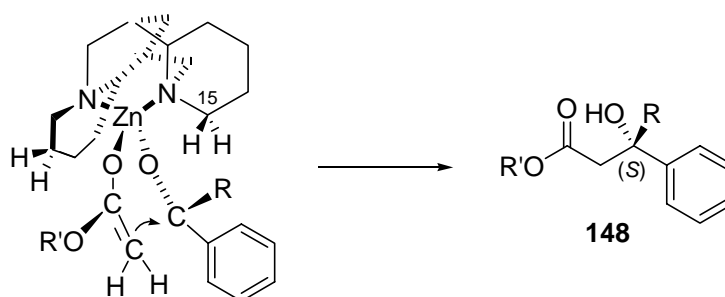


Figure 41 : Etat de transition proposé par Guetté

L'oxygène du dérivé carbonylé se coordonne au zinc en prenant la place du brome. Il peut se former un état de transition cyclique à 6 centres dans lequel le carbone méthylénique se trouve à proximité du centre électrophile du dérivé carbonylé. L'arrivée du dérivé carbonylé s'effectue de façon à minimiser les interactions entre ce dernier et la spartéine. Il se présente du côté droit par rapport au plan de l'énolate. L'interaction avec l'hydrogène en C15 de la spartéine est minimale lorsque le phényle, considéré comme plus encombrant que R, est le plus éloigné.

⁵⁶ (a) Guetté, M.; Guetté, J.-P.; Capillon, J. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2863.

(b) Guetté, M.; Capillon, J.; Guetté, J.-P. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3659.

II.2.2.b Utilisation de dérivés carbohydratés mono- et dihydroxylés

Ribeiro a décrit la première utilisation de carbohydrates, facilement obtenus à partir de produits chiraux naturels, en tant que ligands dans une réaction de Reformatsky stéréosélective.⁵⁷ Il a étudié la réaction entre le 2-bromoacétate d'éthyle (3 éq.) et le benzaldéhyde (1 éq.) en présence d'une quantité stoechiométrique de ligand **149**. Il a utilisé pour ce faire entre autres des dérivés de carbohydrates cycliques monohydroxylés **149a-d** ou acycliques bis-hydroxylés **149f-g** (Figure 42).

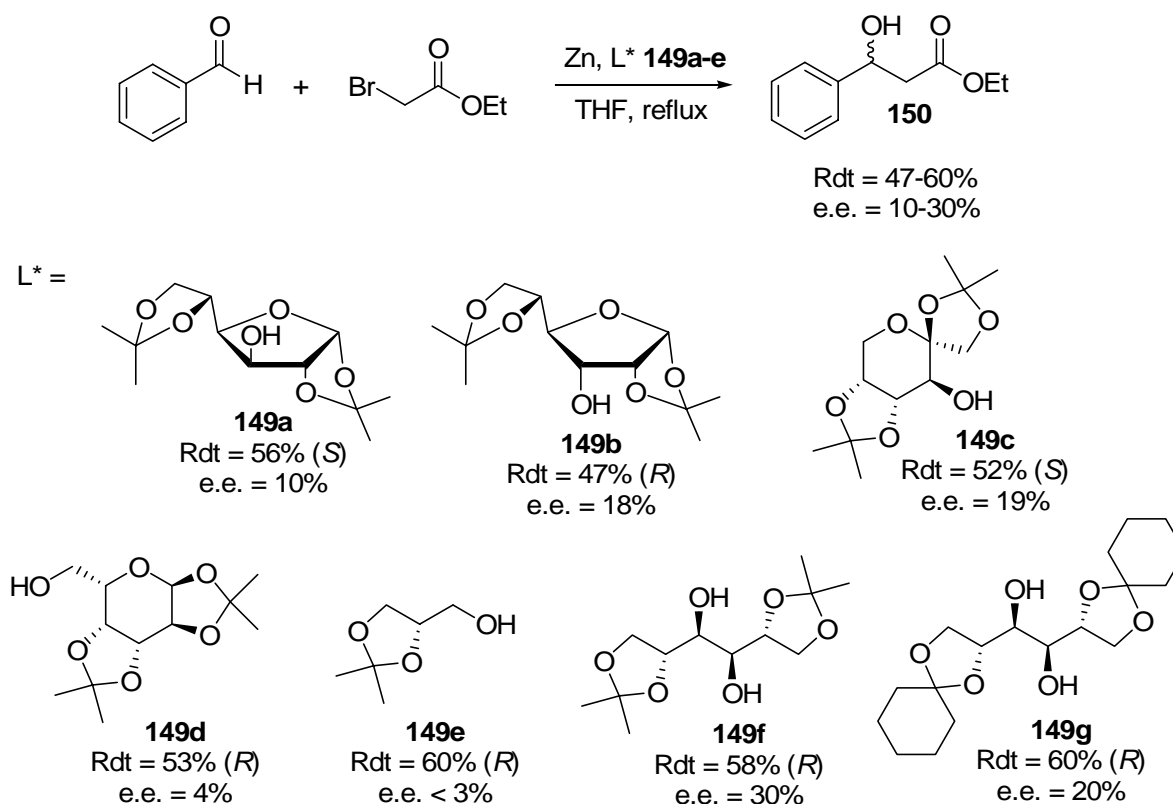


Figure 42 : Synthèse asymétrique de β -hydroxyesters **150** en présence de carbohydrates

Les excès énantiomériques obtenus avec les ligands monohydroxylés **149a-e** restent faibles. Les ligands **149b** et **149c** permettent par exemple de générer le β -hydroxyester **150** avec des excès énantiomériques respectifs de 18% et 19%. Les meilleurs excès sont quant à eux obtenus avec les ligands dihydroxylés **149f** et **149g**. La faculté d'un ligand à se complexer dans l'état de transition semble donc être importante en vue d'une bonne énantiosélectivité.

⁵⁷ Ribeiro, C. M. R.; Santos, E. S.; Jardim, A. H. O.; Maia, M. P.; da Silva, F. C.; Moreira, A. P. D.; Ferreira, V. F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1703.

II.2.2.c Utilisation de diisopropyl (*R,R*)-tartrate

Ukaji et Inomata ont développé une addition asymétrique d'un réactif de type Reformatsky, préparé *in situ* à partir de diéthylzinc et d'un ester dérivé de l'acide iodoacétique, sur la double liaison carbone-azote d'un 3,4-dihydroisoquinoline-*N*-oxide **151**. Pour induire l'asymétrie dans cette réaction, ils ont utilisé le dérivé du diisopropyl (*R,R*)-tartrate **152** afin de former une 2-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline **153** substituée en position 1, avec des excès énantiomériques de 43 à 86% (Figure 43).⁵⁸

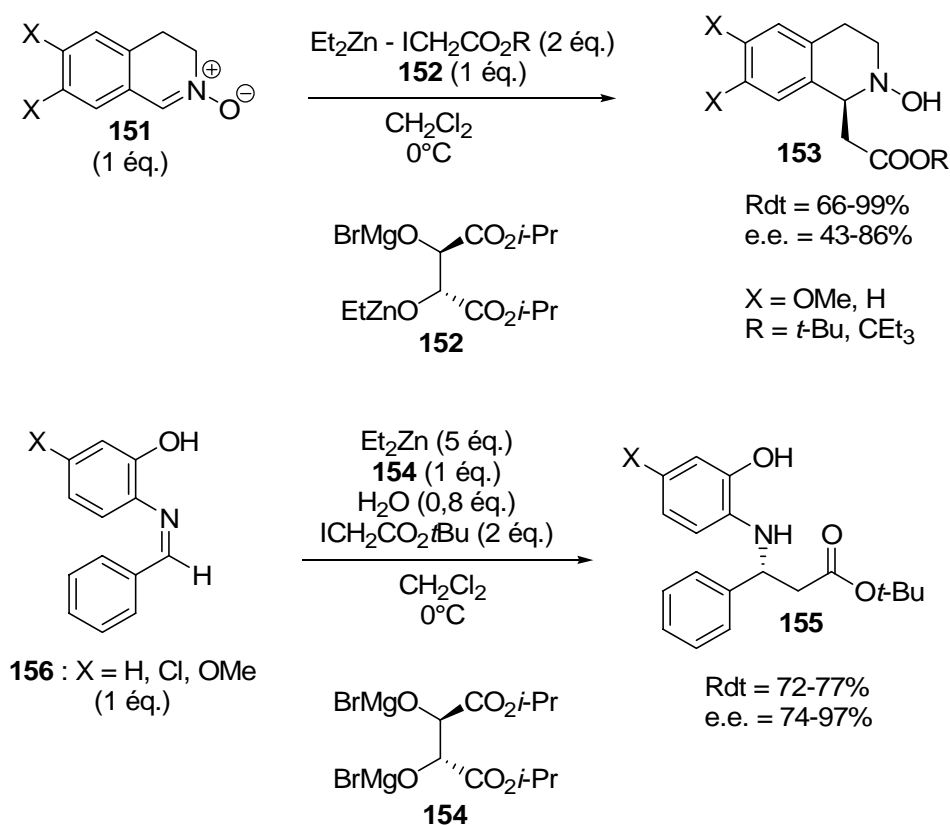


Figure 43 : Synthèse asymétrique de β -aminoesters **153** et **155** énantiométriques

Le même groupe a développé une réaction identique, en utilisant le diisopropyltartrate **154** en tant que ligand chiral, mais pour former cette fois des β -aminoesters **155** par addition d'un réactif de type Reformatsky sur une imine **156**.⁵⁹ Les énantiométries obtenues lors de cette réaction sont excellentes, jusqu'à 97%. L'addition d'une faible quantité d'eau dans le milieu réactionnel s'est avérée indispensable pour générer une telle stéréosélectivité.

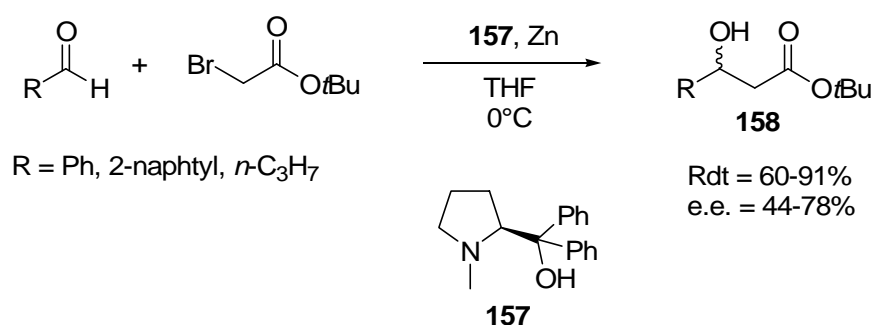
⁵⁸ Ukaji, Y.; Yoshida, Y.; Inomata, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 733.

⁵⁹ Ukaji, Y.; Takenaka, S.; Horita, Y.; Inomata, K. *Chem. Lett.* **2001**, 254.

II.2.2.d Utilisation d'aminoalcools chiraux

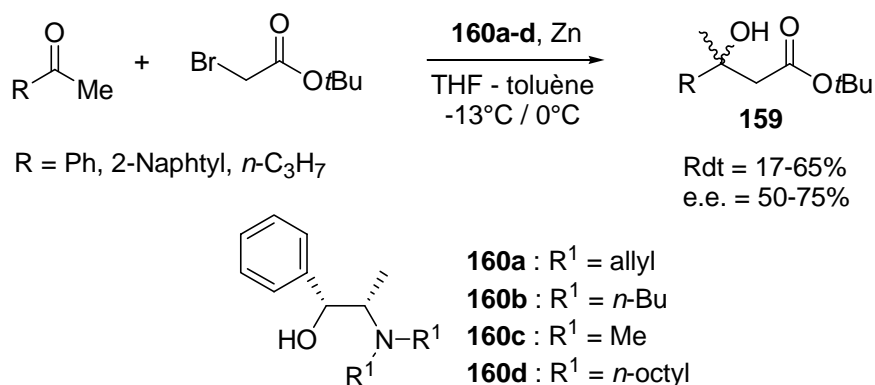
Depuis une dizaine d'années, toute une batterie d'aminoalcools chiraux ont été utilisés dans des réactions de Reformatsky afin d'induire une énantiosélectivité.⁶⁰⁻⁶⁴

Chronologiquement, *Soai* a été le second après *Guetté* à utiliser un ligand chiral dans une réaction de Reformatsky stéréosélective.⁶⁰ Il a étudié la réaction du bromoacétate de *t*-butyle avec divers aldéhydes en présence stoechiométrique ou catalytique (40% mol) du (+)-(*S*)-diphényl(1-méthylpyrrolidin-2-yl)méthanol **157**. Les β -hydroxyesters **158** ont ainsi été obtenus avec d'excellents rendements et des énantiosélectivités allant jusqu'à 78% (*Figure 44*).



*Figure 44 : Synthèse asymétrique de β -hydroxyesters **158** par utilisation du ligand **157***

Soai a également décrit l'obtention de β -(*tert*-hydroxy)esters **159** par réaction de Reformatsky sur des méthylarylcétones en présence de *N,N*-dialkylnoréphédrines chirales **160**.⁶¹ Comme dans le cas précédent, de bons excès énantiomériques sont obtenus, mais avec des rendements plus faibles (*Figure 45*).



*Figure 45 : Synthèse asymétrique de β -(*tert*-hydroxy)esters **159** par utilisation de *N,N*-dialkyléphédrines **160***

⁶⁰ Soai, K.; Kawase, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 781.

⁶¹ Soai, K.; Oshio, A.; Saito, T. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1993**, 811.

⁶² Mi, A.; Wang, Z.; Chen, Z.; Jiang, Y.; Chan, A. S. C.; Yang, T.-K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2641.

⁶³ Braun, M.; Vonderhagen, A.; Waldmüller, D. *Liebigs Ann.* **1995**, 1447.

⁶⁴ (a) Pini, D.; Mastantuono, A.; Salvadori, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1875.

(b) Pini, D.; Uccello-Barretta, G.; Mastantuono, A.; Salvadori, P. *Tetrahedron* **1997**, 53, 6065.

D'autres études sur cette réaction avec des ligands chiraux de type **160** ont montré que le groupement hydroxy de l'aminoalcool doit nécessairement être libre pour induire une sélectivité.^{60,62} Un autre article montre que la *N,N*-diméthyléphédrine **160c** est le meilleur ligand lors de la réaction de Reformatsky entre le bromodifluoroacétate de méthyle et le benzaldéhyde, avec un excès énantiomérique de 84%.⁶³ Enfin, *Salvadori* a étudié l'utilisation de ce même ligand portant un bras hydroxylé protégé. Les résultats obtenus avec **161** s'avèrent modestes excepté dans le cas du benzaldéhyde avec 65% d'excès énantiomérique (*Figure 46*).⁶⁴

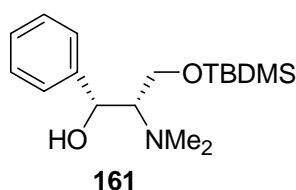


Figure 46 : Ligand développé par Salvadori

D'autres équipes se sont penchées également sur l'utilisation de *bis*-aminoalcools **162a-c** possédant un axe de symétrie C_2 ,^{65,66} ainsi que sur l'utilisation d'aminoalcools trifluorométhylés **162c-e**⁶⁶ en réaction de Reformatsky asymétrique.

Pedrosa a également décrit l'emploi d'aminoalcools dérivés de l'éphédrine de type **160** ainsi que celui des *bis*-aminoalcools **162a-b** (*Figure 47*).⁶⁵

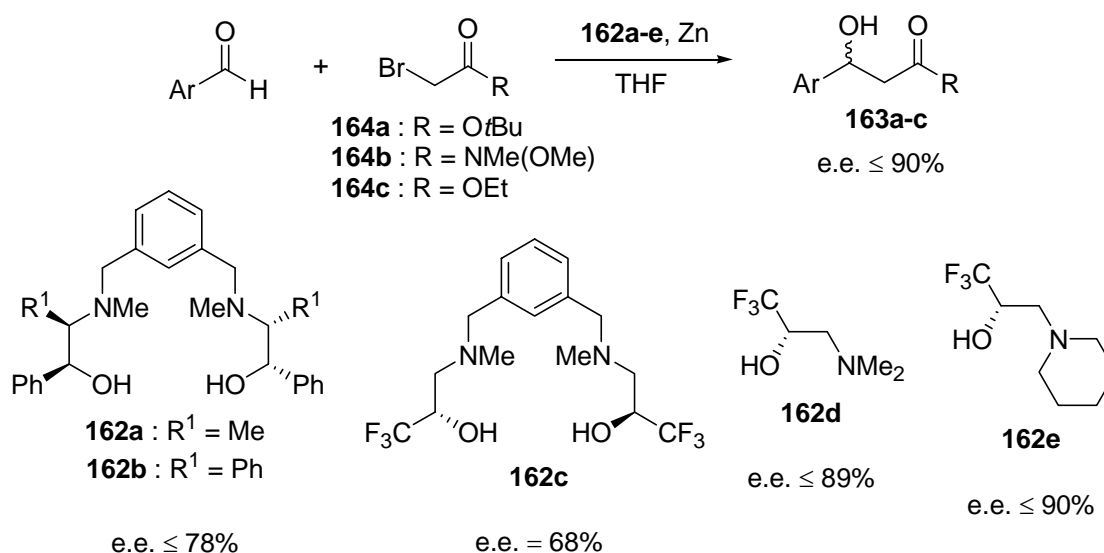


Figure 47 : Synthèse de β-hydroxyesters et de β-hydroxyamides chiraux

⁶⁵ (a) Andrés, J. M.; Martínez, M. A.; Pedrosa, R.; Perez-Encabo, A. *Synthesis* **1996**, 1070.
(b) Andrés, J. M.; Martín, Y.; Pedrosa, R.; Perez-Encabo, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3787.
(c) Andrés, J. M.; Pedrosa, R.; Perez-Encabo, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1217.
⁶⁶ Fujiwara, Y.; Katagiri, T.; Unemaya, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6161.

Il a démontré expérimentalement que le ligand **162a** donne les meilleurs excès énantiomériques (jusqu'à 78%). Ces excès sont dans l'ensemble plus faibles pour l'obtention de β -hydroxyamides **163b** (de l'ordre de 30 à 40%) que pour celle de β -hydroxyesters **163a** (de l'ordre de 50 à 75%).

Unemaya a développé une réaction de Reformatsky hautement énantiosélective en utilisant les aminoalcools trifluorométhylés **162c-e**.⁶⁶ Il a noté que dans la réaction entre le bromoester **164c** et le benzaldéhyde, le ligand *bis*-aminoalcool donne un plus faible excès énantiomérique (68%) que **162d** (89%) et **162e** (90%). D'autre part, un ligand similaire à **162e**, mais non fluoré, fournit un hydroxyester avec un faible excès de 23%, ce qui démontre l'importance du groupement CF₃ dans l'induction de la chiralité.

D'autres groupes ont utilisé des alcaloïdes du type cinchonine ou quinine pour induire une stéréosélectivité.⁶⁷

Une réaction de Reformatsky hautement énantiosélective entre le bromoacétate de *t*-butyle **164a** et la cétone **165** en présence de cinchonine **166** a été décrite par Yamano. L'utilisation de pyridine en tant qu'additif améliore fortement l'excès énantiomérique. Les auteurs proposent que l'atome d'azote-sp², en β du carbonyle de la cétone, serait un site de coordination du zinc dans la formation d'un chélate, ce qui contribuerait à la discrimination énantiofaciale et aux fortes énantiosélectivités des β -hydroxyesters **167** (jusqu'à 97% d'e.e.) (Figure 48).^{67b}

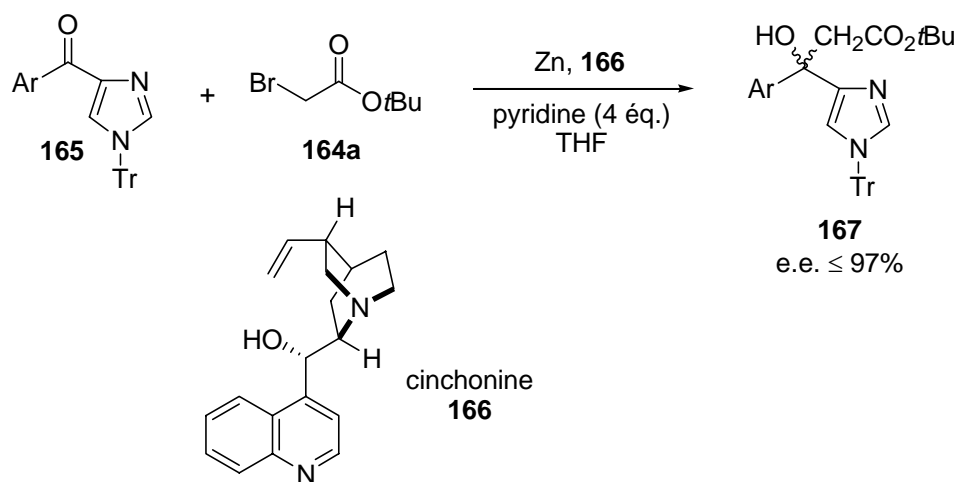


Figure 48 : Travaux de Yamano

⁶⁷ (a) Johar, P. S.; Araki, S.; Butsugan, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1992**, 711.
 (b) Ojida, A.; Yamano, T.; Taya, N.; Tasaka, A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3051.

Ces mêmes ligands ont été employés dans une réaction de Reformatsky où l'indium remplace le zinc. Cependant, les β -hydroxyesters ne sont obtenus qu'avec un excès énantiomérique de 42 à 71%.^{67a}

Un autre type de ligand décrit dans la littérature est l'œuvre de *B. J. Davis*.⁶⁸ Il a utilisé des aminoalcools dérivés de carbohydrates **168a-d** dans une réaction de Reformatsky entre le bromoacétate de *t*-butyle **164a** et le benzaldéhyde. Les rendements et les énantiosélectivités des β -hydroxyesters **169** restent toutefois modestes dans la plupart des cas (*Figure 49*).

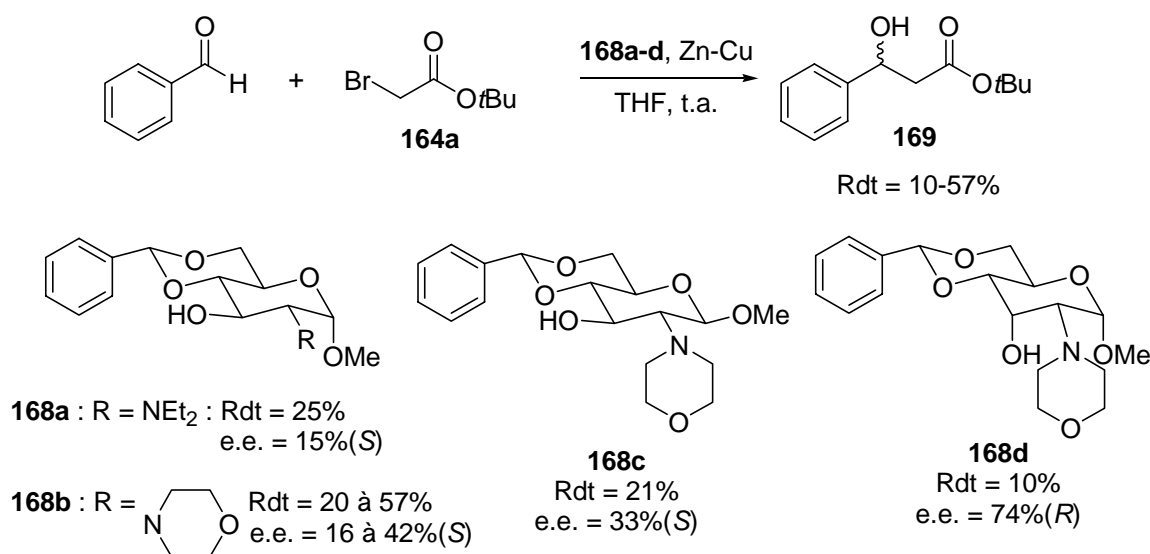
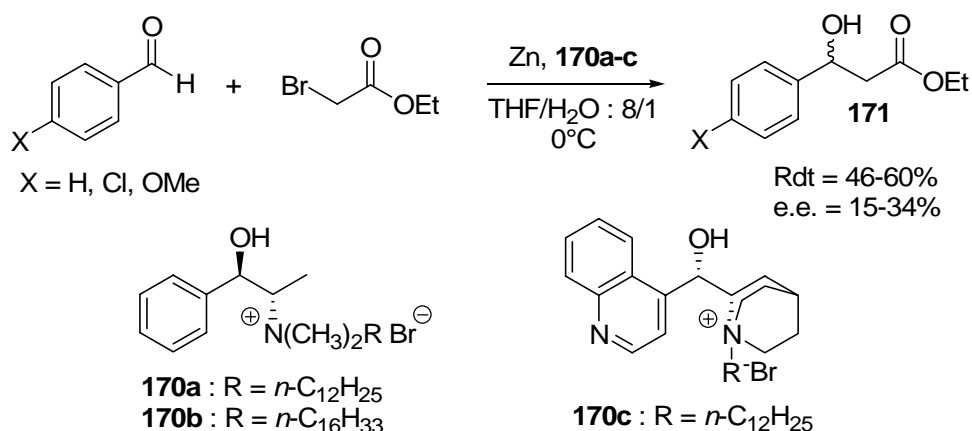


Figure 49 : Utilisation d'aminoalcools dérivés de carbohydrates

Enfin, des excès énantiomériques ainsi que des rendements modestes ont été obtenus par *Zhang* et son équipe, lors de la condensation du bromoacétate d'éthyle sur divers aldéhydes aromatiques en présence de micelles chirales **170a-c** et de zinc (*Figure 50*).⁶⁹



*Figure 50 : Synthèse asymétrique de β -hydroxyesters **171** en présence de micelles chirales*

⁶⁸ Emmerson, D. P. G.; Hems, W. P.; Davis, B. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 213.

⁶⁹ Zhang, Y.; Wu, W. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3575.

Expérimentalement, le surfactant **170c** donne des β -hydroxyesters **171** de stéréochimie (*S*) avec une meilleure énantiosélectivité que **170a** et **170b**. *Zhang* explique ce résultat par la plus grande rigidité de la tête polaire de la micelle **170c**. Les deux autres micelles génèrent quant à elles des β -hydroxyesters **171** de stéréochimie opposée (*R*), d'où la conclusion qu'il existerait une relation entre la configuration du surfactant chiral et celle du β -hydroxyester formé lors de la réaction de Reformatsky.

II.2.3 Utilisation d'un auxiliaire chiral

Un autre moyen d'induire une asymétrie dans une réaction de type Reformatsky est d'introduire un auxiliaire de chiralité directement sur l'un des deux partenaires de couplage.

II.2.3.a Utilisation d' α -bromoesters chiraux ou d' α -aminoaldéhydes chiraux

La première utilisation d'un auxiliaire de chiralité dans une réaction de Reformatsky asymétrique est l'œuvre de *Palmer* et *Reid* au début des années 60.⁷⁰ Ils ont réussi, par réaction entre le bromoacétate de (-)-menthyl **172** et le benzaldéhyde ou l'acétophénone, à induire une asymétrie dans une réaction de Reformatsky utilisant le zinc. Par saponification des β -hydroxyesters **173**, des β -hydroxyacides **174** ont été obtenus avec des puretés énantiomériques de 25 à 30% (*Figure 51*).

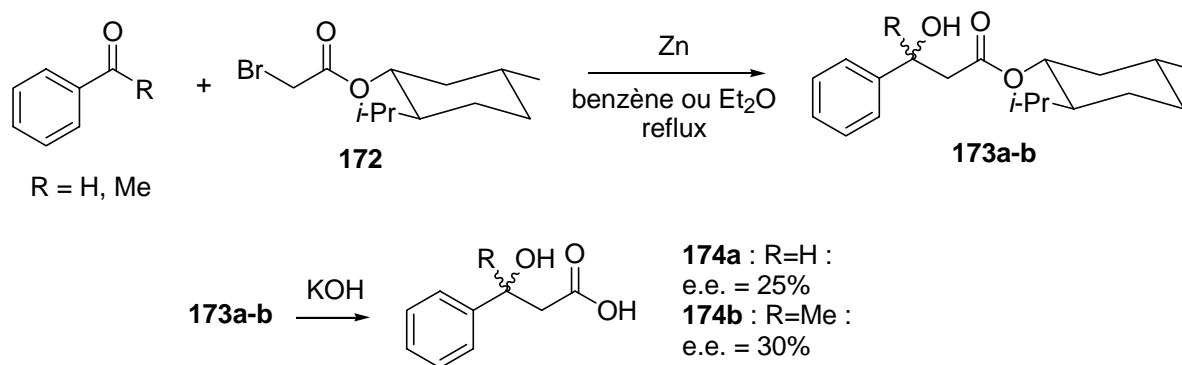


Figure 51 : Première utilisation de bromoacétates optiquement actifs

Bien d'autres alcools chiraux ont été utilisés par la suite en tant qu'auxiliaires de chiralité sur des bromoesters du même type : le (-)-bornéol^{70,71}, le *trans*-2-phénylcyclohexanol^{71b,72}, le (-)-8-phénylmenthol⁷², ...

⁷⁰ (a) Palmer, M. H.; Reid, J. A. *J. Chem. Soc.* **1960**, 931.

(b) Palmer, M. H.; Reid, J. A. *J. Chem. Soc.* **1962**, 1762.

⁷¹ (a) Brandänge, S.; Josephson, S.; Mörch, L.; Vallen, S. *Acta Chem. Scand. B* **35** **1981**, 273.

(b) Shankar, B. B.; Kirkup, M. P.; McCombie, S. W.; Clader, J. W.; Ganguly, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4095.

Ces mêmes bromoesters chiraux ont également été employés dans des réactions de Reformatsky avec des imines pour conduire à des β -aminoesters énantiomériquement enrichis.^{71b,73}

Par traitement des bromoacétates chiraux **175** avec l'imine **176** en présence de zinc activé, *Shankar* a obtenu des β -aminoesters **177** avec des excès énantiomériques pouvant aller jusqu'à 98%. L'induction asymétrique a pu être quantifiée après cyclisation des β -aminoesters **177** en β -lactame **178** (Figure 52).^{71b}

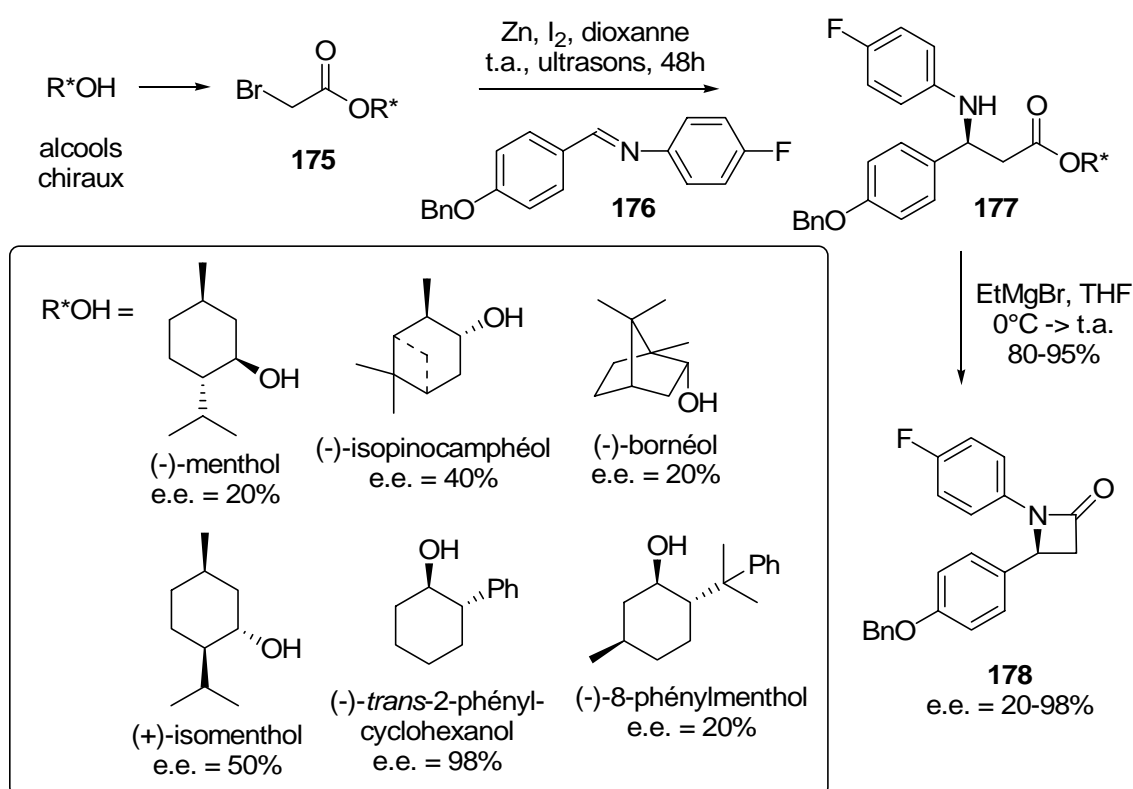


Figure 52 : Obtention du β -lactame **178** énantiomériquement enrichi

Des aldéhydes chiraux, sous la forme d' α -aminoaldéhydes *N*-protégés chiraux, ont aussi été employés dans des réactions de type Reformatsky asymétriques.⁷⁴

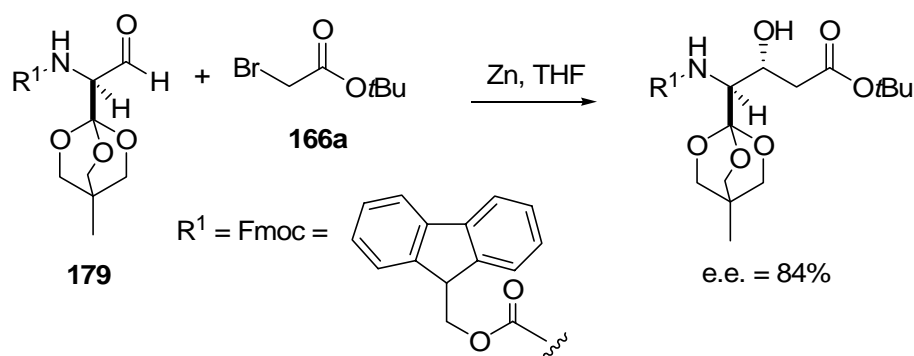
Par exemple, une très forte diastéréosélectivité a été induite lors de la réaction entre le bromoacétate de *t*-butyle **166a** et l'aldéhyde **179** (Figure 53).^{74b}

⁷² Basavaiah, D.; Bharathi, T. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3417.

⁷³ Furukawa, M.; Okawara, T.; Noguchi, Y.; Terawaki, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, 26, 260.

⁷⁴ (a) Liu, W.-S.; Glover, G. I. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 754.

(b) Blaskovich, M. A.; Lajoie, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5021.

Figure 53 : Utilisation d' α -aminoaldéhydes *N*-protégés chiraux

II.2.3.b Les oxazolidinones chirales et leurs dérivés

Les oxazolidinones chirales sont les auxiliaires chiraux les plus couramment utilisés dans les réactions de Reformatsky asymétriques.

Terashima a été le premier à développer une réaction de ce type pour la synthèse stéréosélective des 1- β -méthylcarbapénèmes **180**.⁷⁵ Lors de la réaction entre la 4-acétoxy-2-azetidione **181** et les différentes 3-(2-bromopropionyl)-2-oxazolidinones **182a-d** en présence de zinc, un mélange des deux diastéréomères **183 α** et **183 β** est obtenu (Figure 54).

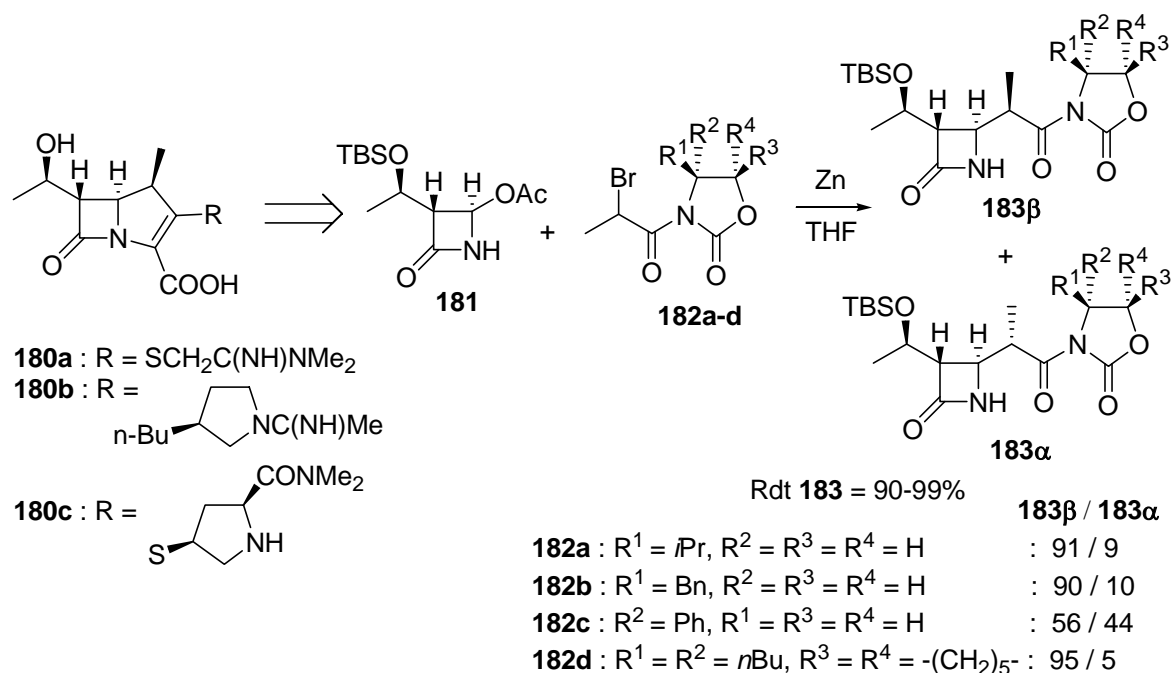


Figure 54 : Etude de Terashima

De bonnes diastéréosélectivités ont été obtenues avec des oxazolidinones encombrées en position R¹, que ce soit avec un groupement (*S*)-4-isopropyl (**182a**) ou un groupement

⁷⁵ (a) Ito, Y.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6625.

(b) Ito, Y.; Sasaki, A.; Tamoto, K.; Sunagawa, M.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1991**, 47, 2801.

(c) Ito, Y.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1991**, 47, 2821.

(*S*)-4-benzyl (**182b**). Par contre, lorsque l'oxazolidinone est substituée en position R² (**182c**), de faibles diastéréosélectivités sont obtenues (**183a** / **183β** : 56 / 44). Finalement, Terashima a démontré que les oxazolidones **182d**, dépourvues de chiralité, donnent les meilleures sélectivités (jusqu'à 95 / 5). Il convient de noter que dans tous les cas les rendements sont très élevés, supérieurs à 90%. Pour expliquer la sélectivité observée en faveur du diastéréomère **183β**, un état de transition chaise a été avancé. Il correspond à une approche de l'énolate zincique de stéréochimie (*Z*) sur l'imine résultant de la perte d'acide acétique sur le composé **181**. Cette approche s'effectue du côté opposé au groupement volumineux (*R*)-1-(*t*-butyldiméthylsilyloxy)éthyl en plaçant l'oxazolidinone encombrée sur la droite de manière à minimiser les interactions stériques (*Figure 55*).

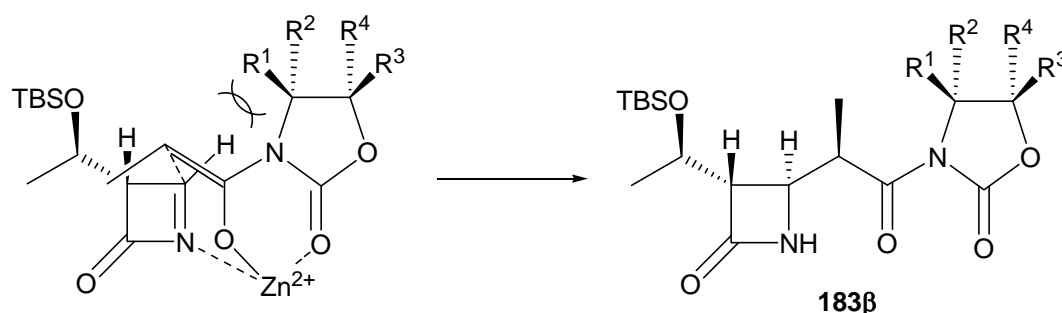


Figure 55 : Etat de transition proposé par Terashima

L'utilisation d'oxazin-4-ones a également fait l'objet de plusieurs études pour cette même réaction de Reformatsky, dans le but de conduire *in fine* aux 1-β-méthylcarbapénèmes **180**.⁷⁶

La 3-(2-bromopropionyl)-1,3-benzoxazinone **184**^{76a-c} ainsi que la 3-(2-bromopropionyl)-dihydrooxazinone **185**^{76d} ont par exemple donné d'excellents rendements et d'excellentes sélectivités en faveur des isomères **186β** et **187β** (*Figure 56*).

⁷⁶ (a) Kondo, K.; Seki, M.; Kuroda, T.; Yamanaka, T.; Iwasaki, T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1096.

(b) Seki, M.; Kondo, K.; Iwasaki, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 2851.

(c) Kondo, K.; Seki, M.; Kuroda, T.; Yamanaka, T.; Iwasaki, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2877.

(d) Pyun, D. K.; Jeong, W. J.; Jung, H. J.; Kim, J. H.; Lee, J. S.; Lee, C. H.; Kim, B. J. *Synlett* **2001**, 1950.

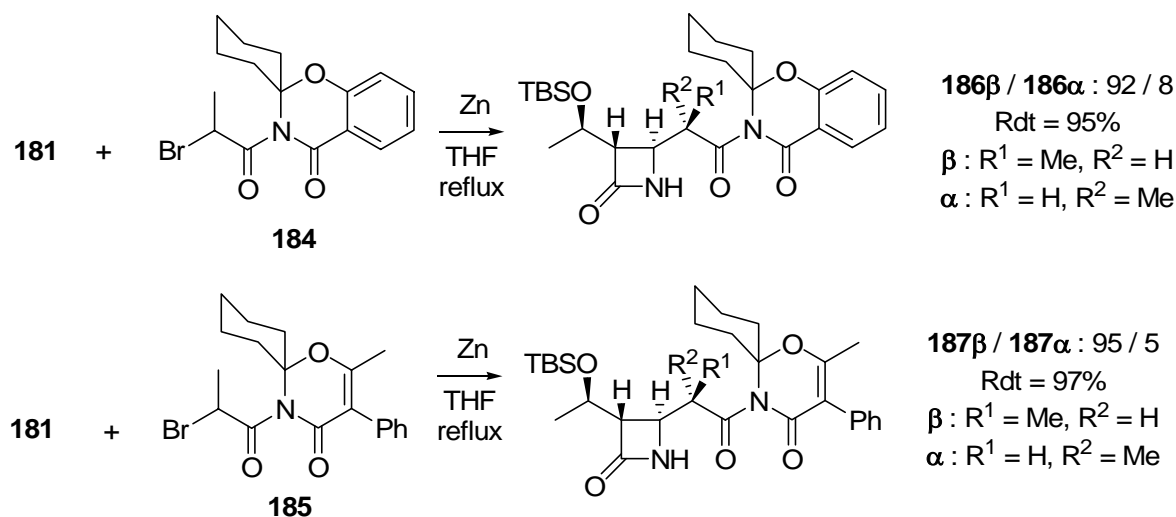


Figure 56 : Utilisation d'oxazolidinones achirales

Bien d'autres métaux que le zinc ont été utilisés dans des réactions de Reformatsky asymétriques employant des oxazolidinones chirales, à savoir : le chrome⁷⁷, le cobalt⁷⁸, l'étain⁷⁹, le germanium⁸⁰ et le samarium.⁸¹

La réaction de Reformatsky, induite au chrome et développée par *Wessjohann*, génère des produits *anti*-aldols grâce à une réaction "one-pot" entre une oxazolidinone substituée en position 4 **188**, un halogénure de 2-bromopropionyl **189**, un aldéhyde et du dichlorure de chrome en présence d'iodure de lithium. L'induction diastéréofaciale est opposée à celle obtenue avec les énolates de bore d'Evans, c'est-à-dire que les produits *anti*-aldols "non-Evans" **190** sont formés majoritairement sans base et à température ambiante. Les excès diastéréomériques ainsi que les rendements chimiques sont très élevés pour des inductions en α (R¹ = Me) ou en β uniquement (R¹ = H) (Figure 57).^{77a-c}

⁷⁷ (a) Gabriel, T.; Wessjohann, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1363.

(b) Gabriel, T.; Wessjohann, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4387.

(c) Wessjohann, L.; Scheid, G. *Synthesis* **1999**, 1.

(d) Wittenberg, R.; Beier, C.; Dräger, G.; Jas, G.; Jasper, C.; Monenschein, H.; Kirschning, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4457.

⁷⁸ Pettit, G. R.; Grealish, M. P. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8640.

⁷⁹ Kende, A. S.; Kawamura, K.; DeVita, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4070.

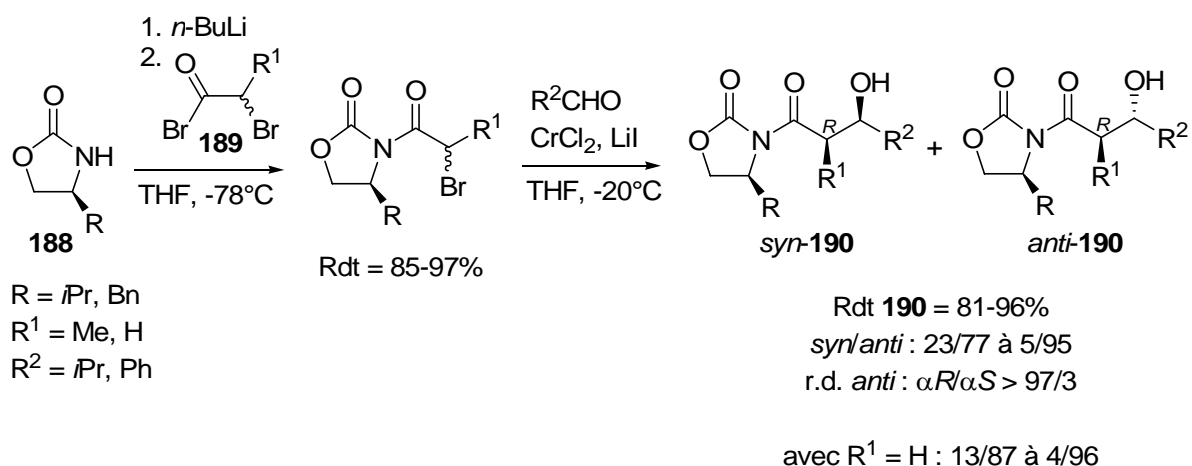
⁸⁰ Kagoshima, H.; Hashimoto, Y.; Oguro, D.; Saigo, K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 691.

⁸¹ (a) Fukuzawa, S.-I.; Tatsuzawa, M.; Hirano, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6899.

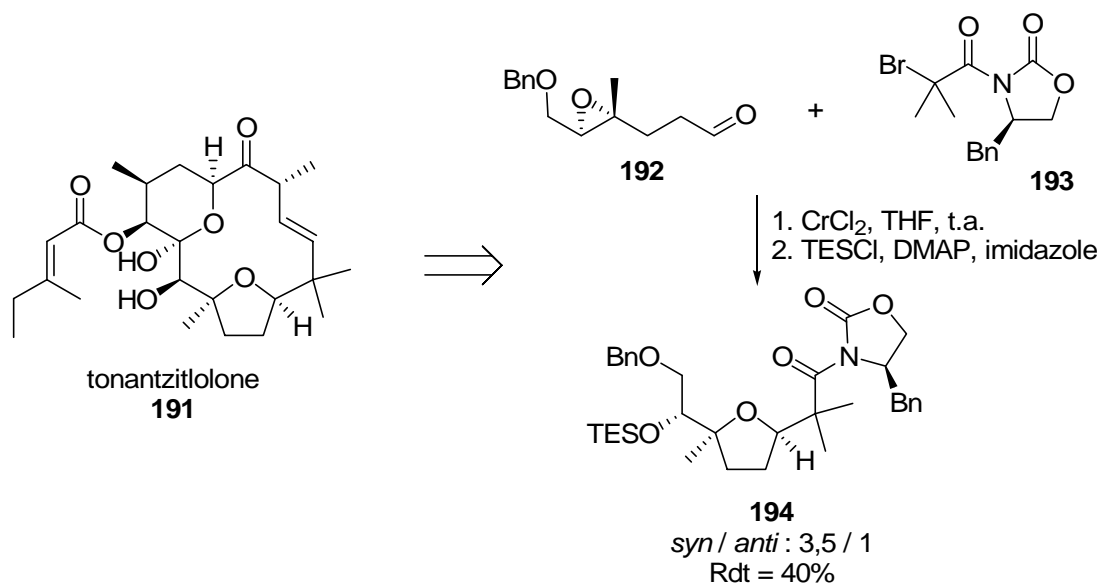
(b) Fukuzawa, S.-I.; Matsuzawa, H.; Yoshimitsu, S.-I. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1702.

(c) Kim, S.-J.; Kang, H.-Y.; Sherman, D. H. *Synthesis* **2001**, 1790.

(d) Orsini, F.; Sello, G.; Manzo, A. M.; Lucci, E. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1913.

Figure 57 : Réaction de Reformatsky induite par CrCl₂

Cette réaction en présence de chrome a également fait l'objet d'une application dans la synthèse totale de la tonantzitlolone **191** par Kirschning.^{77d} Par réaction de l'époxyaldéhyde **192** avec l' α -bromoacyl oxazolidinone **193**, le stéréoadduit **194** est obtenu dans un rapport *syn/anti* au niveau du tétrahydrofurane de 3,5/1 et avec un rendement modeste de 40% (Figure 58).

Figure 58 : Application en synthèse totale de la réaction de Reformatsky induite par CrCl₂

L'utilisation de cobalt dans une réaction de Reformatsky asymétrique n'a été décrite qu'à une seule reprise dans la littérature par *Pettit* lors de son approche synthétique de la Dolastatin 10 **195**.⁷⁸ La réaction entre le *N*-Boc-*L*-prolinal **196** et la 3-(2-bromopropionyl)-4*R*-méthyl-5*S*-phényloxazolidin-2-one **197** en présence de cobalt(0)-tétrakis(triphénylphosphine) donne stéréosélectivement le β -hydroxyamide **198** avec un excellent rendement de 70%. L'induction diastéréofaciale est dans ce cas la même que celle obtenue avec les énolates de

bore d'Evans, c'est-à-dire que le produit *syn*-aldol classique est formé majoritairement (Figure 59).

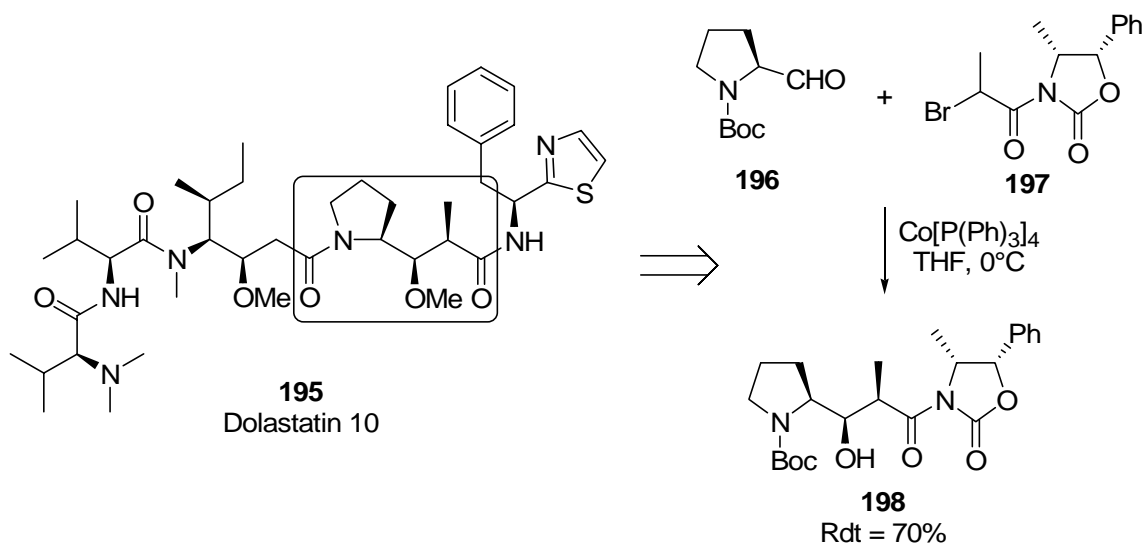


Figure 59 : Réaction de Reformatsky asymétrique utilisant un complexe au cobalt

L'étain a également fait l'objet d'une application en Reformatsky asymétrique dans la synthèse totale de la Neoxazolomycine **199**.⁷⁹ La condensation de l'aldéhyde **200** avec l'énolate stannique dérivé de l'acyloxazolidinone **201** fournit après réduction au LiAlH_4 la 1,3-oxazine-2,4-dione **202**, ceci avec un excellent rendement de 95% et une diastéréosélectivité totale au niveau du centre nouvellement créé C3' (Figure 60).

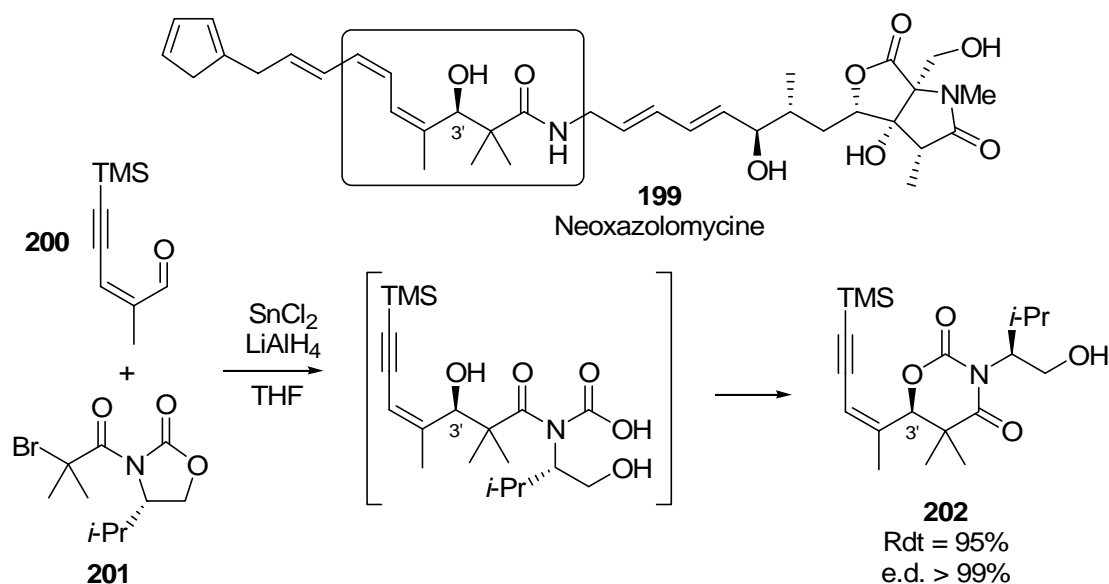


Figure 60 : Reformatsky asymétrique induite par SnCl_2

En 1998, Saigo⁸⁰ a décrit une réaction de Reformatsky diastéréosélective en présence de Germanium activé (Ge^*). Il utilise des dérivés d'oxazolidinones chirales **203** et obtient d'excellents rendements et d'excellentes diastéréosélectivités en faveur de l'un des isomères *syn* **204a** (Figure 61).

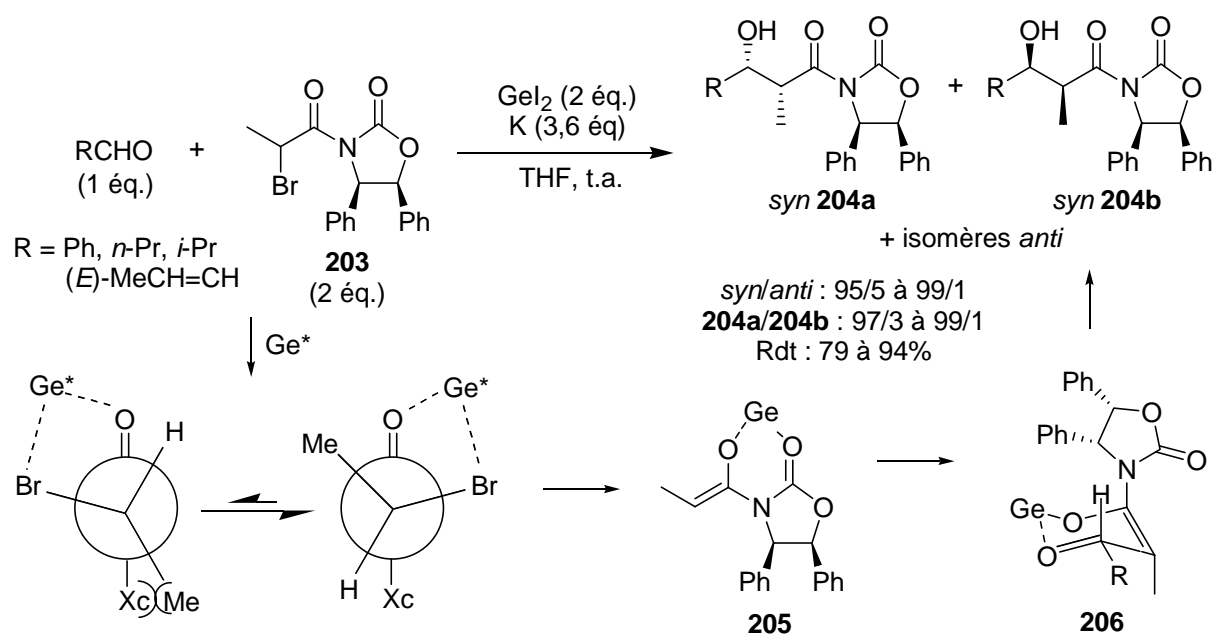


Figure 61 : Reformatsky diastéréosélective utilisant du germanium activé (Ge^*)

La répulsion stérique entre le groupement oxazolidinone chiral et le groupement méthyl conduit majoritairement à la formation de l'énolate *Z* **205** et l'approche de l'aldéhyde est favorisée sur la face la plus dégagée de l'énolate de façon à développer un état de transition chaise **206** dans lequel le groupement R est en position pseudo équatoriale. Dans ce modèle, les interactions électroniques entre les dipôles constitués par les deux liaisons C-O de l'énolate et C=O de l'oxazolidinone sont minimales.

Fukuzawa^{81a,b} a décrit récemment l'utilisation d'un autre groupement oxazolidinone chiral **207** dans une réaction de Reformatsky en présence d'iodure de samarium.⁸² Dans cette étude, le bromure est primaire et seul un nouveau centre chiral est créé dans les produits **208**. Dans la plupart des cas, les excès diastéréomériques sont supérieurs à 90%. La stéréochimie de la réaction peut être expliquée par l'état de transition chaise **209** décrit par Nerz-Stormes et Thornton⁸³ avec une triple chélation du samarium, l'approche de l'aldéhyde se faisant toujours par la face la plus dégagée de l'énolate (Figure 62).

⁸² (a) Kagan, H. B. *Tetrahedron* **2003**, 59, 10351.
(b) Steel, P. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2727.
(c) Dahlen, A.; Hilmersson, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3393.
(d) Krief, A.; Laval, A.-M. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 745.

⁸³ Nerz-Stormes, M.; Thornton, E. R. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2489.

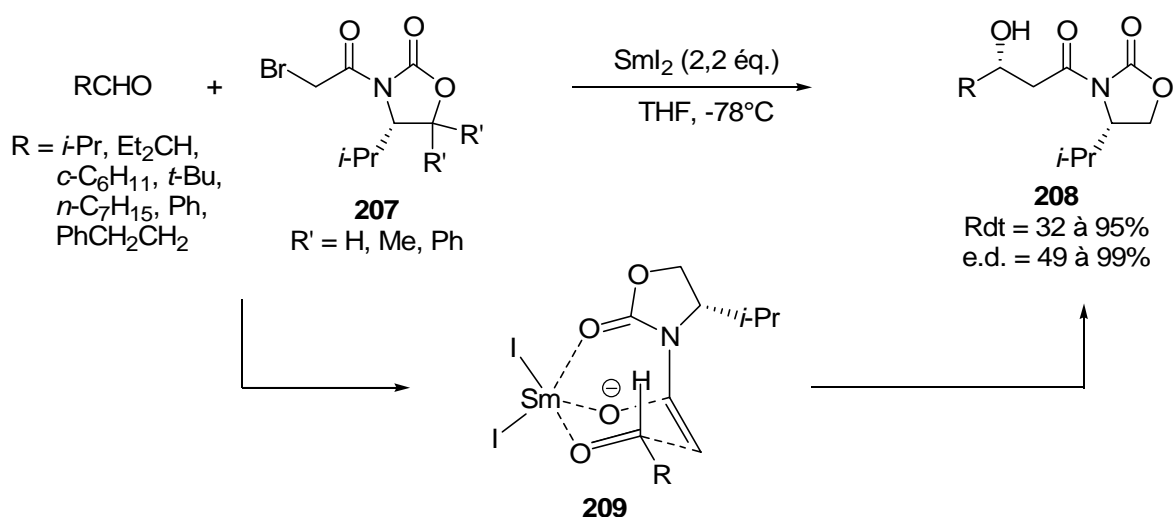


Figure 62 : Reformatsky diast\u00e9ros\u00e9lective utilisant du SmI_2 d\u00e9crite par Fukuzawa

Plus r\u00e9cemment encore, un groupe cor\u00e9en a d\u00e9crit l'utilisation de SmI_2 dans une r\u00e9action de Reformatsky diast\u00e9ros\u00e9lective pour la pr\u00e9paration de lactones \u00e9nantio-pures **210**.^{81c} Par r\u00e9action entre l'ald\u00e9hyde chiral **211** et la bromoac\u00e9tyloxazolidinone **212**, un m\u00e9lange des deux diast\u00e9rom\u00e8res **213** est obtenu dans un rapport de 25 pour 1 (Figure 63). La st\u00e9reo-chimie du produit majoritaire **213b** est en accord avec le mod\u00e8le de l'\u00e9tat de transition **209** d\u00e9crit par Fukuzawa.

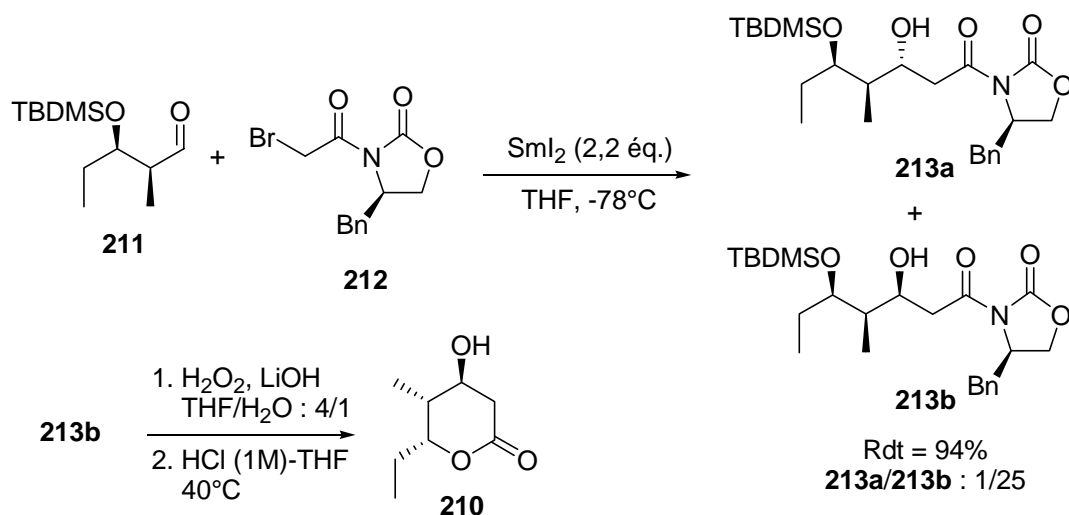


Figure 63 : Synth\u00e8se de lactones \u00e9nantio-pures bas\u00e9e sur une r\u00e9action de Reformatsky diast\u00e9ros\u00e9lective

Un autre auxiliaire de chiralit\u00e9, le (1*S*,2*S*)-1-amino-2-hydroxy-1,2,3,4-t\u00e9trahydronaphtal\u00e8ne **214**, converti en α -bromoac\u00e9tyloxazolidinone **215**, a prouv\u00e9 son efficacit\u00e9 en Reformatsky asym\u00e9trique.^{81d} En pr\u00e9sence d'iodure de samarium \u00e0 $-78^\circ C$, des diast\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9s sup\u00e9rieures \u00e0 99/1 ont \u00e9t\u00e9 obtenues avec tous les ald\u00e9hydes test\u00e9s. L'\u00e9tat de transition **216**, inspir\u00e9 par celui de Fukuzawa, explique cette s\u00e9lectivit\u00e9 (Figure 64).

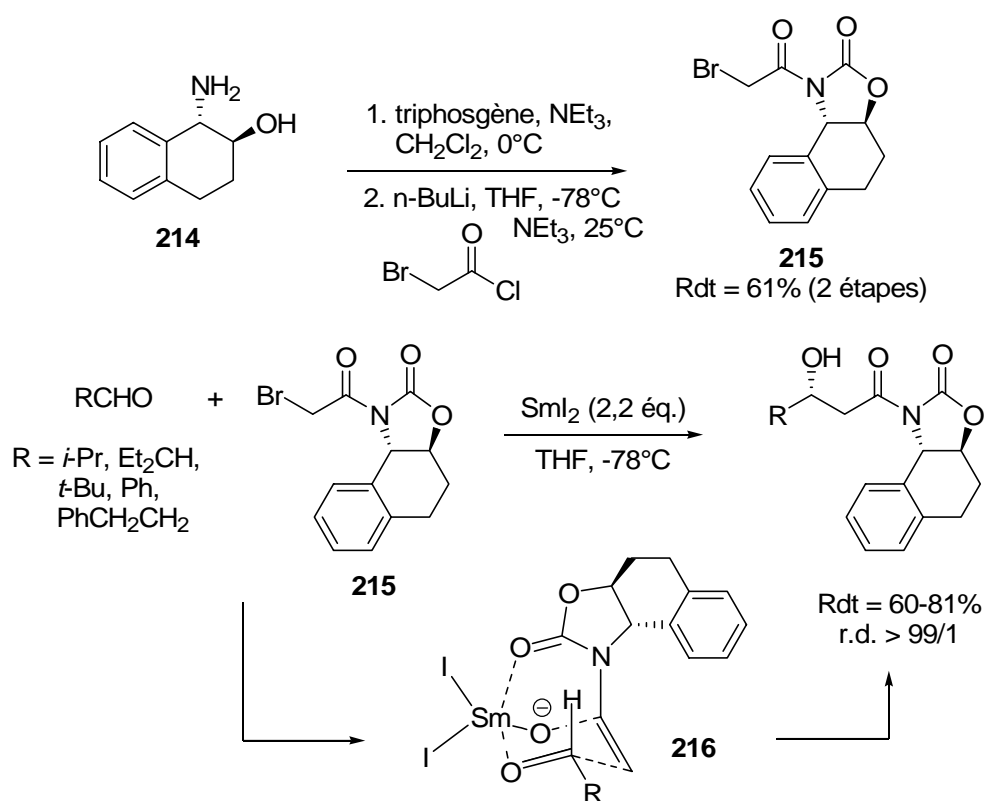


Figure 64 : (1*S*,2*S*)-1-amino-2-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène : nouvel auxiliaire de chiralité utilisé en Reformatsky diastéréosélective

II.2.3.c Utilisation de complexes arène chrome tricarbonyle chiraux

Les aldéhydes et cétones arènes chrome tricarbonyles chiraux ont donné lieu à de nombreuses études d'induction asymétrique. Deux d'entre elles décrivent des condensations de type Reformatsky sur des benzaldéhydes ou benzaldimines chrome tricarbonyles chiraux.⁸⁴

Brocard a réussi par exemple à condenser des aldéhydes complexés portant un méthoxy en position *ortho* **217** sur des bromoalkanoates ou bromoalkylnitriles **218** pour former des hydroxyesters ou des hydroxynitriles **219** avec une induction totale (Figure 65).^{84a}

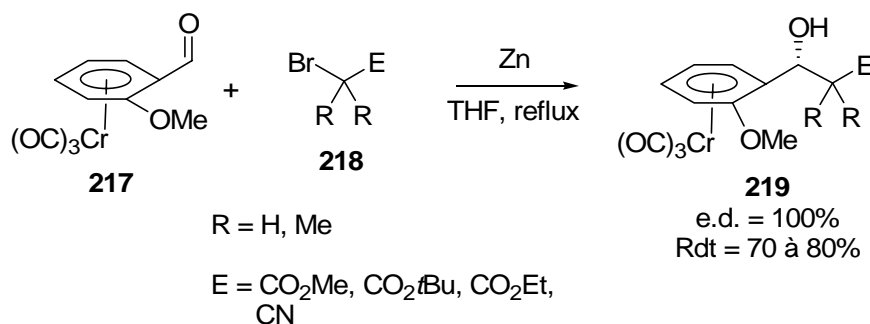


Figure 65 : Utilisation de benzaldéhydes chrome tricarbonyles chiraux

⁸⁴ (a) Brocard, J.; Mahmoudi, M.; Pelinski, L.; Maciejewski, L. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6995.
 (b) Baldoli, C.; Del Buttero, P.; Licandro, E.; Papagni, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4849.

Si on analyse les résultats bibliographiques faisant intervenir un auxiliaire chiral sur un des partenaires de couplage dans une réaction de type Reformatsky asymétrique, on remarque que le sulfoxyde chiral n'a jamais été testé comme auxiliaire de chiralité dans ce type de réaction.

Nous nous sommes alors intéressés à une réaction de type Reformatsky entre une cétone α -bromo- α' -sulfinyl **220** et divers aldéhydes (*Figure 66*).

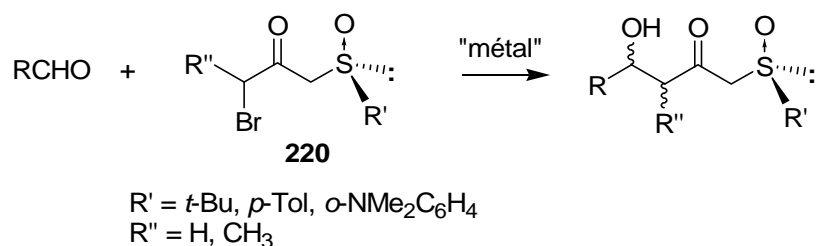


Figure 66 : Sch\u00e9ma repr\u00e9sentant la r\u00e9action de Reformatsky envisag\u00e9e

Ces pr\u00e9curseurs chiraux **220** seront synth\u00e9tis\u00e9s \u00e0 partir des sulfoxydes chiraux correspondants : le (-)-(*R*)-*t*-butylm\u00e9thylsulfoxyde, le (+)-(*R*)-m\u00e9thyl-*p*-tolylsulfoxyde et le (+)-(*R*)-*o*-*N,N*-dim\u00e9thylaminoph\u00e9nylm\u00e9thylsulfoxyde. Nous allons donc \u00e0 pr\u00e9sent nous int\u00e9resser aux diff\u00e9rentes m\u00e9thodes d'obtention de sulfoxydes \u00e9nantiom\u00e9riquement purs et plus particuli\u00e8rement \u00e0 celles utilis\u00e9es pour la synth\u00e8se des trois sulfoxydes cit\u00e9s ci-dessus.

II.3 : Autre auxiliaire de chiralité : les sulfoxydes énantiomériquement purs

II.3.1 Généralités sur les sulfoxydes chiraux

L'utilisation des sulfoxydes optiquement actifs comme inducteurs de chiralité en synthèse asymétrique est une méthode qui a fait ses preuves et leur "souplesse synthétique" est sans cesse démontrée. De nombreuses revues attestent de cette expansion.⁸⁵

Parmi les facteurs qui sont à la base du succès du groupe sulfinyle en tant qu'auxiliaire chiral, on peut citer : (i) sa grande stabilité optique, (ii) son efficacité comme porteur de l'information chirale, et (iii) son accessibilité sous ses deux formes énantiomériques.

L'efficacité des sulfoxydes comme auxiliaire chiral dans des réactions diastéréosélectives vient principalement des différences stériques et stéréoelectroniques existant entre les substituants de l'atome de soufre stéréogène : (i) une paire d'électrons libres, (ii) un atome d'oxygène, (iii) deux groupes alkyles ou aryles.

Ces substituants sont capables de rendre très différentes les deux faces diastéréotopiques d'un centre réactionnel proche ou même éloigné.

La liaison soufre-oxygène possède un ordre de liaison de 1,5. En effet, en plus de la liaison σ S-O, il existe une interaction entre les orbitales 2p de l'oxygène et 3d du soufre.

La densité électronique est plus importante autour de l'atome d'oxygène, comme le prouvent le moment dipolaire élevé des sulfoxydes ($\sim 3,9D$) et leur basicité (au sens de Lewis), qui se manifeste surtout au niveau de l'atome d'oxygène.

Une particularité remarquable des sulfoxydes est leur capacité à stabiliser une charge négative sur un carbone en α ; c'est une particularité très intéressante en synthèse organique car elle permet de greffer facilement les sulfoxydes par réaction avec un électrophile.

⁸⁵ (a) Fernandez, I.; Khiar, N. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651.
(b) Hanquet, G.; Colobert, F.; Lanners, S.; Solladié, G. *Arkivoc* **2003**, 328, ISSN: 1424-6376.
(c) Solladié, G. *Heteroatom Chemistry* **2002**, *13*, 443.
(d) Carreño, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717.
(e) Walker, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 961.
(f) Ohno, A. *Heteroatom Chemistry*; E. Block Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **1990**, pp.287.
(g) Mikolajczyk, M.; Drabowicz, J.; Kielbasinsky, P. *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*; S. Patai, Z. Rappoport, C. J. M. Stirling Ed.; John Wiley & Sons: Chichester, UK **1988**, chap.7, pp.233.
(h) Posner, G. H. *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*; S. Patai, Z. Rappoport, C. J. M. Stirling Ed.; John Wiley & Sons: Chichester, UK **1988**, chap.16, pp.823.
(i) Andersen, K. K. *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*; S. Patai, Z. Rappoport, C. J. M. Stirling Ed.; John Wiley & Sons: Chichester, UK **1988**, chap.3, pp.55.
(j) Solladié, G. *Synthesis* **1981**, 185.

Les sulfoxydes sont caractérisés par leur grande stabilité optique : une énergie de 35 à 42 kcal/mol est nécessaire pour inverser la configuration tétraédrique d'un sulfoxyde (Figure 67).

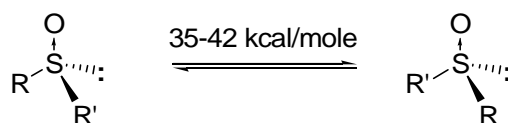


Figure 67 : Barrière d'inversion de la configuration d'un sulfoxyde

Ce groupement, présent dans de nombreuses molécules biologiquement actives⁸⁶, peut facilement être éliminé par le nickel de Raney activé ou fonctionnalisé par le réarrangement de Pummerer. De part leurs qualités intrinsèques, les groupements sulfoxydes ont depuis longtemps prouvé leur rôle de puissants inducteurs de chiralité dans la synthèse asymétrique. Ils ont ainsi été employés dans un grand nombre de réactions stéréosélectives de formation de liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome comme dans les cycloadditions de Diels-Alder, dans les additions de Michael ou dans les additions nucléophiles.^{85,87}

Néanmoins, un seul exemple est paru concernant l'utilisation des sulfoxydes dans des réactions de Reformatsky asymétriques.

II.3.2 Réaction de Reformatsky asymétrique par addition sur des sulfinimines chirales

Une seule utilisation de dérivés de sulfoxydes a été jusqu'à présent décrite dans la littérature dans une réaction de type Reformatsky asymétrique. Elle consiste en la formation d' α,α -difluoro- β -aminoacides substitués en position β **220a-b** via une réaction entre des *N*-sulfinimines chirales **221a-b** et le bromodifluoroacétate d'éthyle **222** en présence de zinc (Figure 68).⁸⁸

⁸⁶ (a) Mandesclair, M.; Roche, D.; Carpy, A.; Boucherle, A. *Arch. Pharm.: Weinheim* **1982**, 315, 741.

(b) Kazmer, J. S.; Dadonna, P. E.; Dalke, A.; Kelley, W. N. *Biochem. Pharmacol.* **1976**, 36, 49.

⁸⁷ (a) Garcia Ruano, J. L.; Cid de la Plata, B. *Top. Curr. Chem.* **1999**, 204, 1.

(b) Aversa, M. C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Gianneto, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1339.

(c) Solladié, G.; Carreño, M. C. *Organosulfur Chemistry: Synthetic aspects*; P. C. B. Page Ed., Academic Press: New York, **1995**, pp.1.

⁸⁸ (a) Staas, D. D.; Savage, K. L.; Homnick, C. F.; Tsou, N. N.; Ball, R. G. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8276.

(b) Soloshonok, V. A.; Ohkura, H.; Sorochinsky, A.; Voloshin, N.; Markovsky, A.; Belik, M.; Yamazaki, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5445.

(c) Sorochinsky, A.; Voloshin, N.; Markovsky, A.; Belik, M.; Yasuda, N.; Uekusa, H.; Ono, T.; Berbasov, D. O.; Soloshonok, V. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7448.

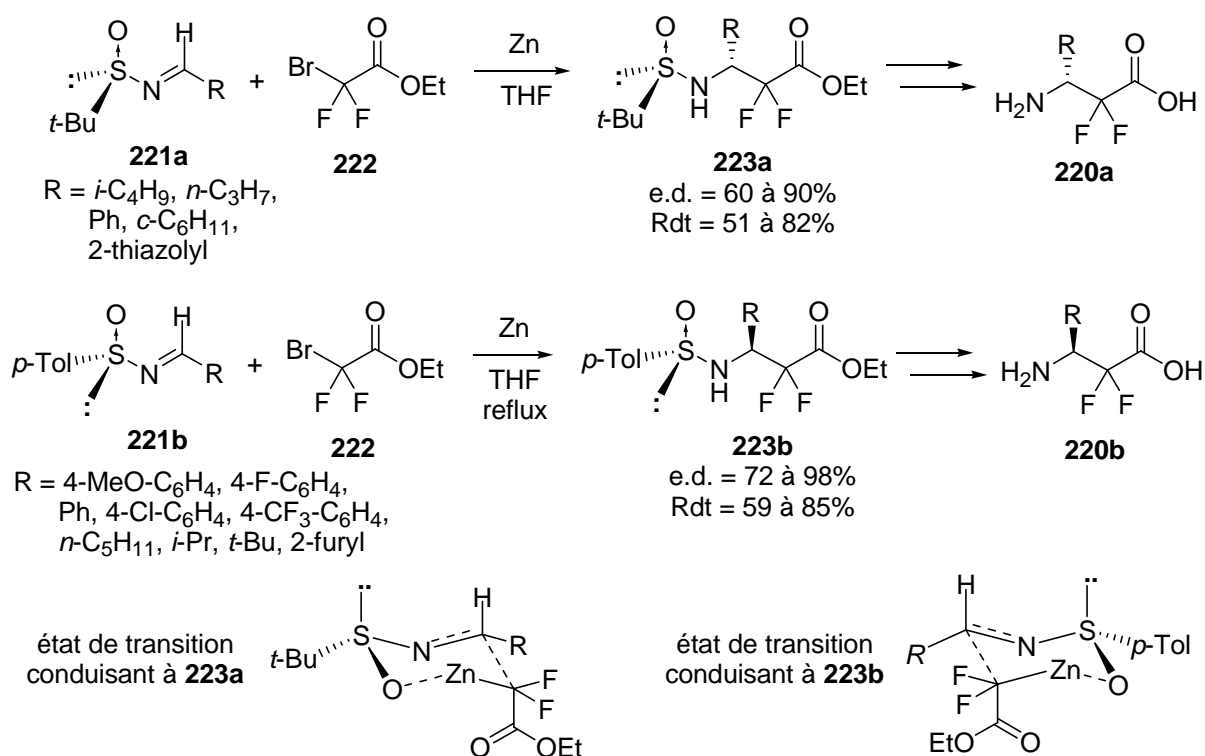


Figure 68 : Utilisation de *N*-sulfinimines en réaction de Reformatsky asymétrique

L'état de transition proposé pour expliquer la sélectivité observée s'appuie sur celui présenté par Ellman pour l'addition de réactifs organométalliques sur des sulfinimines chirales.⁸⁹ Il implique la coordination du zinc avec l'oxygène du sulfoxyde conduisant à un état de transition à six centres.

II.3.3 Synthèse des sulfoxydes chiraux

Dans l'optique d'utiliser des sulfoxydes énantiomériquement purs dans une réaction de Reformatsky asymétrique, nous nous sommes tout d'abord intéressés à leur synthèse.

II.3.3.a Sulfoxydes obtenus par oxydation asymétrique de sulfures prochiraux

Nous pouvons considérer que deux méthodes ont été utilisées pour l'oxydation chimique de sulfures prochiraux : celle basée sur la sulfoxydation asymétrique catalysée par un métal et celle basée sur l'utilisation des oxaziridines chirales. Alors que les deux méthodologies mènent à des sulfoxydes spécifiques avec des énantiosélectivités élevées, la dernière, plus que la première, souffre de l'utilisation de l'inducteur chiral en quantité stoechiométrique. Pour résoudre ce problème, un grand nombre de systèmes catalytiques a été testé.

⁸⁹ Cogan, D. A.; Liu, G.; Ellman, J. A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8883.

Le succès remarquable de l'époxydation de Sharpless d'alcools allyliques a entraîné de multiples applications de l'alcoolate de titane à l'oxydation énantiosélective de divers substrats. Suivant cette voie, les premiers travaux sur l'oxydation énantiosélective de sulfures sont venus simultanément des groupes de *Kagan* et de *Modena*.

La réaction a été décrite pour la première fois par *Kagan* en 1984.⁹⁰ Le sulfure est oxydé par l'hydroperoxyde de *t*-butyle (TBHP) en présence d'une quantité catalytique d'un réactif de Sharpless modifié (*Figure 69*).⁹¹

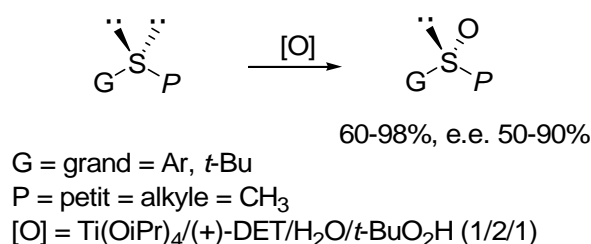


Figure 69 : Oxydation asymétrique de sulfures prochiraux par le TBHP

Toujours en 1984, *Modena* propose pour cette réaction d'oxydation de sulfures des proportions différentes de réactifs, et utilise un mélange de TBHP/Ti(OiPr)₄/(*R,R*)-DET dans un rapport 1/1/4 à -20°C (dans le toluène ou CH₂Cl₂).⁹² Les résultats sont en général similaires, en rendement et en sélectivité, à ceux obtenus par *Kagan*, mais ce système donne de meilleurs résultats lors de l'oxydation asymétrique de 1,3-dithiolanes.⁹³

En 1987, l'oxydant fut remplacé par l'hydroperoxyde de cumène et l'excès énantiomérique amélioré jusqu'à 96%.⁹⁴

En 1987, *Davis* démontra le potentiel de la *N*-(phénylsulfonyl)(3,3-dichlorocamphoryl)oxaziridine **224** comme réactif oxydant de sulfures prochiraux en sulfoxydes énantiomériquement purs (*Figure 70*).⁹⁵

⁹⁰ (a) Pitchen, P.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1049.

(b) Pitchen, P.; Dunach, E.; Deshmukh, M. N.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 8188.

⁹¹ Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974.

⁹² (a) Di Furia, F.; Modena, G.; Seraglia, R. *Synthesis* **1984**, 325.

(b) Bortolini, O.; Di Furia, F.; Licini, G.; Modena, G.; Rossi, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 6257.

⁹³ Bortolini, O.; Di Furia, F.; Licini, G.; Modena, G.; Rossi, M. *Rev. Heteroat. Chem.* **1988**, 1, 66.

⁹⁴ Zhao, S. H.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *Tetrahedron* **1987**, 43, 5135.

⁹⁵ Davis, F. A.; Reddy, R. T.; Han, W.; Carroll, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1428.

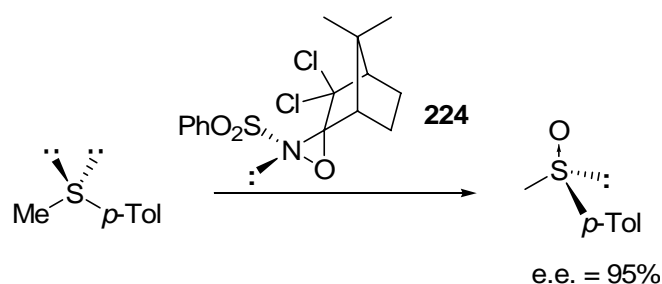


Figure 70 : Oxydation asymétrique de sulfures prochiraux avec la *N*-(phénysulfonyl)(3,3-dichlorocamphoryl)oxaziridine **224**

Les rendements sont excellents (>95%) et les excès énantiomériques atteignent 84 à 95% pour un grand nombre de dialkyles ou d'aryl-alkyles sulfures.

Notons qu'un des plus grands progrès dans l'oxydation asymétrique catalytique de sulfures prochiraux utilisant des complexes de titane chiraux a été réalisé par Uemura.⁹⁶ Ce système catalytique utilise $Ti(OiPr)_4$ en présence de (+)-(*R*)-binaphtol, au lieu de DET comme source chirale. Le meilleur excès énantiomérique a été obtenu avec TBHP à 25°C, avec 5% molaire de ligand chiral. Il obtient ainsi les sulfoxydes de configuration absolue *R* avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 96%.

Certaines enzymes ont la possibilité d'effectuer des oxydations stéréospécifiques. Cette approche "biologique" de la synthèse de sulfoxydes énantiomériquement purs, par oxydation enzymatique ou microbiologique, s'est beaucoup développée ces dix dernières années.⁹⁷ En 1992, on démontra que des chloroperoxydases peuvent oxyder le méthyl-*p*-tolylsulfure en utilisant l'eau oxygénée ou le TBHP en quantité stoechiométrique.^{97e,f} Le (+)-(*R*)-méthyl-*p*-tolylsulfoxyde est ainsi obtenu avec un excellent excès énantiomérique (99%).

Il faut cependant noter que cette méthode ne peut être appliquée qu'aux sulfures ne possédant pas d'autre groupe fonctionnel susceptible d'être oxydé (en particulier des doubles liaisons) et qu'il est nécessaire que les deux substituants du sulfure aient des encombrements stériques bien différents pour que l'excès énantiomérique soit conséquent, d'où l'utilisation de substrats relativement simples.

⁹⁶ (a) Komatsu, N.; Hashizume, M.; Sugita, T.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4529.

(b) Komatsu, N.; Nishibayashi, Y.; Sugita, T.; Uemura, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5391.

⁹⁷ (a) Ozaki, S.-I.; Matsui, T.; Watanabe, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6666.

(b) Ozaki, S.-I.; Ortiz de Montellano, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4487.

(c) Cashman, J. R.; Olsen, L. D.; Boyd, D. R.; McMordie, R. A. S.; Dunlop, R.; Dalton, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8772.

(d) Yamasaki, Y.; Hesse, C.; Okuno, H.; Abraham, W.-R. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1996**, *45*, 595.

(e) Fu, H.; Kondo, H.; Ichikawa, Y.; Look, G. C.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7265.

(f) Colonna, S.; Gaggero, N.; Casella, L.; Carrea, G.; Pasta, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 95.

Par ces méthodes, la synthèse du (+)-(*S*)-*t*-butylméthylsulfoxyde **225**, utilisé comme nous allons le voir comme auxiliaire de chiralité dans la réaction de Reformatsky asymétrique que nous avons développée, ne s'effectue pas avec de bonnes énantiosélectivités. Nous avons donc choisi dans un premier temps d'utiliser la monooxydation énantiosélective catalytique du *t*-butyldisulfure **226** décrite par *Ellmann* suivie de l'addition du bromure de méthylmagnésium sur le *t*-butyl-*t*-butanethiosulfinate **227** formé (*Figure 71*).⁹⁸

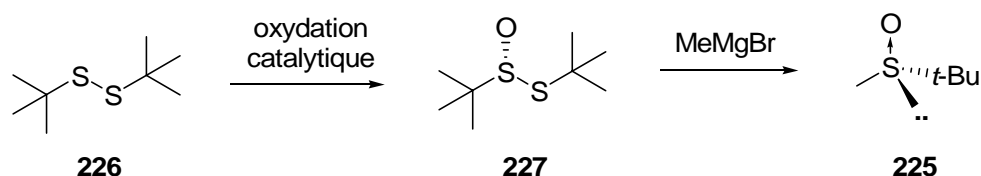


Figure 71 : Formation de (+)-(*S*)-*t*-butylméthylsulfoxyde **225** par *Ellman*

Ellman a employé un complexe vanadium - base de Schiff comme système catalytique et de l'eau oxygénée comme oxydant stoechiométrique. Les rendements et la sélectivité sont maximums (98% et 91% respectivement) lorsque la réaction est réalisée à température ambiante avec 0,25 mol% de VO(acac)₂ et 0,26 mol% du ligand **228** en milieu biphasique eau/chloroforme (*Figure 72*). Finalement, une recrystallisation dans l'hexane du produit **227** permet d'obtenir un e.e. >99% avec toutefois un rendement modeste de 52%.

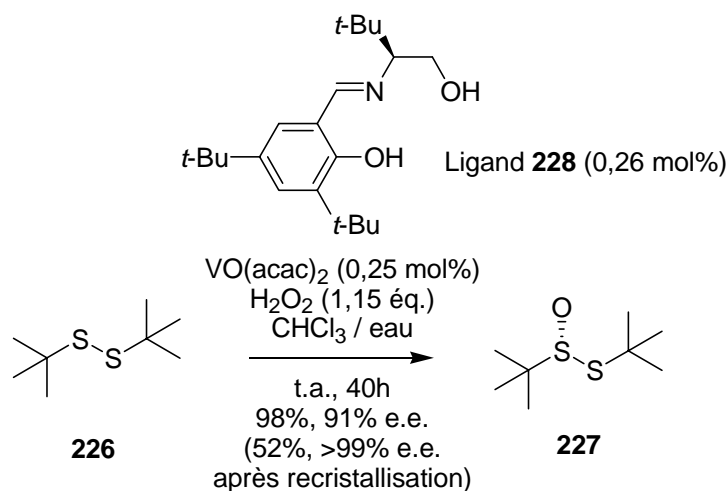
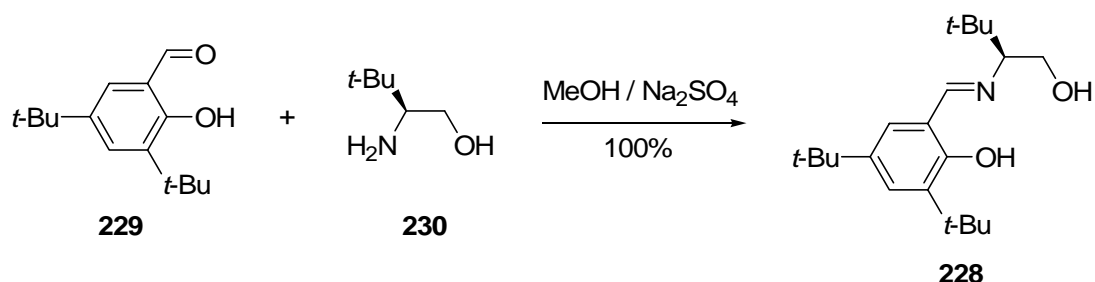


Figure 72 : Conditions optimales pour l'oxydation du *t*-butyl disulfure **226**

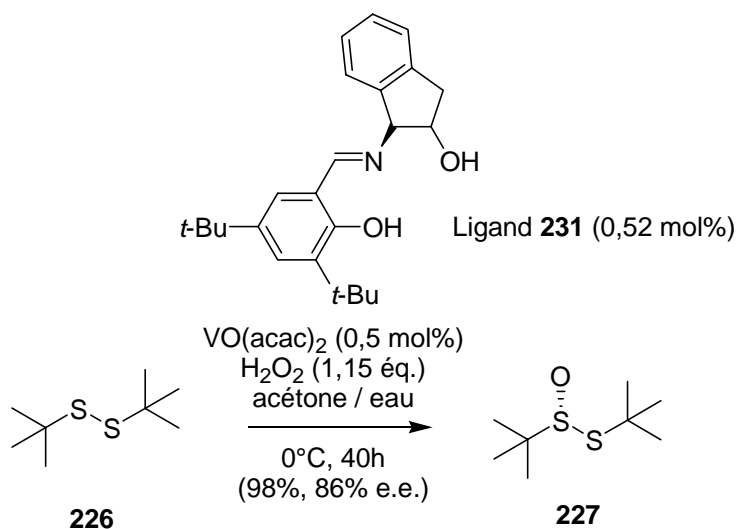
Le ligand **228** a été obtenu quantitativement par condensation du (*S*)-*t*-butylleucinol **229** sur le 3,5-di-*t*-butyl-2-hydroxybenzaldéhyde **230** (*Figure 73*).

⁹⁸ Cogan, D. A.; Liu, G.; Kim, K.; Backes, B. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011.

Figure 73 : Synthèse du ligand **228**

Nous avons malheureusement rencontré de gros problèmes de reproductibilité lors de l'oxydation du *t*-butyldisulfure **226**. Les excès énantiomériques sont conformes à ce qui est décrit mais les rendements varient énormément d'un essai à l'autre (20-70% avant recristallisation).

Ellman a d'ailleurs fait récemment état de ce problème en notant que cette réaction est très dépendante des conditions réactionnelles, lié au fait que la réaction est biphasique. Il propose ainsi une solution en réalisant l'oxydation du *t*-butyldisulfure **226** dans l'acétone en utilisant comme nouveau ligand la base de Schiff **231**. Malheureusement, la sélectivité est plus faible (Figure 74).⁹⁹

Figure 74 : Amélioration de l'oxydation du *t*-butyl disulfure **226**

Finalement pour accéder au (+)-(*S*)-*t*-butylméthylsulfoxyde **225** souhaité, il suffit d'effectuer une addition nucléophile du bromure de méthyl magnésium sur le *t*-butyl-*t*-butanethiosulfinate **227**. Le rendement est de 91% avec inversion totale de la configuration absolue comme *Ellman* l'avait décrit (Figure 75).

⁹⁹ Weix, D. J.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1317.

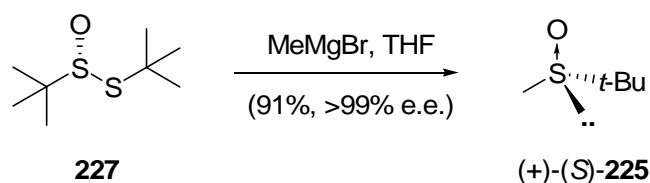


Figure 75 : Formation du (+)-(S)-*t*-butylméthylsulfoxyde **225**

Comme nous le verrons plus loin dans ce manuscrit, l'autre énantiomère du sulfoxyde (+)-(S)-**225** est nécessaire pour la synthèse totale des triénomycines **3** : le (-)-(R)-*t*-butylméthylsulfoxyde. Celui n'ayant pas pu être synthétisé par la méthode décrite par *Ellman* pour cause de coût excessif des énantiomères des ligands **228** et **231**, il nous fallait utiliser une autre méthode d'obtention du (-)-(R)-*t*-butylméthylsulfoxyde énantiomériquement pur.

Nous allons alors nous intéresser à des approches indirectes des sulfoxydes énantiomériquement purs, qui consistent à synthétiser, lors d'une étape préliminaire, un agent sulfinylant avec un soufre électrophile de configuration connue, puis à effectuer l'addition nucléophile d'un réactif organométallique.

Ces méthodes sont principalement au nombre de deux, celle utilisant un agent sulfinylant chiral cyclique, et celle utilisant un agent sulfinylant acyclique diastéréomériquement pur.

II.3.3.b Sulfoxydes obtenus par double substitution de sulfites chiraux

Les sulfoxydes optiquement actifs peuvent être obtenus par additions successives de deux réactifs organométalliques sur des sulfites chiraux, méthode développée par *Kagan* pour la synthèse des sulfoxydes énantiomériquement purs.¹⁰⁰

L'ouverture régiosélective du sulfite cyclique chiral **232** issu du diol **233**, dérivé du (*S*)-lactate d'éthyle, a permis à *Kagan* d'obtenir une grande variété de dialkyles ou d'arylalkyles sulfoxydes (Figure 76).

¹⁰⁰ (a) Rebiere, F.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3659.

(b) Kagan, H. B.; Rebiere, F. *Synlett* **1990**, 643.

(c) Rebiere, F.; Samuel, O.; Ricard, L.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5991.

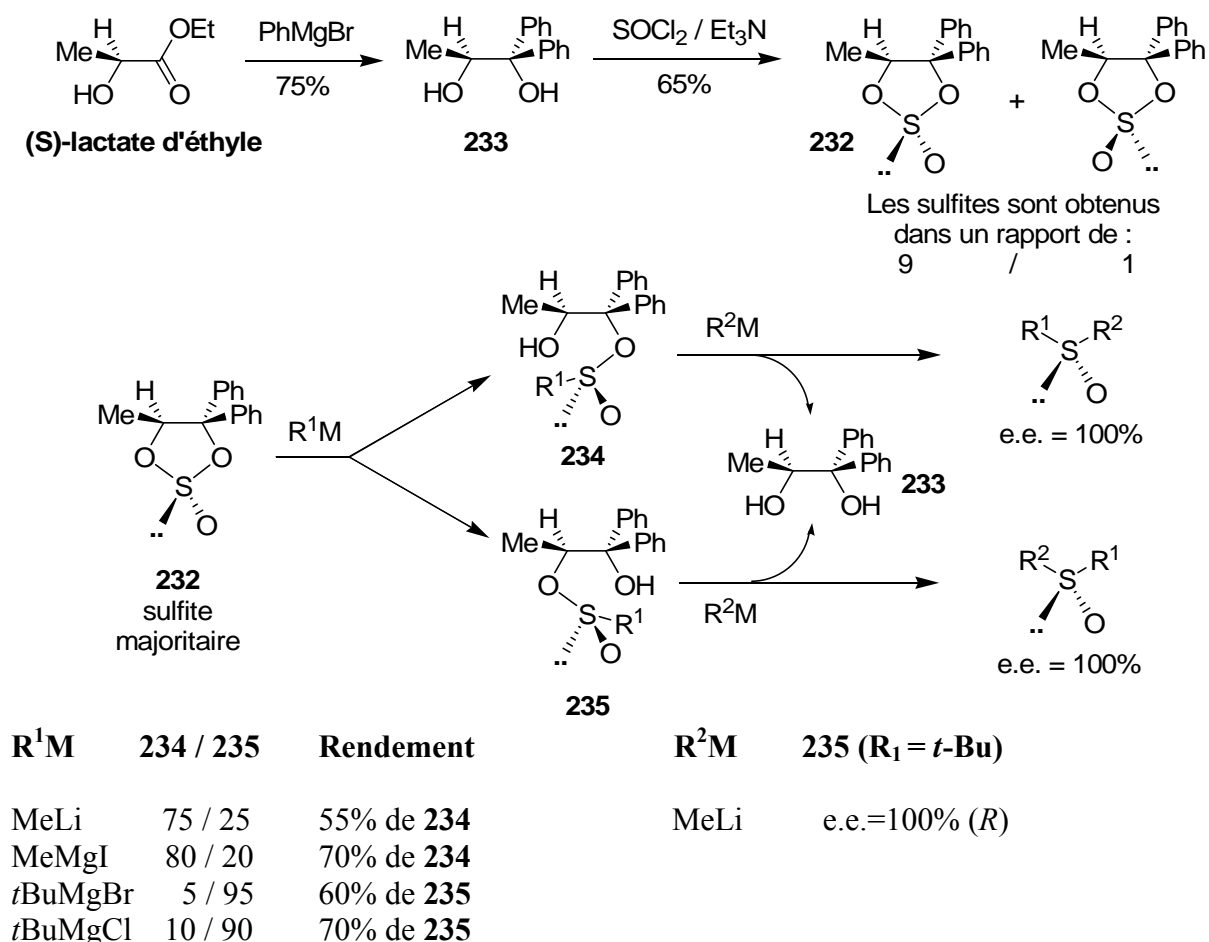


Figure 76 : Formation de sulfoxydes par la méthode de Kagan

Le sulfite **232** est obtenu énantiomériquement pur par cristallisation dans l'hexane. L'attaque par le premier organométallique permet d'accéder aux esters sulfiniques **234** et **235** dans un rapport dépendant de la taille du réactif. Le composé majoritairement obtenu peut (après purification) subir une nouvelle attaque par un deuxième organométallique, ce qui libère le diol de départ **233** et le sulfoxyde avec une inversion totale de la configuration de l'atome de soufre. Par cette méthode, nous avons synthétisé le (-)-(*R*)-*t*-butylméthylsulfoxyde **225** ainsi que le (+)-(*R*)-*o*-*N,N*-diméthylaminophénylméthylsulfoxyde **236**.

A partir du sulfite de Kagan **232** l'attaque dans Et₂O / THF (13 / 1) à -78°C par l'*o*-*N,N*-diméthylaminophényllithium, généré *in-situ* par traitement de l'iodure **237** correspondant avec du *n*-BuLi, nous donne le sulfinate **238** avec un rendement de 61% (Figure 77).¹⁰¹

¹⁰¹ Buezo, N. D.; de la Rosa, J. C.; Priego, J.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3890.

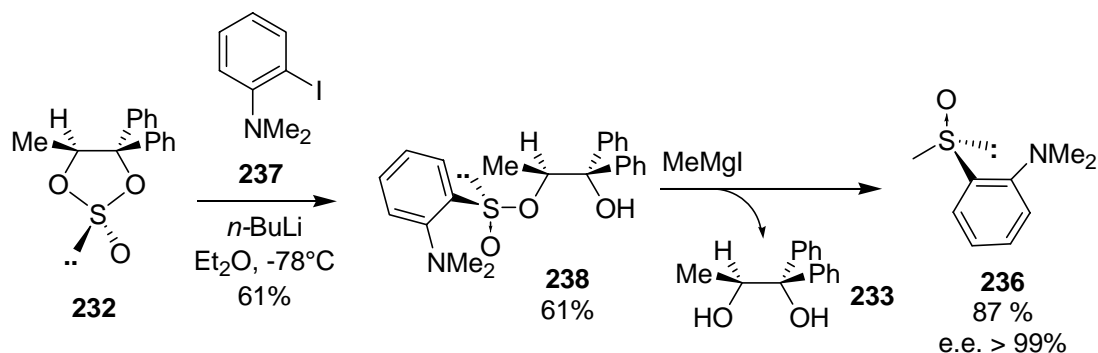


Figure 77 : Formation du (+)-(R)-o-N,N-diméthylaminophénylméthylsulfoxyde **236**

Par attaque du sulfinate **238** par l'iodure de méthylmagnésium, le (+)-(R)-o-N,N-diméthylaminophénylméthylsulfoxyde **236** est obtenu avec un rendement de 87% et une inversion totale de configuration.

Récemment une méthode semblable, basée sur l'utilisation de la (-)-quinine **239** en tant qu'auxiliaire chiral, a été décrite dans la littérature.¹⁰² Elle consiste en la formation d'un pseudo oxathiazolidine-2-oxide "ate" complexe **240**, qui subit deux additions successives de réactifs organométalliques pour conduire à des sulfoxydes énantiopurs avec d'excellents rendements (Figure 78).

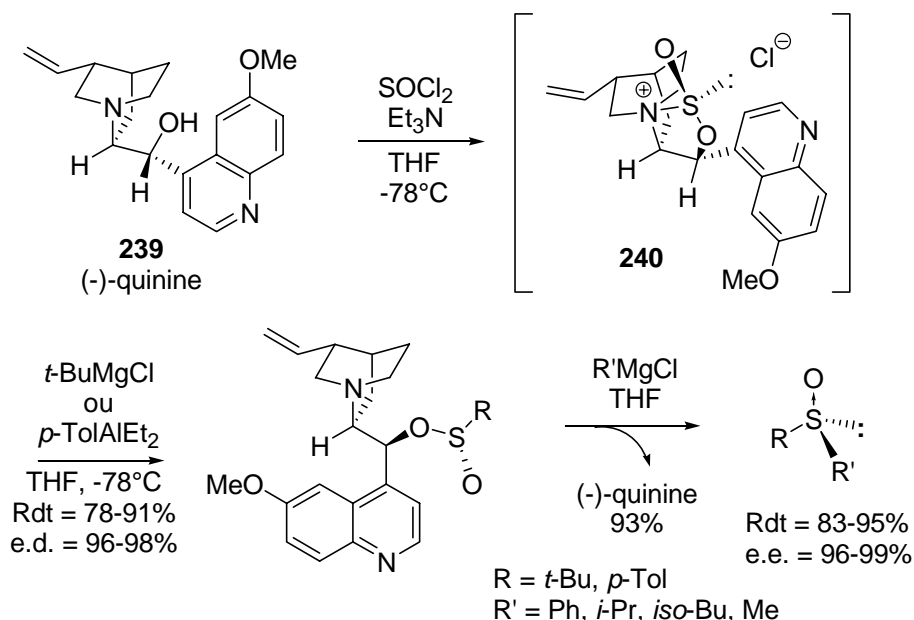


Figure 78 : Synthèse de sulfoxydes chiraux par utilisation de la (-)-quinine en tant qu'auxiliaire de chiralité

Notons que cette méthode permettrait d'obtenir les énantiomères (S) non désirés des trois sulfoxydes que nous cherchons à synthétiser.

¹⁰² Lu, B. Z.; Jin, F.; Zhang, Y.; Wu, X.; Wald, S. A.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1465.

II.3.3.c Sulfoxydes obtenus par substitution directe de sulfinates ou analogues

Andersen développa la méthode d'obtention la plus générale de sulfoxydes énantiomériquement purs.¹⁰³ Elle est basée sur le déplacement d'un groupe alkoxy d'un sulfinat par un réactif organométallique. Cette substitution est de type S_N2, avec inversion totale de la configuration au niveau de l'atome de soufre, comme l'ont démontré par la suite Mislow,¹⁰⁴ ainsi que Mioskowski et Solladié¹⁰⁵ (Figure 79).

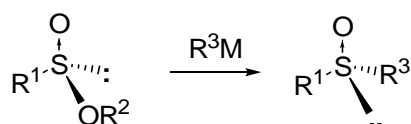


Figure 79 : Inversion de configuration au niveau de l'atome de soufre

En 1997, Oppolzer et coll. ont utilisé un *N*-sulfinyl-sultame obtenu par fonctionnalisation d'un sultame bicyclique par le chlorure de l'acide *p*-tolylsulfinique en présence de DMAP (Figure 80).¹⁰⁶

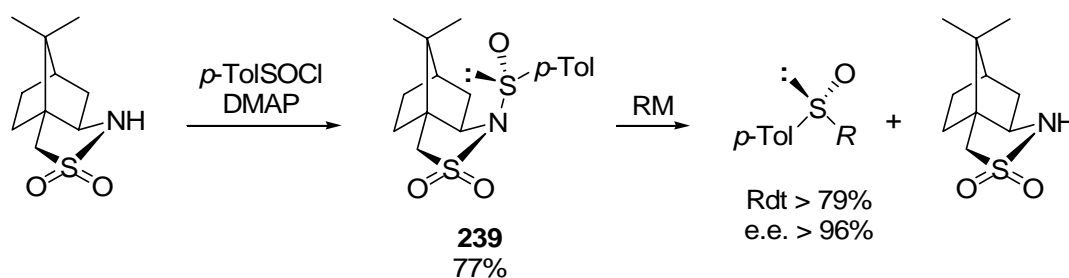


Figure 80 : Obtention de sulfoxydes par utilisation du *N*-sulfinyl-sultame **239**

Le *N*-sulfinyl-sultame **239** réagit avec une grande variété de nucléophiles pour donner le sulfoxyde correspondant avec de bons rendements (>79%) et d'excellents excès énantiomériques (≥ 96%).

Evans utilise une oxazolidinone **240** comme inducteur de chiralité.¹⁰⁷ Il obtient une *N*-sulfinyloxazolidinone, comme intermédiaire, avec l'une ou l'autre des configurations

¹⁰³ (a) Andersen, K. K.; Gaffield, W.; Papanikolaou, N. E.; Foley, J. W.; Perkins, R. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5637.

(b) Andersen, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 93.

¹⁰⁴ (a) Axelrod, M.; Bickart, P.; Jacobus, J.; Green, M. N.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4835.

(b) Mislow, K.; Ternay, A. L.; Melillo, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2329.

¹⁰⁵ (a) Mioskowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 227.

(b) Mioskowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3341.

¹⁰⁶ Oppolzer, W.; Froelich, O.; Wiaux-Zamar, C.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2825.

¹⁰⁷ Evans, D. A.; Faul, M. M.; Colombo, L.; Bisaha, J. J.; Clardy, J.; Cherry, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5977.

majoritaires selon le réactif utilisé. Cependant une purification par chromatographie est nécessaire pour obtenir le diastéréomère souhaité pur (Figure 81). L'inversion de configuration lors de la réaction d'addition de l'organomagnésien est totale.

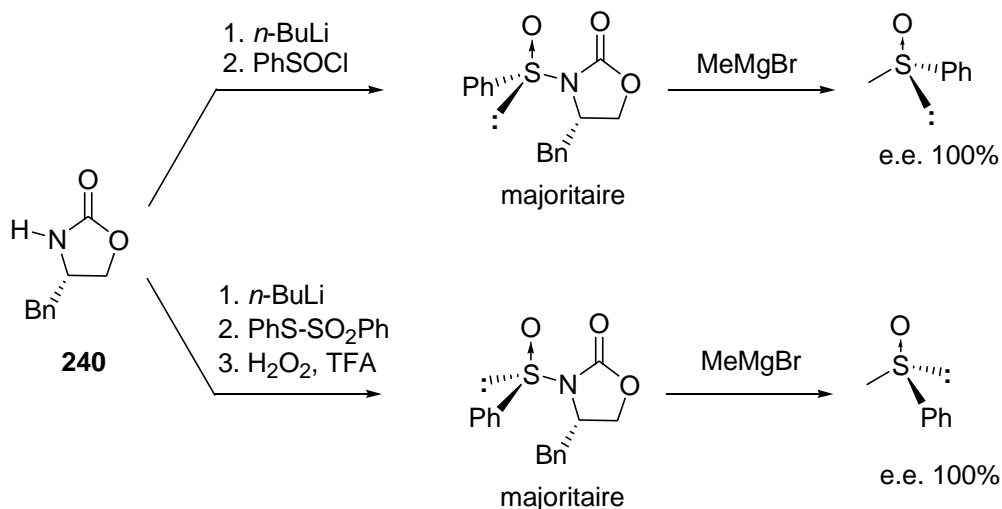


Figure 81 : Obtention de sulfoxydes par utilisation d'une oxazolidinone chirale **240**

Llera et Alcudia ont obtenu, à partir du diacétone-*D*-glucose, des sulfinate énantiopurs dont la configuration diffère selon la base utilisée.¹⁰⁸ Les sulfinate sont transformés en méthyl-*p*-tolylsulfoxyde par action du *p*-tolylgrignard avec inversion totale de la configuration au niveau de l'atome de soufre (Figure 82).

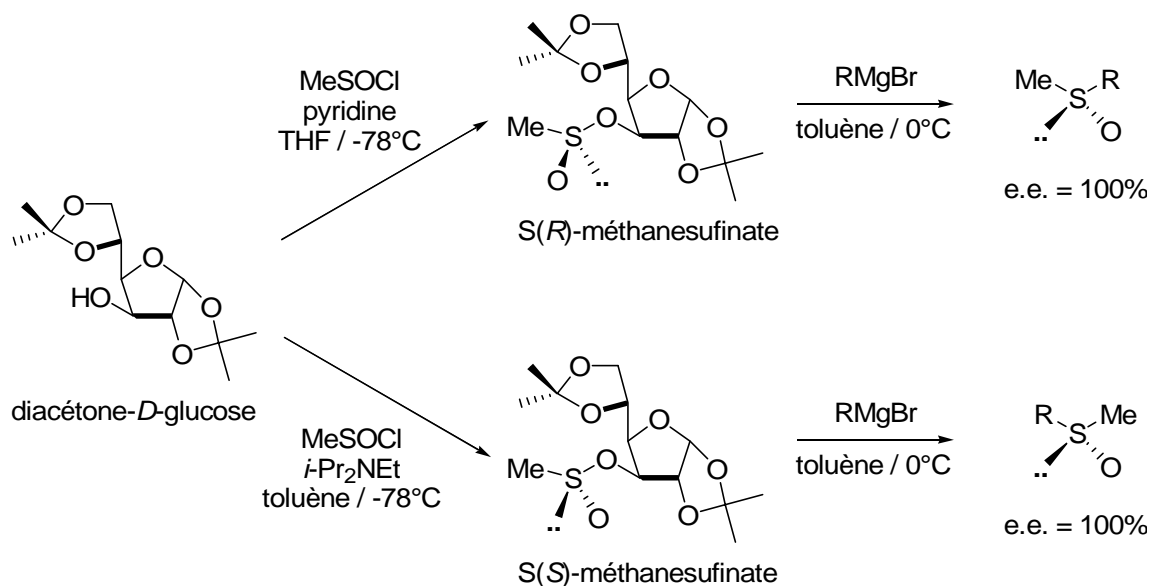


Figure 82 : Synthèse de sulfoxydes chiraux à partir du diacétone-*D*-glucose

¹⁰⁸ (a) Fernandez, I.; Khair, N.; Llera, J. M.; Alcudia, F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6789.
(b) Llera, J. M.; Fernandez, I.; Alcudia, F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7299.

Une méthodologie mise au point au laboratoire *Solladié* permet d'obtenir des sulfonates de menthyle énantiomériquement purs avec d'excellents rendements chimiques et excès diastéréomériques.^{85j,103,109} Nous avons utilisé cette voie pour la synthèse du (+)-(R)-méthyl-*p*-tolylsulfoxyde.

Le sulfonate de menthyle **241** est facilement préparé à partir de l'acide *p*-toluènesulfonique. Le sel de sodium de cet acide est tout d'abord activé par du chlorure de thionyle puis estérifié par du (-)-menthol énantiomériquement pur pour aboutir à un mélange de diastéréomères en quantités égales. Par stéréomutation dans l'acétone en présence d'une quantité catalytique d'acide chlorhydrique, il est possible de faire cristalliser sélectivement l'un des deux sulfonates. On obtient ainsi le sulfonate (-)-(S)-**241** énantiomériquement pur avec un rendement de 90% (*Figure 83*).

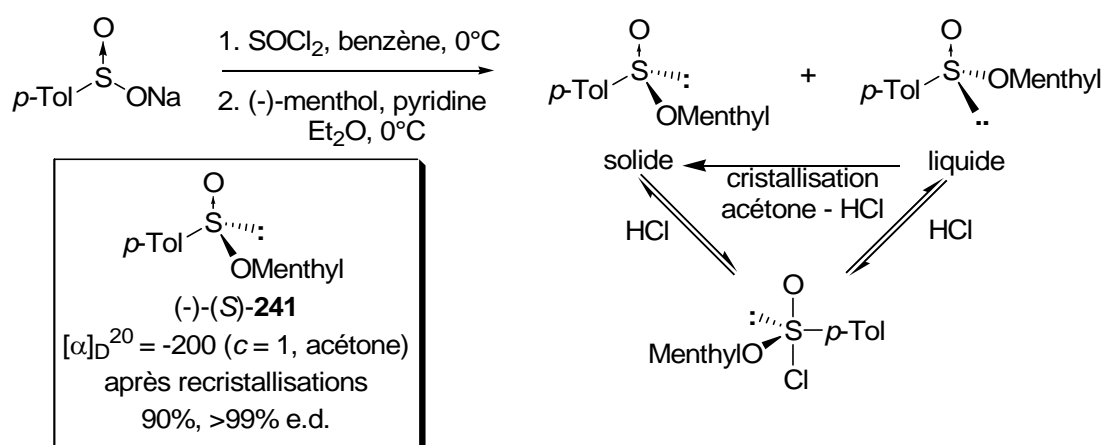


Figure 83 : Synthèse du (-)-(S)-sulfonate de menthyle **241** énantiomériquement pur

Le (+)-(R)-méthyl-*p*-tolylsulfoxyde **242** est ensuite obtenu par déplacement nucléophile du groupement menthoxy par l'iodure de méthylmagnésium, avec une inversion de configuration totale au niveau du soufre et un rendement supérieur à 90% (*Figure 84*).

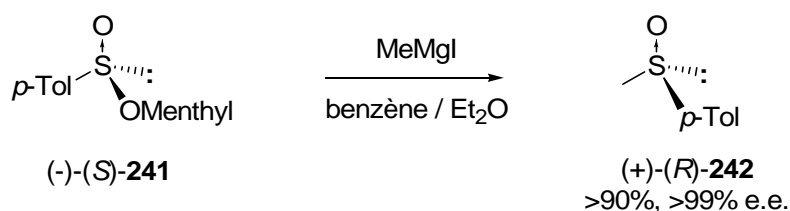


Figure 84 : Synthèse du (+)-(R)-méthyl *p*-tolylsulfoxyde **242**

¹⁰⁹ Solladié, G.; Hutt, J.; Girardin, A. *Synthesis* **1987**, 173.

Bien d'autres procédures, utilisant des agents de transfert de sulfinyle variés, ont ensuite été développées dans le but de donner accès à des sulfoxydes dialkyles ou alkyl-aryles, ne pouvant être obtenus par l'intermédiaire du *p*-toluènesulfinate de menthyle.^{85a,85d,110}

II.3.4 Synthèse des précurseurs chiraux : les γ -bromo- β -céto-sulfoxydes

Les γ -bromo- β -céto-sulfoxydes **142a-c** sont obtenus selon le protocole de Bravo¹¹¹ (Figure 85) par condensation des anions lithiés du (-)-(*R*)-*t*-butylméthylsulfoxyde **225**, du (+)-(*R*)-méthyl-*p*-tolylsulfoxyde **242** et du (+)-(*R*)-méthyl-*o*-*N,N*-diméthylanilinesulfoxyde **238** énantiomériquement purs sur le 2-bromopropionate de méthyle avec des rendements respectifs de 95%, 92% et 98%.

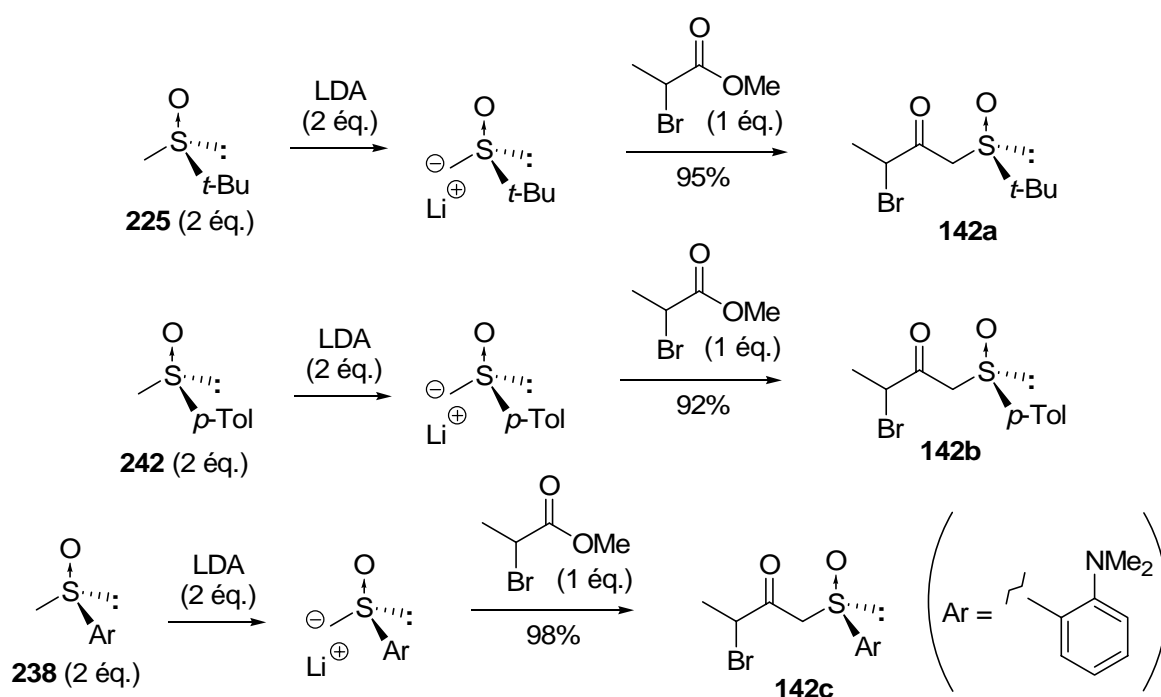


Figure 85 : Synthèse des γ -bromo- β -céto-sulfoxydes chiraux

Les anions α -sulfinyles lithiés sont obtenus par réaction d'échange acido-basique d'un proton en α du sulfoxyde avec de la LDA. Cette réaction nécessite l'utilisation de 2 équivalents de l'anion α -sulfinyl lithié car le β -céto-sulfoxyde obtenu possède en α du sulfoxyde des atomes d'hydrogène plus acides que ceux présents sur le sulfoxyde de départ.

Les γ -bromo- β -céto-sulfoxydes **142a-c** précédemment décrits ont alors été testés dans une réaction de Reformatsky asymétrique avec toute une gamme d'aldéhydes.

¹¹⁰ (a) Whitesell, J. K.; Wong, M.-S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 597.

(b) Whitesell, J. K.; Wong, M.-S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4552.

¹¹¹ Bravo, P.; Resnati, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5601.

II.4 : Etude modèle de la réaction de Reformatsky

Au moment où nous avons débuté ce travail, personne n'avait encore utilisé dans une réaction de Reformatsky asymétrique les sulfoxydes en tant qu'auxiliaires chiraux sur l' α -halocarbonyle. La seule utilisation de sulfoxydes jusqu'à présent décrite dans la littérature dans ce type de réaction l'a été sur l'électrophile par l'emploi de *N*-sulfinimines chirales **221a-b** (cf. Figure 68).⁸⁸

II.4.1 Mise au point des meilleures conditions réactionnelles avec les γ -bromo- β -céto-sulfoxydes chiraux

Lors de la réaction de Reformatsky entre les γ -bromo- β -céto-sulfoxydes **142a-c** avec un aldéhyde, un mélange de quatre diastéréomères peut être obtenu. Les rapports entre ces différents diastéréomères sont déterminés par spectroscopie RMN ^1H (Figure 86).

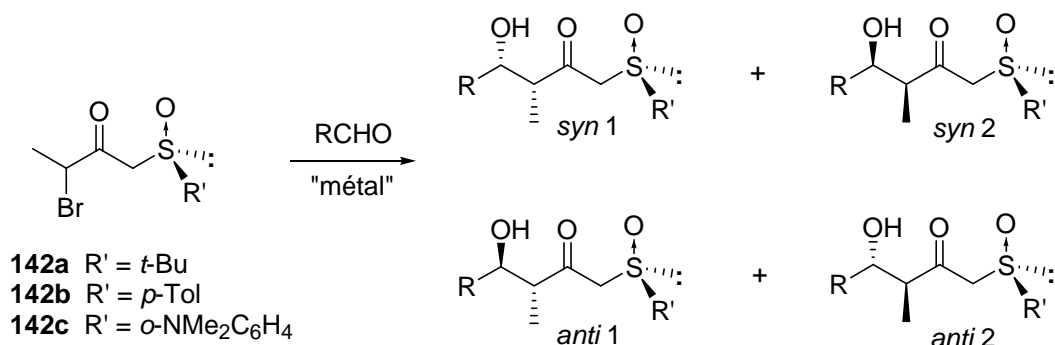


Figure 86 : Description de la réaction de Reformatsky étudiée

II.4.1.a Choix du "métal" utilisé

Lors de son stage de DEA, Benjamin Neugnot avait étudié la réaction de Reformatsky entre le γ -bromo- β -céto-sulfoxyde **142b**, où le sulfoxyde est substitué par le groupement *p*-tolyle, et le benzaldéhyde en présence de divers acides de Lewis (Tableau 2). Il a ainsi montré que les meilleures diastéréosélectivités (rapport *syn* / *anti* : 70/30 ; diastéréosélectivité *syn* : 80/20) étaient obtenues en utilisant l'iodure de samarium¹¹² à basse température (-100°C) (Tableau 2, entrées 6 et 7). L'utilisation de germanium activé décrite par Saigo⁸⁰, de diéthylzinc activé par le catalyseur de Wilkinson¹¹³ ou de dichlorure de chrome en présence ou non d'iodure de lithium^{77a-c} avait donné des sélectivités *syn* / *anti* et *syn* / *syn* plus faibles (Tableau 2, entrées 1 à 5).

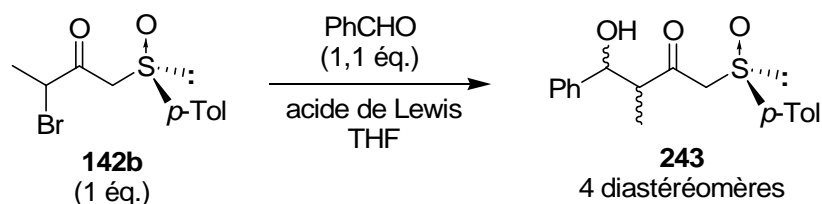
¹¹² (a) Dahlen, A.; Hilmersson, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3393.

(b) Kagan, H. B. *Tetrahedron* **2003**, 59, 10351.

(c) Krief, A.; Laval, A.-M. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 745.

(d) Edmonds, D. J.; Johnston, D.; Proter, D. J. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3371.

¹¹³ Kanai, K.; Wakabayashi, H.; Honda, T. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2549.

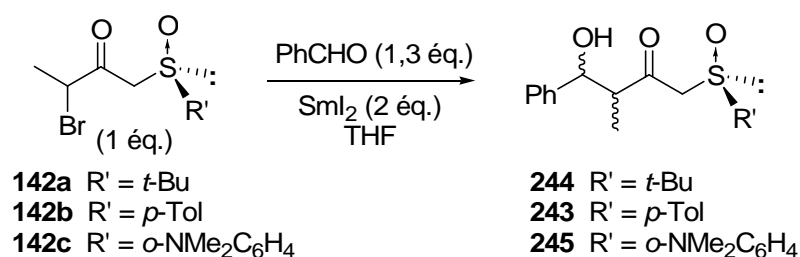
Tableau 2 : Réaction de Reformatsky entre le γ -bromo- β -céto-sulfoxyde **142b** et le benzaldéhyde en présence de différents acides de Lewis.

Entrée	acide de Lewis	T (°C)	syn / anti ^a	syn1 / syn2 ^a	anti1 / anti2 ^a	Rdt 243 (%) ^b
1	GeI ₂ /K ^c	t.a.	65 / 35	45 / 55	55 / 45	15
2	ZnEt ₂ /RhCl(PPh ₃) ₃ ^d	0	60 / 40	55 / 45	70 / 30	57
3	CrCl ₂ /LiI ^{e,f}	t.a.	40 / 60	40 / 60	40 / 60	60
4	CrCl ₂ ^e	-78 → -10	45 / 55	70 / 30	60 / 40	55
5	CrCl ₂ /LiI ^{e,g}	-78 → -20	70 / 30	45 / 55	55 / 45	45
6	SmI ₂ ^h	-78	70 / 30	80 / 20	50 / 50	47
7	SmI ₂ ^h	-100	70 / 30	85 / 15	60 / 40	47
8	SmI ₂ ^{h,i}	-78	55 / 45	75 / 25	45 / 55	- ^j

a) Déterminé par RMN ¹H du produit isolé pour les entrées 3 et 5 ou du produit brut pour les autres. b) Isolé sauf pour l'entrée 1. c) Le germanium sous forme de GeI₂, séché sous vide à 100°C pendant 1 heure, est activé par le potassium dans le THF à reflux pendant 2 heures. Le γ -bromo- β -céto-sulfoxyde **142b** puis le benzaldéhyde sont alors ajoutés à température ambiante et l'agitation est maintenue 24 heures. d) A une solution de RhCl(PPh₃)₃ (5 % mol) dans le THF sont ajoutés le γ -bromo- β -céto-sulfoxyde **142b**, le benzaldéhyde et une solution molaire de Et₂Zn dans l'hexane (2.2 éq.). e) A une suspension de CrCl₂ (2.5 éq.) et éventuellement de LiI dans le THF sont ajoutés le benzaldéhyde puis le γ -bromo- β -céto-sulfoxyde **142b** dans le THF. f) 10% mol de LiI. g) 5% mol de LiI. h) Ajout d'une solution de benzaldéhyde et de γ -bromo- β -céto-sulfoxyde **142b** à une solution de SmI₂ (2 éq.) dans le THF. i) Ajout de 10% de NiI₂ par rapport à SmI₂. j) Non déterminé.

II.4.1.b Choix du sulfoxyde chiral

Pour la suite de notre étude, nous avons voulu tester différents substituants sur le sulfoxyde afin de voir l'effet de l'encombrement stérique sur la réaction de Reformatsky. Nous avons ainsi étudié le couplage entre le benzaldéhyde et différents γ -bromo- β -céto-sulfoxydes **142a-c** en présence d'iodure de samarium. Les sulfoxydes ainsi utilisés seront alternativement substitués par un groupement *p*-tolyl (**242**), obtenu par la méthode développée par Solladié¹⁰², *o*-*N,N*-diméthylaniline (**236**) ou *t*-butyl (**225**), tous deux formés par la méthode des sulfites cycliques de Kagan⁹⁵ (Tableau 3).

Tableau 3 : Réaction de Reformatsky entre les γ -bromo- β -céto-sulfoxydes **142a-c** et le benzaldéhyde en présence de SmI₂.

Entrée	γ -bromo- β -cétosulfoxyde	T (°C)	<i>syn</i> / <i>anti</i> ^a	<i>syn</i> 1 / <i>syn</i> 2 ^a	<i>anti</i> 1 / <i>anti</i> 2 ^a	Rdt (%) ^b
1	142b	-78	70 / 30	80 / 20	50 / 50	243 47
2	142b	-100	70 / 30	80 / 20	60 / 40	243 47
3	142a	-78	75 / 25	90 / 10	70 / 30 ^c	244 45
4	142a	-100	75 / 25	96 / 4	70 / 30	244 51
5	142c	-100	75 / 25	96 / 4	70 / 30	245 60

a) Déterminé par RMN ¹H du produit isolé pour les entrées 4 et 5 et du produit brut pour les autres. b) Isolé. c) Rapport approximatif.

Les meilleurs résultats ont ainsi été obtenus avec les groupements *t*-butyle et *o*-*N,N*-diméthylaniline sur le sulfoxyde. Dans les deux cas, les sélectivités *syn* / *anti* (75/25), *syn* / *syn* (96/4) et *anti* / *anti* (70/30) sont identiques à -100°C. Même si le rendement de la réaction de Reformatsky est légèrement supérieur avec le groupement *o*-*N,N*-diméthylaniline sur le sulfoxyde, nous avons choisi délibérément de poursuivre notre étude en utilisant le groupement *t*-butyle sur le sulfoxyde. En fait, l'inducteur de chiralité correspondant, à savoir le (-)-(*R*)-méthyl-*t*-butylsulfoxyde, est obtenu à la fois avec de meilleurs excès énantiomériques et de meilleurs rendements chimiques par la méthode de Kagan¹⁰⁰, ce qui sera *à fortiori* plus judicieux en vue de la synthèse totale des triénomycines **3**.

Afin d'illustrer la méthode de détermination des rapports *syn* / *anti*, *syn*1 / *syn*2 et *anti*1 / *anti*2, une partie du spectre RMN ¹H du brut de la réaction entre le γ -bromo- β -cétosulfoxyde **142a** et le benzaldéhyde à -78°C (Tableau 3, entrée 3) est décrite ci-dessous (Figure 87). Elle représente les quatre diastéréomères du proton benzylique H⁴ situé au pied du groupement hydroxyle sur le stéréoadduit **244**. Ce proton, se situant dans une zone de déplacement chimique de 4,5 à 5,5 ppm, nous pouvons aisément distinguer les quatre diastéréomères. Les deux diastéréomères de configuration relative *syn* sont les plus déblindés (5,32 et 5,14 ppm) et présentent une constante de couplage J_{H4-H3} de 3,4Hz. Par contre, les deux diastéréomères de configuration relative *anti* (4,72 et 4,71 ppm) présentent une constante de couplage J_{H4-H3} plus élevée de 9,2Hz.

De façon générale pour la mesure de ces rapports sur les stéréoadduits de la réaction de Reformatsky, nous avons remarqué que les diastéréomères *syn* sont pour ce proton H⁴ plus déblindés que les *anti*, et dans la plupart des cas suffisamment séparés pour mesurer les rapports *syn* / *anti* et *syn*1 / *syn*2. Cependant, les diastéréomères *anti* sont souvent superposés (comme sur la Figure 87), d'où la difficulté de mesurer le rapport *anti*1 / *anti*2 avec exactitude.

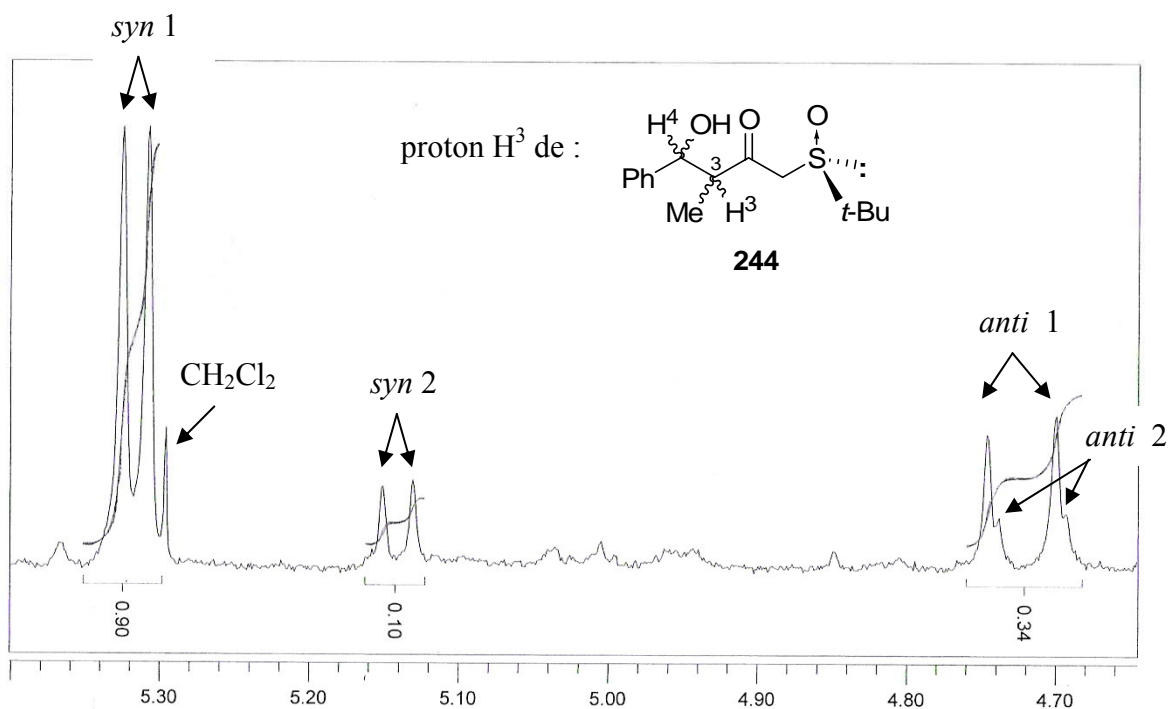


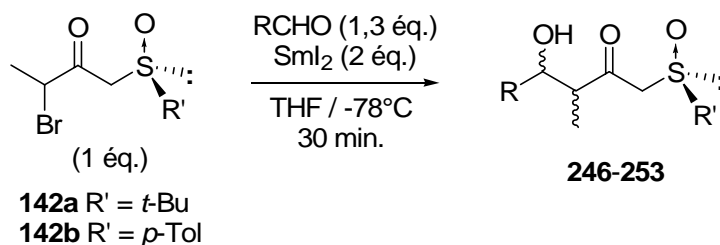
Figure 87 : Détermination des rapports diastéréomériques

Dans d'autres cas, la détermination de l'excès diastéréomérique s'effectue au niveau du proton H⁴ et/ou sur le proton H³ et/ou sur le groupement méthyle porté par le carbone C3.

II.4.2 Réaction de Reformatsky avec divers aldéhydes

L'étude a ensuite été poursuivie en utilisant uniquement l'iodure de samarium et le groupement *t*-butyle sur le sulfoxyde. Divers aldéhydes ont alors été testés dans cette réaction réalisée à -78°C dans le THF (Tableau 4).

Tableau 4 : Réaction de Reformatsky entre les γ -bromo- β -céto sulfoxydes **142a** ou **142b** et divers aldéhydes en présence de SmI₂.



Entrée	γ -bromo- β -cétosulfoxyde	R	<i>syn</i> / <i>anti</i> ^a	<i>syn</i> 1 / <i>syn</i> 2 ^a	<i>anti</i> 1 / <i>anti</i> 2 ^a	Rdt (%) ^b
1	142a	Ph	75 / 25	96 / 4	70 / 30	244 51
2	142a	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	80 / 20	80 / 20	80 / 20	246 86
3	142a	<i>t</i> -Bu	55 / 45 ^d	- ^c	- ^c	247 45
4	142a	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	90 / 10 ^d	90 / 10 ^d	- ^c	248 45
5	142a	C ₂ H ₅	98 / 2	95 / 5	/	249 79
6	142a	<i>n</i> -C ₃ H ₇	98 / 2	95 / 5	/	250 85
7	142a	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	98 / 2	95 / 5	/	251 67
8	142a	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	98 / 2	92 / 8	/	252 65
9	142b	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	85 / 15	85 / 15	75 / 25	253 65

a) Déterminé par RMN ¹H du produit isolé pour les entrées 1 et 3 et du produit brut pour les autres. b) Isolé sauf pour l'entrée 4. c) Non déterminable. d) Rapports approximatifs.

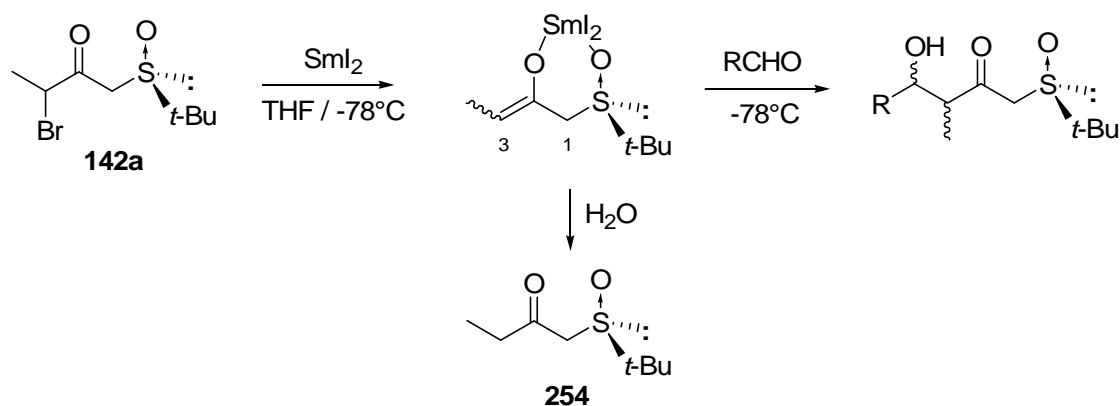
Les résultats de condensation avec le benzaldéhyde à basse température (*Tableau 3*) nous ont conduit à utiliser un sulfoxyde substitué par un groupement *t*-butyle (γ -bromo- β -cétosulfoxyde **142a**). Ce résultat est rappelé dans l'entrée 1 du *Tableau 4*.

En utilisant un aldéhyde aromatique activé par un groupement nitro en *para*, la sélectivité n'augmente guère par rapport au benzaldéhyde, et est même nettement plus faible en ce qui concerne le rapport *syn*1 / *syn*2 : 80/20 pour le *para*-nitrobenzaldéhyde contre 96/4 pour le benzaldéhyde. Par contre, le rendement est plus élevé, 86% contre seulement 51% pour le benzaldéhyde (*Tableau 4, entrée 2*).

Dans un second temps, toute une série d'aldéhydes non aromatiques ont été testés (*Tableau 4, entrées 3 à 9*). Les sélectivités obtenues sont dans l'ensemble meilleures qu'avec le benzaldéhyde, et même excellentes dans le cas des aldéhydes aliphatiques linéaires (*entrées 5 à 8*) avec des rapports *syn* / *anti* de 98/2 et *syn*1 / *syn*2 de 95/5 en moyenne. La sélectivité est encore bonne avec l'isovaléraldéhyde, toutefois l'utilisation du pivalaldéhyde ne donne aucune sélectivité notable (*entrées 3 et 4*).

Comme dans le cas du benzaldéhyde, avec le γ -bromo- β -cétosulfoxyde **142b** (*p*-tolyle au lieu du *t*-butyle sur le sulfoxyde) et le *n*-hexanal, la diastéréosélectivité est plus faible (*entrées 8 et 9*).

Les produits de cette réaction sont isolés par chromatographie sur silice. La fraction la plus propre est utilisée pour la microanalyse mais il subsiste dans tous les cas une fraction de mélange avec le produit de réduction **254**. Ce produit, présent dans des proportions variant de 5 à 10% selon les cas, résulte de la reprotonation de l'énolate n'ayant pas réagi au cours de la réaction de Reformatsky lors de l'hydrolyse (*Figure 88*).

Figure 88 : Formation du produit de réduction **254**

II.4.3 Corrélation de configuration

Vu la très forte sélectivité obtenue pour la réaction de Reformatsky avec les aldéhydes aliphatiques linéaires, nous avons aisément pu isoler par chromatographie sur silice le diastéréomère majoritaire afin de déterminer sa configuration absolue.

Afin d'obtenir une molécule déjà caractérisée par la littérature, il suffisait d'effectuer une élimination réductrice du sulfoxyde, en réduisant le produit issu de la réaction de Reformatsky en β -hydroxy- α -méthylcétone correspondante. Pour ce faire, nous avons utilisé le produit résultant de la condensation du γ -bromo- β -cétosulfoxyde **142a** sur le propionaldéhyde : la *S(S)*-4-hydroxy-3-méthyl-1-(*t*-butylsulfinyl)-hexan-2-one **249** (Figure 89).

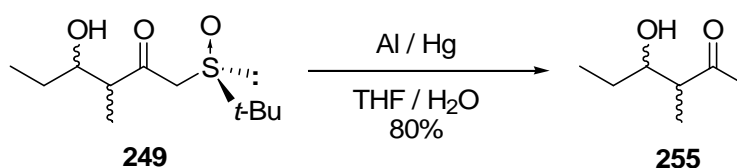


Figure 89 : Corrélation de configuration

Une coupure du *t*-butylsulfoxyde par l'amalgame d'aluminium a permis d'obtenir la β -hydroxy- α -méthylcétone **255** avec un rendement de 80%.¹¹⁴

La stéréochimie exacte de la molécule **255** a ainsi pu être déterminée, en comparant son pouvoir rotatoire à ceux obtenus par d'Ukata¹¹⁵ et Badia¹¹⁶ dans leurs travaux. La configuration absolue de la 4-hydroxy-3-méthyl-hexan-2-one **255** s'est avérée être (+)-[3*R*,4*S*] (Figure 90).

¹¹⁴ (a) Solladié, G.; Frechou, C.; Demailly, G. *Nouveau Journal de Chimie* **1985**, 9, 21.

(b) Fieser, L. F.; Fieser, M. *Reagents for Organic Synthesis*, J. Wiley **1967**, 1, 20.

¹¹⁵ Utaka, M.; Onoue, S.; Takeda, A. *Chem. Lett.* **1987**, 971.

¹¹⁶ Vicario, J. L.; Badia, D.; Dominguez, E.; Rodriguez, M.; Carrillo, L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3754.

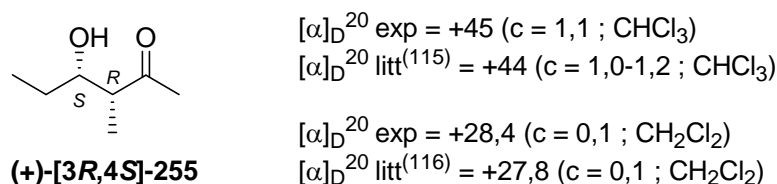


Figure 90 : Diastéréomère isolé majoritairement d'après la corrélation de configuration

Nous avons pu confirmer ce résultat par l'élimination réductrice du *t*-butylsulfoxyde sur le produit **252** issu de la réaction de Reformatsky entre le *n*-hexanal et le γ -bromo- β -céto sulfoxyde **142a** avec un excellent rendement de 90%. Par comparaison avec la littérature¹¹⁵, la configuration absolue de la 4-hydroxy-3-méthyl-nonan-2-one **256** s'est bien avérée être comme précédemment (+)-[3R,4S] (Figure 91).

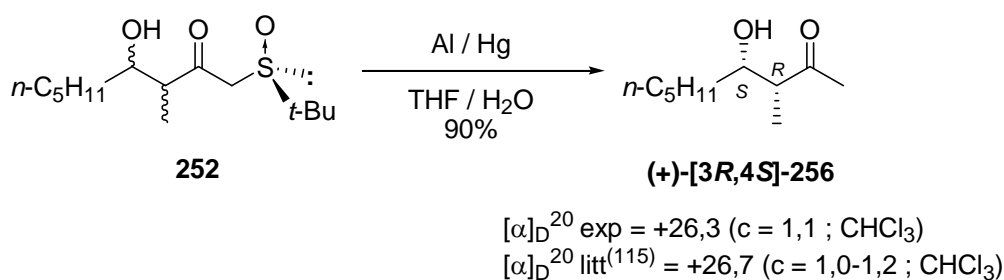


Figure 91 : Corrélation de configuration

Afin d'obtenir le motif 2-méthyl-1,3-diol désiré, nous devons réduire diastéréosélectivement les stéréoadduits *syn* majoritaires de la réaction de Reformatsky. Nous avons ainsi utilisé la réduction stéréocontrôlée des β -céto sulfoxydes, amplement utilisée au laboratoire.⁴⁷⁻⁵¹

II.5 : Vers le motif 2-méthyl-1,3 diol

II.5.1 La réduction diastéréosélective des β -céto sulfoxydes

La stéréosélectivité de la réduction des β -céto sulfoxydes a été étudiée pour la première fois par *Cinquini* en 1979 avec NaBH_4 et LiAlH_4 .¹¹⁷ Ce procédé de réduction a ensuite été examiné et étendu à d'autres agents réducteurs par *Solladié*.⁴⁷ Les auteurs constatèrent que, selon le réactif utilisé, DIBAL seul ou DIBAL en présence d'un agent chélatant, l'un ou l'autre des diastéréomères était obtenu avec un excellent excès diastéréomérique (*Figure 92*).

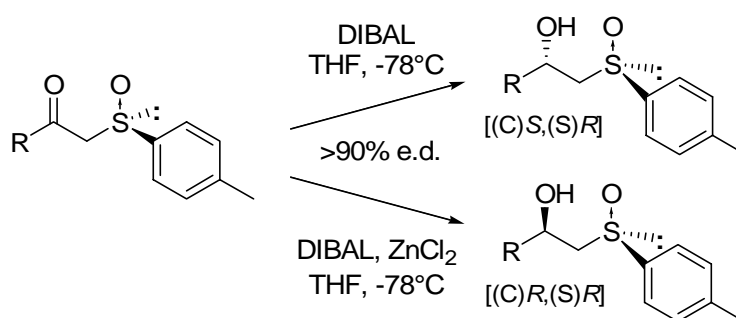


Figure 92 : Réduction stéréosélective de β -céto sulfoxydes

La stéréosélectivité observée lors de ces réductions est expliquée dans les deux cas en considérant les interactions au niveau des états de transition.⁴⁸

II.5.1.a Réduction par le DIBAL seul

Le caractère acide de Lewis de l'aluminium dans le DIBAL permet d'envisager une chélation avec l'oxygène du sulfoxyde et avec celui du carbonyle, ce qui permet d'apporter l'assistance électrophile nécessaire à la réduction (*Figure 93*).

¹¹⁷ Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1687.

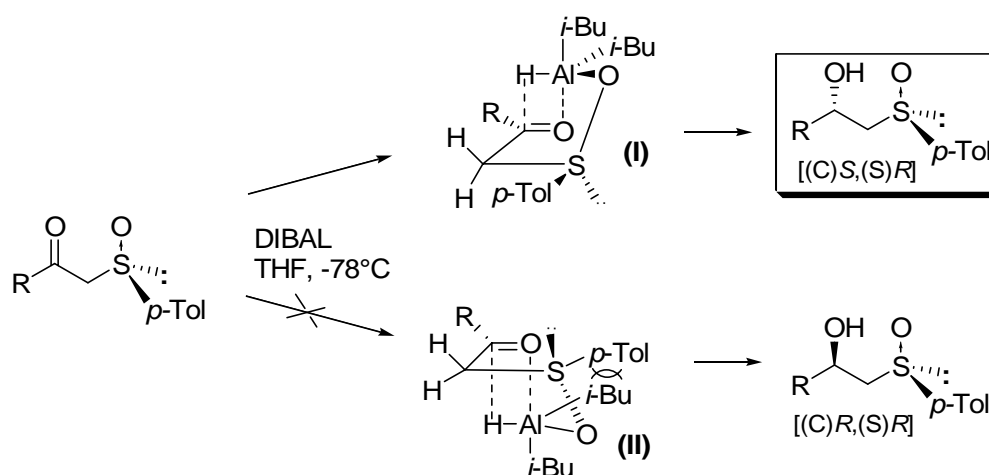


Figure 93 : Mécanisme de la réduction d'un β -céto sulfoxyde par du DIBAL seul

Nous pouvons ainsi envisager deux modèles d'approche **(I)** et **(II)** dans lesquels l'atome d'aluminium est hybridé dsp^3 . Le modèle **(I)** est plus favorable car le groupement *p*-tolyle est en position pseudo-équatoriale, alors que dans **(II)**, il se trouve en position pseudo-axiale, moins favorable du fait de l'encombrement stérique. Le transfert de l'hydrure s'effectue de façon intramoléculaire et conduit au diastéréomère [(C)S,(S)R].^{48a}

II.5.1.b Réduction par le DIBAL en présence d'un agent chélatant

En mettant le β -céto sulfoxyde en présence de chlorure de zinc, nous pouvons envisager une chélation de l'atome de zinc entre l'oxygène du sulfoxyde et celui du carbonyle. Nous pouvons ainsi considérer les deux conformations chélatées **(III)** et **(IV)** (Figure 94).

Le chélate **(III)** ayant le groupement *p*-tolyle en position pseudo-équatoriale est plus stable que le chélate **(IV)** où il se trouve en position pseudo-axiale. La considération expérimentale, selon laquelle le chlorure de zinc peut être utilisé en quantité catalytique sans diminuer sensiblement la stéréosélectivité, permet d'envisager une approche du DIBAL par double chélation de l'aluminium entre l'oxygène du carbonyle et un atome de chlore porté par le zinc. L'aluminium hybridé dsp^3 est au centre d'une bipyramide à base trigonale. Le chélate **(V)** présente dans ce cas une conformation plus favorable que le chélate **(VI)** où l'on peut envisager une interaction stérique déstabilisante entre le groupement *p*-tolyle et un groupement *i*-butyle du DIBAL. Le transfert d'hydrure peut ainsi se faire de façon intramoléculaire et mener à l'alcool de configuration [(C)R,(S)R]. Après réduction, le chlorure de zinc est déplacé par l'aluminium et peut effectuer un nouveau cycle catalytique.^{48b}

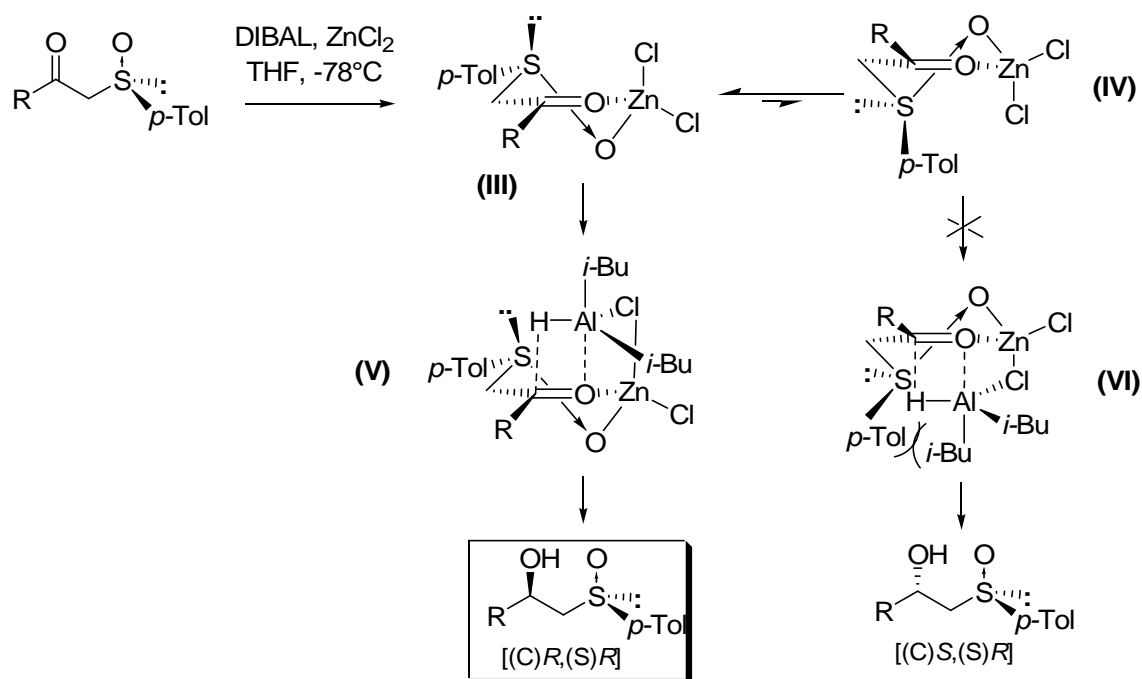


Figure 94 : Mécanisme de la réduction d'un β -céto sulfoxyde par du DIBAL en présence de $ZnCl_2$

Un autre fait significatif de la réduction diastéréosélective de ces β -céto sulfoxydes est observable en RMN du proton. En effet, à partir des nombreux exemples de réductions de β -céto sulfoxydes reportés dans la littérature,^{48-50,87c,118} il est apparu que les non-équivalences observées pour les deux protons méthyléniques en α du sulfoxyde, qui sortent sous la forme d'un système AB d'ABX, sont significativement différentes suivant que l'on considère l'un ou l'autre des diastéréomères. Ainsi la non-équivalence entre ces deux hydrogènes est plus petite dans le cas du diastéréomère [(C)R,(S)R] ($\Delta\nu \sim 30$ Hz) que dans le cas du diastéréomère [(C)S,(S)R] ($\Delta\nu \sim 70$ Hz).⁵¹

Il ressort donc de cette étude que les β -céto sulfoxydes sont particulièrement souples à l'usage et qu'à partir d'un β -céto sulfoxyde donné, on peut facilement accéder selon le réactif utilisé au β -hydroxysulfoxyde possédant l'une ou l'autre configuration.

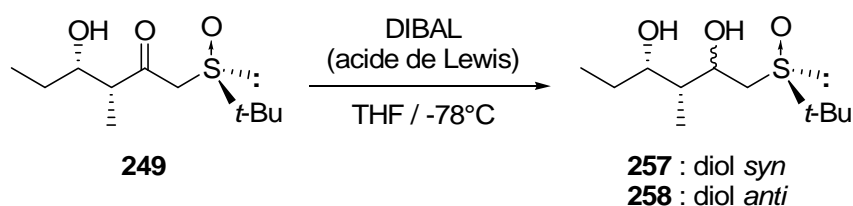
Cette particularité a été utilisée avec succès dans de nombreuses synthèses totales de produits naturels.^{50,85,118}

¹¹⁸ (a) Marino, J. P.; McClure, M. S.; Holub, D. P.; Comasseto, J. V.; Tucci, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1664.

(b) Raghavan, S.; Joseph, S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 101.

II.5.2 Synthèse des motifs 2-méthyl-1,3-diol *syn* et *anti*

Suite aux excellentes diastéréosélectivités obtenues en réaction de Reformatsky avec les aldéhydes aliphatiques linéaires, nous avons choisi de poursuivre notre étude vers la synthèse du motif 2-méthyl-1,3-diol énantiomériquement pur. Il nous fallait ainsi d'abord étudier la réduction stéréosélective des β -céto-sulfoxydes issus de la réaction de Reformatsky en β -hydroxysulfoxydes. Pour ce faire, nous avons utilisé le produit **249** résultant de la condensation du γ -bromo- β -céto-sulfoxyde **142a** sur le propionaldéhyde (Figure 95).

Figure 95 : Réduction des β -céto-sulfoxydes

Nous avons ainsi étudié la réduction diastéréosélective des β -céto-sulfoxydes soit par utilisation de DIBAL seul, soit par utilisation de DIBAL en présence d'un sel de zinc ou d'ytterbium pour obtenir l'un ou l'autre des deux diastéréomères **257** ou **258**.¹¹⁹ Il est ainsi possible d'obtenir avec de très bons rendements et sélectivités des motifs 2-méthyl-1,3-diols de configuration *syn* ou *anti* (Tableau 5).

Tableau 5 : Réduction diastéréosélective du β -céto-sulfoxyde **249** issu de la réaction de Reformatsky.

Entrée	Réducteur (éq.)	Configuration	e.d (%)	Rdt (%)
1	DIBAL (2,4)	<i>S</i> (diol <i>syn</i> 257)	> 98	90
2	DIBAL (4) / ZnCl ₂ (2,4)	<i>R</i> (diol <i>anti</i> 258)	10	85
3	DIBAL (4) / ZnBr ₂ (2,4)	<i>R</i> (diol <i>anti</i> 258)	40	86
4	DIBAL (4) / ZnI ₂ (2,4)	<i>R</i> (diol <i>anti</i> 258)	60	83
5	DIBAL (4) / Yb(OTf) ₃ (2,4)	<i>R</i> (diol <i>anti</i> 258)	90	81
6	DIBAL (2,4) / Yb(OTf) ₃ (1,2)	<i>R</i> (diol <i>anti</i> 258)	90	85

En effet, cette étude a permis de démontrer qu'on peut obtenir par l'utilisation unique de DIBAL le 2-méthyl-1,3-diol **257** de configuration *syn* avec un excellent rendement de 90% et un excès diastéréomérique supérieur à 98% (Un seul diastéréomère est observé par RMN ¹H et ¹³C) (Tableau 5, entrée 1).

En utilisant comme agent chélatant des sels de zinc en plus du DIBAL, il n'a pas été possible d'obtenir de forts excès diastéréomériques, malgré de bons rendements de l'ordre de

¹¹⁹ (a) Garcia Ruano, J. L.; Fuerte, A.; Maestro, M. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1443.

(b) Garcia Ruano, J. L.; Maestro, M. C.; Sanchez-Sancho, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2299.

(c) Garcia Ruano, J. L.; Gonzalez-Vadillo, A. M.; Maestro, M. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3283.

85%. La diastéréosélectivité obtenue est croissante avec ZnCl_2 , ZnBr_2 , et ZnI_2 (respectivement 10, 40 et 60 % d'excès diastéréomérique) (Tableau 5, entrées 2 à 4). La présence d'une autre fonction oxygénée, la fonction hydroxyle en δ du sulfoxyde, peut entrer en compétition avec l'oxygène du groupement sulfinyl dans la chélation avec l'atome de zinc. Ceci pourrait expliquer l'origine de ces inhabituelles faibles sélectivités.

Seule l'utilisation d' $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ permet d'obtenir le 2-méthyl-1,3-diol **258** *anti* avec un rapport diastéréomérique de 95 / 5 et un rendement de 81 %, les deux diastéréomères étant séparables par chromatographie sur colonne de silice (Tableau 5, entrée 5). Des résultats semblables avaient déjà été obtenus par notre groupe avec un substrat du même type, où seul le triflate d'ytterbium avait généré une bonne sélectivité lors de la réduction du β -cétosulfoxyde.¹²⁰

Notons que la quantité d' $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ utilisée a pu être réduite de moitié sans perte de sélectivité (Tableau 5, entrées 5 et 6). L' $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ doit donc uniquement se complexer entre les oxygènes des groupements carbonyle et sulfoxyde, les deux équivalents de DIBAL servant donc d'une part à se complexer entre les groupements hydroxy et oxygène du carbonyle, et d'autre part à réduire le carbonyle en β .

Un récapitulatif de ces réductions diastéréosélectives est rappelé ci-dessous (Figure 96).

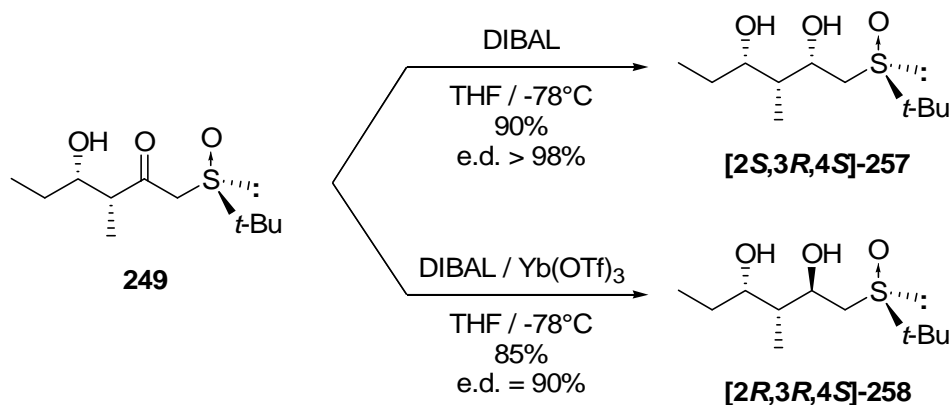


Figure 96 : Obtention des motifs 2-méthyl-1,3-diol syn ou anti par réduction d'un β -cétosulfoxyde issu de la réaction de Reformatsky

Comme précédemment, nous avons voulu confirmer la stéréochimie absolue du nouveau centre asymétrique créé. Cependant aucun des essais de coupure du *t*-butylsulfoxyde n'a permis d'obtenir le diol **259** décrit dans la littérature¹¹⁶, à savoir l'utilisation de réducteurs tels que le nickel de Raney¹²¹, le zinc activé¹²², et l'amalgame d'aluminium¹¹⁴ (Figure 97).

¹²⁰ Carreño, M. C.; Sanz-Cuesta, M. J.; Colobert, F.; Solladié, G. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3537.

¹²¹ Solladié, G.; Somny, F.; Colobert, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 801.

¹²² (a) Adrio, J.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7411.

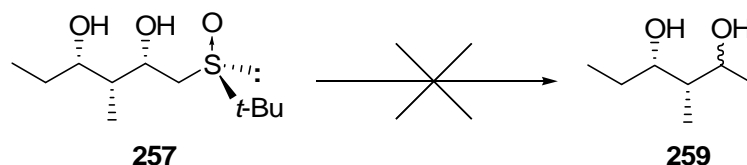


Figure 97 : Essais de coupure réductrice du β -hydroxysulfoxyde **257**

Nous avons alors mesuré les non-équivalences observées pour les deux protons méthyléniques en α du sulfoxyde, qui sortent sous la forme d'un système AB d'ABX. Ainsi la non-équivalence entre ces deux hydrogènes est, comme dans la théorie^{48-51,118}, plus petite dans le cas du diastéréomère [**2R,(S)R**]-**258** ($\Delta\nu \sim 50$ Hz) que dans le cas du diastéréomère [**2S,(S)R**]-**257** ($\Delta\nu \sim 79$ Hz).

La fonction 1,3-diol *anti* présente sur le produit [**2R,3R,4S,(S)R**]-**258** a également été protégée sous la forme de l'acétonide **260** par réaction de ce diol dans le 2,2-diméthoxypropane en présence d'une quantité catalytique d'acide *p*-toluènesulfonique avec un rendement de 88 % (Figure 98).

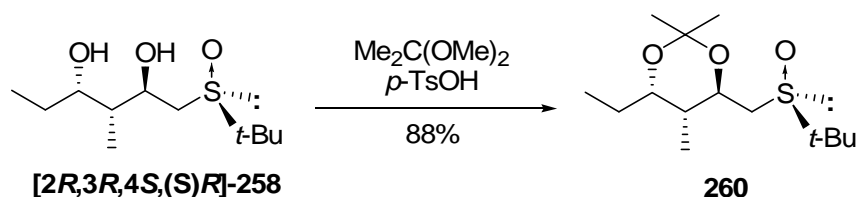


Figure 98 : Formation de l'acétonide **260**

En nous appuyant sur des études publiées par Rychnovsky¹²³ et Evans¹²⁴ concernant des analyses en RMN ¹³C sur des acétonides de diols 1,3-*syn* et *anti*, nous avons pu confirmer la stéréochimie du composé **260**. Ces études ont mis en évidence que les isomères *syn* démontrent une non-équivalence plus importante au niveau des deux groupements méthyles de l'acétonide (~ 19 ppm et ~ 30 ppm) que les isomères *anti* (24 à 25 ppm). De plus, le carbone quaternaire portant ces deux groupements méthyles résonne au-dessus de 100 ppm pour un diol 1,3-*anti* et en-dessous de 100 ppm pour un diol 1,3-*syn* (Figure 99).

(b) Holton, R. A.; Crouse, D. J.; Williams, A. D.; Kennedy, R. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2317.

¹²³ Rychnovsky, S. D.; Skalitzky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945.

¹²⁴ Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Gage, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7099.

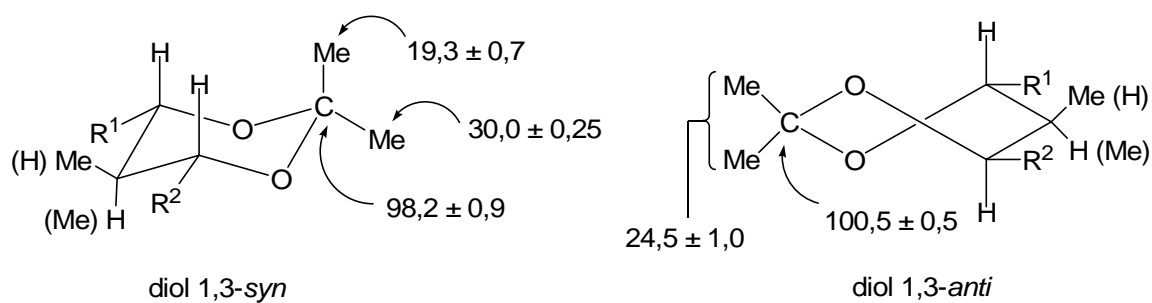


Figure 99 : Valeurs moyennes de δ en RMN ^{13}C pour des acétonides de diols 1,3-*syn* et *anti*

Dans notre cas, les trois carbones de la fonction acétonide ont des déplacements chimiques en RMN ^{13}C de 101,1 ppm pour le carbone quaternaire et 24,9 et 24,0 ppm pour les deux méthyles, ce qui correspond bien à un diol 1,3-*anti*.

Afin de mieux comprendre la sélectivité observée lors de la réaction de Reformatsky, nous nous sommes ensuite penchés sur les modèles d'approche pouvant expliquer la sélectivité de cette réaction.

II.6 : Aspect mécanistique de la réaction de Reformatsky

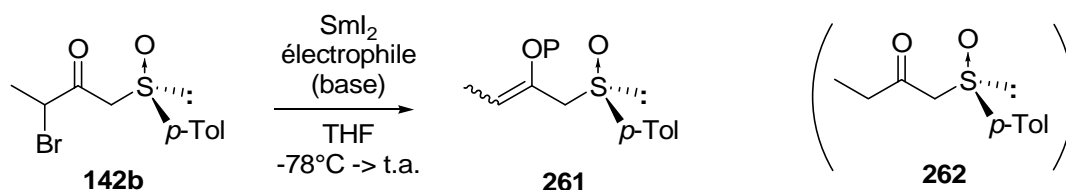
Pour proposer un modèle d'approche de l'état de transition de la réaction de Reformatsky étudiée, nous nous sommes d'abord intéressés à déterminer la géométrie de l'énolate.

II.6.1 Détermination de la géométrie de l'énolate

Nous pensons pouvoir piéger l'énolate de samarium¹²⁵ par O-alkylation ou O-silylation et ainsi déterminer sa géométrie par des expériences de RMN ¹H (NOESY).

Par ajout du γ -bromo- β -cétosulfoxyde **142b** sur l'iodure de samarium à -78°C, puis ajout d'électrophiles silylés¹²⁶ en présence ou non de 2,6-lutidine (Tableau 6, entrées 1 à 4) ou ajout d'iodure de méthyle (Tableau 6, entrée 5), nous n'avons jamais obtenu un éther d'énol de type **261**. Seul le produit de réduction **262** ainsi qu'un mélange de différents produits de dégradation ont été obtenus (Tableau 6).

Tableau 6 : Essais de piégeage de l'énolate de samarium.



Entrée	Electrophile (éq.)	Base (éq.)	Rdt (%)
1	Me ₃ SiCl (5,2)	2,6-lutidine (5)	0
2	TBDMSOTf (5,2)	2,6-lutidine (5)	0
3	TBDMSOTf (3,1)	-	0
4	(2,5)	-	0
5	MeI (1,3)	-	0

En nous basant sur la convention généralement admise qu'un métal, ici le samarium, se chélate toujours dans la "pince à métaux" correspondant à un β -cétosulfoxyde, nous allons tenter de proposer un modèle de l'état de transition rationalisant la stéréosélectivité obtenue lors de la réaction de Reformatsky. Sur la base de la configuration absolue du diastéréomère majoritaire, nous pensons que, conformément au modèle décrit par Saigo⁸⁰, la sélectivité *syn/anti* observée lors de la réaction peut s'expliquer par une géométrie *Z* de l'énolate.

¹²⁵ Batey, R. A.; Harling, J. D.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron* **1996**, 52, 11421.

¹²⁶ Juaristi, E.; Cruz-Sanchez, J. S. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3334.

La réduction d'un γ -bromo- β -cétosulfoxyde **142** par l'iodure de samarium passe vraisemblablement par les modèles coordonnés **263** et **264**, où le samarium interagit à la fois avec l'oxygène du carbonyle, l'atome de brome et l'oxygène du sulfoxyde. A ce niveau, si l'on considère l'interaction non-liante entre les groupements méthyl et méthylsulfinyl, l'intermédiaire **264** devrait être préféré vis-à-vis de **263** du fait de la répulsion stérique, conduisant alors à un énolate de stéréochimie *Z* **265** (Figure 100).

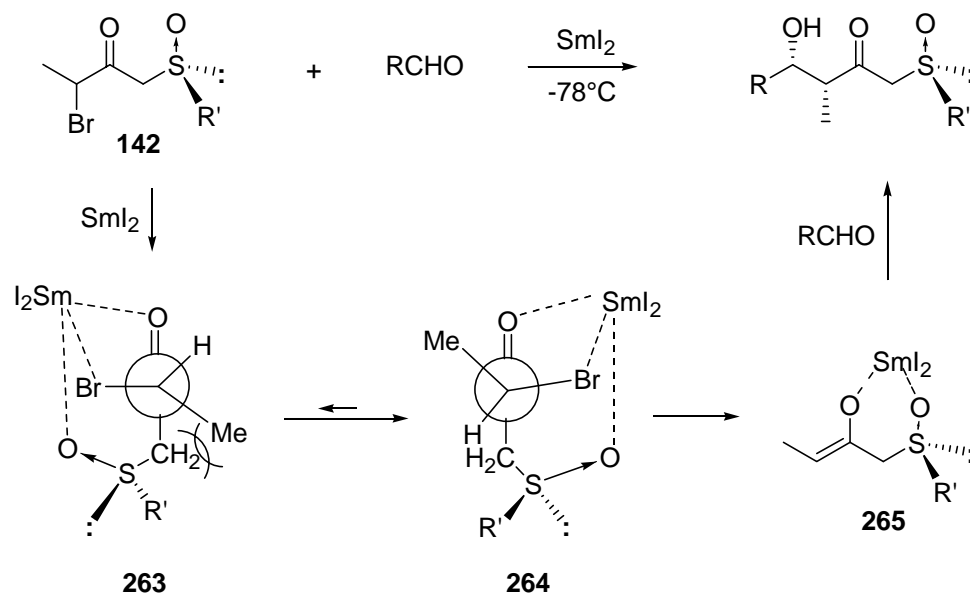


Figure 100 : Modèle d'approche pouvant expliquer la géométrie de l'énolate

II.6.2 Modèle d'approche de l'état de transition

Plusieurs modèles d'approche de l'état de transition peuvent alors être envisagés pour obtenir un diastéréomère de stéréochimie *syn*.

Nous nous sommes d'abord appuyés sur le modèle décrit par Fukuzawa⁸¹ faisant intervenir une triple chélation de l'atome de samarium avec l'oxygène du sulfoxyde, de l'énolate et de l'aldéhyde (cf. Figure 62).

Mais un modèle d'approche de l'état de transition de type Zimmerman-Traxler¹²⁷, faisant intervenir un état de transition à six centres dans une conformation chaise avec une approche de l'aldéhyde du côté le plus dégagé de cet intermédiaire, ne permet pas d'expliquer l'excellente sélectivité obtenue (Figure 101).

¹²⁷ Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920.

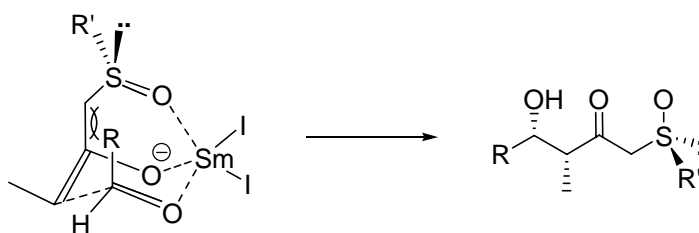


Figure 101 : Modèle de l'état de transition s'appuyant sur le modèle de Fukuzawa

En effet, avec une approche de l'aldéhyde par la face avant de l'énolate, plus dégagée, le groupement R de l'aldéhyde est cette fois en position pseudoaxiale. L'interaction 1,3-diaxiale avec le bras constitué par le groupement méthylsulfinyl est défavorable d'un point de vue énergétique dans cet état de transition chaise (Figure 101). Par ailleurs, ce modèle impose que la géométrie de l'énolate soit *E* pour être en accord avec la stéréosélectivité observée alors que nous proposons une géométrie *Z* de l'énolate.

Nous pourrions alors suggérer le modèle ci-dessous (Figure 102) en accord avec une géométrie *Z* de l'énolate et conduisant au diastéréomère majoritaire. Mais, un tel modèle n'est pas du tout viable du fait de l'approche de l'aldéhyde par la face la plus encombrée, c'est-à-dire par l'arrière, du côté du groupement encombrant R' du sulfoxyde.

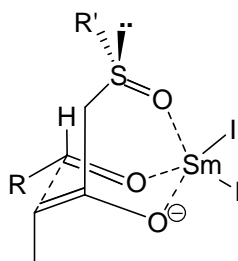


Figure 102 : Autre modèle envisagé

Ces modèles ne permettant pas d'expliquer la diastéréosélectivité obtenue, il nous a fallu envisager un modèle en accord avec les résultats expérimentaux.

Il a été calculé en 1990 que les états de transition bateau et bateau-croisé ont une énergie qui diffère de l'état de transition chaise d'à peine $\pm 1,5$ kcal/mole.¹²⁸ Récemment, Evans a proposé sur la base de calculs des énergies de transition que les aldolisations avec des thiazolidinethiones passent par un état de transition bateau (Figure 103).¹²⁹ Ces calculs montrent que l'état de transition bateau représenté ci-dessous est 2,8 kcal/mole plus stable que l'état de transition chaise correspondant.

¹²⁸ Li, Y.; Paddon-Row, M. N.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 481.

¹²⁹ Evans, D. A.; Downey, C. W.; Shaw, J. T.; Tedrow, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1127.

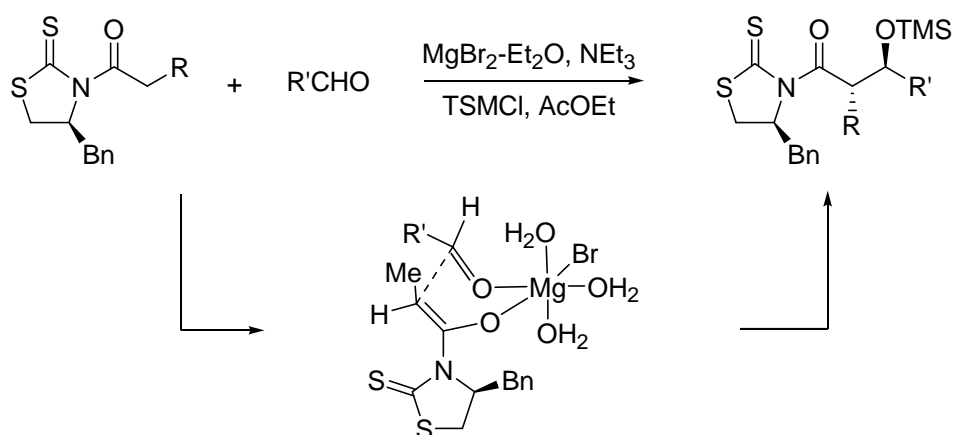


Figure 103 : Modèle proposé par Evans

Nous proposons ainsi un modèle faisant intervenir un état de transition de type bateau avec une triple chélation de l'atome de samarium (Figure 104).

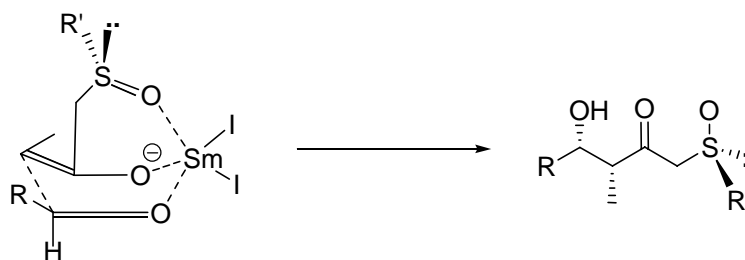


Figure 104 : Modèle de l'état de transition proposé pour la réaction de Reformatsky étudiée

Dans l'état de transition proposé, l'aldéhyde approche l'énolate par sa face la plus dégagée, en l'occurrence la face avant, et le groupement R de l'aldéhyde se trouve en position pseudoéquatoriale plus favorable sur le plan énergétique. Ce modèle est en accord avec la formation du diastéréomère majoritaire de configuration [3*R*,4*S*].

II.7 : Réaction de Reformatsky à partir d'un bromure primaire

De la même manière que précédemment, nous nous sommes proposés d'étudier la réaction de Reformatsky entre le γ -bromo- β -cétosulfoxyde primaire **266** et divers aldéhydes en présence d'iodure de samarium. Le produit obtenu **267** permettrait après réduction d'aboutir aux 1,3-diols *syn* et *anti* **268**, motif présent dans de nombreuses molécules naturelles (Figure 105).

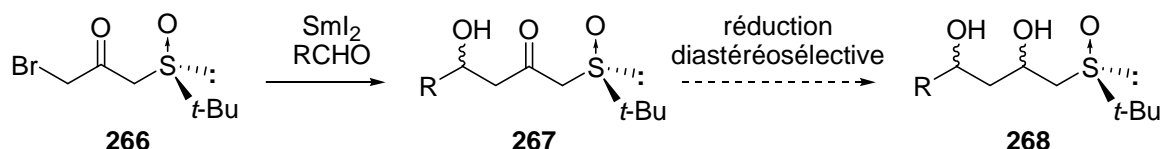


Figure 105 : Vers le motif 1,3-diol *syn* ou *anti*

Le γ -bromo- β -cétosulfoxyde primaire **266** a été synthétisé selon le protocole de Bravo¹¹¹ par condensation de l'anion lithié du (-)-(*R*)-*t*-butyl-méthylsulfoxyde énantiomériquement pur **225** sur le 2-bromoacétate de méthyle avec un rendement non optimisé de 81% (Figure 106).

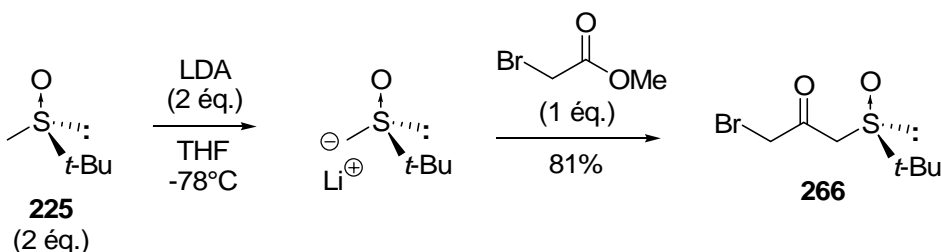
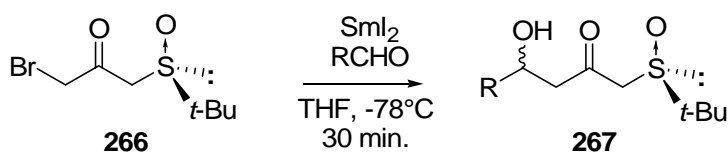


Figure 106 : Synthèse du γ -bromo- β -cétosulfoxyde primaire **266**

Les résultats de condensation sur le propanal ou le benzaldéhyde à -78°C n'ont montré aucune conversion sur le spectre RMN ¹H du produit brut lorsque l'addition du γ -bromo- β -cétosulfoxyde primaire **266** et celle de l'aldéhyde ne sont pas simultanées (Tableau 7, entrées 1 et 2).

Tableau 7 : Réaction de Reformatsky avec le γ -bromo- β -cétosulfoxyde primaire **267**.



Entrée	RCHO (éq.)	Mode d'addition des réactifs	e.d. (%)	Rdt (%)
1	C ₂ H ₅ CHO (1,2)	266 puis RCHO 10 min. plus tard	-	0
2	PhCHO (1,2)	266 puis RCHO 10 min. plus tard	-	0
3	PhCHO (1,1)	simultanée	30	27
4	<i>t</i> -BuCHO (1,1)	simultanée	>90	12

En effet, avant l'addition de l'aldéhyde, un équilibre s'instaure entre les formes énoliques **269** et **270**. Cet équilibre est déplacé lorsque R = H vers l'énolate **270** thermodynamiquement favorisé, vu sa plus grande substitution et l'acidité plus importante des protons H1 par rapport aux protons H3. La C-alkylation est dans ce cas favorisée en position 1 et non en position 3 (*Figure 107*). Ces produits de C-alkylation en position 1 n'ont pas pu être isolés en raison de leur rapide dégradation.

Notons que dans le cas où R = Me, l'équilibre est déplacé vers la forme **269** plus stabilisée, d'où l'obtention des stéréoadduits de la réaction de Reformatsky (*cf. partie II.4*).

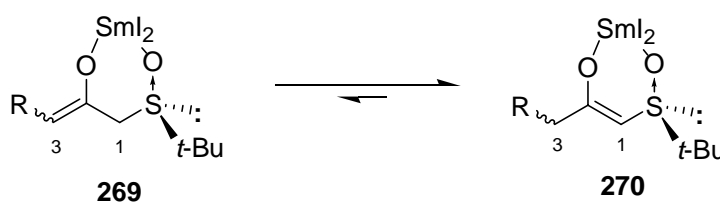


Figure 107 : Equilibre entre les formes énoliques

Lorsque l'addition du γ -bromo- β -céto-sulfoxyde primaire **266** (R = H) et celle de l'aldéhyde sont simultanées, le produit de la réaction de Reformatsky attendu a pu être isolé, mais la conversion reste faible (*Tableau 7, entrées 3 et 4*). Dans ce cas, l'équilibre thermodynamique n'a pas tout à fait le temps de s'installer et il reste une proportion de la forme énolique **269**.

Cependant, même si l'excès diastéréomérique reste faible avec le benzaldéhyde (30 %), il est très élevé avec le pivalaldéhyde (>90 %) (*Tableau 7, entrées 3 et 4*). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que le groupement *t*-butyle ne puisse se placer qu'en position équatoriale, vu l'encombrement stérique qu'il génère, dans un éventuel état de transition bateau de la réaction faisant intervenir le γ -bromo- β -céto-sulfoxyde primaire **266**, le samarium et le pivalaldéhyde. L'obtention d'un diastéréomère est donc fortement favorisée (*Figure 108*).

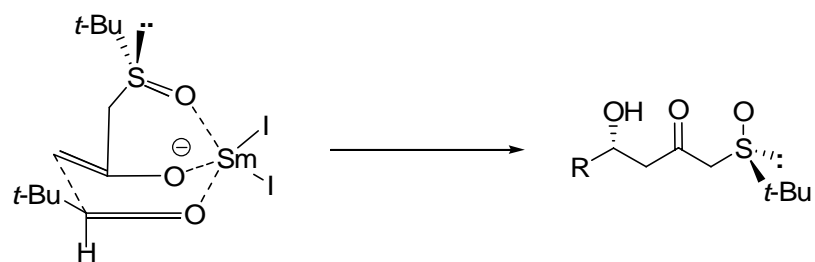


Figure 108 : Etat de transition proposé avec le γ -bromo- β -céto-sulfonamide primaire **266**

II.8 : Réaction de Reformatsky avec une γ -bromo- β -cétosulfone

Pour finir, nous nous sommes intéressés à la réaction de Reformatsky entre une γ -bromo- β -cétosulfone et divers aldéhydes.

La sulfone **271** a été synthétisée par oxydation du γ -bromo- β -cétosulfoxyde **142b** avec de l'acide *m*-chloroperbenzoïque avec un rendement de 92 % (Figure 109).

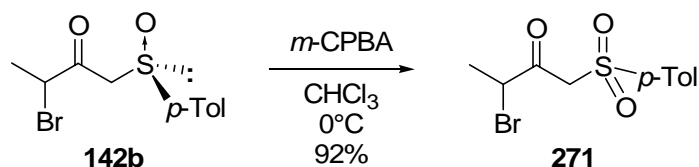
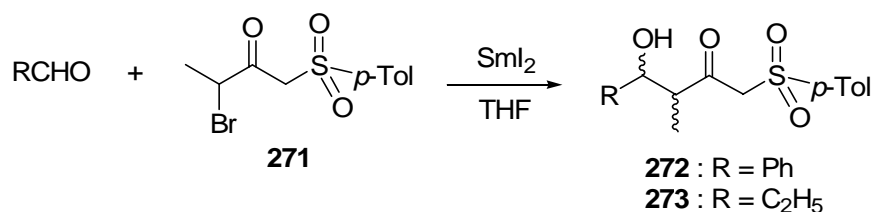


Figure 109 : Synthèse de la γ -bromo- β -cétosulfone **271**

La réaction de Reformatsky a ensuite pu être étudiée avec la γ -bromo- β -cétosulfone **271** (Tableau 8).

Tableau 8 : Réaction de Reformatsky avec la γ -bromo- β -cétosulfone **271**.



Entrée	RCHO	éq. de SmI ₂	Eq. de RCHO	T (°C)	durée	syn / anti	Rdt (%)
1	PhCHO	2	1,3	-78°C	20 min.	28 / 72	272 42
2	PhCHO	3	1,3	-78°C	30 min.	36 / 64	272 87
3	PhCHO	3	1,3	-78°C	270 min.	38 / 62	272 95
4	PhCHO	3	1,3	-78°C puis t.a	2 h puis 12h	70 / 30	272 99
5	C ₂ H ₅ CHO	3	1,3	-78°C	30 min.	48 / 52	273 69
6	C ₂ H ₅ CHO	3	1,3	-78°C puis t.a	30 min. puis 12h	57 / 43	273 99

Les résultats de condensation sur le benzaldéhyde à -78°C ont montré qu'il est nécessaire d'utiliser trois équivalents d'iodure de samarium avec la γ -bromo- β -cétosulfone **271**. La conversion est totale ou presque dans ce cas (Tableau 8, entrées 2 à 4). En effet, avec deux équivalents de SmI₂, le rendement obtenu n'est que de 42 % (Tableau 8, entrée 1).

La sélectivité obtenue dans des conditions cinétiques (-78°C) est majoritairement *anti* (Tableau 8, entrées 1 à 3) alors qu'elle est inversée dans des conditions thermodynamiques (agitation à t.a. pendant 12 h) avec un rapport *syn* / *anti* de 7 / 3 (Tableau 8, entrée 4).

Avec le propanal, on obtient des résultats comparables avec une sélectivité *anti* prédominante à -78°C et une sélectivité *syn* prédominante après 12 heures à température ambiante (*Tableau 8, entrées 5 et 6*). Cependant la diastéréosélectivité *syn / anti* est beaucoup plus faible (4 à 14 %).

Nous envisageons de reproduire cette réaction de Reformatsky entre une γ -bromo- β -cétosulfone (porteur d'un groupement *t*-butyle sur le soufre) et le benzaldéhyde en modifiant les acides de Lewis utilisés afin d'augmenter la sélectivité *syn/anti*.

II.9 : Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons montré que de nombreuses études se sont portées sur la réaction de Reformatsky asymétrique. Divers ligands chiraux (diamines tertiaires, carbohydrates hydroxylés, aminoalcools, ...) ou inducteurs de chiralité (alcools chiraux, oxazolidinones chirales, complexes arène chrome tricarbonyle, ...) ont été utilisés pour générer une diastéréo- et/ou énantiosélectivité dans cette réaction.

Notre objectif était de développer une version asymétrique de la réaction de Reformatsky *via* l'utilisation de sulfoxydes chiraux.

Nous avons dans un premier temps étudié la réaction de Reformatsky asymétrique entre un γ -bromo- β -cétosulfoxyde **142** et divers aldéhydes. Ce premier travail nous a permis de définir les meilleures conditions réactionnelles. Nous avons fait varier l'acide de Lewis, la nature de l'aldéhyde ainsi que le substituant du sulfoxyde. Les meilleurs résultats ont respectivement été obtenus avec l'iodure de samarium, des aldéhydes aliphatiques linéaires et avec un groupement *t*-butyle sur le sulfoxyde.

Une corrélation de configuration a permis de déterminer la configuration absolue des stéréoadduits de la réaction de Reformatsky. Par élimination réductrice du sulfoxyde et comparaison des pouvoirs rotatoires avec des molécules déjà caractérisées dans la littérature, nous avons pu attribuer la stéréochimie relative des deux nouveaux centres asymétriques créés lors de la réaction de Reformatsky.

Pour expliquer les sélectivités observées, nous proposons un état de transition bateau avec une triple chélation de l'atome de samarium.

La réduction stéréosélective des β -cétosulfoxydes a ensuite été appliquée aux molécules synthétisées pour conduire à des motifs 2-méthyl-1,3-diol *syn* ou *anti* avec d'excellentes diastéréosélectivités.

Au cours de ce travail, nous avons également étudié la réaction de Reformatsky avec le γ -bromo- β -cétosulfoxyde primaire **266** ou la γ -bromo- β -cétosulfone **271**, mais les diastéréosélectivités obtenues se sont avérées modestes.

Nous allons à présent nous pencher sur la synthèse de la partie "ouest" des triénomycines **3**. Nous devons ainsi adapter la réaction de Reformatsky étudiée précédemment à l'utilisation d'un aldéhyde α -fonctionnalisé. Cet aldéhyde permettra d'introduire plus tard la fonctionnalisation présente en C14 sur les triénomycines **3**.

Références bibliographiques

47. (a) Solladié, G.; Demailly, G.; Greck, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 435.
(b) Solladié, G.; Demailly, G.; Greck, C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1552.
(c) Solladié, G.; Fréchou, C.; Demailly, G. Greck, C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1912.
(d) Solladié, G.; Greck, C.; Demailly, G.; Solladié-Cavallo, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5047.
48. (a) Carreño, M. C.; Garcia Ruano, J. L.; Martin, A. M.; Pedregal, C.; Rodriguez, J. H.; Rubio, A.; Sanchez, J.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2120.
(b) Solladié-Cavallo, A.; Suffert, J.; Adib, A.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6649.
49. Solladié, G.; Huser, N. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1995**, *114*, 153.
50. (a) Solladié, G.; Adamy, M.; Colobert, F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4369.
(b) Solladié, G.; Gressot, L.; Colobert, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 357.
(c) Colobert, F.; Des Mazery, R.; Solladié, G.; Carreño, M. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1723.
(d) Carreño, M. C.; Des Mazery, R.; Urbano, A.; Colobert, F.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7779.
51. Solladié, G.; Huser, N.; Garcia Ruano, J. L.; Adrio, J.; Carreño, M. C.; Tito, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5297.
52. Reformatsky, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 1210.
53. (a) Shriner, R. L. *Org. React.* **1942**, *1*, 1.
(b) Rathke, M. W. *Org. React.* **1975**, *22*, 423.
(c) Gaudemar, M. *Organomet. Chem. Rev. A* **1972**, *8*, 183.
(d) Nützel, K., in: *Houben-Weyl*, Vol. XIII/2a, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1973, p.805.
(e) Diaper, D. G. M.; Kuksis, A. *Chem. Rev.* **1959**, *59*, 89.
(f) Brossi, M.; Kaenel, H. R. *Schweiz. Lab.-Z.* **1984**, *41*, 55.
(g) Vul'fson, N. S.; Vinograd, L. K. *Reactions and Research Methods for Organic Compounds*, Vol. 17: *Reformatsky Reaction*, Khimiya, Moscow, 1967.
54. Orsini, F.; Sello, G. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 111.
55. (a) Fürstner, A. *Synthesis*, **1989**, 571.
(b) Rathke, M. W.; Weipert, P. In *Comprehensive Organic Synthesis*. Trost, B. M., Fleming, I. Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 2, p. 277.
(c) Fürstner, A. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. Paquette, L. A., Ed.; Wiley: New York, 1995, 2402.
(d) Fürstner, A. In *Organozinc Reagents*. Knochel, P.; Jones, P., Eds; University Press : Oxford, 1999, 287.
(e) Ocampo, R.; Dolbier Jr., W. R. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9325.
56. (a) Guetté, M.; Guetté, J.-P.; Capillon, J. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2863.
(b) Guetté, M.; Capillon, J.; Guetté, J.-P. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3659.
57. Ribeiro, C. M. R.; Santos, E. S.; Jardim, A. H. O.; Maia, M. P.; da Silva, F. C.; Moreira, A. P. D.; Ferreira, V. F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1703.
58. Ukaji, Y.; Yoshida, Y.; Inomata, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 733.
59. Ukaji, Y.; Takenaka, S.; Horita, Y.; Inomata, K. *Chem. Lett.* **2001**, 254.
60. Soai, K.; Kawase, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 781.
61. Soai, K.; Oshio, A.; Saito, T. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1993**, 811.
62. Mi, A.; Wang, Z.; Chen, Z.; Jiang, Y.; Chan, A. S. C.; Yang, T.-K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2641.
63. Braun, M.; Vonderhagen, A.; Waldmüller, D. *Liebigs Ann.* **1995**, 1447.
64. (a) Pini, D.; Mastantuono, A.; Salvadori, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1875.
(b) Pini, D.; Uccello-Barretta, G.; Mastantuono, A.; Salvadori, P. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6065.
65. (a) Andrés, J. M.; Martinez, M. A.; Pedrosa, R.; Perez-Encabo, A. *Synthesis* **1996**, 1070.
(b) Andrés, J. M.; Martin, Y.; Pedrosa, R.; Perez-Encabo, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3787.
(c) Andrés, J. M.; Pedrosa, R.; Perez-Encabo, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1217.
66. Fujiwara, Y.; Katagiri, T.; Unemaya, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6161.

67. (a) Johar, P. S.; Araki, S.; Butsugan, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1992**, 711.
(b) Ojida, A.; Yamano, T.; Taya, N.; Tasaka, A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3051.
68. Emmerson, D. P. G.; Hems, W. P.; Davis, B. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 213.
69. Zhang, Y.; Wu, W. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3575.
70. (a) Palmer, M. H.; Reid, J. A. *J. Chem. Soc.* **1960**, 931.
(b) Palmer, M. H.; Reid, J. A. *J. Chem. Soc.* **1962**, 1762.
71. (a) Brandänge, S.; Josephson, S.; Mörch, L.; Vallen, S. *Acta Chem. Scand. B* **35** **1981**, 273.
(b) Shankar, B. B.; Kirkup, M. P.; McCombie, S. W.; Clader, J. W.; Ganguly, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4095.
72. Basavaiah, D.; Bharathi, T. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3417.
73. Furukawa, M.; Okawara, T.; Noguchi, Y.; Terawaki, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, 26, 260.
74. (a) Liu, W.-S.; Glover, G. I. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 754.
(b) Blaskovich, M. A.; Lajoie, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5021.
75. (a) Ito, Y.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6625.
(b) Ito, Y.; Sasaki, A.; Tamoto, K.; Sunagawa, M.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1991**, 47, 2801.
(c) Ito, Y.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1991**, 47, 2821.
76. (a) Kondo, K.; Seki, M.; Kuroda, T.; Yamanaka, T.; Iwasaki, T. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1096.
(b) Seki, M.; Kondo, K.; Iwasaki, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 2851.
(c) Kondo, K.; Seki, M.; Kuroda, T.; Yamanaka, T.; Iwasaki, T. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2877.
(d) Pyun, D. K.; Jeong, W. J.; Jung, H. J.; Kim, J. H.; Lee, J. S.; Lee, C. H.; Kim, B. J. *Synlett* **2001**, 1950.
77. (a) Gabriel, T.; Wessjohann, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1363.
(b) Gabriel, T.; Wessjohann, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4387.
(c) Wessjohann, L.; Scheid, G. *Synthesis* **1999**, 1.
(d) Wittenberg, R.; Beier, C.; Dräger, G.; Jas, G.; Jasper, C.; Monenschein, H.; Kirschning, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4457.
78. Pettit, G. R.; Grealish, M. P. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8640.
79. Kende, A. S.; Kawamura, K.; DeVita R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4070.
80. Kagoshima, H.; Hashimoto, Y.; Oguro, D.; Saigo, K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 691.
81. (a) Fukuzawa, S.-I.; Tatsuzawa, M.; Hirano, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6899.
(b) Fukuzawa, S.-I.; Matsuzawa, H.; Yoshimitsu, S.-I. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1702.
(c) Kim, S.-J.; Kang, H.-Y.; Sherman, D. H. *Synthesis* **2001**, 1790.
(d) Orsini, F.; Sello, G.; Manzo, A. M.; Lucci, E. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1913.
82. (a) Kagan, H. B. *Tetrahedron* **2003**, 59, 10351.
(b) Steel, P. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, 2727.
(c) Dahlen, A.; Hilmersson, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3393.
(d) Krief, A.; Laval, A.-M. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 745.
83. Nerz-Stormes, M.; Thornton, E. R. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2489.
84. (a) Brocard, J.; Mahmoudi, M.; Pelinski, L.; Maciejewski, L. *Tetrahedron* **1990**, 46, 6995.
(b) Baldoli, C.; Del Buttero, P.; Licandro, E.; Papagni, A. *Tetrahedron* **1996**, 52, 4849.
85. (a) Fernandez, I.; Khair, N. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3651.
(b) Hanquet, G.; Colobert, F.; Lanners, S.; Solladié, G. *Arkivoc* **2003**, 328, ISSN: 1424-6376.
(c) Solladié, G. *Heteroatom Chemistry* **2002**, 13, 443.
(d) Carreño, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1717.
(e) Walker, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 961.
(f) Ohno, A. *Heteroatom Chemistry*; E. Block Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **1990**, pp.287.
(g) Mikolajczyk, M.; Drabowicz, J.; Kielbasinsky, P. *The Chemistry of Sulfoxides and Sulfoxides*; S. Patai, Z. Rappoport, C. J. M. Stirling Ed.; John Wiley & Sons: Chichester, UK **1988**, chap.7, pp.233.
(h) Posner, G. H. *The Chemistry of Sulfoxides and Sulfoxides*; S. Patai, Z. Rappoport, C. J. M. Stirling Ed.; John Wiley & Sons: Chichester, UK **1988**, chap.16, pp.823.
(i) Andersen, K. K. *The Chemistry of Sulfoxides and Sulfoxides*; S. Patai, Z. Rappoport, C. J. M. Stirling Ed.; John Wiley & Sons: Chichester, UK **1988**, chap.3, pp.55.
(j) Solladié, G. *Synthesis* **1981**, 185.
86. (a) Mandesclair, M.; Roche, D.; Carpy, A.; Boucherle, A. *Arch. Pharm.: Weinheim* **1982**, 315, 741.

- (b) Kazmer, J. S.; Dadonna, P. E.; Dalke, A.; Kelley, W. N. *Biochem. Pharmacol.* **1976**, *36*, 49.
87. (a) Garcia Ruano, J. L.; Cid de la Plata, B. *Top. Curr. Chem.* **1999**, *204*, 1.
(b) Aversa, M. C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Gianneto, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1339.
(c) Solladié, G.; Carreño, M. C. *Organosulfur Chemistry: Synthetic aspects*; P. C. B. Page Ed., Academic Press: New York, **1995**, pp.1.
88. (a) Staas, D. D.; Savage, K. L.; Homnick, C. F.; Tsou, N. N.; Ball, R. G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8276.
(b) Soloshonok, V. A.; Ohkura, H.; Sorochinsky, A.; Voloshin, N.; Markovsky, A.; Belik, M.; Yamazaki, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5445.
(c) Sorochinsky, A.; Voloshin, N.; Markovsky, A.; Belik, M.; Yasuda, N.; Uekusa, H.; Ono, T.; Berbasov, D. O.; Soloshonok, V. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7448.
89. Cogan, D. A.; Liu, G.; Ellman, J. A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8883.
90. (a) Pitchen, P.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1049.
(b) Pitchen, P.; Dunach, E.; Deshmukh, M. N.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8188.
91. Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.
92. (a) Di Furia, F.; Modena, G.; Seraglia, R. *Synthesis* **1984**, 325.
(b) Bortolini, O.; Di Furia, F.; Licini, G.; Modena, G.; Rossi, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6257.
93. Bortolini, O.; Di Furia, F.; Licini, G.; Modena, G.; Rossi, M. *Rev. Heteroat. Chem.* **1988**, *1*, 66.
94. Zhao, S. H.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5135.
95. Davis, F. A.; Reddy, R. T.; Han, W.; Carroll, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1428.
96. (a) Komatsu, N.; Hashizume, M.; Sugita, T.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4529.
(b) Komatsu, N.; Nishibayashi, Y.; Sugita, T.; Uemura, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5391.
97. (a) Ozaki, S.-I.; Matsui, T.; Watanabe, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6666.
(b) Ozaki, S.-I.; Ortiz de Montellano, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4487.
(c) Cashman, J. R.; Olsen, L. D.; Boyd, D. R.; McMordie, R. A. S.; Dunlop, R.; Dalton, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8772.
(d) Yamasaki, Y.; Hesse, C.; Okuno, H.; Abraham, W.-R. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1996**, *45*, 595.
(e) Fu, H.; Kondo, H.; Ichikawa, Y.; Look, G. C.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7265.
(f) Colonna, S.; Gaggero, N.; Casella, L.; Carrea, G.; Pasta, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 95.
98. Cogan, D. A.; Liu, G.; Kim, K.; Backes, B. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011.
99. Weix, D. J.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1317.
100. (a) Rebiere, F.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3659.
(b) Kagan, H. B.; Rebiere, F. *Synlett* **1990**, 643.
(c) Rebiere, F.; Samuel, O.; Ricard, L.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5991.
101. Buezo, N. D.; de la Rosa, J. C.; Priego, J.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3890.
102. Lu, B. Z.; Jin, F.; Zhang, Y.; Wu, X.; Wald, S. A.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1465.
103. (a) Andersen, K. K.; Gaffield, W.; Papanikolaou, N. E.; Foley, J. W.; Perkins, R. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5637.
(b) Andersen, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 93.
104. (a) Axelrod, M.; Bickart, P.; Jacobus, J.; Green, M. N.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4835.
(b) Mislow, K.; Ternay, A. L.; Melillo, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2329.
105. (a) Mioskowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 227.
(b) Mioskowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3341.
106. Oppolzer, W.; Froelich, O.; Wiaux-Zamar, C.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2825.

107. Evans, D. A.; Faul, M. M.; Colombo, L.; Bisaha, J. J.; Clardy, J.; Cherry, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5977.
108. (a) Fernandez, I.; Khair, N.; Llera, J. M.; Alcudia, F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6789.
(b) Llera, J. M.; Fernandez, I.; Alcudia, F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7299.
109. Solladié, G.; Hutt, J.; Girardin, A. *Synthesis* **1987**, 173.
110. (a) Whitesell, J. K.; Wong, M.-S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 597.
(b) Whitesell, J. K.; Wong, M.-S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4552.
111. Bravo, P.; Resnati, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5601.
112. (a) Dahlen, A.; Hilmersson, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3393.
(b) Kagan, H. B. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351.
(c) Krief, A.; Laval, A.-M. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 745.
(d) Edmonds, D. J.; Johnston, D.; Proter, D. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371.
113. Kanai, K.; Wakabayashi, H.; Honda, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2549.
114. (a) Solladié, G.; Frechou, C.; Demailly, G. *Nouveau Journal de Chimie* **1985**, *9*, 21.
(b) Fieser, L. F.; Fieser, M. *Reagents for Organic Synthesis*, J. Wiley **1967**, *1*, 20.
115. Utaoka, M.; Onoue, S.; Takeda, A. *Chem. Lett.* **1987**, 971.
116. Vicario, J. L.; Badia, D.; Dominguez, E.; Rodriguez, M.; Carrillo, L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3754.
117. Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1687.
118. (a) Marino, J. P.; McClure, M. S.; Holub, D. P.; Comasseto, J. V.; Tucci, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1664.
(b) Raghavan, S.; Joseph, S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 101.
119. (a) Garcia Ruano, J. L.; Fuerte, A.; Maestro, M. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1443.
(b) Garcia Ruano, J. L.; Maestro, M. C.; Sanchez-Sancho, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2299.
(c) Garcia Ruano, J. L.; Gonzalez-Vadillo, A. M.; Maestro, M. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3283.
120. Carreño, M. C.; Sanz-Cuesta, M. J.; Colobert, F.; Solladié, G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3537.
121. Solladié, G.; Somny, F.; Colobert, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 801.
122. (a) Adrio, J.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7411.
(b) Holton, R. A.; Crouse, D. J.; Williams, A. D.; Kennedy, R. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2317.
123. Rychnovsky, S. D.; Skalitzky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945.
124. Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Gage, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7099.
125. Batey, R. A.; Harling, J. D.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11421.
126. Juaristi, E.; Cruz-Sanchez, J. S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3334.
127. Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.
128. Li, Y.; Paddon-Row, M. N.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 481.
129. Evans, D. A.; Downey, C. W.; Shaw, J. T.; Tedrow, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1127.

Chapitre III : Vers la synthèse du fragment "Ouest" des Triénomycines

Lors de la réaction de Reformatsky étudiée dans le chapitre précédent, nous avons obtenu d'excellentes diastéréosélectivités et énantiosélectivités en utilisant des aldéhydes aliphatiques linéaires. Il a ainsi été possible de générer deux centres asymétriques énantiomériquement purs. Par analogie avec la structure du (+)-triénomycinol (**3h**), les deux centres asymétriques créés lors de la réaction de Reformatsky correspondraient aux carbones notés C12 et C13 sur le synthon **141**. Pour poursuivre la synthèse totale de ces molécules et introduire à *fortiori* l'alcène *Z* trisubstitué C14-C15, il s'avère nécessaire d'étendre la réaction de Reformatsky à des aldéhydes α -fonctionnalisés. De cette manière, nous pourrions introduire un nouveau site réactionnel sur le stéréoadduit issu de la réaction de Reformatsky correspondant au carbone C14 fonctionnalisé du (+)-triénomycinol (**3h**) (Figure 110).

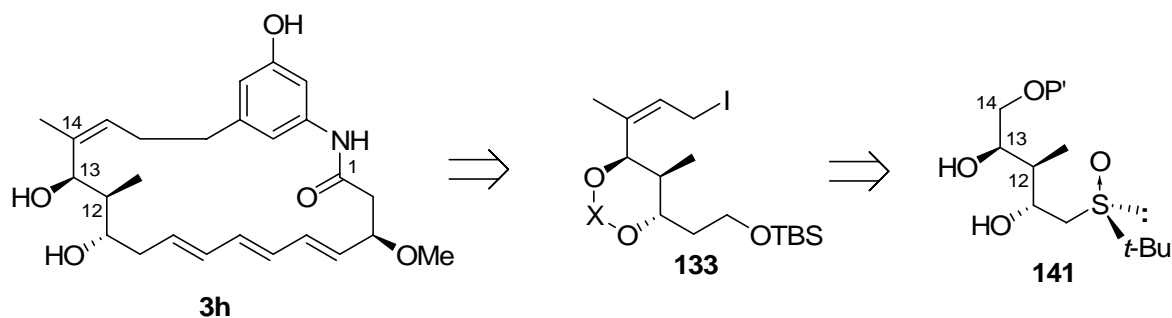


Figure 110 : Analyse rétrosynthétique

Il nous faut donc dans un premier temps, synthétiser et tester différents aldéhydes α -fonctionnalisés dans la réaction de Reformatsky étudiée précédemment. En fonction des résultats en termes de rendement et de stéréosélectivité avec chacun de ces aldéhydes, nous établirons un schéma rétrosynthétique adapté pour la synthèse de la partie "ouest" **133** des triénomycines **3**.

III.1 : Extension de la réaction de Reformatsky à des aldéhydes α -fonctionnalisés

III.1.1 Utilisation d'aldéhydes α,β -insaturés en présence ou non d'additifs

Dans un premier temps, des aldéhydes linéaires α,β -insaturés **274** ont été testés. Ceux-ci présentent en effet, si R = alkyle, une chaîne linéaire similaire d'un point de vue structurel aux aldéhydes aliphatiques linéaires testés précédemment. Ceux-ci avaient donné d'excellentes sélectivités (*cf. partie II.4.2*) et nous pensions ainsi obtenir des sélectivités comparables avec cette autre catégorie d'aldéhydes.

Par réaction entre le γ -bromo- β -céto sulfoxyde **142a** et un aldéhyde de type **274**, le composé **275** pourrait être synthétisé après réduction stéréosélective du stéréoadduit de la réaction de Reformatsky. De cette manière, nous pourrions générer au moment opportun une fonction aldéhyde par simple ozonolyse de la liaison C14-C15 (Figure 111).

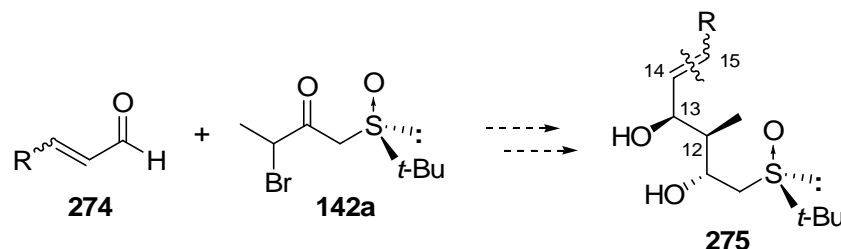
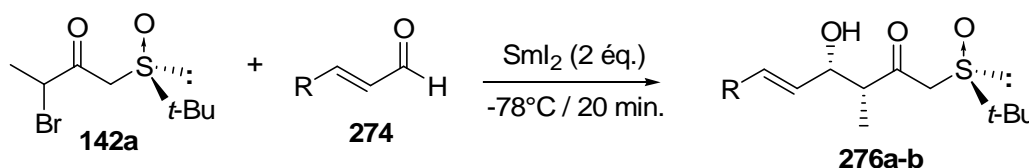


Figure 111 : Schéma de synthèse mettant en jeu des aldéhydes α,β -insaturés **274**

Néanmoins, les sélectivités et les rendements des stéréoadduits de la réaction de Reformatsky **276a-b** restent faibles lors de l'utilisation de deux aldéhydes fonctionnalisés α,β -insaturés : l'acroléine (R = H) et le *n-trans*-2-hexenal (R = *n*-C₃H₇) (Tableau 9).

Tableau 9 : Etude de la réaction de Reformatsky entre le γ -bromo- β -céto sulfoxyde **142a** et deux aldéhydes α,β -insaturés **274**.



Entrée	R (éq.)	syn / anti ^a	syn1 / syn2 ^a	Rdt (%) ^b
1	<i>n</i> -C ₃ H ₇ (1,3)	45 / 55	80 / 20	276a 77
2	H (3)	70 / 30	84 / 16	276b 59

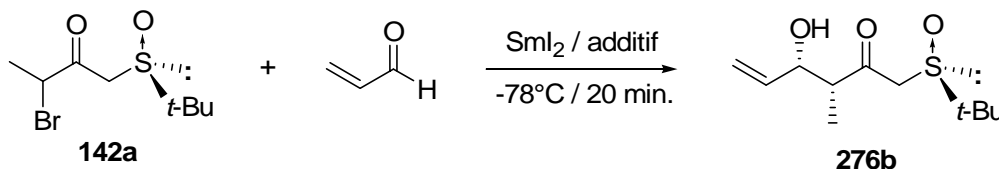
a) Déterminé par RMN ¹H du produit brut. b) Isolé.

L'utilisation d'additifs est fréquente pour la réaction de Reformatsky. Nous avons voulu observer l'influence de quelques uns d'entre eux dans la réaction de Reformatsky entre le γ -bromo- β -céto sulfoxyde **142a** et l'acroléine en présence d'iodure de samarium.¹¹² Ils peuvent activer soit la liaison carbone-brome du γ -bromo- β -céto sulfoxyde (PPh₃, ...), soit l'aldéhyde lors de l'utilisation d'acides de Lewis.

Nous avons ainsi testé quelques additifs couramment employés lors de condensations aldoliques ou plus spécifiquement dans des réactions de Reformatsky, à savoir BF₃-Et₂O,

Et₂AlCl, PPh₃ et le TMEDA, avec l'espoir d'augmenter les rendements et sélectivités obtenus précédemment (Tableau 10).¹³⁰

Tableau 10 : Etude de la réaction de Reformatsky entre le γ -bromo- β -cétosulfoxyde **142a** et l'acroléine en présence d'un additif.



Entrée	additif (éq.)	syn / anti ^a	syn1 / syn2 ^a	Rendement (%) ^b
1	-	70 / 30	84 / 16	59
2	BF ₃ -Et ₂ O (3)	76 / 24	85 / 15	68
3	Et ₂ AlCl (3)	60 / 40	60 / 40	59
4	PPh ₃ (1)	85 / 15	80 / 20	56
5	TMEDA (1)	67 / 33	82 / 18	27

a) Déterminé par RMN ¹H du produit brut. b) Isolé.

Les résultats de condensation sur l'acroléine à -78°C en présence de ces additifs n'ont montré aucune amélioration majeure au niveau de la sélectivité ainsi qu'au niveau du rendement (Tableau 10, entrées 2 à 5). Seule l'utilisation de BF₃-Et₂O permet à la fois d'augmenter légèrement les sélectivités (syn / anti) et (syn1 / syn2) ainsi que le rendement de la réaction, comparativement à la réaction sans additif (Tableau 10, entrées 1 et 2).

N'ayant pas obtenu les résultats escomptés avec les aldéhydes α,β -insaturés, même lors de l'utilisation supplémentaire d'additifs, nous nous sommes penchés sur l'emploi d'une autre catégorie d'aldéhydes α -fonctionnalisés : les aldéhydes α -hydroxylés protégés.

III.1.2 Utilisation d'aldéhydes α -hydroxylés protégés

Tout comme avec les aldéhydes α,β -insaturés, l'utilisation d'aldéhydes α -hydroxylés protégés **277** permettrait d'obtenir un composé de type **278** après réduction du β -cétosulfoxyde. Ainsi, nous pourrions aisément fonctionnaliser notre synthon de part et d'autre du système 2-méthyl-1,3-diol (Figure 112).

¹³⁰ (a) Shimizu, M.; Kobayashi, F.; Hayakawa, R. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9591.

(b) Kagoshima, H.; Hashimoto, Y.; Saigo, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8465.

(c) Aoyagi, Y.; Yoshimura, M.; Tsuda, M.; Tsuchibuchi, T.; Kawamata, S.; Tateno, H.; Asano, K.; Nakamura, H.; Obokata, M.; Ohta, A.; Kodama, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1995**, 689.

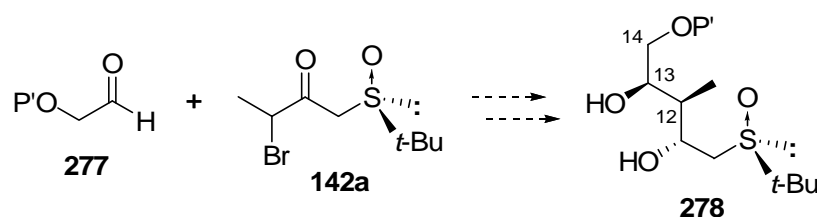


Figure 112 : Schéma de synthèse mettant en jeu des aldéhydes α -hydroxylés protégés **277**

III.1.2.a Préparation des aldéhydes α -hydroxylés protégés

Trois aldéhydes α -hydroxylés protégés de type **277** ont été testés en réaction de Reformatsky : il s'agit du (*t*-butyldiméthylsilyloxy)-acétaldéhyde **279** ($P' = \text{TBDMS}$), du benzyloxyacétaldéhyde **280** ($P' = \text{Bn}$) et du méthoxyéthoxyméthoxyacétaldéhyde **281** ($P' = \text{MEM}$).

Le (*t*-butyldiméthylsilyloxy)-éthanol **282** est obtenu par monoprotection de l'éthylène glycol **283** avec du chlorure de *t*-butyldiméthylsilyle avec un rendement de 70%. Le (*t*-butyldiméthylsilyloxy)-acétaldéhyde **279** est ensuite synthétisé¹³¹ par une oxydation de Swern¹³² en présence de pyridine et de triéthylamine avec un rendement de 78% (Figure 113).

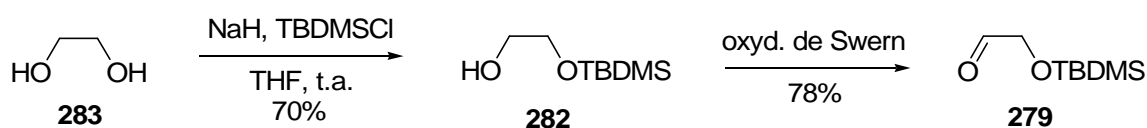


Figure 113 : Synthèse du (*t*-butyldiméthylsilyloxy)-acétaldéhyde **279**

Le benzyloxyéthanol **284** est également obtenu par monoprotection de l'éthylène glycol **283** en présence de bromure de benzyle¹³³ avec un rendement non optimisé de 60%. Le benzyloxyacétaldéhyde **280** est ensuite synthétisé par une oxydation de Swern¹³² dans les mêmes conditions que précédemment avec un rendement de 85% (Figure 114).

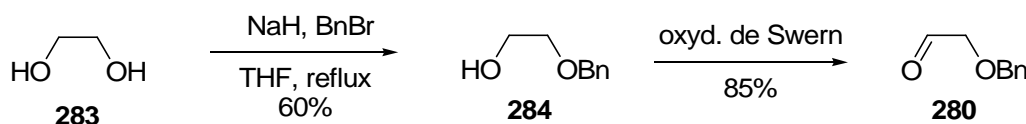


Figure 114 : Synthèse du benzyloxyacétaldéhyde **280**

Enfin, le méthoxyéthoxyméthoxyéthanol **285** est obtenu par monoprotection de l'éthylène glycol **283** en présence de MEMCl et de la base de Hünig avec un rendement non

¹³¹ Aszodi, J.; Bonnet, A.; Teutsch, G. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1579.

¹³² Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651.

¹³³ Marshall, J. A.; Trometer, J. D.; Blough, B. E.; Crute, T. D. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4274.

optimisé de 40%.¹³⁴ Le méthoxyéthoxyméthoxyacétaldéhyde **281** est ensuite synthétisé par une oxydation de Swern dans les mêmes conditions que précédemment avec un rendement très faible de 14%, mais suffisant pour effectuer un essai en réaction de Reformatsky (Figure 115).

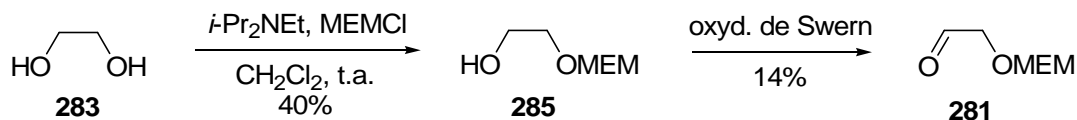


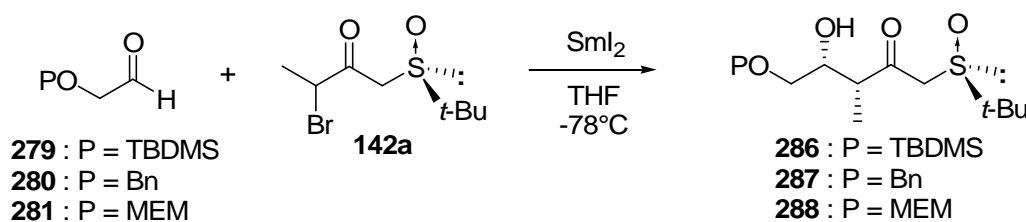
Figure 115 : Synthèse du méthoxyéthoxyméthoxyacétaldéhyde **281**

III.1.2.b Aldéhydes α -hydroxylés protégés en réaction de Reformatsky

Les sélectivités obtenues lors de la réaction de Reformatsky avec le (*t*-butyldiméthylsilyloxy)-acétaldéhyde **279** et le benzyloxyacétaldéhyde **280** sont élevées. Le diastéréomère principal est assez aisément isolé par chromatographie sur colonne de silice. Cependant, les rendements obtenus (30 à 50 %) restent faibles quelle que soit la durée de la réaction (Tableau 11, entrées 1 à 4) et insuffisants pour utiliser de tels aldéhydes en synthèse totale.

Enfin, avec le méthoxyéthoxyméthoxyacétaldéhyde **281**, les sélectivités *syn* / *anti* et *syn1* / *syn2* sont légèrement plus faibles avec un rendement de 50% (Tableau 11, entrée 5).

Tableau 11 : Réaction de Reformatsky entre le γ -bromo- β -céto sulfoxyde **142a** et les aldéhydes α -hydroxylés protégés en présence de SmI_2 .



Entrée	P (3 éq.)	Temps (min.)	<i>syn</i> / <i>anti</i> ^a	<i>syn1</i> / <i>syn2</i> ^a	Rendement (%) ^b
1	TBDMS	20	98 / 2 ^c	92 / 8	286 40
2	TBDMS	180	98 / 2 ^c	92 / 8	286 37
3	Bn	20	98 / 2 ^c	92 / 8	287 30
4	Bn	240	98 / 2 ^c	92 / 8	287 50
5	MEM (1,2 éq.)	30	90 / 10 ^d	90 / 10 ^d	288 50

a) Déterminé par RMN ¹H du produit isolé ou du produit brut selon le cas. b) Isolé. c) Rapport approximatif. d) Déterminés après irradiations en RMN 400 MHz.

¹³⁴ Corey, E. J.; Gras, J.-L.; Ulrich, P. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *11*, 809.

III.1.2.c Corrélation de configuration

Le diastéréomère principal résultant de la réaction de Reformatsky avec le benzyloxyacétaldéhyde **280** a pu être isolé par chromatographie sur colonne de silice. Nous avons ainsi voulu confirmer sa configuration absolue.

Afin d'obtenir une molécule déjà caractérisée par la littérature, il nous suffisait comme précédemment (*cf. partie II.4.3*) de couper le sulfoxyde directement avec un amalgame d'aluminium au niveau du δ -hydroxy- γ -méthyl- β -cétosulfoxyde **287** pour obtenir le composé **289** (*Figure 116*).¹¹³

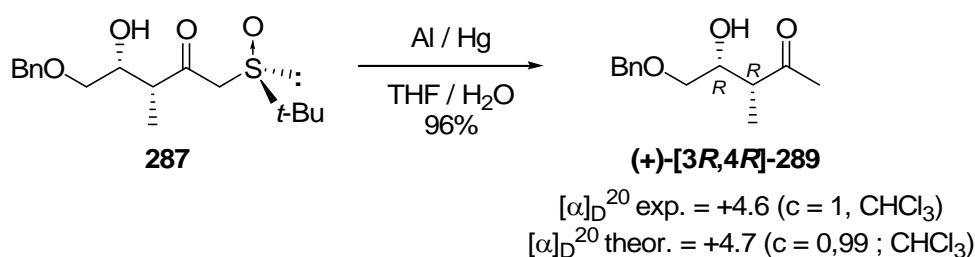


Figure 116 : Corrélation de configuration

En comparant le pouvoir rotatoire de la β -hydroxycétone **289** obtenue à celui de la littérature¹³⁵, nous avons pu confirmer sa configuration absolue : (+)-[3R,4R].

III.1.3 Utilisation d'équivalents synthétiques de glyoxals

L'utilisation de dérivés de glyoxals **290**¹³⁶ est une autre alternative utilisable pour introduire une fonctionnalité en C14 sur les triénomycines **3** (*Figure 117*).

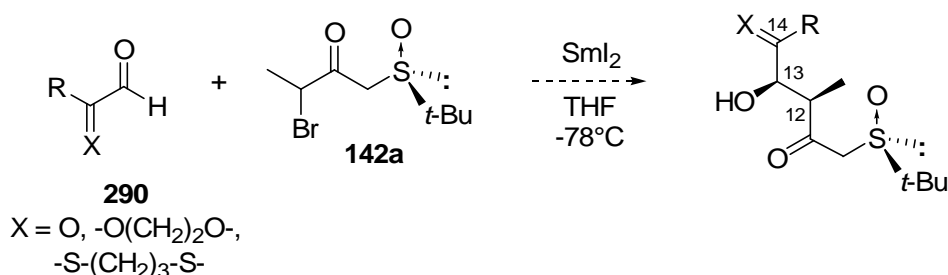


Figure 117 : Réaction de Reformatsky entre le γ -bromo- β -cétosulfoxyde **142a** et un dérivé d' α -cétaldéhyde **290** en présence de SmI_2

¹³⁵ Hiroshi, I.; Masaaki, M.; Yuji, K. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho; Chem. Abstr.* **1996**, 125, 34162.

¹³⁶ (a) Shchepin, V. V.; Korzun, A. E.; Sazhneva, Y. K.; Nedugov, A. N. *Chem. Heterocyclic Compounds* **2001**, 37, 374.

(b) Shchepin, V. V.; Fotin, D. V.; Nedugov, A. N.; Fotin, V. V.; Vakhrin, M. I. *Chem. Heterocyclic Compounds* **2001**, 37, 650.

(c) Shchepin, V. V.; Korzun, A. E.; Nedugov, A. N.; Sazhneva, Y. K.; Shurov, S. N. *Russian J. Org. Chem.* **2002**, 38, 248.

Dans un premier temps, nous voulions tester la réaction de Reformatsky en présence d'iodure de samarium avec un α -cétoaldéhyde de type **290**, dans lequel la fonction cétone est protégée sous la forme d'un dithiane-1,3.

Dans notre cas, l'intérêt majeur d'utiliser ce type de protection est sa déprotection sélective vis-à-vis d'une fonction de type acétal¹³⁷, prévue à l'origine pour protéger la fonction diol-1,3. Nous pourrions ainsi libérer sélectivement la fonction cétone masquée au moment opportun par du perchlorate de mercure (*Figure 118*).

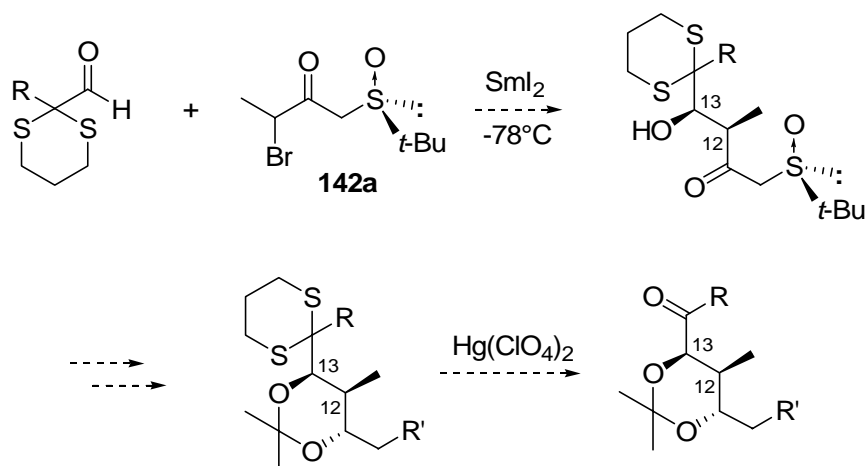


Figure 118 : Séquence employant une fonction 1,3-dithiane

III.1.3.a Synthèse du 2-méthyl-2-formyl-1,3-dithiane **291** et utilisation en réaction de Reformatsky

III.1.3.a.1 Synthèse du 2-méthyl-2-formyl-1,3-dithiane **291**

Le 2-méthyl-2-formyl-1,3-dithiane **291** a été synthétisé en une seule étape à partir du 1,3-dithiane **292** avec un rendement de 70%. Une méthylation suivie d'une formylation "one-pot" ont été réalisées par emploi d'iodure de méthyle puis de DMF, le *n*-BuLi servant de base (*Figure 119*).¹³⁸

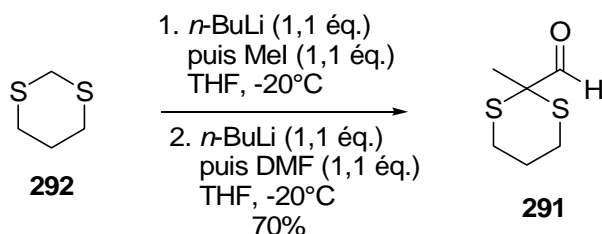


Figure 119 : Synthèse du 2-méthyl-2-formyl-1,3-dithiane **291**

¹³⁷ (a) Bernardi, R.; Ghiringhelli, D. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5021.

(b) Lipshutz, B. H.; Moretti, R.; Crow, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 15.

¹³⁸ Page, P. C. B.; McKenzie, M. J.; Buckle, D. R. *Tetrahedron* **1998**, 54, 14573.

III.1.3.a.2 Réaction de Reformatsky avec l'aldéhyde **291**

La réaction de Reformatsky a alors été testée entre le γ -bromo- β -cétosulfoxyde **142a** et l'aldéhyde **291** en utilisant les conditions optimales mises au point dans le chapitre précédent : de l'iodure de samarium dans le THF à -78°C (Figure 120).

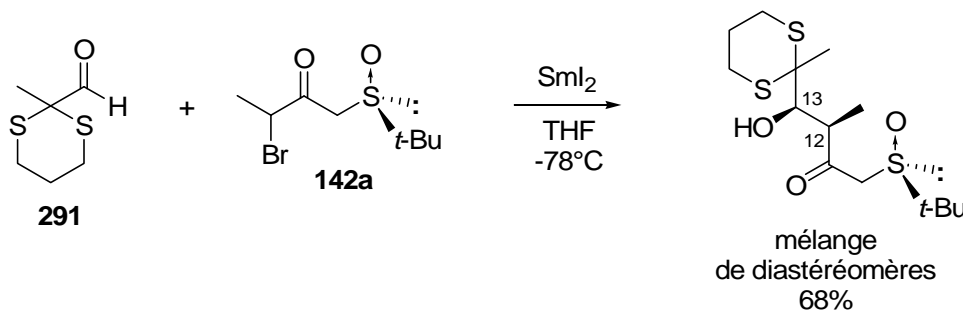


Figure 120 : Réaction de Reformatsky entre le γ -bromo- β -cétosulfoxyde **142a** et l'aldéhyde **291**

Malheureusement, un mélange de diastéréomères difficilement mesurable est obtenu. Nous expliquons ceci par des chélation supplémentaires des doublets non-liants des atomes de soufre. Cependant, le rendement chimique reste correct (68%).

Notre objectif a alors été de synthétiser un α -cétoaldéhyde où la fonction cétone est protégée par un groupement dioxolane et de le tester en réaction de Reformatsky.

III.1.3.b Utilisation d' α -cétoaldéhydes protégés sous forme de dioxolanes

Dans un premier temps, nous nous sommes penchés sur la synthèse des α -cétoaldéhydes protégés sous la forme de dioxolanes **293** et **294** ayant une masse molaire suffisamment élevée, afin d'éviter d'éventuels problèmes liés à la volatilité de ce type d'aldéhydes (Figure 121).

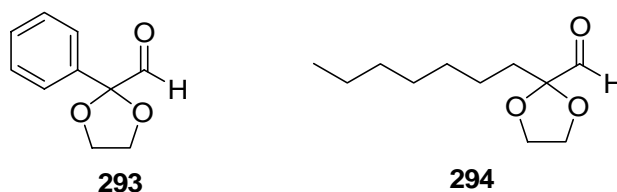


Figure 121 : Choix des aldéhydes synthétisés

III.1.3.b.1 Synthèse des aldéhydes 293 et 294

Ces deux aldéhydes ont été synthétisés à partir du diméthyltartrate **295** en 6 étapes par utilisation de méthodes décrites dans la littérature (*Figure 122*).

La fonction 1,2-diol du diméthyltartrate **295** a tout d'abord été protégée sous la forme d'un acétonide à l'aide de 2,2-diméthoxypropane en présence d'une quantité catalytique de *p*-TsOH avec un excellent rendement de 85%.¹³⁹ Le diester **296** obtenu est ensuite transformé en *bis*-diamide de Weinreb¹⁴⁰ **297** par utilisation de la *N*-méthyl méthoxyhydroxylamine (4,5 éq.) et de triméthylaluminium (4,5 éq.) avec un rendement de 85%. Le *bis*-amide **297** est alors mis en réaction avec un excès de bromure de phénylmagnésium donnant la bisarylcétone **298** avec un rendement de 47%, tandis que le dérivé alkylé **299** est obtenu par traitement de **297** avec le bromure de *n*-heptylmagnésium dans le THF avec un rendement de 78%.¹⁴¹ Ces deux composés **298** et **299** subissent ensuite une hydrolyse de l'acétal en présence d'acide acétique et d'une quantité catalytique d'H₂SO₄ 10%, donnant les diols-1,2 **300** et **301** avec d'excellents rendements. Nous avons alors tenté dans un premier temps une rupture oxydante du diol **301** avec NaIO₄¹⁴² ou Pb(OAc)₄¹⁴³ pour obtenir le dérivé glyoxalique correspondant **302**, mais en vain. En effet, ce type de composé est hautement instable et se décarbonyle, voire polymérise facilement. Pour cette raison, nous avons protégé les fonctions carbonyles des dicétones **300** et **301** sous la forme de *bis*-[1,3]-dioxolanes¹⁴⁴ **303** et **304** et retenté une rupture oxydante avec Pb(OAc)₄ dans CH₂Cl₂.¹⁴³ Nous avons ainsi obtenu les α -cétoaldéhydes protégés avec de bons rendements. Ces aldéhydes ont été directement utilisés dans la réaction de type Reformatsky après une rapide filtration sur silice.

¹³⁹ (a) Kim, B. M.; Bae, S. J.; So, S. M.; Yoo, H. T.; Chang, S. K.; Lee, J. H.; Kang, J. S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2349.

(b) Barton, D. H. R.; Gateau-Olesker, A.; Gero, S. D.; Lacher, B.; Tachdjian, C.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4589.

¹⁴⁰ Nugiél, D. A.; Jacobs, K.; Worley, T.; Patel, M.; Kaltenbach III, R. F.; Meyer, D. T.; Jadhav, P. K.; De Lucca, G. V.; Smyser, T. E.; Klabe, R. M.; Bacheler, L. T.; Rayner, M. M.; Seitz, S. P. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2156.

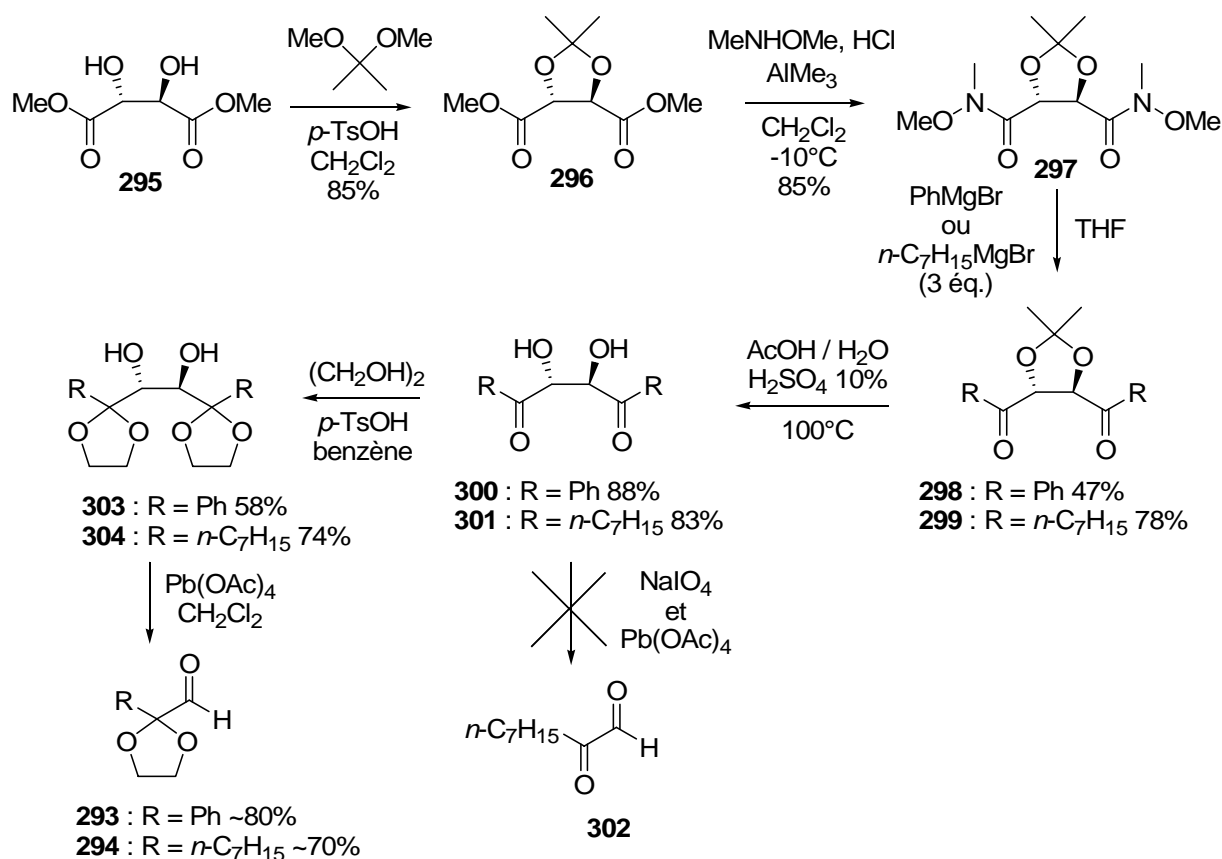
¹⁴¹ (a) McNulty, J.; Grunner, V.; Mao, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5609.

(b) Conrad, R. M.; Grogan, M. J.; Berzotti, C. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1359.

¹⁴² König, S.; Lohberger, S.; Ugi, I. *Synthesis* **1993**, 1233.

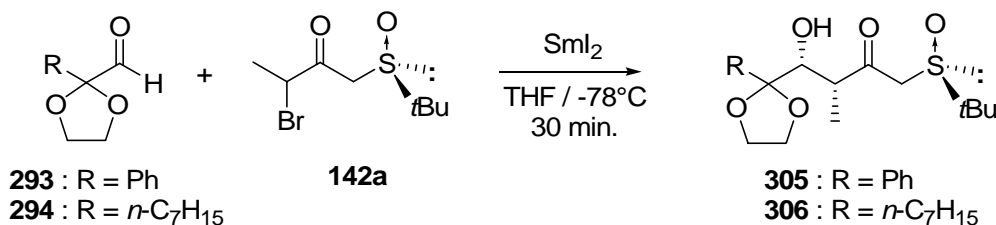
¹⁴³ Duréault, A.; Tranchepain, I.; Depezay, J.-C. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5324.

¹⁴⁴ Kolasa, T.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4978.

Figure 122 : Synth\u00e8se d' α -c\u00e9toald\u00e9hydes prot\u00e9g\u00e9s sous forme de [1,3]dioxolanes

III.1.3.b.2 R\u00e9action de Reformatsky entre le γ -bromo- β -c\u00e9tosulfoxyde **142a** et les ald\u00e9hydes **293** et **294**

La r\u00e9action de Reformatsky a alors \u00e9t\u00e9 test\u00e9e entre le γ -bromo- β -c\u00e9tosulfoxyde **142a** et les deux ald\u00e9hydes **293** et **294** en utilisant toujours les m\u00eames conditions optimales mises au point dans le chapitre pr\u00e9c\u00e9dent : de l'iodure de samarium dans le THF \u00e0 -78°C (Tableau 12).

Tableau 12 : R\u00e9action de Reformatsky entre le γ -bromo- β -c\u00e9tosulfoxyde **142a** et les ald\u00e9hydes **293** et **294**.

Entr\u00e9e	R (1.3 \u00e9q.)	<i>syn</i> / <i>anti</i> ^a	<i>syn</i> 1 / <i>syn</i> 2 ^a	<i>anti</i> 1 / <i>anti</i> 2 ^a	Rdt (%) ^b
1	C ₆ H ₅	63 / 37	99 / 1	99 / 1	305 67
2	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	92 / 8	99 / 1	99 / 1	306 73

a) D\u00e9termin\u00e9 par RMN ¹H du produit isol\u00e9. b) Rendement isol\u00e9 du m\u00e9lange de diast\u00e9rom\u00e8res.

Le stéréoadduit de la réaction de Reformatsky **306** possédant une chaîne heptyle a été obtenu avec un bon rendement de 73% et une excellente sélectivité diastéréofaciale pour le dérivé *syn* très majoritaire (*syn* / *anti* : 92 / 8). Seuls deux diastéromères ont pu être observés sur les spectres RMN ^1H et ^{13}C du brut de réaction et isolés dans un rapport de 92 pour 8 (Tableau 12, entrée 2).

En ce qui concerne le stéréoadduit **305** portant un groupement phényle, une forte sélectivité diastéréofaciale (> 98%) a pu être obtenue. Par contre, la sélectivité *syn* / *anti* s'est avérée bien plus faible que pour le composé **306** avec un rapport de 63 / 37 (Tableau 12, entrée 1).

Vu l'excellente sélectivité obtenue avec le stéréoadduit **306** issu de la réaction de Reformatsky ($\text{R} = n\text{-C}_7\text{H}_{15}$), nous avons voulu confirmer la stéréochimie absolue du diastéromère majoritaire.

Par traitement du mélange des diastéromères avec du DIBAL, nous avons obtenu le 2-méthyl-1,3-diol *syn* **307** avec un excellent rendement de 85% et une diastérosélectivité conservée de l'ordre de 85%. Les nombreux résultats obtenus lors de la réduction de β -cétosulfoxydes ont montré que la non-équivalence ($\Delta\nu$) est généralement plus petite dans le cas du diastéromère [(C)*R*,(S)*R*] ($\Delta\nu \sim 30$ Hz) que dans le cas du diastéromère [(C)*S*,(S)*R*] ($\Delta\nu \sim 70$ Hz).⁵¹ Dans le cas présent, la non-équivalence mesurée pour le composé **307** est de 83 Hz, ce qui semble confirmer la configuration (*S*) au niveau du nouveau centre hydroxylé.

Le diastéromère majoritaire portant une configuration (*S*) sur le nouveau centre créé a pu être isolé après flash chromatographie de l'acétonide correspondant **308** (Figure 123).

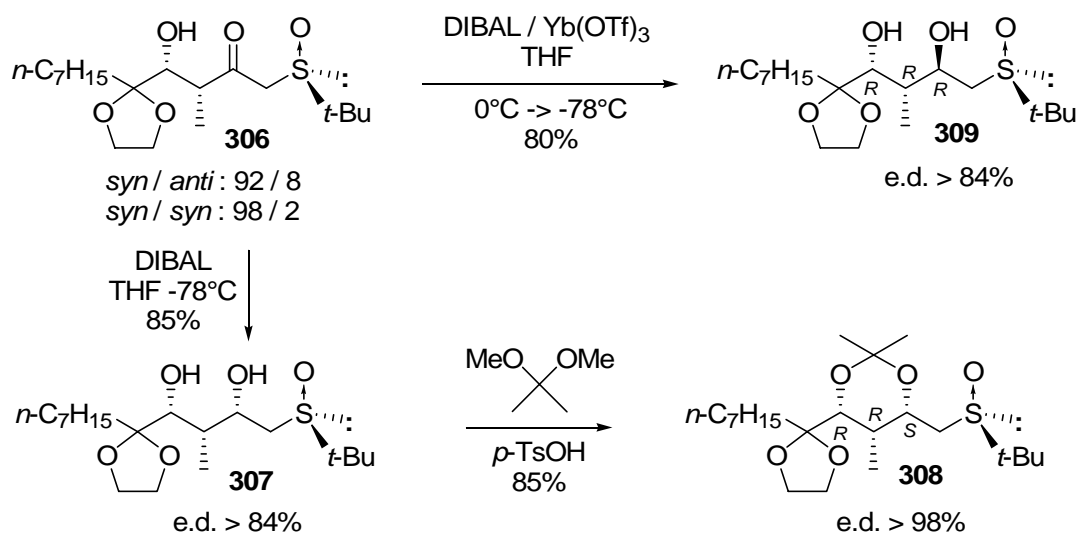


Figure 123 : Assignation de la configuration absolue du diastéromère majoritaire **306**

En nous appuyant sur les études publiées par Rychnovsky¹²³ et Evans¹²⁴ concernant des analyses en RMN ¹³C sur des acétonides de diols 1,3-*syn* et *anti*, nous avons pu confirmer la stéréochimie du composé **308**. Cette étude met en évidence que les isomères *syn* présentent une non-équivalence plus importante au niveau des deux groupements méthyles de l'acétonide (~19 ppm et ~30 ppm) que les isomères *anti* (24 à 25 ppm). De plus, le carbone quaternaire portant ces deux groupements méthyles résonne au-dessus de 100 ppm pour un diol 1,3-*anti* et en-dessous de 100 ppm pour un diol 1,3-*syn* (cf. Figure 99).

Dans notre cas, les trois carbones de la fonction acétonide du composé **308** ont des déplacements chimiques en RMN ¹³C de 99,6 ppm pour le carbone quaternaire et 29,8 et 19,4 ppm pour les deux méthyles, ce qui correspond bien à un diol 1,3-*syn*.

Lors de l'utilisation conjointe de DIBAL et d'Yb(OTf)₃ pour réduire le β-cétosulfoxyde **306**, le composé **309** a été obtenu avec une configuration (*R*) sur le nouveau centre créé avec une diastéréosélectivité conservée de l'ordre de 85%. Cette configuration est confirmée par la non-équivalence plus faible de 58Hz mesurée pour le β-hydroxysulfoxyde **309**.

Nous avons ainsi développé une nouvelle méthodologie permettant d'accéder à des systèmes 2-méthyl-1,3-diol *syn* et *anti* fonctionnalisés de part et d'autre. D'un côté, ce système présente un groupement sulfinyl transformable en aldéhyde ou en alcool par une réaction de Pummerer.¹⁴⁵ De l'autre, grâce à l'emploi d'un aldéhyde α-fonctionalisé : l'α-cétoaldéhyde protégé sous la forme d'un dioxolane **294**, nous avons réussi à introduire une fonction masquée de cétone en α de la fonction hydroxyle générée lors de la réaction de Reformatsky.

Nous avons ainsi opté pour un aldéhyde de ce type dans le cadre de la synthèse totale des triénomycines **3**, mais portant une chaîne alkyle courte (R = Me à la place de R = *n*-C₇H₁₅) (Figure 124).

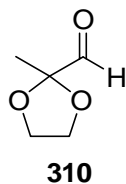


Figure 124 : Aldéhyde choisi pour la synthèse totale des triénomycines **3**

¹⁴⁵ Pummerer, R. *Berichte* **1910**, 43, 1401.

Avant de nous intéresser à la synthèse du fragment "ouest" des triénomycines **3** basée sur l'utilisation de l'aldéhyde **310** en réaction de Reformatsky, nous allons décrire une méthodologie développée dans le but de valoriser les composés de type **307** ou **309**. Elle consiste en la cyclisation intramoléculaire du groupement hydroxy en β du sulfoxyde sur la fonction cétone masquée par un [1,3]-dioxolane en ϵ , dans le but de conduire à des tétrahydrofuranes énantiopurs tétrasubstitués.

III.2 : Synthèse d'un tétrahydrofurane énantiopur tétrasubstitué

Les tétrahydrofuranes polysubstitués sont des intermédiaires synthétiques particulièrement importants et sont très répandus dans la nature. Présents dans de nombreux produits naturels tels que les pamamycines (activité antibactérienne, antifongique, ...) ¹⁴⁶, les muscarines (action au niveau du système nerveux périphérique) ¹⁴⁷ ou encore les acétogénines (antitumoraux, immunosuppresseurs, ...) ¹⁴⁸, la synthèse de tels précurseurs s'avère très intéressante d'un point de vue synthétique.

III.2.1 Utilisation de précurseurs idéaux pour la synthèse de tétrahydrofuranes tétrasubstitués

En traitant le composé **309** précédemment synthétisé (*cf.* Figure 123) en milieu acide, nous soupçonnions une cyclisation intramoléculaire par attaque de la fonction hydroxyle en β sur le carbonyle en ε masqué par la fonction [1,3]-dioxolane. Nous avons voulu confirmer notre hypothèse en soumettant le produit **309** à une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique dans l'acétone (Figure 125). Comme prévu un produit cyclique a été isolé, qui s'est avéré être après analyses en RMN ¹H et ¹³C, le composé **311**. Ce produit résulte de la déprotection du dioxolane, de la cyclisation intramoléculaire et enfin de la protection du diol-1,2 formé par l'acétone.

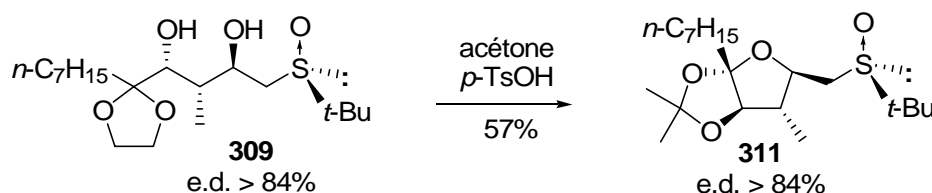


Figure 125 : Synthèse de l'éther cyclique **311**

Le composé **309** s'est ainsi avéré être un excellent équivalent d'hydroxycétones-1,4 avec une cétone protégée sous la forme d'un [1,3]-dioxolane. Nous avons ainsi voulu tester la cyclisation intramoléculaire de ce type de composés suivie d'une réduction dans l'optique d'obtenir des tétrahydrofuranes tétrasubstitués ¹⁴⁹ avec une très bonne sélectivité (Figure 126).

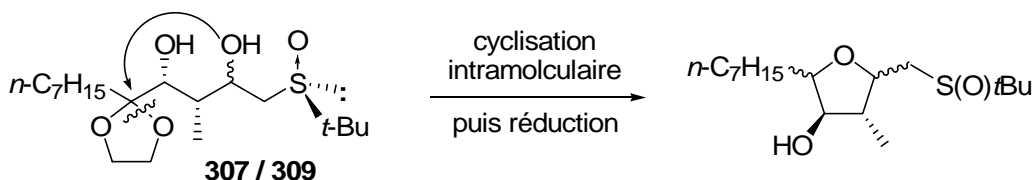


Figure 126 : Cyclisation intramoléculaire et réduction en tétrahydrofuranes tétrasubstitués

¹⁴⁶ Metz, P. *Top. Curr. Chem.* **2005**, 244, 215.

¹⁴⁷ Wang, P.-C.; Joullié, M. M. In *The Alkaloids*, Vol. 23; Brossi, A., Ed.; Academic Press: N.-Y., **1984**, 327.

¹⁴⁸ Emde, U.; Koert, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1889.

¹⁴⁹ Chakraborty, T. K.; Das, S.; Raju, T. V. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4091.

La préparation de composés tétrahydrofuraniques a suscité un intérêt particulier de la part des chimistes organiciens. Par conséquent, une abondante littérature traite des multiples approches à la synthèse de squelettes mono- ou poly-tétrahydrofuraniques.

Hormis les synthèses de tétrahydrofuranes par contraction de cycle à partir de tétrahydropyranes¹⁵⁰, par réduction ou substitution de lactones, lactols et dérivés¹⁵¹, à partir de systèmes oxabicycliques¹⁵², ou encore par substitution nucléophile de glycofuranosides¹⁵³, il existe d'autres approches synthétiques impliquant uniquement des précurseurs acycliques. Elles sont basées soit sur la formation d'une liaison carbone-carbone (C-C)¹⁵⁴ ou d'une liaison carbone-oxygène (C-O).

Parmi ces dernières, nous nous attacherons à n'exposer que les cyclisations intramoléculaires à partir d'hydroxycétones-1,4. Nous ne détaillerons donc pas, par exemple, les synthèses de tétrahydrofuranes par cyclisation intramoléculaire par voie radicalaire¹⁵⁵, à partir d'époxyalcools¹⁵⁶, à partir de diols et dérivés¹⁵⁷, par étherification d'hydroxyalcènes¹⁵⁸ ou les cyclisations oxydantes de diènes-1,5.¹⁵⁹

-
- ¹⁵⁰ (a) Nagumo, S.; Ishii, Y.; Kakimoto, Y.-I.; Kawahara, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5333.
(b) Bartlett, P. A.; Chapuis, C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2799.
(c) Ting, P. C.; Bartlett, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2668.
- ¹⁵¹ (a) Franck, X.; Hocquemiller, R.; Figadère, B. *Chem. Comm.* **2002**, 160.
(b) Honda, T.; Ishige, H.; Araki, J.; Akimoto, S.; Hirayama, K.; Tsubuki, M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 79.
- ¹⁵² Molander, G. A.; Swallow, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7148.
- ¹⁵³ (a) Schmitt, A.; Reissig, H.-U. *Synlett* **1990**, 40.
(b) Zhai, D.; Zhai, W.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2501.
- ¹⁵⁴ (a) Hanaki, N.; Link, J. T.; McMillan, D. W. C.; Overman, L. E.; Trankle, W. G.; Wurster, J. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 223.
(b) Overman, L. E.; Pennington, L. D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2683.
(c) Gasparski, C. M.; Herrinton, P. M.; Overman, L. E.; Wolfe, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9431.
(d) Cohen, F.; McMillan, D. W. C.; Overman, L. E.; Romero, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1225.
(e) Brown, M. J.; Harrison, T.; Herrinton, P. M.; Hopkins, M. H.; Hutchinson, K. D.; Mishra, P.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5365.
(f) Brown, M. J.; Harrison, T.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5378.
- ¹⁵⁵ (a) Guindon, Y.; Denis, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 339.
(b) Hartung, J.; Kneuer, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1677.
- ¹⁵⁶ (a) Garcia, C.; Soler, M. A.; Martin, V. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4127.
(b) Evans, P. A.; Murthy, V. S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1253.
- ¹⁵⁷ (a) Calter, M. A.; Bi, F. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1529.
(b) Emde, U.; Koert, U. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5979.
- ¹⁵⁸ (a) Gernay, O.; Kumar, N.; Thomas, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4969.
(b) Maezaki, N.; Kojima, N.; Sakamoto, A.; Iwata, C.; Tanaka, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 429.
(c) Miura, K.; Okajima, S.; Hondo, T.; Nakagawa, T.; Takahashi, T.; Hosomi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11348.
(d) Andrey, E.; Glanzmann, C.; Landais, Y.; Parra-Rapado, L. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2835.
(e) Mandville, G.; Girard, C.; Bloch, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3665.
(f) Semmelhack, M. F.; Epa, W. R.; Cheung, A. W.-H.; Gu, Y.; Kim, C.; Zhang, N.; Lew, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7455.
(g) Morimoto, Y.; Iwai, T.; Kinoshita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6792.
- ¹⁵⁹ (a) D'Souza, L. J.; Sinha, S. C.; Lu, S.-F.; Keinan, E.; Sinha, S. C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5255.
(b) Walba, D. M.; Edwards, P. D. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3531.

III.2.2 : Cyclisations intramoléculaires à partir d'hydroxycétones-1,4

Cette approche est couramment utilisée pour la synthèse de tétrahydrofuranes 2,5-disubstitués. Partant d'une hydroxycétone-1,4, le tétrahydrofurane désiré est obtenu après une séquence cyclisation-réduction avec une bonne voire très bonne stéréosélectivité.

III.2.2.a Travaux de Bartlett

Bartlett a ainsi préparé les deux diastéréomères du nonactate de méthyle, précurseurs du macrolide antibiotique naturel Nonactine, suivant deux approches différentes, en partant du composé **312** (Figure 127).¹⁶⁰

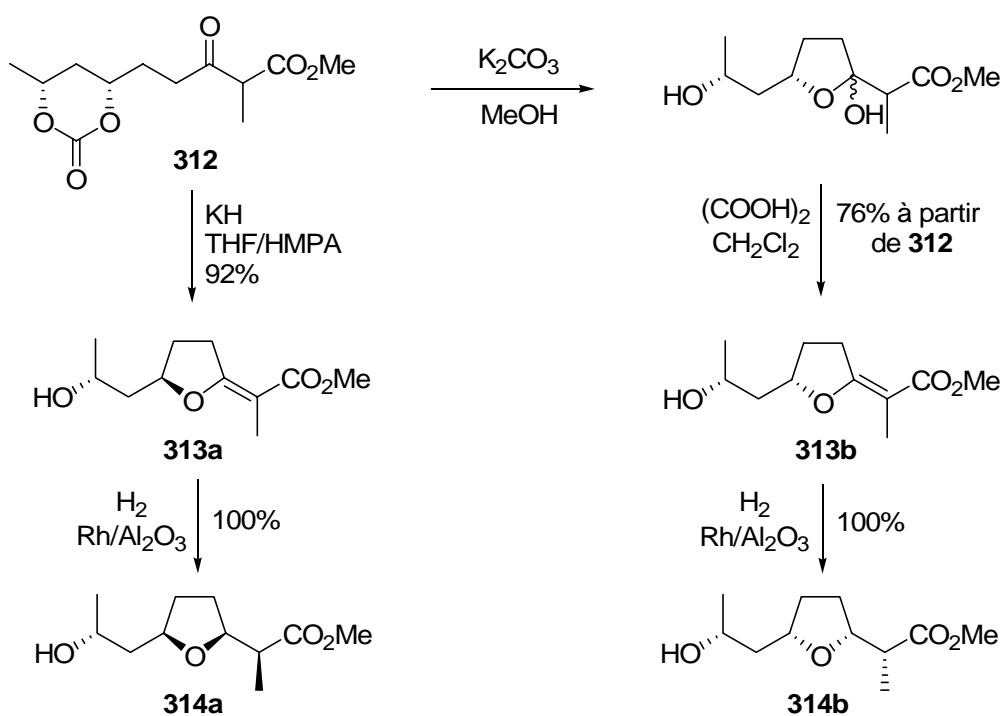


Figure 127 : Travaux de Bartlett

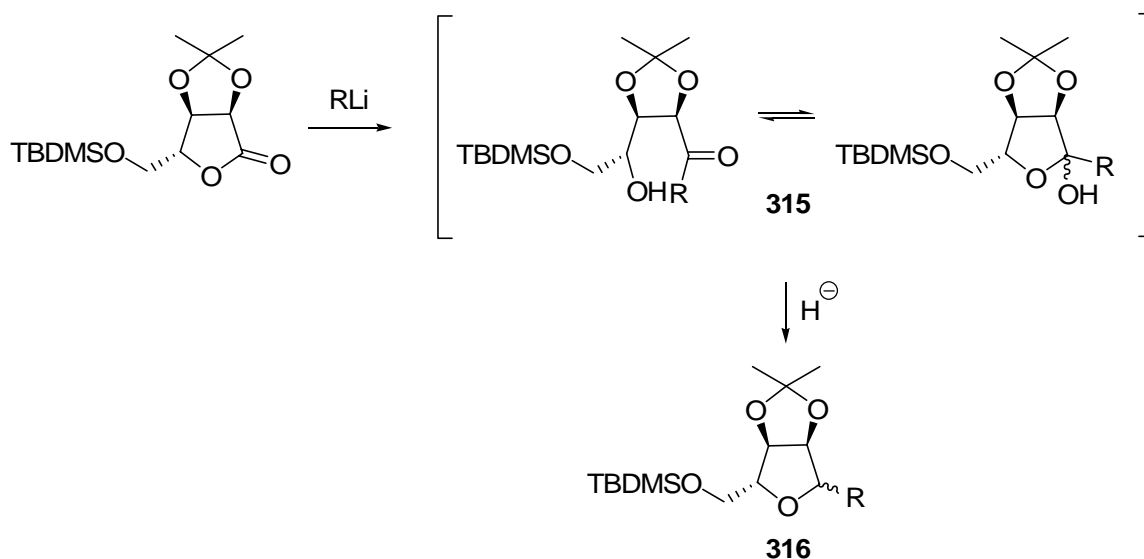
La première approche est l'énolisation de la cétone par de l'hydrure de potassium en présence de HMPA, suivie du déplacement du cyclocarbonate par l'énolate, conduisant au composé **313a**. Après hydrolyse, l'hydrogénation de la double liaison donne le tétrahydrofurane *cis* recherché **314a**.

La seconde approche consiste en la méthanolyse du cyclocarbonate, suivie de la cyclisation *in situ* et la déshydratation du lactol formé, conduisant directement au composé **313b** qui, après hydrogénation, aboutit au diastéréomère *cis* **314b**.

¹⁶⁰ Bartlett, P. A.; Meadows, J. D.; Ottow, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5304.

III.2.2.b Travaux de Wilcox et Cowart

Wilcox et Cowart ont appliqué une stratégie similaire à partir d'hydroxycétone-1,4 obtenues par addition d'un réactif organométallique sur une γ -lactone, suivie d'une séquence cyclisation-réduction.¹⁶¹ Suivant les conditions réactionnelles de cyclisation, NaBH₃CN en présence de *p*-TsOH dans MeOH (*Méthode A*), ou NaBH₃CN avec CHCl₂CO₂H dans CF₃CH₂OH (*Méthode B*), les rendements et stéréosélectivités varient (*Figure 128*).



Entrée	Préparation de la γ -hydrocétone 315		Réduction en tétrahydrofurane 316		
	R	Rdt (%)	Méthode	Rdt (%)	<i>cis</i> / <i>trans</i>
1	Me	97	A	0	-
2	Ph	94	A	0	-
			B	68	> 1 / 99
3	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	100	A	98	> 1 / 99
4	2-furyl	96	A	62	> 1 / 99
			B	97	24 / 76

Méthode A : NaBH₃CN, *p*-TsOH, MeOH, 20°C.

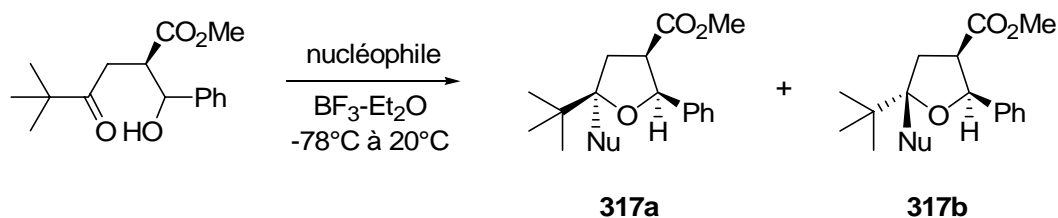
Méthode B : NaBH₃CN, CHCl₂CO₂H, CF₃CH₂OH, 20°C.

Figure 128 : Travaux de Wilcox et Cowart

¹⁶¹ Wilcox, C. S.; Cowart, M. D. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 141.

III.2.2.c Travaux de Reissig

Enfin, *Reissig* a démontré que cette réaction de cyclisation pouvait être étendue à l'utilisation de différents dérivés silylés nucléophiles avec de bons rendements chimiques et d'excellentes stéréosélectivités (*Figure 129*).¹⁶²



Entrée	Nucléophile	317a / 317b	Rdt (%)
1	Et ₃ SiH	> 98 / 2	96
2	Me ₃ SiCH ₂ CH=CH ₂	> 98 / 2	98
3	Me ₃ SiCN	90 / 10	90
4	Me ₃ SiCH ₂ C≡CH	95 / 5	85

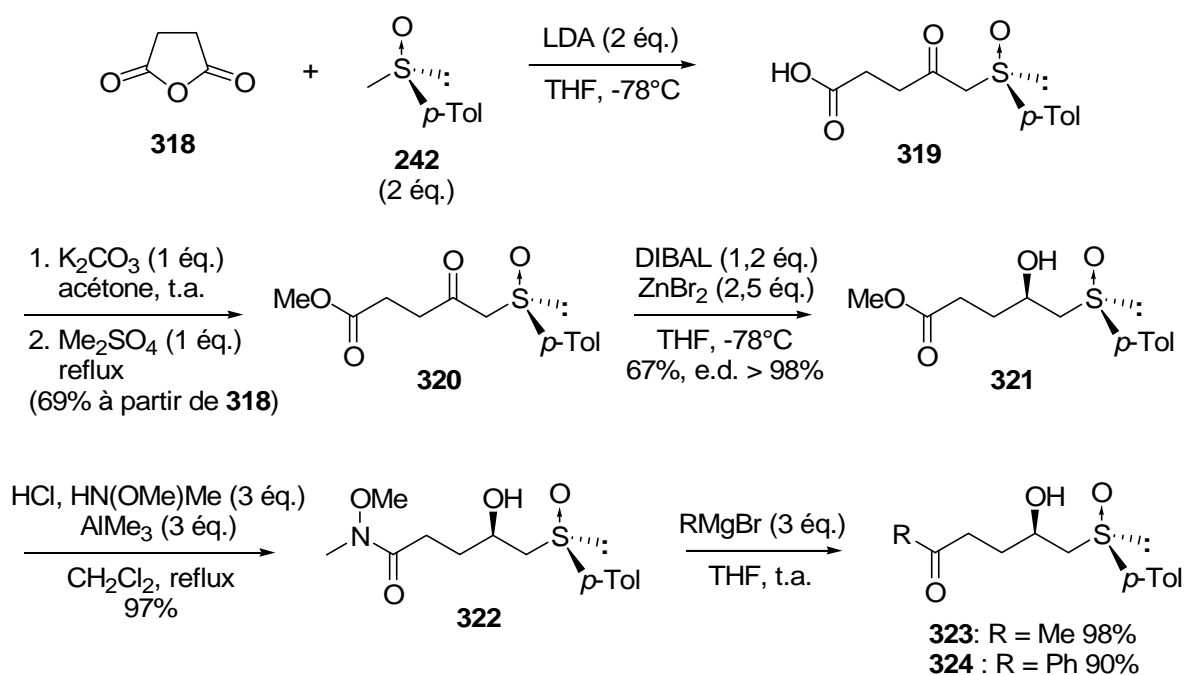
Figure 129 : Travaux de Reissig

III.2.2.d Travaux antérieurs au laboratoire vers la synthèse de tétrahydrofuranes énantiopurs^{50d}

III.2.2.d.1 Synthèse des hydroxycétones-1,4

La synthèse des hydroxycétones-1,4 débute par l'attaque de l'anion lithié du méthyl-*p*-tolylsulfoxyde **242** sur l'anhydride succinique **318** pour donner le β-cétosulfoxyde **319**. Cette réaction nécessite l'utilisation de 2 équivalents de l'anion α-sulfinyl lithié car le β-cétosulfoxyde obtenu **319** possède en α du sulfoxyde des atomes d'hydrogène plus acides que ceux présents sur le sulfoxyde de départ. L'estérification de l'acide **319**, sans purification préalable, est réalisée avec le diméthylsulfate (1 éq.) en présence de K₂CO₃ (1 éq.) dans l'acétone à reflux. Le β-cétosulfoxyde **320** est ainsi obtenu avec un rendement global de 69% sur deux étapes. La réduction de ce β-cétosulfoxyde **320** en β-hydroxysulfoxyde **321** a été effectuée suivant la méthodologie décrite pour la réduction de **249** en **258** (*cf. paragraphe II.5.2*) en utilisant le DIBAL avec ZnBr₂ en tant qu'acide de Lewis. Le β-hydroxysulfoxyde **321** a ainsi été obtenu avec un rendement de 67% et une diastéréosélectivité supérieure à 98% (*Figure 130*).^{50d}

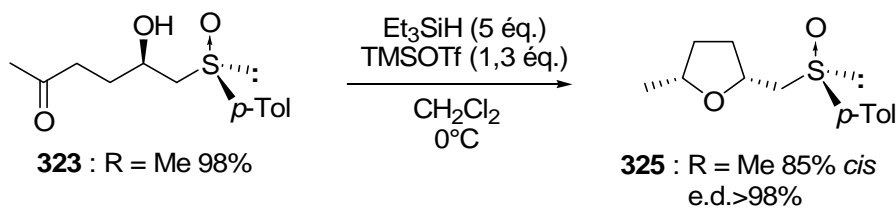
¹⁶² Reissig, H.-U.; Holzinger, H.; Glomsda, G. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3139.

Figure 130 : Synth\u00e8se des hydroxyc\u00e9tones-1,4 **323** et **324**

Le compos\u00e9 **321** a ensuite \u00e9t\u00e9 transform\u00e9 en amide de Weinreb **322** par traitement avec le chlorhydrate de la *N,O*-dim\u00e9thylhydroxylamine (3 \u00e9q.) en pr\u00e9sence de trim\u00e9thylaluminium (3 \u00e9q.) dans le dichlorom\u00e9thane, avec un rendement de 97%. Enfin, l'amide de Weinreb **322**, en pr\u00e9sence d'un exc\u00e8s de Grignard (RMgBr, 3 \u00e9q.), a fourni les hydroxyc\u00e9tones-1,4 **323** (R = Me) et **324** (R = Ph) \u00e9nantiom\u00e9riquement purses avec des rendements respectifs de 98% et 90%.

III.2.2.d.2 Cyclisations intramol\u00e9culaires des hydroxyc\u00e9tones-1,4 **323** et **324**

Le traitement de l'hydroxyc\u00e9tone **323** (R = Me) par un exc\u00e8s de tri\u00e9thylsilane (5 \u00e9q.) suivi de l'ajout de TMSOTf (1,3 \u00e9q.) dans le dichlorom\u00e9thane \u00e0 0\u00b0C a fourni le t\u00e9trahydrofurane **325** *cis* comme unique diast\u00e9rom\u00e8re avec un rendement de 85%. Il est int\u00e9ressant de noter que, lorsque l'hydroxy(alkyl)c\u00e9tone **323** est soumise d'abord \u00e0 TMSOTf avant Et₃SiH, aucun produit cyclis\u00e9 n'est form\u00e9 (Figure 131).^{50d}

Figure 131 : Cyclisation intramol\u00e9culaire de l'hydroxyc\u00e9tone-1,4 **323**

Par contre, la réaction de l'hydroxy(aryl)cétone **324** traitée par un excès moindre de Et_3SiH (2 éq.) puis par TMSOTf (1,3 éq.) a fourni un mélange de deux isomères : le tétrahydrofurane *cis*-2,5-substitué [**2S,5R,(S)R**]-**326** et le tétrahydrofurane *trans*-2,5-substitué [**2R,5R,(S)R**]-**327** dans un rapport 86/14. Le diastéréomère *cis* a été isolé par chromatographie sur silice avec un rendement de 71% (Figure 132).

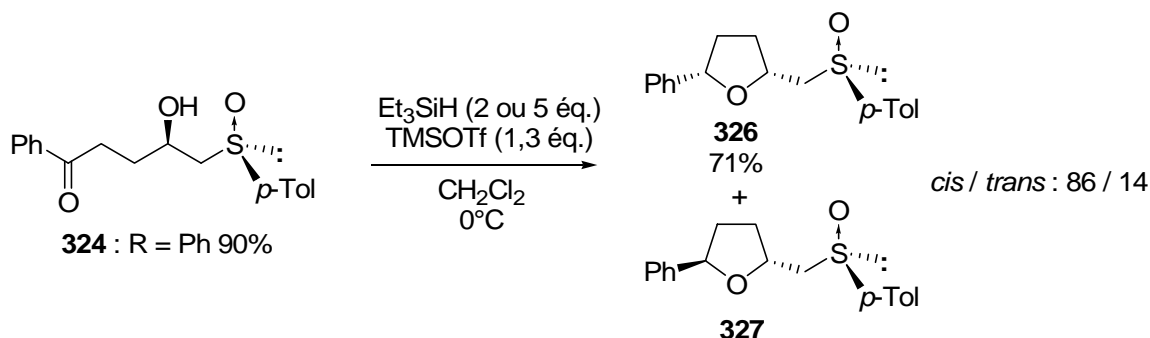


Figure 132 : Cyclisation intramoléculaire de l'hydroxycétone-1,4 **324**

III.2.3 : Synthèse du tétrahydrofurane énantiopur tétrasubstitué **328**

Nous avons ainsi voulu reproduire la même méthodologie sur l'hydroxy(alkyl)cétone protégée **307** énantiopure afin de pouvoir discuter de la sélectivité de la cyclisation en tétrahydrofurane. Celle-ci ayant été obtenue avec un excès diastéréomérique de 84% (cf paragraphe III.1.3.b.2) et n'ayant pas été purifiée par chromatographie sur silice, nous avons dans un premier temps protégé la fonction 1,3-diol en silylène **329** avec un rendement de 70%. A ce niveau, les diastéréomères ont pu être séparés par chromatographie sur colonne de silice. Le diastéréomère majoritaire **329** a été déprotégé par du TBAF avec un rendement de 85% pour donner le composé **307** énantiopur (Figure 133).

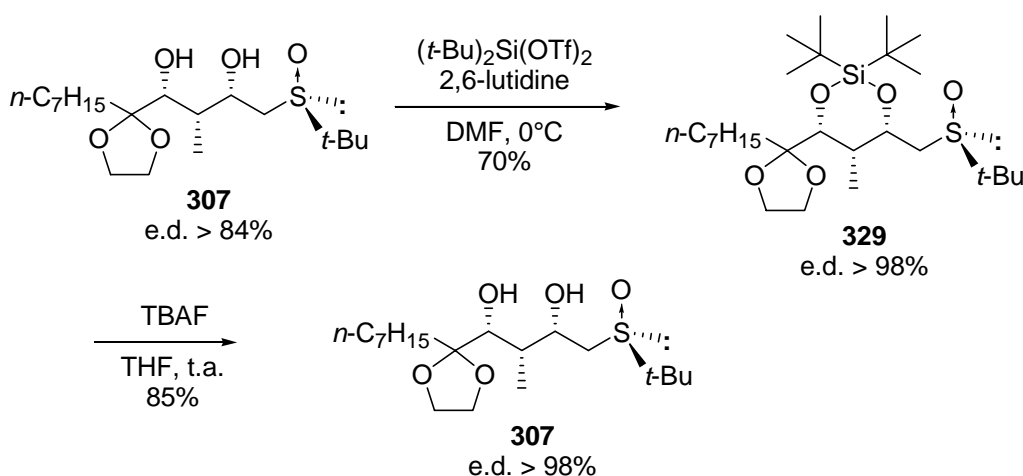


Figure 133 : Purification diastéréomérique du composé **307**

Le composé **307** a alors été soumis aux conditions de cyclisation réductrice avec le système TMSOTf (1,3 éq.) / Et₃SiH (5 éq.) pour donner exclusivement le diastéréomère *cis* **328** avec un excellent rendement de 82%. Notons qu'un composé secondaire a pu être isolé dans des proportions variant de 2 à 5% : il s'agit du lactol **330** provenant certainement de l'attaque d'une molécule d'eau au lieu de l'hydrure sur le composé cyclisé (Figure 134).

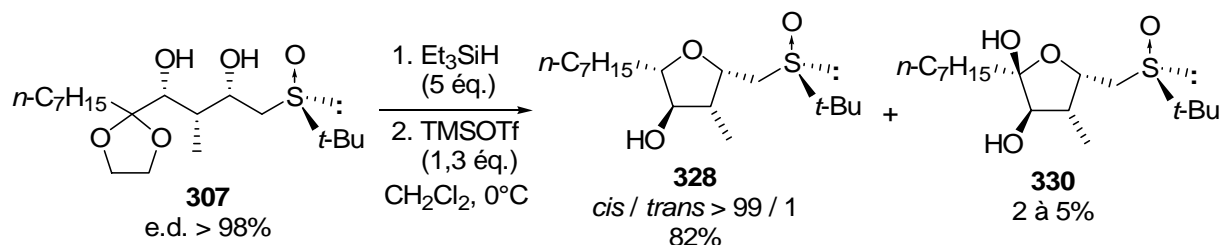


Figure 134 : Formation du tétrahydrofurane énantiopur tétrasubstitué **328**

La configuration absolue du tétrahydrofurane **328** a pu être confirmée par des études RMN ¹H / COSY (Figure 135) et NOESY (Figure 136).

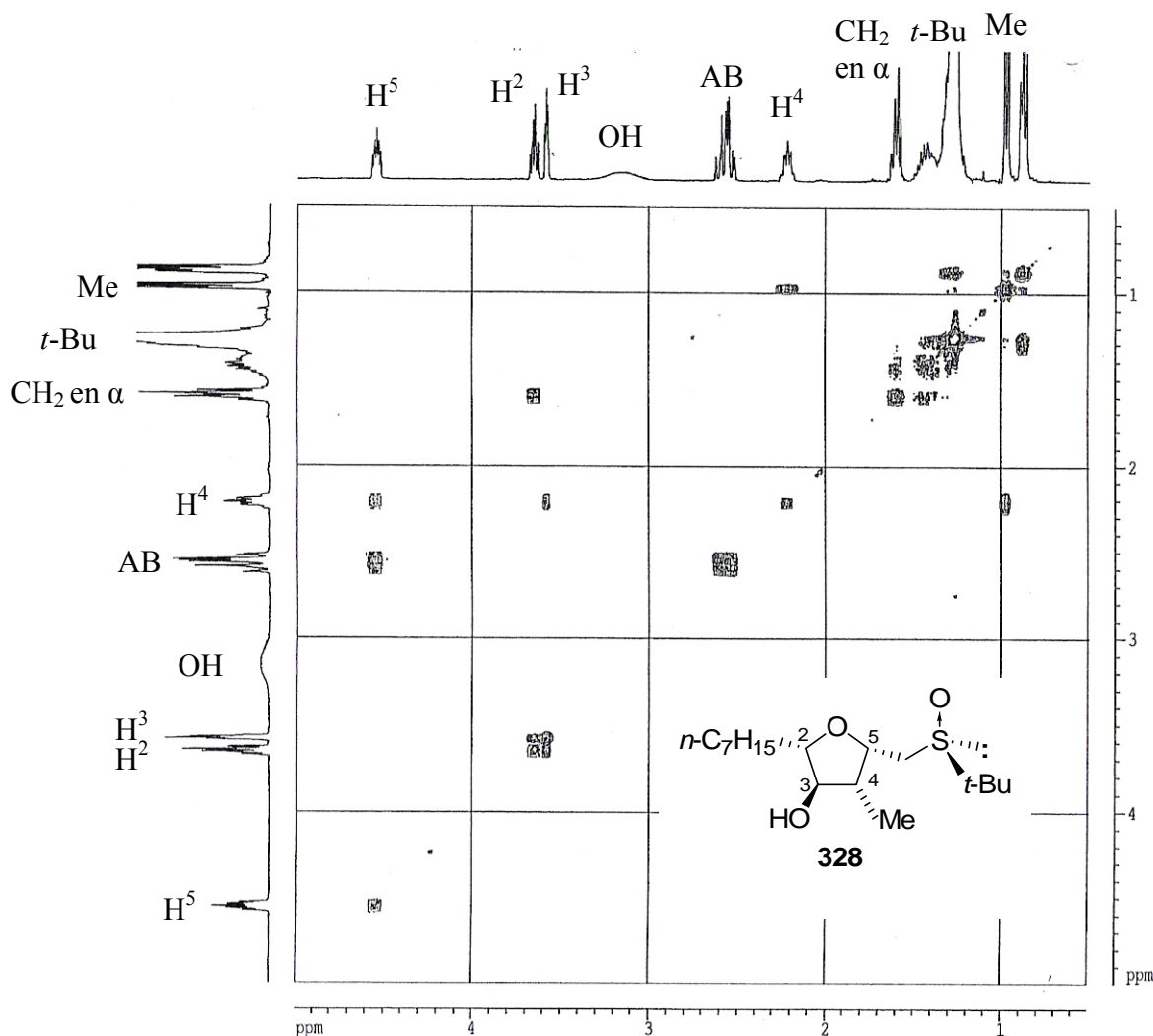


Figure 135 : Spectre COSY du composé **328**

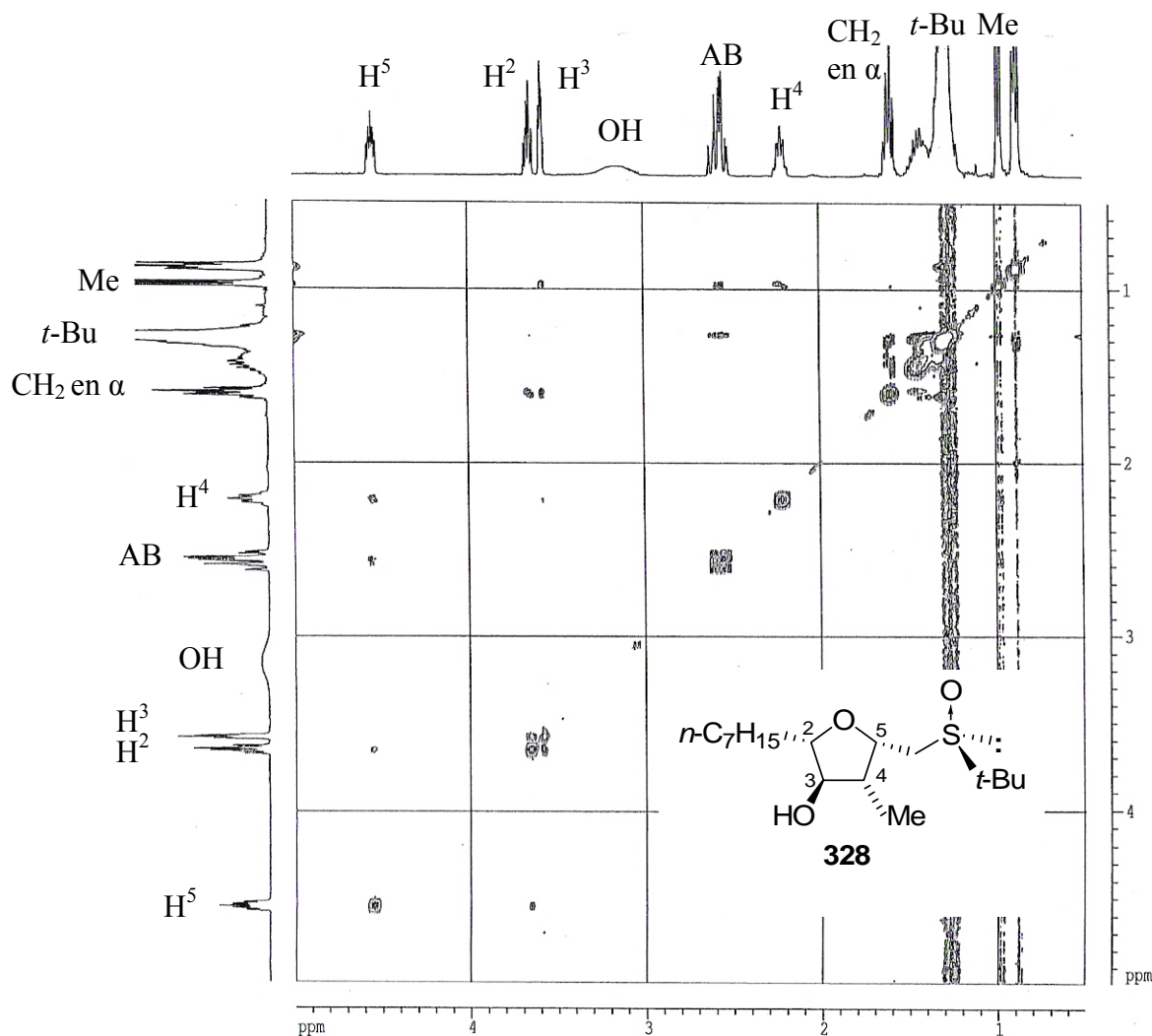


Figure 136 : Spectre NOESY du composé **328**

A partir du spectre NOESY¹⁶³ du tétrahydrofurane **328**, nous avons pu déterminer que l'on avait plusieurs tâches de corrélation :

- 1- entre le proton H² et le proton H⁵.
- 2- entre le proton H³ et le groupement méthyle porté par le C⁴.
- 3- entre le proton H³ et le groupement CH₂ de la chaîne alkyle en α du tétrahydrofurane.
- 4- entre le système AB en α du sulfoxyde et le groupement méthyle porté par le C⁴.
- 5- entre le système AB en α du sulfoxyde et le groupement *t*-butyle.

Pour illustrer les interactions NOESY du tétrahydrofurane **328** avec plus de clarté, nous les avons représentées ci-dessous. Nous avons aussi choisi de simplifier au maximum le schéma en représentant les protons et les groupements qui interagissent (Figure 137).

¹⁶³ Seule la partie du spectre utile pour l'attribution de configuration est représentée

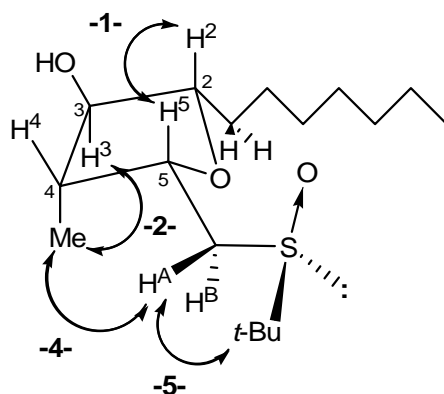


Figure 137 : Représentation des interactions NOESY du composé **328**

Les interactions -1- à -5- semblent confirmer la structure spatiale du composé. En effet comme nous avons une tâche de corrélation entre les protons H^2 et H^5 (interaction -1-), nous pouvons attribuer la stéréochimie relative de part et d'autre de l'oxygène *cis* au tétrahydrofurane **328**. La chaîne alkyle $n\text{-C}_7\text{H}_{15}$ pointe donc vers le bas en position *pseudo*-équatoriale et son groupement CH_2 en α du cycle tétrahydrofuranique peut donc voir le proton H^3 (interaction -3- non représentée sur la Figure 137). De plus, le groupement méthyle en-dessous du plan du cycle tétrahydrofuranique porté par le C^4 peut interagir à la fois avec le proton H^3 et le système AB d'ABX en position *pseudo*-équatoriale, tous deux pointant vers le bas (interactions 2 et 4). L'absence de tâche de corrélation entre le groupement méthyle porté par le C^4 et le proton H^5 est en accord avec les précédentes suppositions.

Connaissant la stéréochimie du centre hydroxylé en β du sulfoxyde en raison de la non-équivalence mesurée sur le β -hydroxysulfoxyde **307** (cf. *parragraphe III.1.3.b.1*), nous pouvons ainsi déduire au vu de l'étude de ces interactions la configuration absolue du composé **328** comme celle étant décrite sur la Figure 134.

III.2.4 : Aspect mécanistique de la cyclisation intramoléculaire

Le mécanisme est supposé similaire à celui proposé dans le cas de tétrahydrofuranes 2,5-disubstitués^{50d}. Dans un premier temps, nous supposons une activation d'un des atomes d'oxygène de la fonction [1,3]-dioxolane par le silicium du TMSOTf. La cyclisation intramoléculaire devrait conduire à un éther de lactol puis à l'espèce oxonium en expulsant un dérivé de l'éthylène glycol. La capture de l'espèce oxonium s'effectuerait enfin par l'approche axiale de Et_3SiH , aboutissant au diastéréomère *cis*. Cette approche est probablement favorisée par la plus grande stabilité de l'état de transition avec les substituants $n\text{-C}_7\text{H}_{15}$ et $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})t\text{Bu}$ en position *pseudo*-équatoriale (Figure 138).

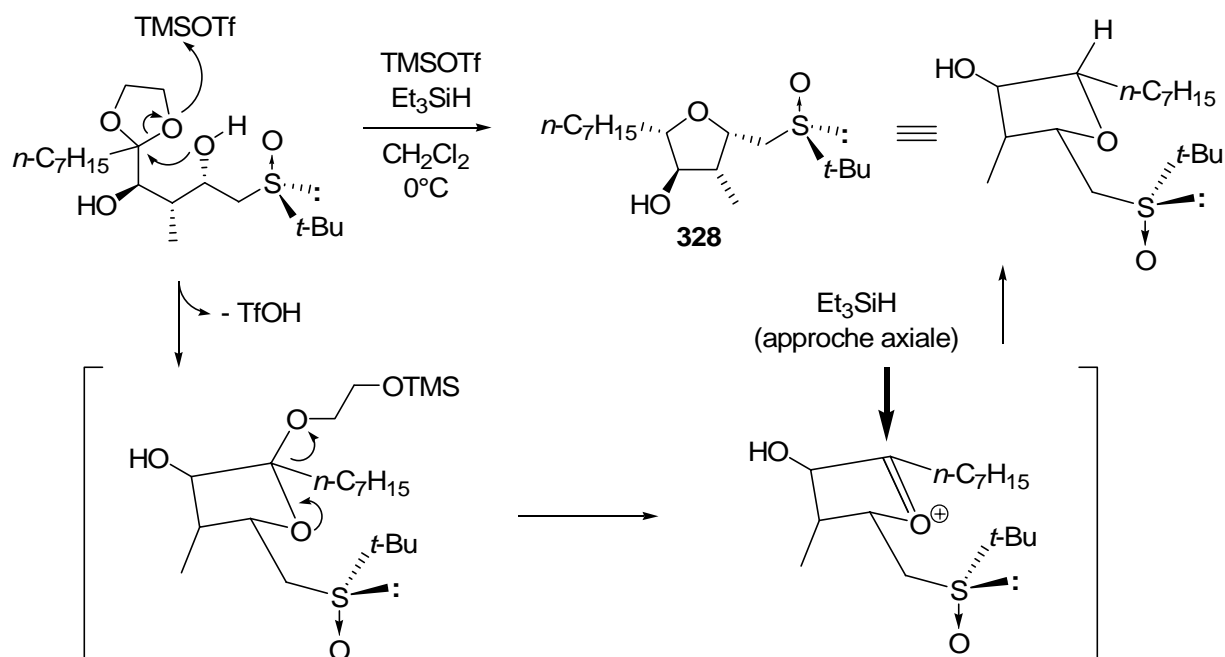


Figure 138 : Mécanisme proposé

III.2.5 : Perspectives : synthèse de pyranes tétrasubstitués

Suite à l'excellente sélectivité obtenue lors de la cyclisation intramoléculaire de l'hydroxycétone-1,4 protégée **307** en tétrahydrofurane tétrasubstitué **328**, nous envisageons de reproduire une méthodologie semblable dans le but de conduire à des tétrahydropyranes tétrasubstitués. Ce motif est particulièrement intéressant de part sa présence dans de nombreux produits naturels, tels le polycavernoside A¹⁶⁴, les clavosolides A et B¹⁶⁵, la (-)-ratjadone¹⁶⁶, le (+)-lanosolide A¹⁶⁷ ou encore la (+)-sorangicine A¹⁶⁸.

La réaction de Reformatsky entre le γ -bromo- β -céto-sulfoxyde **142a** et divers aldéhydes **331** a conduit à des stéréoadduits de type **332** avec de bonnes diastéréosélectivités *syn/anti* et *syn1/syn2*. L'étude des spectres RMN ¹H et ¹³C fait apparaître l'existence d'un seul diastéréomère. Une réduction stéréocontrôlée à l'aide de DIBAL a fourni les β -hydroxysulfoxydes **333**. Une réduction similaire avec le mélange DIBAL/Yb(OTf)₃ devrait conduire aux diastéréomères **334** (Figure 139).

¹⁶⁴ Fujiwara, K.; Murai, A.; Yotsu-Yamashita, M.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10770.

¹⁶⁵ Rao, M. R.; Faulkner, D. J. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 386.

¹⁶⁶ Williams, D. R.; Ihle, D. C.; Plummer, S. V. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1383.

¹⁶⁷ Kang, S. H.; Kang, S. Y.; Kim, C. M.; Choi, H.-W.; Jun, H.-S.; Lee, B. M.; Park, C. M.; Jeong, J. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4779.

¹⁶⁸ Smith, III, A. B.; Fox, R. J.; Vanecko, J. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3099.

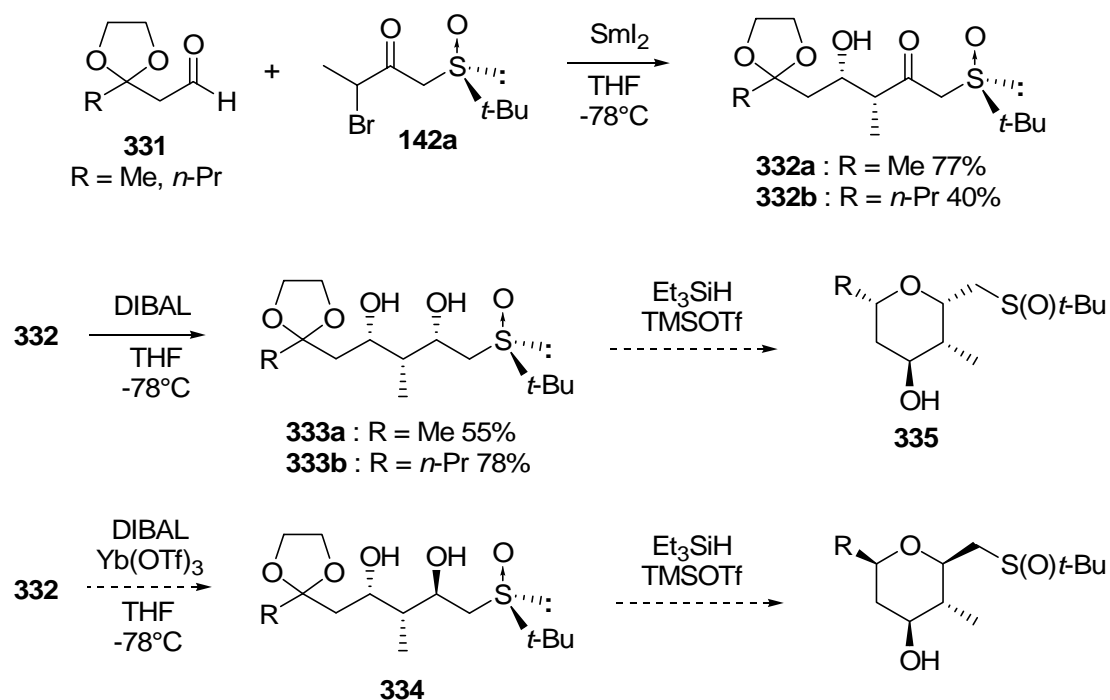


Figure 139 : Formation de tétrahydropyrannes tétrasubstitués

Les premiers essais de cyclisation intramoléculaire des composés **333** sous les conditions $\text{Et}_3\text{SiH/TMSOTf}$ semblent encourageants et devraient permettre de conduire aux tétrahydropyrannes **335** escomptés.

Suite à cette courte digression, nous allons à présent nous intéresser à la synthèse du fragment "ouest" des triénomycines **3**, basée sur l'utilisation de l'aldéhyde **310** (cf. Figure 124) dans la réaction de Reformatsky étudiée précédemment.

III.3 : Schéma rétrosynthétique

Un précurseur envisageable pour l'iodure **133** pourrait donc être la méthylcétone **336**. Nous pourrions ainsi utiliser les étapes finales de la synthèse des triénomycines A et F (**3a**) et (**3f**) décrites par *A. B. Smith III* à partir d'un composé de type **336**.²⁷ Il passe notamment par un alcyne vrai **337** via le protocole de Negishi³⁰ où la fonction 1,3-diol est protégée sous la forme d'un acétonide. Celui-ci serait facilement transformé en ester acétylénique, qui subirait ensuite l'addition d'un organocuprate pour obtenir l'énolate *Z* **338**. Une réduction de l'ester et une transformation de l'alcool obtenu en un électrophile de choix pour un couplage ultérieur conduirait finalement à l'iodure allylique **133** (*cf. Figure 14*). Une déprotection sélective du dioxolane **339** vis-à-vis de celle du diol-1,3 et une protection de l'alcool primaire devraient conduire à la méthylcétone **336**. Notons que le choix de la protection de la fonction 1,3-diol au niveau du composé **343** est capitale pour cette déprotection sélective (*Figure 140*).

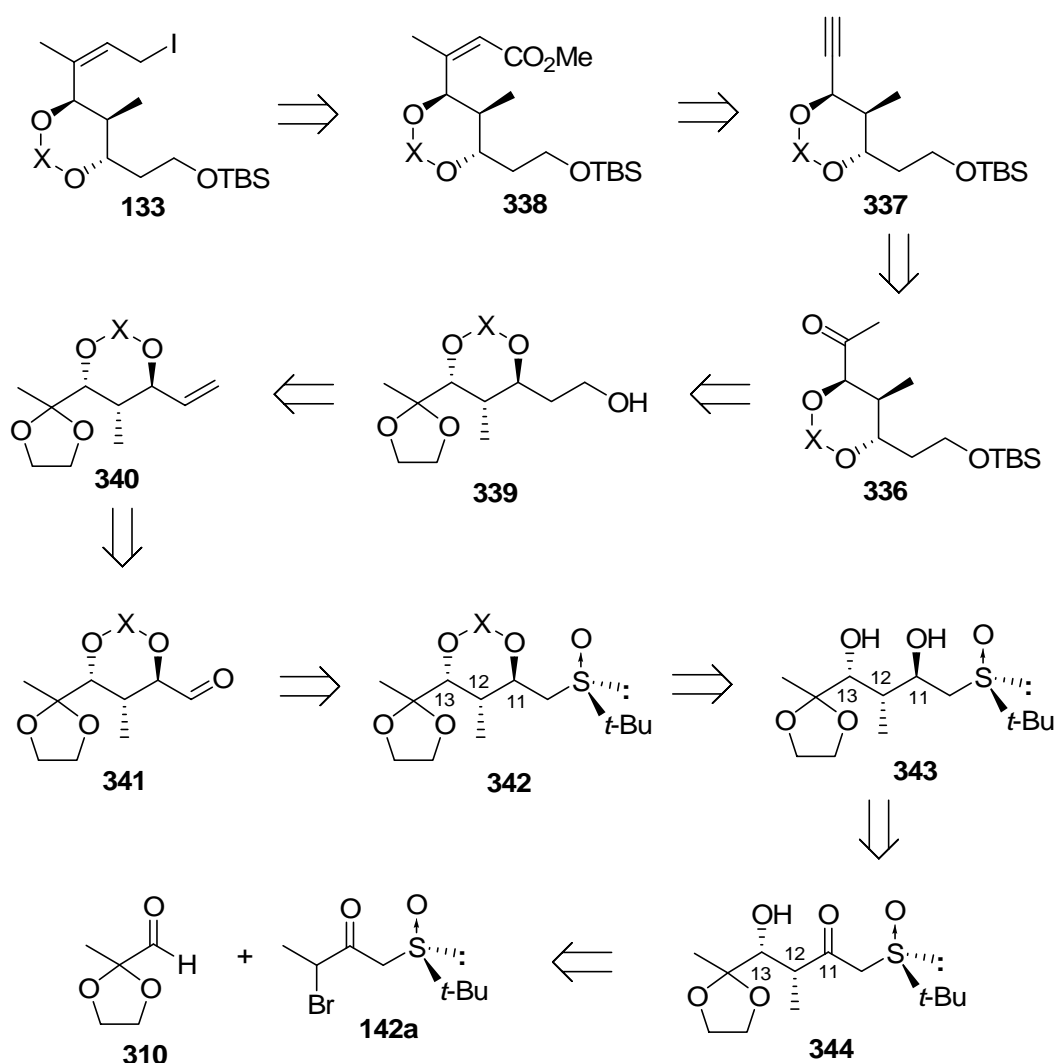


Figure 140 : Analyse rétrosynthétique

Le produit **339** sera quant à lui obtenu par hydroboration de l'alcène terminal **340**, lui-même résultant d'un couplage de Wittig entre l'aldéhyde **341** et le bromure de méthyltriphenylphosphonium. Une réaction de pseudo-Pummerer devra convertir le groupement *t*-butylsulfinyle du composé **342** en aldéhyde. Afin d'introduire les deux centres asymétriques en C12 et C13, nous allons étudier la réaction de type Reformatsky asymétrique développée entre le γ -bromo- β -cétosulfoxyde **142a** et l'aldéhyde α -fonctionnalisé **310**. Le centre C11 serait quant à lui obtenu par réduction diastéréosélective du β -cétosulfoxyde résultant **344**.

III.4 : Vers la synthèse du fragment "Ouest" des Triénomycines

III.4.1 Synthèse de l'aldéhyde α -fonctionnalisé **310**

III.4.1.a Première stratégie de synthèse

Lors de la synthèse des α -cétaldéhydes protégés sous forme de dioxolanes, nous avons préparé une quantité importante de *bis*-amide de Weinreb **297**. Ainsi, nous avons envisagé, pour la synthèse de l'aldéhyde **310**, d'utiliser dans un premier temps la même stratégie que pour celle des aldéhydes **293** et **294**.

Le *bis*-amide **297** a été mis en réaction avec un excès de bromure de méthylmagnésium donnant la bisméthylcétone **345** avec un rendement de 89%.¹⁴¹ Ce composé subit ensuite une hydrolyse de l'acétal en présence d'acide trifluoroacétique et d'eau donnant le diol-1,2 **346** avec un rendement de 84%.¹⁶⁹ Nous avons ensuite voulu protéger les deux fonctions cétones sous la forme de [1,3]-dioxolanes. Nous avons alors obtenu le produit **347** en mélange avec de nombreux produits dû à la protection du composé **346** par l'éthylène glycol ainsi que par sa propre fonction 1,2-diol (*Figure 141*).

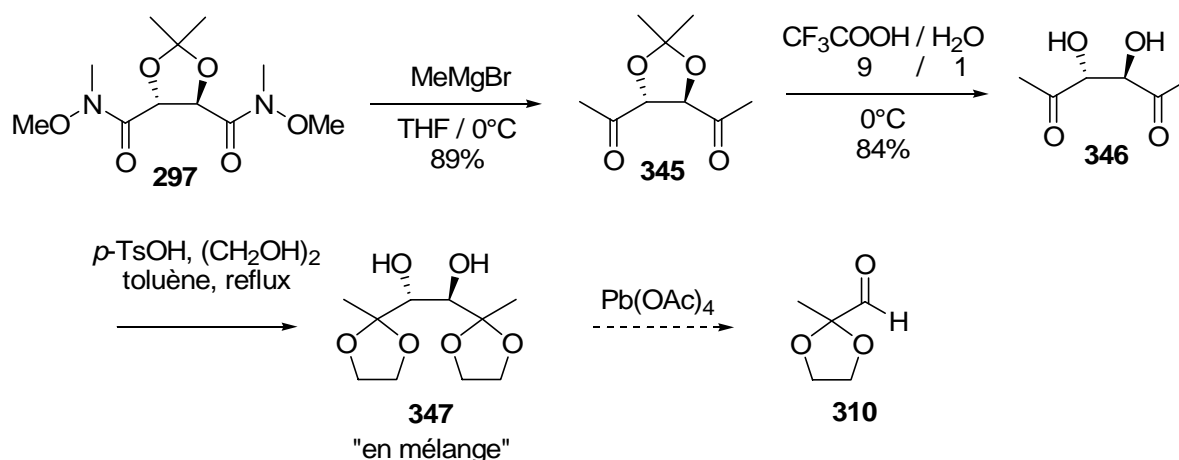


Figure 141 : Première stratégie de synthèse vers l'aldéhyde α -fonctionnalisé **310**

Une autre méthode de synthèse a ensuite été testée pour obtenir l'aldéhyde **310**.

III.4.1.b Seconde stratégie de synthèse

Cette synthèse en quatre étapes à partir du pyruvate d'éthyle **348** a été décrite en 1996 par le groupe de Fujisawa.¹⁷⁰ La première étape consiste en la protection quasi quantitative de la fonction cétone du pyruvate d'éthyle **348** sous la forme du diéthylacétal **349** par réaction

¹⁶⁹ Briggs, M. A.; Haines, A. H.; Jones, H. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1985**, 795.

¹⁷⁰ Fujisawa, T.; Kooriyama, Y.; Shimizu, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3881.

avec l'orthoformate d'éthyle en présence d'une quantité catalytique d' H_2SO_4 concentré.¹⁷¹ La fonction ester est ensuite réduite en alcool primaire **350** par utilisation de LiAlH_4 au reflux de l'éther avec un rendement de 95%.¹⁷² Nous avons pu noter la sensibilité de ce composé, dont la fonction acétal s'hydrolyse partiellement lors des expériences de RMN ^1H du fait de l'acidité du chloroforme deutéré. Ce composé, avec l'acétal partiellement hydrolysé ou non, subit une transacétalisation en présence d'éthylène glycol et une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique pour conduire à l'alcool **351**. Celui-ci a finalement été oxydé en aldéhyde **310** par le mélange DCC/trifluoroacétate de pyridinium en présence de DMSO¹⁷³ avec un rendement de 70% (Figure 142). L'aldéhyde **310** étant particulièrement sensible, nous l'avons obtenu en mélange avec de nombreuses impuretés. D'autres oxydations, PCC ¹⁷⁴, PDC ¹⁷⁵ ou SO_3 -pyridine¹⁷⁶, oxydation de type "Swern"¹³² ont donc été testées en vue d'améliorer le rendement et/ou la pureté de l'aldéhyde **310**, mais en vain.

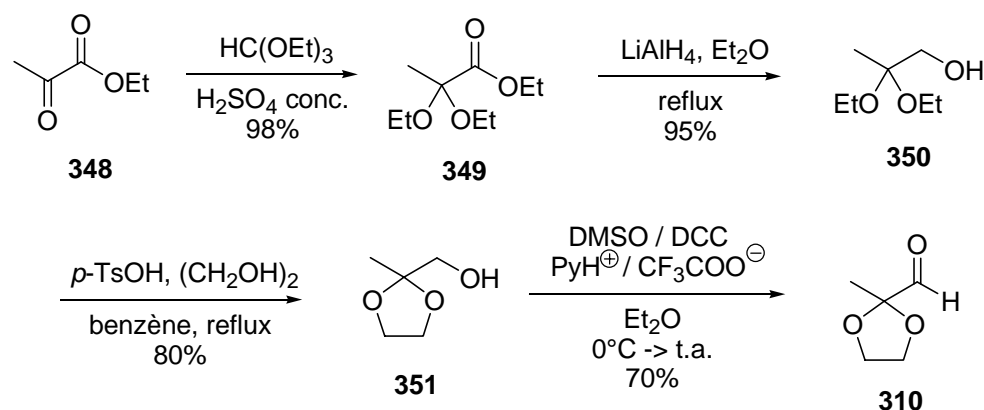


Figure 142 : Seconde stratégie de synthèse vers l'aldéhyde α -fonctionnalisé **310**

III.4.2 Synthèse de l'adduit de Reformatsky **344**

III.4.2.a Réaction de Reformatsky avec l'aldéhyde **310**

L'aldéhyde **310** a donc directement été utilisé dans la réaction de Reformatsky pour éviter sa dégradation partielle lors d'une purification. La réaction de Reformatsky a été réalisée dans les conditions optimales mises au point dans le chapitre précédent : deux équivalents d'iodure de samarium dans le THF à -78°C . Le stéréoadduit de la réaction de

¹⁷¹ LaMattina, J. L.; Mularski, C. J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4800.

¹⁷² (a) Bernard, D.; Doutheau, A.; Gore, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2721.

(b) Huet, F.; Pellet, M.; Lechevallier, A.; Conia, J.-M. *J. Chem. Research (M)* **1982**, 2528.

¹⁷³ Deslongchamps, P.; Bélanger, A.; Berney, D. J. F.; Borschberg, H.-J.; Brousseau, R.; Doutheau, A.; Durand, R.; Katayama, H.; Lapalme, R.; Leturc, D. M.; Liao, C.-C.; McLachlan, F.; N.; Maffrand, J.-P.; Marazza, F.; Martino, R.; Moreau, C.; Ruest, L.; Saint-Laurent, L.; Saintonge, R.; Soucy, P. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 127.

¹⁷⁴ Duhamel, L.; Ancel, J.-E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9237.

¹⁷⁵ Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 399.

¹⁷⁶ Parikh, J. R.; Doering, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505.

Reformatsky a ainsi été obtenu avec des rendements variant entre 55 et 63% selon la qualité de l'aldéhyde utilisé, et avec un excès diastéréomérique supérieur à 80%, déterminé par analyse des spectres RMN ^1H et $^{13}\text{C}^{177}$ du brut de réaction (Figure 143).

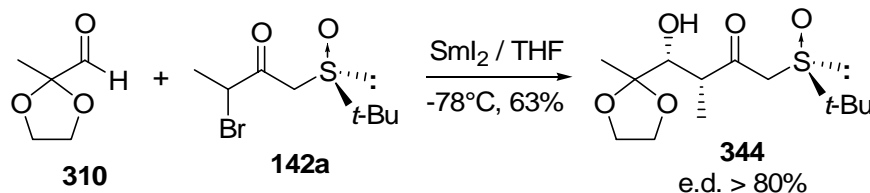


Figure 143 : Réaction de Reformatsky entre le γ -bromo- β -cétosulfoxyde **142a** et l'aldéhyde **310**

III.4.2.b Détermination de la configuration absolue du stéroadduit **344** de la réaction de Reformatsky

Dans un premier temps, nous avons également voulu confirmer la stéréochimie absolue du diastéréomère majoritaire.

Par traitement du mélange des diastéréomères avec du DIBAL, nous avons obtenu le 2-méthyl-1,3-diol *syn* **352** avec un rendement non optimisé de 53% et une diastéréosélectivité conservée de l'ordre de 80%. Le diastéréomère majoritaire portant une configuration (*S*) sur le nouveau centre créé a pu être isolé après flash chromatographie de l'acétonide correspondant **353**. Celui-ci a été obtenu par réaction du diol **352** avec le 2,2-diméthoxypropane en présence d'une quantité catalytique d'acide *p*-toluènesulfonique avec un rendement de 60 % (Figure 144). La configuration absolue [*2S,3R,4R,(S)R*] du composé majoritaire **353** a été confirmée par RMN ^1H et ^{13}C et des expériences COSY et NOESY en RMN ^1H .

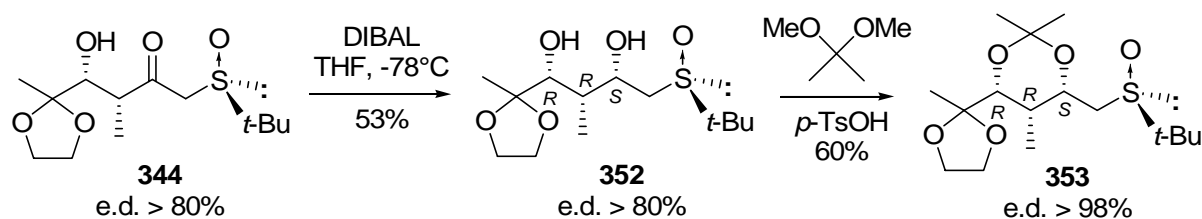


Figure 144 : Synthèse de l'acétonide **353**

De même que lors de la détermination de la stéréochimie du composé **308** (cf. partie III.1.3.b.2 pages 113-114), nous nous sommes appuyés sur les études publiées par Rychnovsky¹²³ et Evans¹²⁴ concernant des analyses en RMN ^{13}C sur des acétonides de diols 1,3-*syn* et *anti* afin de confirmer la stéréochimie du composé **353** (cf. Figure 99 page 88).

¹⁷⁷ Reisse, J.; Zimmermann, D.; Charles, J.-P.; Christol, H.; Solladié, G. *Bull. Soc. Chim.* **1972**, 2763.

Dans notre cas, les trois carbones de la fonction acétonide du composé **353** ont des déplacements chimiques en RMN ^{13}C de 99,9 ppm pour le carbone quaternaire et 29,7 et 19,4 ppm pour les deux méthyles, ce qui correspond bien à un diol 1,3-*syn*.

III.4.2.c Attribution de la configuration absolue du diastéréomère majoritaire **344** par diffraction aux rayons X

L'attribution des configurations absolues en synthèse asymétrique peut être effectuée par plusieurs méthodes : la mesure du pouvoir rotatoire associé à une corrélation de configuration, la méthode VCD (Vibrational Circular Dichroism) et la diffraction des rayons X.

Une trituration dans l'éther diéthylique du produit **344** issu de la réaction de Reformatsky nous a donné des cristaux blancs du mélange de diastéréomères avec un excès diastéréomérique légèrement amélioré (e.d. \sim 85%).

Malgré une qualité médiocre des monocristaux, l'analyse des cristaux par diffraction des rayons X nous a tout de même permis de confirmer la configuration absolue attendue pour le stéréoadduit issu de la réaction de Reformatsky : [**3R,4R,(S)R**]-**344** (Figure 145).

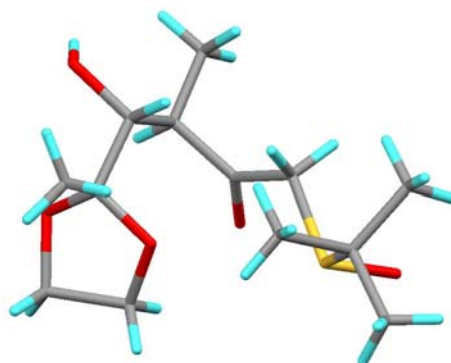


Figure 145 : Structure obtenue par diffraction aux rayons X du β -cétosulfoxyde **344**

III.4.3 Synthèse du β -hydroxysulfoxyde **343**

Pour l'obtention du fragment "ouest" des triénomycines **3**, le β -cétosulfoxyde **344** a ensuite été réduit stéréosélectivement en présence de DIBAL (2,4 éq.) et de triflate d'ytterbium (1,2 éq.) avec un excellent rendement de 91%. Le β -hydroxysulfoxyde **343**, présentant une configuration 1,3-diol *anti* d'après les précédents résultats (cf. paragraphe II.5.2), a été isolé avec un excès diastéréomérique inchangé de 80% environ (Figure 146).

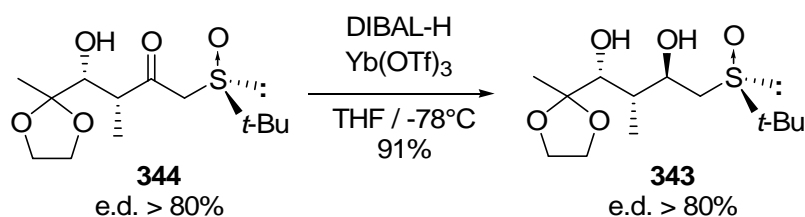


Figure 146 : Synthèse du β -hydroxysulfoxyde **343**

III.4.4 Synthèse d'un composé de type **342**

III.4.4.a Choix du groupement protecteur pour la fonction 1,3-diol

Le choix du groupement protecteur de la fonction 1,3-diol *anti* s'avère très important dans la stratégie de synthèse choisie. Il est nécessaire de pouvoir différencier les différentes protections afin de pouvoir déprotéger au moment voulu l'un ou l'autre de ces groupements protecteurs. Il faut également veiller à ce que cette protection soit stable dans une gamme de pH suffisamment importante afin d'éviter tout problème supplémentaire dans les étapes suivantes de la synthèse.

Plusieurs groupements protecteurs de diol-1,3 sont disponibles pour le chimiste de synthèse : les acétals, les dérivés silylés pontés, les carbonates cycliques ainsi que les boronates cycliques.

Nous avons directement éliminé la possibilité d'utiliser les carbonates et boronates cycliques. En effet, nous avons choisi dans notre stratégie d'utiliser par la suite une réaction d'hydroboration. Le traitement basique de cette réaction est incompatible avec le choix d'un carbonate ou d'un boronate, ce dernier se déprotégeant facilement en milieu basique aqueux.

Suite à la cyclisation intramoléculaire du composé **309** analogue à **341** en milieu acide (*p*-TsOH / acétone, cf Figure 125) et compte tenu qu'un acétal cyclique de diol-1,3 est obtenu dans des conditions similaires à celles utilisées pour la déprotection d'un [1,3]-dioxolane, nous avons choisi d'utiliser un groupement di-*tert*-butylsilylène pour protéger le β,δ -dihydroxysulfoxyde **343**. Ce groupement est stable en règle générale dans une gamme de pH de 4 à 10 pendant plusieurs heures à température ambiante. De plus, la fonction [1,3]-dioxolane peut être, en théorie, déprotégée sélectivement vis-à-vis de ce type de silylène.¹⁷⁸

¹⁷⁸ White, J. D.; Hanselmann, R.; Jackson, R. W.; Porter, W. J.; Ohba, Y.; Tiller, T.; Wang, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5217.

III.4.4.b Synthèse du silylène **354**

Le diol-1,3 **343**, présent en mélange de deux diastéréomères dans un rapport de 90/10, a été mis en réaction avec du di-*tert*-butylsilyl-bis(trifluorométhanesulfonate) et de la 2,6-lutidine dans le DMF pour donner le di-*tert*-butylsilylène **354** avec un rendement de 66% et un excès diastéréomérique de 99%.¹⁷⁹ Ce rendement correspond au rendement isolé du diastéréomère majoritaire après deux séparations sur colonne de silice. Notons que la même réaction a été testée dans le CH₂Cl₂ sans conversion (*Figure 147*).

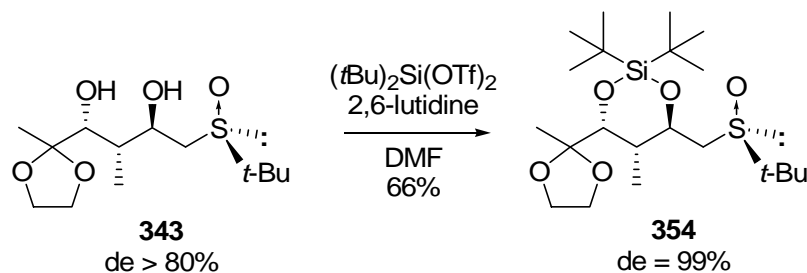


Figure 147 : Synthèse du silylène **354**

III.4.4.c Attribution de la configuration absolue du silylène **354** par étude du spectre NOESY

Comme nous connaissons avec certitude la configuration absolue des deux centres en γ et en δ du sulfoxyde par la diffraction des rayons X du β -cétosulfoxyde **344** (*cf. Figure 145*), nous pouvons confirmer par étude du spectre NOESY du silylène **354** la configuration absolue du centre en β du sulfoxyde. D'après l'étude réalisée pour la réduction de β -cétosulfoxydes avec le mélange DIBAL / Yb(OTf)₃ (*cf. paragraphe II.5.2*), nous pensions avoir un diol-1,3 *anti*.

Pour illustrer les interactions NOESY du silylène **354** avec plus de clarté, nous les avons représentées ci-dessous. Nous avons aussi choisi de simplifier au maximum le schéma en représentant uniquement les protons intervenant dans ces interactions. Dans le cas d'un diol-1,3 *syn*, il doit nécessairement exister une tâche de corrélation sur le spectre NOESY entre les protons au pied de chacune des deux fonctions alcools. Ceux-ci sont notés H¹ et H³ sur la figure ci-dessous. Dans le cas contraire, s'il n'existe aucune tâche de corrélation, nous pouvons admettre l'existence d'un diol-1,3 de stéréochimie *anti* (*Figure 148*).

¹⁷⁹ (a) Corey, E. J.; Hopkins, P. B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4871.

(b) Toshima, K.; Jyojima, T.; Miyamoto, N.; Katohno, M.; Nakata, M.; Matsumura, S. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1708.

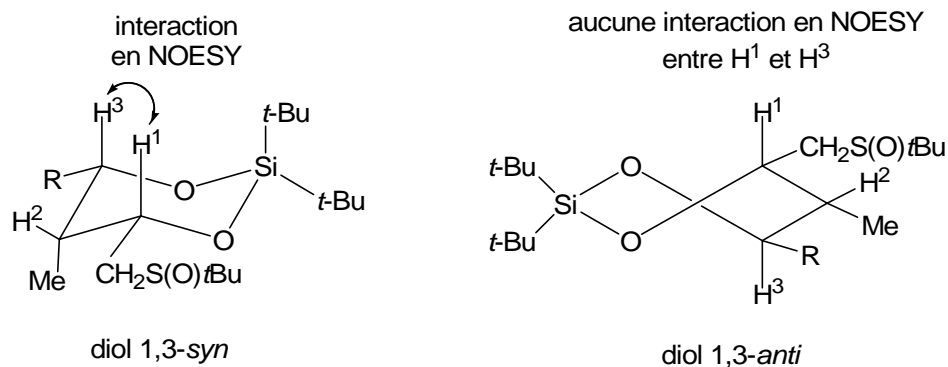


Figure 148 : Schématisation d'un diol-1,3 syn et d'un diol-1,3 anti

Expérimentalement, nous n'observons sur le spectre NOESY du composé **354** aucune interaction entre les deux protons notés H¹ et H³ sur la figure. Cette absence d'interaction est en accord avec la stéréochimie 1,3-anti et semble confirmer l'assignation de la stéréochimie absolue des trois centres asymétriques du système 2-méthyl-1,3-diols (Figure 149).

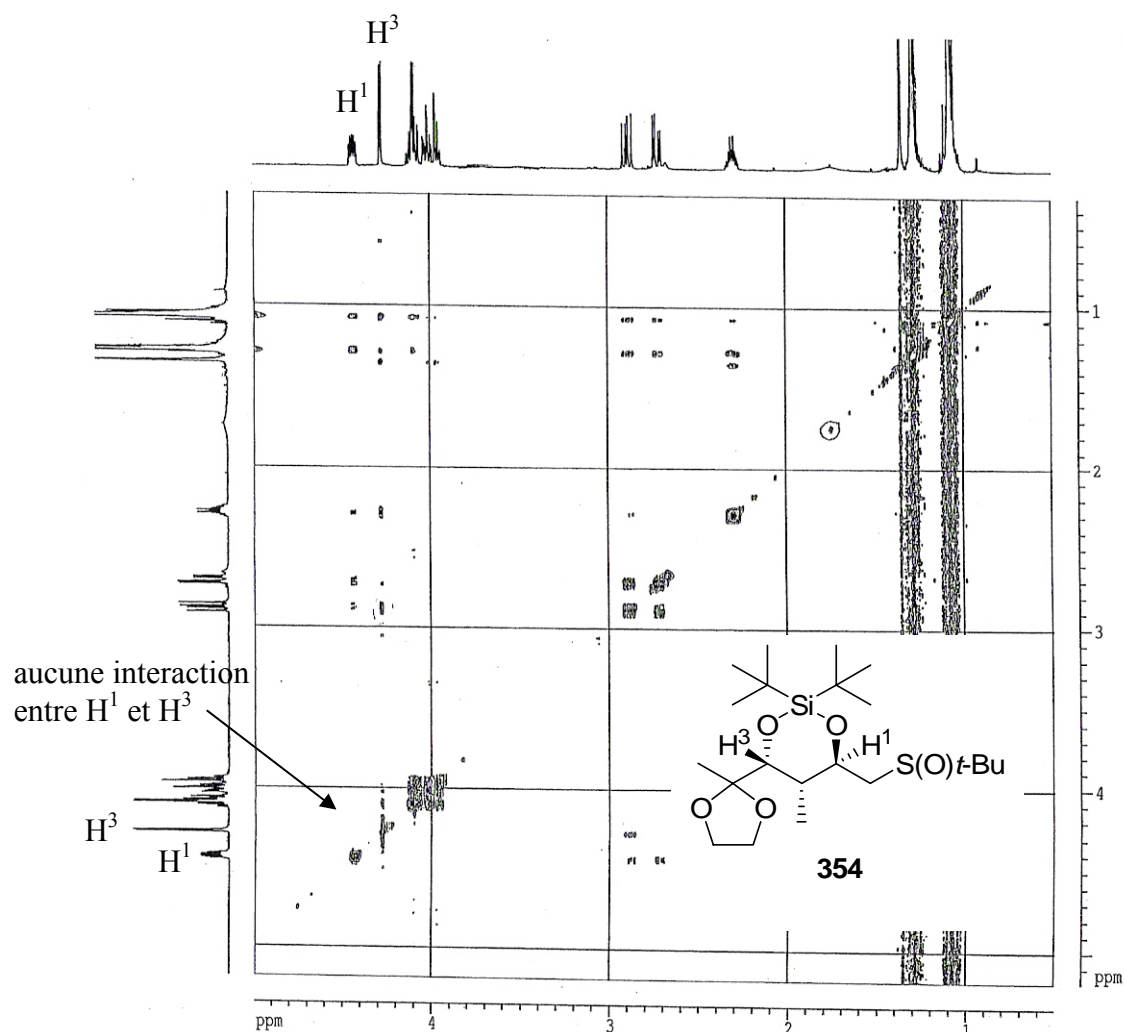


Figure 149 : Spectre NOESY du composé **354**

Nous allons à présent convertir le sulfoxyde en aldéhyde à l'aide d'une réaction de Pummerer modifiée afin d'obtenir le composé de type **341** (Voir schéma rétrosynthétique Figure 140).

III.4.5 Synthèse de l'aldéhyde **355** issu d'une réaction de pseudo-Pummerer

III.4.5.a Le réarrangement de Pummerer et son utilité

Le réarrangement de Pummerer classique¹⁴⁵ (10 éq. d'acétate de sodium à reflux de l'anhydride acétique), lorsqu'il est effectué sur un sulfoxyde, conduit à l'acétoxysulfure correspondant (Figure 150).

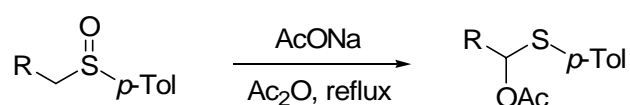


Figure 150 : Réaction de Pummerer classique

Différents mécanismes ont été proposés pour cette réaction. La première étape consiste en la fixation d'un groupement acétyle sur l'oxygène du sulfoxyde et la deuxième en une addition de l'acétate sur le carbone en α après élimination de l'acétate par assistance basique.

Dans le cas des β -hydroxysulfoxydes, la réaction de Pummerer est très utile car elle permet d'introduire une fonctionnalisation en α de l'alcool énantiomériquement pur. En effet, l'acétoxysulfure obtenu peut être réduit par LiAlH_4 pour fournir l'alcool primaire correspondant (Figure 151).

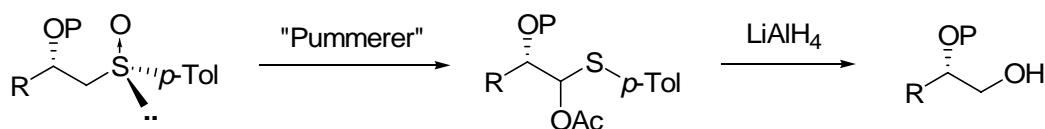


Figure 151 : Intérêt de la réaction de Pummerer

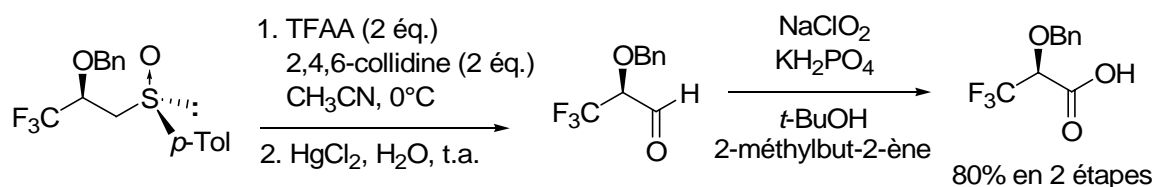
La réaction de type Pummerer ne peut s'appliquer qu'aux sulfoxydes possédant au moins un proton en α . L'inconvénient majeur de la réaction de Pummerer classique est le risque de dégradation du composé de départ du fait de la température réactionnelle élevée (reflux de l'acide acétique). Toutefois, le réarrangement de Pummerer peut s'effectuer dans des conditions plus douces, avec des températures réactionnelles allant de 0°C à la température ambiante.¹⁸⁰

¹⁸⁰ (a) Sugihara, H.; Tanikaga, R.; Kaji, A. *Synthesis* **1978**, 881.

(b) Tanikaga, R.; Yabuki, Y.; Ono, N.; Kaji, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 2257.

Bravo a utilisé cette variante de la réaction de Pummerer sur des sulfoxydes comportant un centre énantiopur en β (Figure 152). Cette pseudo-Pummerer permet la transformation du groupe sulfinyle en aldéhyde (Figure 152, Exemple 1)¹⁸¹ ou en alcool (Figure 152, Exemple 2)¹⁸² suivant les conditions expérimentales. En effet, la réaction de pseudo-Pummerer, qui fait intervenir principalement l'anhydride trifluoroacétique (TFAA) et une base telle que la 2,4,6-collidine, permet d'obtenir un aldéhyde, qui peut éventuellement être réduit *in situ* en alcool par le borohydrure de sodium. Notons que l'intermédiaire O,S-acétal formé 356 lors de la réaction de Pummerer peut être hydrolysé en présence de sels de mercure, permettant ainsi de libérer l'aldéhyde, ou de K_2CO_3 pour conduire à l'alcool.

Exemple 1



Exemple 2

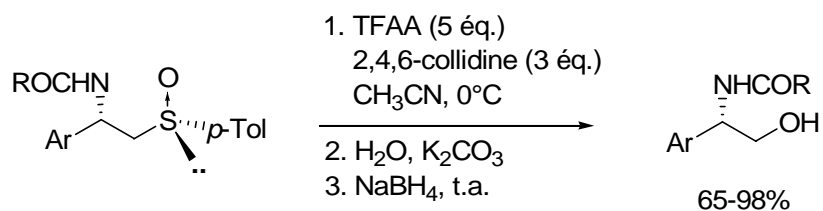


Figure 152 : Exemples de réactions de pseudo-Pummerer

Le mécanisme supposé est similaire à celui de la réaction de Pummerer, avec une étape supplémentaire (Figure 153).

¹⁸¹ (a) Abrate, F.; Bravo, P.; Frigerio, M.; Viani, F.; Zanda, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 581.

(b) Bravo, P.; Frigerio, M.; Resnati, G. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4216.

(c) Arroyo-Gomez, Y.; Rodriguez-Amo, J. F.; Santos-Garcia, M.; Sanz-Tejedor, M. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 789.

¹⁸² (a) Bravo, P. Capelli, S.; Crucianelli, M.; Guidetti, M.; Markovsky, A. L.; Meille, S. V.; Soloshonok, V. A.; Sorochinsky, A. E.; Viani, F.; Zanda, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 3025.

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

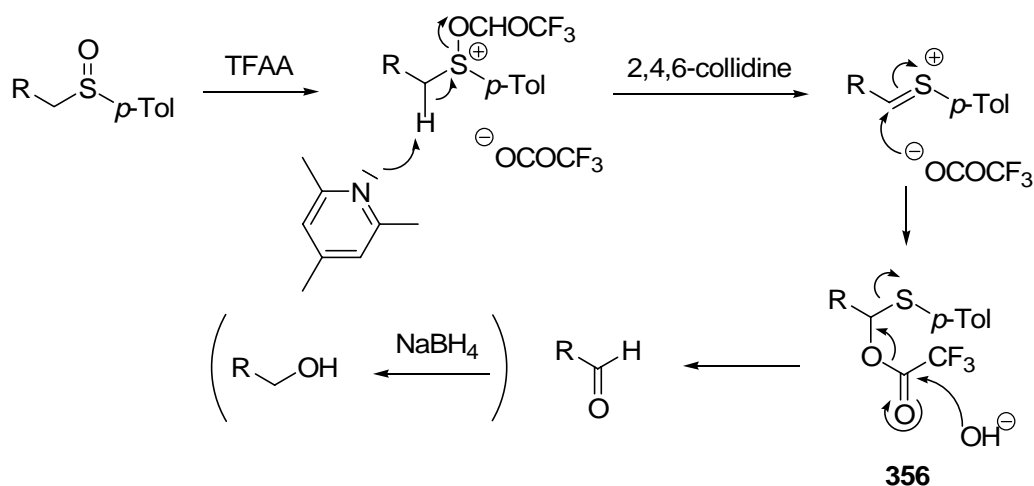


Figure 153 : Mécanisme de la réaction de pseudo-Pummerer

La première étape consiste en la fixation d'un groupement trifluoroacétyl sur l'oxygène du sulfoxyde, la deuxième en une élimination du trifluoroacétate par assistance basique puis une addition du trifluoroacétate sur le carbone en α , suivie de l'hydrolyse de l'O,S-acétal formé **356** et la libération de l'aldéhyde en milieu basique. Cet aldéhyde peut éventuellement être réduit *in situ* par addition de NaBH_4 . Rappelons que l'hydrolyse de l'intermédiaire **356** peut également être réalisée en présence de HgCl_2 .

III.4.5.b Préparation de l'aldéhyde **355**

Nous avons utilisé la réaction de pseudo-Pummerer décrite précédemment sur le silylène **354** qui est alors traité par de l'anhydride trifluoroacétique et de la 2,4,6-collidine dans l'acétonitrile à 0°C .^{180,183}

L'O,S-acétal formé de type **356** est cette fois hydrolysé avec une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium et l'aldéhyde **355** est isolé en une seule étape avec un rendement de 67% à partir de **354** (Figure 154).^{50c}

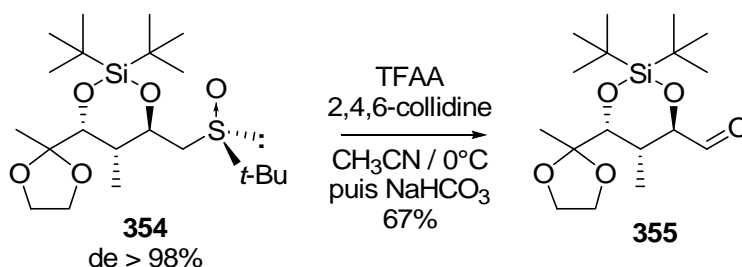


Figure 154 : Synthèse de l'aldéhyde **355**

¹⁸³ Solladié, G.; Hutt, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 797.

Une homologation d'un atome de carbone sur l'aldéhyde **355** par un couplage de Wittig est nécessaire pour la synthèse du squelette carboné du fragment "ouest" des triénomycines **3** (Voir schéma rétrosynthétique Figure 140).

III.4.6 Synthèse de l'alcène **357** par oléfination de Wittig

La réaction de Wittig¹⁸⁴ a une place très importante sur le plan synthétique car elle permet de former des doubles liaisons carbone-carbone. Au contraire des éliminations, elle donne naissance à des alcènes dans lesquels la position de la double liaison, nouvellement formée, est sans ambiguïté.

La popularité de cette réaction est due à sa simplicité, son efficacité, sa souplesse et sa possibilité de stéréocontrôle sous certaines conditions.

Elle est souvent employée dans la synthèse de produits naturels, du fait du contrôle stéréospécifique exercé lors de la réaction et fait intervenir la condensation d'un ylure de phosphonium sur un substrat, généralement un aldéhyde (Figure 155).

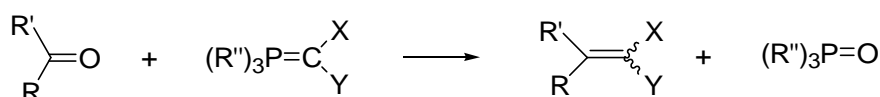


Figure 155 : Réaction de Wittig généralisée

Le bromure de méthyltriphenylphosphonium est converti en ylure par ajout d'une base forte (*n*-BuLi) dans le THF sec à -78°C. La formation de l'ylure s'accompagne d'une coloration jaune vif caractéristique de l'anion formé. L'ajout de l'aldéhyde **355** (1 éq. pour 2 éq. d'ylure) a ensuite mené à la formation de l'alcène **357** avec un rendement de 88% (Figure 156).¹⁸³

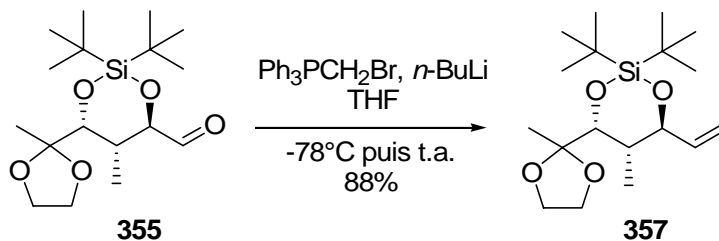


Figure 156 : Synthèse de l'alcène **357**

¹⁸⁴ Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863.

III.4.7 Synthèse de l'alcool **358** par une réaction d'hydroboration

Pour la réaction d'hydroboration de l'alcène **357** l'utilisation de 9-BBN permet théoriquement d'augmenter la régiosélectivité de cette réaction par rapport à des boranes moins encombrés tel que le $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$.

L'alcène **357** a ainsi été mis en réaction avec du 9-BBN (0,5 M dans le THF) dans le THF avant de subir un traitement oxydatif en présence de soude et d'eau oxygénée pour conduire exclusivement à l'alcool primaire **358** avec un excellent rendement de 90% (Figure 157).¹⁸³ En utilisant le $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$, nous avons pu observer une faible quantité de l'autre régioisomère (de l'ordre de 5%).¹⁸⁵

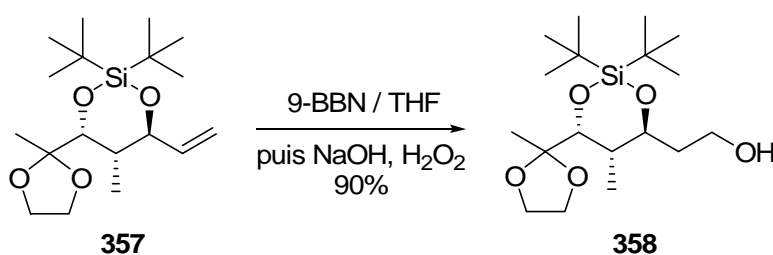


Figure 157 : Synthèse de l'alcool **358**

III.4.8 Synthèse de la méthylcétone de type **336**

La méthylcétone de type **336** sera obtenue par déprotection du dioxolane **358** après protection de la fonction alcool primaire. L'alcool **358** est protégé dans un premier temps par un groupement *t*-butyldiméthylsilyle. Par réaction avec du TBDMSCl et de l'imidazole dans le DMF, nous avons obtenu l'éther silylé **359** avec un rendement non optimisé de 70% (Figure 158).

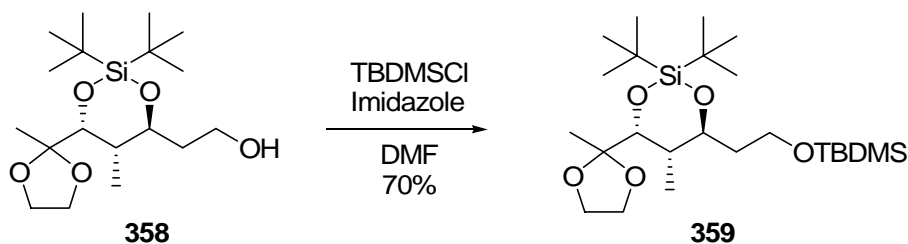


Figure 158 : Synthèse de l'éther silylé **359**

Nous avons ensuite tenté de déprotéger sélectivement la fonction [1,3]dioxolane sur le composé **359**.¹⁷⁸ Nous espérons ainsi obtenir la méthylcétone de type **336** présentant le

¹⁸⁵ (a) Mitch, C. H.; Zimmerman, D. M.; Snoddy, J. D.; Reel, J. K.; Cantrell, B. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1660.

(b) Lee, J. H.; Kang, J. E.; Yang, M. S.; Kang, K. Y.; Park, K. H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10071.

groupement di-*tert*-butylsilylène ($X = \text{Si}(t\text{-Bu})_2$ sur la *Figure 140*). Malheureusement, seul le groupement TBDMS a pu être déprotégé par utilisation de PPTS dans un mélange acétone/eau porté au reflux. Nous avons ainsi récupéré l'alcool **358** avec un rendement de 74% (*Figure 159*).

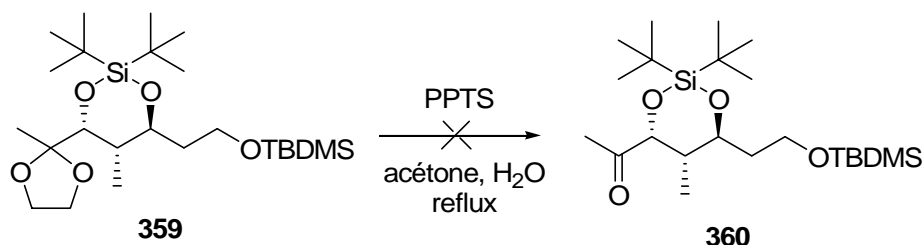


Figure 159 : Tentative de déprotection du [1,3]dioxolane 359

Nous avons alors choisi de déprotéger la fonction [1,3]dioxolane sur l'alcool libre **358**. L'hydroxycétone **361** sera alors protégée dans un second temps pour conduire à l'éther silylé **360** désiré (*Figure 160*).

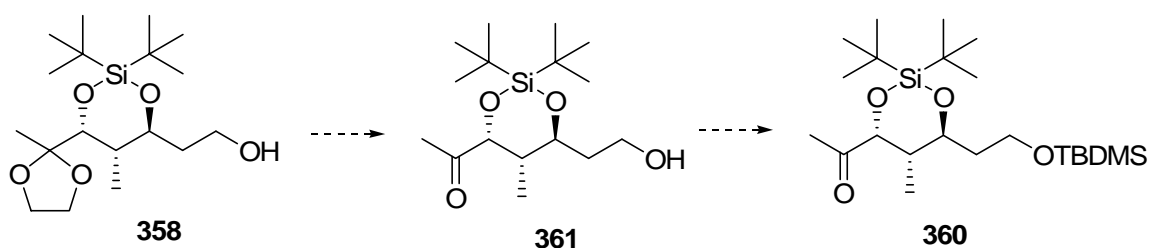


Figure 160 : Synthèse du composé 360 à partir de l'hydroxycétone 361

L'emploi de PPTS dans un mélange acétone/eau porté au reflux ainsi que le mélange AcOH / H₂O (8 / 2) à température ambiante n'ont donné aucune déprotection de la fonction [1,3]dioxolane du composé **358**. Le produit de départ a pu être quasi intégralement récupéré.

Par contre en utilisant des conditions plus acides par l'emploi de *p*-TsOH, H₂O pendant une nuit à température ambiante, nous déprotégeons à la fois les groupements [1,3]dioxolane et silylène pour obtenir divers produits très polaires. Enfin l'emploi de CAN décrite par Markó¹⁸⁶, en quantité sub-stoechiométrique ou catalytique, donne le même résultat (*Figure 161*).

¹⁸⁶ (a) Markó, I. E.; Ates, A.; Gautier, A.; Leroy, B.; Plancher, J.-M.; Quesnel, Y.; Vanherck, J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3207.

(b) Ates, A.; Gautier, A.; Leroy, B.; Plancher, J.-M.; Quesnel, Y.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1799.

Ces résultats semblent indiquer que l'emploi d'une catalyse acide faible en milieu aqueux (PPTS ou AcOH) n'est pas suffisante pour déprotéger sélectivement la fonction [1,3]dioxolane. Par contre en catalyse acide plus forte (*p*-TsOH, H₂O), les deux fonctions [1,3]dioxolane et silylène sont déprotégées. Par ailleurs l'utilisation du CAN, qui met en œuvre un mécanisme par transfert monoélectronique^{186b}, conduit également à la déprotection des deux fonctions.

Face à ce problème, nous envisageons d'étudier d'autres types de déprotections de dioxolanes tels que CeCl₃.7H₂O / NaI¹⁸⁷, Bi(OTf)₃.xH₂O¹⁸⁸ ou PdCl₂(CH₃CN)₂.¹⁸⁹

Une fois cette déprotection effectuée, nous devrions sans difficultés obtenir le fragment "ouest" désiré en reproduisant les étapes décrites par *A. B. Smith III*.²⁷

¹⁸⁷ Marcantoni, E.; Nobili, F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4183.

¹⁸⁸ Carrigan, M. D.; Sarapa, D.; Smith, R. C.; Wieland, L. C.; Mohan, R. S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1027.

¹⁸⁹ Lipshutz, B. H.; Pollart, D.; Monforte, J.; Kotsuki, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 705.

III.4.9 Schéma récapitulatif

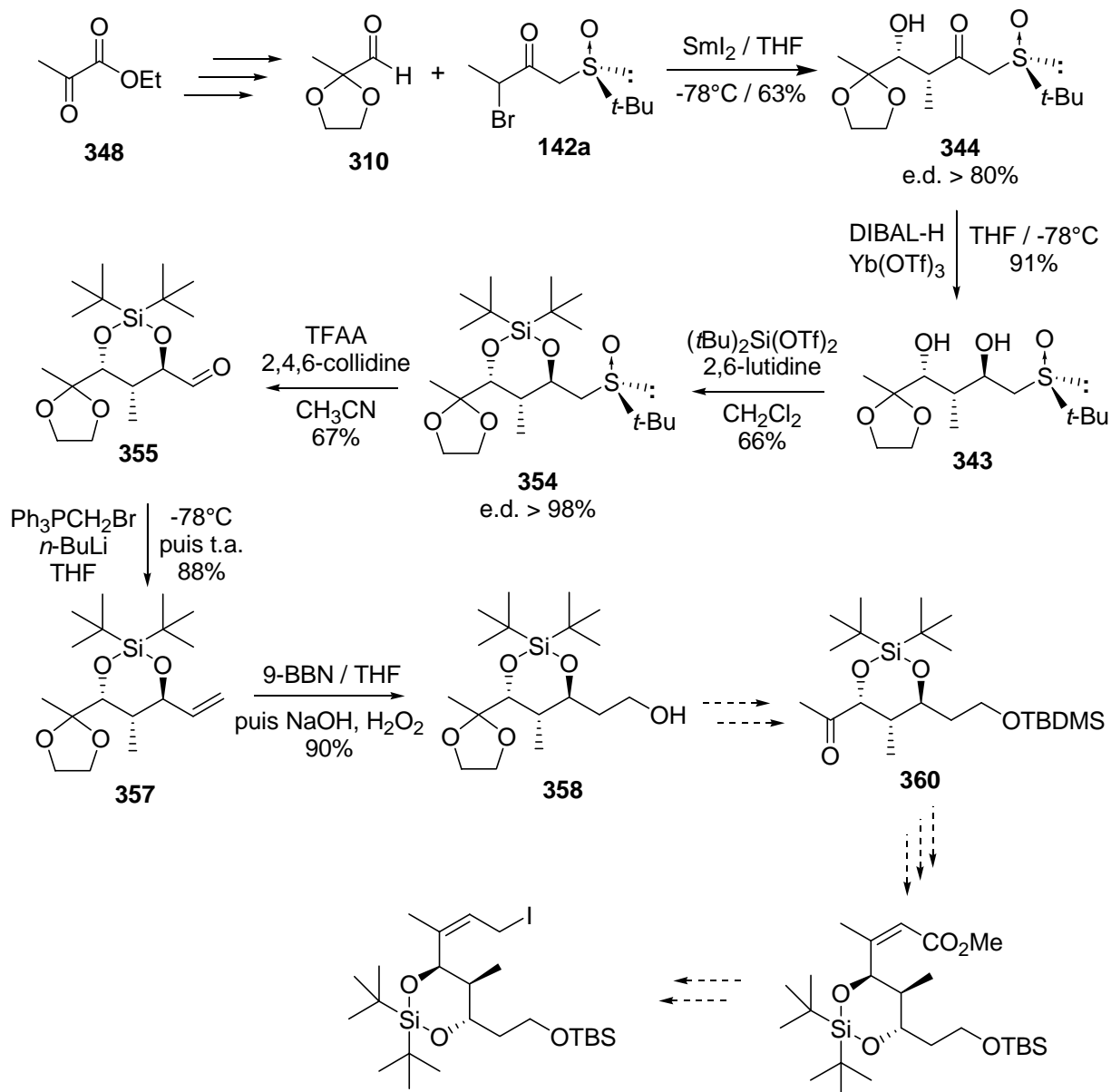


Figure 161 : Schéma récapitulatif

III.5 : Conclusion

Notre objectif était dans un premier temps d'étendre la réaction de Reformatsky développée dans le *chapitre II* à des aldéhydes α -fonctionnalisés, dans l'optique d'adapter cette réaction à la synthèse des triénomycines **3**.

Plusieurs aldéhydes de ce type ont été testés et ce sont les α -cétoaldéhydes, où la cétone est protégée sous forme d'un dioxolane, qui ont donné les meilleurs excès diastéréomériques (jusqu'à 92/8 pour la sélectivité *syn/anti* avec une sélectivité diastéréofaciale supérieure à 98%) ainsi que les meilleurs rendements.

Nous avons alors basé notre stratégie de synthèse sur l'utilisation du 2-méthyl-[1,3]dioxolane-2-carbaldéhyde **310**. La réaction de Reformatsky employant cet aldéhyde donne un stéréoadduit avec un excès diastéréomérique légèrement inférieur (80%) à celle obtenue avec le 2-heptyl-[1,3]dioxolane-2-carbaldéhyde **294**, mais suffisante pour poursuivre la synthèse. La configuration des deux centres asymétriques nouvellement créés a pu être confirmé par diffraction aux rayons X du produit issu de la réaction de Reformatsky.

Le mélange de diastéréomères a pu être séparé après réduction stéréocontrôlée du β -cétosulfoxyde pour conduire au motif 2-méthyl-1,3-diol *anti* et protection de la fonction 1,3-diol par un di-*tert*-butylsilylène.

Une séquence pseudo-Pummerer, Wittig, hydroboration nous a ensuite permis de fonctionnaliser le synthon du côté du sulfoxyde. Nous étudions actuellement les conditions nécessaires pour la déprotection sélective de la fonction [1,3]dioxolane en présence d'un silylène.

Dans la partie suivante, nous décrirons la méthode de synthèse utilisée pour accéder à la partie "est" **134** des triénomycines **3**.

Références bibliographiques

130. (a) Shimizu, M.; Kobayashi, F.; Hayakawa, R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9591.
(b) Kagoshima, H.; Hashimoto, Y.; Saigo, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8465.
(c) Aoyagi, Y.; Yoshimura, M.; Tsuda, M.; Tsuchibuchi, T.; Kawamata, S.; Tateno, H.; Asano, K.; Nakamura, H.; Obokata, M.; Ohta, A.; Kodama, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1995**, 689.
131. Aszodi, J.; Bonnet, A.; Teutsch, G. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1579.
132. Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651.
133. Marshall, J. A.; Trometer, J. D.; Blough, B. E.; Crute, T. D. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4274.
134. Corey, E. J.; Gras, J.-L.; Ulrich, P. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *11*, 809.
135. Hiroshi, I.; Masaaki, M.; Yuji, K. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho; Chem. Abstr.* **1996**, *125*, 34162.
136. (a) Shchepin, V. V.; Korzun, A. E.; Sazhneva, Y. K.; Nedugov, A. N. *Chem. Heterocyclic Compounds* **2001**, *37*, 374.
(b) Shchepin, V. V.; Fotin, D. V.; Nedugov, A. N.; Fotin, V. V.; Vakhrin, M. I. *Chem. Heterocyclic Compounds* **2001**, *37*, 650.
(c) Shchepin, V. V.; Korzun, A. E.; Nedugov, A. N.; Sazhneva, Y. K.; Shurov, S. N. *Russian J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 248.
137. (a) Bernardi, R.; Ghiringhelli, D. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5021.
(b) Lipshutz, B. H.; Moretti, R.; Crow, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 15.
138. Page, P. C. B.; McKenzie, M. J.; Buckle, D. R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14573.
139. (a) Kim, B. M.; Bae, S. J.; So, S. M.; Yoo, H. T.; Chang, S. K.; Lee, J. H.; Kang, J. S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2349.
(b) Barton, D. H. R.; Gateau-Olesker, A.; Gero, S. D.; Lacher, B.; Tachdjian, C.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4589.
140. Nugiel, D. A.; Jacobs, K.; Worley, T.; Patel, M.; Kaltenbach III, R. F.; Meyer, D. T.; Jadhav, P. K.; De Lucca, G. V.; Smyser, T. E.; Klabe, R. M.; Bacheler, L. T.; Rayner, M. M.; Seitz, S. P. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2156.
141. (a) McNulty, J.; Grunner, V.; Mao, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5609.
(b) Conrad, R. M.; Grogan, M. J.; Berzotti, C. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1359.
142. König, S.; Lohberger, S.; Ugi, I. *Synthesis* **1993**, 1233.
143. Duréault, A.; Tranchepain, I.; Depezay, J.-C. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5324.
144. Kolasa, T.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4978.
145. Pummerer, R. *Berichte* **1910**, *43*, 1401.
146. Metz, P. *Top. Curr. Chem.* **2005**, *244*, 215.
147. Wang, P.-C.; Joullié, M. M. In *The Alkaloids*, Vol. 23; Brossi, A., Ed.; Academic Press: New York, **1984**, 327.
148. Emde, U.; Koert, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1889.
149. Chakraborty, T. K.; Das, S.; Raju, T. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4091.
150. (a) Nagumo, S.; Ishii, Y.; Kakimoto, Y.-I.; Kawahara, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5333.
(b) Bartlett, P. A.; Chapuis, C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2799.
(c) Ting, P. C.; Bartlett, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2668.
151. (a) Franck, X.; Hocquemiller, R.; Figadère, B. *Chem. Comm.* **2002**, 160.
(b) Honda, T.; Ishige, H.; Araki, J.; Akimoto, S.; Hirayama, K.; Tsubuki, M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 79.
152. Molander, G. A.; Swallow, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7148.
153. (a) Schmitt, A.; Reissig, H.-U. *Synlett* **1990**, 40.
(b) Zhai, D.; Zhai, W.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2501.
154. (a) Hanaki, N.; Link, J. T.; McMillan, D. W. C.; Overman, L. E.; Trankle, W. G.; Wurster, J. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 223.
(b) Overman, L. E.; Pennington, L. D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2683.
(c) Gasparski, C. M.; Herrinton, P. M.; Overman, L. E.; Wolfe, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9431.

- (d) Cohen, F.; McMillan, D. W. C.; Overman, L. E.; Romero, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1225.
(e) Brown, M. J.; Harrison, T.; Herrinton, P. M.; Hopkins, M. H.; Hutchinson, K. D.; Mishra, P.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5365.
(f) Brown, M. J.; Harrison, T.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5378.
155. (a) Guindon, Y.; Denis, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 339.
(b) Hartung, J.; Kneuer, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1677.
156. (a) Garcia, C.; Soler, M. A.; Martin, V. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4127.
(b) Evans, P. A.; Murthy, V. S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1253.
157. (a) Calter, M. A.; Bi, F. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1529.
(b) Emde, U.; Koert, U. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5979.
158. (a) Germay, O.; Kumar, N.; Thomas, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4969.
(b) Maezaki, N.; Kojima, N.; Sakamoto, A.; Iwata, C.; Tanaka, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 429.
(c) Miura, K.; Okajima, S.; Hondo, T.; Nakagawa, T.; Takahashi, T.; Hosomi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11348.
(d) Andrey, E.; Glanzmann, C.; Landais, Y.; Parra-Rapado, L. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2835.
(e) Mandville, G.; Girard, C.; Bloch, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3665.
(f) Semmelhack, M. F.; Epa, W. R.; Cheung, A. W.-H.; Gu, Y.; Kim, C.; Zhang, N.; Lew, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7455.
(g) Morimoto, Y.; Iwai, T.; Kinoshita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6792.
159. (a) D'Souza, L. J.; Sinha, S. C.; Lu, S.-F.; Keinan, E.; Sinha, S. C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5255.
(b) Walba, D. M.; Edwards, P. D. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3531.
160. Bartlett, P. A.; Meadows, J. D.; Ottow, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5304.
161. Wilcox, C. S.; Cowart, M. D. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 141.
162. Reissig, H.-U.; Holzinger, H.; Glomsda, G. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3139.
164. Fujiwara, K.; Murai, A.; Yotsu-Yamashita, M.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10770.
165. Rao, M. R.; Faulkner, D. J. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 386.
166. Williams, D. R.; Ihle, D. C.; Plummer, S. V. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1383.
167. Kang, S. H.; Kang, S. Y.; Kim, C. M.; Choi, H.-W.; Jun, H.-S.; Lee, B. M.; Park, C. M.; Jeong, J. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4779.
168. Smith, III, A. B.; Fox, R. J.; Vanecko, J. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3099.
169. Briggs, M. A.; Haines, A. H.; Jones, H. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1985**, 795.
170. Fujisawa, T.; Kooriyama, Y.; Shimizu, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3881.
171. LaMattina, J. L.; Mularski, C. J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4800.
172. (a) Bernard, D.; Doutheau, A.; Gore, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2721.
(b) Huet, F.; Pellet, M.; Lechevallier, A.; Conia, J.-M. *J. Chem. Research (M)* **1982**, 2528.
173. Deslongchamps, P.; Bélanger, A.; Berney, D. J. F.; Borschberg, H.-J.; Brousseau, R.; Doutheau, A.; Durand, R.; Katayama, H.; Lapalme, R.; Leturc, D. M.; Liao, C.-C.; McLachlan, F. N.; Maffrand, J.-P.; Marazza, F.; Martino, R.; Moreau, C.; Ruest, L.; Saint-Laurent, L.; Saintonge, R.; Soucy, P. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 127.
174. Duhamel, L.; Ancel, J.-E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9237.
175. Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 399.
176. Parikh, J. R.; Doering, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505.
177. Reisse, J.; Zimmermann, D.; Charles, J.-P.; Christol, H.; Solladié, G. *Bull. Soc. Chim.* **1972**, 2763.
178. White, J. D.; Hanselmann, R.; Jackson, R. W.; Porter, W. J.; Ohba, Y.; Tiller, T.; Wang, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5217.
179. (a) Corey, E. J.; Hopkins, P. B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4871.
(b) Toshima, K.; Jyojima, T.; Miyamoto, N.; Katohno, M.; Nakata, M.; Matsumura, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1708.
180. (a) Sugihara, H.; Tanikaga, R.; Kaji, A. *Synthesis* **1978**, 881.
(b) Tanikaga, R.; Yabuki, Y.; Ono, N.; Kaji, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 2257.
181. (a) Abrate, F.; Bravo, P.; Frigerio, M.; Viani, F.; Zanda, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 581.
(b) Bravo, P.; Frigerio, M.; Resnati, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4216.

- (c) Arroyo-Gomez, Y.; Rodriguez-Amo, J. F.; Santos-Garcia, M.; Sanz-Tejedor, M. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 789.
182. (a) Bravo, P. Capelli, S.; Crucianelli, M.; Guidetti, M.; Markovsky, A. L.; Meille, S. V.; Soloshonok, V. A.; Sorochinsky, A. E.; Viani, F.; Zanda, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3025.
(b) Arnone, A.; Bravo, P.; Capelli, S.; Fronza, G.; Meille, S. V.; Zanda, M.; Cavicchio, G.; Crucianelli, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3375.
183. Solladié, G.; Hutt, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 797.
184. Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863.
185. (a) Mitch, C. H.; Zimmerman, D. M.; Snoddy, J. D.; Reel, J. K.; Cantrell, B. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1660.
(b) Lee, J. H.; Kang, J. E.; Yang, M. S.; Kang, K. Y.; Park, K. H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10071.
186. (a) Markó, I. E.; Ates, A.; Gautier, A.; Leroy, B.; Plancher, J.-M.; Quesnel, Y.; Vanherck, J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3207.
(b) Ates, A.; Gautier, A.; Leroy, B.; Plancher, J.-M.; Quesnel, Y.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1799.
187. Marcantoni, E.; Nobili, F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4183.
188. Carrigan, M. D.; Sarapa, D.; Smith, R. C.; Wieland, L. C.; Mohan, R. S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1027.
189. Lipshutz, B. H.; Pollart, D.; Monforte, J.; Kotsuki, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 705.

Chapitre IV : Synthèse du fragment "Est" des Triénomycines

IV.1 : Stratégie de synthèse vers le fragment "Est" des Triénomycines

Comme nous l'avons déjà suggéré dans le *chapitre I*, le fragment "est" **132** sera dérivé de **134** qui devrait résulter du couplage peptidique entre l'aniline **362** et l'acide **136** (*Figure 162*).

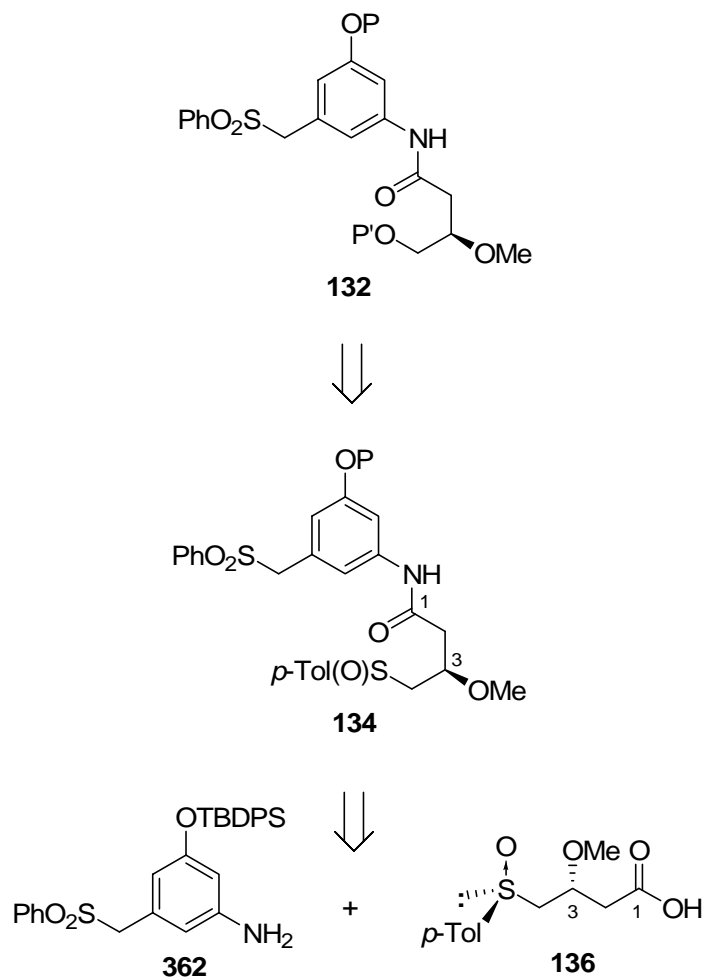


Figure 162 : Stratégie de synthèse vers le fragment "Est"

IV.2 : Synthèse de la partie aromatique des Triénomycines

IV.2.1 Schéma de synthèse

En ce qui concerne la partie aromatique **362** (P = TBDPS), nous avons choisi de reproduire la stratégie de *A. B. Smith III*²⁷, très efficace aussi bien au niveau du coût des réactifs de départ que des rendements qui sont pour la plupart excellents. Nous avons ainsi réalisé la synthèse de l'aniline **362** en sept étapes à partir de l'acide 3,5-dinitrobenzoïque **137**. Nous sommes ainsi passés par l'intermédiaire **363**, obtenu par substitution aromatique d'un groupement nitro et réduction de la fonction acide du composé **137**. La sulfone est introduite

en deux étapes pour conduire au composé **364**, qui après protection de la fonction phénol et réduction du second groupement nitro, conduit à l'aniline **362** (Figure 163).

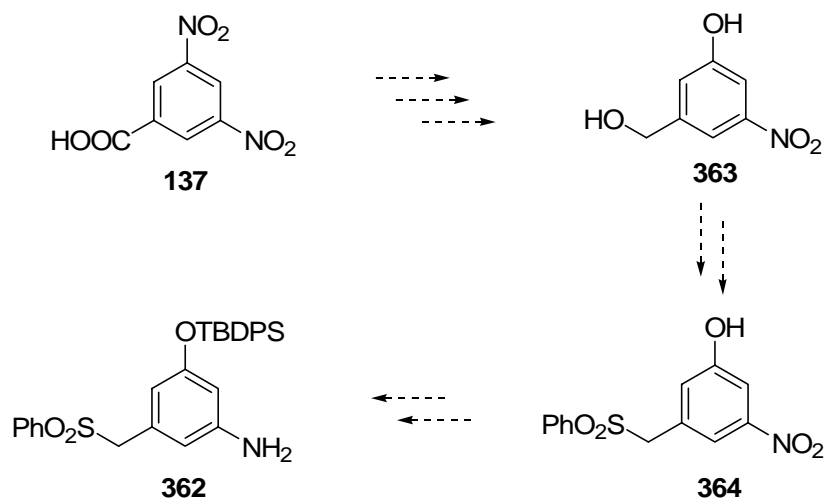


Figure 163 : Schéma de synthèse de l'aniline **362**

IV.2.2 Synthèse de la partie aromatique

IV.2.2.a Synthèse de l'anisole **365**

L'anisole **365** a été synthétisée par monosubstitution aromatique de l'un des deux groupements nitro de l'acide 3,5-dinitrobenzoïque **137**. Même si l'HMPA s'avère être un solvant de choix pour la substitution aromatique de groupements nitro,¹⁹⁰ son coût et sa toxicité sont très élevés pour réaliser des réactions en grandes quantités. L'acide 3,5-dinitrobenzoïque **137** a donc été traité par quatre équivalents de méthylate de lithium dans le DMSO à 80°C pour donner l'anisole **365** avec un rendement modeste de 61%. Notons que cette réaction est décrite dans l'HMPA avec un rendement quasi quantitatif de 98% (Figure 164).¹⁹¹

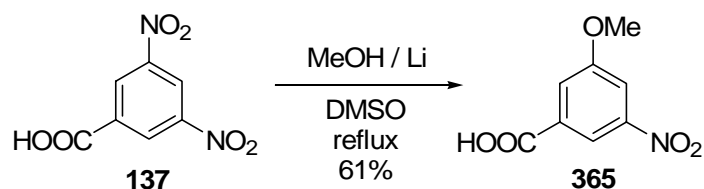


Figure 164 : Formation de l'acide 3-méthoxy-5-nitrobenzoïque **365**

¹⁹⁰ Kornblum, N.; Cheng, L.; Kerber, R. C.; Kestner, M. M.; Newton, B. N.; Pinnick, H. W.; Smith, R. G.; Wade, P. A. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1560.

¹⁹¹ Herlt, A. J.; Kibby, J. J.; Rickards, R. W. *Aust. J. Chem.* **1981**, *34*, 1319.

IV.2.2.b Synthèse de l'acide 3-hydroxy-5-nitrobenzoïque **366**

La déméthylation de l'anisole **365** a ensuite été effectuée par traitement avec de l'acide bromhydrique dans l'acide acétique pour obtenir de l'acide 3-hydroxy-5-nitrobenzoïque **366** avec un rendement de 75% (Figure 165).

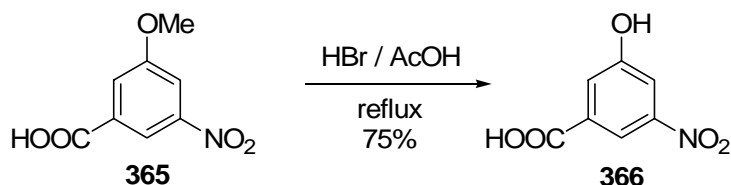


Figure 165 : Formation de l'acide 3-hydroxy-5-nitrobenzoïque **366**

Une autre méthode de préparation de l'acide 3-hydroxy-5-nitrobenzoïque **366** à partir de l'acide 3-méthoxy-5-nitrobenzoïque **365** a été décrite dans la littérature.¹⁹² Elle passe par l'acide 3-amino-5-nitrobenzoïque **367**¹⁹³, obtenu par une réduction sélective de l'un des deux groupements nitro avec un mélange $\text{NH}_4\text{OH} / \text{H}_2\text{S}$ avec un rendement de 80%. Une diazotation de l'amine suivie par une hydrolyse dans l'acide sulfurique au reflux conduit finalement à l'acide 3-hydroxy-5-nitrobenzoïque **366** avec un rendement variant de 42 à 70% selon l'équipe^{192a,b} (Figure 166).

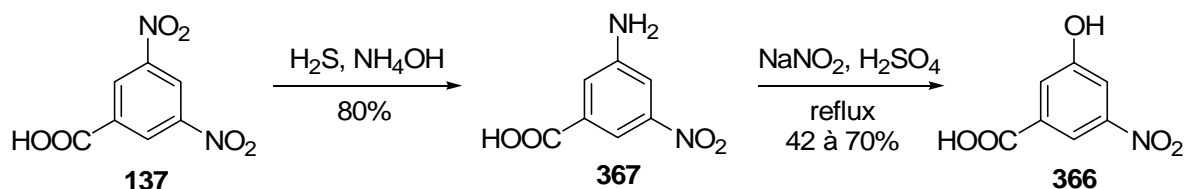


Figure 166 : Autre méthode de préparation de l'acide 3-hydroxy-5-nitrobenzoïque **366**

IV.2.2.c Synthèse de l'alcool benzylique **363**

L'acide benzoïque **366** a ensuite été réduit avec une solution molaire de borane dans le THF (5 éq.) pour donner l'alcool benzylique **363** correspondant avec un rendement de 70%, légèrement supérieur à la littérature (Figure 167).²⁷

¹⁹² (a) Abraham, D. J.; Gazze, D. M.; Kennedy, P. E.; Mokotoff, M. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1549.

(b) Epstein, E.; Meyer, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4059.

¹⁹³ Ayyangar, N. R.; Kalkote, U. R.; Lugade, A. G.; Nikrad, P. V.; Sharma, V. K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 3159.

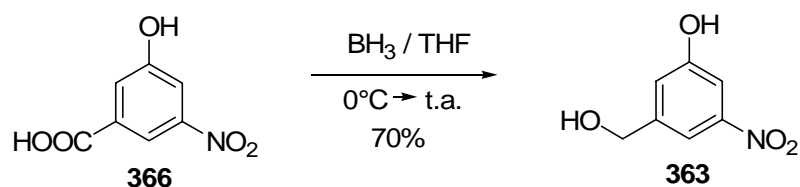


Figure 167 : Formation de l'alcool benzylique **363**

IV.2.2.d Synthèse du bromure benzylique **368**

L'alcool benzylique **363** a ensuite été mis en réaction avec du tétrabromure de carbone et de la triphénylphosphine dans le THF pour donner le bromure benzylique **368** avec un rendement de 85% conforme à la littérature (Figure 168).²⁷

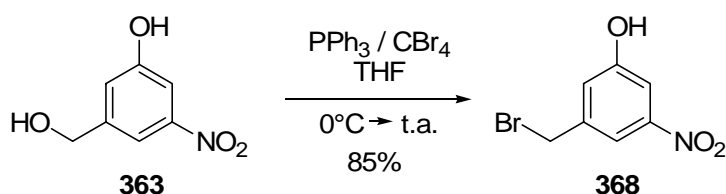


Figure 168 : Formation du bromure benzylique **368**

IV.2.2.e Synthèse de la sulfone **364**

La sulfone **364** a été obtenue par substitution nucléophile de l'atome de brome en traitant le bromure benzylique **368** par du benzènesulfinate de sodium dans le DMF à 60°C avec un rendement de 75% toujours conforme à la littérature (Figure 169).²⁷

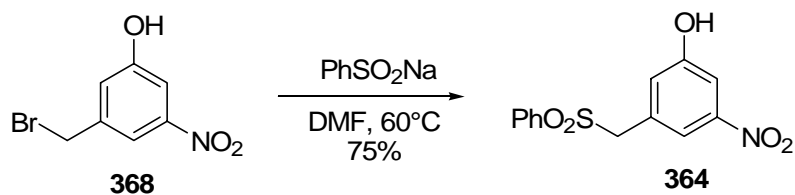


Figure 169 : Formation de la sulfone **364**

IV.2.2.f Synthèse de l'éther silylé **369**

La protection de la fonction phénol est effectuée dans le DMF anhydre par le traitement du 3-benzènesulfonylméthyl-5-nitrophénol **364** par le chlorure de *t*-butyldiphénylesilyl (1,2 éq.) en présence d'imidazole (2 éq.) pour donner, avec un excellent rendement de 92%, l'éther silylé **369** (Figure 170).²⁷

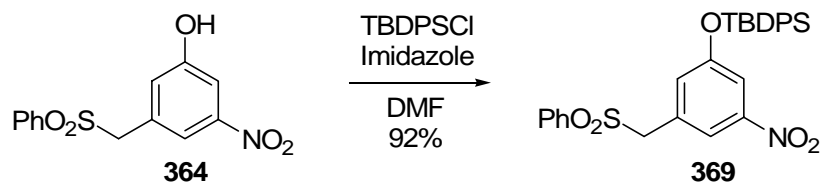


Figure 170 : Formation de l'éther silylé **369**

IV.2.2.g Synthèse de l'aniline **362**

L'aniline **362** a finalement été synthétisée par hydrogénolyse catalytique (H_2 , Pd/C, MeOH) du groupement nitro sur le composé **369** avec un rendement quasi quantitatif de 99% (Figure 171).²⁷

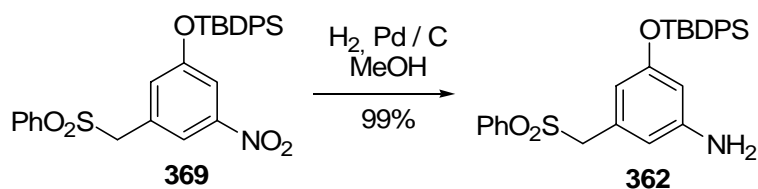


Figure 171 : Formation de l'aniline **362**

Conformément à la méthode de préparation décrite par *A. B. Smith III*²⁷, nous avons ainsi pu synthétiser l'aniline **362** en sept étapes avec un rendement global de 19%.

Nous allons à présent décrire notre méthode de préparation du fragment C1-C4 des triénomycines **3**.

IV.3 : Synthèse du fragment C1-C4 des Triénomycines

IV.3.1 Schéma rétrosynthétique

Nous envisageons de synthétiser l'acide **136** par condensation de l'acétoacétate de méthyle **138** sur le (+)-(*R*)-sulfinatate de menthyle **139** énantiomériquement pur, le centre asymétrique en C3 sur le composé **370** devant être obtenu par réduction diastéréosélective du β -céto sulfoxyde **371** (Figure 172). Notons que pour la synthèse du (+)-(*R*)-sulfinatate de menthyle **139**, nous avons utilisé l'énantiomère non naturel du menthol, le (+)-menthol (cf. Figure 83).

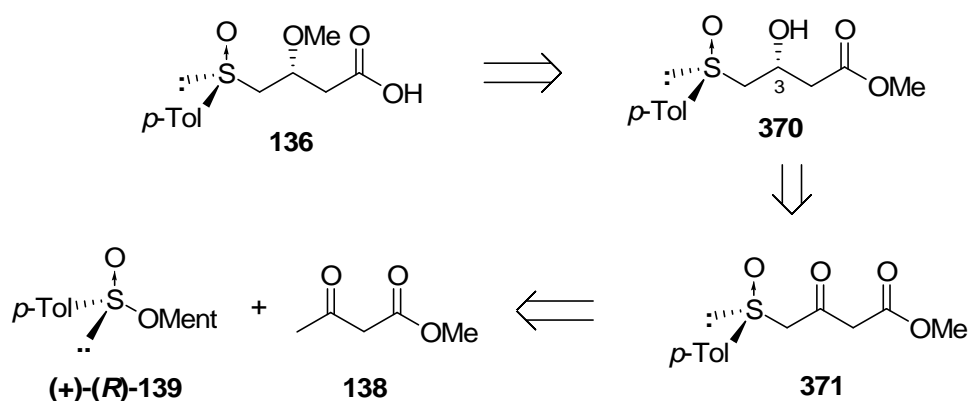


Figure 172 : Rétrosynthèse de l'acide **136**

IV.3.2 Synthèse du β -céto sulfoxyde **371**

Le β -céto sulfoxyde **371** a été obtenu par condensation du dianion lithié **372** de l'acétoacétate de méthyle **138** sur le (+)-(*R*)-*p*-toluènesulfinatate de menthyle **139** énantiomériquement pur avec un excellent rendement de 91% (Figure 173).

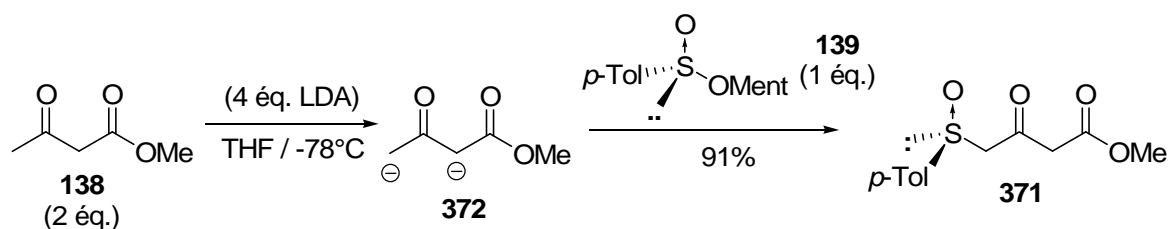


Figure 173 : Formation du β -céto sulfoxyde **371**

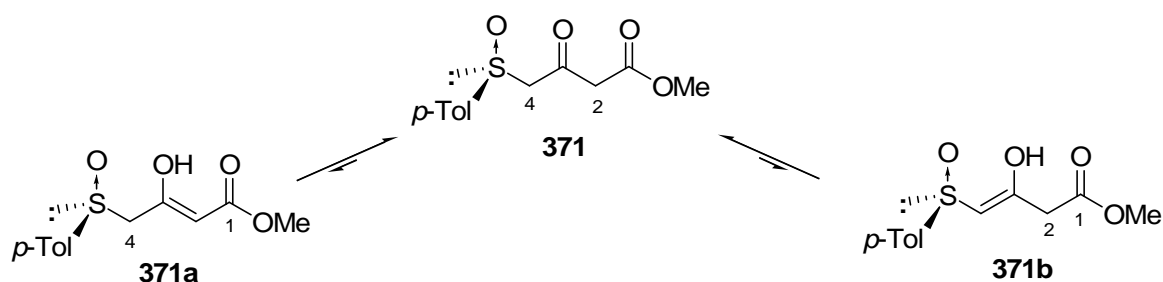
Le dianion lithié **372** est obtenu par réaction d'échange acido-basique par de la LDA des deux protons acides en α et en γ de la fonction ester de l'acétoacétate de méthyle **138**. Cette réaction nécessite l'utilisation de 2 équivalents du dianion lithié **372**, donc 4 équivalents de LDA, car le β -céto sulfoxyde obtenu **371** possède en α du sulfoxyde des atomes

d'hydrogène plus acides que ceux présents sur le dianion de départ. Avec un seul équivalent de dianion, le rendement en produit condensé ne pourrait donc pas dépasser les 50%.

D'autre part, nous pouvons observer au cours de cette réaction un sous-produit dans des proportions plus ou moins importantes. Il s'agit du produit de condensation de la diisopropylamine sur le (+)-(*R*)-*p*-toluènesulfinate de menthyle **139**, le (*N,N*-diisopropyl)-*p*-tolylsulfonamide. Un bon rendement ne peut donc être obtenu qu'en travaillant d'une façon très rigoureuse (conditions anhydres, *n*-BuLi fraîchement dosé¹⁹⁴, ...).

Alors qu'au niveau des β,δ -dicétosulfoxydes le carbonyle en position δ se trouve uniquement sous forme énolique, l'analyse de la structure de l'ester β -cétosulfoxyde (γ -(*p*-tolylsulfinyl)butyrique **371** en solution montre que ce produit se trouve majoritairement sous forme cétonique : environ 30% d'énol ont été détectés sur le spectre RMN ¹H dans du CDCl₃. Le spectre RMN ¹H de l'ester **371** présente en effet un singulet vers 5,1 ppm, correspondant au proton vinylique, et trois systèmes AB. Deux d'entre eux correspondent aux protons H2 et H4 de la forme cétonique. Le dernier correspond soit aux protons H4 de la forme énolique **371a**, soit aux protons H2 de la forme énolique **371b**.

En ce qui concerne le tautomère énolique de l'ester **371**, le spectre RMN ¹H peut correspondre à l'une des deux formes énoliques **371a** ou **371b** (Figure 174).



Une étude menée au laboratoire par des expériences NOESY dans du CDCl₃ a permis d'identifier **371a** comme étant la forme énolique observée. En effet, les diagrammes de corrélation ne montraient alors aucune interaction entre le proton vinylique et les protons aromatiques du groupement *p*-tolyle, alors qu'elle était observable entre les protons H4 et les protons aromatiques dans le tautomère cétonique. Par ailleurs, une corrélation était observée entre le proton vinylique et les protons méthyliques (Figure 175).

¹⁹⁴ Suffert, J. J. *Org. Chem.* **1989**, 54, 509.

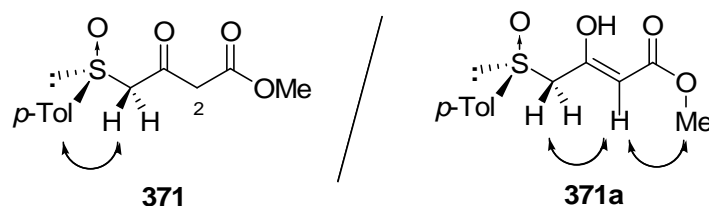
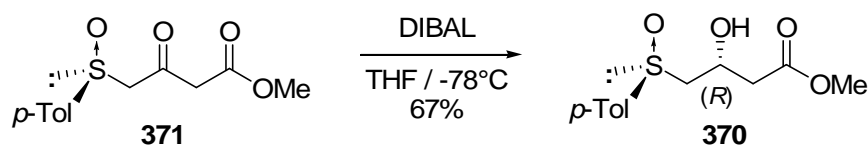


Figure 175 : Corrélations observées en NOESY

IV.3.3 Synthèse du β -hydroxysulfoxyde **370**

La réduction stéréosélective du β -cétosulfoxyde **371** a été réalisée en traitant ce composé par un léger excès de DIBAL (1,3 éq.) dans le THF à -78°C . Nous avons ainsi obtenu l'alcool **370** avec la configuration (*R*) désirée sur le nouveau centre stéréogène (e.d. $> 98\%$), déduite de précédents résultats du laboratoire¹⁹⁵, et un rendement correct de 67% (Figure 176). Un seul système AB d'ABX est observé sur le spectre RMN ^1H du brut de réaction.

Figure 176 : Formation du β -hydroxysulfoxyde **370**

IV.3.4 Synthèse du β -méthoxysulfoxyde **373**

La protection de la fonction hydroxy nouvellement créée sur le β -hydroxysulfoxyde **370** s'est avérée relativement difficile. En employant des conditions classiquement utilisées,¹⁹⁶ nous avons obtenu, en plus du β -méthoxysulfoxyde **373** attendu, le produit **374** résultant de l'élimination d'une molécule d'eau ou de MeOH. En traitant le β -hydroxysulfoxyde **370** par NaH / MeI dans le DMF à -20°C , seuls 30% du β -méthoxysulfoxyde **373** désiré ont été obtenus contre 32% du produit d'élimination **374** (Figure 177). La même méthylation utilisant des conditions de transfert de phase (Me_2SO_4 , NaOH, TBAI) n'a donné aucun résultat.¹⁹⁷

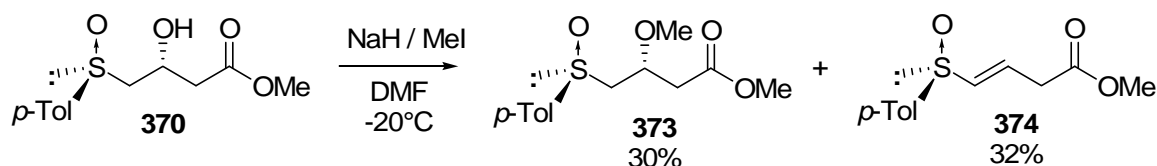


Figure 177 : Protection par un méthoxy

¹⁹⁵ Solladié, G.; Almario, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2477.

¹⁹⁶ Bravo, P.; Frigerio, M.; Resnati, G. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4216.

¹⁹⁷ (a) Alcuia, F.; Fernandez, I.; Trujillo, M.; Zorrilla, F. *Tetrahedron* **1989**, 45, 1491.

(b) Fernandez, I.; Llera, J. M.; Zorrilla, F.; Alcuia, F. *Tetrahedron* **1989**, 45, 2703.

(c) Merz, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1973**, 12, 846.

Nous avons alors suivi une méthode de méthylation décrite par *D. R. Williams*,¹⁹⁸ en traitant le β -hydroxysulfoxyde **370** par de l'iodure de méthyle (10 éq.) et du NaOH solide (10 éq.) en présence d'une trace d'eau dans le mélange de solvants DMSO / THF (2 / 1). Nous avons ainsi isolé le β -méthoxysulfoxyde **373** avec un rendement amélioré de 65% (*Figure 178*).

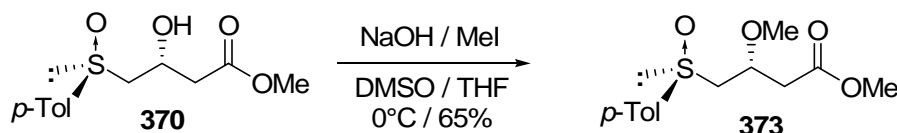


Figure 178 : Formation du β -méthoxysulfoxyde 373

IV.3.5 Synthèse de l'acide **136**

L'acide **136** a finalement été synthétisé par saponification du groupement ester du β -méthoxysulfoxyde **373** en le traitant par un excès de KOH (1,7 éq.) dans le méthanol avec un excellent rendement de 85% (*Figure 179*).¹⁹⁹

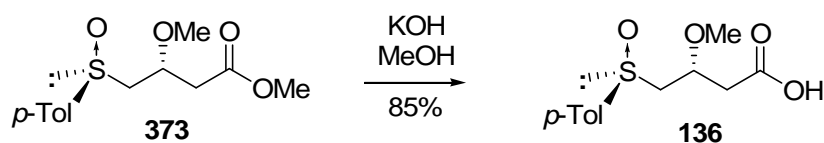


Figure 179 : Formation de l'acide 136

L'acide **136** a ainsi été synthétisé en quatre étapes à partir du (+)-(*R*)-*p*-toluènesulfinate de menthyle **139** avec un rendement global de 34%.

Après avoir synthétisé avec succès les deux fragments : l'aniline **362** et l'acide **136**, nous allons à présent nous pencher sur le couplage peptidique pour conduire au fragment "est" des triénomycines **3**.

¹⁹⁸ Williams, D. R.; Patnaik, S.; Clark, M. P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8463.

¹⁹⁹ Seebach, D.; Brändli, U.; Schnurrenberger, P.; Przybylski, M. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 155.

IV.3 : Couplage peptidique entre le fragment C1-C4 et la partie aromatique

Dans un premier temps, nous avons testé le couplage peptidique entre l'aniline **362** (1 éq.) et l'acide **136** (1,05 éq.) en utilisant uniquement le DCC (1,2 éq.) en tant qu'agent de couplage dans le CH₂Cl₂. Dans ces conditions nous n'avons malheureusement pas obtenu l'amide désiré **375** de manière pure. En plus du produit de couplage **375**, nous avons pu identifier le produit secondaire **376** difficilement séparable, que ce soit par recristallisation ou chromatographie sur colonne de silice (*Figure 180*).

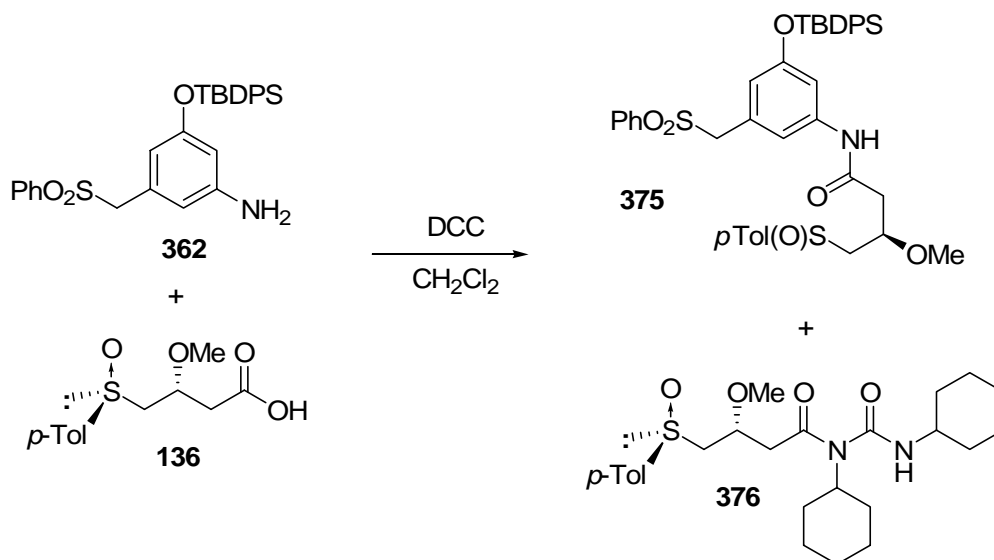


Figure 180 : Essai préliminaire de couplage peptidique

Le produit **376**, présentant des groupements cyclohexyls ainsi que des signaux caractéristiques de l'acide **136** sur les spectres RMN ¹H et ¹³C, résulte de l'attaque intramoléculaire de l'amidure intermédiaire **377** sur le groupement carbonyle activé par le DCC (*Figure 181*).²⁰⁰

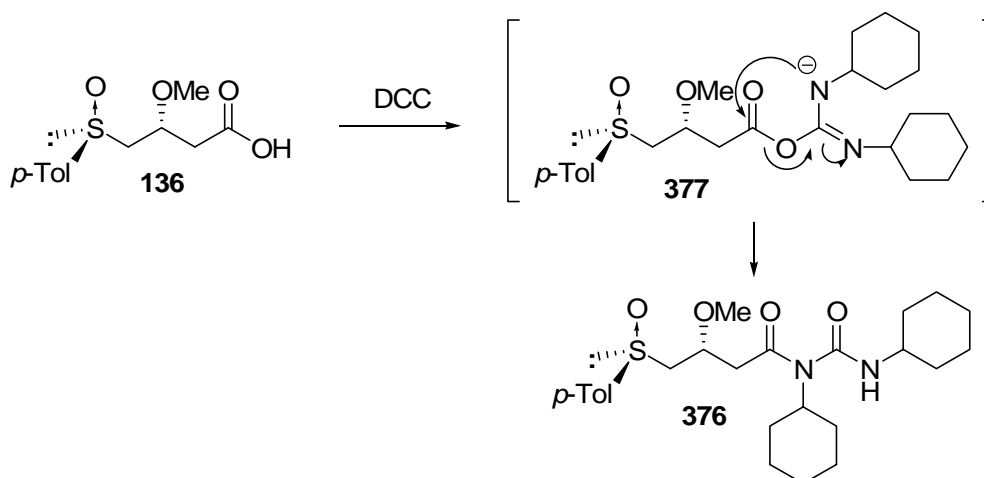


Figure 181 : Réaction secondaire lors du couplage peptidique

²⁰⁰ Kobayashi, Y.; Yoshida, S.; Nakayama, Y. *Euro. J. Org. Chem.* **2001**, 1873.

Cette réaction secondaire a pu être évitée en traitant le mélange réactionnel précédent (aniline **362** / acide **136** / DCC : 1 / 1,05 / 1,2) par une quantité catalytique de DMAP (0,2 éq.) et de PPTS (0,3 éq.).²⁰⁰ L'utilisation de PPTS permet en effet de reprotone l'amidure intermédiaire **376** et ainsi de conduire uniquement au produit de couplage **375** avec un excellent rendement de 80% (Figure 182).

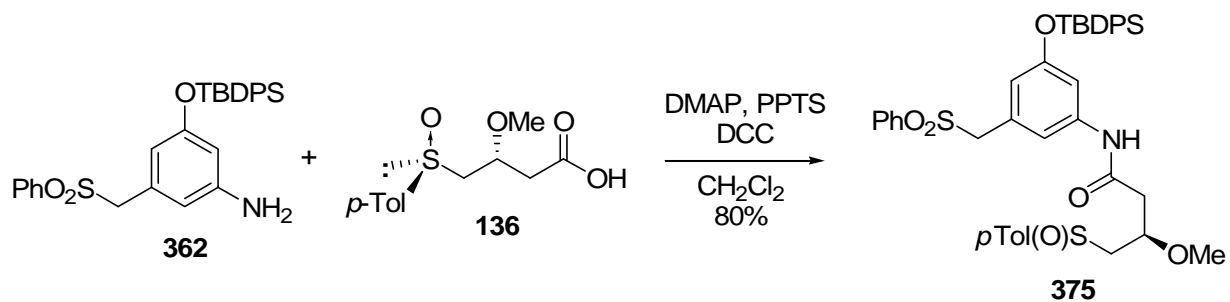


Figure 182 : Couplage peptidique entre l'aniline **362** et l'acide **136**

IV.4 : Schémas récapitulatifs

IV.4.1 Synthèse de l'aniline 362

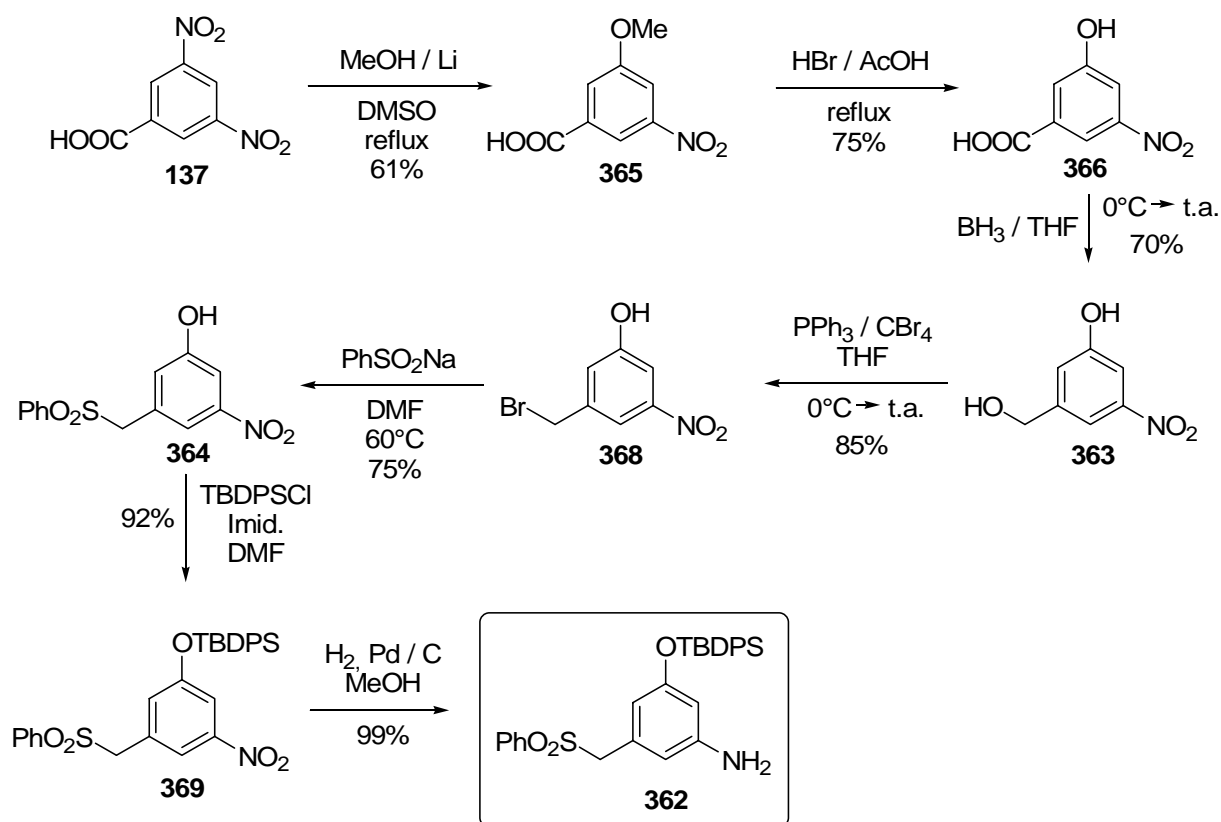


Figure 183 : Synthèse de l'aniline 362

IV.4.2 Synthèse de l'acide 136

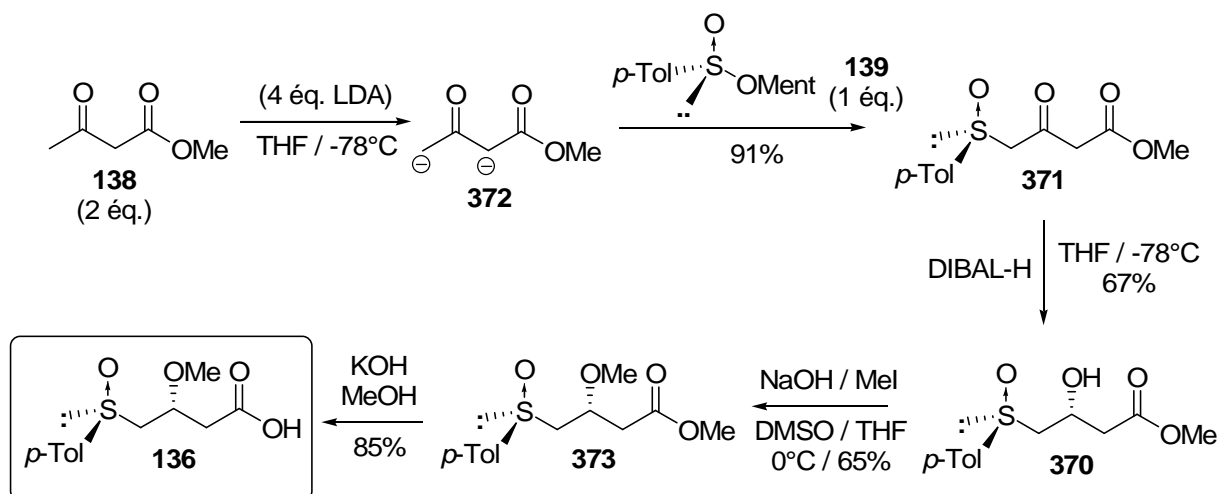
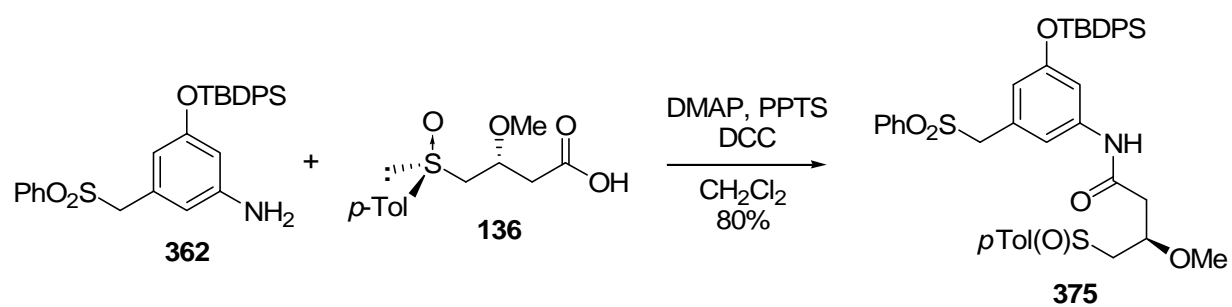


Figure 184 : Synthèse de l'acide 136

IV.4.3 Synthèse de l'amide **375**Figure 185 : Synthèse de l'amide **375**

Références bibliographiques

190. Kornblum, N.; Cheng, L.; Kerber, R. C.; Kestner, M. M.; Newton, B. N.; Pinnick, H. W.; Smith, R. G.; Wade, P. A. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1560.
191. Herlt, A. J.; Kibby, J. J.; Rickards, R. W. *Aust. J. Chem.* **1981**, *34*, 1319.
192. (a) Abraham, D. J.; Gazze, D. M.; Kennedy, P. E.; Mokotoff, M. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1549.
(b) Epstein, E.; Meyer, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4059.
193. Ayyangar, N. R.; Kalkote, U. R.; Lugade, A. G.; Nikrad, P. V.; Sharma, V. K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 3159.
194. Suffert, J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 509.
195. Solladié, G.; Almario, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2477.
196. Bravo, P.; Frigerio, M.; Resnati, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4216.
197. (a) Alcudia, F.; Fernandez, I.; Trujillo, M.; Zorrilla, F. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1491.
(b) Fernandez, I.; Llera, J. M.; Zorrilla, F.; Alcudia, F. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2703.
(c) Merz, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1973**, *12*, 846.
198. Williams, D. R.; Patnaik, S.; Clark, M. P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8463.
199. Seebach, D.; Brändli, U.; Schnurrenberger, P.; Przybylski, M. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 155.
200. Kobayashi, Y.; Yoshida, S.; Nakayama, Y. *Euro. J. Org. Chem.* **2001**, 1873.

Conclusion générale

Nous avons comme objectif de développer une nouvelle approche vers la synthèse totale des triénomycines et plus particulièrement vers les fragments "ouest" et "est" comportant les centres stéréogènes de ces macrolactames.

Dans ce cadre, nous avons réalisé une approche à la synthèse du fragment "ouest" des triénomycines, centrée autour de la synthèse de la stéréotriade du C11-C12-C13 et basée sur l'utilisation d'une réaction de type Reformatsky asymétrique. Nous avons également développé une méthode rapide d'accès au fragment "est" de ces mêmes molécules basée sur un couplage peptidique.

La méthodologie mise au point pour la synthèse du fragment "ouest" constitue une nouvelle voie d'accès à des motifs 2-méthyl-1,3-diols *syn* ou *anti*. Elle combine deux procédés très efficaces :

- une réaction de type Reformatsky asymétrique entre un γ -bromo- β -céto sulfoxyde chiral et un aldéhyde en présence d'iodure de samarium dans le THF à basse température. Cette réaction s'est avérée hautement diastéréosélective lors de l'utilisation d'aldéhydes aliphatiques linéaires.
- une réduction stéréocontrôlée du β -céto sulfoxyde résultant de la réaction de Reformatsky par le DIBAL ou le mélange DIBAL / Yb(OTf)₃.

Le succès de cette stratégie nous a permis de mettre en place les trois centres asymétriques de la stéréotriade C11-C13 des triénomycines *via* l'utilisation d'un sulfoxyde chiral comme unique source de chiralité.

Par l'emploi d'aldéhydes fonctionnalisés (α,β -insaturés, α -hydroxylés protégés ou dérivés de glyoxals), nous voulions introduire *a fortiori* la fonctionnalisation présente en C14 sur les triénomycines : l'alcène *Z* trisubstitué. Cependant seul certains aldéhydes dérivés de glyoxals nous ont donné des diastéréosélectivités et des rendements chimiques satisfaisants pour une utilisation en synthèse totale.

La synthèse du fragment "ouest" a ensuite nécessité une stratégie adaptée à l'aldéhyde employé (le 2-méthyl-[1,3]dioxolane-2-carbaldéhyde **310**), ainsi qu'une mise au point fine de la nature des groupements protecteurs et de l'ordre des transformations effectuées. Les travaux concernant l'accès au fragment C9-C16 protégé des triénomycines sont en cours au laboratoire et permettront de coupler prochainement les deux fragments synthétisés.

Le dernier centre asymétrique a également été introduit par une réduction stéréocontrôlée d'un β -céto sulfoxyde. Le fragment C1-C4 a ainsi pu être obtenu en quatre étapes moyennant de bons rendements. Par son couplage avec l'aniline décrite par *A. B. Smith III* dans sa synthèse totale des triénomycines A et F, nous avons pu obtenir le squelette carboné protégé du fragment "est".

L'utilisation d'aldéhydes très diversifiés lors de la réaction de Reformatsky développée, en particulier les aldéhydes dérivés de glyoxals, nous a permis de développer parallèlement une nouvelle méthode d'accès à des tétrahydrofuranes tétrasubstitués énantio purs. Nous avons ainsi adapté nos équivalents d'hydroxycétones-1,4 à une méthode de cyclisation réductrice intramoléculaire précédemment développée au laboratoire en employant le système TMSOTf / Et₃SiH.

Partie expérimentale : Indications générales

RMN

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire ont été enregistrés à l'aide d'appareils BRUKER AC-200L (^1H 200 MHz), Bruker Avance 300 (^1H 300 MHz, ^{13}C 75 MHz) et Bruker Avance 400 (^1H 400 MHz, ^{13}C 100 MHz). En RMN ^1H , les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au pic résiduel du solvant deutéré pris comme référence interne : le chloroforme à 7,26 ppm ou l'acétone deutérée à 2,05 ppm. En RMN ^{13}C , les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, le solvant deutéré est pris comme référence interne : le chloroforme à 77,0 ppm ou l'acétone deutérée à 29,8 ppm.

Les constantes de couplage (J) et de non-équivalence ($\Delta\nu$) sont exprimées en Hertz. Les abréviations s, d, t, q, q^t, sept et m désignent la multiplicité des signaux, soit respectivement, singulet, doublet, triplet, quadruplet, quintuplet, septuplet et multiplet.

IR

Les spectres Infra-Rouge ont été effectués sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer Spectrum One muni d'un dispositif ATR (Attenuated Transmitted Reflectance).

Pouvoirs rotatoires

Les pouvoirs rotatoires $[\alpha]_D^{20}$ ont été mesurés à température ambiante (20°C) pour la raie D du spectre d'émission du sodium ($\lambda = 589 \text{ nm}$) sur un polarimètre PERKIN-ELMER 241 MC, équipé d'une lampe à onde continue, dans une cuve en verre de 10 cm de longueur. La concentration (exprimée en g/100ml) et le solvant utilisé sont précisés.

Rayons-X

Les données ont été collectées par un diffractomètre Kappa CCD équipé d'un dispositif Oxford Cryosystem liquid N₂, et utilisant des radiations graphite monochromatique Mo-K $\alpha = 0,71073 \text{ \AA}$.

Les données de diffraction ont été corrigées pour l'absorption et analysées en utilisant le OpenMolen package.

Microanalyses

Les microanalyses ont été réalisées au Service Central de Microanalyse du CNRS à l'Institut de Chimie de Strasbourg ou à l'institut Charles Sadron de Strasbourg.

Points de fusion

Les points de fusion (P_f) ont été mesurés sur un microscope à platine chauffante REICHERT, sans correction de température.

Chromatographie

Sauf indication contraire, les chromatographies sur colonne ont été effectuées en utilisant la technique de chromatographie éclair de *W. C. Still*.²⁰¹ Du gel de silice MERCK Si 60 (40-63 μm) a été utilisé comme phase stationnaire.

Dans certains cas, du gel de silice démétallé²⁰² a été utilisé. Dans une bassine en matière plastique, 1 kg de gel de silice est traité par une solution de HCl à 10% et remué avec une tige de verre pendant 30 minutes. Le gel de silice est décanté et le surnageant retiré. Le gel de silice est ensuite lavé à l'eau distillée, décanté et le surnageant enlevé. Cette dernière opération est répétée jusqu'à ce que le pH de l'eau reste neutre. Le gel de silice est à nouveau décanté, puis étalé sur du papier filtre et séché à l'air libre pendant une semaine.

Le déroulement des réactions a été suivi par chromatographie sur couche mince (C.C.M.) à l'aide de plaques Kieselgel 60F₂₅₄ (MERCK). Les révélations sont faites, en fonction de la nature des réactifs, avec une lampe UV ou une des solutions suivantes :

- ✓ Solution d'acide phosphomolybdique : 25 g d'acide phosphomolybdique + 10 g de sulfate de cérium(IV) tétrahydrate + 60 ml d'acide sulfurique + 940 ml d'eau (ou 20 ml de solution commerciale et 60 ml d'éthanol).
- ✓ Mostain : 20 g de molybdate d'ammonium tétrahydraté + 0,2 g de sulfate de cérium + 400 ml d'acide sulfurique à 10%.

Solvants et réactifs utilisés

Les solvants et réactifs anhydres sont distillés sous argon avant leur utilisation :

- l'éther diéthylique et le THF sur sodium en présence de benzophénone,
- le CH_2Cl_2 est distillé sur P_2O_5 ,
- l'acétone, le benzène et le diméthylformamide sont séchés sur tamis moléculaire 4 Å,
- la diisopropylamine et la triéthylamine sur KOH,
- le DMSO sur CaH_2 .

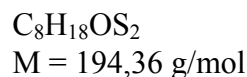
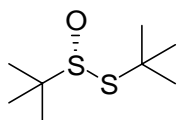
Le *n*-butyllithium en solution dans l'hexane (1,6 M ou 2,5 M) est dosé avant chaque utilisation par la méthode décrite par *J. Suffert*.¹⁹⁰

²⁰¹ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923. « Rapid chromatographic technique for preparative separation with moderate resolution ».

²⁰² Hubbard, J. S.; Harris, T. M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2566.

Partie expérimentale : Chapitre II

(+)-(R)-*t*-butyl-*t*-butanethiosulfinate **227**



Dans un erlenmeyer contenant un petit barreau magnétique sont introduits le VO(acac)₂ (333 mg ; 1,26 mmol ; 0,01 éq.), le ligand **228** (460 mg ; 1,38 mmol ; 0,011 éq.) et le chloroforme (55 ml). La solution bleu-vert est agitée 10 minutes avec d'ajouter le *t*-butyldisulfure **226** (25 ml ; 125,5 mmol ; 1 éq.). L'erlenmeyer est alors placé dans un bain d'eau à 20°C, couvert par une plaque de verre et l'agitation réglée de manière à ne pas perturber la future interface entre les phases aqueuse et organique (≈ 150 tours/min.) Une solution d'H₂O₂ à 30% (14,7 ml ; 144,3 mmol ; 1,15 éq.) est ajoutée lentement en un long filet coulant le long de la paroi interne de l'erlenmeyer. L'agitation est maintenue ainsi pendant 3 jours. La réaction est hydrolysée par addition d'une solution saturée de NaCl (30 ml). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (2×30 ml). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut de réaction est successivement purifié par chromatographie sur colonne de silice (hexane / AcOEt : 3 / 1), par distillation au four à boules puis recristallisé 5 fois dans l'hexane à -20°C.

Rendement : 20% (4,88 g ; 25,11 mmol)

Cristaux transparents - P_f = 29-32°C {litt.⁹⁸: P_f = 30-32°C}

R_f = 0,3 (hexane / AcOEt : 3 / 1)

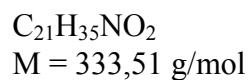
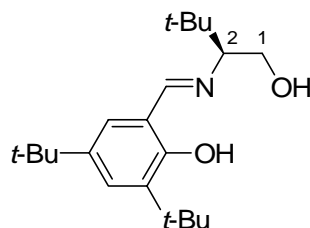
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +150$ (c = 0,55 ; CH₂Cl₂) {litt.⁹⁸: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +150,0$ (c = 0,55 ; CH₂Cl₂)}

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
1,56	s, 9H	S(O)- <i>t</i> Bu
1,38	s, 9H	S- <i>t</i> Bu

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	carbones assignés
59,3	C(CH ₃) ₃ -S(O)
48,5	C(CH ₃) ₃ -S
32,2	C(CH ₃) ₃ -S(O)
24,1	C(CH ₃) ₃ -S

(-)-2(S)-2-(N-3,5-di-*t*-butylsalicylidène)-amino-3,3-diméthyl-1-butanol 228

Un mélange de (*S*)-*t*-leucinol **230** (200 mg ; 1,71 mmol ; 1 éq.), de 3,5-di-*t*-butyl-2-hydroxybenzaldéhyde **229** (401 mg ; 1,71 mmol ; 1 éq.) et de Na₂SO₄ anhydre (1,336 g ; 9,41 mmol ; 5,5 éq.) dans le méthanol (10 ml) est agité pendant 2 heures à température ambiante. La solution jaune est filtrée sur célite® et concentrée sous pression réduite.

Rendement : 100% (570 mg ; 1,71 mmol)

Solide jaune - P_f = 57°C

R_f = 0,55 (hexane / AcOEt : 1 / 1)

[α]_D²⁰ = -44,8 (c = 0,5 ; CHCl₃)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

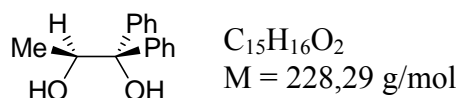
<i>δ</i> (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
8,37	s, 1H	C ^{Ar} OH
7,41	d, 1H, J = 2,4 Hz	H ^{Ar}
7,14	d, 1H, J = 2,4 Hz	H ^{Ar}
3,85	AB d'ABX, 2H, J _{AB} = 11,0 Hz, J _{AX} = 3,2 Hz, J _{BX} = 9,4 Hz Δv = 45,0 Hz	CH ₂ OH
2,93	dd, X d'ABX, 1H, J = 9,4 et 3,2 Hz	CHCH ₂ OH
1,45 et 1,32	2 s, 18H	Ar- <i>t</i> Bu (×2)
0,98	s, 9H	C ² (H)- <i>t</i> Bu

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

<i>δ</i> (ppm)	carbones assignés
167,1	C=N
158,2	C ^{Ar} -OH
140,2 et 136,8	C ^{Ar} - <i>t</i> Bu
127,1 et 126,2	CH ^{Ar}
117,7	C ^{Ar} -C=N
81,4	CH- <i>t</i> Bu
62,5	CH ₂ OH
35,1 ; 34,1 et 33,2	C(CH ₃) ₃
31,5 ; 29,4 et 27,1	C(CH ₃) ₃

IR

ν (cm⁻¹) : 3375 (O-H liés) ; 2954-2870 (C-H) ; 1629 (C=N) ; 1469 ; 1440 ; 1362 ; 1273 ; 1251 ; 1172 ; 1045 ; 1019.

(-)-2(S)-1,1-diphényl-1,2-dihydroxypropane 233

Une solution de bromobenzène (89,6 ml ; 850 mmol ; 3,4 éq.) dans l'éther anhydre (600 ml) est ajoutée sous argon en 4 heures sur des tournures de magnésium (19,4 g ; 800 mmol ; 3,2 éq.) recouvertes par 50 ml d'éther anhydre. Une fois l'addition terminée, le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 30 minutes puis refroidi à 0°C. Une solution de (-)-(S)-lactate d'éthyle (28,3 ml ; 250 mmol ; 1 éq.) dans 350 ml d'éther anhydre est alors additionnée au goutte à goutte en 3 heures sur le bromure de phénylmagnésium. Le mélange réactionnel est agité pendant la nuit à température ambiante puis hydrolysé avec 400 ml d'une solution saturée en NH₄Cl. De l'acide sulfurique 10% est ajouté jusqu'à dissolution des sels de magnésium. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (2×150 ml). Les phases étherées réunies sont lavées avec une solution saturée en NaCl (200 ml), séchées sur MgSO₄ et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est ensuite dissout à chaud dans un minimum de CH₂Cl₂ (environ 50 ml). De l'hexane (10 ml) est ajouté afin de recristalliser le diol **233** au congélateur.

Rendement : 75% (42,8 g ; 187,5 mmol)

Solide blanc - P_f = 93°C {litt.^{100c}: P_f = 91-93°C}

R_f = 0,3 (hexane / AcOEt : 2 / 1)

[α]_D²⁰ = -101 (c = 1 ; MeOH) {litt.^{100c}: [α]_D²⁰ = -101 (c = 1 ; MeOH)}

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

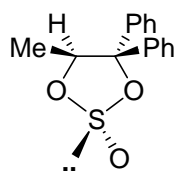
<i>δ</i> (ppm)	<i>multiplicité, nombre de protons</i>	<i>protons assignés</i>
7,64-7,14	m, 10H	H ^{Ar}
4,84	qd, 1H, J = 6,3 Hz et 3,6 Hz	CH
2,97	s, 1H	C(Ph) ₂ OH
1,83	d, 1H, J = 3,6 Hz	CHOH
1,11	d, 3H, J = 6,3 Hz	CH ₃

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

<i>δ</i> (ppm)	<i>carbones assignés</i>
145,6 et 144,0	C ^{Ar}
128,6 ; 128,2 ; 126,3 ; 125,6	CH ^{Ar} <i>ortho</i> et <i>méta</i>
127,2 et 126,8	CH ^{Ar} <i>para</i>
79,9	C((C ₆ H ₅) ₂)
71,6	CHOH
16,7	CH ₃

IR

ν (cm⁻¹) : 3568 et 3505 (O-H liés) ; 3060-2923 (=C-H et -C-H) ; 1446 ; 1265 ; 1167 ; 1062 ; 1011 ; 880 ; 769 ; 750 ; 725 ; 711 ; 698 ; 658.

(-)-[2*R*,5*S*]-*trans*-4,4-diphényl-5-méthyl-1,3,2-dioxathiolane-2-oxyde 232C₁₅H₁₄O₃S

M = 274,34 g/mol

Une solution de chlorure de thionyle (12,2 ml ; 164,3 mmol ; 1,5 éq.) dans le CH₂Cl₂ (50 ml) est rapidement ajoutée sous argon sur une solution de 2(*S*)-1,1-diphényl-1,2-dihydroxypropane **233** (25,0 g ; 109,5 mmol ; 1 éq.) dissout dans 150 ml de CH₂Cl₂, et préalablement refroidie à -50°C. Le mélange est agité pendant 15 minutes à -50°C puis une solution de triéthylamine (38,3 ml ; 273,8 mmol ; 2,5 éq.) dans 300 ml de CH₂Cl₂ est additionnée au goutte à goutte à -50°C en 3 heures. L'agitation est maintenue pendant 1 heure à cette température puis le mélange réactionnel est hydrolysé avec 100 ml d'eau distillée. Après séparation des phases, la phase aqueuse est encore réextraite avec du CH₂Cl₂ (2×100 ml). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est ensuite recristallisé dans 100 ml d'un mélange cyclohexane / hexane (1 / 1).

Rendement : 65% (19,5 g ; 71,2 mmol)

Solide blanc - P_f = 110°C {litt.^{100c}: P_f = 109-111°C}R_f = 0,6 (hexane / AcOEt : 2 / 1)[α]_D²⁰ = -246 (c = 1 ; CHCl₃) {litt.^{100c}: [α]_D²⁰ = -246 (c = 1 ; CHCl₃)}**RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)**

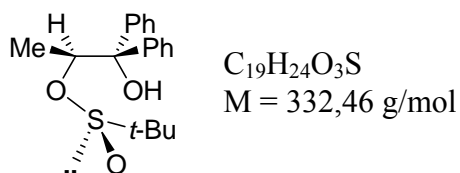
<i>δ</i> (ppm)	<i>multiplicité, nombre de protons</i>	<i>protons assignés</i>
7,45-7,02	m, 10H	H ^{Ar}
5,72	q, 1H, J = 6,4 Hz	CH
1,30	d, 3H, J = 6,4 Hz	CH ₃

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

<i>δ</i> (ppm)	<i>carbones assignés</i>
140,4 et 138,3	C ^{Ar}
128,7 ; 128,6 ; 128,4 ; 128,1 ; 127,5 ; 126,8	CH ^{Ar}
95,9	C(Ph) ₂
80,5	CH
16,6	CH ₃

IR

ν (cm⁻¹) : 3062-2925 (=C-H et -C-H) ; 1195 (S=O) ; 938 ; 895 ; 860 ; 790 (S-O) ; 770 ; 720 ; 698.

(-)-[2*S*,(*S*)*R*]-1,1-diphényl-1,2-dihydroxypropyl-2-*O*-*t*-butylsulfinate 235

Une solution de chlorure de *t*-butylmagnésium (80,7 ml ; 121,1 mmol ; 1,1 éq.) dans le THF (1,5 M) est additionnée au goutte à goutte sur une solution de (-)-[2*R*,5*S*]-*trans*-4,4-diphényl-5-méthyl-1,3,2-dioxathiolane-2-oxyde **232** (30,2 g ; 110,1 mmol ; 1 éq.) dans le THF (200 ml) refroidie à -78°C. L'agitation est maintenue à -78°C pendant 4 heures supplémentaires. Le mélange réactionnel est hydrolysé avec 100 ml d'eau distillée. La phase aqueuse est extraite à l'éther (2×50 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau distillée (2×50 ml), séchées sur MgSO₄ et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est ensuite recristallisé dans 205 ml de cyclohexane.

Rendement : 70% (25,6 g ; 77,1 mmol)

Solide blanc - P_f = 136°C {litt.^{100c}: P_f = 135-137°C}

R_f = 0,3 (hexane / AcOEt : 4 / 1)

[α]_D²⁰ = -120 (c = 0,9 ; CHCl₃) {litt.^{100c}: [α]_D²⁰ = -120 (c = 0,9 ; CHCl₃)}

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

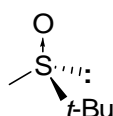
<i>δ</i> (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
7,65-7,15	m, 10H	CH ^{Ar}
5,40	q, 1H, J = 6,4 Hz	CH
3,10	s, 1H	OH
1,37	d, 3H, J = 6,4 Hz	CH ₃
0,90	s, 9H	<i>t</i> Bu

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

<i>δ</i> (ppm)	carbones assignés
144,2 et 143,2	C ^{Ar}
128,3 ; 128,2 ; 127,0 (×2) ;	CH ^{Ar}
126,1 ; 125,6	
82,4	CHCH ₃
79,7	C(Ph) ₂
57,8	C(CH ₃) ₃
21,5	C(CH ₃) ₃
16,3	CHCH ₃

IR

ν (cm⁻¹) : 3394 (O-H liés) ; 3060-2920 (=C-H et -C-H) ; 1089 (S=O) ; 1052 ; 882 (S-O) ; 775 ; 762 ; 702.

(-)-(R)-*t*-butylméthylsulfoxyde 225

$C_5H_{12}OS$
 $M = 120,22 \text{ g/mol}$

Une solution de (-)-[2*S*,(*S*)*S*]-1,1-diphényl-1,2-dihydroxypropyl-2-*O-t*-butylsulfinat **235** (11,2 g ; 33,6 mmol ; 1 éq.) dans le THF (175 ml) est additionnée au goutte à goutte à température ambiante sur une solution de bromure de méthylmagnésium (26,8 ml ; 80,6 mmol ; 2,5 éq. ; 3 M dans Et_2O). A la fin de l'addition, le mélange réactionnel est agité pendant une heure à température ambiante. La réaction est hydrolysée par addition de quelques gouttes d'une solution saturée de NH_4Cl et par 50 ml d'eau distillée. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (12×50 ml). Les phases organiques réunies sont séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (AcOEt / MeOH : 97 / 3).

Rendement : 76% (3,07 g ; 25,54 mmol)

Liquide incolore

$R_f = 0,25$ (AcOEt / *i*PrOH : 7 / 3)

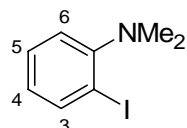
$[\alpha]_D^{20} = -8,1$ ($c = 1$; $CHCl_3$)

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
2,36	s, 3H	CH_3
1,24	s, 9H	<i>t</i> Bu

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm)	carbones assignés
52,6	$C(CH_3)_3$
31,6	$S(O)CH_3$
22,5	$C(CH_3)_3$

2-iodo-*N,N*-diméthylaniline 237

$C_8H_{10}NI$
 $M = 247,08 \text{ g/mol}$

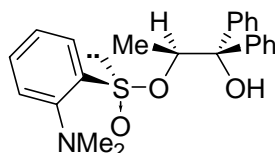
De l'iodométhane (7,36 ml ; 117,05 mmol ; 5 éq.) et du K_2CO_3 (8,09 g ; 58,53 mmol ; 2,5 éq.) sont ajoutés à une solution de 2-iodoaniline (5,23 g ; 23,41 mmol ; 1 éq.) dans l'acétonitrile (50 ml). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 15 heures, puis hydrolysé à température ambiante avec de l'eau distillée (30 ml). Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3×40 ml). Les phases organiques réunies sont séchées sur $MgSO_4$ et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (hexane / AcOEt : 95 / 5).

Rendement : 91% (5,25 g ; 21,25 mmol)

Huile orangée

 $R_f = 0,55$ (hexane / AcOEt : 95 / 5)**RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3)**

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
7,84	dd, 1H, $J = 7,8$ Hz et 1,5 Hz	CH^3
7,31	ddd, 1H, $J = 8,0$; 7,3 et 1,5 Hz	CH^5
7,09	dd, 1H, $J = 8,0$ Hz et 1,6 Hz	CH^6
6,77	ddd, 1H, $J = 7,8$; 7,3 et 1,6 Hz	CH^4
2,76	s, 6H	NMe_2

(-)-[2*S*,(S)*S*]-1,1-diphényl-1,2-dihydroxypropyl-2-*O*-[2,(*N,N*-diméthylamino)-phényl] sulfinate **238**

$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$
 $M = 395,51$ g/mol

Du *n*-BuLi (1,6 M dans l'hexane; 2,6 mL; 4,16 mmol; 1,2 éq.) est ajouté à une solution de *o*-*N,N*-diméthyl-iodoaniline **237** (1,03 g ; 4,16 mmol ; 1,2 éq.) dans le diéthyl éther (70 mL) à -78°C . La solution est agitée 30 minutes à -78°C puis canulée lentement à une solution du (-)-[2*R*,5*S*]-*trans*-4,4-diphényl-5-méthyl-1,3,2-dioxathiolane-2-oxyde **232** (0,95 g ; 3,46 mmol ; 1 éq.) dissout dans un mélange $\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$ 13/1 (30 mL). Après 4 heures d'agitation à -78°C , le milieu réactionnel est réchauffé jusqu'à 0°C pendant 2 heures. La réaction est hydrolysée par H_2O à 0°C puis les phases sont séparées et la phase aqueuse extraite par Et_2O . Les phases organiques sont ensuite séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées. Le brut de réaction est purifié par chromatographie sur colonne de silice (hexane / AcOEt : 4 / 1).

Rendement : 61% (835 mg ; 2,11 mmol)

e.e. > 99% après purification par chromatographie (5 / 4 avant chromatographie).

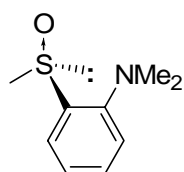
Solide blanc

 $R_f = 0,4$ (hexane / AcOEt : 2 / 1) $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -130,2$ ($c = 1$; CHCl_3) {litt.¹⁰¹ : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -141,8$ ($c = 1$; CHCl_3)}**RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3)**

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
7,95	dd, 2H, $J = 1,6$ Hz	H^{Ar}
7,53-7,08	m, 12H	H^{Ar}
5,15	q, 1H, $J = 5,9$ Hz	CHCH_3
2,50	s, 6H	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$
1,46	d, 3H, $J = 5,9$ Hz	CHCH_3

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	carbones assignés
151,9 ; 144,6 ; 143,2 ; 140,0	C^{Ar}
133,1 ; 127,9 ; 127,8 ; 127,7 ; 127,3 ; 127,2 ; 126,8 ; 124,6 ; 124,5 ; 119,9	CH^{Ar}
83,6	CHCH_3
80,6	$\text{C}(\text{Ph})_2$
45,5	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$
18,6	CHCH_3

(+)-(R)-o-N,N-diméthylaminophénylméthylsulfoxyde 236

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NOS}$
 $M = 183,27 \text{ g/mol}$

Une solution de bromure de méthylmagnésium (3,1 ml ; 9,2 mmol ; 2,3 éq. ; 3 M dans Et_2O) est additionnée au goutte à goutte à température ambiante sur une solution du (-)-[2*S*,(*S*)*S*]-1,1-diphényl-1,2-dihydroxypropyl-2-*O*-[2,(*N,N*-diméthylamino)-phényl] sulfinate **238** (1,58 g ; 4,0 mmol ; 1 éq.) dans le THF (80 ml). Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant trois heures à température ambiante. La réaction est hydrolysée par addition d'une solution saturée en NH_4Cl (35 ml) et par 20 ml d'eau distillée. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (3×50 ml). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (AcOEt / hexane : 4 / 1).

Rendement : 87% (640 mg ; 3,5 mmol)

e.e. > 99%

Solide jaune pâle

$R_f = 0,19$ (AcOEt / hexane : 4 / 1)

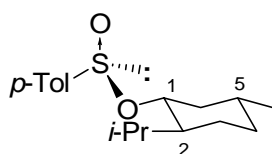
$[\alpha]_D^{20} = +230,1$ (c = 1,1 ; CHCl_3)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
7,90	dd, 1H, J = 7,7 et 1,8 Hz	H^{Ar}
7,44	dt, 1H, J = 7,8 et 1,8 Hz	H^{Ar}
7,30	dt, 1H, J = 7,7 et 1,1 Hz	H^{Ar}
7,15	dd, 1H, J = 7,8 et 1,1 Hz	H^{Ar}
2,78	s, 3H	$\text{CH}_3\text{S}(\text{O})$
2,72	s, 6H	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	carbones assignés
149,8 et 139,6	C ^{Ar}
130,8 ; 123,8 ; 123,2 ; 119,3	CH ^{Ar}
43,9	CH ₃
41,1	N(CH ₃) ₂

(-)-(S)-*p*-tolylsulfinate de menthyle 241

C₁₇H₂₆O₂S
M = 294,45 g/mol

Formation du *p*-toluènesulfinate de sodium :

Le *p*-toluènesulfinate de sodium hydraté (200 g) est préalablement séché par distillation azéotropique avec du toluène (500 mL) pendant 24 heures.

Le *p*-toluènesulfinate de sodium séché (100 g ; 0,56 mol ; 1 éq.) est ajouté par petites portions à une solution de chlorure de thionyle (100 mL ; 1,37 mol ; 2,5 éq.) dans le toluène (200 mL) à 0°C. A la fin de l'addition, on laisse réagir une heure supplémentaire à 0°C. Le volume est réduit de 3/4 par distillation de l'azéotrope SOCl₂/toluène. Le résidu huileux est repris dans le diéthyl éther anhydre (250 mL) et la suspension blanche (due à la formation de NaCl) est refroidie à 0°C avant d'y additionner goutte à goutte le (-)-menthol (87,7g ; 0,56 mol ; 1 éq.) dans la pyridine (100 ml). L'addition terminée, on agite 1,5 heure à t.a. On hydrolyse à 0°C très lentement avec de l'eau (200 mL), on lave la phase étherée avec HCl 10% (2×100 mL) puis à la saumure (100 mL). Elle séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée. Le brut réactionnel est laissé à l'évaporateur rotatif en présence de quelques gouttes d'HCl 12M jusqu'à ce qu'un solide apparaisse. Celui-ci est filtré et lavé par de l'hexane froid. Le filtrat est évaporé, repris dans de l'acétone avec deux gouttes d'HCl concentré et mis à recristalliser à -20°C. On répète l'opération jusqu'à épuisement du filtrat.

Rendement : 90% (148,4 g ; 0,50 mol)

e.e. > 99%

Cristaux blancs - P_f = 110°C {litt.¹⁰⁵ : P_f = 110°C}

R_f = 0,54 (AcOEt / hexane : 1 / 4)

[α]_D²⁰ = -200 (c = 2 ; acétone) {litt.¹⁰⁵ : [α]_D²⁰ = -202 (c = 2 ; acétone)}

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
7,46	A ₂ B ₂ , 4H, J _{AB} = 8,2 Hz, $\Delta\nu$ = 84 Hz	H ^{<i>p</i>-Tol}
4,12	td, 1H, J = 11,0 et 4,5 Hz	H ¹
2,40	s, 3H	CH ₃ ^{<i>p</i>-Tol}
2,28	dtd, 1H, J = 12,1; 4,5 et 1,9 Hz	H ^{6-éq}
2,13	sept d, 1H, J = 6,9 et 2,6 Hz	CH ^{<i>i</i>-Pr}
1,74-1,64	m, 2H	H ^{3-a} et H ^{4-éq}

1,48	m, 1H	H^{5-a}
1,35	ddd, 1H, J = 11,0 ; 3,2 et 2,6 Hz	H^{2-a}
1,22	dt, 1H, J = 12,1 et 11,0 Hz	H^{6-a}
1,04	dddd, 1H, J = 15,5 ; 11,0 ; 2,6 et 1,1 Hz	$H^{3-éq}$
0,96	d, 3H, J = 6,5 Hz	CH_3
0,92-0,82	m, 1H	H^{4-a}
0,86	d, 3H, J = 6,9 Hz	CH_3^{i-Pr}
0,72	d, 3H, J = 6,9 Hz	CH_3^{i-Pr}

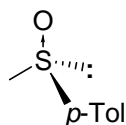
RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm)	carbones assignés
143,2 et 142,4	C^{p-Tol}
129,6 et 125,0	CH^{p-Tol}
80,1	CH^1
47,9	CH^2
42,9	CH^6
47,9	CH^2
31,7	CH^5
25,2	CH^{i-Pr}
23,2	CH^3
22,0	CH_3
21,5	CH_3^{p-Tol}
20,8 et 15,5	CH_3^{i-Pr}

IR

ν (cm^{-1}) : 1600 ; 1135 (S-O).

(+)-(R)-méthyl-*p*-tolylsulfoxyde 242



$C_8H_{10}OS$
M = 154,23 g/mol

Une solution d'iodure de méthylmagnésien est préparée par addition d'une solution d'iodure de méthyle (14 ml ; 0,22 mol ; 1,3 éq.) dans de l'éther anhydre (200 ml) sur du magnésium (5 g ; 0,2 mol, 1,2 éq.). La solution d'iodure de méthylmagnésien est additionnée goutte à goutte par canulat à une solution de (-)-(S)-*p*-tolylsulfinat de méthyle **241** (49 g ; 0,17 mol ; 1 éq.) dans du toluène à 0°C. Après 4 heures, le milieu réactionnel est hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (200 ml), les phases sont séparées et la phase aqueuse extraite par Et_2O (2×200 ml). Les phases organiques sont combinées, lavées avec $NaHSO_3$ (100 mL) et une solution saturée en $NaCl$ (100 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. Le brut de réaction est purifié par chromatographie sur colonne de silice (par Et_2O pour le (-)-menthol puis par $AcOEt$ pour le sulfoxyde).

Rendement : 91,5% (23,5 g ; 0,15 mol)

e.e. > 99%

Cristaux blancs - $P_f = 75^\circ\text{C}$ {litt.^{105b} : $P_f = 75^\circ\text{C}$ }

$R_f = 0,37$ (AcOEt)

$[\alpha]_D^{20} = +188,0$ ($c = 1$; CHCl_3) {litt.^{105b} : $[\alpha]_D^{20} = +192,0$ ($c = 1$; CHCl_3)}

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
7,41	A_2B_2 , 4H, $J_{AB} = 7,9$ Hz, $\Delta\nu = 41$ Hz	$\text{CH}^{p\text{-Tol}}$
2,72	s, 3H	Me
2,40	s, 3H	$\text{CH}_3^{p\text{-Tol}}$

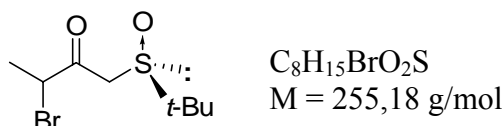
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	carbones assignés
142,5 et 141,4	C^{Ar}
130,0 et 123,5	CH^{Ar}
43,9	$\text{CH}_3\text{S}(\text{O})$
21,3	$\text{CH}_3^{p\text{-Tol}}$

IR

ν (cm^{-1}) : 3052 ; 2997 ; 2906 ; 1493 ; 1422 ; 1299 ; 1087 ; 1045 ; 1012 ; 970 ; 948 ; 815 ; 686.

S(R)-3-bromo-1-(*t*-butylsulfinyl)-butan-2-one 142a (mélange de deux diastéréomères)



Une solution de (-)-(*R*)-*t*-butylméthylsulfoxyde **225** (3,06 g ; 25,45 mmol ; 2 éq.) dans le THF (25,5 ml) est ajoutée au goutte à goutte à -78°C sur une solution de LDA, préparée par l'ajout au goutte à goutte à -78°C d'une solution de *n*-BuLi à 1,6 M dans l'hexane (17,0 ml ; 25,45 mmol ; 2 éq.) sur une solution de diisopropylamine (3,77 ml ; 26,72 mmol ; 2,1 éq.) dans le THF (25,5 ml). Après une heure d'agitation à -78°C , une solution de 2-bromopropionate de méthyle (1,44 ml ; 12,73 mmol ; 1 éq.) dans le THF (25,5 ml) est additionnée au mélange réactionnel. Après 30 minutes d'agitation à -78°C , la réaction est hydrolysée par 40 ml d'une solution saturée de NH_4Cl . De l'eau distillée est ajoutée jusqu'à dissolution du précipité. Le pH est amené à 2 avec H_2SO_4 10%. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (2×50 ml). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (AcOEt pur).

Rendement : 95% (3,09 g ; 12,10 mmol)

Solide jaune pâle

$R_f = 0,4$ (AcOEt)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

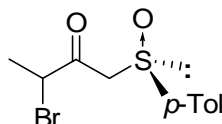
δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,67 et 4,63	q, 1H, J = 6,6 Hz	CHBr
3,85 et 3,77	AB, 2H, J _{AB} = 13,7 Hz et 12,5 Hz, $\Delta\nu$ = 71 Hz et 81,5 Hz	CH ₂ S(O) <i>t</i> -Bu
1,81 et 1,77	d, 3H, J = 6,6 Hz	CH ₃
1,30	s, 9H	<i>t</i> Bu

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	carbones assignés
196,8 et 196,4	C=O
55,1 et 54,3	CH ₂ S(O) <i>t</i> -Bu
55,0 et 54,9	C(CH ₃) ₃
48,9 et 47,7	CHBr
22,8 et 22,6	C(CH ₃) ₃
19,5 et 19,0	CH ₃

IR

ν (cm⁻¹) : 2991-2865 (C-H) ; 1716 (C=O) ; 1469 ; 1374 ; 1364 ; 1267 ; 1177 ; 1060 ; 1030 (S=O) ; 1020 ; 983.

S(R)-3-bromo-1-(*p*-tolylsulfinyl)-butan-2-one 142b (mélange de deux diastéréomères)

C₁₁H₁₃BrO₂S
M = 289,19 g/mol

Une solution de (+)-(*R*)-*p*-tolylméthylsulfoxyde **242** (2,00 g ; 12,97 mmol ; 2 éq.) dans le THF (13 ml) est ajoutée au goutte à goutte à -78°C sur une solution de LDA, préparée par l'ajout au goutte à goutte à -78°C d'une solution de *n*-BuLi à 1,5 M dans l'hexane (8,65 ml ; 12,97 mmol ; 2 éq.) sur une solution de diisopropylamine (1,92 ml ; 13,62 mmol ; 2,1 éq.) dans le THF (13 ml). Après une heure d'agitation à -78°C, une solution de 2-bromopropionate de méthyle (0,74 ml ; 6,49 mmol ; 1 éq.) dans le THF (13 ml) est additionnée au mélange réactionnel. Après une heure d'agitation à -78°C, la réaction est hydrolysée par 20 ml d'une solution saturée de NH₄Cl. De l'eau distillée est ajoutée jusqu'à dissolution du précipité. Le pH est amené à 2 avec H₂SO₄ 10%. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (3×40 ml). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (hexane / AcOEt : 7 / 3 → 1 / 1).

Rendement : 92% (1,73 g ; 5,97 mmol)

Solide beige

R_f = 0,3 et 0,4 (hexane / AcOEt : 1 / 1)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

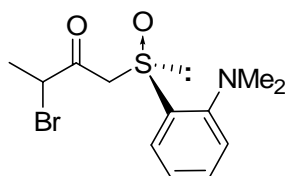
δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
7,47 et 7,42	A ₂ B ₂ , 4H, J _{AB} = 8,1 Hz $\Delta\nu$ = 63,9 Hz et 41,2 Hz	CH ^{p-Tol}
4,42 et 4,43	q, 1H, J = 6,7 Hz	CHBr
4,07 et 4,13	AB, 2H, J _{AB} = 13,8 Hz et 13,4 Hz, $\Delta\nu$ = 102,5 Hz et 161,9 Hz	CH ₂ S(O) <i>p</i> -Tol
2,44 et 2,43	s, 3H	CH ₃ ^{p-Tol}
1,70 et 1,63	d, 3H, J = 6,7 Hz	CHBrCH ₃

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	carbones assignés
195,1 et 194,4	C=O
142,5 et 142,4	C ^{p-Tol}
139,9 et 138,8	C ^{p-Tol}
130,3 et 130,2	CH ^{p-Tol}
124,0 et 124,1	CH ^{p-Tol}
65,9 et 63,5	CH ₂ S(O) <i>p</i> -Tol
48,5 et 48,4	CHBr
21,5	CH ₃ ^{p-Tol}
19,0 et 18,8	CHBrCH ₃

IR

ν (cm⁻¹) : 3044-2861 ; 1717 (C=O) ; 1492 ; 1442 ; 1354 ; 1260 ; 1081 ; 1045 ; 1023 ; 1014 ; 971 ; 795.

S(R)-3-bromo-1-(*o*-*N,N*-diméthylaniline)-butan-2-one 142c
(mélange de deux diastéréomères)

C₁₂H₁₆BrNO₂S
M = 318,23 g/mol

Une solution de (+)-(*R*)-méthyl-*o*-*N,N*-diméthylanilinesulfoxyde **238** (540 mg ; 2,95 mmol ; 2 éq.) dans le THF (3 ml) est ajoutée au goutte à goutte à -78°C sur une solution de LDA, préparée par l'ajout au goutte à goutte à -78°C d'une solution de *n*-BuLi à 1,6 M dans l'hexane (1,9 ml ; 3,04 mmol ; 2 éq.) sur une solution de diisopropylamine (0,44 ml ; 3,10 mmol ; 2,1 éq.) dans le THF (3 ml). Après une heure d'agitation à -78°C, une solution de 2-bromopropionate de méthyle (0,17 ml ; 1,48 mmol ; 1 éq.) dans le THF (3 ml) est additionnée au mélange réactionnel. Après une heure d'agitation à -78°C, la réaction est hydrolysée par 10 ml d'une solution saturée de NH₄Cl. De l'eau distillée est ajoutée jusqu'à dissolution du précipité. Le pH est amené à 2 avec H₂SO₄ 10%. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (3×40 ml). Les phases organiques réunies sont

séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (hexane / AcOEt : 1 / 1).

Rendement : 98% (461 mg ; 1,45 mmol)

Solide beige

$R_f = 0,32$ et $0,45$ (hexane / AcOEt : 1 / 1)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3)

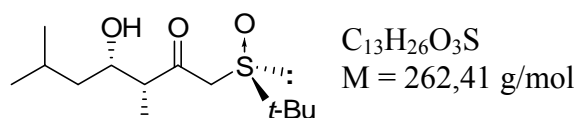
δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
7,85 et 7,72	dd, 1H, $J = 7,6$ et $1,5$ Hz	CH^{Ar}
7,48	td, 1H, $J = 7,6$ et $1,5$ Hz	CH^{Ar}
7,32 et 7,30	td, 1H, $J = 7,6$ et $1,2$ Hz	CH^{Ar}
7,18 et 7,20	dd, 1H, $J = 7,9$ et $1,1$ Hz	CH^{Ar}
4,23 et 4,65	q, 1H, $J = 6,8$ Hz	CHBr
4,24 et 4,32	AB, 2H, $J_{\text{AB}} = 13,2$ Hz et $13,0$ Hz, $\Delta\nu = 40,3$ Hz et $152,2$ Hz	$\text{CH}_2\text{S(O)Ar}$
2,75 et 2,72	s, 6H	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$
1,69 et 1,56	d, 3H, $J = 6,6$ Hz	CHBrCH_3

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	carbones assignés
195,2 et 194,8	$\text{C}=\text{O}$
150,7 et 151,0	C^{Ar}
136,2	$\text{C}^{\text{Ar}} (\times 2)$
132,2 et 132,3	CH^{Ar}
124,9	$\text{CH}^{\text{Ar}} (\times 3)$
124,8	CH^{Ar}
120,1 et 120,6	CH^{Ar}
62,1 et 59,2	$\text{CH}_2\text{S(O)Ar}$
48,7 et 48,5	CHBr
44,9 et 44,8	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$
19,2 et 18,7	$\text{CH}(\text{Br})\text{CH}_3$

IR

ν (cm^{-1}) : 2998-2796 ; 1720 (C=O) ; 1588 ; 1475 ; 1451 ; 1432 ; 1371 ; 1316 ; 1260 ; 1154 ; 1129 ; 1058 ; 1045 ; 1027 ; 979 ; 940 ; 875 ; 764 ; 724.

[3R,4S,(S)R]-4-hydroxy-3,6-diméthyl-1-(*t*-butylsulfinyl)-heptan-2-one 248

Une solution de SmI₂, préparée par addition sous atmosphère d'argon de diiodométhane (126 µl ; 1,57 mmol ; 2 éq.) dans le THF (16 ml) sur du samarium en poudre (260 mg ; 1,72 mmol ; 2,2 éq.), est agitée pendant 2 heures à température ambiante. A cette solution turquoise refroidie à -78°C, sont additionnées au goutte à goutte une solution de γ-bromo-β-cétosulfoxyde **142a** (200 mg ; 0,78 mmol ; 1 éq.) dans le THF (1,5 ml) puis, 10 minutes plus tard, une solution d'isovalaldéhyde (110 µl ; 1,02 mmol ; 1,3 éq.) dans le THF (1,5 ml). Après 30 minutes d'agitation à -78°C, la réaction est hydrolysée par 30 ml d'une solution d'HCl 0,1 M. De la saumure est ajoutée pour faciliter la décantation. La phase aqueuse est extraite à l'éther (3×40 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec, successivement, des solutions de thiosulfate de sodium (50 ml) et de saumure (2×50 ml), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice démetallée (CH₂Cl₂ / AcOEt : 4 / 1 → 1 / 1).

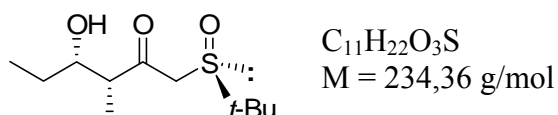
Rendement : 55% (113 mg ; 0,43 mmol)

Huile jaune pâle

R_f = 0,20 (CH₂Cl₂ / AcOEt : 1 / 1)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

<i>δ</i> (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,15	m, 1H	CHOH
3,64	AB, 2H, J _{AB} = 12,8 Hz, Δν = 210,8 Hz	CH ₂ S(O)
3,20	s large, 1H	OH
2,83	qd, 1H, J = 7,0 Hz et 3,0 Hz	CHCH ₃
1,80-1,70	m, 1H	CH(CH ₃) ₂
1,48-1,41 et 1,17-1,11	partie AB d'un ABXM, 2H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
1,27	s, 9H	<i>t</i> Bu
1,09	d, 3H, J = 6,8 Hz	CHCH ₃
0,91 et 0,89	d, 6H, J = 6,6 Hz	CH(CH ₃) ₂

(+)-[3R,4S,(S)R]-4-hydroxy-3-méthyl-1-(*t*-butylsulfinyl)-hexan-2-one 249

Une solution de SmI₂, préparée par addition sous atmosphère d'argon de diiodométhane (126 µl ; 1,57 mmol ; 2 éq.) dans le THF (16 ml) sur du samarium en poudre (260 mg ; 1,72 mmol ; 2,2 éq.), est agitée pendant 2 heures à température ambiante. A cette solution turquoise refroidie à -78°C, sont additionnées au goutte à goutte une solution de γ-bromo-β-cétosulfoxyde **142a** (200 mg ; 0,78 mmol ; 1 éq.) dans le THF (1,5 ml) puis, 10 minutes plus tard, une solution de propionaldéhyde (74 µl ; 1,02 mmol ; 1,3 éq.) dans le THF (1,5 ml).

Après 30 minutes d'agitation à -78°C , la réaction est hydrolysée par 30 ml d'une solution d'HCl 0,1 M. De la saumure est ajoutée pour faciliter la décantation. La phase aqueuse est extraite à l'éther (3×40 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec, successivement, des solutions de thiosulfate de sodium (50 ml) et de saumure (2×50 ml), séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice démetallée ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{AcOEt} : 1 / 1 \rightarrow \text{AcOEt} 100\%$).

Rendement : 85% (156 mg ; 0,67 mmol)

Huile jaune pâle

$R_f = 0,1$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{AcOEt} : 1 / 1$)

$[\alpha]_D^{20} = +190$ ($c = 1 ; \text{CHCl}_3$)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,04-3,94	m, 1H	CHOH
3,65	AB, 2H, $J_{AB} = 12,8$ Hz, $\Delta\nu = 173,3$ Hz	$\text{CH}_2\text{S(O)}$
3,18	d, 1H, $J = 5,3$ Hz	OH
2,89	qd, 1H, $J = 7,0$ Hz et $3,0$ Hz	CHCH ₃
1,60-1,40	m, 2H	CH_2CH_3
1,30	s, 9H	tBu
1,12	d, 3H, $J = 7,0$ Hz	CHCH ₃
0,98	t, 3H, $J = 7,3$ Hz	CH_2CH_3

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

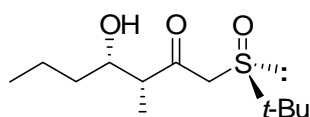
δ (ppm)	carbones assignés
207,0	C=O
72,5	CHOH
56,2	$\text{CH}_2\text{S(O)}$
54,4	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$
53,5	CHCH ₃
26,4	CH_2CH_3
22,8	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$
10,7	CHCH ₃
8,9	CH_2CH_3

IR

ν (cm^{-1}) : 3405 (O-H liés) ; 2980-2871 (C-H) ; 1706 (C=O) ; 1462 ; 1364 ; 1357 ; 1140 ; 1077 ; 1038 ; 1028 ; 1007 (S=O) ; 962 ; 935.

Micro-analyse

	Calculé	Expérimental
%C	56,38	55,89
%H	9,46	9,51

(+)-[3R,4S,(S)R]-4-hydroxy-3-méthyl-1-(*t*-butylsulfinyl)-heptan-2-one 250

$C_{12}H_{24}O_3S$
 $M = 248,39 \text{ g/mol}$

Une solution de SmI_2 , préparée par addition sous atmosphère d'argon de diiodométhane (165 μl ; 2,02 mmol ; 2 éq.) dans le THF (20 ml) sur du samarium en poudre (335 mg ; 2,22 mmol ; 2,2 éq.), est agitée pendant 2 heures à température ambiante. A cette solution turquoise refroidie à -78°C , sont additionnées au goutte à goutte une solution de γ -bromo- β -cétosulfoxyde **142a** (258 mg ; 1,01 mmol ; 1 éq.) dans le THF (2 ml) puis, 10 minutes plus tard, une solution de *n*-butanal (108 μl ; 1,21 mmol ; 1,2 éq.) dans le THF (2 ml). Après 30 minutes d'agitation à -78°C , la réaction est hydrolysée par 30 ml d'une solution d'HCl 0,1 M. De la saumure est ajoutée pour faciliter la décantation. La phase aqueuse est extraite à l'éther (3 \times 40 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec, successivement, des solutions de thiosulfate de sodium (50 ml) et de saumure (2 \times 50 ml), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice démetallée ($CH_2Cl_2 / AcOEt : 8 / 2 \rightarrow 1 / 1$).

Rendement : 85% (213 mg ; 0,86 mmol)

Huile jaune pâle

$R_f = 0,2$ ($CH_2Cl_2 / AcOEt : 1 / 1$)

$[\alpha]_D^{20} = +175$ ($c = 1 ; CHCl_3$)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,11-4,01	m, 1H	CHOH
3,64	AB, 2H, $J_{AB} = 12,8 \text{ Hz}$, $\Delta\nu = 158,4 \text{ Hz}$	$CH_2S(O)$
3,25	d, 1H, $J = 5,5 \text{ Hz}$	OH
2,84	qd, 1H, $J = 7,0 \text{ Hz}$ et $3,0 \text{ Hz}$	$CHCH_3$
1,56-1,20	m, 4H	$(CH_2)_2CH_3$
1,27	s, 9H	<i>t</i> Bu
1,09	d, 3H, $J = 7,0 \text{ Hz}$	$CHCH_3$
0,91	t, 3H, $J = 7,3 \text{ Hz}$	$(CH_2)_2CH_3$

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$)

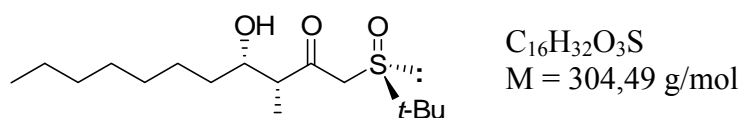
δ (ppm)	carbones assignés
206,8	C=O
70,7	CHOH
56,2	$CH_2S(O)$
54,3	$C(CH_3)_3$
53,7	$CHCH_3$
35,5	$CH_2CH_2CH_3$
22,7	$C(CH_3)_3$
19,3	$CH_2CH_2CH_3$
13,9	$CHCH_3$
8,9	$CH_2CH_2CH_3$

IR (cm⁻¹)

ν (cm⁻¹) : 3391 (O-H liés) ; 2960-2873 (C-H) ; 1713 (C=O) ; 1463 ; 1368 ; 1258 ; 1178 ; 1144 ; 1028 (S=O) ; 968.

Micro-analyse

	Calculé	Expérimental
%C	58,03	58,17
%H	9,74	9,93

(+)-[3R,4S,(S)R]-4-hydroxy-3-méthyl-1-(*t*-butylsulfinyl)-undécane-2-one 251

Une solution de SmI₂, préparée par addition sous atmosphère d'argon de diiodométhane (125 μ l ; 1,57 mmol ; 2 éq.) dans le THF (16 ml) sur du samarium en poudre (260 mg ; 1,72 mmol ; 2,2 éq.), est agitée pendant 2 heures à température ambiante. A cette solution turquoise refroidie à -78°C, sont additionnées au goutte à goutte une solution de γ -bromo- β -céto-sulfoxyde **142a** (200 mg ; 0,78 mmol ; 1 éq.) dans le THF (1,5 ml) puis, 10 minutes plus tard, une solution de *n*-octylaldéhyde (160 μ l ; 1,02 mmol ; 1,3 éq.) dans le THF (1,5 ml). Après 30 minutes d'agitation à -78°C, la réaction est hydrolysée par 30 ml d'une solution d'HCl 0,1 M. De la saumure est ajoutée pour faciliter la décantation. La phase aqueuse est extraite à l'éther (3 \times 40 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec, successivement, des solutions de thiosulfate de sodium (50 ml) et de saumure (2 \times 50 ml), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice démetallée (CH₂Cl₂ / AcOEt : 8 / 2 \rightarrow 1 / 1).

Rendement : 72% (172 mg ; 0,56 mmol)

Solide jaune pâle

R_f = 0,25 (CH₂Cl₂ / AcOEt : 1 / 1)

$[\alpha]_D^{20} = +130$ (c = 1 ; CHCl₃)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,11-4,03	m, 1H	CHOH
3,65	AB, 2H, J _{AB} = 12,6 Hz, $\Delta\nu$ = 166,5 Hz	CH ₂ S(O)
3,18	d, 1H, J = 5,3 Hz	OH
2,86	qd, 1H, J = 7,0 Hz et 3,0 Hz	CHCH ₃
1,56-1,20	m, 12H	(CH ₂) ₆ CH ₃
1,29	s, 9H	<i>t</i> Bu
1,11	d, 3H, J = 7,0 Hz	CHCH ₃
0,87	t, 3H, J = 6,6 Hz	(CH ₂) ₆ CH ₃

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

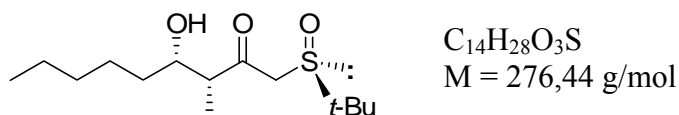
δ (ppm)	carbones assignés
206,9	C=O
71,0	CHOH
56,2	$\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$
54,3	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$
53,7	CHCH_3
33,5 ; 31,8 ; 29,4 ; 29,2	$(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$
26,3 ; 22,6	
22,7	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$
14,1	CHCH_3
8,9	$(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$

IR

ν (cm^{-1}) : 3370 (O-H liés) ; 2956-2856 (C-H) ; 1701 (C=O) ; 1465 ; 1366 ; 1248 ; 1232 ; 1178 ; 1144 ; 1113 ; 1016 (S=O) ; 997 ; 958.

Micro-analyse

	Calculé	Expérimental
%C	63,11	63,25
%H	10,59	10,71

(+)-[3R,4S,(S)R]-4-hydroxy-3-méthyl-1-(*t*-butylsulfinyl)-nonan-2-one 252

Une solution de SmI_2 , préparée par addition sous atmosphère d'argon de diiodométhane (125 μl ; 1,57 mmol ; 2 éq.) dans le THF (16 ml) sur du samarium en poudre (260 mg ; 1,72 mmol ; 2,2 éq.), est agitée pendant 2 heures à température ambiante. A cette solution turquoise refroidie à -78°C , sont additionnées au goutte à goutte une solution de γ -bromo- β -cétosulfoxyde **142a** (200 mg ; 0,78 mmol ; 1 éq.) dans le THF (1,5 ml) puis, 10 minutes plus tard, une solution de *n*-hexanal (122 μl ; 1,02 mmol ; 1,3 éq.) dans le THF (1,5 ml). Après 30 minutes d'agitation à -78°C , la réaction est hydrolysée par 30 ml d'une solution d'HCl 0,1 M. De la saumure est ajoutée pour faciliter la décantation. La phase aqueuse est extraite à l'éther (3 \times 40 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec, successivement, des solutions de thiosulfate de sodium (50 ml) et de saumure (2 \times 50 ml), séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice démetallée (CH_2Cl_2 / AcOEt : 1 / 1).

Rendement : 65% (141 mg ; 0,51 mmol)

Huile jaune pâle

$R_f = 0,2$ (CH_2Cl_2 / AcOEt : 7 / 3)

$[\alpha]_D^{20} = +145$ (c = 1 ; CHCl_3)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,13-4,02	m, 1H	CHOH
3,65	AB, 2H, $J_{AB} = 12,6$ Hz, $\Delta\nu = 112,7$ Hz	CH ₂ S(O)
3,26-3,17	d, 1H, $J = 5,1$ Hz	OH
2,86	qd, 1H, $J = 7,0$ Hz et $3,0$ Hz	CHCH ₃
1,55-1,35	m, 8H	(CH ₂) ₄ CH ₃
1,29	s, 9H	tBu
1,11	d, 3H, $J = 7,0$ Hz	CHCH ₃
0,88	t, 3H, $J = 6,5$ Hz	(CH ₂) ₄ CH ₃

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

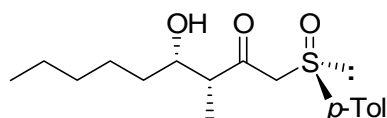
δ (ppm)	carbones assignés
206,9	C=O
71,0	CHOH
56,2	CH ₂ S(O)
54,3	C(CH ₃) ₃
53,7	CHCH ₃
33,4 ; 31,7 ; 25,9 ; 22,6	(CH ₂) ₄ CH ₃
22,7	C(CH ₃) ₃
14,0	CHCH ₃
8,9	(CH ₂) ₄ CH ₃

IR (cm⁻¹)

ν (cm⁻¹) : 3382 (O-H liés) ; 2957-2861 (C-H) ; 1713 (C=O) ; 1463 ; 1368 ; 1256 ; 1178 ; 1143 ; 1032 (S=O) ; 935.

Micro-analyse

	Calculé	Expérimental
%C	60,83	60,91
%H	10,21	10,30

[3R,4S,(S)R]-4-hydroxy-3-méthyl-1-(p-tolylsulfinyl)-nonan-2-one 253

C₁₇H₂₆O₃S
M = 310,46 g/mol

Une solution de SmI₂, préparée par addition sous atmosphère d'argon de diiodométhane (170 μ l ; 2,07 mmol ; 2 équ.) dans le THF (21 ml) sur du samarium en poudre (344 mg ; 2,28 mmol ; 2,2 équ.), est agitée pendant 2 heures à température ambiante. A cette solution turquoise refroidie à -78°C, sont additionnées au goutte à goutte une solution de γ -bromo- β -

cétosulfoxyde **142b** (300 mg ; 1,04 mmol ; 1 éq.) dans le THF (2 ml) puis, 10 minutes plus tard, une solution de *n*-hexanal (162 μ l ; 1,35 mmol ; 1,3 éq.) dans le THF (2 ml). Après 30 minutes d'agitation à -78°C, la réaction est hydrolysée par 30 ml d'une solution d'HCl 0,1 M. De la saumure est ajoutée pour faciliter la décantation. La phase aqueuse est extraite à l'éther (3×40 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec, successivement, des solutions de thiosulfate de sodium (50 ml) et de saumure (2×50 ml), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice démetallée (CH₂Cl₂ / AcOEt : 8 / 2 → 1 / 1).

Rendement : 65% (mélange des diastéréomères) (210 mg ; 0,67 mmol)

Solide blanc

R_f = 0,33 (CH₂Cl₂ / AcOEt : 7 / 3)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (diastéréomère *syn* majoritaire)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
7,45	A ₂ B ₂ , 4H, J _{AB} = 8,1 Hz $\Delta\nu$ = 61,6 Hz	CH ^{Ar} <i>p</i> -Tol
4,07-4,00	m, 1H	CHOH
3,95	AB, 2H, J _{AB} = 13,7 Hz, $\Delta\nu$ = 88,8 Hz	CH ₂ S(O)
2,83	d, 1H, J = 4,7 Hz	OH
2,68	qd, 1H, J = 7,0 et 3,0 Hz	CHCH ₃
2,43	s, 3H	CH ₃ ^{<i>p</i>-Tol}
1,53-1,20	m, 8H	(CH ₂) ₄ CH ₃
1,02	d, 3H, J = 7,0 Hz	CHCH ₃
0,88	t, 3H, J = 6,8 Hz	(CH ₂) ₄ CH ₃

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (diastéréomère *syn* majoritaire)

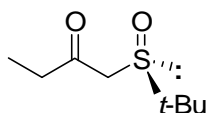
δ (ppm)	carbones assignés
205,5	C=O
142,3 et 139,5	C ^{<i>p</i>-Tol}
130,2 et 124,0	CH ^{<i>p</i>-Tol}
71,0	CHOH
67,3	CH ₂ S(O)
53,1	CHCH ₃
33,6 ; 31,7 ; 25,8 ; 22,6	(CH ₂) ₄ CH ₃
21,4	CH ₃ ^{<i>p</i>-Tol}
14,0	CHCH ₃
8,7	(CH ₂) ₄ CH ₃

IR

ν (cm⁻¹) : 3371 (O-H liés) ; 3010-2857 (C-H) ; 1693 (C=O) ; 1455 ; 1252 ; 1106 ; 1083 ; 1035 (S=O) ; 1003 ; 931 ; 803.

Micro-analyse

	Calculé	Expérimental
%C	65,77	66,17
%H	8,44	8,38

(+)-S(R)-1-(*t*-butylsulfinyl)-butan-2-one 254

$C_8H_{16}O_2S$
 $M = 176,28 \text{ g/mol}$

Huile jaune pâle

$R_f = 0,16$ ($CH_2Cl_2 / AcOEt : 1 / 1$)

$[\alpha]_D^{20} = +280$ ($c = 1 ; CHCl_3$)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
3,48	AB, 2H, $J_{AB} = 19,3 \text{ Hz}$, $\Delta\nu = 24,3 \text{ Hz}$	$CH_2S(O)$
2,70	m, partie AB d'ABX ₃ , 2H	CH_2CH_3
1,28	s, 9H	<i>t</i> Bu
1,11	t, 9H, $J = 10,9 \text{ Hz}$	CH_2CH_3

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$)

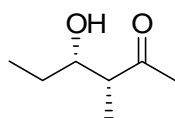
δ (ppm)	carbones assignés
203,6	C=O
58,1	$CH_2S(O)$
54,4	$C(CH_3)_3$
38,1	CH_2CH_3
22,8	$C(CH_3)_3$
7,3	CH_2CH_3

IR

ν (cm^{-1}) : 2976-2879 (C-H) ; 1714 (C=O) ; 1463 ; 1367 ; 1260 ; 1180 ; 1105 ; 1054 ; 1020.

Micro-analyse

	Calculé	Expérimental
%C	54,51	54,45
%H	9,15	9,19

(+)-[3R,4S]-4-hydroxy-3-méthyl-hexan-2-one 255

$C_7H_{14}O_2$
 $M = 130,19 \text{ g/mol}$

A une solution de δ -hydroxy- γ -méthyl- β -cétosulfoxyde **249** (83 mg ; 0,354 mmol ; 1 éq.) dans un mélange 9 / 1 de THF/eau (30 ml), est additionné par petites portions l'amalgame, préparé au fur et à mesure à l'aide de feuillets d'aluminium (960 mg ; 35,4 mmol ; 100 éq.). Les feuillets d'aluminium sont découpés en morceaux de 2×1 cm, lavés avec une solution aqueuse d'HCl à 8%, puis rincés 5 fois à l'eau distillée. 3 à 4 feuillets sont alors tour à tour immergés dans une solution aqueuse d'HgCl₂ à 5% pendant 10 à 15 secondes, lavés à l'éthanol puis à l'éther et enfin ajoutés au mélange réactionnel. Une fois la moitié de l'amalgame additionné, le milieu réactionnel est refroidi quelques minutes à l'aide d'un bain de glace, suite à une élévation brusque de la température. Après une heure d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré sur célite®, lavé avec 50 ml d'éther, séché sur Na₂SO₄ et concentré sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice démétaillée (hexane / AcOEt : 7 / 3).

Rendement : 80% (37 mg ; 0,284 mmol)

Liquide incolore

$R_f = 0,3$ (hexane / AcOEt : 8 / 2)

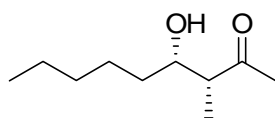
$[\alpha]_D^{20} = +45$ (c = 1,1 ; CHCl₃) {litt.¹¹⁴ : $[\alpha]_D^{20} = +44$ (c = 1,0-1,2 ; CHCl₃)}

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
3,88-3,81	m, 1H	CHOH
2,65	s large, 1H	OH
2,58	qd, 1H, J = 7,2 et 3,0 Hz	CHCH ₃
2,20	s, 3H	COCH ₃
1,59-1,31	m, 2H	CH ₂ CH ₃
1,13	d, 3H, J = 7,2 Hz	CHCH ₃
0,94	t, 3H, J = 7,5 Hz	CH ₂ CH ₃

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	carbones assignés
213,8	C=O
72,4	CHOH
50,4	CHCH ₃
29,1	COCH ₃
26,9	CH ₂ CH ₃
10,4	CH ₃
9,5	CH ₃

(+)-[3R,4S]-4-hydroxy-3-méthyl-nonan-2-one 256C₁₀H₂₀O₂

M = 172,26 g/mol

A une solution de δ -hydroxy- γ -méthyl- β -cétoaldéhyde **252** (52 mg ; 0,174 mmol ; 1 éq.) dans un mélange 90/10 de THF/eau (17,5 ml), est additionné par petites portions l'amalgame, préparé au fur et à mesure à l'aide de feuillets d'aluminium (470 mg ; 17,4 mmol ; 100 éq.). Les feuillets d'aluminium sont découpés en morceaux de 2×1 cm, lavés avec une solution aqueuse d'HCl à 8%, puis rincés 5 fois à l'eau distillée. 3 à 4 feuillets sont alors tour à tour immergés dans une solution aqueuse d'HgCl₂ à 5% pendant 10 à 15 secondes, lavés à l'éthanol puis à l'éther et enfin ajoutés au mélange réactionnel. Une fois la moitié de l'amalgame additionné, le milieu réactionnel est refroidi quelques minutes à l'aide d'un bain de glace, suite à une élévation brusque de la température. Après 90 minutes d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré sur célite®, lavé avec 50 ml d'éther, séché sur Na₂SO₄ et concentré sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice démetallée (hexane / AcOEt : 8 / 2).

Rendement : 90% (27 mg ; 0,157 mmol)

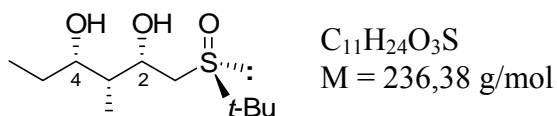
Liquide incolore

R_f = 0,2 (hexane / AcOEt : 8 / 2)[α]_D²⁰ = +26,3 (c = 1,1 ; CHCl₃) {litt.¹¹⁴ : [α]_D²⁰ = +26,7 (c = 1,1 ; CHCl₃)}**RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)**

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
3,98-3,90	m, 1H	CHOH
2,63-2,50	qd, 1H, J = 7,3 et 3,0 Hz	CHCH ₃
2,19	s, 3H	CH ₃ C=O
2,13-2,03	m, 1H	OH
1,55-1,23	m, 8H	(CH ₂) ₄ CH ₃
1,14	d, 3H, J = 7,3 Hz	CHCH ₃
0,88	t, 3H, J = 6,6 Hz	(CH ₂) ₄ CH ₃

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	carbones assignés
215,6	C=O
71,8	CHOH
51,6	CHCH ₃
34,6 ; 32,4 ; 26,2 et 23,1	(CH ₂) ₄ CH ₃
29,7	CH ₃ C=O
14,5 et 10,1	(CH ₂) ₄ CH ₃ et CHCH ₃

(+)-[2*S*,3*R*,4*S*,(S)*R*]-4-hydroxy-3-méthyl-1-(*t*-butylsulfinyl)-hexan-2-ol 257

Une solution de DIBAL (0,82 ml ; 0,74 mmol ; 2,4 éq.) à 0,9 M dans l'hexane est ajoutée au goutte à goutte à une solution de β-cétosulfoxyde **249** (72 mg ; 0,31 mmol ; 1 éq.) dans le THF (6 ml), préalablement refroidie à -78°C. Après 30 minutes à -78°C, du méthanol (1 ml) et une solution saturée en tartrate de sodium (10 ml) sont ajoutés. La phase organique est diluée avec de l'acétate d'éthyle (10 ml) et laissée sous agitation à température ambiante, jusqu'à séparation nette des phases. Après avoir extrait la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle (3×10 ml), les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée en NaCl (30 ml), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est chromatographié sur colonne de silice (AcOEt / MeOH : 98 / 2).

Rendement : 90% (65 mg ; 0,28 mmol)

Huile jaune pâle

R_f = 0,65 (AcOEt / MeOH : 90 / 10)

[α]_D²⁰ = +35,5 (c = 1 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

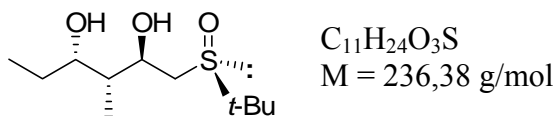
<i>δ</i> (ppm)	<i>multiplicité, nombre de protons</i>	<i>protons assignés</i>
4,69	m, 1H	OH
4,39	m, 1H	C ² HOH
3,80	m, 1H	C ⁴ HOH
3,65	m, 1H	OH
2,55	AB d'ABX, 2H, J _{AB} = 12,4 Hz, J _{AX} = 10,2 Hz, J _{BX} = 2,3 Hz, Δν = 79,2 Hz	CH ₂ S(O)
1,73-1,35	m, 3H	CH ₂ CH ₃ et CHCH ₃
1,42	s, 9H	<i>t</i> Bu
0,95	d, 3H, J = 7,1 Hz	CHCH ₃
0,93	t, 3H, J = 7,3 Hz	CH ₂ CH ₃

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

<i>δ</i> (ppm)	<i>carbones assignés</i>
76,6	CHCH ₂ S(O)
69,7	CH ₃ CH ₂ CHOH
59,7	C(CH ₃) ₃
50,4	CH ₂ S(O)
41,2	CHCH ₃
27,7	CH ₂ CH ₃
23,2	C(CH ₃) ₃
10,4	CHCH ₃
5,5	CH ₂ CH ₃

IR

ν (cm⁻¹) : 3480 (O-H liés) ; 2972-2879 (C-H) ; 1463 ; 1399 ; 1368 ; 1285 ; 1180 ; 1142 ; 1113 ; 1050 ; 1015 ; 970 ; 805.

(+)-[2R,3R,4S,(S)R]-4-hydroxy-3-méthyl-1-(*t*-butylsulfinyl)-hexan-2-ol 258

Une solution de β -cétosulfoxyde **249** (51 mg ; 0,22 mmol ; 1 éq.) dans le THF (4 ml) est ajoutée au goutte à goutte à une solution d'Yb(OTf)₃ (324 mg ; 0,52 mmol ; 2,4 éq.) dans le THF (5 ml), préalablement refroidie à 0°C. Le mélange est agité pendant 15 minutes à 0°C puis refroidi à -78°C. Une solution de DIBAL (0,97 ml ; 0,87 mmol ; 4 éq.) à 0,9 M dans l'hexane est alors ajoutée au goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à -78°C. Du méthanol (1 ml) et une solution saturée en tartrate de sodium (10 ml) sont ensuite ajoutés. La phase organique est diluée avec de l'acétate d'éthyle (10 ml) et laissée sous agitation à température ambiante, jusqu'à séparation nette des phases. Après avoir extrait la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle (3×10 ml), les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est chromatographié sur colonne de silice (AcOEt / MeOH : 98 / 2).

Rendement : 81% (41 mg ; 0,17 mmol)

Solide jaune pâle

R_f = 0,4 (AcOEt / MeOH : 9 / 1)

$[\alpha]_D^{20} = +30,0$ (c = 1 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,88	m, 1H	OH
4,34	m, 1H	CH ² OH
3,81	m, 1H	CH ⁴ OH
3,19	m, 1H	OH
2,68	AB d'ABX, 2H, J _{AB} = 12,8 Hz, J _{AX} = 9,1 Hz, J _{BX} = 2,6 Hz, $\Delta\nu = 49,8$ Hz	CH ₂ S(O)
1,77-1,33	m, 3H	CHCH ₃ et CH ₂ CH ₃
1,26	s, 9H	<i>t</i> Bu
0,98	d, 3H, J = 7,0 Hz	CHCH ₃
0,95	t, 3H, J = 7,3 Hz	CH ₂ CH ₃

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	carbones assignés
73,4 et 73,1	CHOH (×2)
53,9	C(CH ₃) ₃

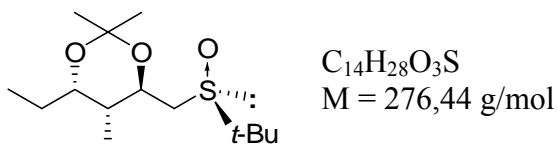
47,0	CH ₂ S(O)
42,2	CHCH ₃
26,8	CH ₂ CH ₃
22,5	C(CH ₃) ₃
10,7 et 10,6	CHCH ₃ et CH ₂ CH ₃

IR

ν (cm⁻¹) : 3434 et 3256 (O-H liés) ; 2977-2878 (C-H) ; 1462 ; 1366 ; 1253 ; 1176 ; 1130 ; 1053 ; 1038 ; 1022 ; 1003 ; 981 ; 964 ; 938.

Micro-analyse

	Calculé	Expérimental
%C	55,90	55,80
%H	10,23	10,21

(+)-[2R,3R,4S,(S)R]-2,4-(isopropylidenedioxy)-3-méthyl-1-(*t*-butylsulfinyl)-hexane 260

A une solution de diol-1,3 **258** (206 mg ; 0,87 mmol ; 1 éq.) dans le 2,2-diméthoxypropane (2 ml) est ajouté une pointe de spatule d'acide *p*-toluènesulfonique. Le mélange réactionnel est agité pendant 45 minutes à température ambiante. La phase organique est diluée avec de l'éther diéthylique (4 ml), lavée avec une solution saturée de NaHCO₃ (5 ml), séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est chromatographié sur colonne de silice (AcOEt pur).

Rendement : 88% (211 mg ; 0,76 mmol)

Huile jaune pâle

R_f = 0,25 (AcOEt pur)

[α]_D²⁰ = +109,0 (c = 1 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

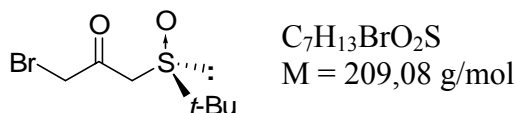
δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
3,84-3,75	m, 2H	CH-O (×2)
2,75	AB d'ABX, 2H, J _{AB} = 13,2 Hz, J _{AX} = 6,6 Hz, J _{BX} = 5,4 Hz, $\Delta\nu$ = 45,2 Hz	CH ₂ S(O)
2,05	q [†] d, 1H, J = 6,6 et 4,8 Hz	CHCH ₃
1,53-1,34	m, 2H	CH ₂ CH ₃
1,39 et 1,37	s, 6H	C(CH ₃) ₂ acétonide
1,28	s, 9H	<i>t</i> Bu
0,98	d, 3H, J = 6,6 Hz	CHCH ₃
0,95	t, 3H, J = 7,2 Hz	CH ₂ CH ₃

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	carbones assignés
101,1	C(CH ₃) ₂ acétonide
71,2 et 70,6	CH-O (×2)
53,3	C(CH ₃) ₃
52,2	CH ₂ S(O)
38,9	CHCH ₃
24,9 et 24,0	C(CH ₃) ₂ acétonide
23,4	CH ₂ CH ₃
22,8	C(CH ₃) ₃
11,9 et 10,4	CHCH ₃ et CH ₂ CH ₃

IR

ν (cm⁻¹) : 2966-2877 (C-H) ; 1462 ; 1380 ; 1226 ; 1177 ; 1151 ; 1041 (S=O) ; 993.

S(R)-3-bromo-1-(*t*-butylsulfinyl)-propan-2-one 266

Une solution de (-)-(R)-*t*-butylméthylsulfoxyde **225** (307 mg ; 2,55 mmol ; 2 éq.) dans le THF (2,5 ml) est ajoutée au goutte à goutte à -78°C sur une solution de LDA, préparée par l'ajout au goutte à goutte à -78°C d'une solution de *n*-BuLi à 1,5 M dans l'hexane (1,7 ml ; 2,55 mmol ; 2 éq.) sur une solution de diisopropylamine (0,38 ml ; 2,68 mmol ; 2,1 éq.) dans le THF (2,5 ml). Après une heure d'agitation à -78°C, une solution de 2-bromoacétate de méthyle (125 μ l ; 1,28 mmol ; 1 éq.) dans le THF (2,5 ml) est additionnée au mélange réactionnel. Après 30 minutes d'agitation à -78°C, la réaction est hydrolysée par 20 ml d'une solution saturée de NH₄Cl. De l'eau distillée est ajoutée jusqu'à dissolution du précipité. Le pH est amené à 2 avec H₂SO₄ 10%. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (3×30 ml). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (AcOEt pur).

Rendement : 81% (216 mg ; 1,03 mmol)

Solide blanc

R_f = 0,27 (AcOEt)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,12	s, 2H	CH ₂ Br
3,74	AB, 2H, J _{AB} = 12,6 Hz, $\Delta\nu$ = 24,3 Hz	CH ₂ S(O)
1,30	s, 9H	<i>t</i> Bu

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	carbones assignés
194,8	C=O
55,2	C(CH ₃) ₃
55,1	CH ₂ S(O)
35,3	CH ₂ Br
22,7	C(CH ₃) ₃

IR

ν (cm⁻¹) : 2967 ; 2926-2867 ; 1730 (C=O) ; 1465 ; 1392 ; 1367 ; 1356 ; 1260 ; 1170 ; 1039 ; 1019.

3-bromo-1-(*p*-tolylsulfonyl)-butan-2-one 271 (mélange racémique)

Une solution de *m*-CPBA (727 mg ; 3,24 mmol ; 1,1 éq.) dans le chloroforme (55 ml) est ajoutée au goutte à goutte sur une solution de S(*R*)-3-bromo-1-(*p*-tolylsulfonyl)-butan-2-one **142b** (853 mg ; 2,95 mmol ; 1 éq.) dans le chloroforme (55 ml) et refroidie à 0°C. L'agitation est maintenue à cette température pendant 6 heures puis le mélange réactionnel est hydrolysé avec de l'eau distillée (50 ml). Le pH est amené à 8-9 par ajout de K₂CO₃. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (2×50 ml). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (hexane / AcOEt : 7 / 3).

Rendement : 92% (828 mg ; 2,71 mmol)

Solide blanc - P_f = 103°C

R_f = 0,4 (hexane / AcOEt : 7 / 3)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
7,74 et 7,38	A ₂ X ₂ , 4H, J = 8,1 Hz	CH ^{Ar}
4,80	q, 1H, J = 6,8 Hz	CHBr
4,43	AB, 2H, J _{AB} = 13,6 ; $\Delta\nu$ = 169,4 Hz	CH ₂ SO ₂ <i>p</i> -Tol
2,47	s, 3H	CH ₃ ^{<i>p</i>Tol}
1,74	d, 3H, J = 6,8 Hz	CH(Br)CH ₃

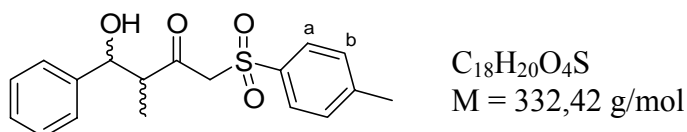
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	carbones assignés
191,3	C=O
145,8 et 135,5	C ^{Ar}

130,1 et 128,4	CH ^{Ar}
63,9	CH ₂ SO ₂ <i>p</i> -Tol
47,4	CHBr
21,7	CH ₃ ^{<i>p</i>-Tol}
19,1	CH(Br)CH ₃

IR

ν (cm⁻¹) : 3064-2862 (C-H) ; 1717 (C=O) ; 1321 ; 1304 ; 1291 ; 1145 ; 1084 ; 1021 ; 759 ; 690.

4-hydroxy-4-phényl-3-méthyl-1-(*p*-tolylsulfonyl)-butan-2-one 272 (mélange *syn* / *anti*)

Une solution de SmI₂, préparée par addition sous atmosphère d'argon de diiodométhane (80 μ l ; 0,98 mmol ; 2 éq.) dans le THF (10 ml) sur du samarium en poudre (163 mg ; 1,08 mmol ; 2,2 éq.), est agitée pendant 2 heures à température ambiante. A cette solution turquoise refroidie à -78°C, sont additionnées au goutte à goutte une solution de γ -bromo- β -cétosulfone **271** (100 mg ; 0,33 mmol ; 1 éq.) dans le THF (1,5 ml) puis, 10 minutes plus tard, une solution de benzaldéhyde (45 μ l ; 0,43 mmol ; 1,3 éq.) dans le THF (1,5 ml). Après 30 minutes d'agitation à -78°C, le milieu réactionnel est laissé revenir à température ambiante pendant la nuit. La réaction est hydrolysée par 30 ml d'une solution d'HCl 0,1 M. De la saumure est ajoutée pour faciliter la décantation. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 \times 40 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec, successivement, des solutions de thiosulfate de sodium (20 ml) et de saumure (2 \times 50 ml), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice démetallée (hexane / AcOEt : 7 / 3).

Rendement : 99% (108 mg ; 0,32 mmol)

Huile jaune-orangée

R_f = 0,15 (hexane / AcOEt : 7 / 3)

A : *syn* / **B** : *anti*

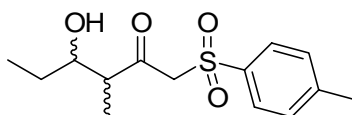
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
7,77 et 7,70	d, A ₂ X ₂ , 2H, J = 8,3 et 8,3 Hz	CH ^a <i>p</i> -Tol B et A
7,40 à 7,25	A ₂ X ₂ , 2H et m, 5H	CH ^b <i>p</i> -Tol A et B et H ^{Ar-Ph}
5,06 et 4,61	d, 1H, J = 4,3 et 9,1 Hz	CHOH A et B
4,34	AB, 2H, J = 13,5 Hz, $\Delta\nu$ = 63,1 Hz	CH ₂ SO ₂ B
4,13	s, 2H	CH ₂ SO ₂ A
3,34	qd, 1H, J = 6,9 et 9,1 Hz	CHCH ₃ B
3,25	qd, 1H, J = 7,2 et 4,3 Hz	CHCH ₃ A
2,46	s, 3H	CH ₃ ^{<i>p</i>-Tol}

2,09	s, 1H	OH
1,07	d, 3H, J = 7,2 Hz	CHCH ₃ A
0,88	d, 3H, J = 6,9 Hz	CHCH ₃ B

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	carbones assignés
202,7 et 201,9	C=O A et B
145,5 ; 141,1 ; 135,8	C ^{Ar} A
145,3 ; 141,6 ; 136,0	C ^{Ar} B
130,0 ; 129,9 ; 128,7 ; 128,5 ; 128,4 (×2) ;	CH ^{Ar} A et B
128,3 ; 127,8 ; 126,7 ; 126,0	
77,8 et 73,5	CHOH B et CHOH A
68,2 et 66,3	CH ₂ S(O) B et CH ₂ S(O) A
54,0 et 53,6	CHCH ₃ B et CHCH ₃ A
21,7	CH ₃ ^{p-Tol}
10,6 et 10,2	CHCH ₃ A et CHCH ₃ B

4-hydroxy-3-méthyl-1-(p-tolylsulfonyl)-hexan-2-one 273 (mélange *syn* / *anti*)

C₁₄H₂₀O₄S
M = 284,38 g/mol

Une solution de SmI₂, préparée par addition sous atmosphère d'argon de diiodométhane (80 μ l ; 0,98 mmol ; 2 éq.) dans le THF (10 ml) sur du samarium en poudre (163 mg ; 1,08 mmol ; 2,2 éq.), est agitée pendant 2 heures à température ambiante. A cette solution turquoise refroidie à -78°C, sont additionnées au goutte à goutte une solution de γ -bromo- β -cétosulfone 271 (100 mg ; 0,33 mmol ; 1 éq.) dans le THF (1,5 ml) puis, 10 minutes plus tard, une solution de propionaldéhyde (31 μ l ; 0,43 mmol ; 1,3 éq.) dans le THF (1,5 ml). Après 30 minutes d'agitation à -78°C, le milieu réactionnel est laissé revenir à température ambiante pendant la nuit. La réaction est hydrolysée par 30 ml d'une solution d'HCl 0,1 M. De la saumure est ajoutée pour faciliter la décantation. La phase aqueuse est extraite à l'éther (3×40 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec, successivement, des solutions de thiosulfate de sodium (50 ml) et de saumure (2×50 ml), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice démétallée (hexane / AcOEt : 6 / 4).

Rendement : 99% (92 mg ; 0,32 mmol)

Huile jaune-orangée

R_f = 0,28 (hexane / AcOEt : 6 / 4)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : (A : *syn* / B : *anti*)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
7,78 à 7,74 et 7,37 à 7,33	A ₂ B ₂ , 4H	CH ^{p-Tol} A et B
4,30 et 4,29	AB, 2H, J _{AB} = 13,5 Hz et 13,8 Hz $\Delta\nu$ = 19,1 Hz et 28,6 Hz	CH ₂ SO ₂ A et B

3,89	td, 1H, J = 6,8 et 3,2 Hz	CHOH A
3,58	td, 1H, J = 8,1 et 3,2 Hz	CHOH B
3,02-2,93	m, 1H	CHCH ₃ A et B
2,44	s, 3H	CH ₃ ^{p-Tol}
2,35 et 2,18	s, 1H	OH A et B
1,68 à 1,32	m, 2H	CH ₂ CH ₃ A et B
1,07 et 1,06	d, 3H, J = 7,2 Hz	CHCH ₃ A et B
0,95 et 0,94	t, 3H, J = 7,3 Hz	CH ₂ CH ₃ A et B

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

<i>δ</i> (ppm)	<i>carbones assignés</i>
203,0 et 202,2	C=O B et A
145,5 et 136,1	C ^{Ar} A
145,3 et 135,9	C ^{Ar} B
130,0 ; 129,9 ; 128,4 ; 128,3	CH ^{Ar} A et B
75,4 et 72,8	CHOH B et A
67,2 et 65,9	CH ₂ SO ₂ B et A
52,2 et 51,7	CHCH ₃ B et A
27,5 et 26,7	CH ₂ CH ₃ B et A
21,7	CH ₃ ^{p-Tol}
13,1 et 10,5	CHCH ₃ B et A
9,3 et 9,2	CH ₂ CH ₃ B et A

Partie expérimentale : Chapitre III

(*t*-butyldiméthylsilyloxy)-éthanol **282**



A une solution d'éthylène glycol **283** (2,70 ml ; 48,23 mmol ; 1 éq.) dans le THF (90 ml) est ajouté par petites portions le NaH (1,93 g ; 48,23 mmol ; 1 éq.) (60% en masse). Le mélange est surmonté d'un bulleur et agité à température ambiante pendant 4 heures, jusqu'à la fin du dégagement de dihydrogène, puis refroidi à 0°C. Une solution de TBDMSCl (7,50 g ; 48,23 mmol ; 1 éq.) dans le THF (6 ml) est additionnée au goutte à goutte puis le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant la nuit. Le milieu est hydrolysé à 0°C par 10 ml d'éthanol, concentré à sec sous vide puis repris avec de l'éther (100 ml). Après décantation, la phase organique est lavée avec une solution saturée en NH₄Cl (80 ml), séchée sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (hexane / AcOEt : 4 / 1).

Rendement : 68% (5,76 g ; 32,65 mmol)

Liquide incolore

R_f = 0,30 (hexane / AcOEt : 4 / 1)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

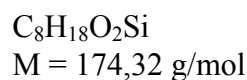
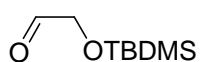
δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
3,74-3,60	m, 4H	CH ₂ CH ₂ OH
2,09	t, 1H, J = 6,2 Hz	OH
0,91	s, 9H	Si- <i>t</i> Bu
0,08	s, 6H	Si(CH ₃) ₂

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	carbones assignés
64,1 et 63,7	TBDMSO-CH ₂ CH ₂ OH
25,9	Si-C(CH ₃) ₃
18,3	Si-C(CH ₃) ₃
-5,3	Si-(CH ₃) ₂

IR (cm⁻¹)

ν (cm⁻¹) : 3391 (O-H liés) ; 2955-2859 (C-H) ; 1468 ; 1256 ; 1118 ; 1060 ; 939 ; 836 ; 778.

(*t*-butyldiméthylsilyloxy)-acétaldéhyde 279

A une solution de chlorure d'oxalyle (1,07 ml ; 12,48 mmol ; 1,1 éq.) dans le CH_2Cl_2 (27 ml) est additionnée au goutte à goutte sous atmosphère d'argon et à -78°C une solution de DMSO (1,93 ml ; 27,22 mmol ; 2,4 éq.) dans le CH_2Cl_2 (6 ml) en 5 minutes. Pendant l'addition, la température est maintenue à -65°C . Le mélange réactionnel est agité pendant 10 minutes puis une solution mixte de (*t*-butyldiméthylsilyloxy)-éthanol **282** (2,00 g ; 11,34 mmol ; 1 éq.) et de pyridine (1,82 ml ; 22,68 mmol ; 2 éq.) dans le CH_2Cl_2 (11 ml) est additionnée en 8 minutes à -65°C . L'agitation est maintenue pendant 15 minutes puis de la triéthylamine (7,93 ml ; 56,71 mmol ; 5 éq.) est ajoutée en 8 minutes à -65°C . A la fin de l'addition, le milieu réactionnel est réchauffé à 10°C en 5 minutes et maintenu à cette température pendant 20 minutes supplémentaires puis hydrolysé avec de HCl 1M jusqu'à $\text{pH} = 4$ (30 ml). Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (2×50 ml). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut de réaction est purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH_2Cl_2 pur).

Rendement : 78% (1,54 g ; 8,83 mmol)

Liquide incolore

$R_f = 0,37$ (CH_2Cl_2 pur)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3)

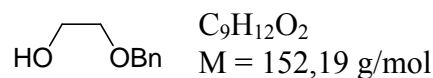
δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
9,70	t, 1H, $J = 1,2$ Hz	CHO
4,21	d, 2H, $J = 1,2$ Hz	CH_2CHO
0,93	s, 9H	Si- <i>t</i> Bu
0,10	s, 6H	Si(CH_3) ₂

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	carbones assignés
202,3	CHO
69,6	CH_2CHO
25,8	Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$
18,3	Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$
-5,4	Si- $(\text{CH}_3)_2$

IR (cm^{-1})

ν (cm^{-1}) : 2956 ; 2931 ; 2888 ; 2859 ; 1740 ; 1473 ; 1464 ; 1256 ; 1165 ; 1128 ; 879 ; 839 ; 780.

Benzyloxyéthanol 284

Le NaH (1,80 g ; 45,02 mmol ; 1,1 éq.) (60% en masse) est lavé avec du THF (2×30 ml) afin d'ôter les graisses, puis séché quelques heures sous vide. Du THF (115 ml) est ensuite ajouté puis l'éthylène glycol **283** (6,86 ml ; 122,77 mmol ; 3 éq.) est additionné en 30 minutes au mélange. Une fois l'addition terminée, le mélange est porté au reflux puis le bromure de benzyle (7 g ; 40,93 mmol ; 1 éq.) est additionné en 1 heure. Le reflux est maintenu pendant la nuit puis laissé revenir à température ambiante. Le milieu est dilué avec de l'éther diéthylique (60 ml) puis la réaction est hydrolysée par addition de 30 ml d'eau distillée. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique (2×50 ml). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut de réaction est purifié par distillation (3 mmHg, 125°C).

Rendement : 60% (3,71 g ; 24,38 mmol)

Liquide incolore

R_f = 0,15 (hexane / AcOEt : 7 / 3)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

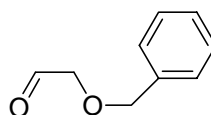
δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
7,39-7,27	m, 5H	CH ^{Ar}
4,57	s, 2H	CH ₂ benzylique
3,78-3,59	m, 4H	CH ₂ -CH ₂ OH
2,03	s large, 1H	OH

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	carbones assignés
138,0	C ^{Ar}
128,4	CH ^{Ar} <i>mé</i> ta
127,8	CH ^{Ar} <i>ortho</i> + <i>para</i>
73,3	CH ₂ -O
71,3	CH ₂ -O
61,9	CH ₂ OH

IR (cm⁻¹)

ν (cm⁻¹) : 3418 (O-H liés) ; 3088-2864 (C-H) ; 1496 ; 1454 ; 1359 ; 1208 ; 1115 ; 1068 ; 1028 ; 892 ; 739 ; 699.

benzyloxyacétaldéhyde 280

$C_9H_{10}O_2$
 $M = 150,18 \text{ g/mol}$

A une solution de chlorure d'oxalyle (1,04 ml ; 12,09 mmol ; 1,1 éq.) dans le CH_2Cl_2 (27 ml) est additionnée au goutte à goutte sous atmosphère d'argon et à $-78^\circ C$ une solution de DMSO (1,87 ml ; 26,38 mmol ; 2,4 éq.) dans le CH_2Cl_2 (5,5 ml) en 5 minutes. Pendant l'addition, la température est maintenue à $-65^\circ C$. Le mélange réactionnel est agité pendant 10 minutes puis une solution mixte de benzyloxyéthanol **284** (1,67 g ; 10,99 mmol ; 1 éq.) et de pyridine (1,77 ml ; 21,99 mmol ; 2 éq.) dans le CH_2Cl_2 (11 ml) est additionnée en 8 minutes à $-65^\circ C$. L'agitation est maintenue pendant 15 minutes puis de la triéthylamine (7,69 ml ; 54,96 mmol ; 5 éq.) est ajoutée en 8 minutes à $-65^\circ C$. A la fin de l'addition, le milieu réactionnel est réchauffé à $10^\circ C$ en 5 minutes et maintenu à cette température pendant 20 minutes supplémentaires puis hydrolysé avec de HCl 1M jusqu'à $pH = 4$ (30 ml). Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (2×50 ml). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut de réaction est purifié par chromatographie sur colonne de silice ($CH_2Cl_2 / AcOEt : 95 / 5$).

Rendement : 85% (1,41 g ; 9,37 mmol)

Liquide incolore

$R_f = 0,50$ (CH_2Cl_2 pur)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
9,73	t, 1H, $J = 0,6 \text{ Hz}$	CHO
7,39-7,29	m, 5H	C_6H_5
4,64	s, 2H	CH_2 benzylique
4,10	d, 2H, $J = 0,6 \text{ Hz}$	CH_2CHO

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm)	carbones assignés
200,4	CHO
136,8	C^{Ar}
128,6 et 128,0	CH^{Ar} ortho et méta
128,2	CH^{Ar} para
75,3	CH_2CHO
73,7	CH_2 benzylique

IR (cm^{-1})

ν (cm^{-1}) : 3088 ; 3065 ; 3032 ; 2865 ; 1738 (C=O) ; 391 (O-H liés) ; 1497 ; 1455 ; 1375 ; 1120 ; 744 ; 699.

2-(2-méthoxyéthoxyméthoxy)-éthanol 285

A une solution d'éthylène glycol **283** (1,35 ml ; 24,16 mmol ; 1 éq.) dans le CH_2Cl_2 (15 ml) est ajoutée au goutte à goutte de la diisopropyléthylamine (4,52 ml ; 25,37 mmol ; 1,05 éq.). Le mélange est agité pendant 30 minutes à température ambiante puis une solution de MEMCl (2,8 ml ; 24,16 mmol ; 1 éq.) dans le CH_2Cl_2 (5 ml) est ajoutée au goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant la nuit et hydrolysé avec une solution saturée en NaHCO_3 (15 ml). Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (3×20 ml). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut de réaction est purifié à deux reprises par chromatographie sur colonne de silice (AcOEt pur).

Rendement : 35% (1,26 g ; 8,39 mmol)

Liquide incolore

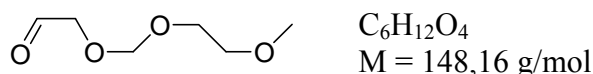
$R_f = 0,20$ (AcOEt pur)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,76	s, 2H	O- CH_2 -O
3,76-3,71	m, 6H	CH_2 (×3)
3,58-3,55	m, 2H	CH_2
3,39	s, 3H	OCH_3
2,65	t, 3H, $J = 5,6 \text{ Hz}$	OH

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	carbones assignés
96,1	O- CH_2 -O
71,7	CH_2
70,9	CH_2
67,1	CH_2
62,2	CH_2OH
59,0	OCH_3

méthoxyéthoxyméthoxyacétaldéhyde 281

A une solution de chlorure d'oxalyle (0,72 ml ; 8,31 mmol ; 1,1 éq.) dans le CH_2Cl_2 (19 ml) est additionnée au goutte à goutte sous atmosphère d'argon et à -78°C une solution de DMSO (1,29 ml ; 18,14 mmol ; 2,4 éq.) dans le CH_2Cl_2 (4 ml) en 5 minutes. Pendant l'addition, la température est maintenue à -65°C . Le mélange réactionnel est agité pendant 10 minutes puis une solution mixte de méthoxyéthoxyméthoxyéthanol **285** (1,13 g ; 7,56 mmol ; 1 éq.) et de pyridine (1,22 ml ; 15,12 mmol ; 2 éq.) dans le CH_2Cl_2 (7,5 ml) est additionnée en 8 minutes à -65°C . L'agitation est maintenue pendant 15 minutes puis de la triéthylamine (5,30 ml ;

37,79 mmol ; 5 éq.) est ajoutée en 8 minutes à -65°C . A la fin de l'addition, le milieu réactionnel est réchauffé à 10°C en 5 minutes et maintenu à cette température pendant 20 minutes supplémentaires puis hydrolysé avec de HCl 1M jusqu'à $\text{pH} = 4$ (25 ml). Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (5×30 ml). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (AcOEt pur).

Rendement : 14% (156 mg ; 1,05 mmol)

Liquide incolore

$R_f = 0,28$ (AcOEt pur)

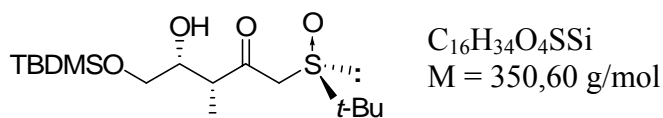
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
9,73	s, 1H	CHO
4,81	s, 2H	CH_2CHO
4,21	s, 2H	O- CH_2 -O
3,77-3,74 et 3,57-3,54	m, 4H	O- CH_2CH_2 -O
3,38	s, 3H	OCH_3

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	carbones assignés
199,8	CHO
95,9	O- CH_2 -O
73,2	CH_2CHO
71,6 et 67,5	O- CH_2CH_2 -O
59,0	OCH_3

(+)-[3R,4R,(S)R]-5-(*t*-butyldiméthylsilanyloxy)-4-hydroxy-3-méthyl-1-(*t*-butylsulfinyl)-pentan-2-one **286**



Une solution de SmI_2 , préparée par addition sous atmosphère d'argon de diiodométhane (128 μl ; 1,57 mmol ; 2 éq.) dans le THF (17 ml) sur du samarium en poudre (260 mg ; 1,72 mmol ; 2,2 éq.), est agitée pendant 2 heures à température ambiante. A cette solution turquoise refroidie à -78°C , sont additionnées au goutte à goutte une solution de γ -bromo- β -cétosulfoxyde **142a** (200 mg ; 0,78 mmol ; 1 éq.) dans le THF (2 ml) puis, 5 minutes plus tard, une solution de (*t*-butyldiméthylsilyloxy)-acétaldéhyde **279** (353 mg ; 2,35 mmol ; 3 éq.) dans le THF (2 ml). Après 20 minutes d'agitation à -78°C , la réaction est hydrolysée par 30 ml d'une solution d'HCl 0,1 M. De la saumure est ajoutée pour faciliter la décantation. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3×40 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec, successivement, des solutions de thiosulfate de sodium (50 ml) et de saumure (2×50 ml), séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice démetallée (CH_2Cl_2 / AcOEt : 8 / 2 \rightarrow 7 / 3).

Rendement : 45% (124 mg ; 0,35 mmol)

Huile jaune pâle

$R_f = 0,25$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{AcOEt} : 7 / 3$)

$[\alpha]_D^{20} = +92,8$ ($c = 0,5 ; \text{CHCl}_3$)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

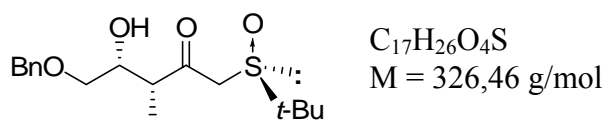
δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,17	td, 1H, $J = 6,4$ et $4,0$ Hz	CHOH
3,67	AB, 2H, $J_{AB} = 13,0$ Hz, $\Delta\nu = 86,3$ Hz	$\text{CH}_2\text{S(O)}$
3,61	AB d'ABX, 2H, $J_{AB} = 10,2$ Hz, $J_{AX} = 6,4$ Hz, $J_{BX} = 6,4$ Hz, $\Delta\nu = 16,1$ Hz	CH_2OTBDMS
3,00	qd, 1H, $J = 7,0$ et $4,0$ Hz	CHCH ₃
1,30	s, 9H	S(O)- <i>t</i> Bu
1,11	d, 3H, $J = 7,0$ Hz	CHCH ₃
0,90	s, 9H	Si- <i>t</i> Bu
0,08	s, 6H	Si(CH ₃) ₂

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	carbones assignés
205,7	C=O
70,7	CHOH
63,8	CH_2OTBDMS
56,6	$\text{CH}_2\text{S(O)}$
54,3	S(O)C(CH ₃) ₃
50,3	CHCH ₃
25,9	Si(C(CH ₃) ₃)
22,8	S(O)C(CH ₃) ₃
18,2	Si(C(CH ₃) ₃)
9,2	CHCH ₃
-5,4 et -5,5	Si(CH ₃) ₂

IR

ν (cm^{-1}) : 3352 (O-H liés) ; 2956-2858 (C-H) ; 1713 (C=O) ; 1472 ; 1463 ; 1365 ; 1255 ; 1122 ; 1040 ; 1008 ; 838 ; 778.

(+)-[3R,4R,(S)R]-5-benzyloxy-4-hydroxy-3-méthyl-1-(*t*-butylsulfinyl)-pentan-2-one 287

Une solution de SmI₂, préparée par addition sous atmosphère d'argon de diiodométhane (128 µl ; 1,57 mmol ; 2 éq.) dans le THF (17 ml) sur du samarium en poudre (260 mg ; 1,72 mmol ; 2,2 éq.), est agitée pendant 2 heures à température ambiante. A cette solution turquoise refroidie à -78°C, sont additionnées au goutte à goutte une solution de γ -bromo- β -cétosulfoxyde **142a** (200 mg ; 0,78 mmol ; 1 éq.) dans le THF (2 ml) puis, 5 minutes plus tard, une solution de benzyloxyacétaldéhyde **280** (353 mg ; 2,35 mmol ; 3 éq.) dans le THF (2 ml). Après 4 heures d'agitation à -78°C, la réaction est hydrolysée par 30 ml d'une solution d'HCl 0,1 M. De la saumure est ajoutée pour faciliter la décantation. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3×40 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec, successivement, des solutions de thiosulfate de sodium (50 ml) et de saumure (2×50 ml), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié à deux reprises sur colonne de silice démetallée (CH₂Cl₂ / AcOEt : 8 / 2 → 1 / 1) et AcOEt pur.

Rendement : 50% (128 mg ; 0,39 mmol)

Solide blanc (obtenu par trituration dans Et₂O) - P_f = 48°C

R_f = 0,2 (AcOEt pur)

[α]_D²⁰ = +121 (c = 0,5 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
7,40-7,28	m, 5H	CH ^{Ar}
4,54	AB, 2H, J _{AB} = 11,9 Hz, $\Delta\nu$ = 12,9 Hz	CH ₂ benzylique
4,32	td, 1H, J = 5,9 et 4,1 Hz	CHOH
3,64	AB, 2H, J _{AB} = 13,0 Hz, $\Delta\nu$ = 109,0 Hz	CH ₂ S(O)
3,53	AB d'ABX, 2H, J _{AB} = 9,5 Hz, J _{AX} = 6,3 Hz, J _{BX} = 5,8 Hz, $\Delta\nu$ = 16,7 Hz	CH ₂ -OBn
3,01	qd, 1H, J = 6,8 et 4,1 Hz	CHCH ₃
2,87	s large, 1H	OH
1,28	s, 9H	<i>t</i> Bu
1,15	d, 3H, J = 7,5 Hz	CHCH ₃

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	carbones assignés
202,7	C=O
137,8	C ^{Ar}
128,4 et 127,9	CH ^{Ar} <i>ortho</i> et <i>méta</i>
127,8	CH ^{Ar} <i>para</i>

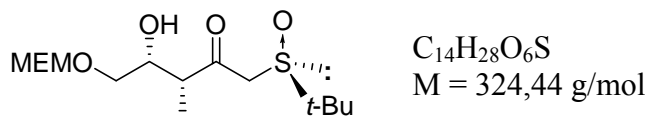
73,5 et 71,1	CH ₂ -O-CH ₂ C ₆ H ₅
69,6	CHOH
56,5	CH ₂ S(O)
54,3	C(CH ₃) ₃
50,9	CHCH ₃
22,8	C(CH ₃) ₃
9,5	CHCH ₃

IR

ν (cm⁻¹) : 3351 (O-H liés) ; 3089-2869 (=C-H et -C-H) ; 1711 (C=O) ; 1455 ; 1367 ; 1256 ; 1177 ; 1102 ; 1029 ; 1012 (S=O) ; 741 ; 700.

Micro-analyse

	Calculé	Expérimental
%C	62,55	62,75
%H	8,03	8,09

[3R,4R,(S)R]- 4-hydroxy-5-(2-méthoxyéthoxyméthoxy)-3-méthyl-1-(*t*-butylsulfinyl)-pentan-2-one 288

Une solution de SmI₂, préparée par addition sous atmosphère d'argon de diiodométhane (96 μ l ; 1,18 mmol ; 2 éq.) dans le THF (11 ml) sur du samarium en poudre (195 mg ; 1,29 mmol ; 2,2 éq.), est agitée pendant 2 heures à température ambiante. A cette solution turquoise refroidie à -78°C, sont additionnées au goutte à goutte une solution de γ -bromo- β -céto-sulfoxyde **142a** (150 mg ; 0,59 mmol ; 1 éq.) dans le THF (2 ml) puis, 5 minutes plus tard, une solution de méthoxyéthoxyméthoxyacétaldéhyde **281** (107 mg ; 0,72 mmol ; 1,2 éq.) dans le THF (2 ml). Après 30 minutes d'agitation à -78°C, la réaction est hydrolysée par 30 ml d'une solution d'HCl 0,1 M. De la saumure est ajoutée pour faciliter la décantation. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3×30 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec, successivement, des solutions de thiosulfate de sodium (30 ml) et de saumure (2×30 ml), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice démetallée (AcOEt / MeOH : 95 / 5).

Rendement : 50% (95 mg ; 0,29 mmol)

Huile jaune pâle

R_f = 0,13 (AcOEt / MeOH : 95 / 5)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,74	s, 2H	O-CH ₂ -O
4,31-4,23	m, 1H	CHOH

3,75-3,54	m, 6H	O-CH ₂ CH ₂ -O et O-CH ₂ CHOH
3,68	AB, 2H, J _{AB} = 13,2 Hz, Δν = 88,8 Hz	CH ₂ S(O)
3,39	s, 3H	OCH ₃
3,00	qd, 1H, J = 7,0 et 4,1 Hz	CHCH ₃
1,30	s, 9H	tBu
1,18	d, 3H, J = 7,0 Hz	CHCH ₃

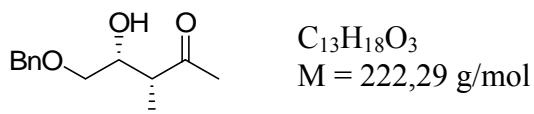
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	carbones assignés
205,6	C=O
96,1	C(OCH ₂ -) ₂
71,8 ; 69,9 et 67,3	CH ₂ MEM
70,0	CHOH
59,0	OCH ₃
56,9	CH ₂ S(O)
54,4	C(CH ₃) ₃
50,7	CHCH ₃
22,8	C(CH ₃) ₃
9,9	CHCH ₃

IR

ν (cm⁻¹) : 3390 (O-H liés) ; 2930 ; 2886 ; 1713 (C=O) ; 1463 ; 1368 ; 1251 ; 1176 ; 1117 ; 1040 ; 849.

(+)-[3*R*,4*R*]-5-benzyloxy-4-hydroxy-3-méthyl-pentan-2-one **289**



A une solution de δ-hydroxy-γ-méthyl-β-cétosulfoxyde **287** (33,5 mg ; 0,103 mmol ; 1 éq.) dans un mélange 90/10 de THF/eau (11 ml), est additionné par petites portions l'amalgame, préparé au fur et à mesure à l'aide de feuillets d'aluminium (277 mg ; 10,26 mmol ; 100 éq.). Les feuillets d'aluminium sont découpés en morceaux de 2×1 cm, lavés avec une solution aqueuse d'HCl à 10%, puis rincés 5 fois à l'eau distillée. 3 à 4 feuillets sont alors tour à tour immergés dans une solution aqueuse d'HgCl₂ à 5% pendant 10 à 15 secondes, lavés à l'éthanol puis à l'éther et enfin ajoutés au mélange réactionnel. Une fois la moitié de l'amalgame additionné, le milieu réactionnel est refroidi quelques minutes à l'aide d'un bain de glace, suite à une élévation brusque de la température. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré sur célite®, lavé avec 50 ml d'éther, séché sur Na₂SO₄ et concentré sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂ / Et₂O : 9 / 1).

Rendement : 96% (22 mg ; 0,099 mmol)

Liquide incolore

$R_f = 0,43$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{Et}_2\text{O} : 7 / 3$)

$[\alpha]_D^{20} = +4,6$ ($c = 1,0$; CHCl_3) {litt.¹³⁵ : $[\alpha]_D^{20} = +4,7$ ($c = 0,99$; CHCl_3)}

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
7,39-7,26	m, 5H	CH^{Ar}
4,54	s, 2H	CH_2 benzylique
4,12	dt, 1H, $J = 6,4$ et $5,0$ Hz	CHOH
3,47	AB d'ABX, 2H, $J_{\text{AB}} = 9,4$ Hz, $J_{\text{AX}} = 5,0$ Hz, $J_{\text{BX}} = 6,4$ Hz, $\Delta\nu = 15,3$ Hz	$\text{CH}_2\text{-OBn}$
2,76	qd, 1H, $J = 7,2$ et $5,0$ Hz	CHCH_3
2,70	s large, 1H	OH
2,19	s, 3H	$\text{CH}_3\text{C=O}$
1,16	d, 3H, $J = 7,2$ Hz	CHCH_3

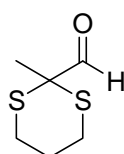
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	carbones assignés
212,3	C=O
137,8	C^{Ar}
128,4 et 127, 7	CH^{Ar} ortho et méta
127,8	CH^{Ar} para
73,4 et 71,6	$\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
70,3	CHOH
48,6	CHCH_3
29,3	$\text{CH}_3\text{C=O}$
11,1	CHCH_3

IR (cm^{-1})

ν (cm^{-1}) : 3445 (O-H liés) ; 3089-2866 (C-H) ; 1705 (C=O) ; 1455 ; 1360 ; 1094 ; 1028 ; 741 ; 699.

2-méthyl-2-formyl-1,3-dithiane 291



$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{OS}_2$
 $M = 162,27$ g/mol

A une solution de 1,3-dithiane **292** (2,00 g ; 16,63 mmol ; 1 éq.) dans le THF (30 ml) est additionnée au goutte à goutte à -20°C une solution *n*-BuLi (13,0 ml ; 18,30 mmol ; 1,1 éq.) dans l'hexane (1,4 M). Après une heure à -20°C , de l'iodure de méthyle (1,15 ml ; 18,30 mmol ; 1,1 éq.) est additionnée puis le mélange réactionnel est agité pendant une heure

supplémentaire à température ambiante. Le milieu est refroidi à -20°C puis une solution *n*-BuLi (13,0 ml ; 18,30 mmol ; 1,1 éq.) dans l'hexane (1,4 M) est additionnée au goutte à goutte. Après une heure à -20°C , du DMF (1,41 ml ; 18,30 mmol ; 1,1 éq.) est additionné puis le mélange réactionnel est agité pendant une heure supplémentaire à température ambiante avant d'être hydrolysé par de l'eau distillée (50 ml). Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (3×50 ml). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut de réaction est purifié par distillation (100°C , 3 mmHg).

Rendement : 70% (1,89 g ; 11,64 mmol)

Liquide jaune pâle

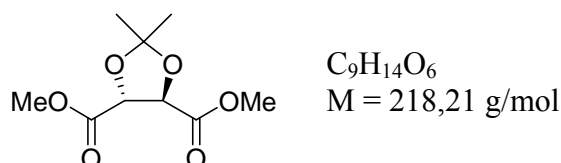
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
9,05	s, 1H	CHO
3,14-2,99	m, 2H	$\text{CH}_2\text{-S}$
2,66-2,55	m, 2H	$\text{CH}_2\text{-S}$
2,18-2,05 et 1,90-1,62	m, 2H	$\text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$
1,49	s, 3H	CH_3

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	carbones assignés
189,2	CHO
52,4	C^{IV}
26,9	$\text{CH}_2\text{-S}$
23,7	$\text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$
21,9	CH_3

(-)-diméthyl-2,3-*O*-isopropylidène-*L*-tartrate **296**



A une solution de diméthyl-*L*-tartrate **295** (1,51 g ; 8,42 mmol ; 1 éq.) dans le CH_2Cl_2 (21 ml) sont ajoutés à température ambiante de l'acide *p*-toluènesulfonique (800 mg ; 4,21 mmol ; 0,5 éq.) et du 2,2-diméthoxypropane (6,91 ml ; 55,07 mmol ; 6,5 éq.). Le mélange est porté au reflux pendant 4 heures puis laissé revenir à température ambiante. 2 grammes de K_2CO_3 sont additionnés et le milieu agité vigoureusement. La solution, initialement rouge foncé, devient jaune. Le mélange est concentré à sec sous vide et repris avec de l'eau distillée 15 ml). La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (2×30 ml). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié successivement par distillation au boule à boule puis par chromatographie sur colonne de silice (cyclohexane / AcOEt : 4 / 1 \rightarrow 3 / 2).

Rendement : 76% (1,40 g ; 6,42 mmol)

Liquide incolore

$R_f = 0,25$ (cyclohexane / AcOEt : 4 / 1)

$[\alpha]_D^{20} = -59$ ($c = 0,9$; MeOH) {litt.^{139b} : $[\alpha]_D^{20} = -58$ ($c = 0,86$; MeOH)}

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,81	s, 2H	CHOR
3,83	s, 6H	CO_2CH_3
1,50	s, 6H	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$

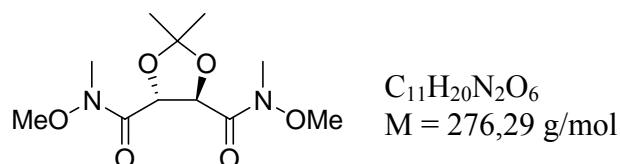
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	carbones assignés
170,0	CO_2CH_3
113,9	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$
77,0	CHOR
52,8	CO_2CH_3
26,3	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$

IR

ν (cm^{-1}) : 2994 ; 2958 ; 1760 (C=O ester) ; 1440 ; 1385 ; 1375 ; 1212 ; 1113 ; 1015 ; 859.

Acide (-)-2,3-O-isopropylidène-L-tartrique bis-(N-méthyl-N-méthoxyamide) **297**



A une solution de chlorhydrate de la *N,O*-diméthylhydroxylamine (3,96 g ; 39,84 mmol ; 4,5 éq.) dans le CH_2Cl_2 (40 ml) refroidie à 0°C est additionnée une solution de triméthylaluminium (20 ml ; 39,84 mmol ; 4,5 éq.) dans le toluène (2 M) en 25 minutes. La solution est laissée remonter à température ambiante, agitée pendant 15 minutes à 20°C , puis refroidie à -10°C . Une solution de (-)-diméthyl-2,3-O-isopropylidène-L-tartrate **296** (1,93 g ; 8,85 mmol ; 1 éq.) dans le CH_2Cl_2 (5 ml) est ajoutée à cette température en 20 minutes. L'agitation est maintenue pendant 2 heures à cette température puis le milieu réactionnel est hydrolysé par HCl 0,5 M (25 ml) jusqu'à pH = 2-3. La phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (5×30 ml). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH_2Cl_2 / EtOH : 95 / 5).

Rendement : 80% (1,95 g ; 7,06 mmol)

Solide blanc - $P_f = 78-80^\circ\text{C}$ (litt.¹⁴⁰ : $P_f = 78-80^\circ\text{C}$)

$R_f = 0,35$ (CH_2Cl_2 / EtOH : 95 / 5)

$[\alpha]_D^{20} = -7,4$ ($c = 1$; CHCl_3)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

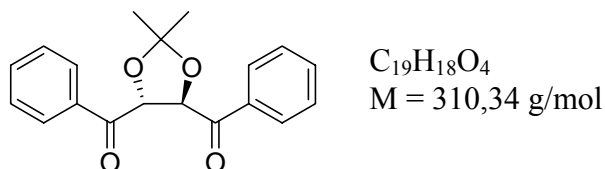
δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
5,17	s, 2H	CHOR
3,69	s, 6H	N-OCH ₃
3,23	s, 6H	N-CH ₃
1,52	s, 6H	C(CH ₃) ₂

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	carbones assignés
170,1	C=O amide
112,9	C(CH ₃) ₂
75,0	CHOR
61,7	N-OCH ₃
32,5	N-CH ₃
26,5	C(CH ₃) ₂

IR

ν (cm⁻¹) : 2987-2880 (C-H) ; 1683 ; 1656 ; 1472 ; 1376 ; 1260 ; 1209 ; 1180 ; 1165 ; 1078 ; 1053 ; 986 (N-O) ; 877 ; 852.

(-)-[2*R*,3*R*]-2,3-(isopropylidènedioxy)-1,4-diphényl-butane-1,4-dione 298

Une solution de bromobenzène (4,55 ml ; 42,78 mmol ; 4,1 éq.) dans l'éther diéthylique (36 ml) est lentement additionnée sur du magnésium (1,01 g ; 41,74 mmol ; 4 éq.) recouvert de 4 ml d'éther et préalablement flambé sous vide. A la fin de l'addition, le mélange est porté au reflux de l'éther pendant 30 minutes afin de consommer le magnésium restant. La solution est ensuite refroidie à température ambiante et additionnée en 30 minutes sur une solution de diamide de Weinreb **297** (2,88 g ; 10,43 mmol ; 1 éq.) dans le THF (80 ml) refroidie à 0°C. L'agitation est maintenue pendant 15 minutes à 0°C puis le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution saturée en NH₄Cl. De l'acide chlorhydrique à 10% est ensuite ajouté jusqu'à pH acide. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3×40 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée en NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (cyclohexane / CH₂Cl₂ : 1 / 1 → 3 / 7).

Rendement : 47% (1,91 g ; 5,38 mmol)

Solide blanc - P_f = 51°C

R_f = 0,20 (cyclohexane / CH₂Cl₂ : 1 / 1)

[α]_D²⁰ = -78,7 (c = 1 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

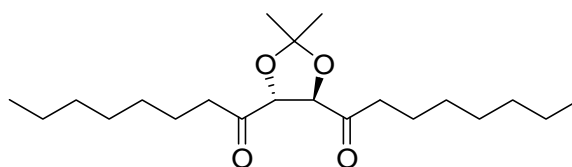
δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
8,12	d, 4H, J = 7,2 Hz	CH ^{Ar} ortho
7,61	t, 2H, J = 7,2 Hz	CH ^{Ar} para
7,49	t, 4H, J = 7,2 Hz	CH ^{Ar} méta
5,85	s, 2H	CHOR
1,44	s, 6H	C(CH ₃) ₂

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	carbones assignés
196,3	C=O
134,8	C ^{Ar}
133,8	CH ^{Ar} para
129,5 et 128,6	CH ^{Ar} ortho et méta
113,3	C(CH ₃) ₂
79,0	CHOR
26,7	C(CH ₃) ₂

IR

ν (cm⁻¹) : 3058-2932 ; 1679 (C=O) ; 1597 ; 1580 ; 1449 ; 1376 ; 1319 ; 1281 ; 1242 ; 1206 ; 1143 ; 1091 ; 1003 ; 831 ; 773 ; 703 ; 685 ; 657.

(+)-[9R,10R]-9,10-(isopropylidènedioxy)-octadécane-8,11-dione 299

C₂₁H₃₈O₄
M = 354,53 g/mol

Une solution de bromure d'heptyle (4,43 ml ; 28,20 mmol ; 4,1 éq.) dans l'éther diéthylique (25 ml) est lentement additionnée sur du magnésium (669 mg ; 27,51 mmol ; 4 éq.) recouvert de 2 ml d'éther et préalablement flambé sous vide. A la fin de l'addition, le mélange est porté au reflux de l'éther pendant 30 minutes afin de consommer le magnésium restant. La solution est ensuite refroidie à température ambiante et additionnée en 30 minutes sur une solution de diamide de Weinreb **297** (1,90 g ; 6,88 mmol ; 1 éq.) dans le THF (55 ml) refroidie à 0°C. L'agitation est maintenue pendant 15 minutes à 0°C puis le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution saturée en NH₄Cl. De l'acide chlorhydrique à 10% est ensuite ajouté jusqu'à pH acide. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3×40 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (hexane / AcOEt : 9 / 1).

Rendement : 78% (1,91 g ; 5,38 mmol)

Liquide incolore

R_f = 0,45 (hexane / AcOEt : 9 / 1)

[α]_D²⁰ = +4,7 (c = 1 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,55	s, 2H	CHOR
2,73-2,56	partie AB d'ABMN 2 ^{ème} ordre, 4H	CH ₂ -C=O
1,67-1,52	m, 4H	CH ₂ CH ₂ -C=O
1,43	s, 6H	C(CH ₃) ₂
1,34-1,24	m, 16H	(CH ₂) ₄ CH ₃
0,88	t, 6H, J = 7,2 Hz	(CH ₂) ₄ CH ₃

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

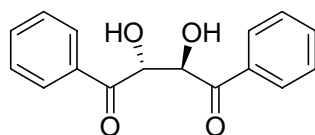
δ (ppm)	carbones assignés
208,7	C=O
112,4	C(CH ₃) ₂
81,5	CHOR
39,1	CH ₂ -C=O
31,6	CH ₂ CH ₂ -C=O
29,1 ; 29,0 ; 23,1 ; 22,6	(CH ₂) ₄ CH ₃
26,2	C(CH ₃) ₂
14,0	(CH ₂) ₄ CH ₃

IR

ν (cm⁻¹) : 2990-2857 (C-H) ; 1727 (C=O) ; 1463 ; 1404 ; 1375 ; 1260 ; 1211 ; 1153 ; 1081 ; 862.

Micro-analyse

	Calculé	Expérimental
%C	71,15	71,15
%H	10,80	10,62

(-)-[2R,3R]-2,3-dihydroxy-1,4-diphénylbutane-1,4-dione 300

C₁₆H₁₄O₄
M = 270,28 g/mol

Un mélange d'acide trifluoroacétique et d'eau distillée (9 / 1 ; 15 ml) est ajouté à la (-)-[2R,3R]-2,3-(isopropylidènedioxy)-1,4-diphényl-butane-1,4-dione **298** (1,47 g ; 4,73 mmol ; 1 éq.), refroidie à 0°C. L'agitation est maintenue à 0°C pendant 15 minutes puis l'acide trifluoroacétique est évaporé sous vide. De l'éther diéthylique est ajouté et des cristaux blancs apparaissent après trituration. Le surnageant est concentré sous vide et de l'éther est à nouveau ajouté. Quelques cristaux se forment. Ce cycle est répété jusqu'à épuisement des cristaux. Les différentes fractions de cristaux sont rassemblées et séchées sous le vide d'une pompe à palettes (1 mmHg).

Rendement : 88% (1,13 g ; 4,18 mmol)

Solide blanc - $P_f = 148-150^\circ\text{C}$

$R_f = 0,40$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{AcOEt} : 9 / 1$)

$[\alpha]_D^{20} = -191,5$ ($c = 1 ; \text{CHCl}_3$)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
8,00	d large, 4H, $J = 7,0$ Hz	CH^{Ar} ortho
7,72	t large, 2H, $J = 7,3$ Hz	CH^{Ar} para
7,49	t large, 4H, $J = 7,2$ Hz	CH^{Ar} méta
5,39	d, 2H, $J = 7,5$ Hz	CHOH
3,93	d, 2H, $J = 7,5$ Hz	CHOH

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	carbones assignés
197,6	$\text{C}=\text{O}$
134,2	CH^{Ar} para
133,8	C^{Ar}
129,2 et 128,3	CH^{Ar} ortho et méta
74,7	CHOH

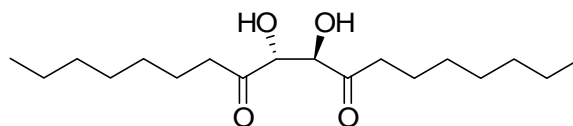
IR

ν (cm^{-1}) : 3452 (O-H liés) ; 1677 (C=O) ; 1595 ; 1452 ; 1397 ; 1310 ; 1244 ; 1115 ; 1080 ; 966 ; 793 ; 746 ; 692 ; 666.

Micro-analyse

	Calculé	Expérimental
%C	71,10	70,82
%H	5,22	5,34

(-)-[9R,10R]-9,10-dihydroxy-octadécane-8,11-dione 301



$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_4$
 $M = 314,47$ g/mol

A une solution de (+)-[9R,10R]-9,10-(isopropylidènedioxy)-octadécane-8,11-dione **299** (1,60 g ; 4,51 mmol ; 1 éq.) dans un mélange 1 / 1 d'acide acétique et d'eau (16 ml) sont ajoutés 6 ml d'acide sulfurique à 10%. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C pendant une nuit. Une fois revenu à température ambiante, le milieu est hydrolysé par une solution saturée en NaHCO_3 (30 ml). La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3×20 ml). Les phases organiques réunies sont lavées successivement avec des solutions saturées en NaHCO_3 (20 ml) et en NaCl (20 ml), séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (hexane / $\text{AcOEt} : 8 / 2$).

Rendement : 83% (1,18 g ; 3,75 mmol)

Solide blanc - $P_f = 98-100^\circ\text{C}$

$R_f = 0,30$ (hexane / AcOEt : 8 / 2)

$[\alpha]_D^{20} = -72$ (c = 1 ; CHCl_3)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,56	d, 2H, J = 6,5 Hz	CHOH
3,68	d, 2H, J = 6,5 Hz	OH
2,73-2,51	partie AB d'ABMN 2 ^{ème} ordre, 4H	$\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$
1,75-1,64	m, 4H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$
1,40-1,25	m, 16H	$(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$
0,88	t, 6H, J = 6,9 Hz	$(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

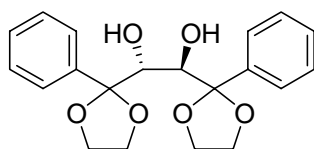
δ (ppm)	carbones assignés
207,8	C=O
77,0	CHOH
38,0	$\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$
31,6	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$
29,1 ; 29,0 ; 23,4 ; 22,6	$(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$
14,0	$(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$

IR

ν (cm^{-1}) : 3434 (O-H liés) ; 2953-2850 (C-H) ; 1717 ; 1690 ; 1469 ; 1399 ; 1376 ; 1276 ; 1158 ; 1124 ; 1103 ; 1082 ; 1049.

Micro-analyse

	Calculé	Expérimental
%C	68,75	68,67
%H	10,90	10,87

(-)-[1*R*,2*R*]-1,2-bis-(2-phényl-[1,3]-dioxolan-2-yl)-éthane-1,2-diol **303**

$C_{20}H_{22}O_6$
 $M = 358,39 \text{ g/mol}$

A une solution de la (-)-[2*R*,3*R*]-2,3-dihydroxy-1,4-diphénylbutane-1,4-dione **300** (1,10 g ; 4,07 mmol ; 1 éq.) dans le benzène (30 ml) sont ajoutés successivement de l'éthylène glycol (0,68 ml ; 12,22 mmol ; 3 éq.) et de l'acide *p*-toluène sulfonique (76,5 mg ; 0,40 mmol ; 0,1 éq.). Le mélange réactionnel est porté au reflux au Dean-Stark pendant une nuit. Une fois revenu à température ambiante, le milieu est évaporé à sec sous vide, repris avec 40 ml d'AcOEt, lavé avec une solution saturée en NaHCO₃ (20 ml) puis de l'eau distillée (20 ml), séché sur Na₂SO₄ et concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂ / Et₂O : 5 / 1).

Rendement : 58% (0,85 g ; 2,37 mmol)

Solide blanc - P_f = 196°C

R_f = 0,13 (CH₂Cl₂ / Et₂O : 5 / 1)

[α]_D²⁰ = -18,1 (c = 1 ; CHCl₃)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
7,41-7,27	m, 10H	CH ^{Ar}
4,18-3,72	m, 8H	O-CH ₂ CH ₂ -O
4,04	s, 2H	CHOH
3,30	s, 2H	OH

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

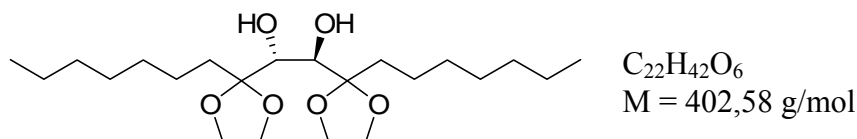
δ (ppm)	carbones assignés
139,1	C ^{Ar}
128,6	CH ^{Ar} <i>para</i>
128,0 et 126,3	CH ^{Ar} <i>ortho</i> et <i>méa</i>
110,6	C(OCH ₂ -) ₂
72,0	CHOH
65,5 et 64,7	O-CH ₂ CH ₂ -O

IR

ν (cm⁻¹) : 3524 (O-H liés) ; 3062-2886 ; 1447 ; 1217 ; 1169 ; 1130 ; 1074 ; 1040 ; 1024 ; 997 ; 941 ; 877 ; 771 ; 701.

Micro-analyse

	Calculé	Expérimental
%C	67,03	67,15
%H	6,19	6,04

(-)-[1R,2R]-1,2-bis-(2-heptyl-[1,3]-dioxolan-2-yl)-éthane-1,2-diol 304

A une solution de (-)-[9R,10R]-9,10-dihydroxy-octadécane-8,11-dione **301** (1,26 g ; 4,02 mmol ; 1 éq.) dans le benzène (40 ml) sont ajoutés successivement de l'éthylène glycol (0,68 ml ; 12,06 mmol ; 3 éq.) et de l'acide *p*-toluène sulfonique (76,5 mg ; 0,40 mmol ; 0,1 éq.). Le mélange réactionnel surmonté d'un Dean-Stark est porté au reflux pendant une nuit. Une fois revenu à température ambiante, le milieu est évaporé à sec sous vide, repris avec 40 ml d'AcOEt, lavé avec une solution saturée en $NaHCO_3$ (20 ml) puis de l'eau distillée (20 ml), séché sur $MgSO_4$ et concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole / AcOEt : 1 / 1).

Rendement : 74% (1,20 g ; 2,98 mmol)

Solide jaune pâle - $P_f = 47^\circ C$

$R_f = 0,40$ (éther de pétrole / AcOEt : 1 / 1)

$[\alpha]_D^{20} = -3,8$ (c = 1 ; $CHCl_3$)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$)

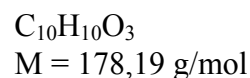
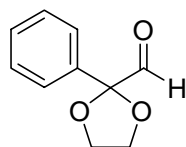
δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,13-3,99	m, 8H	O- CH_2CH_2 -O
3,86	s, 2H	CHOH
2,03	s, 2H	OH
1,87-1,57	m, 4H	$CH_2(CH_2)_5CH_3$
1,48-1,20	m, 20H	$(CH_2)_5CH_3$
0,90	t, 6H, J = 6,6 Hz	$(CH_2)_5CH_3$

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm)	carbones assignés
112,4	$C(OCH_2-)_2$
71,0	CHOH
65,9 et 65,7	O- CH_2CH_2 -O
34,4	$CH_2(CH_2)_5CH_3$
31,8 ; 29,8 ; 29,3 ; 23,0 ; 22,6	$(CH_2)_5CH_3$
14,1	$(CH_2)_5CH_3$

IR

ν (cm^{-1}) : 3436 (O-H liés) ; 2956-2853 (C-H) ; 1468 ; 1395 ; 1379 ; 1215 ; 1161 ; 1105 ; 1031 ; 951 ; 891 ; 790 ; 726 ; 686.

2-phényl-[1,3]dioxolane-2-carbaldéhyde 293

A une solution de (-)-[1*R*,2*R*]-1,2-*bis*-(2-phényl-[1,3]-dioxolan-2-yl)-éthane-1,2-diol **303** (100 mg ; 0,28 mmol ; 1 éq.) dans le CH₂Cl₂ (4 ml) refroidie à -15°C est ajouté du tétraacétate de plomb (148 mg ; 0,33 mmol ; 1,2 éq.) par petites portions. L'agitation est maintenue pendant 30 minutes à -15°C puis le milieu réactionnel est laissé revenir à température ambiante. L'agitation est encore maintenue pendant 1 heure 30 minutes puis le mélange est filtré sur célite®, rincé au CH₂Cl₂ et concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂ / Et₂O : 4 / 1). Le produit obtenu est utilisé aussi rapidement que possible dans la réaction suivante.

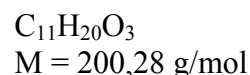
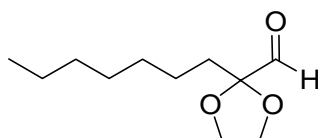
Rendement : 70% (70 mg ; 0,39 mmol)

Huile incolore

R_f = 0,40 (CH₂Cl₂ / Et₂O : 4 / 1)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
9,48	s, 1H	CHO
7,63-7,23	m, 5H	CH ^{Ar}
4,22-4,02	m, 4H	O-CH ₂ CH ₂ -O

2-heptyl-[1,3]dioxolane-2-carbaldéhyde 294

A une solution de (-)-[1*R*,2*R*]-1,2-*bis*-(2-heptyl-[1,3]-dioxolan-2-yl)-éthane-1,2-diol **304** (0,50 g ; 1,24 mmol ; 1 éq.) dans le CH₂Cl₂ (19 ml) refroidie à -15°C est ajouté du tétraacétate de plomb (0,66 g ; 1,49 mmol ; 1,2 éq.) par petites portions. L'agitation est maintenue pendant 30 minutes à -15°C puis le milieu réactionnel est laissé revenir à température ambiante. L'agitation est encore maintenue pendant 30 minutes puis le mélange est filtré sur célite®, rincé au CH₂Cl₂ et concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (cyclohexane / AcOEt : 1 / 1). Le produit obtenu est utilisé aussi rapidement que possible dans la réaction suivante.

Rendement : 70% (348 mg ; 1,74 mmol)

Liquide incolore

R_f = 0,50 (cyclohexane / AcOEt : 1 / 1)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
9,39	s, 1H	CHO
4,12-3,96	m, 4H	O-CH ₂ CH ₂ -O
1,82-1,76	m, 2H	CH ₂ (CH ₂) ₅ CH ₃
1,48-1,15	m, 10H	(CH ₂) ₅ CH ₃
0,87	t, 3H, J = 10,4 Hz	(CH ₂) ₅ CH ₃

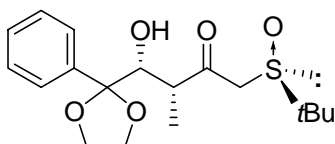
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	carbones assignés
196,8	CHO
107,7	C(OCH ₂ -) ₂
65,9	O-CH ₂ CH ₂ -O
32,1 ; 31,7 ; 29,7 ; 29,1 ; 22,6 ; 22,1	(CH ₂) ₆ CH ₃
14,0	(CH ₂) ₆ CH ₃

IR

ν (cm⁻¹) : 3434 (O-H liés) ; 2955-2856 (C-H) ; 1744 ; 1467 ; 1379 ; 1210 ; 1083 ; 1044 ; 948.

4-hydroxy-3-méthyl-1-(*t*-butylsulfinyl)-4-(2-phényl-[1,3]dioxolan-2-yl)-butan-2-one 305
(mélange de deux diastéréomères)



C₁₈H₂₆O₅S
M = 354,47 g/mol

Une solution de SmI₂, préparée par addition sous atmosphère d'argon de diiodométhane (70 μ l ; 0,85 mmol ; 2 éq.) dans le THF (9 ml) sur du samarium en poudre (141 mg ; 0,94 mmol ; 2,2 éq.), est agitée pendant 2 heures à température ambiante. A cette solution turquoise refroidie à -78°C, sont additionnées au goutte à goutte une solution de γ -bromo- β -cétosulfoxyde **142a** (109 mg ; 0,43 mmol ; 1 éq.) dans le THF (1 ml) puis, 10 minutes plus tard, une solution de 2-phényl-[1,3]dioxolane-2-carbaldéhyde **293** (99 mg ; 0,56 mmol ; 1,3 éq.) dans le THF (1 ml). Après 30 minutes d'agitation à -78°C, le milieu réactionnel est hydrolysé par 15 ml d'une solution d'HCl 0,1 M. De la saumure est ajoutée pour faciliter la décantation. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 \times 30 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec, successivement, des solutions de thiosulfate de sodium (20 ml) et de saumure (2 \times 30 ml), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (AcOEt pur).

Rendement : 67% (101 mg ; 0,29 mmol)

Mélange de deux diastéréomères dans un rapport 63 (*syn*) / 37 (*anti*)

Solide blanc

R_f = 0,18 (AcOEt pur)

A : diastéréomère *syn* / **B** : diastéréomère *anti*

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
7,50-7,33	m, 5H	CH ^{Ar} A et B
4,29	d, 1H, J = 6,0 Hz	CHOH A
4,16-4,02 et 3,86-3,77	m, 4H	O-CH ₂ CH ₂ -O
3,93	d, 1H, J = 4,2 Hz	CHOH B
3,64	AB, 2H, J = 18,6, $\Delta\nu$ = 27,6 Hz	CH ₂ S(O) B
3,55	s, 2H	CH ₂ S(O) A
2,96	qd, 1H, J = 7,2 et 4,2 Hz	CHCH ₃ B
2,85	q ^t , 1H, J = 7,2 Hz	CHCH ₃ A
2,03	s, 1H	OH
1,28	s, 9H	<i>t</i> Bu B
1,26	s, 9H	<i>t</i> Bu A
1,22	d, 3H, J = 7,2 Hz	CHCH ₃ A
1,21	d, 3H, J = 7,2 Hz	CHCH ₃ B

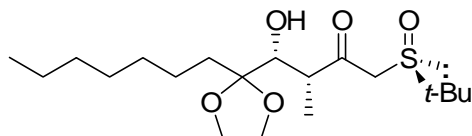
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	carbones assignés
206,5 et 204,1	C=O B et A
139,3 et 139,0	C ^{Ar} A et B
128,7 et 128,6	CH ^{Ar} A et B <i>para</i>
128,3 et 126,5	CH ^{Ar} A <i>ortho</i> et <i>mé</i> <i>ta</i>
128,2 et 126,4	CH ^{Ar} B <i>ortho</i> et <i>mé</i> <i>ta</i>
110,0	C(OCH ₂ -) ₂ A et B
78,8 et 75,0	CHOH B et A
65,3 et 64,5	O-CH ₂ CH ₂ -O A
65,1 et 65,0	O-CH ₂ CH ₂ -O B
59,0 et 57,3	CH ₂ S(O) B et A
54,1 et 53,8	C(CH ₃) ₃ A et B
48,6 et 46,3	CHCH ₃ A et B
22,9 et 22,8	C(CH ₃) ₃ B et A
14,7 et 11,5	CHCH ₃ B et A

Micro-analyse

	Calculé	Expérimental
%C	60,99	60,67
%H	7,39	7,25

(+)-[3R,4S,(S)R]-5-[1,3]dioxolane-4-hydroxy-3-méthyl-1-(*t*-butylsulfinyl)-dodécane-2-one
306



$C_{19}H_{36}O_5S$
 $M = 376,56 \text{ g/mol}$

Une solution de SmI_2 , préparée par addition sous atmosphère d'argon de diiodométhane (209 μl ; 2,59 mmol ; 2 éq.) dans le THF (26 ml) sur du samarium en poudre (428 mg ; 2,85 mmol ; 2,2 éq.), est agitée pendant 2 heures à température ambiante. A cette solution turquoise refroidie à -78°C , sont additionnées au goutte à goutte une solution de γ -bromo- β -céto-sulfoxyde **142a** (330 mg ; 1,29 mmol ; 1 éq.) dans le THF (2,5 ml) puis, 10 minutes plus tard, une solution de 2-heptyl-[1,3]dioxolane-2-carbaldéhyde **294** (310 μl ; 1,55 mmol ; 1,2 éq.) dans le THF (2,5 ml). Après 30 minutes d'agitation à -78°C , la réaction est hydrolysée par 30 ml d'une solution d'HCl 0,1 M. De la saumure est ajoutée pour faciliter la décantation. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 \times 50 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec, successivement, des solutions de thiosulfate de sodium (50 ml) et de saumure (2 \times 50 ml), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice démetallée (AcOEt pur).

Rendement : 73% (357 mg ; 0,95 mmol)

Mélange de deux diastéréomères dans un rapport 92 / 8

Solide jaune pâle

$R_f = 0,20$ (AcOEt pur)

RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) (diastéréomère majoritaire)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,02-3,86	m, 4H	O- CH_2CH_2 -O
3,93	d, 1H, $J = 10,4 \text{ Hz}$	CHOH
3,58	AB, 2H, $J_{AB} = 21,4 \text{ Hz}$, $\Delta\nu = 16,3 \text{ Hz}$	$CH_2S(O)$
2,89	q^t , 1H, $J = 10,4 \text{ Hz}$	$CHCH_3$
2,24	s large, 1H	OH
1,87-1,54	m, 2H	$CH_2(CH_2)_5CH_3$
1,43-1,13	m, 10H	$(CH_2)_5CH_3$
1,29	s, 9H	<i>t</i> Bu
1,27	d, 3H, $J = 10,4 \text{ Hz}$	$CHCH_3$
0,88	t, 3H, $J = 9,9 \text{ Hz}$	$(CH_2)_6CH_3$

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) (diastéréomère majoritaire)

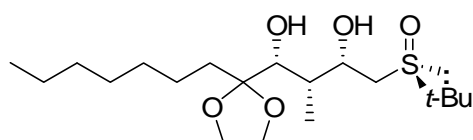
δ (ppm)	carbones assignés
204,1	C=O
111,5	$C(OCH_2)_2$
74,4	CHOH
65,5 et 65,3	O- CH_2CH_2 -O

57,6	CH ₂ S(O)
54,1	C(CH ₃) ₃
48,7	CHCH ₃
33,7 ; 31,8 ; 29,8 ; 29,3 ; 22,9 ; 22,6	(CH ₂) ₆ CH ₃
22,8	C(CH ₃) ₃
14,1	CHCH ₃
12,6	(CH ₂) ₆ CH ₃

IR

ν (cm⁻¹) : 3351 (O-H liés) ; 2957-2856 (C-H) ; 1706 (C=O) ; 1463 ; 1367 ; 1269 ; 1177 ; 1037 ; 974 ; 954.

(+)-[2S,3R,4S,(S)R]-5-[1,3]dioxolane-4-hydroxy-3-méthyl-1-(*t*-butylsulfinyl)-dodécane-2-ol 307



C₁₉H₃₈O₅S
M = 378,58 g/mol

Une solution de DIBAL (0,45 ml ; 0,67 mmol ; 2,4 éq.) à 1,5 M dans le toluène est ajoutée au goutte à goutte à une solution de β -céto-sulfoxyde **306** (104,7 mg ; 0,28 mmol ; 1 éq.) dans le THF (5 ml), préalablement refroidie à -78°C. Après 75 minutes à -78°C, du méthanol (1 ml) et une solution saturée en tartrate de sodium (10 ml) sont ajoutés. La phase organique est diluée avec de l'acétate d'éthyle (10 ml) et laissée sous agitation, à température ambiante, jusqu'à séparation nette des phases. Après avoir extrait la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle (3×15 ml), les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée en NaCl (30 ml), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est chromatographié sur colonne de silice (AcOEt / MeOH : 97 / 3 → 95 / 5).

Rendement : 85% (89 mg ; 0,24 mmol)

Huile jaune pâle

R_f = 0,20 (AcOEt / MeOH : 95 / 5)

$[\alpha]_D^{20} = +79,4$ (c = 1 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,42	dt, 1H, J = 12,4 et 2,1 Hz	C(H)OH-CH ₂ S(O)
4,08-3,92	m, 4H	O-CH ₂ CH ₂ -O
3,88	d, 1H, J = 2,1 Hz	CHOH
3,64	s large, 1H	OH
2,62	s large, 1H	OH
2,59	partie AB d'ABX, 2H, J _{AB} = 12,4 Hz, J _{AX} = 10,4 Hz, J _{BX} = 2,1 Hz, $\Delta\nu$ = 83,0 Hz	CH ₂ S(O)
1,91	m, 1H	CHCH ₃
1,77-1,52	m, 2H	CH ₂ (CH ₂) ₅ CH ₃
1,43-1,10	m, 10H	(CH ₂) ₅ CH ₃

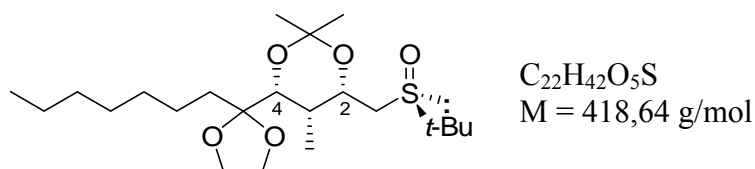
1,27	s, 9H	<i>t</i> Bu
1,07	d, 3H, J = 7,0 Hz	CHCH ₃
0,89	t, 3H, J = 7,0 Hz	(CH ₂) ₆ CH ₃

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	carbones assignés
112,1	C(OCH ₂) ₂
77,0	CHOH
69,9	C(H)OH-CH ₂ S(O)
66,2 et 65,6	O-CH ₂ CH ₂ -O
52,7	C(CH ₃) ₃
50,6	CH ₂ S(O)
38,6	CHCH ₃
34,7 ; 31,8 ; 29,9 ; 29,2 ; 23,0 ; 22,6	(CH ₂) ₆ CH ₃
22,9	C(CH ₃) ₃
14,1	CHCH ₃
7,2	(CH ₂) ₆ CH ₃

IR

ν (cm⁻¹) : 3383 (O-H liés) ; 2955-2854 (C-H) ; 1463 ; 1377 ; 1177 ; 1034.

(+)-[2*S*,3*R*,4*R*,(S)*R*]-5-[1,3]dioxolane-2,4-(isopropylidènedioxy)-3-méthyl-1-(*t*-butylsulfinyl)-dodécane **308**


A une solution de diol **307** (67 mg ; 0,18 mmol ; 1 éq.) dans le 2,2-diméthoxypropane (2 ml) est ajoutée une pointe de spatule d'acide *p*-toluènesulfonique. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante. La phase organique est diluée avec de l'éther (4 ml), lavée avec une solution saturée de NaHCO₃ (5 ml), séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est chromatographié sur colonne de silice (AcOEt / cyclohexane : 7 / 3 → AcOEt pur).

Rendement : 85% (63 mg ; 0,15 mmol)

Solide blanc - P_f = 63-64°C

R_f = 0,30 (AcOEt pur)

$[\alpha]_D^{20} = +95,2$ (c = 1 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,44	dt, 1H, J = 10,4 Hz et 2,1 Hz	C(H)OR-CH ₂ S(O)
4,09-3,84	m, 4H	O-CH ₂ CH ₂ -O

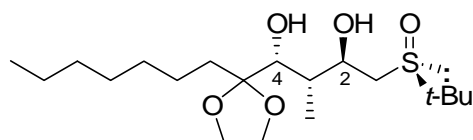
3,99	d, 1H, J = 2,1 Hz	CH ⁴
2,47	partie AB d'ABX, 2H, J _{AB} = 12,4 Hz, J _{AX} = 10,4 Hz, J _{BX} = 2,1 Hz, Δν = 83,0 Hz	CH ₂ S(O)
1,67-1,53	m, 1H	CHCH ₃
1,48 et 1,43	2 s, 6H	O-C(CH ₃) ₂ -O
1,45-1,18	m, 12H	(CH ₂) ₆ CH ₃
1,26	s, 9H	tBu
1,04	d, 3H, J = 6,8 Hz	CHCH ₃
0,89	t, 3H, J = 6,4 Hz	(CH ₂) ₆ CH ₃

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	carbones assignés
110,8	C(OCH ₂ -) ₂
99,6	C(CH ₃) ₂ acétonide
77,5	C ⁴ H-OR
67,9	CH ₂ S(O)
66,6 et 65,8	O-CH ₂ CH ₂ -O
52,6	C(CH ₃) ₃
49,7	CH ₂ S(O)
35,1 ; 31,8 ; 29,9 ; 29,3 ; 22,7 ; 22,6	(CH ₂) ₆ CH ₃
33,6	CHCH ₃
29,8 et 19,4	O-C(CH ₃) ₂ -O
22,8	C(CH ₃) ₃
14,1	CHCH ₃
6,6	(CH ₂) ₆ CH ₃

IR

ν (cm⁻¹) : 2981-2853 (C-H) ; 1465 ; 1389 ; 1379 ; 1261 ; 1205 ; 1158 ; 1136 ; 1067 ; 1030 ; 1012 ; 957 ; 941 ; 905.

[2R,3R,4S,(S)R]-5-[1,3]dioxolane-4-hydroxy-3-méthyl-1-(t-butylsulfinyl)-dodécane-2-ol
309

C₁₉H₃₈O₅S
M = 378,58 g/mol

Une solution de β-cétosulfoxyde **306** (66 mg ; 0,175 mmol ; 1 éq.) dans le THF (5 ml) est canulée sur une solution d'Yb(OTf)₃ (261 ml ; 0,421 mmol ; 2,4 éq.) dans le THF (5 ml) refroidie à 0°C. Après 15 minutes d'agitation à 0°C, le milieu réactionnel est refroidi à -78°C. Le mélange est agité à cette température pendant 30 minutes puis une solution de DIBAL (0,47 ml ; 0,701 mmol ; 2,4 éq.) à 1,5 M dans le toluène est ajoutée au goutte à goutte. Après 30 minutes à -78°C, du méthanol (1 ml) et une solution saturée en tartrate de sodium (10 ml) sont additionnés. La phase organique est diluée avec de l'acétate d'éthyle (10 ml) et laissée sous agitation, à température ambiante, jusqu'à séparation nette des phases. Après avoir extrait la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle (3×15 ml), les phases organiques réunies sont

lavées avec une solution saturée en NaCl (20 ml), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est chromatographié sur colonne de silice (AcOEt).

Rendement : 80% (53 mg ; 0,140 mmol)

Huile jaune pâle

R_f = 0,12 (AcOEt)

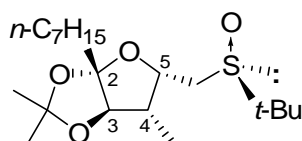
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : (diastéréomère majoritaire)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
5,08	s large, 1H	OH
4,30	m, 1H	C(H ²)OH
4,10-3,92	m, 4H	O-CH ₂ CH ₂ -O
3,92	m, 1H	C(H ⁴)OH
3,13	s large, 1H	OH
2,76	partie AB d'ABX, 2H, J _{AB} = 13,0 Hz, J _{AX} = 10,0 Hz, J _{BX} = 1,9 Hz, $\Delta\nu$ = 57,9 Hz	CH ₂ S(O)
1,98	m, 1H	CHCH ₃
1,77-1,50	m, 2H	CH ₂ (CH ₂) ₅ CH ₃
1,42-1,10	m, 10H	(CH ₂) ₅ CH ₃
1,27	s, 9H	tBu
1,10	d, 3H, J = 7,2 Hz	CHCH ₃
0,87	t, 3H, J = 6,6 Hz	(CH ₂) ₅ CH ₃

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : (diastéréomère majoritaire)

δ (ppm)	carbones assignés
112,2	C(OCH ₂) ₂
73,3 et 73,0	CHOH (×2)
66,3 et 65,5	O-CH ₂ CH ₂ -O
54,0	CH ₂ S(O)
47,4	C(CH ₃) ₃
39,2	CHCH ₃
34,8 ; 31,8 ; 29,9 ; 29,3 ; 23,0 ; 22,6	(CH ₂) ₆ CH ₃
22,7	C(CH ₃) ₃
14,1	CHCH ₃
10,0	(CH ₂) ₆ CH ₃

[2R,3R,4R,5S,(S)R]-5-(2-*t*-butylsulfinylméthyl)-2-heptyl-2,3-(isopropylidènedioxy)-4-méthyl-tétrahydrofurane 311



$C_{20}H_{38}O_4S$
 $M = 374,59 \text{ g/mol}$

A une solution de [2R,3R,4S,(S)R]-5-[1,3]dioxolane-4-hydroxy-3-méthyl-1-(*t*-butylsulfinyl)-dodécan-2-ol **309** (46 mg ; 0,121 mmol ; 1 éq.) dans l'acétone (2 ml) est ajoutée une pointe de spatule de *p*TsOH, H₂O. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant une nuit, puis hydrolysé par une solution saturée en NaHCO₃ (3 ml). Après décantation, la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (2×10 ml). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est chromatographié sur colonne de silice démetallée (AcOEt / cyclohexane : 1 / 1).

Rendement : 57% (26 mg ; 0,069 mmol)

Huile jaune pâle

R_f = 0,14 (AcOEt / cyclohexane : 1 / 1)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : (diastéréomère majoritaire)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,22	dt, 1H, J = 10,4 et 3,8 Hz	CH ⁵ -CH ₂ S(O)
4,16	d, 1H, J = 0,8 Hz	CH ³
2,97	partie AB d'ABX, 2H, J _{AB} = 12,2 Hz, J _{AX} = 10,6 Hz, J _{BX} = 4,0 Hz, $\Delta\nu$ = 39,2 Hz	CH ₂ S(O)
2,56	m, 1H	CHCH ₃
1,88-1,72	m, 2H	CH ₂ (CH ₂) ₅ CH ₃
1,61-1,43	m, 2H	CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃
1,53	s, 3H	C(CH ₃) ₂ acétonide
1,36-1,14	m, 8H	(CH ₂) ₄ CH ₃
1,33	s, 3H	C(CH ₃) ₂ acétonide
1,26	s, 9H	<i>t</i> Bu
1,21	d, 3H, J = 7,5 Hz	CHCH ₃
0,89	t, 3H, J = 6,4 Hz	(CH ₂) ₆ CH ₃

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : (diastéréomère majoritaire)

δ (ppm)	carbones assignés
116,0 et 111,4	C ² et C(CH ₃) ₂
89,8 et 81,8	CH ³ et CH ⁵ -CH ₂ S(O)
53,4	C(CH ₃) ₃
51,0	CH ₂ S(O)
43,2	CHCH ₃
38,1 ; 31,7 ; 29,8 ; 29,1 ; 23,8 ; 22,6	(CH ₂) ₆ CH ₃
27,7 et 26,3	C(CH ₃) ₂
22,7	C(CH ₃) ₃
17,1	CHCH ₃

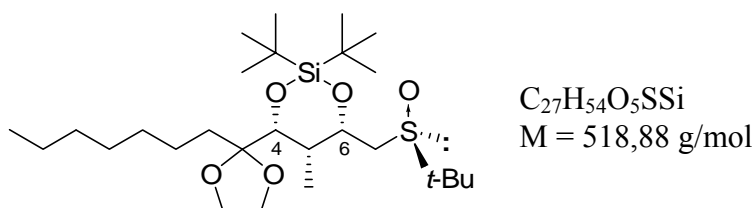
14,1

 $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$

IR

 ν (cm^{-1}) : 2956-2857 (C-H) ; 1463 ; 1380 ; 1371 ; 1247 ; 1209 ; 1157 ; 1142 ; 986.

(+)-[4R,5R,6S]-2,2-di-*t*-butyl-4-(2-heptyl-[1,3]dioxolan-2-yl) -5-méthyl-6-(2-*t*-butylsulfinylméthyl)-[1,3,2]dioxasilinane 329



A une solution de (+)-[2*S*,3*R*,4*S*,(S)*R*]-5-[1,3]dioxolane-4-hydroxy-3-méthyl-1-(*t*-butylsulfinyl)-dodécane-2-ol **307** (51,9 mg ; 0,137 mmol ; 1 éq.) dans le DMF (0,7 ml) à 0°C sont ajoutés au goutte à goutte de la 2,6-lutidine (64 μl ; 0,548 mmol ; 4 éq.) et du (*t*-Bu)₂Si(OTf)₂ (55 μl ; 0,164 mmol ; 1,2 éq.). L'agitation est maintenue à 0°C pendant 1h30 puis le milieu réactionnel est hydrolysé par addition d'une solution saturée en NaHCO₃ (1 ml). Le mélange est dilué avec de l'éther (10 ml). Après décantation, la phase organique est lavée avec une solution saturée en NaHCO₃ (10 ml). La phase aqueuse est réextraite à l'éther diéthylique (3×10 ml) puis les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est chromatographié à deux reprises sur colonnes de silice (cyclohexane / AcOEt : 8 / 2 → 7 / 3 puis CH₂Cl₂ / AcOEt : 9 / 1).

Rendement : 70% (50 mg ; 0,096 mmol)

Solide blanc - P_f = 84-85°CR_f = 0,30 (cyclohexane / AcOEt : 7 / 3) $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +77,8$ (c = 0,45 ; CHCl₃)**RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)**

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,82	dft, 1H, J = 10,7 et 2,2 Hz	C ⁶ (H)O-Si
4,36	d, 1H, J = 2,2 Hz	C ⁴ (H)O-Si
4,23-3,90	m, 4H	O-CH ₂ CH ₂ -O
2,48	partie AB d'ABX, 2H, J _{AB} = 12,1 Hz, J _{AX} = 10,7 Hz, J _{BX} = 1,5 Hz, $\Delta\nu$ = 117,8 Hz	CH ₂ S(O)
1,77	qt, 1H, J = 7,1 Hz et 2,2 Hz	CHCH ₃
1,61-1,48	m, 2H	CH ₂ (CH ₂) ₅ CH ₃
1,45-1,17	m, 19H	(CH ₂) ₅ CH ₃ + S(O)- <i>t</i> Bu
1,11	s, 9H	Si- <i>t</i> Bu
1,11	d, 3H, J = 7,1 Hz	CHCH ₃
1,04	s, 9H	Si- <i>t</i> Bu
0,87	t, 3H, J = 7,0 Hz	(CH ₂) ₆ CH ₃

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

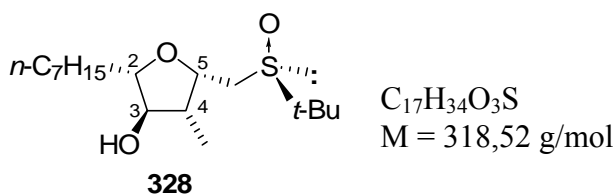
δ (ppm)	carbones assignés
111,7	$\text{C}(\text{OCH}_2)_2$
82,3	$\text{C}^4(\text{H})\text{O}-\text{Si}$
71,7	$\text{C}^6(\text{H})\text{O}-\text{Si}$
67,4 et 65,3	$\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}$
53,0	$\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$
52,5	$\text{S}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
37,8	CHCH_3
35,2 ; 31,8 ; 29,9 ; 29,3 ; 22,6 ($\times 2$)	$(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$
28,7 et 27,6	$\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$
23,5 et 20,6	$\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$
22,9	$\text{S}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
14,1	CHCH_3
6,3	$(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$

IR

ν (cm^{-1}) : 2957-2857 (C-H) ; 1476 ; 1390 ; 1365 ; 1229 ; 1214 ; 1128 ; 1051 ; 1038 ; 1003 ; 955 ; 940 ; 852 ; 826.

Micro-analyse

	Calculé	Expérimental
%C	62,50	62,30
%H	10,49	10,63

(+)-[2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,(S)*R*]-5-(2-*t*-butylsulfinylméthyl)-2-heptyl-4-méthyl-tétrahydrofuran-3-ol **328**

A une solution de (+)-[2*S*,3*R*,4*S*,(S)*R*]-5-[1,3]dioxolane-4-hydroxy-3-méthyl-1-(*t*-butylsulfinyl)-dodécane-2-ol **307** (74 mg ; 0,195 mmol ; 1 éq.) dans le CH_2Cl_2 (3,5 ml) refroidie à 0°C est ajoutée au goutte à goutte Et_3SiH (156 μl ; 0,977 mmol ; 5 éq.) puis le TMSOTf (49 μl ; 0,254 mmol ; 1,3 éq.). L'agitation est maintenue à 0°C pendant 1h30 puis le mélange est hydrolysé par 5 ml d'eau distillée. Après décantation, la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 ($2 \times 10 \text{ ml}$). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est chromatographié sur colonne de silice (AcOEt / MeOH : 97 / 3 \rightarrow 96 / 4).

Rendement : 82% (51 mg ; 0,160 mmol)

Solide blanc - $P_f = 49^\circ\text{C}$ $R_f = 0,15$ (AcOEt / MeOH : 97 / 3) $[\alpha]_D^{20} = +88,5$ (c = 1 ; CHCl_3)**RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :**

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,52	dt, 1H, J = 8,8 et 4,3 Hz	H^5
3,64	td, 1H, J = 6,2 et 4,5 Hz	H^2
3,56	dd, 1H, J = 4,5 et 2,6 Hz	H^3
3,15	s large, 1H	OH
2,56	partie AB d'ABX, 2H, $J_{AB} = 12,8$ Hz, $J_{AX} = 9,0$ Hz, $J_{BX} = 4,3$ Hz, $\Delta\nu = 16,0$ Hz	$\text{CH}_2\text{S(O)}$
2,20	m, 1H	H^4
1,62-1,55	m, 2H	$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$
1,53-1,12	m, 19H	$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3 + t\text{Bu}$
0,96	d, 3H, J = 7,3 Hz	CHCH_3
0,86	t, 3H, J = 6,2 Hz	$(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

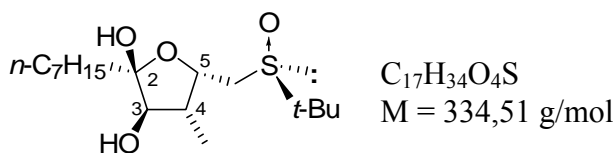
δ (ppm)	carbones assignés
86,3	C^2
83,5	CHOH
73,6	C^5
52,9	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$
47,5	$\text{CH}_2\text{S(O)}$
45,6	CHCH_3
34,3 ; 31,8 ; 29,6 ; 29,2 ; 26,0 ; 22,6	$(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$
22,8	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$
14,1 et 13,3	CHCH_3 et $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$

IR

ν (cm^{-1}) : 3430 (O-H liés) ; 2957-2852 (C-H) ; 1463 ; 1366 ; 1106 ; 1091 ; 1054 ; 1027 ; 977 ; 945 ; 917.

Micro-analyse

	Calculé	Expérimental
%C	64,11	64,03
%H	10,76	10,83

[2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,(*S*)*R*]-2-heptyl-4-méthyl-5-(2-*t*-butylsulfinylméthyl)-tétrahydrofuran-2,3-diol 330

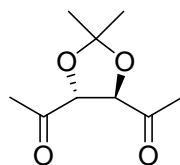
$R_f = 0,06$ (AcOEt / MeOH : 97 / 3)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) :

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,92	dt, 1H, J = 7,2 Hz et 4,3 Hz	CH^5
3,41	s, 1H	CH^3
2,72	partie AB d'ABX, 2H, $J_{AB} = 13,0$ Hz, $J_{AX} = 6,6$ Hz, $J_{BX} = 7,5$ Hz, $\Delta\nu = 76,5$ Hz	$CH_2S(O)$
2,52	m, 1H	CH^4
2,08-1,80	m, 2H	$CH_2(CH_2)_5CH_3$
1,56-1,40	m, 2H	$CH_2(CH_2)_4CH_3$
1,40-1,15	m, 17H	$CH_2(CH_2)_4CH_3 + tBu$
1,02	d, 3H, J = 7,3 Hz	$CHCH_3$
0,86	t, 3H, J = 7,1 Hz	$(CH_2)_6CH_3$

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm)	carbones assignés
103,6	CH^2
83,4	CH^3
76,1	CH^5
53,4	$C(CH_3)_3$
47,1	$CH_2S(O)$
43,6	$CHCH_3$
34,6 ; 31,8 ; 29,7	$(CH_2)_6CH_3$
29,2 ; 22,6 ; 22,5	
22,8	$C(CH_3)_3$
14,1 et 12,9	$CHCH_3$ et $(CH_2)_6CH_3$

(+)-[3R,4R]-3,4-(isopropylidènedioxy)-hexane-2,5-dione 345

$C_9H_{14}O_4$
 $M = 186,21 \text{ g/mol}$

Une solution commerciale de chlorure de méthylmagnésium (18,0 ml ; 45,88 mmol ; 4,0 éq.) dans le THF (2,5 M) est additionnée au goutte à goutte à une solution de diamide de Weinreb **297** (3,17 g ; 11,47 mmol ; 1 éq.) dans le THF (90 ml) refroidie à 0°C. L'agitation est maintenue pendant 90 minutes à 0°C puis le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution saturée en NH_4Cl (2 à ml). De l'acide sulfurique à 10% est ensuite ajouté jusqu'à pH acide. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3×50 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée en $NaCl$ (50 ml), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH_2Cl_2 pur → CH_2Cl_2 / $AcOEt$: 9 / 1).

Rendement : 89% (1,90 g ; 10,20 mmol)

Liquide jaune pâle

$R_f = 0,10$ (CH_2Cl_2 pur)

$[\alpha]_D^{20} = +25,8$ (c = 1 ; $CHCl_3$) {litt.¹⁶⁹ : $[\alpha]_D^{20} = +26$ (c = 1,53 ; $CHCl_3$)}

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$)

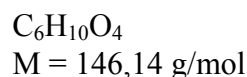
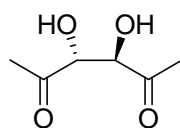
δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,54	s, 2H	CHOR (×2)
2,29	s, 6H	$CH_3C=O$ (×2)
1,42	s, 6H	$C(CH_3)_2$ (×2)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm)	carbones assignés
206,5	$C=O$
112,5	$C(CH_3)_2$
81,7	CHOR
26,5 et 26,1	$C(CH_3)_2$ et $CH_3C=O$

IR

ν (cm^{-1}) : 2992 ; 2940 ; 1728 ($C=O$) ; 1422 ; 1376 ; 1359 ; 1260 ; 1212 ; 1154 ; 1096 ; 1015 ; 861.

(-)-[3R,4R]-3,4-dihydroxy-hexane-2,5-dione 346

Une solution (+)-[3R,4R]-3,4-(isopropylidenedioxy)-hexane-2,5-dione **345** (1,51 g ; 8,10 mmol ; 1 éq.) dans un mélange d'acide trifluoroacétique et d'eau (9 / 1 : 15 ml) refroidie à 0°C est agitée pendant 10 minutes. L'acide trifluoroacétique est évaporé sous pression réduite puis de l'éther diéthylique est ajouté (5 ml). Par trituration, des cristaux blancs se forment. Le solvant surnageant est pipeté et réévaporé à sec sous pression réduite. De l'éther diéthylique est à nouveau ajouté (5 ml). Après trituration, des cristaux blancs se forment. L'opération est répétée jusqu'à épuisement des cristaux. Les différentes fractions de cristaux sont rassemblées et séchées sous le vide de la pompe à palettes (1 mmHg).

Rendement : 84% (994 mg ; 6,80 mmol)

Solide blanc - $P_f = 75^\circ\text{C}$ {litt.¹⁶⁹ : $P_f = 75-78^\circ\text{C}$ }

$R_f = 0,34$ (AcOEt pur)

$[\alpha]_D^{20} = -154$ (c = 1 ; CHCl_3)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

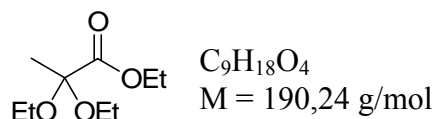
δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,58	s, 2H	CHOH ($\times 2$)
3,66	s large, 2H	CHOH ($\times 2$)
2,34	s, 6H	$\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ($\times 2$)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	carbones assignés
205,2	C=O
77, 3	CHOH
25,3	$\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$

IR

ν (cm^{-1}) : 3454 (O-H liés) ; 1706 ; 1356 ; 1214 ; 1190 ; 1117 ; 1083 ; 1025 ; 972 ; 814 ; 790 ; 761.

2,2-diéthoxypropionate d'éthyle 349

Une solution de pyruvate d'éthyle **348** (22,9 ml ; 206,1 mmol ; 1 éq.), de triéthylorthoformate (77,0 ml ; 453,4 mmol ; 2,2 éq.) et d'acide sulfurique concentré (2 ml) est agitée pendant 15 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué par l'ajout de CH_2Cl_2 (150 ml) et lavé successivement avec de l'eau distillée (2×100 ml) puis une solution saturée de saumure (100 ml). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtré et concentrée sous pression réduite. Le brut de réaction est filtré rapidement sur colonne de silice (cyclohexane / AcOEt : 8 / 1).

Rendement : 98% (38,4 g ; 201,9 mmol)

Liquide incolore

$R_f = 0,40$ (cyclohexane / AcOEt : 8 / 1)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

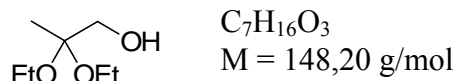
δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,26	q, 2H, $J = 7,2$ Hz	$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
3,54	AB d'ABX ₃ , 4H	$\text{C}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$
1,54	s, 3H	$\text{CH}_3\text{C}(\text{OEt})_2$
1,32	t, 3H, $J = 7,2$ Hz	$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
1,24	t, 6H, $J = 7,2$ Hz	$\text{C}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	carbones assignés
170,1	CO_2Et
99,6	$\text{C}(\text{OEt})_2$
61,4	$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
57,9	$\text{C}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$
22,0	$\text{CH}_3\text{C}(\text{OEt})_2$
15,2	$\text{C}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$
14,1	$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

IR (cm^{-1})

ν (cm^{-1}) : 2980 ; 2935 ; 2892 ; 1748 ; 1446 ; 1392 ; 1371 ; 1295 ; 1143 ; 1092 ; 1054 ; 1022 ; 962.

2,2-diéthoxypropan-1-ol 350

Une solution de 2,2-diéthoxypropionate d'éthyle **349** (38,3 g ; 201,32 mmol ; 1 éq.) dans Et₂O (100 ml) est ajoutée au goutte à goutte à une suspension de LiAlH₄ (9,2 g ; 241,59 mmol ; 1,2 éq.) dans Et₂O (400 ml). Après 3 heures d'agitation au reflux du diéther, le mélange réactionnel est refroidi à 0°C avant d'être hydrolysé lentement par addition d'eau distillée (15 ml). Une fois l'addition terminée, du Na₂SO₄ est ajouté (4 g environ) et le milieu est agité vivement pendant 30 minutes. Le précipité flocculeux est alors filtré sur célite® et rincé par du diéther (2×50 ml). Le filtrat est séché sur Na₂SO₄, filtré et concentré sous pression réduite.

Rendement : 95% (28,3 g ; 191,25 mmol)

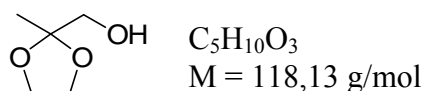
Liquide incolore

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
3,54	d, 2H, J = 6,2 Hz	CH ₂ OH
3,53	q, 4H, J = 7,3 Hz	C(OCH ₂ CH ₃) ₂
1,73	t, 1H, J = 6,2 Hz	OH
1,37	s, 3H	CH ₃ C(OCH ₂ CH ₃) ₂
1,19	t, 6H, J = 7,3 Hz	C(OCH ₂ CH ₃) ₂

IR (cm⁻¹)

ν (cm⁻¹) : 3445 (O-H liés) ; 2976 ; 2932 ; 2889 ; 1445 ; 1392 ; 1378 ; 1242 ; 1160 ; 1130 ; 1095 ; 1072 ; 958 ; 921 ; 846.

(2-méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-méthanol 351

Une solution de 2,2-diéthoxypropan-1-ol **350** (26,5 g ; 178,61 mmol ; 1 éq.), d'éthylène glycol (13,0 ml ; 232,19 mmol ; 1,3 éq.) et d'acide *p*-toluènesulfonique (3,4 g ; 17,86 mmol ; 0,1 éq.) dans le benzène (300 ml) est surmontée d'un Dean-Stark et portée au reflux pendant 3 heures. Le mélange réactionnel refroidi est évaporé à sec sous vide. Le brut de réaction est filtré rapidement sur colonne de silice (AcOEt pur) puis distillé sous pression réduite (70°C, 1 mmHg).

Rendement : 80% (16,9 g ; 142,89 mmol)

Liquide incolore

R_f = 0,37 (AcOEt)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

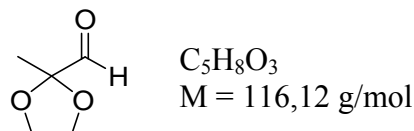
δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,01	s, 4H	O-CH ₂ CH ₂ -O
3,54	d, 2H, J = 6,8 Hz	CH ₂ OH
1,83	t, 1H, J = 6,8 Hz	OH
1,35	s, 3H	CH ₃

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	carbones assignés
108,9	C(OCH ₂ -) ₂
66,4	CH ₂ OH
65,2	O-CH ₂ CH ₂ -O
21,3	CH ₃

IR (cm⁻¹)

ν (cm⁻¹) : 3391 (O-H liés) ; 2941 ; 2887 ; 1652 ; 1456 ; 1381 ; 1229 ; 1172 ; 1115 ; 1046 ; 954 ; 884 ; 862.

2-méthyl-[1,3]dioxolane2-carbaldéhyde 310

A une solution (2-méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-méthanol **351** (3,00 g ; 25,39 mmol ; 1 éq.) dans Et₂O (50 ml) sont successivement ajoutés du DMSO (1,98 ml ; 27,93 mmol ; 1,1 éq.) et du DCC (16,00 g ; 76,18 mmol ; 3 éq.). Le mélange réactionnel est agité pendant 15 minutes puis refroidi à 0°C. Du trifluoroacétate de pyridinium (2,50 g ; 12,69 mmol ; 0,5 éq.) est alors additionné par petites portions. L'agitation est maintenue à 0°C pendant 15 minutes puis 2 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré sur célite®, rincé au diéthyléther et concentré sous pression réduite. Le brut est purifié par microdistillation (50°C, 20 mmHg). L'aldéhyde est mis en réaction le plus rapidement possible en raison de son instabilité.

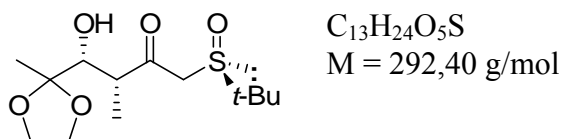
Rendement : 70% (2,06 g ; 17,78 mmol)

Liquide incolore

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
9,35	s, 1H	CHO
4,10-4,00	m, 4H	O-CH ₂ CH ₂ -O
1,43	s, 9H	<i>t</i> Bu

(+)-[3*R*,4*S*,(*S*)*R*]-5-[1,3]dioxolane-4-hydroxy-3-méthyl-1-(*t*-butylsulfinyl)-hexan-2-one
344



Une solution de SmI₂, préparée par addition sous atmosphère d'argon de diiodométhane (0,89 ml ; 10,99 mmol ; 2 équ.) dans le THF (110 ml) sur du samarium en poudre (1,82 g ; 12,09 mmol ; 2,2 équ.), est agitée pendant 2 heures à température ambiante. A cette solution turquoise refroidie à -78°C, sont additionnées au goutte à goutte une solution de γ -bromo- β -cétosulfoxyde **142a** (1,40 g ; 5,49 mmol ; 1 équ.) dans le THF (5 ml) puis, 10 minutes plus tard, une solution de 2-méthyl-[1,3]dioxolane-2-carbaldéhyde **310** (7,14 mmol ; 1,3 équ.) dans le THF (5 ml). Après 30 minutes d'agitation à -78°C, la réaction est hydrolysée par 70 ml d'une solution d'HCl 0,1 M. De la saumure est ajoutée pour faciliter la décantation. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (2×50 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec, successivement, des solutions de thiosulfate de sodium (50 ml) et de saumure (2×50 ml), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice démetallée (AcOEt pur). La phase aqueuse est ensuite réextraite au CH₂Cl₂ (3×30 ml). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit obtenu, relativement pur, cristallise après séchage sous pression réduite. Cette fraction est recristallisée par trituration dans l'éther diéthylique pour obtenir des cristaux blancs.

Rendement global : 57% (915 mg ; 3,13 mmol)
 (mélange de deux diastéréomères dans un rapport 90/10)
 Solide blanc
 R_f = 0,22 (AcOEt / MeOH : 90 / 10)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : (diastéréomère *syn*)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,01-3,86	m, 5H	O-CH ₂ CH ₂ -O + CHOH
3,59	AB, 2H, J _{AB} = 13,9 Hz, $\Delta\nu$ = 11,2 Hz	CH ₂ S(O) <i>t</i> -Bu
2,93	q ^t , 1H, J = 7,1 Hz	CHCH ₃
2,43	s large, 1H	OH
1,39	s, 3H	CH ₃ C(O-CH ₂ -) ₂
1,29	s, 9H	<i>t</i> Bu
1,27	d, 3H, J = 10,4 Hz	CHCH ₃

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : (diastéréomère *syn*)

δ (ppm)	carbones assignés
204,3	C=O
110,2	C(OCH ₂ -) ₂
75,0	CHOH
65,0 et 64,9	O-CH ₂ CH ₂ -O

57,7	CH ₂ S(O)
54,1	C(CH ₃) ₃
48,6	CHCH ₃
22,8	C(CH ₃) ₃
20,3	CH ₃ C(OCH ₂ -) ₂
12,6	CHCH ₃

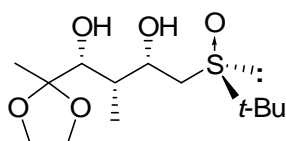
IR

ν (cm⁻¹) : 3287 (O-H liés) ; 2983-2892 (C-H) ; 1687 (C=O) ; 1362 ; 1277 ; 1169 ; 1091 ; 1073 ; 1050 ; 1026 ; 1006 ; 984 ; 949 ; 905 ; 879.

Micro-analyse

	Calculé	Expérimental
%C	53,40	53,45
%H	8,27	8,14

**(+)-[2*S*,3*R*,4*R*,(*S*)*R*]-5-[1,3]dioxolane-4-hydroxy-3-méthyl-1-(*t*-butylsulfinyl)-hexan-2-ol
352**



C₁₃H₂₆O₅S
M = 294,41 g/mol

Une solution de DIBAL (0,51 ml ; 0,77 mmol ; 2,4 éq.) à 1,5 M dans le toluène est ajoutée au goutte à goutte à une solution de β -cétosulfoxyde **344** (94 mg ; 0,32 mmol ; 1 éq.) dans le THF (5 ml), préalablement refroidie à -78°C. Après 90 minutes à -78°C, du méthanol (1 ml) puis une solution saturée en tartrate de disodium (15 ml) sont ajoutés. La phase organique est diluée avec de l'acétate d'éthyle (15 ml) et laissée sous agitation, à température ambiante, jusqu'à séparation nette des phases. Après avoir extrait la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle (3×20 ml), les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée en NaCl (30 ml), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est chromatographié sur colonne de silice démétallée (AcOEt / MeOH : 96 / 4).

Rendement : 53% (50 mg ; 0,17 mmol)

e.d. = 80%

Huile incolore

R_f = 0,12 (AcOEt / MeOH : 96 / 4)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,44	dt, 1H, J = 10,2 et 3,0 Hz	CH ₂ CHOH
4,05-3,94	m, 4H	O-CH ₂ CH ₂ -O
3,83	d, 1H, J = 3,0 Hz	CHOH
2,59	AB d'ABX, 2H, J _{AB} = 12,6 Hz, J _{AX} = 10,2 Hz, J _{BX} = 2,4 Hz,	CH ₂ S(O)

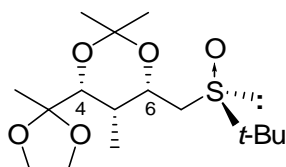
	$\Delta\nu = 79,7 \text{ Hz}$	
2,57	s large, 2H	OH ($\times 2$)
1,92	qt, 1H, J = 6,9 et 3,0 Hz	CHCH ₃
1,32	s, 3H	CH ₃ C(OCH ₂ -) ₂
1,27	s, 9H	tBu
1,07	d, 3H, J = 6,9 Hz	CHCH ₃

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	carbones assignés
110,5	C(OCH ₂ -) ₂
77,2	CHOH
69,3	CH ₂ CHOH
65,3 et 64,8	O-CH ₂ CH ₂ -O
52,7	C(CH ₃) ₃
50,5	CH ₂ S(O)
38,8	CHCH ₃
22,8	C(CH ₃) ₃
20,7	CH ₃ C(OCH ₂ -) ₂
7,3	CHCH ₃

IR

ν (cm⁻¹) : 3400 (O-H liés) ; 2977 ; 2933 ; 1648 ; 1463 ; 1369 ; 1219 ; 1173 ; 1098 ; 1039 ; 998.

[4*R*,5*R*,6*S*,(S)*R*]-2,2,5-triméthyl-4-(2-méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-6-(*t*-butylsulfinyl)-[1,3]dioxane 353

C₁₆H₃₀O₅S
M = 334,48 g/mol

A une solution de diol **352** (48 mg ; 0,163 mmol ; 1 éq.) dans le 2,2-diméthoxypropane (2 ml) est ajouté une pointe de spatule d'acide *p*-toluènesulfonique. Le mélange réactionnel est agité pendant une heure à température ambiante. La phase organique est diluée avec de l'éther (4 ml), lavée avec une solution saturée de NaHCO₃ (5 ml), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est chromatographié sur colonne de silice (AcOEt pur → AcOEt / MeOH : 95 / 5).

Rendement : 60% (33 mg ; 0,098 mmol)

e.d. > 98%

Huile incolore

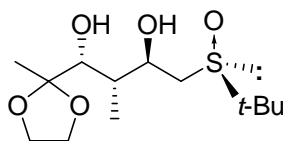
R_f = 0,43 (AcOEt / MeOH : 95 / 5)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,43	dt, 1H, J = 10,2 Hz et 2,1 Hz	C^4HOR
4,01-3,91	m, 5H	$\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O} + \text{C}^6\text{HOR}$
2,45	partie AB d'ABX, 2H, $J_{\text{AB}} = 12,6 \text{ Hz}$, $J_{\text{AX}} = 10,5 \text{ Hz}$, $J_{\text{BX}} = 2,1 \text{ Hz}$, $\Delta\nu = 90,3 \text{ Hz}$	$\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$
1,64	qt, 1H, J = 6,6 et 2,1 Hz	CHCH_3
1,46 et 1,41	2 s, 6H	$\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{O}$
1,29	s, 3H	$\text{CH}_3\text{C}(\text{OCH}_2-)_2$
1,23	s, 9H	<i>t</i> Bu
1,00	d, 3H, J = 6,6 Hz	CHCH_3

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	carbones assignés
109,3	$\text{C}(\text{OCH}_2-)_2$
99,9	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$ acétonide
77,7	C^4HOR
67,8	C^6HOR
66,8 et 65,1	$\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}$
52,6	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$
49,6	$\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$
33,5	CHCH_3
29,6 et 19,4	$\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{O}$
21,8	$\text{CH}_3\text{C}(\text{OCH}_2-)_2$
6,5	CHCH_3

(+)-[2*R*,3*R*,4*R*,(S)*R*]-5-[1,3]dioxolane-4-hydroxy-3-méthyl-1-(*t*-butylsulfinyl)-hexan-2-ol
343

$\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{S}$
M = 294,41 g/mol

Une solution de β -cétosulfoxyde **344** (100 mg ; 0,342 mmol ; 1 éq.) dans le THF (4 ml) est ajoutée au goutte à goutte à une solution d' $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (254 mg ; 0,410 mmol ; 1,2 éq.) dans le THF (4 ml), préalablement refroidie à 0°C . Le mélange est agité pendant 15 minutes à 0°C puis 30 minutes à -78°C . Une solution de DIBAL (0,82 ml ; 0,820 mmol ; 2,4 éq.) à 1,0 M dans le toluène est alors ajoutée au goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité pendant une heure à -78°C . Du méthanol (1 ml) et une solution saturée en tartrate de sodium (15 ml) sont ensuite ajoutés. La phase organique est diluée avec de l'acétate d'éthyle (15 ml) et laissée sous agitation, à température ambiante, jusqu'à séparation nette des phases. Le mélange est filtré puis laissé décanter. Après avoir extrait la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle (3×20 ml) puis au CH_2Cl_2 (2×10 ml), les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure (10 ml), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est chromatographié sur colonne de silice ($\text{AcOEt} \rightarrow \text{AcOEt} / \text{MeOH} : 90 / 10$).

Rendement : 95% (96 mg ; 0,326 mmol)

e.d. = 80%

Huile incolore

 $R_f = 0,14$ (AcOEt / MeOH : 95 / 5)**RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)**

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,34	q, 1H, $J = 5,6$ Hz	CH_2CHOH
4,05-3,94	m, 4H	$\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O}$
3,88	d, 1H, $J = 2,1$ Hz	CHOH
2,69	partie AB d'ABX (2 nd ordre), 2H	$\text{CH}_2\text{S(O)}$
2,02	m, 1H	CHCH_3
1,33	s, 3H	$\text{CH}_3\text{C(O-CH}_2\text{-)}_2$
1,27	s, 9H	<i>t</i> Bu
1,09	d, 3H, $J = 7,0$ Hz	CHCH_3

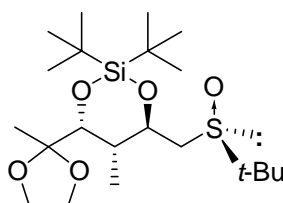
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	carbones assignés
110,7	$\text{C(OCH}_2\text{)}_2$
74,0	CHOH
72,6	CH_2CHOH
65,5 et 64,7	$\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O}$
53,7	$\text{C(CH}_3\text{)}_3$
46,2	$\text{CH}_2\text{S(O)}$
39,2	CHCH_3
22,5	$\text{C(CH}_3\text{)}_3$
21,0	$\text{CH}_3\text{C(O-CH}_2\text{-)}_2$
9,4	CHCH_3

IR

ν (cm^{-1}) : 3401 (O-H liés) ; 2979 ; 2938 ; 2889 ; 1463 ; 1369 ; 1220 ; 1172 ; 1095 ; 1076 ; 1039 ; 1002 ; 951.

(+)-[4*R*,5*R*,6*R*]-2,2-di-*t*-butyl-5-méthyl-4-(2-méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-6-(2-*t*-butylsulfinylméthyl)-[1,3,2]dioxasilinane 354



$\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{SSi}$
 $M = 434,72$ g/mol

A une solution de diol **343** (100,7 mg ; 0,342 mmol ; 1 éq.) dans le DMF (1,8 ml) à 0°C sont ajoutés au goutte à goutte de la 2,6-lutidine (159 μl ; 1,368 mmol ; 4 éq.) et du $(\textit{t}\text{-Bu})_2\text{Si(OTf)}_2$ (137 μl ; 0,410 mmol ; 1,2 éq.). L'agitation est maintenue à 0°C pendant 1h30

puis le milieu réactionnel est hydrolysé par addition d'une solution saturée en NaHCO_3 (1 ml). Le mélange est dilué avec de l'éther (10 ml). Après décantation, la phase organique est lavée avec une solution saturée en NaHCO_3 (10 ml). La phase aqueuse est réextraite à l'éther (3×10 ml) et les phases organiques combinées sont séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est chromatographié à deux reprises sur colonnes de silice (cyclohexane / AcOEt : 1 / 1 puis CH_2Cl_2 / Et_2O : 4 / 1).

Rendement : 57% (85 mg ; 0,195 mmol)

e.d. > 98%

Huile incolore

$R_f = 0,15$ (CH_2Cl_2 / Et_2O : 4 / 1)

$[\alpha]_D^{20} = +34,8$ ($c = 0,45$; CHCl_3)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,42	dt, 1H, $J = 8,1$ et $7,1$ Hz	$\text{CHCH}_2\text{S(O)}$
4,26	d, 1H, $J = 3,0$ Hz	CH-OSi
4,13-3,91	m, 4H	$\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O}$
2,79	partie AB d'ABX, 2H, $J_{AB} = 12,8$ Hz, $J_{AX} = 8,1$ Hz, $J_{BX} = 4,1$ Hz, $\Delta\nu = 51,5$ Hz	$\text{CH}_2\text{S(O)}$
2,28	qt, 1H, $J = 7,3$ Hz et $2,8$ Hz	CHCH_3
1,34	s, 3H	$\text{CH}_3\text{C(O-CH}_2\text{-)}_2$
1,27	s, 9H	S(O)-tBu
1,26	d, 3H, $J = 7,3$ Hz	CHCH_3
1,06	s, 18H	Si(tBu)_2

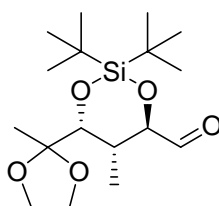
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	carbones assignés
110,9	$\text{C(O-CH}_2\text{)}_2$
75,9 et 75,7	CH-OSi
66,0 et 65,4	$\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O}$
54,8	$\text{CH}_2\text{S(O)}$
53,2	$\text{S(O)C(CH}_3\text{)}_3$
37,1	CHCH_3
27,8 et 27,7	$\text{Si(C(CH}_3\text{)}_3\text{)}_2$
22,3	$\text{CH}_3\text{C(O-CH}_2\text{-)}_2$
22,1 et 21,5	$\text{Si(C(CH}_3\text{)}_3\text{)}_2$
14,6	CHCH_3

IR

ν (cm^{-1}) : 2969 ; 2936 ; 2893 ; 2860 ; 1476 ; 1388 ; 1365 ; 1229 ; 1182 ; 1122 ; 1085 ; 1072 ; 1043 ; 1007 ; 952 ; 897 ; 876 ; 826.

(-)-[4*R*,5*S*,6*R*]-2,2-di-*t*-butyl-5-méthyl-6-(2-méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-[1,3,2]dioxasilinane-4-carbaldéhyde 355



$C_{17}H_{32}O_5Si$
 $M = 344,53 \text{ g/mol}$

A une solution de sulfoxyde **354** (962 mg ; 2,21 mmol ; 1 éq.) dans CH_3CN (22 ml) à $0^\circ C$ sont ajoutés successivement, et au goutte à goutte, de la 2,4,6-collidine (890 μl ; 6,64 mmol ; 3 éq.) puis de l'anhydride trifluoroacétique (1,58 ml ; 11,06 mmol ; 5 éq.). L'agitation est maintenue à $0^\circ C$ pendant 15 minutes puis le milieu réactionnel est hydrolysé par addition d'une solution saturée en $NaHCO_3$ (20 ml). Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 heure. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (3×60 ml) puis les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est chromatographié sur colonne de silice (cyclohexane / CH_2Cl_2 : 1 / 1 \rightarrow CH_2Cl_2 pur).

Rendement : 67% (511 mg ; 1,48 mmol)

e.d. = 98%

Huile incolore

$R_f = 0,14$ (cyclohexane / CH_2Cl_2 : 4 / 6)

$[\alpha]_D^{20} = -1,7$ ($c = 1$; $CHCl_3$)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
9,84	s, 1H	CHO
4,20	d, 1H, $J = 1,7$ Hz	CH-OSi
4,11-3,90	m, 5H	O- CH_2CH_2 -O + CH-OSi
2,52	qt, 1H, $J = 7,5$ et $1,7$ Hz	CHCH ₃
1,31	s, 3H	$CH_3(OCH_2-)_2$
1,31	d, 3H, $J = 7,3$ Hz	CHCH ₃
1,10	s, 9H	<i>t</i> Bu
1,06	s, 9H	<i>t</i> Bu

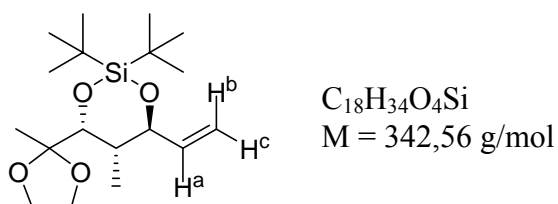
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm)	carbones assignés
203,1	CHO
110,4	$C(OCH_2-)_2$
85,7 et 76,8	CH-OSi
66,3 et 65,5	O- CH_2CH_2 -O
33,3	CHCH ₃
27,8	$C(CH_3)_3$ ($\times 2$)
22,6 et 21,3	$C(CH_3)_3$
22,0	$CH_3(O-CH_2-)_2$
14,1	CHCH ₃

IR

ν (cm⁻¹) : 2970 ; 2937 ; 2894 ; 2861 ; 1737 ; 1477 ; 1388 ; 1376 ; 1365 ; 1230 ; 1138 ; 1117 ; 1085 ; 1054 ; 1005 ; 952 ; 899 ; 878 ; 826 ; 648.

(-)-[4*R*,5*S*,6*S*]-2,2-di-*t*-butyl-5-méthyl-4-(2-méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-6-vinyl-[1,3,2]dioxasilane 357



Une solution de *n*-BuLi (0,38 ml ; 0,581 mmol ; 2 éq.) dans l'hexane (1,55 M) est additionnée à une solution de bromure de méthyltriphenylphosphonium (232 mg ; 0,639 mmol ; 2,2 éq.) dans le THF (7 ml) refroidie à -20°C. La solution prend une coloration jaune vif, caractéristique de l'ylure formé. Après 15 minutes d'agitation à 0°C, le mélange réactionnel est refroidi à -78°C puis une solution d'aldéhyde **355** (100 mg ; 0,290 mmol ; 1 éq.) dans le THF (2 ml) est additionnée à celle de l'ylure. L'agitation est maintenue à -78°C pendant 15 minutes puis laissée remonter à température ambiante. Après 1h30 d'agitation, le mélange réactionnel est hydrolysé avec une solution saturée en chlorure d'ammonium (20 ml). Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique (3×20 ml) puis les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est chromatographié sur colonne de silice (CH₂Cl₂ pur).

Rendement : 88% (87,3 mg ; 0,255 mmol)

e.d. > 98%

Huile incolore

R_f = 0,55 (CH₂Cl₂ pur)

[α]_D²⁰ = -36,5 (c = 1 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

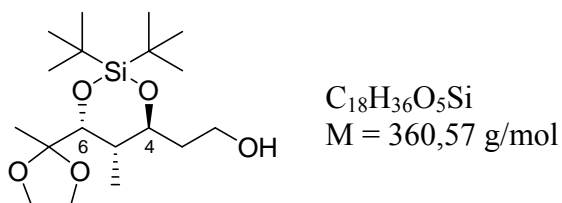
δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
5,99	ddd, 1H, J = 17,1 ; 10,5 et 5,5 Hz	H ^a
5,26	dt, 1H, J = 17,1 et 1,5 Hz	H ^b
5,12	dt, 1H, J = 10,5 et 1,5 Hz	H ^c
4,43	ddt, 1H, J = 5,5 ; 3,0 et 1,5 Hz	CH ₂ =CHCH-OSi
4,21	d, 1H, J = 3,0 Hz	CH-OSi
4,13-3,91	m, 4H	O-CH ₂ CH ₂ -O
2,01	qt, 1H, J = 7,3 et 3,0 Hz	CHCH ₃
1,33	s, 3H	CH ₃ C(OCH ₂ -) ₂
1,23	d, 3H, J = 7,3 Hz	CHCH ₃
1,08	s, 9H	<i>t</i> Bu
1,07	s, 9H	<i>t</i> Bu

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	carbones assignés
141,1	$\text{CH}=\text{CH}_2$
113,9	$\text{CH}=\text{CH}_2$
111,1	$\text{C}(\text{OCH}_2^-)_2$
80,6 et 76,1	$\text{CH}-\text{OSi}$
65,7 et 65,4	$\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}$
38,5	CHCH_3
27,9 et 27,8	$\text{Si}-(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$
22,2	$\text{CH}_3\text{C}(\text{O}-\text{CH}_2^-)_2$
22,2 et 21,4	$\text{Si}-(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$
14,5	CHCH_3

IR

ν (cm^{-1}) : 2972 ; 2937 ; 2893 ; 2861 ; 1477 ; 1388 ; 1375 ; 1364 ; 1228 ; 1118 ; 1071 ; 1053 ; 1007 ; 948 ; 921 ; 905 ; 877 ; 826 ; 646.

[4*S*,5*S*,6*S*]-2-[2,2-di-*t*-butyl-5-méthyl-6-(2-méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-[1,3,2]dioxasilinan-4-yl]-éthanol 358

Une solution de 9-BBN (19,7 ml ; 9,85 mmol ; 5 éq.) dans le THF (0,5 M) est additionnée à une solution d'alcène **357** (676 mg ; 1,97 mmol ; 1 éq.) dans le THF (10 ml) à température ambiante. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 4 heures. Une solution de NaOH (15 ml) puis une solution de H_2O_2 30% sont ajoutées successivement et au goutte à goutte au mélange réactionnel. L'agitation est maintenue pendant une heure puis le mélange est extrait au diéthyléther (3×50 ml). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est chromatographié sur colonne de silice (CH_2Cl_2 / Et_2O : 9 / 1).

Rendement : 90% (640 mg ; 1,78 mmol)

e.d. > 98%

Huile incolore

R_f = 0,25 (CH_2Cl_2 / Et_2O : 9 / 1)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,23	d, 1H, J = 3,8 Hz	C^6HOSi
4,21	dt, 1H, J = 10,0 et 3,8 Hz	C^4HOSi
4,10-3,92	m, 4H	$\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}$

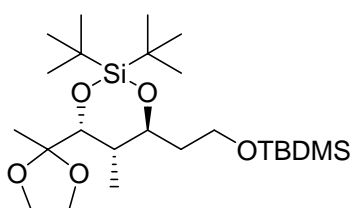
3,86	t, 2H, J = 4,9 Hz	CH ₂ OH
2,81	s large, 1H	OH
1,98-1,66	m, 3H	CHCH ₃ + CH ₂ CH ₂ OH
1,35	s, 3H	CH ₃ C(OCH ₂ -) ₂
1,14	d, 3H, J = 7,3 Hz	CHCH ₃
1,08	s, 9H	<i>t</i> Bu
1,06	s, 9H	<i>t</i> Bu

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	carbones assignés
111,3	C(OCH ₂ -) ₂
80,0 et 77,2	C ⁴ HOSi et C ⁶ HOSi
65,4 et 65,2	O-CH ₂ CH ₂ -O
62,0	CH ₂ OH
40,0	CHCH ₃
39,3	CH ₂ CH ₂ OH
27,9 et 27,6	Si-(C(CH ₃) ₃) ₂
22,3	CH ₃ C(OCH ₂ -) ₂
21,8 et 21,6	Si-(C(CH ₃) ₃) ₂
14,4	CHCH ₃

IR

ν (cm⁻¹) : 3390 ; 2935 ; 2894 ; 2860 ; 1477 ; 1387 ; 1375 ; 1363 ; 1229 ; 1133 ; 1117 ; 1070 ; 1052 ; 1004 ; 952 ; 882 ; 826 ; 646.

[4*S*,5*S*,6*S*]-2-[2,2-di-*t*-butyl-5-méthyl-6-(2-méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-[1,3,2]dioxasilinan-4-yl]-éthanol 359

C₂₄H₅₀O₅Si₂
M = 474,84 g/mol

Une solution d'alcool primaire **358** (44 mg ; 0,122 mmol ; 1 éq.), de chlorure de *t*-butyldiméthylsilyle (23 mg ; 0,146 mmol ; 1,2 éq.) et d'imidazole (21 mg ; 0,305 mmol ; 2,5 éq.) dans le DMF (1 ml) est agitée pendant 15 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué avec du diéthyléther (10 ml). Après décantation, la phase organique est lavée avec de l'eau distillée (5 ml) puis une solution saturée en NaCl (5 ml), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est chromatographié sur colonne de silice (CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂ / Et₂O : 8,5 / 1,5).

Rendement : 70% (40,5 mg ; 0,085 mmol)

e.d. > 98%

Huile incolore

R_f = 0,60 (CH₂Cl₂ pur)

[α]_D²⁰ = -27,0 (c = 1 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
4,22	d, 1H, J = 2,6 Hz	C(OCH ₂ -) ₂ CH-OSi
4,14-3,91	m, 5H	O-(CH ₂) ₂ -O + CHOSi
3,86-3,71	m, 2H	CH ₂ -OTBDMS
1,88-1,62	m, 3H	CHCH ₃ + CH ₂ CH ₂ OTBDMS
1,32	s, 3H	CH ₃ C(OCH ₂ -) ₂
1,21	d, 3H, J = 7,3 Hz	CHCH ₃
1,06 et 1,04	s, 18H	Si(<i>t</i> Bu) ₂
0,90	s, 9H	<i>t</i> Bu
0,07	s, 6H	Si(CH ₃) ₂ <i>t</i> Bu

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

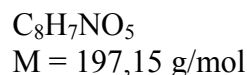
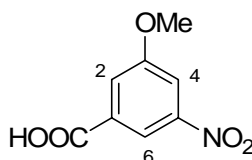
δ (ppm)	carbones assignés
111,0	C(O-CH ₂ -) ₂
77,2 et 76,2	CH-OSi
66,2 et 65,5	O-CH ₂ CH ₂ -O
60,0	CH ₂ OTBDMS
41,3	CH ₂ CH ₂ OTBDMS
38,6	CHCH ₃
28,1 et 27,8	Si-(C(CH ₃) ₃) ₂
26,0	<i>t</i> Bu du TBDMS
22,3	CH ₃ C(OCH ₂ -) ₂
22,1 et 21,4	Si-(C(CH ₃) ₃) ₂
18,4	(C(CH ₃) ₃) ₂ du TBDMS
14,8	CHCH ₃
-5,3 et -5,4	Si(CH ₃) ₂ <i>t</i> Bu

IR

ν (cm⁻¹) : 2935 ; 2894 ; 2860 ; 1476 ; 1388 ; 1375 ; 1362 ; 1255 ; 1232 ; 1136 ; 1112 ; 1091 ; 1054 ; 1006 ; 951 ; 938 ; 888

Partie expérimentale : Chapitre IV

Acide 3-méthoxy-5-nitrobenzoïque 365



A une solution de méthylate de lithium (13,18 g ; 377,15 mmol ; 4 éq.) dans le DMSO (260 ml) et sous argon est ajouté l'acide 3,5-dinitrobenzoïque **137** (20,0 g ; 94,28 mmol ; 1 éq.). Une coloration violette intense apparaît immédiatement. Le méthylate de lithium a été préparé par addition lente de lithium (2,62 g ; 377,15 mmol ; 4 éq.) dans du méthanol sous argon, puis par évaporation du méthanol en excès. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à température ambiante puis chauffé pendant 5 heures à 80°C. Après retour à température ambiante, le milieu est versé sur un mélange de glace (1 kg) et d'acide sulfurique (6 M, 100 ml). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (4×300 ml). Les phases étherées réunies sont lavées à l'eau distillée (4×500 ml), séchées sur MgSO₄ et évaporées sous pression réduite. Notons que la décantation est relativement difficile et longue en raison d'une émulsion. Le brut de réaction est chromatographié sur colonne de silice par dépôt sur silice (AcOEt / MeOH : 9 / 1).

Rendement : 61% (11,36 g ; 57,62 mmol)

Solide orange - P_f = 190°C

R_f = 0,6 (EtOH)

RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂CO)

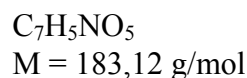
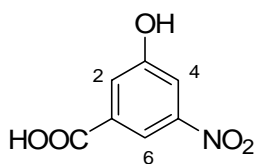
δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
8,35	dd, 1H, J = 2,4 et 1,4 Hz	C ⁶ H ^{Ar}
7,96	t, 1H, J = 2,4 Hz	CH ^{Ar}
7,90	dd, 1H, J = 2,4 et 1,4 Hz	CH ^{Ar}
4,02	s, 3H	OCH ₃

RMN ¹³C (75 MHz, (CD₃)₂CO)

δ (ppm)	carbones assignés
165,6	COOH
161,5	C ^{Ar} -OCH ₃
150,3	C ^{Ar} -NO ₂
134,1	C ^{Ar} -COOH
122,0 ; 116,9 ; 113,4	CH ^{Ar}
56,9	OCH ₃

IR

ν (cm⁻¹) : 3090-2588 (=C-H et -C-H) ; 1708 (C=O) ; 1535 et 1352 (NO₂) ; 1298 ; 1256 ; 1241 ; 1052 ; 902 ; 739.

Acide 3-hydroxy-5-nitrobenzoïque 366

Une solution d'acide 3-méthoxy-5-nitrobenzoïque **365** (11,36 g ; 57,62 mmol ; 1 éq.) dans l'acide acétique (130 ml) est chauffée à 80°C sous atmosphère d'argon. De l'acide bromhydrique (180 ml) est alors ajouté au goutte à goutte. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 20 heures puis évaporé à sec sous vide. Le résidu ainsi obtenu est repris avec de l'acétate d'éthyle (300 ml), puis lavé successivement avec une solution saturée en NaCl (4×100 ml) et de l'eau distillée (4×100 ml). La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est ensuite dissout dans un minimum d'acétate d'éthyle puis recristallisé par ajout d'hexane. Le solide récupéré par filtration est encore recristallisé une seconde fois par la même méthode.

Rendement : 75% (7,92 g ; 43,25 mmol)

Solide jaune-orange - P_f = 194°C

R_f = 0,58 (EtOH)

RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂CO)

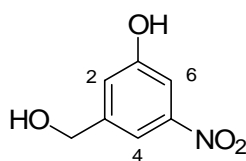
δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
9,66	s large, 1H	C ³ -OH
8,28	dd, 1H, J = 2,1 et 1,5 Hz	C ⁶ H
7,88-7,85	m, 2H	C ² H et C ⁴ H

RMN ¹³C (75 MHz, (CD₃)₂CO)

δ (ppm)	carbones assignés
166,7	COOH
160,3	C ^{Ar} -OH
151,2	C ^{Ar} -NO ₂
135,1	C ^{Ar} -COOH
124,2	C ² H
117,0	C ^{Ar} H
115,8	C ^{Ar} H

IR

ν (cm⁻¹) : 3396 (O-H liés) ; 3095-2510 ; 1704 (C=O) ; 1526 (NO₂) ; 1316 ; 1350 (NO₂) ; 1263 ; 1206 ; 896 ; 790 ; 741 ; 707.

3-hydroxyméthyl-5-nitrophénol 363

$C_7H_7NO_4$
 $M = 169,14 \text{ g/mol}$

Une solution de BH_3 (6,8 ml ; 6,83 mmol ; 5 éq.) à 1M dans le THF est ajoutée au goutte à goutte à une solution d'acide 3-hydroxy-5-nitrobenzoïque **366** (250 mg ; 1,37 mmol ; 1 éq.) dans le THF (5 ml) refroidie à 0°C. Le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 30 minutes puis 36 heures à température ambiante. Le milieu est refroidi à 0°C, hydrolysé par ajout de MeOH (5 ml) et dilué par addition d'éther diéthylique (30 ml). Après décantation, la phase organique est lavée avec une solution saturée en NaCl (2×30 ml), séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (cyclohexane / AcOEt : 1 / 1).

Rendement : 70% (162 mg ; 0,96 mmol)

Solide jaune pâle - $P_f = 122-124^\circ C$

$R_f = 0,18$ (cyclohexane / AcOEt : 3 / 1)

RMN 1H (300 MHz, $(CD_3)_2CO$)

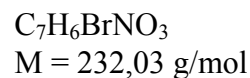
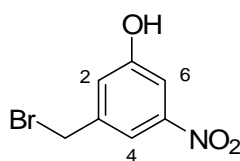
δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
9,19	s, 1H	$C^{Ar}-OH$
7,75-7,72	m, 1H	CH^{Ar}
7,53	t, 1H, $J = 2,4 \text{ Hz}$	CH^{Ar}
7,29-7,26	m, 1H	CH^{Ar}
4,71	d, 2H, $J = 5,7 \text{ Hz}$	CH_2OH
4,53	t, 1H, $J = 5,7 \text{ Hz}$	CH_2OH

RMN ^{13}C (75 MHz, $(CD_3)_2CO$)

δ (ppm)	carbones assignés
159,0	$C^{Ar}-OH$
150,2	$C^{Ar}-NO_2$
147,1	$C^{Ar}-CH_2OH$
120,3	C^2H
112,9	C^4H
109,1	C^6H
63,5	CH_2OH

IR

ν (cm^{-1}) : 3471 et 3212 (O-H liés) ; 3073 ; 2923 ; 2853 ; 1525 (NO_2) ; 1346 (NO_2) ; 1284 ; 1155 ; 1013 ; 997 ; 876 ; 779 ; 746 ; 680.

3-bromométhyl-5-nitrophénol 368

Une solution de 3-hydroxyméthyl-5-nitrophénol **363** (1,65 g ; 9,73 mmol ; 1 éq.) dans le THF est refroidie à 0°C, puis de la triphénylphosphine (3,87 g ; 14,61 mmol ; 1,5 éq.) et du tétrabromure de carbone (4,94 g ; 14,61 mmol ; 1,5 éq.) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant une heure, réchauffé à température ambiante et agité une heure supplémentaire. Le résidu en suspension est filtré et le filtrat est dilué dans de l'éther (350 ml), lavé avec de l'eau distillée (115 ml) et avec une solution saturée en NaCl (115 ml), séché sur MgSO₄, filtré et concentré à sec sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (cyclohexane / AcOEt : 3 / 1).

Rendement : 85% (1,74 g ; 7,48 mmol)

Solide jaune pâle - P_f = 145-148°C

R_f = 0,27 (cyclohexane / AcOEt : 3 / 1)

RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂CO)

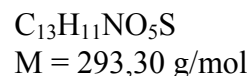
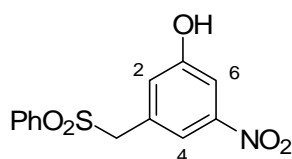
δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
9,41	s, 1H	OH
7,84-7,81	m, 1H	C ⁴ H ^{Ar}
7,61-7,58	m, 1H	C ⁶ H ^{Ar}
7,38-7,36	m, 1H	C ² H ^{Ar}
4,71	s, 2H	CH ₂ Br

RMN ¹³C (75 MHz, (CD₃)₂CO)

δ (ppm)	carbones assignés
159,3	C ^{Ar} -OH
150,4	C ^{Ar} -NO ₂
142,5	C ^{Ar} -CH ₂ Br
123,3	C ² H
115,9	C ⁴ H
110,7	C ⁶ H
32,5	CH ₂ Br

IR

ν (cm⁻¹) : 3392 (O-H liés) ; 3091 ; 1517 (NO₂) ; 1478 ; 1355 (NO₂) ; 1289.

3-benzènesulfonylméthyl-5-nitrophénol 364

A une solution de 3-bromométhyl-5-nitrophénol **368** (100 mg ; 0,43 mmol ; 1 éq.) dans le DMF (2,3 ml) est additionnée du benzènesulfinate de sodium (144 mg ; 0,86 mmol ; 2 éq.). La solution est agitée pendant 16 heures à 60°C. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à température ambiante, dilué avec de l'éther diéthylique (60 ml), décanté et lavé successivement avec de l'eau distillée (15 ml) puis une solution saturée en NaCl (15 ml). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (cyclohexane / AcOEt : 1 / 1).

Rendement : 75% (88,5 mg ; 0,30 mmol)

Solide blanc - $P_f = 218\text{-}222^\circ\text{C}$

$R_f = 0,30$ (cyclohexane / AcOEt : 1 / 1)

RMN ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$)

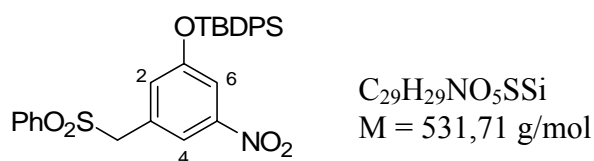
δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
9,41	s, 1H	OH
7,70-7,45	m, 7H	CH^{Ar}
7,07-7,06	m, 1H	C^2H
4,60	s, 2H	$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$

RMN ^{13}C (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$)

δ (ppm)	carbones assignés
157,9	$\text{C}^{\text{Ar}}\text{-OH}$
149,0	$\text{C}^{\text{Ar}}\text{-NO}_2$
138,6	C^{Ar} de SO_2Ph
133,9	CH^{Ar} <i>para</i>
132,2	$\text{C}^{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$
129,1 et 128,5	CH^{Ar} <i>méta</i> et <i>ortho</i>
124,4	C^2H
116,8	C^4H
109,9	C^6H
60,7	$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$

IR

ν (cm^{-1}) : 3349 (O-H liés) ; 1529 (NO_2) ; 1449 ; 1352 (NO_2) ; 1305 ; 1288.

(3-benzènesulfonylméthyl-5-nitrophénoxy)-*t*-butyldiphénylsilane 369

Une solution de 3-benzènesulfonylméthyl-5-nitrophénol **364** (100 mg ; 0,34 mmol ; 1 éq.), d'imidazole (17 mg ; 0,68 mmol ; 2 éq.) et de chlorure de *t*-butyldiphénylsilyle (108 µl ; 0,41 mmol ; 1,2 éq.) dans le DMF (2,5 ml) est agitée pendant 21 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué avec de l'eau distillée (10 ml), décanté puis extrait à l'éther diéthylique (2×10 ml). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (cyclohexane / AcOEt : 4 / 1).

Rendement : 92% (167 mg ; 0,31 mmol)

Solide blanc - P_f = 117°C

R_f = 0,27 (cyclohexane / AcOEt : 4 / 1)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

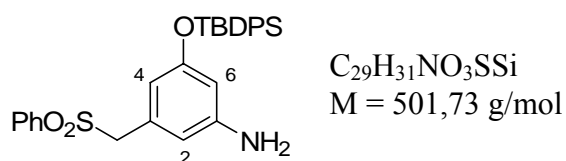
<i>δ</i> (ppm)	<i>multiplicité, nombre de protons</i>	<i>protons assignés</i>
7,68-7,38	m, 16H	CH ^{Ar}
7,31-7,29	m, 1H	CH ⁴
6,95-6,93	m, 1H	CH ²
4,17	s, 2H	CH ₂ SO ₂ Ph
1,13	s, 9H	<i>t</i> Bu

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

<i>δ</i> (ppm)	<i>carbones assignés</i>
156,4	C-OTBDPS
148,6	C-NO ₂
137,4	C ^{Ar} SO ₂ Ph
135,5 ; 134,1 ; 131,4 ; 129,1 ;	CH ^{Ar}
128,5 ; 128,3 ; 128,1 ; 127,7	
130,7 et 130,5	C ^{Ar} de Si-(C ₆ H ₅) ₂ et C ³ -CH ₂ SO ₂ Ph
118,3	C ^{Ar} -H ⁴
115,2	C ^{Ar} -H ⁶
61,9	CH ₂ SO ₂ Ph
26,5	C(CH ₃) ₃
19,5	C(CH ₃) ₃

IR

ν (cm⁻¹) : 1534 (NO₂) ; 1447 ; 1351 (NO₂) ; 1315 ; 1296.

(3-benzènesulfonylméthyl-5-*t*-butyldiphénylsilanyloxy)-aniline 362

Un mélange de (3-benzènesulfonylméthyl-5-nitrophénoxy)-*t*-butyldiphénylsilane **369** (101 mg ; 0,19 mmol ; 1 équ) et de Pd/C 10% (5 mg) dans le méthanol (8 ml) est agité sous atmosphère d'hydrogène pendant 20 heures. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur célite®. Le résidu est lavé avec AcOEt et le filtrat concentré à sec sous pression réduite. Le brut de réaction est purifié par chromatographie sur colonne de silice (cyclohexane / AcOEt : 1 / 2).

Rendement : 99% (95 mg ; 0,19 mmol)

Solide blanc - P_f = 46-48°C

R_f = 0,65 (cyclohexane / AcOEt : 1 / 2)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

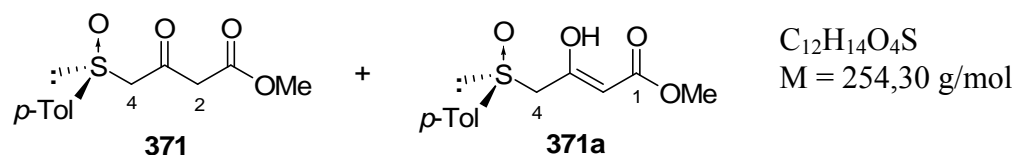
δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
7,65-7,34	m, 15H	H de SO ₂ Ph et de TBDPS
6,04-6,03	m, 1H	H ⁴
5,98-5,97	m, 1H	H ²
5,87-5,86	m, 1H	H ⁶
4,05	s, 2H	CH ₂ SO ₂ Ph
3,39	s, 2H	NH ₂
1,05	s, 9H	<i>t</i> Bu

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	carbones assignés
156,5	C-OTBDPS
146,7	C-NH ₂
137,9	C ^{Ar} SO ₂ Ph
135,5 ; 133,5 ; 132,8	CH ^{Ar}
128,7 ; 128,6 ; 127,8	
129,9	C ^{Ar} Si-(C ₆ H ₅) ₂
129,8	C ³ -CH ₂ SO ₂ Ph
113,2	C ^{Ar} -H ²
110,9	C ^{Ar} -H ⁴
107,2	C ^{Ar} -H ⁶
62,8	CH ₂ SO ₂ Ph
26,5 et 19,4	C(CH ₃) ₃

IR

ν (cm⁻¹) : 3469-2857 ; 1592 ; 1315 ; 1306 ; 1296.

(-)-(S)-3-oxo-4-(p-tolylsulfinyl)butyrate de méthyle 371

A une solution de diisopropylamine (3,84 ml ; 27,17 mmol ; 4 éq.) dans le THF (100 ml), est ajoutée, à -78°C et sous argon, une solution de *n*-BuLi à 1,6 M dans l'hexane (17,0 ml ; 27,17 mmol ; 4 éq.). Après une heure d'agitation à -78°C, de l'acétoacétate de méthyle **138** (1,50 ml ; 13,58 mmol ; 2 éq.) est lentement additionné. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à 0°C. La solution jaune-orangée ainsi obtenue est ensuite refroidie à -78°C pour y ajouter, au goutte à goutte et sous argon, une solution de (-)-(S)-*p*-toluènesulfinate de (-)-menthyle **139** dans du THF (40 ml). Après une heure d'agitation à -78°C, la réaction est hydrolysée par 40 ml d'une solution saturée de NH₄Cl. Le milieu est acidifié jusqu'à pH = 3 par addition d'une solution d'HCl 5% (100 ml). La phase organique est diluée avec de l'acétate d'éthyle (40 ml). Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3×40 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée en NaCl (80 ml), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est chromatographié sur colonne de silice (AcOEt / hexane : 1 / 1 pour éluer le menthol et AcOEt / hexane : 2 / 1 à AcOEt 100% pour éluer le produit).

Rendement : 46% (790 mg ; 3,11 mmol)

Solide jaune pâle - P_f = 83°C {litt.¹⁹⁵ : P_f = 83-84°C}

R_f = 0,21 (hexane / AcOEt : 1 / 1)

[α]_D²⁰ = -229 (c = 1 ; CHCl₃) {litt.¹⁹⁵ : [α]_D²⁰ = -231 (c = 1 ; CHCl₃)}

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : (A : forme cétone **371 / B : forme énol **371a**)**

<i>δ</i> (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
11,90	s, 1H	H énol B
7,52 et 7,50	A ₂ B ₂ , 4H, J = 8,3 Hz, Δν = 34,8 Hz	CH ^{Ar} <i>p</i> -Tol
5,10	s, 1H	CH=CHOH vinylique B
3,97	AB, 2H, J _{AB} = 13,4 Hz ; Δν = 29 Hz	CH ₂ S(O) A
3,74	s, 3H	OCH ₃ B
3,72	s, 3H	OCH ₃ A
3,56	AB, 2H, J _{AB} = 16,2 Hz ; Δν = 22,0 Hz	CH ₂ CO ₂ CH ₃ A
3,51	AB, 2H, J _{AB} = 12,6 Hz ; Δν = 7,6 Hz	CH ₂ S(O) B
2,42	s, 3H	CH ₃ ^{<i>p</i>Tol}

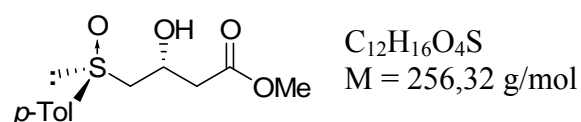
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

<i>δ</i> (ppm)	carbones assignés
194,2	C ³ =O A
172,1 et 166,1	C ³ =O B et CO ₂ CH ₃ B
166,9	CO ₂ CH ₃ A

142,4 et 139,1	C^{Ar}
130,2 et 124,1	$CH^{Ar} A$
130,0 et 124,0	$CH^{Ar} B$
67,1 et 63,4	$CH_2S(O) A$ et $CH_2S(O) B$
52,5	OCH_3
51,6 et 50,7	$CH_2CO_2CH_3 B$ et $CH_2CO_2CH_3 A$
21,5	CH_3^{pTol}

IR

ν (cm^{-1}) : 3050-2850 ; 1741 et 1711 (C=O et C=O ester) ; 1438 ; 1354 ; 1325 ; 1284 ; 1257 ; 1195 ; 1111 ; 1033 ; 1011 ; 813.

(-)-[3R,(S)S]-3-hydroxy-4-(p-tolylsulfinyl)butyrate de méthyle 370

Une solution de DIBAL à 1,5 M dans le toluène (2,45 ml ; 3,65 mmol ; 1,2 éq.) est ajoutée au goutte à goutte à une solution de β -cétosulfoxyde **371** (773 mg ; 3,04 mmol ; 1 éq.) dans le THF (18 ml), préalablement refroidie à $-78^\circ C$. Après 2 heures à $-78^\circ C$, du méthanol (1 ml) et une solution saturée en tartrate de sodium (10 ml) sont ajoutés. La phase organique est diluée avec de l'acétate d'éthyle (25 ml) et laissée sous agitation, à température ambiante, jusqu'à séparation nette des phases. Après avoir extrait la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle (2x30 ml), les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée en NaCl (50 ml), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est chromatographié sur colonne de silice (CH_2Cl_2 / éther : 1 / 1).

Rendement : 60% (470 mg ; 1,83 mmol)

Solide blanc - $P_f = 81-82^\circ C$ {litt.¹⁹⁵ : $P_f = 81-82^\circ C$ }

$R_f = 0,3$ (AcOEt 100%)

$[\alpha]_D^{20} = -230$ (c = 2 ; $CHCl_3$) {litt.¹⁹⁵ : $[\alpha]_D^{20} = -224$ (c = 2 ; $CHCl_3$)}

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
7,53 et 7,35	d, A_2B_2 , 4H, J = 8,1 Hz	CH^{Ar}
4,60	m, X d'ABX, 1H	CHOH
4,16	s, 1H	OH
3,67	s, 3H	OCH_3
2,92	AB d'un ABX, 2H, $J_{AB} = 13,4$ Hz, $J_{AX} = 9,6$ Hz, $J_{BX} = 2,5$ Hz, $\Delta\nu = 93,9$ Hz	$CH_2S(O)$
2,56	d, 2H, J = 6,1 Hz	$CH_2CO_2CH_3$
2,42	s, 3H	CH_3^{pTol}

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	carbones assignés
171,6	CO_2CH_3
141,7 et 139,6	C^{Ar}
130,1 et 124,0	CH^{Ar}
63,6	CHOH
61,1	$\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$
51,9	OCH_3
40,8	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
21,4	$\text{CH}_3^{\text{pTol}}$

IR

ν (cm^{-1}) : 3281 (O-H liés) ; 1732 (C=O ester) ; 1437 ; 1304 ; 1229 ; 1172 ; 1137 ; 1085 ; 1000 ; 1012 ; 1024 ; 981 ; 802.

(-)-[3*R*,5*S*]-3-méthoxy-4-(*p*-tolylsulfinyl)butyrate de méthyle **373**

A une solution de β -hydroxysulfoxyde **370** (4,32 g ; 16,84 mmol ; 1 éq.) dans un mélange DMSO / THF (130 ml / 65 ml) en présence d'eau distillée (90 μl), est ajouté au goutte à goutte de l'iodure de méthyle (10,59 ml ; 168,42 mmol ; 10 éq.). Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à 0°C puis de l'hydroxyde de sodium (6,73 g ; 168,42 mmol ; 10 éq.), broyé à l'aide d'un pilon dans un mortier, est ajouté par petites portions à cette température. Après 30 minutes à 0°C , le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution saturée en NH_4Cl , puis de l'acide chlorhydrique 10% est additionné jusqu'à $\text{pH} = 2$. La phase organique est diluée avec du CH_2Cl_2 (100 ml). Après décantation, la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (3×100 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée en NaCl (100 ml), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est chromatographié sur colonne de silice (CH_2Cl_2 / éther : 1 / 1).

Rendement : 65% (2,96 g ; 10,95 mmol)

Huile jaune pâle

$R_f = 0,3$ (CH_2Cl_2 / éther : 1 / 1)

$[\alpha]_D^{20} = -216$ ($c = 1$; CHCl_3)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
7,52 et 7,31	d, A_2B_2 , 4H, $J = 8,4$ Hz, $\Delta\nu = 63,3$ Hz	CH^{Ar}
4,24	dq, 1H, $J = 7,5$ et $5,7$ Hz	$\text{C}(\text{H})\text{OCH}_3$
3,70	s, 3H	CO_2CH_3
3,54	s, 3H	$\text{C}(\text{H})\text{OCH}_3$
3,01-2,90	m, AB d'un ABX du 2 nd ordre, 2H	$\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$

2,63	AB d'un ABX, 2H, $J_{AB} = 15,3$ Hz,	$CH_2CO_2CH_3$
2,43	$J_{AX} = 5,7$ Hz, $J_{BX} = 5,7$ Hz, $\Delta\nu = 9,5$ Hz s, 3H	CH_3^{p-Tol}

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$)

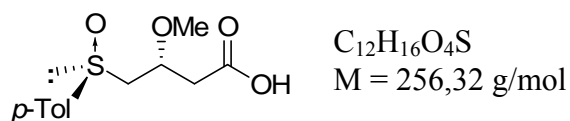
δ (ppm)	carbones assignés
170,6	CO_2CH_3
141,5 et 141,2	C^{Ar}
130,0 et 123,8	CH^{Ar}
72,1	$CH-OCH_3$
63,6	$CH_2S(O)$
58,1	$CH-OCH_3$
51,8	CO_2CH_3
38,6	$CH_2CO_2CH_3$
21,4	CH_3^{p-Tol}

IR

ν (cm^{-1}) : 3021-2834 (C-H) ; 1735 (C=O ester) ; 1495 ; 1438 ; 1372 ; 1304 ; 1208 ; 1178 ; 1144 ; 1100 ; 1044 ; 1016 ; 815.

Micro-analyse

	Calculé	Expérimental
%C	57,76	57,98
%H	6,71	6,72

Acide (-)-[3*R*,(S)*S*]-3-méthoxy-4-(*p*-tolylsulfinyl)butanoïque 136

Une solution d'hydroxyde de potassium 1N (17,30 ml ; 17,30 mmol ; 1,7 éq.) est ajoutée au goutte à goutte à une solution d'ester méthylique **369** (2,75 g ; 10,17 mmol ; 1 éq.) dans le méthanol (17 ml), préalablement refroidie à 0°C. L'agitation est maintenue pendant 1 heure à cette température puis 2 heures supplémentaires à température ambiante. Le mélange réactionnel est alors dilué avec du CH_2Cl_2 (20 ml) puis acidifié jusqu'à pH = 2 avec une solution d'acide chlorhydrique à 10%. Après décantation, la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (3×50 ml). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est recristallisé dans l'éther.

Rendement : 85% (2,22 g ; 8,66 mmol)

Solide blanc - $P_f = 91^\circ C$

$R_f = 0,1$ (AcOEt pur)

$[\alpha]_D^{20} = -213,5$ ($c = 1$; $CHCl_3$)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
9,40	s, 1H	COOH
7,55 et 7,30	d, A_2B_2 , 4H, $J = 8,3$ Hz	CH^{Ar}
4,26	m, 1H	CH-OCH ₃
3,53	s, 3H	CH-OCH ₃
3,09	AB d'un ABX, 2H, $J_{AB} = 13,4$ Hz, $J_{AX} = 2,8$ Hz, $J_{BX} = 10,0$ Hz, $\Delta\nu = 139,3$ Hz	$CH_2S(O)$
2,63	AB d'un ABX, 2H, $J_{AB} = 15,0$ Hz, $J_{AX} = 4,6$ Hz, $J_{BX} = 7,7$ Hz, $\Delta\nu = 90,5$ Hz	CH_2COOH
2,40	s, 3H	CH_3^{p-Tol}

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	carbones assignés
172,9	COOH
141,9 et 139,8	C^{Ar}
130,1 et 124,3	CH^{Ar}
72,2	CH-OCH ₃
63,2	$CH_2S(O)$
57,8	CH-OCH ₃
38,2	CH_2COOH
21,4	CH_3^{p-Tol}

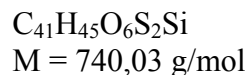
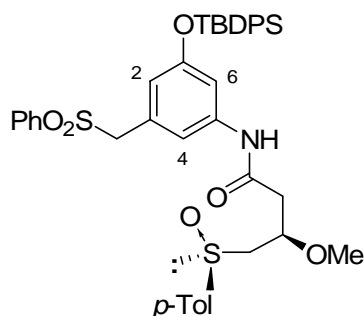
IR

ν (cm^{-1}) : 2980-2500 ; 1717 (C=O acide); 1305 ; 1259 ; 1230 ; 1178 ; 1101 ; 1087 ; 1069 ; 1019 ; 1000 ; 978 ; 818 ; 806.

Micro-analyse

	Calculé	Expérimental
%C	56,23	56,28
%H	6,29	6,29

(-)-[3*R*,(S)]-N-[3-benzènesulfonylméthyl-5-(*t*-butyldiphénylsilanyloxy)-phényl]-3-méthoxy-4-(*p*-tolylsulfinyl)-butyramide 375



Un mélange de DCC (529 mg ; 2,51 mmol ; 1,15 éq.), d'aniline **362** (1,097 g ; 2,19 mmol ; 1 éq.), d'acide **136** (588 mg ; 2,30 mmol ; 1,05 éq.), de DMAP (53 mg ; 0,44 mmol ; 0,2 éq.) et de PPTS (166 mg ; 0,66 mmol ; 0,3 éq.) dans le CH_2Cl_2 est agité à température ambiante pendant 15 heures. Le mélange réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite. Le brut de réaction est chromatographié sur colonne de silice (AcOEt / CH_2Cl_2 : 1 / 1). Le produit récupéré est dissout dans un minimum de CH_2Cl_2 puis précipité par addition de cyclohexane après une nuit au réfrigérateur.

Rendement : 80% (1,30 mg ; 1,75 mmol)

Solide blanc - $P_f = 77-80^\circ C$

$R_f = 0,20$ (AcOEt / CH_2Cl_2 : 1 / 1)

$[\alpha]_D^{20} = -59,9$ (c = 1 ; $CHCl_3$)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm)	multiplicité, nombre de protons	protons assignés
7,99	s large, 1H	NH
7,67-7,33	m, 19H	CH^{Ar}
7,00	s, 1H	C^6H
6,87	s, 1H	C^4H
6,22	s, 1H	C^2H
4,17	m, 1H	$C(H)OCH_3$
4,07	s, 2H	CH_2SO_2Ph
3,50	s, 3H	OCH_3
2,95	AB d'ABX, 2H, $J_{AB} = 13,5 \text{ Hz}$, $J_{AX} = 4,8 \text{ Hz}$, $J_{BX} = 8,1 \text{ Hz}$, $\Delta\nu = 23,1 \text{ Hz}$	$CH_2S(O)$
2,60	AB d'ABX, 2H, $J_{AB} = 14,7 \text{ Hz}$, $J_{AX} = 4,2 \text{ Hz}$, $J_{BX} = 5,7 \text{ Hz}$, $\Delta\nu = 73,6 \text{ Hz}$	$CH_2C(O)NH$
2,43	s, 3H	CH_3^{p-Tol}
1,08	s, 9H	Si- <i>t</i> Bu

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

δ (ppm)	carbones assignés
167,4	C(O)NH
155,9	C-OTBDPS
141,8 et 138,9	C^{Ar} <i>p</i> -Tol
140,5	C^{Ar} -NH
137,8	C^{Ar} SO ₂ Ph
135,4 ; 133,5 ; 130,1 ; 130,0	CH^{Ar}
128,7 ; 128,4 ; 127,7 ; 123,8	
132,4	C^{Ar} Si-(C ₆ H ₅) ₂
129,3	C^3 -CH ₂ SO ₂ Ph
117,7	C^4H
114,9	C^2H
111,6	C^6H
72,9	C(H)OCH ₃
62,4 (×2)	CH ₂ SO ₂ Ph et CH ₂ S(O) <i>p</i> Tol
57,9	C(H)OCH ₃
41,2	CH ₂ C(O)NH
26,4	Si-C(CH ₃) ₃
21,4	CH ₃ ^{<i>p</i>-Tol}
19,5	Si-C(CH ₃) ₃

IR

ν (cm⁻¹) : 3273 ; 3072 ; 2931 ; 2858 ; 1686 ; 1599 ; 1553 ; 1460 ; 1428 ; 1307 ; 1151 ; 1106 ; 1085 ; 1028 ; 820 ; 741 ; 700 ; 688.

Annexes

Publications

- [1] Michel Obringer, Françoise Colobert, Guy Solladié
“Highly Enantioselective Reformatsky-Type Reaction of Chiral Nonracemic α -Bromo- α' -sulfinyl Ketones with Various Functionalized Aldehydes, a New Access to Enantiomerically Pure 2-Methyl-1,3-diol Moieties”
Eur. J. Org. Chem. **2006**, sous presse.
- [2] Michel Obringer, Françoise Colobert, Benjamin Neugnot, Guy Solladié
“Reformatsky-Type Reaction of Chiral Nonracemic α -Bromo- α' -sulfinyl Ketones with Aldehydes. Synthesis of Enantiomerically Pure 2-Methyl-1,3-diol Moieties”
Organic Letters **2003**, *5*, 629-632.
- [3] Anne-Sophie Castanet, Françoise Colobert, Pierre-Emmanuel Broutin, Michel Obringer
“Asymmetric Suzuki cross-coupling reaction: chirality reversal depending on the palladium-chiral phosphine ratio”
Tetrahedron: Asymmetry **2002**, *13*, 659-665.

Communications par affiche

[1] Poster 51 - Synthesis of an Enantiomerically Pure 2-Methyl-1,3-diol Unit by an Asymmetric Samarium-Reformatsky Reaction.

Symposium Sigma-Aldrich Jeunes Chimistes - Obernai (France) - Octobre 2003

Michel Obringer, Françoise Colobert, Guy Solladié.

[2] Poster TH31 - Towards a Total Synthesis of Trienomycins.

BOSS (Belgian Organic Synthetic Symposium) Louvain-la-Neuve - Juillet 2004

Michel Obringer, Françoise Colobert, Guy Solladié.

[3] Poster CO01/10 - Towards a Total Synthesis of Trienomycins.

SFC Eurochem Nancy 2005 - 28 Août / 1^{er} Septembre 2005

Michel Obringer, Françoise Colobert, Guy Solladié.

Communication orale

[1] Communication orale CO01/10 - Towards a Total Synthesis of Trienomycins.

SFC Eurochem Nancy 2005 - 28 Août / 1^{er} Septembre 2005

Michel Obringer, Françoise Colobert, Guy Solladié.

Résumé de thèse

Les travaux présentés dans ce mémoire décrivent une nouvelle approche vers la synthèse totale des triénomycines, et plus particulièrement vers les fragments "ouest" et "est" comportant les centres stéréogènes de ces macrolactames.

La synthèse du fragment "ouest" des triénomycines, centrée autour de la synthèse de la stéréotriade du C11-C12-C13, combine deux procédés très efficaces : une réaction de type Reformatsky asymétrique entre un γ -bromo- β -céto sulfoxyde chiral et un aldéhyde, et une réduction stéréocontrôlée du β -céto sulfoxyde résultant de la réaction de Reformatsky par le DIBAL ou le mélange DIBAL / Yb(OTf)₃. Le succès de cette stratégie nous a permis de mettre en place les trois centres asymétriques de la stéréotriade C11-C12-C13 des triénomycines *via* l'utilisation d'un sulfoxyde chiral comme unique source de chiralité. La réaction de Reformatsky a nécessité au préalable une mise au point des conditions opérationnelles. Les meilleurs rendements et excès diastéréomériques ont ainsi été obtenus avec un groupement *t*-butyle sur le sulfoxyde en présence d'iodure de samarium dans le THF à -78°C. Cette réaction s'est avérée hautement diastéréosélective lors de l'utilisation d'aldéhydes aliphatiques linéaires et d'aldéhydes dérivés de glyoxals. La configuration absolue des stéréoadduits a été confirmée soit par corrélation de configuration, soit par diffraction aux rayons X.

Le fragment "est" est obtenu par couplage peptidique entre une aniline dont la synthèse avait été préalablement décrite par *A. B. Smith III* et l'acide C1-C4 dont le centre stéréogène est également introduit par réduction stéréocontrôlée d'un β -céto sulfoxyde.

Nous avons développé parallèlement une nouvelle méthode d'accès à des tétrahydrofuranes tétrasubstitués énantiomériquement purs par cyclisation réductrice intramoléculaire d'équivalents d'hydroxycétones-1,4 en présence de TMSOTf / Et₃SiH.

Mots clés : synthèse asymétrique ; sulfoxyde chiral ; réaction de Reformatsky ; réduction diastéréosélective ; β -céto sulfoxyde ; triénomycines ; tétrahydrofurane 2,3,4,5-tétrasubstitué.

Abstract

In the present thesis manuscript, we report on a new approach towards the total synthesis of trienomycins, and particularly an original control of the four stereocenters of these macrolactams.

The synthesis of the "western" fragment of trienomycins, bearing the stereotriade C11-C12-C13, combines two very efficient processes: an asymmetric Reformatsky-type reaction between a chiral γ -bromo- β -ketosulfoxide and an aldehyde and a stereocontrolled reduction of the resulted β -ketosulfoxide with DIBAL or DIBAL / Yb(OTf)₃. The success of our strategy allows to introduce the three asymmetric centers of the stereotriade C11-C12-C13 of trienomycins by using a chiral sulfoxide as the unique source of chirality. The best yields and diastereomeric excesses of the Reformatsky reaction were obtained with a *t*-butyl substituant on the sulfoxide in presence of samarium diiodide in THF at -78°C. This reaction is very stereoselective in the case of linear aliphatic aldehydes and α -ketoaldehydes protected as dioxolanes. The absolute configuration of the stereoadducts was confirmed either by correlation of configuration or by X-rays diffraction.

The "eastern" fragment is synthesized by a peptidic coupling between an aniline, already described by *A. B. Smith III* and the C1-C4 fragment whose stereogenic center has also been introduced by reduction of a β -ketosulfoxide.

A new access to tetrasubstituted tetrahydrofurans will also be presented, involving an intramolecular reductive cyclisation of enantiopure 1,4-hydroxyketones using TMSOTf / Et₃SiH.

Key words : asymmetric synthesis ; chiral sulfoxide ; Reformatsky reaction ; diastereoselective reduction ; β -ketosulfoxide ; trienomycins ; 2,3,4,5-tetrasubstituted tetrahydrofuran.