

UNIVERSITE LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG

THESE

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE LOUIS PASTEUR

Présentée par

Melle Carolina Infante-Rodriguez

Ingénieur ECPM

**« Synthèse Asymétrique, et Confirmation de Structure,
de la Stigmatelline et de la Crocacine C »**

Soutenue le 23 janvier 2009 devant la commission d'examen :

**Dr. André Mann
Dr. Siméon Arséniyadis
Pr. Jean-Marc Paris
Pr. Daniel Uguen**

**Rapporteur interne
Rapporteur externe
Rapporteur externe
Directeur de thèse**

Avant-Propos

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Synthèse Organique de l'Ecole Européenne de Chimie, Polymères et Matériaux de Strasbourg, sous la direction du Professeur Daniel Uguen. Je tiens ici à lui exprimer mes plus vifs remerciements et ma profonde reconnaissance pour m'avoir donné la possibilité de réaliser ce travail dans un environnement aussi enrichissant.

J'adresse également mes sincères remerciements au Professeur Jean-Marc Paris, ainsi qu'aux Docteurs Siméon Arsényadis et André Mann pour avoir accepté de juger ce travail.

Je veux, par ailleurs, remercier toutes les personnes, qui par leur disponibilité et leur compétence professionnelle ont participé à l'aboutissement de ce travail : André De Cian, du service commun de RX, Bernard Schaffner de la verrerie, Marie Celine des TP, Ania de reprographie, Antonio, Bernard, Kevin, Pierre-Benoit, Jean-Claude et Emmanuel qui ont su résoudre, très efficacement, tous les divers problèmes qui sont survenu pendant ces dernières années...

Un remerciement très chaleureux pour Michel Schmitt du Service Commun de RMN de l'ECPM, grâce à qui j'ai pu avoir dans le temps toutes les analyses dont j'avais besoin. Et aussi un remerciement spécial pour Agnès Schmitt et Jean-Pierre Plagniol du service de ressources humaines, qui sont tout simplement merveilleux !

Il y a tellement de personnes que je devrai remercier, que je ne sais pas par où commencer... Merci à tous ceux qui m'ont soutenu dans les moments difficiles et qui m'ont donné de l'énergie quand je n'en avais plus, merci à ceux qui m'ont supporté lorsque je n'ai pas été la meilleure des compagnies, surtout cette dernière année... Merci du fond du cœur parce que c'est grâce à vous, à vos sourires que j'ai pu aboutir ce projet...

Un merci très spécialement à mes parents, car c'est grâce à eux que je suis arrivé ici aujourd'hui, et une pensée très spéciale pour mes sœurs, Gloria et Cyril qui m'ont permis de voir plus loin pour pouvoir faire face au quotidien.

Merci à ma « famille Strasbourgeoise », Linda, Judy, Claire, Yazan, Damien, Irene, Vicky, Sylvie, Câlina, Estelle... car c'est dur être loin de chez soi... surtout avec la météo alsacienne !!!

Merci très spécialement à Steve qui a fait la thèse avec moi jusqu'au dernier jour !!! Et qui m'a fait « anhelar » les vieux bons temps sans arrêt !

Merci à mes collègues et surtout amis du laboratoire sans lesquels je n'aurais pas pu m'en sortir, Choupi, Julien Capra, Rafa, Juanito, Juanjosé, Maida, Jean-Hubert, Elias, Arlette, Matieu, Katia, Alex, Laure...

Un Merci spécialement chaleureuse pour Doni, Leti, Rafa, Pauline, Laurence et Pascal, merci pour tout, pour être, pour vos conversations, pour vos sourires, pour votre soutien...

Merci à Barbara Erns qui m'a montré ce que c'est d'être ATER, c'est avec un énorme plaisir que j'ai travaillé avec elle. Merci aussi à Mimich, qui est aussi génial !

Merci aux nouveaux arrivés à l'UMR, et, bien sur, aux anciens, qui ont été d'une aide indiscutable, Frederic, Gille, Françoise, Sabine, Jean-François, Elisabeth et Philippe.

Merci aussi à tous mes amis du dehors du laboratoire, qui m'on rendu la vie plus agréable : Géraldine, Joseph, Ester, David, Lina, mon cher Cousin Carlos, el abuelo, Alfonso, Nicolas Bensel, Vio, Montse, Bérengère, Marilyn, Thérèse, Sandra, ...

Merci à tous ceux qui ont une petite place pour moi dans leur cœur, même si l'on n'a pas eu beaucoup de contact, leur amitié est tout aussi précieuse pour moi...

MERCI, MERCI...

Abréviations

[α] _D	:	pouvoir rotatoire spécifique
Ac	:	acétyle
AcOEt	:	acétate d'éthyle
Alloc	:	allyloxy-carbonyle
9-BBN	:	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
Bn	:	benzyle
<i>n</i> -Bu	:	<i>n</i> -butyle
<i>t</i> -Bu	:	<i>tert</i> -butyle
c	:	concentration
CAN	:	ammonium cérium (IV) nitrate
cat.	:	catalytique
CCM	:	chromatographie sur couche mince
COSY	:	correlated spectroscopy
δ	:	déplacement chimique
DBA	:	dibenz[<i>a,h</i>]anthracène
DCM	:	dichlorométhane
DDQ	:	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIBAL-H	:	hydruide de diisobutylaluminium
DIPEA	:	diisopropyléthylamine
DMAP	:	4-(N,N-diméthylamino)-pyridine
DMF	:	N,N-diméthylformamide
DMPU	:	N,N-diméthylpropylèneurée
DMSO	:	diméthylsulfoxyde
DPTB	:	diphényl- <i>tert</i> -butylsilyle
Eb	:	Point d'ébullition
e.e.	:	excès énantiomérique
Et	:	éthyle
EP	:	éther de pétrole
éq.	:	équivalent
F	:	point de fusion
g	:	gramme
GC	:	chromatographie gazeuse
h	:	heure
HPLC	:	high pressure liquid chromatography
HMBC	:	heteronuclear multiple bond correlation
HMQC	:	heteronuclear multiple quantum correlation
HPMA	:	hexaméthylphosphoramide
HMPT	:	hexaméthylphosphorotriamide
Hz	:	hertz
IC ₅₀	:	concentration d'un composé inhibant 50% de l'effet observé
IPCB	:	<i>isopinocamphéylborane</i>
IR	:	infra-rouge
<i>i</i> Pr	:	<i>iso</i> -Propyle
j	:	jour
J	:	constante de couplage (en Hertz)
L	:	litre
μ L	:	microlitre

LAH	:	lithium aluminium hydride
LDA	:	diisopropylamidure de lithium
Litt.	:	littérature
M	:	mole par litre
<i>m</i> -CPBA	:	acide <i>métachloroperbenzoïque</i>
Me	:	méthyle
Min	:	minute
mL	:	millilitre
MM	:	masse moléculaire
mmol	:	millimole
MMPP	:	sel de Magnésium de monoperoxyphthalate
MOM	:	méthoxyméthyl
m.p	:	melting point
N	:	équivalent par litre
NBS	:	<i>N</i> -bromosuccinimide
NMO	:	<i>N</i> -méthylmorpholine <i>N</i> -Oxide
OTf	:	triflate
PCC	:	chlorochromate de pyridinium
PDC	:	dichromate de pyridinium
Ph	:	phényle
PMB	:	<i>para</i> -méthoxybenzyle
PMP	:	<i>O,O</i> -diméthyl <i>S</i> -(phthalimidométhyl)
phosphorodithioate	:	
Ppm	:	partie par million
PPTS	:	<i>p</i> -toluènesulfonate de pyridinium
Pr	:	propyle
Py	:	pyridine
Quant	:	quantitatif
Rdt	:	rendement
Réf	:	référence
Rf	:	rapport frontal en CCM
RMN	:	résonance magnétique nucléaire
r.t.	:	room temperature
RX	:	rayons X
T	:	température
t.a.	:	température ambiante
TBAF	:	fluorure de tétrabutylammonium trihydraté
TBDMS	:	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDPS	:	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TFA	:	acide trifluoroacétique
THF	:	tétrahydrofurane
TIPS	:	triisopropylsilyle
TMS	:	triméthylsilyle
Tos	:	tosyle
TT	:	taux de transformation
UV	:	ultraviolet

Indications générales concernant les parties expérimentales

(Valables pour les parties expérimentales des chapitres I, II et III)

I. Purification des solvants et des réactifs courants (D. Perrin, W. Armarego,

Purification of Laboratory Chemicals)

- ♦ L'éther diéthylique et le tétrahydrofurane sont séchés sur hydroxyde de potassium, filtrés sur une colonne d'alumine neutre et distillés sur sodium en présence de benzophénone.
- ♦ Le toluène est distillé sur sodium en présence de benzophénone.
- ♦ Le chlorure de méthylène, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, l'hexane, le pentane et l'éther de pétrole (fraction 40-60°C) sont distillés sur P₂O₅.
- ♦ Le méthanol et l'éthanol sont distillés sur magnésium.
- ♦ Le diméthylformamide, l'acétonitrile et le diméthylsulfoxyde sont distillés sur hydrure de calcium.
- ♦ L'acétone est distillée sur permanganate de potassium.
- ♦ L'acétate d'éthyle est séché sur carbonate de potassium puis distillé.
- ♦ Le chlorure de tosyloxy est recristallisé à chaud dans l'hexane.
- ♦ Le TiCl₄, BF₃·OEt₂, TMSOTf, la diisopropylamine, la triéthylamine, la pyridine et la 2,6-Lutidine sont distillés sur hydrure de calcium.
- ♦ Le *n*-butyllithium commercial (Aldrich) est dosé avant chaque utilisation selon la méthode du Dr Jean Suffert (Suffert, *J. J. Org. chem.* **1989**, 54, 509).
- ♦ Le PCC est préparé selon Corey et conservé dans un flacon à l'abri de la lumière sous argon (Corey, E.J.; Suggs, J.N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2647).
- ♦ L'alloc-OBZT a été préparé selon Noyori et conservé dans un flacon à l'abri de la lumière sous argon (R. Noyori, Y. Hayakawa, S. Wakabayashi, H. Kato, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1691-1696).
- ♦ Préparation du tampon phosphate pH 7 : La solution est préparée en mélangeant une solution aqueuse 0,06M (8,52g/L) de NaHPO₄ (490mL) et une solution aqueuse 0,06M (8,16g/L) de KH₂PO₄ (510mL)
- ♦ Préparation du tampon tartrique pH 2 : A une solution d'acide tartrique (40g, 267mmol) dans de l'eau déminéralisée (360mL) est ajoutée progressivement des pastilles de soude (4,5g, 113mmol). Pour obtenir un tampon pH=2 (déterminé avec du papier pH).

II. Notes particulières

- ♦ De façon général, les réactions sont effectuées sous atmosphère d'argon avec une verrerie préalablement séchée une nuit dans une étuve à 110°C et refroidie à t. a. dans un dessiccateur en présence de gel de silice avec indicateur d'humidité.

III. Suivi des réactions et purification

- ♦ Les réactions sont suivies, sauf indication contraire, par chromatographie sur couche mince (CCM) à l'aide de plaques Kieselgel 60F245 (Merck). Les révélations sont

effectuées à l'UV (365 et 254 nm), par immersion dans une solution acide de vanilline, ou dans une solution basique de permanganate de potassium, puis par chauffage de la plaque au décapeur thermique. La préparation de ces révélateurs est effectuée selon la littérature, (*Révélateurs pour la chromatographie en couche mince et sur papier*, E. Merk). Les chromatographies sur silice sont réalisées selon la méthode décrite par W.C. Still, (W. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.*, **1980**, *43*, 2923-2925) avec de la silice Si 60 (40-63 μm , Merck).

- ◆ Préparation de la silice 60H traitée au NaHCO_3 : Dans un seau en plastique de 10 L muni d'une agitation mécanique est introduite une solution aqueuse 1M de bicarbonate de sodium (8 L) et de la silice 60H (4 kg). Le mélange est agité 24h, puis décanté, et le surnageant est éliminé. De l'eau déminéralisée (4 L) est ajoutée à la pâte résiduelle et le mélange est agité 12h. On décante à nouveau et ce lavage est répété jusqu'à ce que les eaux de lavage aient un pH entre 7 et 8. La pâte ainsi obtenue est séchée 24h à 100°C , puis 48h à 110°C .

IV. Caractérisation des produits

- ◆ Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du proton (RMN ^1H) sont enregistrés à 200, 300 ou 400 MHz à l'aide des spectromètres BRUKER AC-200, Avance-300 et DPX 400 (respectivement). Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm), par rapport au solvant deutéré pris comme référence interne (7,26 pour le chloroforme). Les abréviations de multiplicité s, d, t, q et m désignent respectivement singulet, doublet, triplet, quadruplet et multiplet. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz.
- ◆ Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du carbone 13 (RMN ^{13}C) sont enregistrés à 50, 75 ou 100 MHz à l'aide des spectromètres BRUKER AC-200, Avance-300 et DPX-400. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au solvant deutéré pris comme référence interne (77,00 ppm pour la raie centrale du chloroforme).
- ◆ Les expériences de RMN 2D (COSY et corrélation ^1H - ^{13}C) sont réalisées à 300 et 400 MHz sur des spectromètres BRUKER Avance-300 et DPX-400.
- ◆ Les pouvoirs rotatoires sont mesurés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341.
- ◆ Les points de fusion sont mesurés sur un appareil Electrothermal sans correction de température.
- ◆ Les analyses par chromatographie en phase gazeuse (CPV) sont effectuées sur un appareil HP 6890 équipé d'une colonne capillaire HP-5 Crosslinked 5% Ph-Me Siloxane (30mx0,32 mmx0,25 μm) et d'un détecteur à flamme.
- ◆ Les analyses par diffraction des rayons X sont réalisées par le Service Commun d'analyses RX de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg.

Sommaire

Introduction générale et plan de la thèse	1
I. Objectifs de travaux	1
II. Plan du mémoire de thèse	2
Références de l'introduction	3
Chapitre I. La stigmatelline et les crocacines : Origine, propriétés et problèmes synthétiques	4
I-1 Les myxobactéries	4
I-2 La stigmatelline et les crocacines	6
I-2-1. La Stigmatelline	6
I-2-2. Les crocacines	9
I-3. Les résultats antérieurs du laboratoire et la synthèse de Enders de la stigmatelline 1a	11
I-3-1. Les résultats du laboratoire	11
I-3-2. La synthèse de Enders	13
I-4. Les synthèses de crocacines	14
I-4-1. Synthèses de Rizzacasa	14
I-4-2. Synthèse de Chakraborty de la crocacine 2c	15
I-4-3. Synthèse de Diaz des crocacines 2c et 2d	16
I-4-4. Synthèse d'Andrade de la crocacine 2c	16
I-4-5. Synthèses de Yadav de la crocacine 2c	17
I-4-6. Conclusion	17
I-5. Notre stratégie	18
Références du chapitre I	18

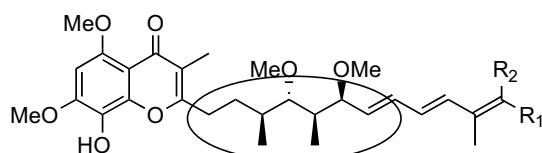
Chapitre II. Synthèse asymétrique de la crocacine 2c	22
II-1. Introduction	22
II-2. Préparation du phénylthioaldéhyde 3a	23
II-3. Homologation du phénylthioaldéhyde 3a en sulfone 4a	26
II-4. Synthèse de l'ester 2e	29
II-5. Conclusion	31
Partie expérimentale – Chapitre II	32
Références du chapitre II	52
Chapitre III. Synthèse asymétrique de la stigmatelline 1a	53
III-1. Introduction	53
III-2. Clivage du résidu styryle de la sulfone 4a	53
III-3. Synthèse de l'acide de Enders 12a et de son analogue <i>O</i> -TIPS 12b	55
III-4. Obtention de la stigmatelline 1a à partir de l'acide 12b	56
III-4-1. Préparation de la propiophénone 15a	56
III-4-2. Estérification de 15a par l'acide 12b et cyclisation en chromone	57
III-4-3. Fin de la synthèse	58
Conclusion générale	60
Partie expérimentale – Chapitre III	62
Références du chapitre III	91
Annexes	92
RX de la sulfone 4a	
RX de la sulfone-diol 16a	
RX de l'acetonide 16c	
Spectres RMN ¹ H et ¹³ C de la Stigmatelline 1a	

Introduction

Objectifs des travaux

En 1984, Höfle et Reichenbach isolent d'une culture de myxobactéries (*Stigmatella aurantiaca*) un composé présentant des propriétés antifongiques et antibiotiques qu'ils nomment stigmatelline.¹ La structure **1a** sera ultérieurement attribuée à ce composé (Schéma); la stigmatelline **1a** est parfois accompagnée (environ 2%) d'un composé isomère, la stigmatelline B **1b**, probablement formée par isomérisation de **1a** durant les opérations de purification.

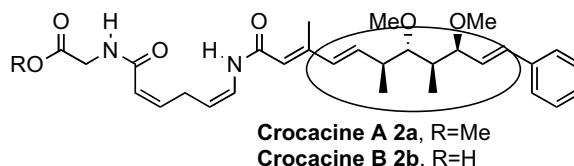
La stigmatelline **1a** possède la propriété de se lier à la protéine « fer-soufre » du complexe bc₁ des cytochromes: c'est un puissant inhibiteur de ce complexe. Elle inhibe de façon similaire le transfert d'électrons dans les chloroplastes (photosystème II). Pour cette raison, elle est très utilisée par les biologistes s'intéressant au phénomène de transport d'électrons dans les organismes aérobies (procaryotes et eucaryotes) et ceux utilisant la photosynthèse.



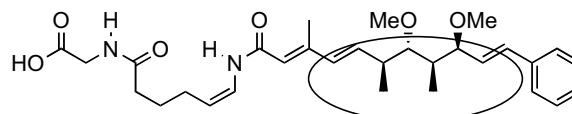
Stigmatelline A 1a, R₁=Me; R₂=H
Stigmatelline B 1b, R₁=H; R₂=Me

Isolement: Höfle (1984)

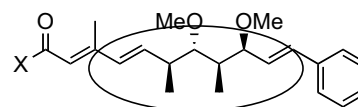
Détermination de structure: Höfle (1984), Enders (1993)



Crocacine A 2a, R=Me
Crocacine B 2b, R=H



Crocacine D 2d



Crocacine C 2c, X=NH₂
2e, X=OMe
2f, X=OH

Isolement et détermination de structure: Höfle (1999)

La structure **1a** a été proposée par Enders.² Cette chromone porte en position 2 une chaîne lipophile de type polycétide. Le problème majeur posé aux chimistes était la détermination de la configuration absolue des quatre centres stéréogènes de la partie polypropionique de cette chaîne (entourée dans le schéma). En mettant en œuvre une alkylation asymétrique puis une aldolisation dirigée, Enders synthétise un dérivé propionate qu'il transforme par une suite de réactions plus conventionnelles en la molécule **1a**, identifiée (RMN, pouvoir rotatoire) à la stigmatelline naturelle.

Aucune analyse RX des intermédiaires de cette synthèse ou de la stigmatelline **1a** n'a été réalisée. La seule structure RX dont on dispose à ce jour dans cette série est celle des adduits que forme **1a** avec le complexe bc₁ d'espèces procaryotes ou eucaryotes. Bien que ces analyses RX confirment en grande partie la structure **1a**, leur précision est insuffisante et une incertitude subsiste pour ce qui concerne les configurations des centres stéréogéniques de la chaîne latérale. L'attribution de configuration absolue faite par Enders repose sur le modèle

qu'il propose pour prédire le cours stérique de l'une des réactions asymétriques qu'il a utilisées.

Un objectif de ce travail de thèse était d'apporter une réponse définitive à ce problème de stéréochimie en réalisant une synthèse de la molécule **1a** au départ d'un dérivé « propionate » dont la structure aurait été établie par analyse RX.

Un autre était de montrer la parenté du résidu polypropionate de la molécule **1a** avec celui des crocacines **2**; la préparation de mimes stigmatelline-crocacine avait été aussi envisagée mais cette partie du projet n'a pas été abordée faute de temps.

Comme la stigmatelline **1a**, les crocacines **2** sont produites par culture de myxobactéries (*Chondromyces crocatus*) et interagissent avec le complexe bc₁ mitochondrial; certaines sont cytotoxiques.³ Ces molécules ont particulièrement intéressé les chimistes organiciens: pas moins de seize synthèses, formelles ou totales, de crocacines ont été publiées ces huit dernières années.⁴ Comme dans le cas de la stigmatelline **1a**, aucune analyse RX n'a été effectuée. Les configurations relatives initialement attribuées aux crocacines naturelles étaient déduites d'une étude RMN. Elles ont été confirmées par synthèse. Pour l'une de ces synthèses, les configurations absolues sont corrélées à celle de la cétone homochirale utilisée comme produit de départ.^{4c} Ces attributions de structure semblent pertinentes. D'où l'idée de réaliser une synthèse de l'une ou l'autre de ces crocacines en utilisant un synthon de type polypropionate de configuration connue, puis, avec le même synthon, de synthétiser la stigmatelline **1a**.

Nous décrivons dans ce mémoire comment ces objectifs ont été atteints et montrons, par analyse RX de deux intermédiaires clés des synthèses totales de la stigmatelline **1a** et de l'ester méthylique **2e** que nous avons réalisées, que les structures précédemment attribuées à ces deux composés sont correctes: elles possèdent le même résidu polypropionique.

Plan de l'exposé

Il nous a paru utile de donner en préambule de l'exposé de nos résultats quelques informations sur les myxobactéries. Bien que l'existence de ces bactéries ait été reconnue voilà près de deux siècles, ce n'est qu'assez récemment, suite à l'isolation de métabolites secondaires aux propriétés particulièrement intéressantes comme l'épothilone qu'elles ont fait l'objet d'un intérêt soutenu. L'étude des myxobactéries n'est pas le sujet de cette recherche. En conséquence, ces informations sont présentées de la façon la plus succincte possible. Une recherche bibliographique effectuée dans les *Chemical Abstracts* a fourni environ 200 références dont un petit nombre seulement, choisies parmi les plus récentes sont citées; une revue actualisée, plus complète des métabolites secondaires de myxobactéries (structure, origine, biosynthèse, propriétés) a été annoncée (K. J. Weissman, R. Müller, *Biorg. Med. Chem.*, sous presse; accessible sur le site de ce journal). Cette bibliographie sur les myxobactéries est suivie d'un rappel de l'origine de la stigmatelline **1a** et des crocacines **2** ainsi que de leurs propriétés.

Les synthèses déjà décrites de ces composés sont présentées à la suite de ces informations générales. L'intérêt de notre laboratoire pour les métabolites de myxobactéries remonte à une quinzaine d'années. La seule structure de la stigmatelline alors connue était celle, sans indication des configurations, qu'avaient proposée ses inventeurs. Avec pour objectif de déterminer la structure fine de **1a**, la synthèse de cette molécule et de ses divers stéréomères ainsi que de chromones analogues (remplacement de la chaîne latérale en position 2 par des résidus plus stables en vue d'applications agrochimiques) avait été

entreprise.⁵ La parution dans l'intervalle des résultats de Enders avait mis temporairement fin à ces travaux. Un exposé de la synthèse d'Enders et des résultats antérieurs du laboratoire concernant la synthèse de la stigmatelline **1a** suivi d'une analyse des synthèses de crocacines décrites dans la littérature complètent ce premier chapitre bibliographique, lequel s'achève par la présentation de la stratégie que nous avons utilisée pour accéder aux molécules **1a** et **2e**. Ces synthèses sont développées dans les deux chapitres suivants. Le plan du mémoire s'établit donc comme suit:

- Chapitre I. Stigmatelline et crocacines; origine, propriétés et problèmes synthétiques.
- Chapitre II Synthèse asymétrique de la crocacine **2c**
- Chapitre III Synthèse asymétrique de la stigmatelline **1a**

Références de l'introduction

N. B. Chaque partie du mémoire - Introduction et chapitres I-III - comporte sa propre liste de références bibliographiques.

1 a) B. Kunze, T. Kemmer, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1984**, 454-461; b) G. Höfle, B. Kunze, C. Zorzini, H. Reichenbach, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 12, 1883-1904.

2 a) D. Enders, S. Osborne, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 424-427. b) D. Enders, G. Geibel, S. Osborne, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1302-1309.

3 a) B. Kunze, R. Jansen, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1994**, 47, 881-886. b) R. Jansen, P. Washausen, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1085-1089.

4 a) E. P. Ellis, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14084-14085. b) G. Sirasani, T. Paul, R. B. Andrade, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6386-6388. c) J. T. Feutrill, M. J. Lilly, J. M. White, M. A. Rizzacasa, *Tetrahedron* **2008**, 64, 4880-4895. d) J. S. Yadav, M. S. Reddy, P. Purushothama, A. R. Prasad, *Synlett* **2007**, 2049-2052. e) J. S. Yadav, P. V. Reddy, L. Chandraiah, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 145-148. f) M. Besev, C. Brehm, A. Fürstner, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2005**, 70, 1696-1708. g) L. C. Dias, L. G. de Oliveira, J. D. Vilcachaga, F. Nigsch, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2225-2234. h) S. Raghavan, S. R. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5593-5595. i) J. T. Feutrill, M. A. Rizzacasa, *Aust. J. Chem.* **2003**, 56, 783-785. j) M. K. Gurjar, T. P. Khaladkar, R. G. Borhade, A. Murugan, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5183-5187. k) T. K. Chakraborty, P. Laxman, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4989-4992. l) T. K. Chakraborty, P. Laxman, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2645-2648. m) J. T. Feutrill, M. J. Lilly, M. A. Rizzacasa, *Org. Lett.* **2002**, 4, 525-527. n) L. C. Dias, L. G. de Oliveira, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3951-3954. o) T. K. Chakraborty, S. Jayaprakash, P. Laxman, *Tetrahedron* **2001**, 57, 9461-9467. p) J. T. Feutrill, M. J. Lilly, M. A. Rizzacasa, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3365-3367.

5 a) N. Adjé, F. Vogeleisen, D. Uguen *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5893-5896; b) N. Adjé, L. Domon, F. Vogeleisen-Mutter, D. Uguen, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5495-5499. c) L. Domon, D. Uguen, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5501-5505.

Chapitre I

La stigmatelline et les crocaines: origine, propriétés et problèmes synthétiques.

Les métabolites secondaires de microorganismes occupent une place non négligeable dans le domaine de la santé: près de 50% des médicaments les plus importantes - antibiotiques, antitumoraux, antiviraux, immunosuppresseurs, anticholestérols, antidiabétiques, etc... - en dérivent. L'extraordinaire essor des produits naturels en chimiothérapie durant la seconde moitié du XX^{ème} siècle est consécutif à la découverte par Fleming des propriétés antibiotiques d'une culture de champignons (*Penicillium notatum*) et à l'identification par Florey et Chain de la pénicilline comme agent responsable de cette activité. La recherche systématique de molécules actives dans les procaryotes (bactéries), ou les eucaryotes (champignons, levures) alors entreprise s'est révélée particulièrement fructueuse. A la même époque, Waksman identifie dans une culture d'actinomycètes (*Actinomyces antibioticus*) un puissant antibiotique qu'il nomme actinomycine; c'est aussi Waksman qui propose d'utiliser le terme antibiotique pour désigner les métabolites s'attaquant aux bactéries, en particulier pathogènes. Bactéricide et bactériostatique, l'actinomycine (c'est un mélange de deux molécules) est hélas beaucoup trop toxique. La recherche systématique de composés antibiotiques dans diverses espèces d'actinomycètes qu'il entreprend alors lui permet d'isoler la néomycine, puis la streptomycine, un antibiotique qui sera notamment utilisé dans le traitement de la tuberculose. Ce succès explique en partie la focalisation des recherches ultérieures sur les espèces bactériennes, une autre explication étant que tous les microorganismes ne sont pas bons producteurs, ou faciles à cultiver. Les plus fructueux sont les procaryotes (bactéries), le genre *Actinomyces* étant particulièrement prolifique (environ 8.000 composés isolés). D'autres bactéries, notamment celles du genre *Bacillus* (Bacilles; 1.400 composés) et *Pseudomonas* (400 composés) sont utiles. Dans une moindre mesure, cependant: en 1980, près de 70% des antibiotiques utilisés étaient produits par culture d'actinomycètes (ou de souches dérivées par clonage).¹

L'apparition de phénomènes de résistance aux antibiotiques a réactivé la recherche de nouvelles molécules. L'examen de nouvelles souches s'est révélé assez décevant. Bien que l'émergence de nouvelles techniques d'investigation basées sur le séquençage et le clonage permettent d'espérer la découverte de nouvelles structures, pour l'instant, le taux de redécouverte de molécules déjà isolées avoisine 100%.² C'est ce qui a conduit les microbiologistes à s'intéresser depuis une vingtaine d'années à des espèces procaryotes jusque-là moins étudiées comme les cyanobactéries et les myxobactéries.

I-1 Les myxobactéries³

Ce sont des bactéries aérobies à Gram négatif (membranes pauvres en peptidoglycane et riches en glycolipides). Elles affectionnent tout particulièrement les matières organiques en décomposition (fumiers et déjections d'animaux, composts, bois mort); certaines colonisent les stations d'épuration en formant des films, ce qui complique les opérations de purification. On peut aussi en trouver en milieu aquatique, moins fréquemment que dans les sols, cependant. Tout récemment, une espèce a été observée dans le Pacifique, près du Japon.⁴

Leur forme est variée: elles appartiennent au sous-groupe *delta* des protéobactéries. Bien qu'elles ne soient pas flagellées, elles possèdent la propriété de se déplacer sur une surface plane en colonies, par glissement (« gliding bacteria »). Plus curieux, et sans doute unique dans le monde bactérien (procaryote), lorsque les conditions environnementales

deviennent trop sévères (manque d'éléments nutritifs, variation de pH, de température ou de salinité), elles s'unissent pour former de larges agrégats dénommés corps fruitants (« fruiting bodies »). Cette fusion correspond à un état végétatif. Elle est suivie de la génération de spores (myxospores) très résistants, y compris à la dessiccation, et qui peuvent germer après plusieurs années d'état végétatif si les conditions deviennent plus favorables (Figure 1).^{3a}

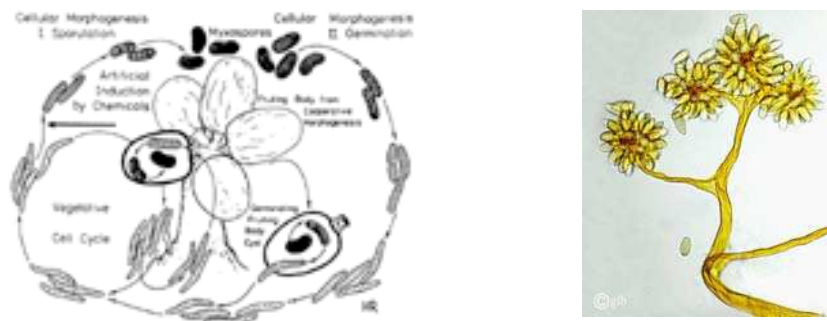


Figure 1. Cycle de vie de *Stigmatella aurantiaca* et corps fruitant de *Chondromyces crocatus*.^{3a}

La ressemblance de ces « corps fruitants » avec les levures explique pourquoi les myxobactéries ont très longtemps été classées dans l'ordre des mycètes. Une autre manifestation de leur comportement social est la formation d'essaims (« swarming ») lorsqu'elles envahissent un espace inoccupé. Tous ces phénomènes, y compris leur motilité,^{5b} ont fait l'objet de plusieurs études.⁵ L'agent déclencheur serait une phéromone d'agrégation, la stigmolone (2,5,8-triméthyl-8-hydroxy-4-décanone), laquelle a été isolée de diverses souches. D'autres molécules comme la géosmine et diverses pyrazines récemment isolées de *Chondromyces crocatus* sont supposées jouer un rôle similaire.⁶

Par mise en oeuvre d'exo-enzymes hydrolytiques les myxobactéries dégradent diverses macromolécules biologiques (protéines, cellulose); elles peuvent de la même façon détruire bactéries et levures. Elles sont sensibles aux antibiotiques (érythromycine, streptomycine, tétracycline). Jusqu'à présent, aucune myxobactérie n'a manifesté de caractère pathogène pour les animaux et les plantes supérieures.

Toutes produisent des métabolites secondaires, pour la plupart inédits. Les souches les plus productives se rencontrent dans les zones semi-arides (Egypte, Inde, Sud-Ouest des Etats-Unis) mais on peut aussi trouver des souches intéressantes dans les zones tempérées, et même sub-arctiques. Bien que l'activité antibiotique d'une culture de myxobactérie - *Myxococcus virescens* - ait été signalée il y a une soixantaine d'années,⁷ aucune étude systématique de ces métabolites n'avait été menée. Cette situation a considérablement évolué, notamment grâce aux travaux de Reichenbach et de Höfle au centre de recherche sur les biotechnologies (GBF, aujourd'hui Institut Helmholtz) de Braunschweig (RFA).⁸

La culture des myxobactéries est plus délicate, moins rapide que celle des actinomycètes: cela peut prendre plus d'une semaine. Le plus souvent, ces cultures sont réalisées en inoculant un bain d'agar-agar sur lequel est développée une colonie d'*Escherichia coli*, ce milieu étant complété par de la terre et des végétaux en décomposition; pour celles utilisant la cellulose, comme par exemple les myxobactéries du genre *Sorangium*, du papier filtre est ajouté au milieu de culture.

Les myxobactéries sont de véritables usines, capables de produire des molécules très variées: certaines synthétisent jusqu'à trente variantes d'une structure donnée. Environ 6.000 souches ont été étudiées et il est estimé que cela ne représente qu'une faible partie des souches existantes; de l'ordre de 200 nouveaux métabolites secondaires ont été identifiés.

Pour un même genre, une variabilité des structures est souvent observée d'une souche à l'autre et, contrairement aux actinomycètes, des myxobactéries de genre différent peuvent synthétiser les mêmes molécules. Les myxobactéries du genre *Stigmatella* sont particulièrement prolifiques, ce que traduit la complexité de leur matériel génétique: la myxobactérie *Stigmatella aurantiaca* possède le chromosome le plus volumineux jamais observé chez une bactérie. Une autre singularité par comparaison avec les actinomycètes est que la plupart de leurs métabolites agissent par un mécanisme original, ce qui bien sûr augmente leur intérêt. Plusieurs possèdent des propriétés fongicides en agissant par inhibition des réactions de transfert d'électrons dans les mitochondries (ou les chloroplastes). Plusieurs revues, dont une récente, décrivent les principales structures caractérisées durant les vingt dernières années.⁹

L'un des premiers métabolites de myxobactérie identifié est une molécule antibiotique nommée ambruticine.¹⁰ Depuis, un grand nombre de molécules antifongiques ainsi que plusieurs composés cytotoxiques ont été isolés. On peut citer, par exemple:

- Les myxothiazoles et les mélithiazoles, qui sont des dérivés thiazoliques antifongiques comportant comme la stobilurine, un métabolite secondaire de champignon, un résidu β -méthoxyacrylique,¹¹

- Le soraphène, un antifongique à large spectre d'activité,

- L'épothilone, une macrolactone cytotoxique agissant sur la tubuline par le même mécanisme que le taxotère (fixation au même récepteur).^{12a, b} L'épothilone est active sur des cellules cancéreuses résistantes au taxotère et le nombre de publications se rapportant à cette molécule a explosé ces dix dernières années;^{9b} un dérivé de l'épothilone a récemment été commercialisé aux USA pour le traitement de cancers du colon et des poumons.

Une thèse récente de notre laboratoire portait sur la synthèse de l'apicularène A,^{12c} un macrolide puissamment cytoxique (action sur l'actine) appartenant au groupe des salicylhalamides isolé de diverses souches de myxobactéries.

La biosynthèse de plusieurs métabolites secondaires de myxobactéries a été élucidée.^{9a} Il a été montré que ces bactéries disposaient de vastes complexes enzymatiques, notamment de polycétides synthétases (« PKS »), ainsi que d'enzymes permettant de synthétiser des aminoacides non-ribosomiaux et des depsipeptides. Dans les cas les plus intéressants (soraphène, épothilone), et dans l'optique d'une production, les techniques de clonage ont été essayées pour obtenir des bactéries ayant une meilleure productivité.¹³

I-2 La stigmatelline et les crocacines

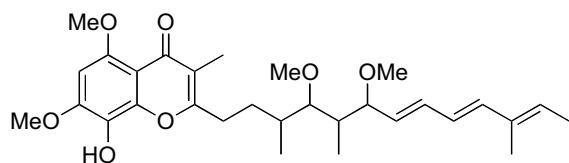
I-2-1 La stigmatelline

Comme nous l'avons signalé dans l'introduction, l'intérêt de notre laboratoire pour la stigmatelline remonte à une quinzaine d'années.

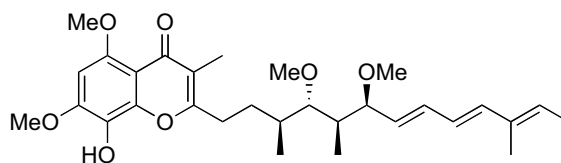
En 1984, Höfle et Reichenbach décrivent l'identification dans une culture de la myxobactérie *Stigmatella aurantiaca* (souche Sg a15) d'un produit, nommé stigmatelline, arrêtant la croissance de champignons filamenteux et de bactéries à Gram positif.¹⁴ La chromatographie de l'extrait de masse cellulaire alors réalisée avait également fourni un groupe de composés, les myxalamides, précédemment obtenus par culture d'une autre myxobactérie - *Myxococcus xanthus* (Souche Mx x12) -. ¹⁵ Ultérieurement, de nombreux métabolites, dont certains possédant comme la stigmatelline des propriétés fongicides et antibiotiques, seront isolés de cultures de *Stigmatella aurantiaca* (Schéma 1).

Sur la base d'analyses spectrales (RMN, masse, UV, IR), ainsi que par identification de molécules issues d'une dégradation sélective de la stigmatelline à des échantillons

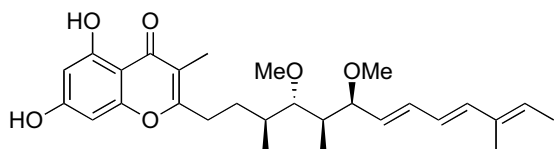
authentiques, Höfle et Reichenbach proposent pour la stigmatelline la structure plane représentée dans le schéma 1.^{14b} Ultérieurement, la structure **1a** sera admise.



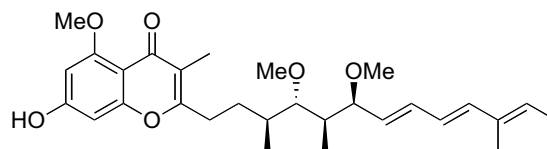
Structure initialement attribuée à la stigmatelline.¹⁴



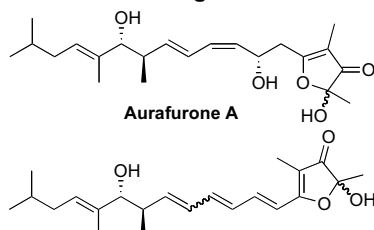
Stigmatelline 1a



Stigmatelline X



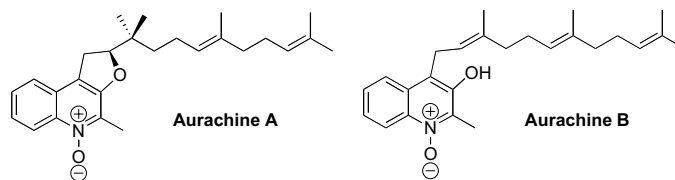
Stigmatelline Y



Aurafurone A

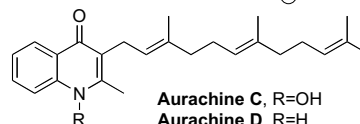
Aurafurone B (8-E) et C (8-Z)

Antifongiques, faiblement antibiotiques, cytotoxiques
B. Kunze, H. Reichenbach, R. Müller, G. Höfle, *J. of Antibiotics* **2005**, 58, 244-251



Aurachine A

Aurachine B



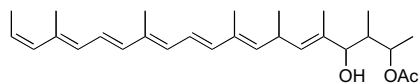
Aurachine C, R=OH

Aurachine D, R=H

Antifongiques

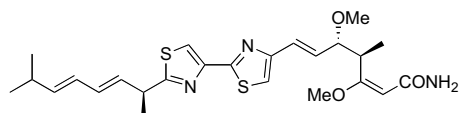
B. Kunze, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1987**, 40, 258-265

G. Höfle, B. Kunze, *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 1843-1849 (Aurachines D-L)



Dawenol

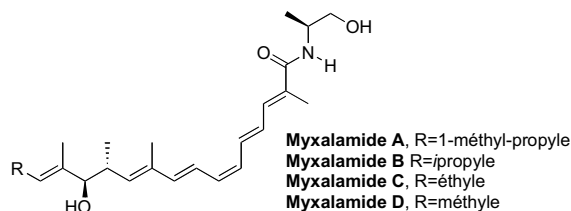
U. Söker, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle,
Z. Naturforsch. **2003**, 58b, 1024-1026



Myxothiazole A

Antifongique

G. Thierbach, *Biochim. Biophys. Acta* **1981**, 638, 282-289



Myxalamide A, R=1-méthyl-propyle

Myxalamide B R=propyle

Myxalamide C, R=éthyle

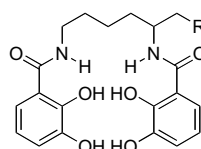
Myxalamide D, R=méthyle

Antibiotiques

K. Gerth, R. Jansen, G. Reichenbach, G. Thierbach, *J. Antibiot.*

1983, 36, 1150-1156; R. Jansen, G. Reifensahl, K. Gerth, H.

Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1081-1095



Myxochéline A, R=OH

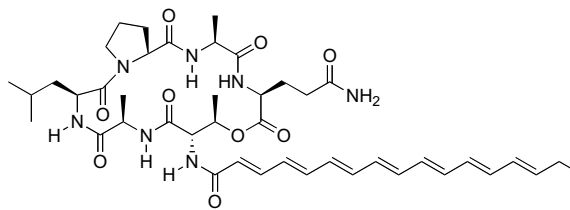
Myxochéline B, R=NH₂

Sidérophore

B. Silakowski, B. Kunze, G. Nordsiek,

H. Blöcker, G. Höfle, R. Müller, *Eur. J.*

Biochem. **2000**, 267, 6476-6485



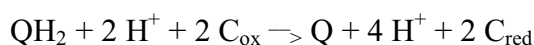
Myxochromide A₂

Schéma 1. Les divers métabolites secondaires isolés de *Stigmatella aurantiaca*.

La stigmatelline **1a** est un solide blanc amorphe (F 128-130 °C), optiquement actif ($[\alpha]_D + 38$, $c = 2.3$ (MeOH)).¹⁴ Elle est stable en solution aqueuse à pH neutre ou légèrement alcalin mais se décompose à pH acide (<5); elle se dégrade partiellement lorsqu'on tente de la purifier par chromatographie sur colonne de silice.^{14a} Elle est instable à la lumière, ce qui explique qu'elle n'ait donné lieu à aucun développement dans le domaine phytosanitaire. Elle est de toute façon toxique et les essais menés pour évaluer son potentiel antifongique ont montré qu'une résistance se développait rapidement.¹⁶

L'intérêt des biologistes pour cette molécule a pour origine la capacité de la molécule **1a** de bloquer très fortement et très sélectivement le processus de transfert d'électrons intervenant dans les mitochondries et les chloroplastes.¹⁷

Ces réactions redox jouent un rôle fondamental dans le métabolisme des espèces aérobies, ou utilisant la photosynthèse. Elles sont catalysées par des agrégats d'enzymes membranaires dont l'un, le complexe bc_1 , est le site du transfert d'électrons d'une hydroquinone (QH_2) vers un cytochrome c (C_{ox}) selon l'équation globale:



En réalité, plusieurs cofacteurs, dont un complexe fer-soufre (vide infra) sont impliqués; on se référera, par exemple, à la référence 18 pour une description des diverses étapes mises en oeuvre.

Ces transferts d'électrons créent un gradient de protons, lesquels activent la conversion ADP-ATP (pompe à protons).

L'élucidation du mécanisme de fonctionnement de ces clusters d'enzymes a fait l'objet d'un nombre important de travaux.¹⁹ Dans beaucoup de cas, la co-cristallisation du complexe bc_1 avec la stigmatelline **1a** suivie d'une analyse RX a permis de déterminer la structure de ces enzymes et de proposer des hypothèses raisonnables pour leur fonctionnement (Figure 2).^{19, 20}

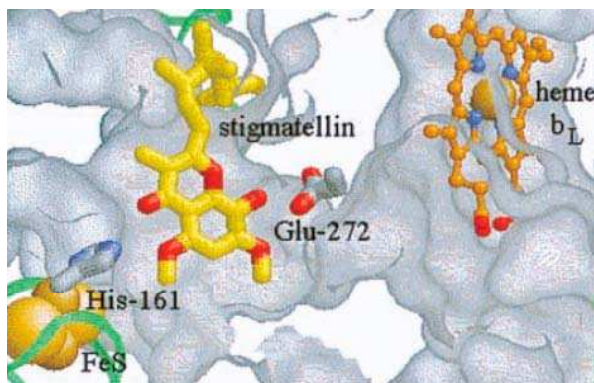


Figure 2. Structure RX du complexe stigmatelline **1a**- protéine de Rieske.^{19c}

Le complexe bc_1 comporte, entre autres, une protéine fer-soufre: la protéine de Rieske. La molécule **1a** se fixe par liaisons hydrogènes à proximité du cofacteur de cette protéine et une explication raisonnable de l'activité inhibitrice de **1a** est qu'elle empêche le rapprochement, nécessaire pour qu'un transfert d'électrons se produise, d'une ubiquinone et de la forme réduite du complexe fer-soufre. Ajoutons qu'un grand nombre de fongicides et d'insecticides développent leur activité par interaction avec ces protéines membranaires et que la connaissance de la structure tridimensionnelle de ces protéines est utile pour la conception de nouveaux inhibiteurs.^{20i-j, 21}

Les mécanismes de la biosynthèse de la stigmatelline **1a** ont été en grande partie élucidés.²² Comme on peut le voir dans le schéma 2, le squelette carboné de la molécule **1a** résulte de la condensation d'unités acétiques et propioniques: c'est un polycétide. Les étapes de méthylation du résidu phénolique ont aussi été étudiées. Par modification génétique, il a été possible de générer des stigmatellines partiellement méthoxylées, les stigmatellines X et Y du schéma 1.^{22e}

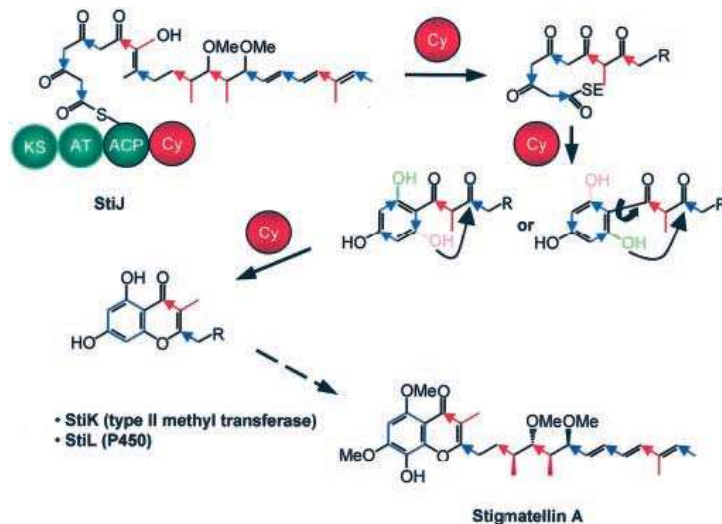


Schéma 2. Biosynthèse de la stigmatelline **1a**.^{22e}

I-2-2 Les crocacines

La première publication de Höhle et Reichenbach relative à ces composés est parue en 1994 dans « *Journal of Antibiotics* ». ^{23a} En cultivant la myxobactérie *Chondromyces crocatus* (souche Cm c3) ils observent la formation d'un produit faiblement antibiotique mais très actif contre les levures et les champignons et qu'ils nomment crocacine. Divers métabolites avaient été précédemment isolés de myxobactéries du genre *Chondromyces* mais c'est la première fois qu'un antibiotique est isolé. Comme la stigmatelline **1a**, ce produit inhibe le transport d'électrons dans les mitochondries par interaction avec le complexe bc₁.

Dans une seconde publication parue 5 ans plus tard, ils rapportent les résultats obtenus à la fois par culture de *Chondromyces crocatus* (Souches Cm c2, Cm c3 et Cm c5) et de *Chondromyces pediculatus*. Un plus grand nombre de composés sont cette fois identifiés. Tout d'abord quatre crocacines, notées A à D et auxquelles les structures **2a-d** sont attribuées; la crocacine D **2d** n'est présente que dans *C. pediculatus* (Schéma 3).

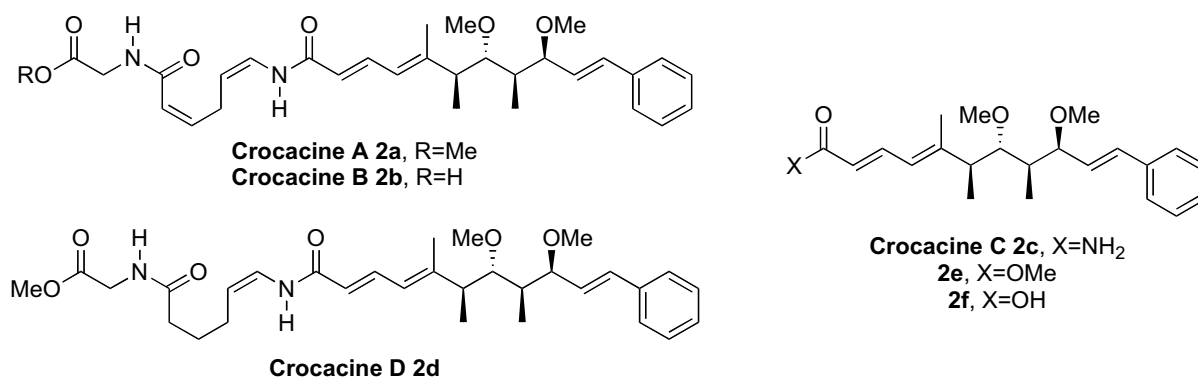
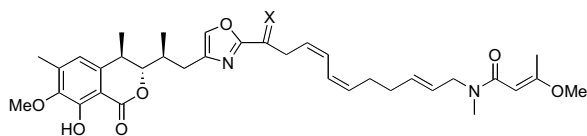


Schéma 3. Crocacines isolées de *Chondromyces crocatus* et *Chondromyces pediculatus*.^{23b}

Les configurations absolues qu'ils indiquent sont arbitrairement choisies. Par contre, les configurations relatives sont déduites d'analyses RMN (COSY, HMQC, HMBC) combinées à des calculs de mécanique moléculaire.



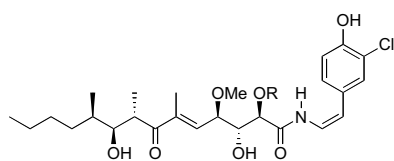
Ajudazole A, X=CH₂,

Ajudazole B, X=Me, H

Antibiotique, faiblement antifongique; inhibe le transport d'électrons au niveau du complexe c (NADH/ubiquinone oxidoréductase)

R. Jansen, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 917-921.

B. Kunze, R. Jansen, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. of Antibiotics* **2004**, 57, 151-154.



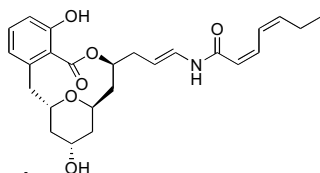
Chondrochlorène A, R=Me

Chondrochlorène B, R=Et

Faiblement antibiotique

R. Jansen, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle,

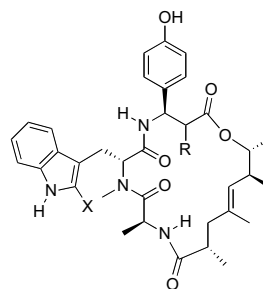
Eur. J. Org. Chem. **2003**, 2684-2689



Apicularène A

Cytotoxique (anti-angiogénique)

B. Kunze, R. Jansen, F. Sasse, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1998**, 51, 1075-1080; R. Jansen, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 913-919.



Chondramide A, R=X=H

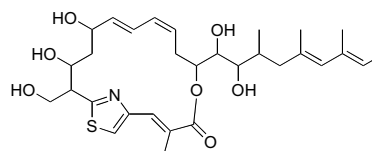
Chondramide B, R=OMe; X=Cl

Chondramide C, R=OMe; X=H

Cytostatiques, faiblement antifongiques

R. Jansen, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle,

Liebigs Ann. **1996**, 285-290.



Thuggacines cmc-A et cmc-C

Antibiotique; actif sur *Mycobacterium tuberculosis*

H. Steinmetz, H. Irschik, B. Künze, H. Reichenbach, G. Höfle, R. Jansen, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 5822-5832

Schéma 4. Autres métabolites secondaires isolés de *Chondromyces crocatus*.

La chromatographie effectuée sur l'extrait de masse cellulaire fournit aussi quatre chondramides, composés qu'ils avaient déjà isolés d'autres cultures.^{23a,c} Les chondramides sont faiblement antifongiques mais fortement cytostatiques. De façon intéressante, elles interagissent avec le récepteur (actine) ciblé par la jasplakinolide et la dolicolide, deux cyclodepsipeptides cytotoxiques isolés respectivement d'une éponge marine et du lièvre de mer, et par la phalloïdine, un cyclopeptide responsable de la toxicité de l'amanite phalloïde.²⁴ Ultérieurement, d'autres structures seront identifiées (Schéma 4).

Pour ce qui concerne les propriétés biologiques des crocacines **2a-d**, toutes sont plus au moins antibiotiques et antifongiques. La crocacine A **2a** est la plus active: c'est un antifongique puissant agissant comme la stigmatelline **1a** en se fixant au complexe bc₁, stoppant ainsi le processus de transfert d'électrons. Elles sont également cytotoxiques, à des degrés divers, cependant. La plus active est la crocacine D **2d**: IC₅₀ 60 ng.L⁻¹ sur fibroblaste de souris.

Il est possible que la crocacine C **2c** ne soit qu'un produit d'hydrolyse des autres crocacines: Höfle et Reichenbach signalent que sa proportion augmente au cours des opérations d'isolement et de purification.^{23b}

Contrairement à la stigmatelline **1a**, aucune analyse RX d'un complexe crocacine-complexe bc₁ n'a été réalisée. L'analyse RMN des crocacines **2a-d** et de la stigmatelline **1a** suggère que toutes ces molécules possèdent le même résidu polypropionate.^{23b}

I-3 Les résultats antérieurs du laboratoire et la synthèse de Enders de la stigmatelline **1a**

I-3-1 Les résultats du laboratoire

En vue de déterminer les configurations absolues des centres stéréogènes de la stigmatelline **1a**, la préparation de divers stéréomères d'un fragment de la chaîne latérale avait été réalisée (Schéma 5; reproduit de la référence 25a).

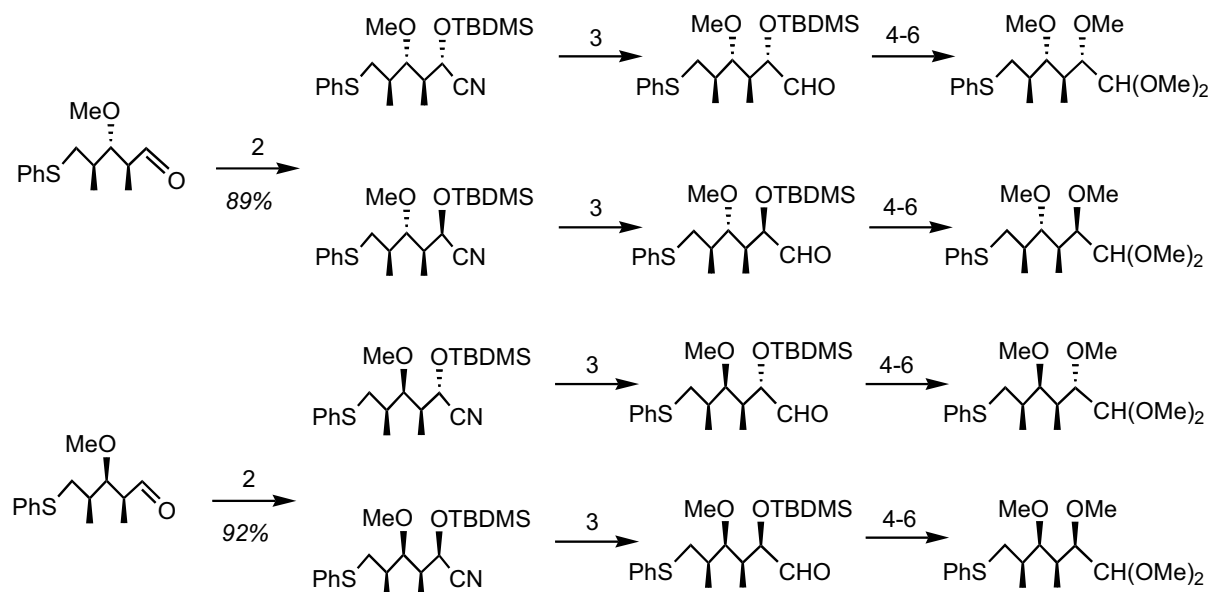


Schéma 5. Préparation de divers stéréomères d'un fragment de la chaîne latérale de **1a**.^{25a}

Les deux phénylthioaldéhydes homochiraux initiaux avaient été préparés en utilisant une méthode de désymétrisation de triols prochiraux précédemment développée au laboratoire;^{25b} l'objectif était de comparer les constantes de couplage en RMN ¹H de ces produits avec celles indiquées par Höfle et Reichenbach pour la stigmatelline naturelle. Enders ayant dans l'intervalle publié ses premiers résultats et proposé pour la stigmatelline la structure **1a**,^{26a} une synthèse totale de **1a** avait alors été entreprise.

Les diverses stratégies explorées sont résumées dans le schéma 6.

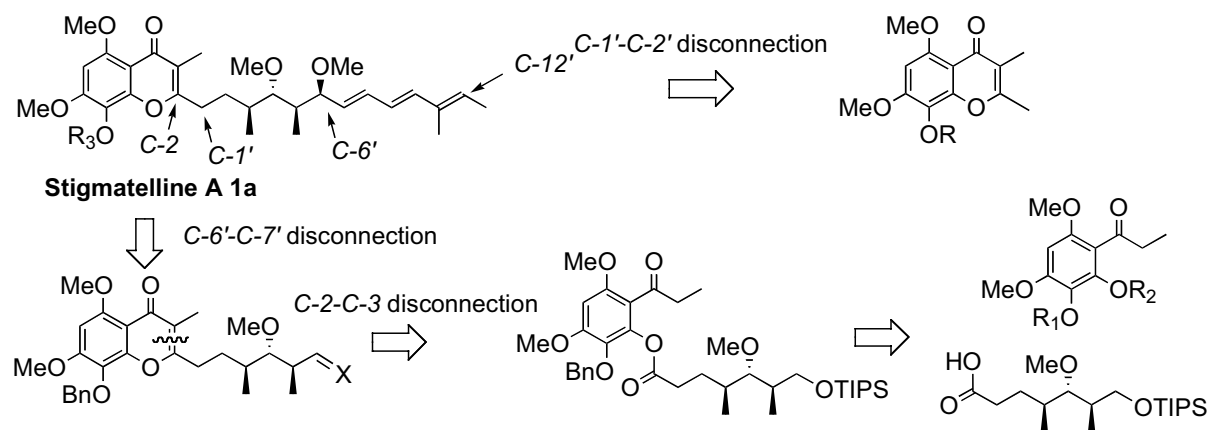
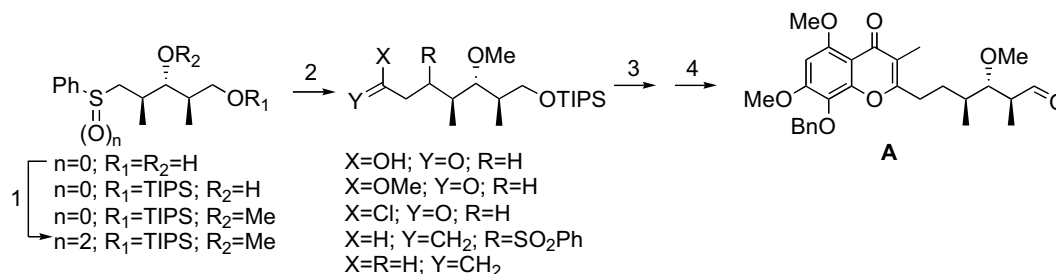


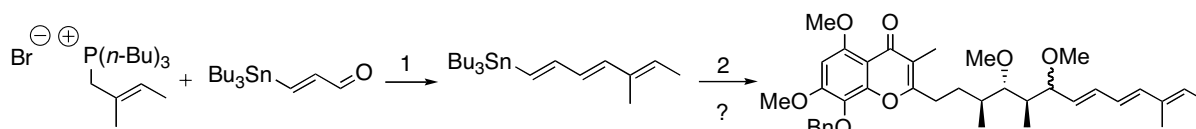
Schéma 6. Les stratégies précédemment explorées au laboratoire.^{25b}

La première idée était d'alkyler une chromone diméthylée en positions 2 et 3 par un dérivé halogéné correspondant au fragment *C*-2'-*C*-13' et préparé à partir de l'un des synthons sulfurés du schéma 5 (« disconnection » *C*-1'-*C*-2'). Tous les essais effectués dans ce sens ont échoués.^{25c}

Une stratégie basée sur une construction tardive du cycle chromone avait alors été explorée (Schéma 7; « disconnections » *C*-6'-*C*-7' et *C*-2-*C*-3 du schéma 6).^{25d}



Reagents and conditions: 1- *i*) TIPSTf (1 eq.), 2,6-lutidine (3 eq.), CH_2Cl_2 ; 0 °C, 1 hour (100%); *ii*) KH (1.4 eq.), ICH_3 (3.8 eq.), THF (4.5 ml/mmol); -78 °C to room t., 2 hours (96%); *iii*) MCPBA (2.5 eq.), $NaHCO_3$ (5 eq.), CH_2Cl_2 (4 ml/mmol); 0 °C to room t., 1 hour (95%); 2- *i*) 1.3 M (in hexane) *n*-BuLi (1.3 eq.), HMPA (1.3 eq.), allyl bromide (1.5 eq.), THF (5 ml/mmol); -78 °C, 1 hour (100%); *ii*) NaHg (1.6 g/mmol; 4 eq.), $NaHCO_3$ (1 eq.), MeOH (5 ml/mmol); -20 °C to room t., 17 hours (88%); *iii*) $NaIO_4$ (4.1 eq.), $RuCl_3 \cdot x H_2O$ (0.2 eq.), 1:1 CCl_4/CH_3CN (4.5 ml/mmol); room t., 15 hours (67%); *iv*) 0.45 M CH_2N_2 in ether (excess); room t., 10 min, then AcOH; *v*) 3 M aqueous KOH (1.5 eq.), MeOH (4 ml/mmol); room t., 15 hours, then evaporation to dryness in a vacuum; *vi*) $(COCl)_2$ (2 eq.), DMF (1-3 drops), ether (12 ml/mmol); room t., 3 hours, then filtration and evaporation to dryness in a vacuum (76%); 3- 1:1 20% aqueous K_2CO_3 /benzene (8 ml/mmol), *n*- Bu_4NHSO_4 (20 mg/mmol); room t., 20 hours (77%); 4- *i*) see note 4; *ii*) $(COCl)_2$ (1.5 eq.), DIPEA (3 eq.), DMSO (2.5 eq.), CH_2Cl_2 ; -78 °C to room t., 0.5 hours (74% overall).



Reagents and conditions: 1- *t*-BuOK (1.3 eq.) in THF (1.3 ml/mmol) added to a solution of the phosphonium salt (1.1 eq.) and the aldehyde in toluene (2 ml/mmol); 0 °C, 0.5 hours, then purification on Florisil (41%); 2- 2 M (in hexane) *n*-BuLi (1 eq.), THF; -85 °C, 2 hours, then **A** (1 eq.), ICH_3 (1.4 eq.), HMPA (2 eq.), -85 °C to room t., 16 hours.

Schéma 7. Approche de la stigmatelline **1a** du laboratoire.^{25d}

Cette approche s'est révélée plus fructueuse que les précédentes en fournissant un dérivé *O*-benzylé supposé être celui de la stigmatelline **1a**. Cependant, bien que concordant en grande partie avec celui d'un échantillon authentique (préparé à partir de stigmatelline **1a** naturelle), les spectre RMN ^{13}C différaient quelque peu, notamment pour ce qui concerne les signaux du résidu *C*-6'-*C*-12'. Il était hasardeux d'affirmer l'identité de ces deux produits et la conclusion de cette étude était qu'une génération mieux contrôlée de cette partie de la molécule **1a** devait être mise au point.

I-3-2 La synthèse de Enders^{26b}

Les étapes principales de cette synthèse sont représentées dans le schéma 8. Elle repose également sur une « disconnection » *C*-2-*C*-3 mais la synthèse asymétrique de la chaîne latérale diffère notablement de celle réalisée dans notre laboratoire.

Cette synthèse débute par une alkylation asymétrique de la 3-pentanone. Enders avait précédemment développé cette méthode.^{27a} L'attribution de la configuration *S* au centre stéréogénique créé repose sur le modèle proposé. L'hydrolyse dans des conditions douces de l'hydrazone intermédiaire donne une cétone qui est condensée avec le dérivé *O*-Benzyle du 2-hydroxyéthanal dans des conditions d'aldolisation développées par Evans et réputées produire majoritairement un aldol *syn* (génération dans des conditions thermodynamiques d'un énolate

de titane(IV)).^{27b} La sélectivité observée n'est pas très bonne (*syn:anti* = 2:1) mais le dérivé *syn* souhaité est isolé par HPLC. Une réduction « *anti* » de cet aldol dans des conditions également développées par Evans donne un diol.^{27c} Celui-ci est *O*-méthylé deux fois pour donner, après hydrolyse du groupe *O*-PMB et une oxydation chromique un acide carboxylique correspondant au fragment C-2-C-7' de la stigmatelline **1a**.

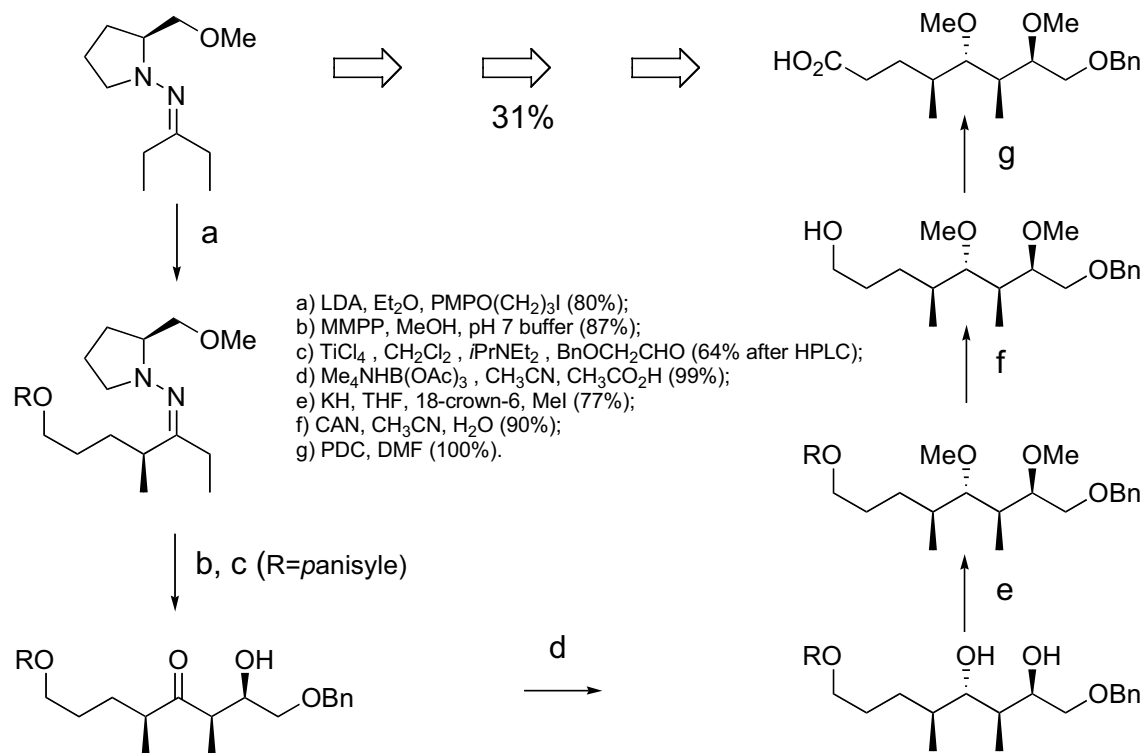


Schéma 8. Synthèse du résidu polypropionate de la stigmatelline **1a** selon Enders.²⁶

La fin de la synthèse est résumée dans le schéma 9.

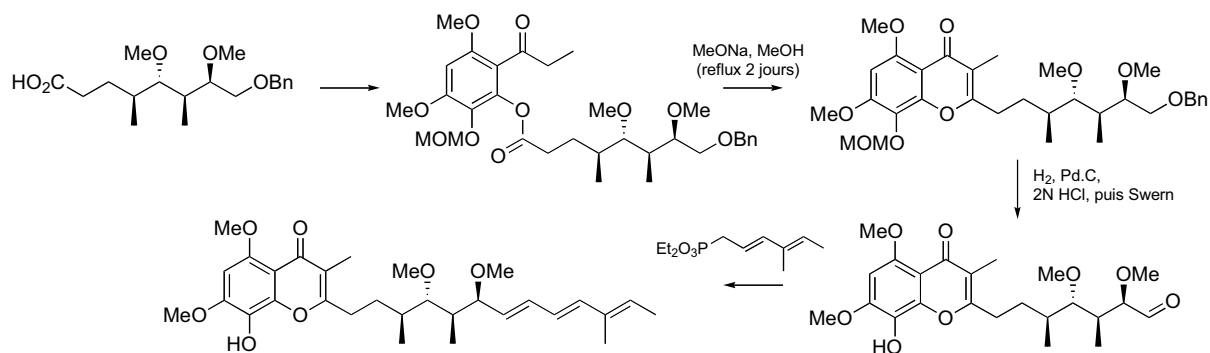


Schéma 9. Assemblage final conduisant à la stigmatelline **1a**.^{26b}

L'acide précédent est condensé avec un dérivé *O*-MOM d'une propiophénone diphenolique décrite par Höfle et Reichenbach.^{14b} L'ester obtenu est traité par un large excès de MeONa dans MeOH à reflux pour donner une chromone (réarrangement de Baker-Vankataraman).²⁸ L'hydrogénolyse du groupe *O*-Bn est suivie de l'hydrolyse du groupement OMOM puis d'une oxydation de Swern. La condensation de l'aldéhyde formé avec un phosphonate préparé selon la littérature à partir de l'aldéhyde tiglique donne la stigmatelline

1a. Cette installation du résidu triène conjugué de **1a** est inspirée de la synthèse de l'amphotéronolide B de Nicolaou.^{27d} Le couplage de Julia-Paris avait donné de bons résultats dans un cas très proche.^{25c} Cependant, en raison de la sensibilité de la chromone à l'amalgame de sodium, cette méthode d'oléfination ne peut pas être utilisée ici; en revanche, sa variante utilisant les benzothiazolyl (ou benzotriazolyl)- sulfones aurait pu convenir.

Comme nous le verrons dans le chapitre III, les bons rendements indiqués par Enders pour les dernières étapes, notamment celle de formation de la chromone, sont très probablement exagérés. Cela étant dit, la stratégie est judicieuse: la stigmatelline **1a** est obtenue.

I-4 Les synthèses de crocacines 2

Pas moins de seize publications portent sur la synthèse d'une ou plusieurs crocacines.²⁹ Cependant, certaines sont redondantes (cas de communications préliminaires suivies d'un « full paper »), d'autres ne décrivent que la synthèse de la partie aminée des crocacines **2a**, **2b** et **2d**.^{29k, l} Les résultats les plus importants sont présentés ci-après.

I-4-1 Synthèses de Rizzacasa^{29c, i, m, p}

La synthèse de la crocacine **2c** résumée dans le schéma 10 est, chronologiquement, la première.^{29p}

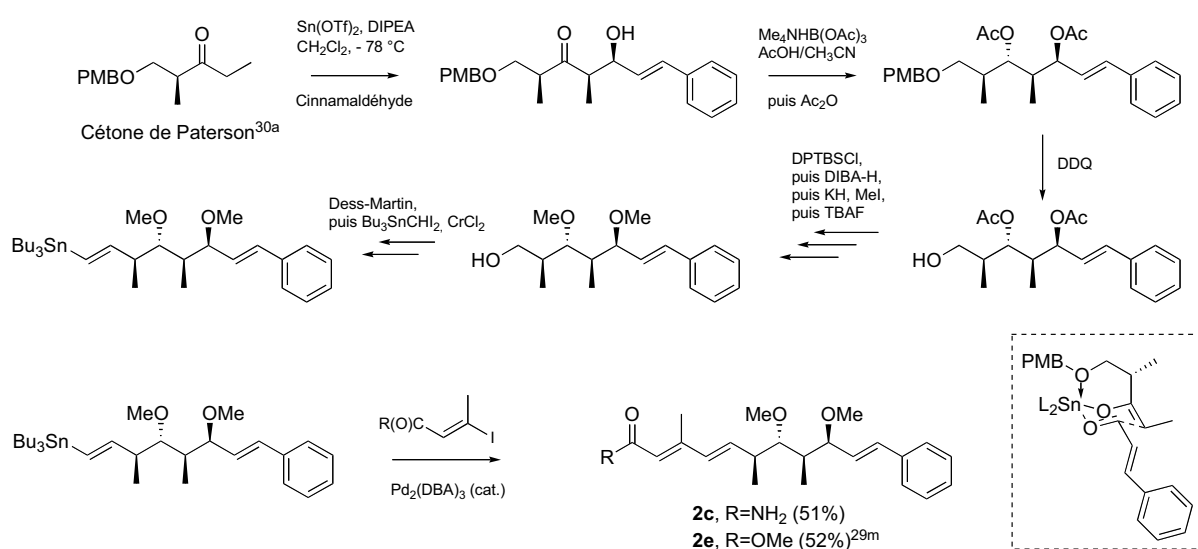


Schéma 10. Synthèse de la crocacine C **2c** de Rizzacasa.^{29p}

Le cinnamaldéhyde est condensé avec la cétone indiquée selon Paterson,^{30a, b} et l'aldol formé est réduit selon Evans.^{27c} Dans une première série d'expériences, le diol *anti-anti-syn* obtenu est *bis*-méthylé, l'espoir étant de pouvoir ensuite cliver le groupe OPMB par traitement au DDQ. Hélas, le CH allylique est oxydé le plus rapidement et il se forme la cétone correspondante. Pour éviter de recommencer cette synthèse avec un autre groupement protecteur, Rizzacasa *bis*-acétylé ce diol et cette fois seul le O-PMB est affecté par le DDQ. Il protège alors l'alcool primaire ainsi libéré par un DPTBS puis effectue une réduction des fonctions acétates au DIBA-H. Le diol formé est alors diméthylé. Un traitement au TBAF suivi d'une oxydation par le réactif de Dess-Martin donne un aldéhyde qui est réagi avec le tributyl-diiodométhylétain dans les conditions de Takai-Hiyama pour donner l'alcénylétain représenté. Le couplage de Stille de ce stannane avec le E-3-iodo-2-buténamide donne la

crocacine C **2c** (51%). Ce couplage est utilisé dans plusieurs synthèses des crocacines **2**: *i*) synthèse de la crocacine **2d** de Diaz;^{29m} *ii*) synthèses des crocacines **2a-d** de Fürstner et de Rizzacasa.^{29f, m} Le couplage de Stille de l'iodure d'alcényle correspondant et du *E*-3-tributylstannyl-2-buténamide a été utilisé par Diaz.^{29g}

Dans une publication ultérieure,^{29m} Rizzacasa remplace le groupe PMB de la cétone de Paterson par un groupe TIPS, ce qui lui permet d'effectuer l'étape de *O*-méthylation immédiatement après la réduction de l'aldol. Ceci, bien sûr, écourte la synthèse. Il effectue ensuite un couplage de Stille avec l'ester méthylique du 3-tributylstannyl-2-buténoïque pour obtenir l'ester **2e**. L'hydrolyse de cet ester donne l'acide **2f**, lequel peut être converti, via le chlorure d'acide correspondant, soit, en crocacine **2c**, soit, en crocacine **2d**.

La dernière publication de Rizzacasa dans cette série décrit de façon détaillée l'ensemble de ses travaux sur les crocacines **2a-d**.^{29c} Le cours stérique des deux étapes critiques (aldolisation selon Paterson et réduction selon Evans) est établi par la méthode de Rychnovsky, laquelle consiste en l'analyse RMN ¹³C des acétonides correspondants.^{30c}

Lors de la condensation aldolique il se forme un tout petit peu du diol *anti,anti,anti*. Ce diastéréomère a pu être isolé lors de la purification par chromatographie. Par chance, il fournit des microcristaux. Son analyse RX confirme les configurations relatives établies par l'analyse RMN ¹³C de l'acétonide correspondant (Schéma 11). Par conséquent, la structure du diol majoritaire doit être *anti-anti-syn*. Il semble donc que les crocacines possèdent bien la structure **2**; leur configuration absolue se déduit de celle de la cétone de Paterson.

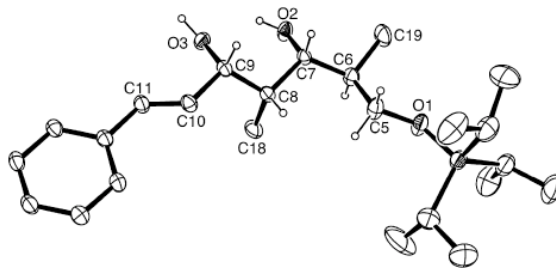


Schéma 11. Structure RX d'un dérivé du diol *anti,anti,anti* de la synthèse de Rizzacasa.^{29c}

N. B La cétone initiale (cétone de Paterson) est préparée à partir de l'ester méthylique de l'acide γ -hydroxyisobutyrique de configuration *S*; cet ester est commercial (e. e. > 99,8%). Forsyth avait signalé une racémisation partielle de cette cétone lors de sa préparation.^{30d} Rizzacasa décrit le protocole correspondant mais ne dit rien sur la pureté énantiomérique de la cétone qu'il a obtenue; il ne mentionne pas non plus l'observation de Forsyth. Le pouvoir rotatoire absolu de la crocacine **2c** qu'il obtient est de même signe que celui indiqué par Höfle et Reichenbach pour la crocacine C naturelle mais supérieur en valeur absolue: + 61, 3 à 19 °C pour le produit synthétique, + 52,2 à 22 °C pour le produit naturel ($c=0,3$ dans le méthanol pour les deux). Les températures auxquelles ces mesures ont été faites ne sont pas les mêmes, ce qui explique peut-être cette différence.

I-4-2 Synthèse de Chakraborty de la crocacine **2c**^{29o}

Elle débute par la condensation d'une 2-oxazolidinethione avec le cinnamaldéhyde dans des conditions développées par Crimmins (Schéma 12).^{30e, f} Une réduction au DIBA-H suivie d'une condensation de Wittig et d'une seconde réduction donne un alcool allylique dont l'OH secondaire est méthylé après protection (TBDMS) de l'OH primaire. Une hydrolyse libère cet OH et l'alcool allylique obtenu est époxydé dans les conditions de

Sharpless. L'époxyde obtenu est traité par le diméthylcuprate de lithium. La régiosélectivité de l'attaque du cuprate est imparfaite (environ 4:1) mais, apparemment, la chromatographie finalement effectuée permet d'isoler le régioisomère souhaité. Une méthylation sélective de l'OH primaire en utilisant la même séquence - protection-méthylation-hydrolyse - que précédemment donne un intermédiaire avancé de la synthèse de Rizzacasa.

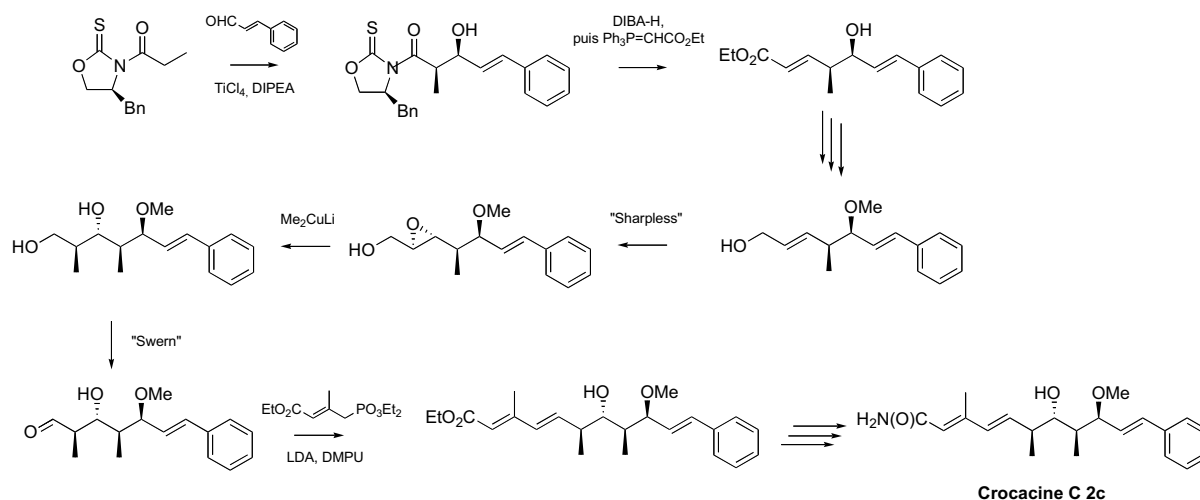


Schéma 12. Synthèse de Chakraborty de la crocagine **2c**.^{29o}

Pour accéder à la crocagine **2c**, une oxydation suivie d'une condensation de Wadsworth-Emmons avec un phosphonate sénéciotique (3,3-diméthylacrylique) sont utilisées. Une hydrolyse de l'ester éthylique insaturé obtenu et une amidation via la formation d'un anhydride mixte donnent **2c**. Les auteurs disent avoir obtenu ce composé sous forme optiquement pure (même pouvoir rotatoire que la crocagine **2c** naturelle).

I-4-3 Synthèse de Diaz des crocacines **2c** et **2d**^{29g, n}

Elle ressemble à celle de Chakraborty (cf I-4-2).

Dans la première étape, une petite modification: l'énolate boré de l'oxazolidinone d'Evans est réagi avec le cinnamaldéhyde.^{30g}

Autres différences: *i*) pour l'étape d'époxydation, le *m*CPBA est préféré aux conditions de Sharpless; *ii*) un cyanocuprate est préféré au diméthylcuprate dans l'étape suivante. Comme Rizzacas, Diaz vérifie les configurations relatives des centres stéréogènes formés par la technique de Rychnovsky et achève la synthèse par un couplage de Stille. Le pouvoir rotatoire de la crocagine **2c** qu'il obtient est de même signe, mais supérieur à celui du produit naturel.

Comme Rizzacasa, Diaz publie à la suite de ses communications préliminaires un article décrivant les protocoles expérimentaux.^{29g}

I-4-4 Synthèse d'Andrade de la crocagine **2c**^{29b}

Cette synthèse comporte beaucoup d'éléments des synthèses précédentes (aldolisation dirigée et réduction d'aldol selon Evans). Une originalité: grâce à un enchaînement judicieux des étapes, aucun groupe protecteur autre que la copule chirale initiale n'est utilisé. Comme dans la synthèse de Chakraborty, le résidu diène est construit par condensation de Wadsworth-Emmons (utilisation du même phosphonate).

I-4-5 Synthèses de Yadav de la crocacine **2c**^{29d-e}

Elles sont résumées dans le schéma 13.

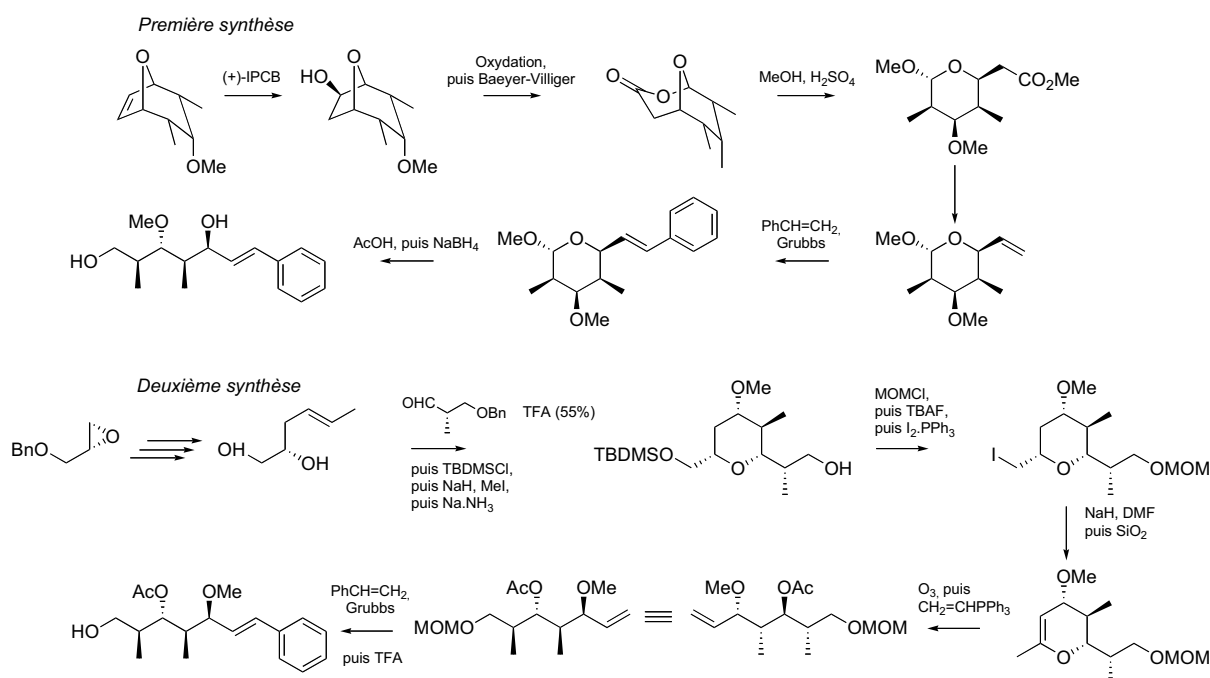


Schéma 13. Les deux synthèses de Yadav de la crocacine **2c**.

Ce sont des synthèses formelles: seul l'ester éthylique de l'acide **2f** est obtenu. Elles sont plus originales que les précédentes.

Dans la première,^{29e} les quatre centres stéréogènes sont générés par fonctionnalisation d'un cycloadduit de structure *meso* préparé à partir du furane. L'asymétrie est introduite par une hydroboration de ce composé *meso* avec l'*isopinocampheyl*borane (IPCB).

Dans la seconde, Yadav effectue une condensation de Prins catalysée par l'acide trifluoroacétique (TFA) d'un diol insaturé avec le dérivé *O*-benzyle d'un aldéhyde homochiral préparé à partir de γ -hydroxyisobutyrate de méthyle. Autre originalité, le résidu styryle est installé par une métathèse croisée. Dans les deux cas, le motif dièneester est généré par une réaction d'oléfination de Julia modifiée (remplacement du groupe phosphonate dans le dérivé sénéciotique précédent par un groupe benzothiazolylsulfonyle).

Le point faible est qu'aucune information précise n'est fournie dans les publications correspondantes, ni sur les conditions expérimentales utilisées, ni sur la pureté optique du produit de départ; l'éther glycidique initial est obtenu par époxydation selon Jacobsen de l'éther de benzyle et d'allyle mais sa pureté optique n'est pas indiquée.

I-4-6 Conclusion

Les résultats de Rizzacasa paraissent les plus convaincants. Bien qu'aucune analyse RX des produits finaux n'ait été effectuée, la détermination des configurations relatives d'un intermédiaire avancé de la synthèse de **2c** par la méthode Rychnovsky et l'analyse RX du diastéréomère de cet intermédiaire donnent du poids à sa conclusion: les structures des molécules de crocacines **2** sont très vraisemblablement celles qu'avaient proposées Höfle et Reichenbach. En revanche, pour ce qui concerne les stratégies utilisées, celles de Yadav sont les plus originales.

I-5 Notre stratégie

L'objectif est de réaliser à partir d'un synthon de configuration absolue connue - l'aldéhyde **3a** - une synthèse de la crocacine **2c** et celle de la stigmatelline **1a**.

Prenant en compte les résultats antérieurs de notre laboratoire (cf I-3-1) ainsi que ceux d'Enders (cf I-3-2), nous avons adopté la stratégie présentée dans le schéma 14.

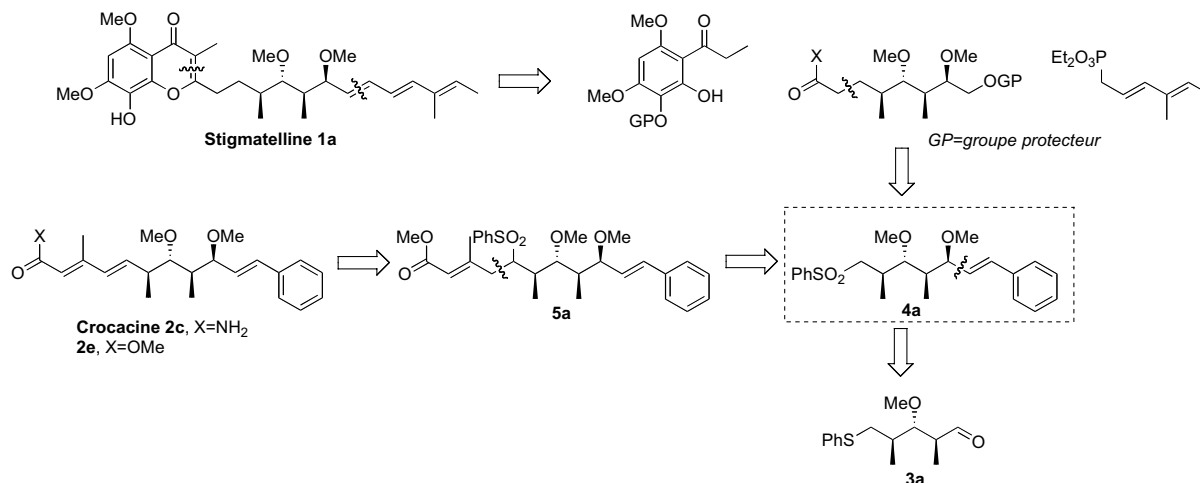


Schéma 14. Notre stratégie de synthèse de la stigmatelline **1a** et de la crocacine **2c**.

Une ozonolyse de la sulfone styrylique **4a** servant à préparer **2c** suivie d'une réduction de l'aldéhyde formé, d'une protection (GP), puis d'une homologation de deux atomes de carbone doit fournir un acide carboxylique parent de celui utilisé par Enders pour synthétiser la stigmatelline **1a**.

Le choix fait d'une chimie à base de sulfones découle des considérations suivantes:

- i*) une synthèse commode du phénylthioaldéhyde **3a** a déjà été mise au point.^{25a}
- ii*) les sulfones sont souvent cristallisées, ce qui permet d'envisager une analyse RX à un stade quelconque de ces synthèses et, éventuellement, une amélioration de la pureté (diastéréomérique et énantiomérique) des intermédiaires par recristallisation. De plus, les alkyl arylsulfones peuvent être homologués par condensation anionique, le groupement phénylesulfonyle étant alors être, soit, hydrogénéolysé, soit, éliminé,^{31a}
- iii*) l'élimination d'un ion phénylesulfinate envisagée pour convertir la sulfone **5a** en ester diénique de configuration *E, E* **2e** est une réaction bien documentée: c'est ainsi que la vitamine A est obtenue dans la synthèse de Julia.^{31b}

Nous décrivons dans les chapitres II et III comment ce plan a été réalisé.

Références du chapitre I

- 1 A. Demain, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1992**, *52*, 455-463.
- 2 M. Keller, K. Zengler, *Nature Rev. Microbiol.* **2004**, *2*, 141-150.
- 3 Pour une revue sur la biologie et l'écologie des myxobactéries: a) W. Dawid, *FEMS Microbiol. Rev.* **2000**, *24*, 403-427. b) H. Reichenbach *Environ. Microbiol.* **1999**, *1*, 15-21. c) M. Dworkin, *Annu. Rev. Microbiol.* **1966**, *20*, 75-106.
- 4 T. Iizuka, R. Jojima, R. Fudou, S. Yamanaka, *FEMS Microbiol. Lett.* **1998**, *169*, 317-322.

- 5 a) D. Kaiser, *Annu. Rev. Microbiol.* **2004**, *58*, 75-98. b) A. M. Sportmann, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **1999**, *63*, 621-641. c) W. Plaga, I. Stamm, H. U. Schairer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 11263-11267. d) W. E. Hull, A. Berkessel, W. Plaga, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 11268-11273.
- 6 a) S. Schulz, J. Fullendorff, H. Reichenbach, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3863-3872. b) J. E. Dickschat, H. Reichenbach, I. Wagner-Döbler, S. Schulz, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4141-4153.
- 7 A. E. Oxford, *J. Bacteriol.* **1947**, *53*, 129-138
- 8 H. Reichenbach, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, *27*, 149-156.
- 9 a) S. C. Wengel, R. Müller, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1211-1224. b) K. Gerth, S. Pradella, O. Perlova, S. Beyer, R. Müller, *J. Biotechnol.* **2003**, *106*, 233-253. c) H. Reichenbach, G. Höfle, *Biotechnol. Adv.* **1993**, *11*, 219-277.
- 10 D. T. Connor, R. C. Greenough, M. von Strandman *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3664-3669.
- 11 a) K. Gerth, H. Irschik, H. Reichenbach, W. Trowitzsch, *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 1474-1479. b) F. Sasse, B. Böhlendorf, M. Herrman, B. Kunze, E. Forche, H. Steinmetz, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 721-729.
- 12 a) G. Höfle, N. Glaser, T. Leibold, M. Sefkow, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 2019-2024. b) G. Höfle, N. Glaser, U. Kamrama, T. Leibold, F. Sasse, H. Steinmetz *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 167-178. c) K. Snégaroff, Thèse ULP, Strasbourg (2008).
- 13 S. Rachid, F. Sasse, S. Beyer, R. Müller, *J. Biotechnol.* **2006**, *121*, 429-441.
- 14 a) B. Kunze, T. Kemmer, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1984**, 454-461. b) G. Höfle, B. Kunze, C. Zorzin, H. Reichenbach, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, *12*, 1883-1904.
- 15 a) K. Gerth, R. Jansen, G. Reifenstahl, G. Höfle, H. Irschik, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Thierbach, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1150-1156. b) R. Jansen, G. Reifenstahl, K. Gerth, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1081-1095.
- 16 J.-P. di Rago, J.-Y. Coppée, A.-M. Colson, *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 14543-14548.
- 17 a) W. Oettmeier, D. Godde, B. Kunze, G. Höfle, *Biochim. Biophys. Acta, Bioenerg.* **1985**, *807*, 216-219. b) G. Thierbach, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.* **1984**, *765*, 227.
- 18 B. L. Trunpower. *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 11409-11412.
- 19 a) L. Esser, X. Gong, S. Yang, L. Yu, C.-A. Yu, D. Xia, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 13045-13050. b) A. R. Crofts, S. Hong, N. Hulava, B. Barquera, R. Gennis, M. Guergova-Kuras, E. A. Berry, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 10021-10026. c) A. R. Crofts, S. Hong, N. Ugulava, B. Barquera, R. B. Gennis, R. Kuras, M. Guergova-Kuras, E. A. Berry *Biochemistry* **1999**, *38*, 15807-15826.
- 20 a) C. Roy, D. Lancaster, C. Hunte, J. Kelly III, B. L. Trumper, R. Ditchfield, *J. Mol. Biol.* **2007**, *368*, 197-208. b) M. Ritter, H. Palsdotter, M. Abe, W. Mäntele, C. Hunte, H. Miyashi, P. Hellwig, *Biochem.* **2004**, *43*, 8439-8446. c) N. Seddiki, B. Meunier, D. Lemesle, G. Brasseur, *Biochem.* **2008**, *47*, 2357-2368. d) C. Hunte, J. Koepke, C. Lange, T. Robmanitch, H. Michel, *Structure* **2000**, *8*, 669-684. e) A. Matsuno-Yagi, Y. Hatef, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 19006-19011. f) L. Esser, B. Quinn, Y.-F. Li, M. Zhang, M. Elberry, L. Yu, C.-A. Yu, D. Xia, *J. Mol. Biol.* **2004**, *341*, 281-302. g) D. Xia, L. Esser, M. Elberry, F. Zhou, L. Yu, C.-A. Yu, *Bioenerg. Biomembr.* **2008**, *40*, 485-492. h) E. Yamashita, H. Zhang, W. A. Cramer, *J. Mol. Biol.* **2007**, *37*, 39-53. i) L. Esser, M. Elberry, F. Zhou, C.-A. Yu, L. Yu, D. Xia, *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 2846-2857. j) J.

Yan, W. A. Kramer, *J. Mol. Biol.* **2004**, *344*, 481-493. k) S. Devanathan, Z. Salamon, G. Tollin, J. C. Fitch, T. E. Meyer, E. A. Berry, M. A. Cusanovich, *Biochemistry* **2007**, *46*, 7138-7145. l) M. Elberry, K. Xiao, L. Esser, D. Xia, L. Yu, C.-A. Yua, *Biochim. Biophys. Acta* **2006**, *1757*, 835-840. m) D. Xia, C.-A. Yu, H. Kim, J. Z. Xia, A. M. Kachurin, L. Zhang, L. Yu, J. Deisenhofer, *Science*, **1997**, *277*, 60-66.

21 F. Schuler, J. E. Casida, *Pest Manag. Sci.* **2001**, *57*, 932-940.

22 a) S. Rachid, F. Sasse, S. Beyer, R. Müller, *J. Biotechnol.* **2006**, *121*, 429-441. b) A. R. Crofts, S. Hong, N. Ugalava, B. Barquera, R. Gennis, M. Guergova-Kuras, E. A. Berry, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 10021-10026. c) C. R. D. Lancaster, *Biochem. Biophys. Acta* **1998**, *1365*, 143-150. d) B. Silakowski, G. Nordsiek, B. Kunze, H. Blöcker, R. Müller, *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 59-69. e) N. Gaitatzis, B. Silakowski, B. Kunze, G. Nordsiek, H. Blöcker, G. Höfle, R. Muller, *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 13082-13090. f) A. Sandmann, J. Dickschat, H. Jenke-Kodama, B. Kunze, E. Dittmann, R. Muller, *Angew. Chem. Inter. Ed.* **2007**, *46*, 2712-2716. g) S. Beyer, B. Kunze, B. Silakowski, R. Muller, *Biochim. Biophys. Acta* **1999**, *1445*, 185-195.

23 a) B. Kunze, R. Jansen, F. Sasse, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 881-886. b) R. Jansen, P. Washausen, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1085-1089. c) R. Jansen, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 285-290.

24 a) A. K. Ghosh, *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 32165-32171. b) F. Sasse, B. Kunze, T. M. A. Gronewold, H. Reichenbach, *J. Natl. Cancer Inst.* **1998**, *90*, 1559-1563.

25 a) N. Adjé, F. Vogeleisen, D. Uguen *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5893-5896. b) L. Domon, F. Vogeleisen, D. Uguen *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2773-2776. c) N. Adjé, L. Domon, F. Vogeleisen-Mutter, D. Uguen, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5495-5499. d) L. Domon, D. Uguen, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5501-5505.

26 a) D. Enders, S. Osborne, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 424-427. b) D. Enders, G. Geibel, S. Osborne, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1302-1309.

27 a) D. Enders, P. Fey, H. Kipphardt, *Org. Synth.* **1987**, *65*, 173, 183. b) D. A. Evans, D. L. Rieger, M. T. Bilodeau, F. Urpi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047, et références citées. c) D. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560. d) K. C. Nicolaou, R. A. Daines, T. K. Chakraborty, Y. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4685.

28 a) W. Baker, *J. Chem. Soc.* **1933**, 1381. b) K. Vankataraman, *J. Chem. Soc.* **1934**, 1767.

29 a) E. P. Ellis, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14084-14085. b) G. Sirasani, T. Paul, R. B. Andrade, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6386-6388. c) J. T. Feutrill, M. J. Lilly, J. M. White, M. A. Rizzacasa, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4880-4895. d) J. S. Yadav, M. S. Reddy, P. Purushothama, A. R. Prasad, *Synlett* **2007**, 2049-2052. e) J. S. Yadav, P. V. Reddy, L. Chandraiah, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 145-148. f) M. Besev, C. Brehm, A. Fürstner, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2005**, *70*, 1696-1708. g) L. C. Dias, L. G. de Oliveira, J. D. Vilcachaga, F. Nigsch, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2225-2234. h) S. Raghavan, S. R. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5593-5595. i) J. T. Feutrill, M. A. Rizzacasa, *Aust. J. Chem.* **2003**, *56*, 783-785. j) M. K. Gurjar, T. P. Khaladkar, R. G. Borhade, A. Murugan, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5183-5187. k) T. K. Chakraborty, P. Laxman, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4989-4992. l) T. K. Chakraborty, P. Laxman, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2645-2648. m) J. T. Feutrill, M. J. Lilly, M. A. Rizzacasa, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 525-527. n) L. C. Dias, L. G. de Oliveira, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3951-3954. o) T. K. Chakraborty, S. Jayaprakash, P. Laxman, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9461-9467. p) J. T. Feutrill, M. J. Lilly, M. A. Rizzacasa, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3365-3367.

30 a) I. Paterson, T. Nowak, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8243-8246. b) I. Paterson, R. D. Norcross, R. A. Ward, P. Romea, M. A. Lister, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11287-11314. c) S. D. Rychnovsky, B. Rogers, G. Yang, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511. d) C. S. Lee, C. J. Forsyth, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6449-6452; référence originale: N. Nakajima, K. Horita, R. Abe, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4139-4142. e) M. T. Crimmins, B. W. King, E. A. Tabet, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883-7884. f) D. Delaunay, L. Toupet, M. Le Corre, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6604-6607. g) J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1989**, *68*, 83.

31 a) M. Julia, D. Arnould, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 743-746. b) M. Julia, D. Arnould, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 746-750.

Chapitre II

Synthèse asymétrique de la crocacine **2c**.

II-1 Introduction

Notre stratégie est rappelée dans le schéma 1.

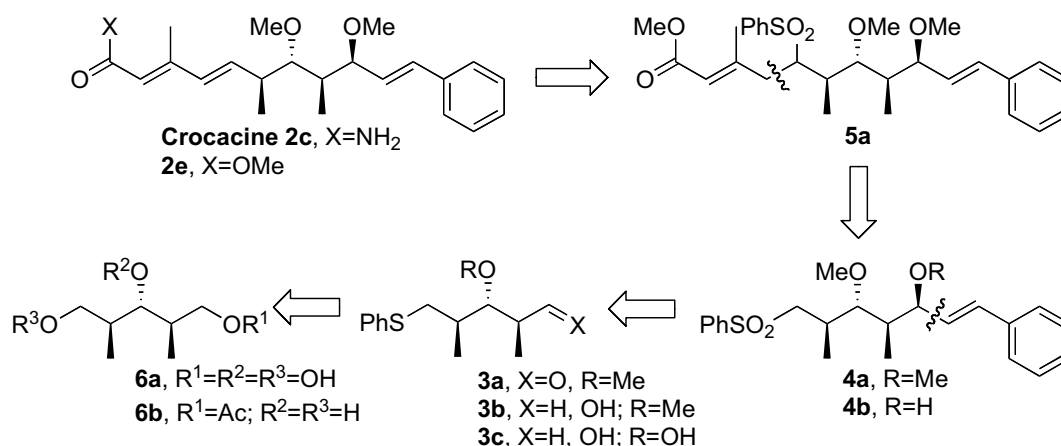


Schéma 1. Plan de synthèse de la crocacine **2c**.

Les étapes cruciales de ce plan sont:

- i) La préparation de l'aldéhyde **3a** sous forme diastéréo et énantiomériquement pure;
- ii) La préparation, si possible stéréocontrôlée, du dérivé styrénique **4a** à partir de cet aldéhyde;
- iii) L'homologation de la sulfone **4a** en sulfone **5a** suivie d'une élimination du groupe phénylsulfonyl pour donner **2e**.

Une préparation de l'aldéhyde **3a** au départ du triol *meso* **6a** a été mise au point au laboratoire.¹ De plus, la séquence alkylation-élimination choisie pour former l'ester **2e** est bien documentée.² Les étapes *i*) et *iii*) ne devaient donc pas soulever de difficultés.

La seconde paraissait plus problématique. Une façon commode d'obtenir **4a** était de condenser **3a** avec l'anion du phénylacétylène et d'effectuer une oxydation, une réduction de l'alcool propargylique **7** formé en alcool allylique **4b**, puis une *O*-méthylation (Schéma 2).

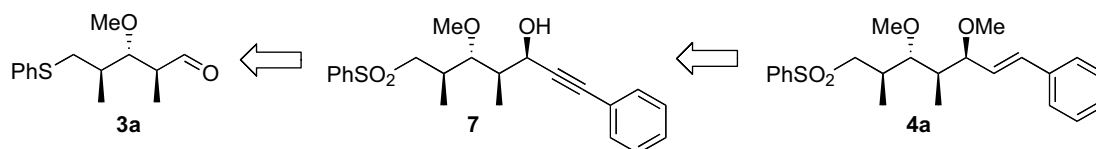


Schéma 2. Plan de synthèse de la sulfone **4b**.

Le traitement de **3a** par KCN en présence de TBDMSCl avait donné un mélange ~50:50 des cyanhydrines *O*-silylées *anti-anti-syn* et *anti-anti-anti* (cf schéma 5, chapitre I).^{1a} Etant donnée la similitude des ions cyanure et acétylure, il était prévisible que la stéréosélectivité de la condensation anionique de **3a** et du phénylacétylène serait faible.

Ce problème s'est effectivement posé mais, comme nous le verrons plus loin, une solution commode a été trouvée en épimérisant, après séparation, le produit *anti,anti,anti* en l'isomère *anti,anti,syn* désiré.

II-2 Préparation du phénylthioaldéhyde 3a

Le plan suivi est résumé dans le schéma 3.

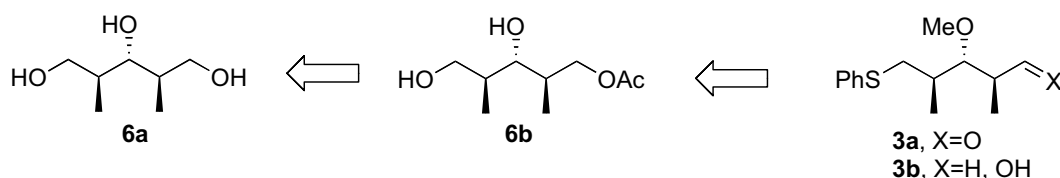
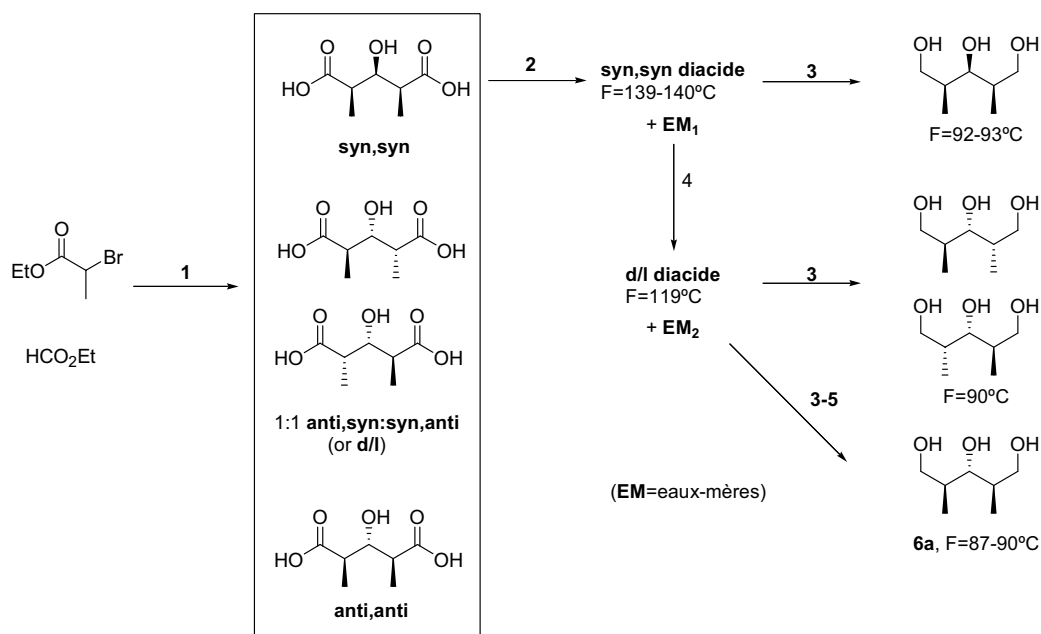


Schéma 3. Plan de la préparation du phénylthioaldéhyde 3a.

L'étape clé de cette synthèse asymétrique est une acétylation enzymatique du triol *meso, anti,anti*, **6a** pour former le monoacétate **6b**. Initialement, **6a** avait été obtenu en réduisant le diacide correspondant, lequel s'obtient par cristallisation fractionnée du mélange de diacides issus de la condensation de Reformatsky du 2-bromopropionate d'éthyle et du formiate d'éthyle (Schéma 4; reproduit d'après la référence 1b).



Réactifs et conditions:

1.- *i*) Zn (2.4 éq.), Me₃SiCl (0.16 éq.), THF; t.a. (2h); *ii*) 1.7 N NaOH aq.; 90°C (3h), puis 6N HCl aq.; 2.- cristallisation (éther, ref. 3a); 3.- *i*) CH₂N₂ (excès), éther; *ii*) LAH (2 éq.), THF; t.a. (3h); 4.- cristallisation (diisopropyl éther); 5.- chromatographie flash (60H silica gel; DCM: hexane, puis MeOH:DCM).

Schéma 4. Préparation du triol *anti,anti* **6a** à partir de 2-bromopropionate d'éthyle.^{1b}

L'ennui est que le diacide *anti,anti* souhaité ne s'obtient, avec un rendement faible (9%), qu'après un long processus de fractionnement. En conséquence, la préparation, selon Harada,³ de ce triol par *bis*-hydroboration du dérivé *O*-TBDMS **8b** du diénol **8a** a été préférée (Schéma 5).

Le magnésien du 2-bromo-propène est réagi avec la méthacroléine pour former **8a**. Il est essentiel d'utiliser la méthacroléine la plus pure possible; la qualité commerciale « purissim » a donné les meilleurs résultats (Rdt 85%). Une silylation par TBDMSCI donne le dérivé **8b** (Rdt 79% pour les deux étapes).

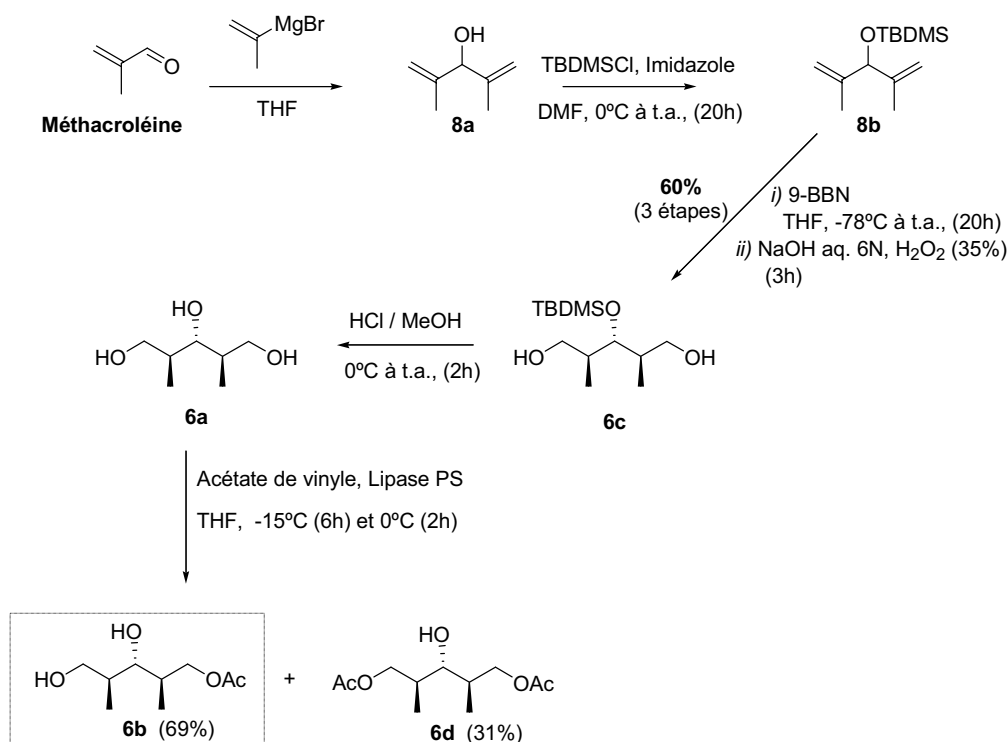


Schéma 5. Préparation et acétylation asymétrique du triol **6a**.

Pour l'étape d'hydroboration, nous avons utilisé du 9-BBN préparé à partir de cyclooctadiène et recristallisé;⁴ cette préparation est réalisable sans difficulté à une échelle de plusieurs dizaines de grammes et le 9-BBN ainsi obtenu donne de bien meilleurs résultats que le réactif commercial. Le traitement du produit brut d'hydroboration à l'eau oxygénée en milieu basique (soude) suivi d'une chromatographie, puis d'une recristallisation donne le dérivé silylé **6c** avec un bon rendement (60%, par rapport à la méthacroléine).

Le triol **6a** étant soluble dans l'eau, le clivage du groupe *O*-TBDMS de **6c** pour former **6a** est effectué par traitement avec une solution de HCl sec dans le méthanol anhydre. Une évaporation sous vide suivie d'une chromatographie sur silice, puis d'une recristallisation dans l'acétone anhydre donne le triol **6a** pur (RMN) sous forme d'une poudre blanche (94%); pour éviter la formation d'acétonide lors de la recristallisation il est essentiel d'éliminer toute trace d'acide, ce qui est réalisé efficacement par séchage de **6a** sous vide pendant deux ou trois jours au dessiccateur, sur potasse.

L'acétylation enzymatique de **6a** avait été précédemment réalisée dans notre laboratoire en le traitant par l'acétate de vinyle dans le THF en présence de lipase de *Pseudomonas fluorescens*.^{1b} Il se forme alors un mélange du monoacétate **6b** et du diacétate **6d** qui est facilement fractionné par chromatographie sur silice. Une détermination de l'excès énantiomérique par RMN ¹H en présence de sel d'euprium chiral (Eu(hfc)₃) d'un produit dérivé de ce monoacétate avait montré que **6b** était accompagné d'un peu (~ 3%) de son énantiomère (e. e. 94%).

Nous avons réalisé cette acétylation en utilisant la lipase PS (acronyme pour *Pseudomonas* species) de la firme Amano; cette enzyme très accessible avait donné un très bon résultat au laboratoire dans un cas proche.⁵ La réaction est rapide et il est essentiel pour obtenir la sélectivité indiquée d'opérer à basse température (-15, puis 0 °C). Lorsque **6a** a totalement réagi (CCM), une chromatographie sur silice permet d'isoler le *bis*-acétate **6d** (31%), puis le monoacétate **6b** (69%). Une analyse par GC sur phase chirale (cyclodextrine B) de ce monoacétate a montré que la sélectivité était très bonne (e. e. 97%).

Il avait été rapporté dans la littérature que l'acétylation du dérivé *O*-TBDMS **6c** par l'acétate de vinyle en présence de lipase de *Candida rugosa* donnait avec un rendement et une stéréosélectivité élevés le monoacétate correspondant à l'attaque de la branche pro-*S*;^{6a} *N. B.* avec les lipases de bactéries du genre *Pseudomonas*, c'est la branche pro-*R* de **6a** qui est acétylée. Dans une publication plus récente, le même auteur donne pour le pouvoir rotatoire absolu mesuré dans DCM de l'énantiomère de l'acétate **6b** qu'il obtient par désilylation du monoacétate de **6c** précédant la valeur -21,14;^{6b} à comparer avec la valeur +26 que nous avons obtenue pour **6b** dans le même solvant. Ce résultat de la littérature n'a pu être reproduit: un travail antérieur du laboratoire a montré que l'excès énantiomérique n'excédait pas 40%.⁷

La conversion de l'acétate **6b** en sulfure-alcool **3b** a été effectuée par la suite de réactions représentées dans le schéma 6. Une tosylation de **6b** pour former **6e** est suivie d'un traitement par NaI. L'iodure **9** formé est réagi avec le thiophénate de sodium. Un traitement par K₂CO₃ dans le méthanol du produit brut de cette sulfuration donne le sulfure-diol **3c** avec un bon rendement global (87%).

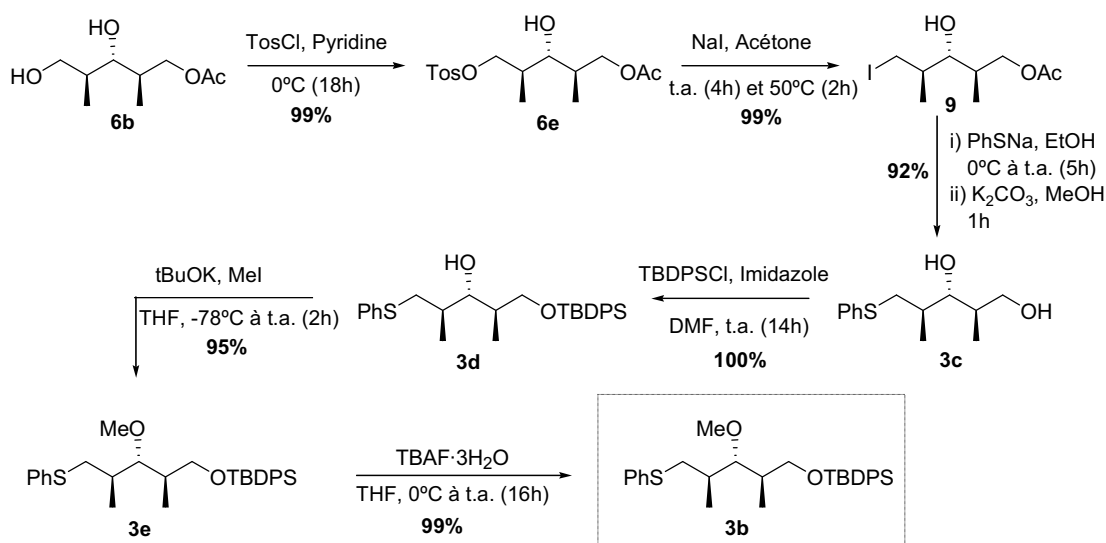


Schéma 6. Conversion de l'acétate **6b** en alcool **3b**.

La configuration absolue de **3c** avait été précédemment établie en le traitant par du nickel de Raney dans l'éthanol, ce qui donne le (2*S*,3*R*)-2,4-diméthyl-1,3-pentanediol (Schéma 7).^{1b, 8} Une analyse RMN ¹H du diol-sulfure **3c** en présence de Eu(hfc)₃ permet de vérifier qu'aucune épimérisation de l'acétate **6b** ne se produit lors de sa tosylation: l'excès énantiomérique de **3c** est de 97%.

Une conversion directe de l'acétate **6b** en sulfure **3c** par traitement avec PhSSPh et PPh₃ a aussi été essayée. Deux chromatographies sont nécessaires pour éliminer totalement l'oxyde de phosphine formé et le rendement est, de ce fait, inférieur au rendement

global de la préparation en trois étapes précédentes; on peut également, mais cela pose le même problème, convertir **6b** en iodure **9** par traitement avec le réactif $\text{PPh}_3 \cdot \text{I}_2$ dans le DMF.

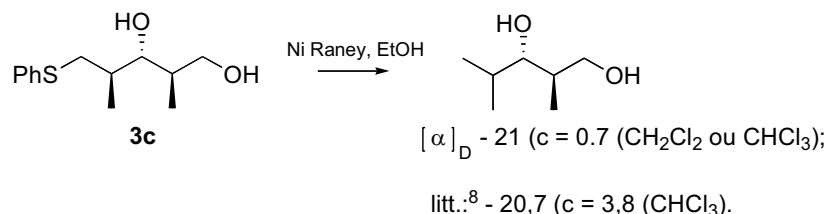


Schéma 7. Détermination de la configuration absolue du sulfure-diol **3c**.^{1b}

La méthylation de l'OH secondaire de **3c** a été réalisée en protégeant temporairement l'OH primaire. Un traitement par DPTBSCl donne le dérivé **3d**, lequel est mis à réagir dans le THF avec du *t*BuOK fraîchement sublimé et ICH_3 pour fournir **3e**; *N. B.* *t*BuOK est beaucoup plus facile à utiliser que KH et le rendement en produit méthylé est meilleur. Un traitement au TBAF fournit l'alcool **3b** avec un bon rendement global (81%).

L'aldéhyde **3a** est obtenu par oxydation selon Swern de **3b** (Schéma 8).^{1a}

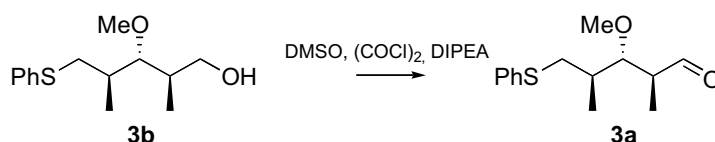


Schéma 8. Préparation de l'aldéhyde **3a** par oxydation de **3b** selon la référence 1a.

L'utilisation de DIPEA à la place de triéthylamine, plus classiquement utilisée, avait été recommandée par Evans dans un cas très proche, cela afin d'éviter une épimérisation de l'aldéhyde formé.^{1a, 9} Apparemment (RMN), aucune épimérisation de **3a** n'a lieu dans ces conditions. Par sécurité, nous l'avons toujours préparé peu de temps avant de l'utiliser.

II-3 Homologation du phénylthioaldéhyde **3a** en sulfone **4a**

Comme cela est évoqué plus haut, étant donné les résultats obtenus avec l'ion cyanure on pouvait penser qu'aucune stéréosélectivité ne serait observée dans la condensation de l'aldéhyde **3a** avec le phénylacétylène. C'est ce qui a été observé (Schéma 9).

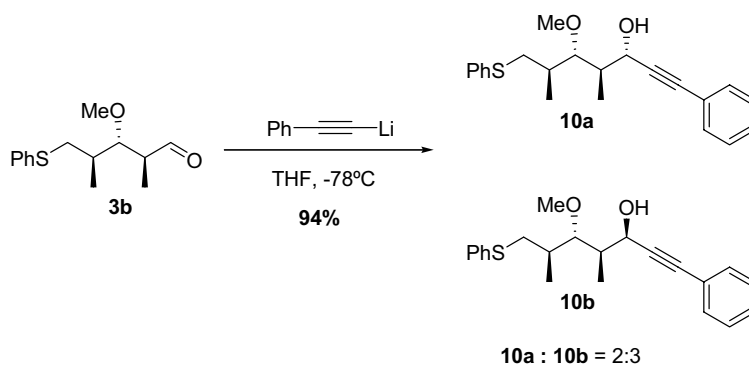


Schéma 9. Condensation de l'aldéhyde **3a** avec le phénylacétylène.

Le traitement de **3a** par l'anion lithié du phénylacétylène dans le THF à -78 °C donne avec un rendement de 85% un mélange de deux produits (CCM). Par chance, les polarités de ces deux produits sont suffisamment différentes pour que leur séparation soit efficacement réalisée par chromatographie sur colonne de silice. On obtient deux composés auxquels les structures **10a** et **10b** (**10a:10b** = 2:3) ont été attribuées de la façon suivante.

Supposant que le composé le moins polaire était **10a**, ce qui se révélera exact, nous avons essayé de le convertir en l'ester **2e** en effectuant tout d'abord une oxydation en sulfone **7**. Une réduction de **7** avec le Redal suivie d'une méthylation (*t*BuOK, ICH₃) de l'alcool allylique **4b** formé donne **4a** (Schéma 10).

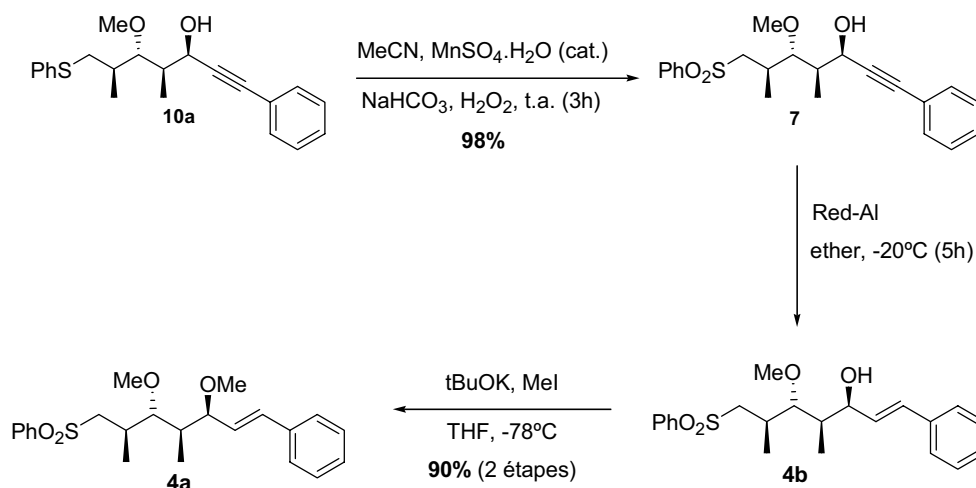


Schéma 10. Conversion du sulfure-alcool **10a** en sulfone **4b**.

Par chance, la sulfone **4a** est un solide et donne par recristallisation dans l'éther des monocristaux analysables par diffraction des rayons X (Figure 1). Par déduction, l'alcool propargylique le plus polaire est donc **10b**. Confirmation de cette structure est obtenue en convertissant **10b** en l'alcool **10a** (Schéma 11).

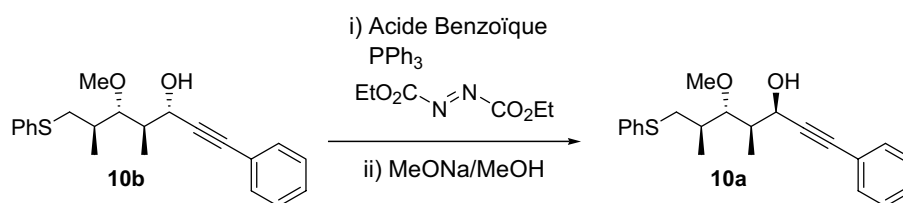


Schéma 11. Epimérisation de **10b** par une réaction de Mitsunobu.

L'alcool **10b** est réagi avec l'acide benzoïque dans les conditions de la réaction de Mitsunobu (diazacétylène-dicarboxylate de diéthyle et PPh₃ dans le benzène). Sans purification, le résidu obtenu par évaporation du solvant est traité par MeONa dans MeOH pour donner, après chromatographie sur silice suivie d'une cristallisation dans l'éther, l'alcool isomère **10a** (Rdt 80%), lequel est alors converti en sulfone **4a** (RMN et point de fusion identiques) en mettant en oeuvre la suite de réactions précédentes.

Bien que cette épimérisation ne pose aucun problème, il aurait été plus élégant d'obtenir sélectivement **10a** à partir de **3a**. Carreira a montré qu'en condensant des acétylures zinciques solvatés par un ligand homochiral avec des aldéhydes il se formait, avec une

énantiosélectivité élevée, des alcools propargyliques homochiraux.^{10, 11} Ces conditions ont été essayées par Marshall dans un cas très proche du nôtre (Schéma 12; reproduit de la référence 12).¹²

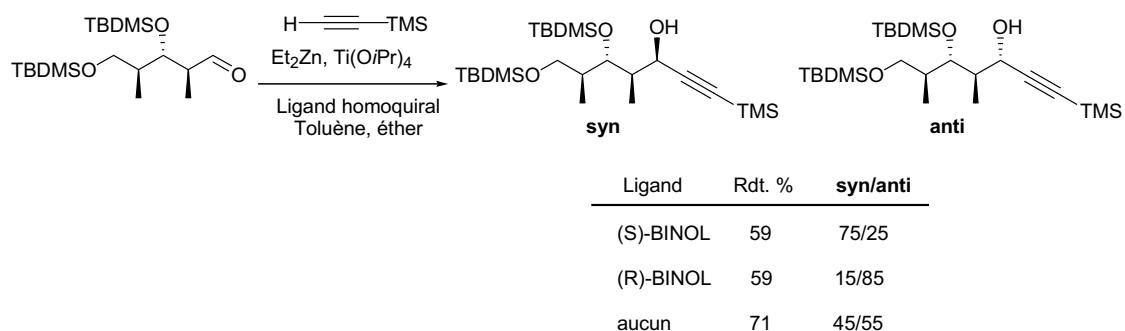


Schéma 12 Utilisation par Marshall des conditions de Carreira pour la synthèse diastéréosélective d'un alcool propargylique parent de **10a**.¹²

Comme on peut le voir, même dans ces conditions la diastéréosélectivité de ces condensations est modérée. De plus, le rendement est inférieur à celui que donne l'acétylure de lithium. Elles ont, cependant, été essayées avec **3a** et le phénylacétylène avec pour seul résultat une crotonisation de l'aldéhyde **3a** (élimination du groupement méthoxy en bêta de la fonction carbonyle).¹¹

En conclusion, bien qu'il soit nécessaire d'effectuer une séparation des alcools diastéréomères **10a** et **10b** formés puis une épimérisation par la réaction de Mitsunobu du diastéréomère **10b** non désiré, la condensation du phénylacétylène lithié avec l'aldéhyde **3a** permet d'obtenir de façon très efficace l'alcool **10a**, lequel est facilement converti en l'un des intermédiaires clés de notre synthèse de la crocagine **2c**: la sulfone **4a**.

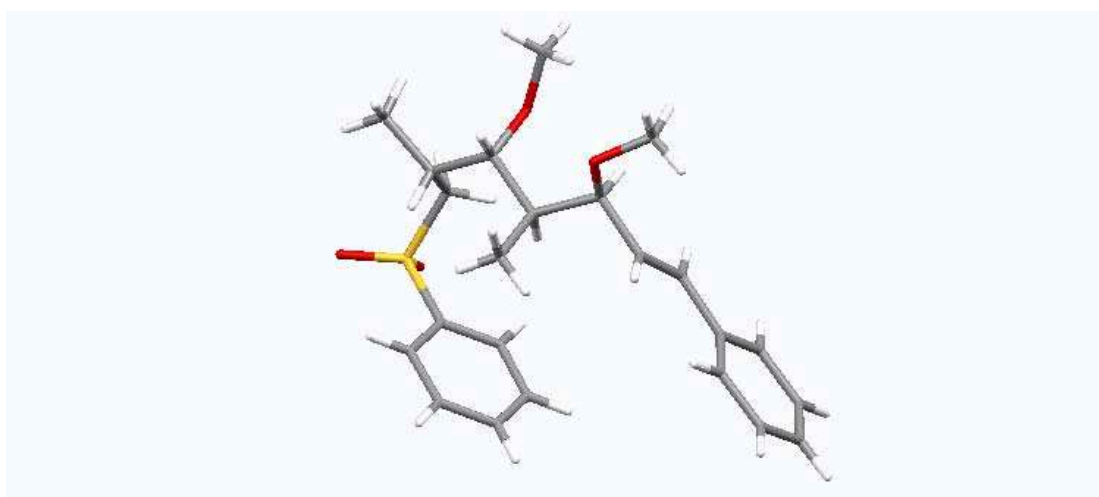


Figure 1. Représentation avec le logiciel « Mercury » de la structure RX de la sulfone **4a**.

II-4 Synthèse de l'ester **2e**

Selon la littérature, l'acide bromosénécioïque **11b** de configuration *E* (**E-11b**) s'obtient par traitement au NBS de l'acide sénécioïque **11a** suivie d'un traitement basique pour éliminer l'isomère *Z* du mélange des bromoacides **E-11b** et **Z-11b** formés. Son estérification par EtOH donne l'ester éthylique **E-11c**.²

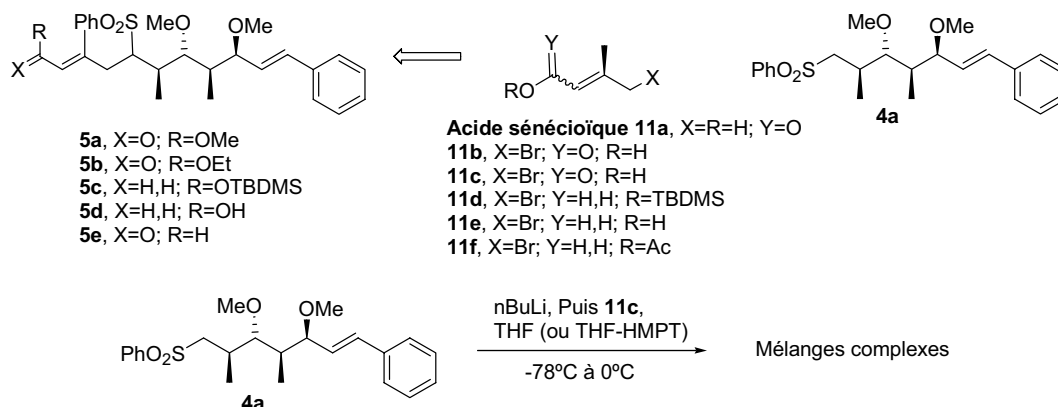


Schéma 13. Premiers essais d'homologation de la sulfone **4a** en ester **5**.¹³

L'anionisation de **4a** par du *n*butyllithium suivie du traitement de l'anion lithié formé par le bromoester **E-11c** dans diverses conditions de solvant (THF, THF-HMPT) et de température (-78 °C, température ambiante) n'avaient donné que des résultats décevants (Schéma 13).¹³ Bien que l'alkylation souhaitée ait sans doute lieu, des mélanges complexes sont obtenus, cela probablement en raison de l'élimination concomitante du groupement phénylsulfonyle de **5b**; dans toutes les conditions essayées, la sulfone **4a** n'est que partiellement réagie et le spectre RMN ¹H de chacun des mélanges isolés comporte des signaux vinyliques fortement déblindés, attribuables au résidu dièneester de **5b**.¹⁴

En raison des difficultés rencontrées aussi bien dans la préparation de l'ester bromosénécioïque **E-11c** (rendement très faible) que dans la condensation de cet ester avec la sulfone **4a**, le plan initial a été un peu modifié. Pour éviter qu'une élimination du groupement phénylsulfonyle se produise lors de l'alkylation, l'utilisation du dérivé *O*-TBDMS **E-11d** de la bromhydrine **E-11e** a été envisagée.

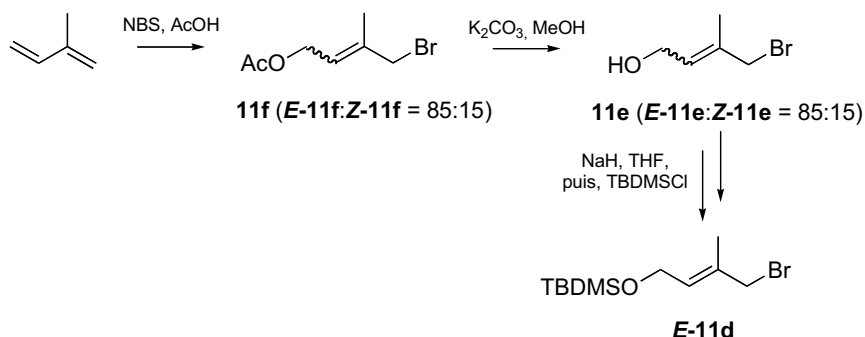


Schéma 14. Préparation de la bromhydrine silylée **E-11d**.

Selon la littérature,¹⁵ le traitement de l'isoprène par le NBS dans l'acide acétique fournit un mélange de bromoacétates duquel les acétates **E-11f** et **Z-11f** sont isolés par distillation (**E-11f**:**Z-11f** \approx 85:15, par RMN ^1H). Une hydrolyse douce (K_2CO_3 , MeOH) donne alors les bromhydrines **E-11e** et **Z-11e** (même rapport d'isomérisation). Ce mélange de bromhydrines est traité par du NaH dans le THF. Dès que l'isomère *Z* a disparu, ce qu'on met en évidence par hydrolyse d'un aliquot puis analyse RMN ^1H , on traite par TBDMSCl pour obtenir après distillation le bromosilane **E-11d** pur (Schéma 14).

Le rendement en bromure **E-11d** est variable (10-60%); lorsque l'addition de l'agent silylant est effectuée trop tardivement, le bromoalcoolate *E* donne une quantité non négligeable de produits de polycondensation, ce qui fait chuter le rendement. Cela étant dit, la préparation des bromhydrines **E-11e** et **Z-11e** pouvant être réalisée sans difficulté à une échelle d'une dizaine de grammes (tous les réactifs utilisés sont très accessibles), il est possible d'obtenir, même dans le cas d'un rendement faible, une quantité raisonnable du bromure **E-11d**.

L'alkylation de l'anion lithié de la sulfone **4a** (traitement de **4a** par *n*BuLi dans le THF) par le bromure **E-11d** en présence de HMPT fournit après chromatographie la sulfone **5c** sous forme d'un mélange de diastéréomères (Rdt 62%), dont un est largement dominant (RMN); cette alkylation est assez lente et après plusieurs heures la conversion est incomplète (TT 91%). Un traitement par TBAF donne alors l'alcool **5d** (Schéma 15).

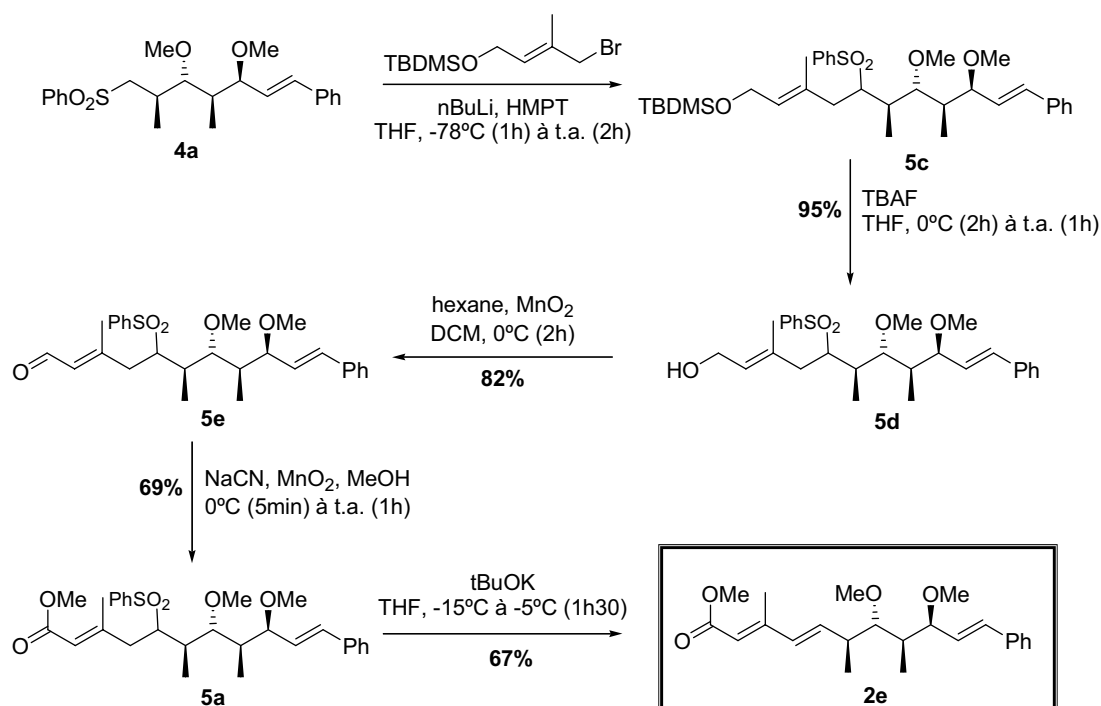


Schéma 15. Conversion de la sulfone **4a** en ester **2e**.

La conversion de **5d** en ester méthylique **5a** est réalisée très efficacement en mettant en œuvre une méthode peu utilisée mise au point par Corey; les étapes intermédiaires sont représentées dans le schéma 15.¹⁶

L'oxydation de **5d** par MnO_2 dans DCM donne l'aldéhyde **5e**, lequel est traité par NaCN et MnO_2 dans le méthanol pour fournir l'ester **5a** avec un bon rendement. Un traitement de **5a** par *t*BuOK dans le THF donne **2e**: les spectres RMN (^1H et ^{13}C), de même le

pouvoir rotatoire absolu (même solvant, même concentration) concordent parfaitement avec ce qu'indique Rizzacasa pour ce composé.

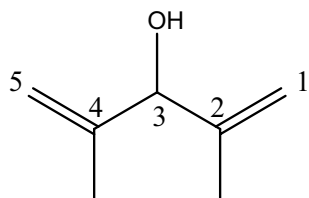
L'hydrolyse de l'ester **2e** en acide **2f** puis une amidation selon Rizzacasa donne la crocacine C **2c**.¹⁷

II-5 Conclusion

Une synthèse asymétrique efficace de l'ester **2e** a été réalisée en mettant en œuvre un ensemble de réactions très simples. Les configurations relatives des centres stéréogènes de la sulfone **4a**, intermédiaire clé de cette synthèse, ont été clairement établies (analyse RX). Il en est de même de sa configuration absolue: elle se déduit de celle du sulfure-diol **3c**, laquelle est connue. Par conséquent, l'obtention à partir de cette sulfone de l'ester **2e** confirme l'attribution des structures **2a-d** aux crocacines A-D.

Partie expérimentale du chapitre II

2,4-Diméthyl-3-hydroxy-1,4-pentadiène **8a**



$C_7H_{12}O$
 MM : 112,17 g/mol
 Huile légèrement jaune
 Rf= 0,20 (EP/DCM : 1/1)

Dans un tricol muni d'une ampoule à addition, d'un réfrigérant équipé d'une tête à hydrogène reliée à une rampe d'argon, d'un septum et d'un système d'agitation magnétique est introduite de la tournure de magnésium (0,875 g ; 36 mmol; 1,2 éq.). On sèche par chauffage au décapeur thermique sous bon vide. Après refroidissement, on additionne du THF fraîchement distillé (100 ml). Dans l'ampoule à addition sont introduits du 2-bromo-propène (3,19 g ; 36 mmol ; 1,2 éq.) et du THF fraîchement distillé (10 ml). Pour amorcer la réaction, qui est exothermique, on introduit quelques gouttes de 2-bromo-propène pur (on chauffe au décapeur thermique si besoin est). La réaction amorcée, on additionne au goutte-à-goutte la solution de 2-bromo-propène puis on garde à reflux jusqu'à dissolution complète du magnésium. On laisse revenir le mélange à température ambiante et l'on refroidit à 0°C avec un bain de glace. On introduit dans l'ampoule la méthacroléine (2,48 ml ; 30 mmol ; 1 éq.) et de l'éther anhydre (30 ml). La solution de méthacroléine est ajoutée au goutte-à-goutte en maintenant le refroidissement puis on chauffe le mélange à reflux pendant 3 heures. On refroidit et mélange réactionnel est versé sur une solution aqueuse de chlorure d'ammonium saturée et glacée (120 ml). La phase aqueuse est extraite à l'éther (4 x 50 ml). Les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (50 ml), puis séchées sur Na_2SO_4 . Après filtration, les solvants sont éliminés par distillation (colonne Vigreux) sous argon, à pression normale. L'alcool **8a** (3,7 g ; 33 mmol) est obtenu sous forme d'une huile légèrement jaune. Il est utilisé sans purification.

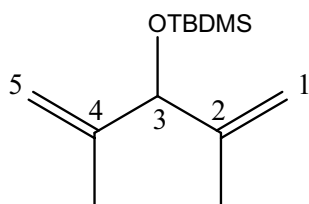
RMN 1H (300 MHz) dans $CDCl_3$: δ (ppm)

1,64 (s, 6H, $C^2H(CH_3)$ et $C^4H(CH_3)$) ; 4,48 (sl, 1H, $C^3(H)OH$) ; 4,94 (d, 2H, $=C^1H(H)$ et $=C^5H(H)$, $J_{gem} = 0,8$ Hz) ; 5,06 (d, 2H, $=C^1H(H)$ et $=C^5H(H)$, $J_{gem} = 0,8$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz) dans $CDCl_3$: δ (ppm)

18,16 ($=C^2(CH_3)$ et $=C^4(CH_3)$) ; 79,11 (C^3H) ; 111,40 ($=C^1H_2$ et $=C^5H_2$) ; 145,16 ($=C^2(CH_3)$ et $=C^4(CH_3)$).

2,4-Diméthyl-3-*t*-butyldiméthylsilyloxy-1,4-pentadiène **8b**



$C_{13}H_{26}O_3Si$
 MM : 226,43 g/mol
 Huile incolore
 Rf= 0,88 (EP/DCM : 1/1)

Dans un monocol muni d'une tête à hydrogèner reliée à une rampe d'argon, on introduit l'alcool **8a** (3,36 g ; 30 mmol ; 1 éq.) en solution dans du DMF (20 ml). A 0 °C on ajoute l'imidazole (6,3 g ; 42 mmol ; 1,6 éq.). Après dissolution totale, on ajoute le chlorure de *t*butyldiméthylsilyle (5,4 g ; 36 mmol ; 1,2 éq.) et laisse revenir à température ambiante. On poursuit l'agitation pendant 20 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est versé dans de la saumure (60 ml). La phase aqueuse est extraite à l'hexane (4 x 30 ml). Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau distillée (30 ml), à la saumure (4 x 30 ml), séchées sur carbonate de potassium, puis sur sulfate de magnésium. Après distillation des solvants, le résidu est chromatographie sur colonne de silice 60 Merck (éluant : hexanes). On élimine les solvants à nouveau par distillation à pression normale et on récupère une huile incolore (5,3 g ; 23 mmol ; Rdt 79%) utilisée telle quelle pour l'hydroboration.

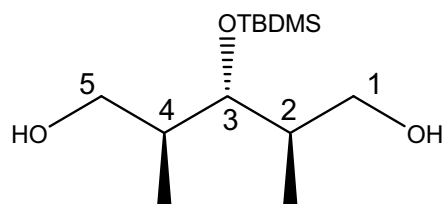
RMN ^1H (300 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

0,04 (s, 6H, 2x Si(CH₃)) ; 0,90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃) ; 1,58 (s, 6H, C²H(CH₃) et C⁴H(CH₃)) ; 4,39 (sl, 1H, C³(H)(OSi)) ; 4,83 (sl, 2H, =C¹H(H) et =C⁵H(H)) ; 5,01 (sl, 2H, =C¹H(H) et =C⁵H(H)).

RMN ^{13}C (75 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

-5,1 (2 x Si(CH₃)) ; 17,6 (SiC(CH₃)₃) ; 20,1 (SiC(CH₃)₃) ; 25,9 (=C²(CH₃) et =C⁴(CH₃)) ; 80,2 (C³H) ; 111,2 (=C¹H₂ et =C⁵H₂) ; 145,7 (=C²(CH₃) et =C⁴(CH₃)).

(2R, 3s, 4S)-3-*t*Butyldiméthylsilyloxy-2,4-diméthyl-pentane-1,5-diol **6c**



$\text{C}_{13}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$
 MM : 262,46 g/mol
 Cristaux blancs
 F=87-90°C (AcOEt/EP)
 Rf= 0,45 (EP/AcOEt : 1/1)

Dans un tricol muni d'un réfrigérant relié à une rampe d'argon, une ampoule à addition et un septum, on refroidit à -78°C une solution du dérivé silylé **8b** (10 g ; 44 mmol ; 1 éq.) dans du THF anhydre (40 mL). On ajoute au goutte-à-goutte à l'aide d'une canule une solution de 9-BBN (préparé et recristallisé selon *Organic Syntheses*, **1998**, coll. Vol. 9, 95 ; 17 g ; 123 mmol ; 2,8 éq.) dans du THF anhydre (100 mL) ; le 9-BBN est dissout en chauffant légèrement ($T_{\text{bain}} = 45^\circ\text{C}$). L'addition terminée, on laisse revenir à température ambiante et poursuit l'agitation pendant 20 heures. A -10°C, on ajoute sous argon au goutte-à-goutte une solution de soude aqueuse 6N (30,8 ml ; 185 mmol ; 4,2 éq.) puis au goutte-à-goutte de l'eau oxygénée à 30% (70 ml ; 528 mmol ; 12 éq.). On agite à température ambiante pendant trois heures. Le mélange réactionnel est versé dans de la saumure (300 ml) et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (4 x 150 ml). Les phases organiques sont réunies, lavées à la saumure (2 x 100 ml), et séchée sur sulfate de sodium. Après filtration sur papier-filtre, les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice 60 Merck (éluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'éther de pétrole). On obtient des cristaux blancs (8,38 g ; 32 mmol) qui sont recristallisés dans un mélange acétate d'éthyle/Éther de pétrole. (1,2 g dissout dans 0,4 ml d'AcOEt puis addition de 5 ml d'éther de pétrole). Le rendement global, calculé par rapport à la méthacroléine, est de 60%.

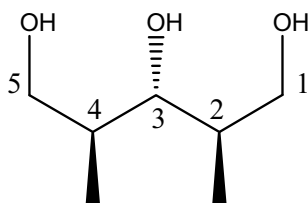
RMN ^1H (300 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

0,14 (s, 6H, 2x Si(CH₃)); 0,93 (s, 9H, SiC(CH₃)₃); 1,00 (d, 6H, C²H(CH₃) et C⁴H(CH₃), J = 7,5 Hz); 1,89-2,02 (m, 2H, C²(H)(CH₃) et C⁴(H)(CH₃)); 2,28 (sl, 2H, 2 x OH); 3,64 (d, 4H, =C¹H₂OH et =C⁵H₂OH, J = 5,6 Hz); 3,72 (t, 1H, =C³(H)OSi, J = 4,8 Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

-4,2 (Si(CH₃)); 15,0 (=C²(CH₃) et =C⁴(CH₃)); 18,4 (SiC(CH₃)₃); 26,0 (SiC(CH₃)₃); 38,9 (=C²H) et =C⁴H); 65,4 (C¹H₂); 79,6 (C³H).

(2R, 3s, 4S)-2,4-Diméthyl-pentane-1,3,5-triol 6a



$\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}_3$

MM : 148,20 g/mol

Cristaux blancs

F=92-93 °C (Acétone)

Rf= 0,25 (DCM/MeOH : 9/1)

On fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux sec (fait par traitement de NaCl par H₂SO₄ et séché sur CaCl₂), dans du méthanol refroidi à 0°C. La solution obtenue est dosée avec une solution de soude à 0,1N en présence de phénophtaléine. La solution ainsi obtenue est 0,77M. Dans un bicol sous argon, muni d'une ampoule à addition, on dissout **6c** (4,93 g ; 19 mmol ; 1 éq.) dans du méthanol (55 mL) et additionne à 0 °C la solution de HCl méthanolique (13 ml ; 9,5 mmol ; 0,5 éq.). On agite à température ambiante pendant 2 heures. Les solvants sont évaporés à pression réduite ; on obtient un solide légèrement jaune qui est chromatographie sur une colonne de silice 60 (gradient de méthanol dans le DCM). Après évaporation des solvants, on obtient des cristaux blancs qu'on sèche sous vide au dessiccateur, sur P₂O₅ et KOH pour éliminer toute trace d'acide. Le produit est recristallisé dans l'acétone distillée sur KMnO₄ (0,3 g par ml d'acétone) pour fournir le triol **6a** pur (2,66 g ; 17,86 mmol ; Rdt 94%).

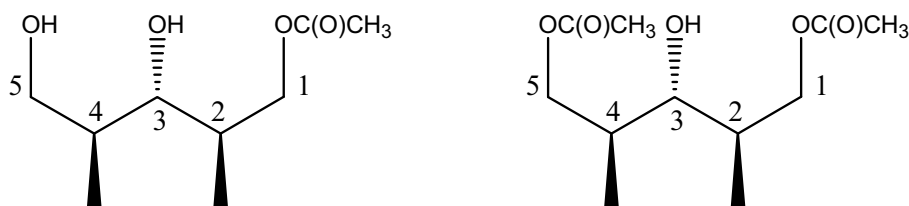
RMN ^1H (300 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

1,00 (d, 6H, C²H(CH₃) et C⁴H(CH₃), J = 7,2 Hz) ; 1,87-1,99 (m, 2H, C²(H)(CH₃) et C⁴(H)(CH₃)) ; 3,09 (m, 2H, C¹H₂OH et C⁵H₂OH) ; 3,55 (m, 1H, C³(H)OH) ; 3,63-3,69 et 3,89-3,94 (m, 4H, C¹H₂OH et C⁵H₂OH) ; 4,21 (m, 1H, C³H₂OH).

RMN ^{13}C (75 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

14,33 (C²CH₃ et C⁴CH₃) ; 36,77 (C²H et C⁴H) ; 66,92 (C¹H₂ et C⁵H₂) ; 83,35 (C³H(OH)).

(2R, 3S, 4S)-1-Acétoxy-3,5-dihydroxy-2,4-diméthyl-pentane 6b et (2R, 3s, 4S)-1,5-diacétoxy-3-hydroxy-2,4-diméthyl-pentane 6d



Avec la lipase PS (Amano) : Dans un ballon relié à une rampe d'argon et équipé d'un septum, on introduit le triol **6a** (1,05 g ; 7,09 mmol ; 1 éq.), du THF anhydre (15 ml) et de l'acétate de vinyle fraîchement distillé sur CaCl₂ (1,31 ml ; 14,2 mmol ; 2éq.). On abrite le ballon de la lumière, on refroidit à -15°C et on ajoute la lipase PS (Amano : 1 g) sous flux d'argon. On poursuit l'agitation à -15°C pendant 6h puis laisse remonter à 0°C pendant deux heures. Le mélange réactionnel est dilué avec de l'éther (50 ml) et filtré sur Célite. On élimine les solvants à pression réduite et le brut est chromatographie sur une colonne de silice 60 Merck (éluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'éther de pétrole). On obtient successivement le diacétate **6d** (493 mg ; 2,13 mmol ; Rdt 31%) et le monoacétate **6b** (875 mg ; 4,6 mmol ; Rdt 69%).

Avec la lipase de Pseudomonas fluorescens : Dans un ballon relié à une rampe d'argon et équipé d'un septum, on introduit sous argon le triol **6a** (2 g ; 13,5 mmol ; 1 éq.), du THF anhydre (30 mL) et de l'acétate de vinyle fraîchement distillé sur CaCl₂ (2,5 mL ; 27 mmol ; 2 éq.). On refroidit à 0°C avant d'introduire la lipase de *Pseudomonas fluorescens* (100 mg.) sous flux d'argon. On abrite le ballon de la lumière et on agite à 0 °C pendant quatre jours. On dilue le mélange réactionnel avec de l'éther (100 mL) et on filtre sur Célite. Après concentration sous pression réduite, on chromatographie le résidu sur colonne de silice 60 (éluant : gradient d'acétate d'éthyle dans l'éther de pétrole). On obtient successivement le diacétate **6d** (0,90 g ; 3,85 mmol ; Rdt 28%), puis le monoacétate **6b** (1,80 g ; 9,50 mmol ; Rdt 70%)

Monoacétate **6b** :

C₉H₁₈O₄

MM : 190,24 g/mol

Huile incolore

Rf= 0,41 (DCM/MeOH : 9/1)

[α]_D = +26,0 (c = 5,0 ; DCM) (litt.:¹ +25,6 (c=4,3 ; DCM))

CPV: Conditions: Colonne Cyclodextrine B 30 mx0,32 mmx0,25μm (J W Scientific) ; Gaz vecteur : Hélium ; T injecteur : 180 °C ; T détecteur : 220 °C ; T four : isotherme 130 °C .

Temps de rétention : Avec la lipase PS : *i*) **6b** : 64,5 mn (98,5%) ; *ii*) énantiomère de **6b** : 62,8 mn (1,5%) ; e. e. = 97% (94,5% avec la lipase de *Pseudomonas fluorescens*).

RMN ¹H (300 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

0,99 (d, 3H, C⁴H(CH₃), J = 2,4 Hz) ; 1,02 (d, 3H, C²H(CH₃), J = 2,4 Hz) ; 1,80-2,00 (m, 2H, C²(H)(CH₃) et C⁴(H)(CH₃)) ; 2,01 (s, 3H, CH₃C(O)) ; 2,59 (sl, 1H, C⁵H₂OH) ; 3,16-3,66 (m, 3H, C³(H)OH, C³H(OH) et C⁵H(H)OH) ; 3,83-3,88 (m, 1H C⁵(H)HOH) ; 4,20 (d, 2H, C¹H₂(OAc), J = 5,4 Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

14,5 ($\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 14,8 ($\text{C}^2\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 20,9 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$) ; 35,9 ($\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 36,6 ($\text{C}^2\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 66,2 ($\text{C}^5\text{H}_2\text{OH}$) ; 66,9 ($\text{C}^1\text{H}_2\text{OAc}$) ; 79,4 ($\text{C}^3\text{H}(\text{OH})$) ; 171,6 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$).

Diacétate **6d**:

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_5$

MM: 232,27 g/mol

Huile incolore

Rf= 0,64 (DCM/MeOH : 9/1)

RMN ^1H (300 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

1,01 (d, 3H, C^2 ou $\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 6,9$ Hz) ; 1,02 (d, 3H, C^2 ou $\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 6,9$ Hz) ; 1,22-2,08 (m, 2H, $\text{C}^2\text{H}(\text{CH}_3)$ et $\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 2,04 (s, 6H, 2 x $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$) ; 2,61 (d, 1H, C^3OH , $J = 5,3$ Hz) ; 3,23-3,32 (m, 1H, $\text{C}^3\text{H}(\text{OH})$) ; 4,14 (d, 2H, 2 x C^1 ou $\text{C}^5\text{H}(\text{H})(\text{OAc})$, $J = 5,3$ Hz) ; 4,15 (d, 2H C^1 ou $\text{C}^5\text{H}(\text{H})(\text{OAc})$, $J = 5,3$ Hz).

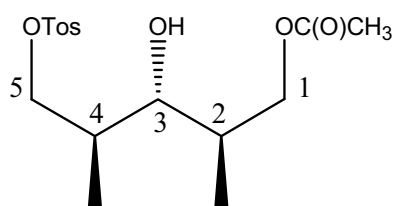
RMN ^{13}C (75 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

14,9 ($\text{C}^2\text{H}(\text{CH}_3)$) et $\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 20,9 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$) ; 35,5 ($\text{C}^2\text{H}(\text{CH}_3)$ et $\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 66,2 ($\text{C}^1\text{H}_2\text{OAc}$ et $\text{C}^5\text{H}_2\text{OAc}$) ; 76,4 ($\text{C}^3\text{H}(\text{OH})$) ; 171,3 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$).

Récupération du triol **6a** à partir du diacétate **6d**

Dans un monocol, équipé d'une tête à hydrogéner reliée à une rampe d'argon, on introduit le diacétate **6d** (1,66 g ; 7,16 mmol ; 1 éq.), du méthanol (10 ml) et du K_2CO_3 sec (séchage 24 heures à l'étuve à 110°C). On agite 16 heures à température ambiante puis on évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu est repris au méthanol (25 ml) et on filtre sur fritté (porosité 4). Après évaporation des solvants on filtre l'huile légèrement jaunâtre obtenue sur une courte colonne de silice 60 Merck (gradient de MeOH dans DCM) et on récupère ainsi le triol **6a** (0,97 g ; 6,56 mmol ; Rdt 92%) sous la forme de cristaux blancs qu'on recristallise dans l'acétone.

(2*R*, 3*R*, 4*S*)-1-Acétoxy-3-hydroxy-2,4-diméthyl-5-toxyloxy-pentane **6e**



$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{S}$

MM : 344,42 g/mol

Huile légèrement jaune

Rf= 0,51 (éther)

$[\alpha]_D^{20} = +26,0$ (c=5,0 ; DCM) (litt.: +25,6 (c=4,3 ; DCM))

À une solution refroidie à 0°C de monoacétate **6b** (2,75 g ; 14,5 mmol ; 1 éq.) dans la pyridine (7,5 ml ; 91 mmol ; 6,2 éq.) on ajoute du chlorure de tosyloxy (3,1 g ; 16,5 mmol ; 1,1 éq.) préalablement recristallisé dans l'éther de pétrole. On agite à 0 °C environ 1 heure, puis on garde le mélange réactionnel 18 heures au réfrigérateur. La réaction terminée (CCM), on ajoute du tétraborate de disodium (1,65 g ; 4,35 mmol ; 0,3 éq.) pour hydrolyser le chlorure de tosyloxy en excès. On poursuit l'agitation 2 heures à 0 °C. Le milieu réactionnel est dilué avec

du DCM (100 ml) puis on verse dans une solution aqueuse de HCl 1N glacée (100 ml). La phase aqueuse est extraite par du DCM (4 x 50 ml). Les phases organiques sont réunies, lavées avec de l'acide chlorhydrique 1N (2 x 50 ml), avec une solution de sulfate de cuivre à 1% (4 x 50 ml), et à la saumure (4 x 50 ml). On sèche sur sulfate de magnésium. Après filtration sur papier, les solvants sont évaporés sous vide. Après séchage sous vide, on obtient le tosylate **6e** sous forme d'une huile légèrement jaune (4,81 g ; 14 mmol ; Rdt quantitatif).

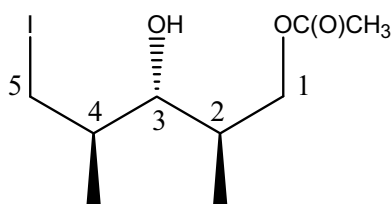
RMN ¹H (300 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

0,94 (d, 3H, C²H(CH₃), J = 0,5 Hz) ; 0,97 (d, 3H, C⁴H(CH₃), J = 0,4 Hz) ; 1,86-2,05 (m, 2H, C²(H)(CH₃) et C⁴(H)(CH₃)) ; 2,01 (s, 3H, PhCH₃) ; 2,41 (s, 3H, C(O)(CH₃)) ; 2,49 (d, 1H, OH, J = 5,6 Hz) ; 3,24-3,33 (m, 1H, C³(H)(OH)) ; 4,06 (d, 2H, C¹H₂(OAc), J = 5,9 Hz) ; 4,07 (d, 2H, C⁵H₂OTos, J = 5,5 Hz) ; 7,34 (d, 2H, 2 x =C(H)ar, J = 8,2 Hz) ; 7,78 (d, 2H, 2 x =C(H)ar, J = 8,2 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

14,6 (C⁴H(CH₃)) ; 14,9 (C²H(CH₃)) ; 20,9 (OC(O)CH₃) ; 21,6 (CH₃ du tosyl) ; 35,2 (C⁴(H)(CH₃)) ; 35,9 (C²(H)(CH₃)) ; 65,9 (C⁵H₂OTos) ; 72,5 (C¹H₂OAc) ; 74,9 (C³H(OH)) ; 127,9 ((SO₂)C=C(H)ar) ; 129,9 ((CH₃)C=C(H)ar) ; 132,9 (C^{IV}tosyl: ((SO₂)C=C(H)ar) ; 144,9 (C^{IV}tosyl: (CH₃)C=C(H)) ; 171,4 (O(C(O)CH₃)).

(2R, 3R, 4R)-1-Acétoxy-3-hydroxy-5-iodo-2,4-diméthyl-pentane 9



C₉H₁₇O₃I
 MM : 300,13 g/mol
 Huile légèrement jaune
 Rf= 0,30 (éther/EP : 1/1)
 [α]_D = -14,7 (c=8,5 ; DCM)

Dans un bicol muni d'un réfrigérant relié à une rampe d'argon et d'un bouchon en verre, on sèche sous le vide d'une pompe à palettes de l'iodure de sodium (6,41 g ; 42,8 mmol ; 3,1 éq.) en le chauffant 15 min à 200 °C (décapeur thermique). On refroidit à 0 °C, on protège de la lumière et additionne le tosylate **6e** (4,75 g ; 13,8 mmol ; 1 éq.) dissout dans de l'acétone distillée sur KMnO₄ (27 ml). On laisse revenir doucement à température ambiante et après agitation 4 heures à température ambiante on chauffe deux heures à 50°C. Le mélange réactionnel est dilué avec de l'éther de pétrole (100 ml) et on verse dans de l'eau distillée glacée (100 ml). La phase aqueuse est extraite à l'éther de pétrole (3 x 50 ml). Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse de Na₂SO₃ à 10% (2 x 50 ml), puis à la saumure (2 x 50 ml). On sèche sur un mélange Na₂SO₃ – K₂CO₃ (1/1) à l'abri de la lumière. Les solides sont éliminés par filtration sur papier et les solvants sont éliminés à pression réduite en protégeant au maximum le ballon de la lumière. On obtient l'iodure **9** sous forme d'une huile légèrement jaune qui est séchée sous vide au dessiccateur sur KOH / P₂O₅ (4,09 g ; 13,7 mmol ; Rdt quantitatif).

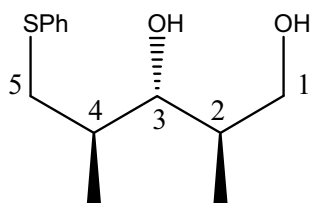
RMN ¹H (300 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

1,06 (d, 6H, C²H(CH₃) et C⁴H(CH₃), J = 6,9 Hz) ; 1,58-1,70 (m, 1H, ICH₂C⁴(H)) ; 1,99-2,12 (m, 5H, AcOCH₂C²(H), OH et OC(O)(CH₃)) dont à 2,07 (s, 3H, OC(O)(CH₃)) ; 3,27-3,31 (m, 1H, C³(H)(OH)) ; 3,39-3,43 (m, 2H, C⁵H₂I) ; 4,09-4,21 (m, 2H, C¹H₂OAc).

RMN ^{13}C (75 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

14,3 (C^5H_2) ; 15,2 ($\text{C}^2\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 18,1 ($\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 22,6 ($\text{C}^2\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 34,9 ($\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$) ; 37,4 ($\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 65,9 ($\text{C}^1\text{H}_2\text{OAc}$) ; 77,4 ($\text{C}^3\text{H}(\text{OH})$) ; 171,3 ($\text{O}(\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_3))$).

(2R, 3R, 4R)-2,4-Diméthyl-5-phénylsulfanyl-pentane-1,3-diol 3c



$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}$

MM : 240,36 g/mol

Huile incolore

Rf= 0,20 (EP/Ether : 3/7)

$[\alpha]_{\text{D}} = -64,0$ (c=2,1 ; DCM)

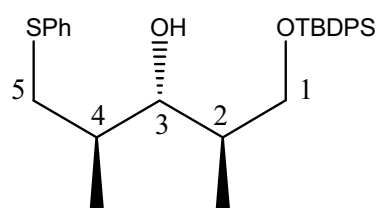
Dans un bicol, muni d'un bouchon en verre et d'une tête à hydrogéner reliée à une rampe d'argon, on introduit de l'éthanol sec (27,3 ml). On refroidit à 0°C et on ajoute du sodium (0,69 g ; 30 mmol ; 2,2 éq.). On poursuit l'agitation à 0 °C jusqu'à dissolution complète du sodium et ajoute du thiophénol (2,79 ml ; 27,3 mmol ; 2 éq.). On agite pendant 45 minutes en laissant remonter la température à l'ambiante. Parallèlement, on place le dérivé iodé **9** (4,09 g ; 13,6 mmol ; 1 éq.) en solution dans de l'éthanol anhydre (16 ml) dans un bicol équipé d'une ampoule à addition et d'une tête à hydrogéner reliée à une rampe d'argon. La solution fraîchement préparée de thiophénate 1 M est introduite dans l'ampoule à l'aide d'une canule. On l'ajoute alors au goutte-à-goutte à 0 °C, sous argon. On laisse remonter la température et poursuit l'agitation environ 5 heures. Une CCM (éluant : éther) indique que le composé iodé **9** a totalement réagi. On ajoute du K_2CO_3 (1,85 g ; 13,65 mmol ; 1 éq.) et on agite pendant 1h. On dilue alors le mélange réactionnel avec du DCM (100 mL) et on verse dans de la saumure (100 mL). On extrait la phase aqueuse au DCM (3 x 50 mL) et lave les phases organiques rassemblées avec une solution de soude 2N (1 x 50 mL), puis à la saumure (2 x 50 mL). On sèche sur K_2CO_3 . Après évaporation des solvants sous pression réduite, on chromatographie sur silice 60 (éluant : gradient d'éther dans l'éther de pétrole). Par séchage sous vide au dessiccateur sur $\text{KOH} / \text{P}_2\text{O}_5$ du résidu d'évaporation des solvants on obtient **3c** sous forme d'une huile incolore (2,99 g ; 12,4 mmol ; Rdt = 92% ; 87% relativement au monoacétate **6b**).

RMN ^1H (300 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

0,88 (d, 3H, $\text{C}^2\text{H}(\text{CH}_3)$, J = 7,0 Hz) ; 1,11 (d, 3H, $\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$, J = 6,8 Hz) ; 1,82-2,02 (m, 2H, $\text{C}^2\text{H}(\text{CH}_3)$ et $\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 2,43 (sl, 2H, $\text{C}^1\text{H}(\text{OH})$ et $\text{C}^3\text{H}(\text{OH})$) ; 2,78 (dd, 1H, $\text{PhSC}^5\text{H}(\text{H})$, J = 9,0 Hz, $J_{\text{gem}} = 12,6$ Hz) ; 3,27 (dd, 1H, $\text{PhSC}^5\text{H}(\text{H})$, J = 3,5 Hz, $J_{\text{gem}} = 12,6$ Hz) ; 3,43-3,47 (m, 1H, $\text{C}^3\text{H}(\text{OH})$) ; 3,60 (dd, 1H, $\text{C}^1\text{H}(\text{H})(\text{OH})$, J = 6,6 Hz, $J_{\text{gem}} = 10,7$ Hz) ; 3,79 (dd, 1H, $\text{C}^1\text{H}(\text{H})(\text{OH})$, J = 3,4 Hz, $J_{\text{gem}} = 10,7$ Hz) ; 7, 13-7,37 (m, 5H, 5 x =C(H)ar)

RMN ^{13}C (75 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

14,2 ($\text{C}^2\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 16,9 ($\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 36,0 ($\text{C}^5\text{H}_2\text{S}$) ; 36,1 ($\text{C}^2\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 36,6 ($\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 67,3 ($\text{C}^1\text{H}_2\text{OH}$) ; 81,1 ($\text{C}^3\text{H}(\text{OH})$) ; 125,9 (=C(H)ar) ; 128,9 (2 x =C(H)ar) ; 129,2 (2 x =C(H)ar) ; 137,0 (C^{IV} : SC=).

(2R, 3R, 4R)-1-*t*Butyldiphénylsilyloxy-2,4-diméthyl-5-phénylsulfanyl-pentan-3-ol 3d

C₂₉H₃₈O₂SSi
 MM : 478,76 g/mol
 Huile incolore
 Rf= 0,46 (DCM)
 Rf= 0,66 (Ether)
 [α]_D=-58,2 (c=1,2 ; DCM)

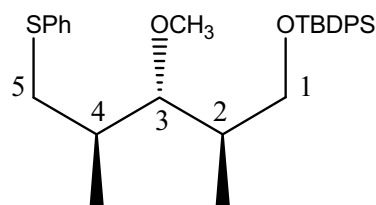
Dans un bicol, muni d'une tête à hydrogène reliée à une rampe d'argon et d'un septum, on agite à température ambiante pendant trente minutes une solution d'imidazole (1,13 g ; 16,6 mmol ; 2,5 éq.) et de chlorure de *t*butyldiphénylsilyle (1,75 ml ; 6,73 mmol ; 1 éq.) dans le diméthylformamide anhydre (4,6 ml). Une solution de sulfure-diol 3c (1,6 g ; 6,66 mmol ; 1 éq.) dans le diméthylformamide (2,35 ml) est alors ajoutée. Après 14 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué avec de l'éther de pétrole (100 ml) et versé dans de la saumure (100 ml). La phase aqueuse est extraite à l'éther de pétrole (3 x 30 ml). Les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (2 x 70 ml), puis séchées sur K₂CO₃. On évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice 60 Merck (éluant: DCM). Par évaporation des solvants, puis séchage sous vide on obtient quantitativement le composé silylé 3d (3,2 g ; 6,66 mmol).

RMN ¹H (300 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

0,86 (d, 3H, C²H(CH₃), J = 7,0 Hz) ; 1,06 (s, 9H, SiC(CH₃)₃) ; 1,11 (d, 3H, C⁴H(CH₃), J = 6,8 Hz) ; 1,86-1,96 (m, 2H, C²(H)(CH₃) et C⁴(H)(CH₃)) ; 2,76 (dd, 1H, PhSC⁵H(H), J = 9,8 Hz, J_{gem} = 12,8 Hz) ; 3,37-3,46 (m, 2H, PhSC⁵H(H) et C³(H)(OH)) ; 3,61 (dd, 1H, SiOC¹H(H), J = 6,3 Hz, J_{gem} = 10,3 Hz) ; 3,79 (m, 1H, C³H(OH)) ; 3,80 (dd, 1H, SiOC¹H(H), J = 3,6 Hz, J_{gem} = 10,3 Hz) ; 7,12-7,68 (m, 15H, Si(Ph)₂: 2x5 (=C(H)ar) et SPh: 5 x (=C(H)ar)).

RMN ¹³C (75 MHz) dans CDCl₃: δ (ppm)

14,3 (C²H(CH₃)) ; 16,9 (C⁴H(CH₃)) ; 19,1 (SiC(CH₃)₃) ; 26,8 (SiC(CH₃)₃) ; 35,9 (PhSC⁵H₂) ; 36,5 (C⁴(H)(CH₃)) ; 36,6 (C²(H)(CH₃)) ; 68,4 (C¹H₂OSi) ; 80,6 (C³H(OH)) ; 125,6 (=C(H)ar) ; 127,8 (4 x =C(H)ar) ; 128,8 (2 x =C(H)ar) ; 128,9 (2 x =C(H)ar) ; 129,9 (2 x =C(H)ar) ; 132,6 (2 x C^{IV}: SiC=) ; 135,6 (4 x =C(H)ar) ; 137,4 (C^{IV}: SC=).

(2R, 3R, 4R)-1-*t*Butyldiphénylsilyloxy-2,4-diméthyl-3-méthoxy-5-phénylsulfanyl-pentane 3e

C₃₀H₄₀O₂SSi
 MM : 492,79 g/mol
 Huile incolore
 Rf= 0,66 (DCM)
 [α]_D=-11,7 (c=2,8 ; DCM)

Dans un bicol, équipé d'une tête à hydrogène reliée à une rampe d'argon et d'un septum, on introduit sous argon (3 cycles vide/argon) du *t*-BuOK fraîchement sublimé (224 mg ; 2 mmol ; 2 éq.) et du THF anhydre (5 ml). On refroidit à -78°C et ajoute lentement l'alcool 3d (478 mg ; 1 mmol ; 1 éq.) en solution dans du THF anhydre (5 ml). On poursuit

l'agitation 45 min à -78°C et ajoute de l'iodure de méthyle (0,090 ml ; 1,8 mmol ; 1,8 éq.). Après 15 min d'agitation à -78°C on enlève le bain et on poursuit l'agitation 2 heures à température ambiante. On dilue le mélange réactionnel avec de l'éther (20 ml) et verse dans 30 ml de saumure saturée glacée. On extrait à l'éther (3 x 30 ml) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (3 x 5 ml), et séchées sur Na_2SO_4 plus quelques grains de sulfite de sodium. On filtre sur une courte colonne de silice 60 Merck (DCM) et évapore les solvants sous pression réduite. On obtient après séchage sous vide le dérivé méthoxy **3e** (467 mg ; 0,95 mmol ; Rdt 95%) sous la forme d'une huile incolore.

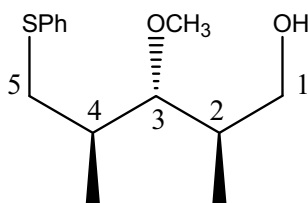
RMN ^1H (300 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

0,93 (d, 3H, $\text{C}^2\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 6,8$ Hz) ; 1,06 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,10 (d, 3H, $\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 6,9$ Hz) ; 1,82-2,03 (m, 2H, $\text{C}^2(\text{H})(\text{CH}_3)$ et $\text{C}^4(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 2,71 (dd, 1H, $\text{PhSC}^5\text{H}(\text{H})$, $J = 9,5$ Hz, $J_{\text{gem}} = 12,5$ Hz) ; 3,06 (dd, 1H, $\text{C}^3(\text{H})(\text{OCH}_3)$, $J = 5,0$ Hz, $J = 6,9$ Hz) ; 3,15 (dd, 1H, $\text{PhSC}^5\text{H}(\text{H})$, $J = 3,4$ Hz, $J_{\text{gem}} = 12,5$ Hz) ; 3,38 (s, 3H, $\text{C}^3\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 3,68 (d, 2H, SiOC^1H_2 , $J = 7,5$ Hz) ; 7,12-7,46 et 7,63-7,68 (m, 15H, $\text{Si}(\text{Ph})_2$: 2x5 ($=\text{C}(\text{H})\text{ar}$) et SPh : 5 x ($=\text{C}(\text{H})\text{ar}$)).

RMN ^{13}C (75 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

14,8 ($\text{C}^2\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 17,3 ($\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 19,3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) ; 27,0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) ; 35,4 ($\text{C}^4(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 36,3 (PhSC^5H_2) ; 38,5 ($\text{C}^2(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 61,2 (OCH_3) ; 65,4 ($\text{C}^1\text{H}_2\text{OSi}$) ; 87,0 ($\text{C}^3\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 125,6 ($=\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 127,6 (4 x $=\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 128,8 (2 x $=\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 129,0 (2 x $=\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 129,6 (2 x $=\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 133,9 (2 x C^{IV} : $\text{SiC}=\text{}$) ; 135,7 (4 x $=\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 137,4 (C^{IV} : $\text{SC}=\text{}$).

(2R, 3R, 4R)-2,4-Diméthyl-3-méthoxy-5-phénylsulfanyl-pentan-1-ol **3b**



$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{S}$
MM : 254,39 g/mol
Huile incolore
Rf = 0,38 (Éther)
 $[\alpha]_{\text{D}} = -33,6$ (c = 3,4 ; DCM)

Dans un bicol équipé d'une tête à hydrogéner reliée à une rampe d'argon et d'un septum, on introduit du TBAF·3H₂O (9,0 g ; 28,5 mmol ; 2 éq.) et du THF anhydre (28 ml). On refroidit à 0°C et ajoute au mélange une solution de **3e** (7,02 g ; 14,25 mmol ; 1 éq.) dans du THF anhydre (18 ml). On poursuit l'agitation à température ambiante 16 heures. On dilue le mélange réactionnel par du DCM (250 mL) et on verse dans de la saumure saturée glacée (350 ml). La phase aqueuse est extraite au DCM (3 x 150 ml) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (2 x 200 ml), puis séchées sur Na_2SO_4 . On évapore les solvants sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur silice 60 Merck (éluant : gradient d'éther dans l'éther de pétrole) pour fournir l'alcool **3b** (3,61 g ; 14,2 mmol ; Rdt quantitatif) sous la forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (300 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

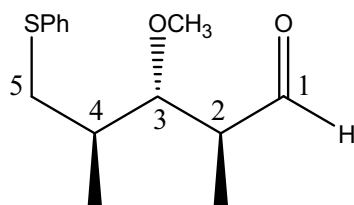
0,97 (d, 3H, $\text{C}^2\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 7,0$ Hz) ; 1,12 (d, 3H, $\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 7,0$ Hz) ; 1,84-1,96 (m, 1H, $\text{C}^2(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 1,98-2,11 ($\text{C}^4(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 2,43 (sl, 1H, $\text{C}^1\text{H}_2(\text{OH})$) ; 2,77 (dd, 1H, $\text{PhSC}^5\text{H}(\text{H})$, $J = 9,0$ Hz, $J_{\text{gem}} = 12,6$ Hz) ; 3,06-3,10 (m, 1H, $\text{C}^3(\text{H})(\text{OCH}_3)$) ; 3,22 (dd, 1H, $\text{PhSC}^5\text{H}(\text{H})$, $J = 3,8$ Hz, $J_{\text{gem}} = 12,6$ Hz) ; 3,50 (s, 3H, $\text{C}^3\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 3,6 (dd, 1H, $\text{C}^1\text{H}(\text{H})(\text{OH})$,

$J = 5,5 \text{ Hz}$, $J_{\text{gem}} = 11,0 \text{ Hz}$; 3,69 (dd, 1H, $\text{C}^1\text{H}(\text{H})(\text{OH})$, $J = 3,8 \text{ Hz}$, $J_{\text{gem}} = 11,0 \text{ Hz}$) ; 7,14-7,37 (m, 5H, *SPh*: 5 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$)

RMN ^{13}C (75 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

15,4 ($\text{C}^2\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 17,0 ($\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 36,1 ($\text{C}^4(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 36,6 (PhSC^5H_2) ; 37,1 ($\text{C}^2(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 61,5 (OCH_3) ; 65,9 ($\text{C}^1\text{H}_2\text{OH}$) ; 90,7 ($\text{C}^3\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 125,8 (= $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 128,9 (2 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 129,1 (2 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 137,0 (C^{IV} : $\text{SC}=\text{}$)

(2*S*, 3*R*, 4*R*)-2,4-Diméthyl-3-méthoxy-5-phénylsulfanyl-pentanal **3a**



$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{S}$

MM : 254,39 g/mol

Huile incolore

Rf = 0,38 (Éther)

$[\alpha]_{\text{D}} = -33,6$ ($c = 3,4$; DCM)

Dans un bicol équipé d'une tête à hydrogéner reliée à une rampe d'argon et d'un septum, on introduit sous argon (3 cycles vide/argon) du chlorure d'oxalyle (0,57 ml ; 6,38 mmol ; 1,5 éq.) fraîchement distillé sur CaH_2 et du DCM distillé sur P_2O_5 (9,5 ml).

On refroidit à -78°C et ajoute du DMSO (0,87 ml ; 10,2 mmol ; 2,4 éq.) en solution dans du DCM distillé sur P_2O_5 (3,5 ml). Après 30 min d'agitation à cette température on ajoute l'alcool **3b** (1,08 g ; 3 mmol ; 1 éq.) en solution dans du chlorure de méthylène distillé sur P_2O_5 (4,5 ml). On poursuit l'agitation 30 min et ajoute de la diisopropyléthylamine (3,58 ml ; 21,68 mmol ; 5,1 éq.). Après 30 min à -78°C , on enlève le bain et agite à 0°C pendant 30 min. On dilue avec de l'éther (50 ml) et verse dans un mélange de saumure glacée (100 ml) et d'éther (50 ml). On agite vigoureusement et la phase aqueuse est extraite à l'éther (4 x 50 ml). Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau (1 x 10 mL), puis à la saumure (3 x 10 ml). On sèche sur Na_2SO_4 , filtre sur papier et évapore les solvants sous pression réduite. On récupère l'aldéhyde **3a** sous forme d'une huile jaune très odorante.

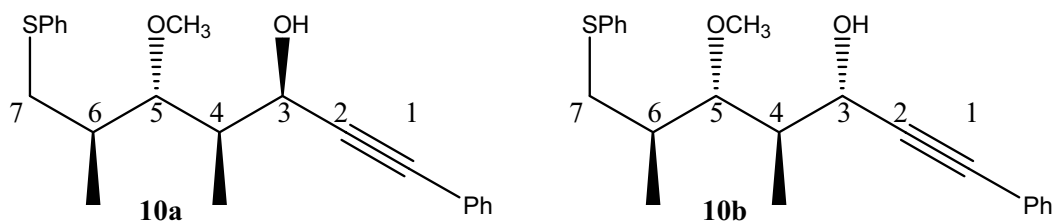
RMN ^1H (300 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

1,05 (d, 3H, $\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 6,8 \text{ Hz}$) ; 1,09 (d, 3H, $\text{C}^2\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 7,1 \text{ Hz}$) ; 1,99-2,12 (m, 1H, $\text{C}^4(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 2,62-2,70 (m, 1H, $\text{C}^4(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 2,83 (dd, 1H, $\text{PhSC}^5\text{H}(\text{H})$, $J = 8,5 \text{ Hz}$, $J_{\text{gem}} = 12,8 \text{ Hz}$) ; 3,21 (dd, 1H, $\text{PhSC}^5\text{H}(\text{H})$, $J = 4,0 \text{ Hz}$, $J_{\text{gem}} = 12,8 \text{ Hz}$) ; 3,36-3,41 (m, 4H, $\text{C}^3\text{H}(\text{OCH}_3)$ et $\text{C}^3(\text{H})(\text{OCH}_3)$) dont à (s, 3H, OCH_3) ; 7,15-7,37 (m, 5H, *SPh*: 5 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 9,74 (d, 1H, ($\text{H})\text{C}^1=\text{O}$, $J = 2,3$)

RMN ^{13}C (75 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

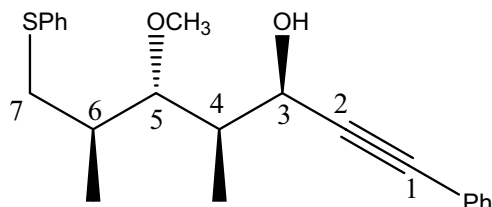
11,0 ($\text{C}^2\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 16,3 ($\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 35,8 ($\text{C}^4(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 36,9 (PhSC^5H_2) ; 48,4 ($\text{C}^2(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 60,0 (OCH_3) ; 85,9 ($\text{C}^3\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 126,0 (= $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 128,9 (2 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 129,1 (2 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 136,9 (C^{IV} : $\text{SC}=\text{}$) ; 204,0 ($\text{O}=\text{C}^1(\text{H})$).

(3R, 4R, 5R, 6R)-5-Méthoxy-4,6-diméthyl-1-phényl-7-phénylthio-hept-1-yn-3-ol 10a et
(3S, 4R, 5R, 6R)-5-méthoxy-4,6-diméthyl-1-phényl-7-phénylthio-hept-1-yn-3-ol 10b



Dans un bicol équipé d'une tête à hydrogéner reliée à une rampe d'argon et d'un septum, on introduit sous argon (3 cycles vide/argon) du phénylacétylène (5,5 ml ; 49,95 mmol ; 1,5 éq.) et de l'éther anhydre (71 ml). On refroidit la solution à -78 °C et on ajoute lentement une solution de *n*BuLi 1,5 M dans l'hexane (27,1 ml ; 43,29 mmol ; 1,3 éq.). On poursuit l'agitation 90 min à -78 °C puis on ajoute de l'aldéhyde **3a** (8,4 g ; 33,3 mmol ; 1 éq.) en solution dans de l'éther anhydre (67 mL). Après 2 heures à cette température, on ajoute une solution aqueuse glacée d'HCl 2N (26 ml) et on laisse revenir à température ambiante. La phase aqueuse est extraite à l'éther (4 x 150 ml) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (4 x 50 ml), puis séchées sur K₂CO₃. Le résidu d'évaporation des solvants (11,13 g ; 31,4 mmol ; Rdt 94%) est chromatographie sur colonne de silice 60 Merck (éluant : gradient d'éther dans l'éther de pétrole) pour donner successivement : i) l'alcool **10a** (4,68 g ; Rdt 42%) ; ii) l'alcool **10b** (6,45 g ; Rdt 58%).

(3R, 4R, 5R, 6R)-5-Méthoxy-4,6-diméthyl-1-phényl-7-phénylthio-hept-1-yn-3-ol 10a



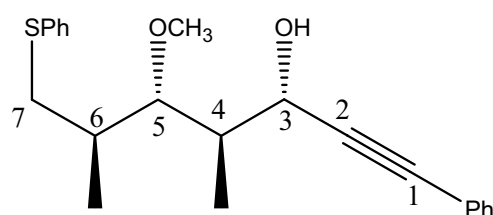
C₂₂H₂₆O₂S
 MM : 354,51 g/mol
 Huile épaisse incolore
 R_f = 0,46 (2 x Éther de pétrole / Ether : 7/3)
 [α]_D = -20,6 (c = 1,23 ; DCM)

RMN ¹H (300 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

1,01 (d, 3H, C⁴H(CH₃), J = 7,0 Hz) ; 1,22 (d, 3H, C⁶H(CH₃), J = 7,0 Hz) ; 1,99-2,09 (m, 1H, C⁶(H)(CH₃)) ; 2,11-2,22 (m, 1H, C⁴(H)(CH₃) et) ; 2,80 (dd, 1H, PhSC⁷H(H), J = 9,4 Hz, J_{gem} = 12,8 Hz) ; 3,20 (dd, 1H, PhSC⁷H(H), J = 4,0 Hz, J_{gem} = 12,9 Hz) ; 3,45 (dd, 1H, C⁵(H)(OCH₃), J = 3,2 Hz, J_{gem} = 8,5 Hz) ; 3,58 (s, 3H, C⁵H(OCH₃)) ; 4,00 (sl, 1H, (OH)) ; 4,71 (d, 1H, C³(H)-OH, J = 2,3 Hz) ; 7,16-7,48 (m, 10H, 2 x 5 =C(H)ar).

RMN ¹³C (75 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

13,8 (C⁴H(CH₃)) ; 17,6 (C⁶H(CH₃)) ; 35,5 (C⁶(H)(CH₃)) ; 36,8 (PhSC⁷H₂) ; 41,0 (C⁴(H)(CH₃)) ; 61,2 (OCH₃) ; 66,3 (C³H(OH)) ; 85,6 (C^{IV}: C¹ triple liaison) ; 89,1 (C⁵H(OCH₃)) ; 89,3 (C^{IV}: C² triple liaison) ; 122,9 (C^{IV} du Ph) ; 126,0 (1 x =C(H)ar) ; 128,3 (2 x =C(H)ar) ; 128,6 (1 x =C(H)ar) ; 129,1 (2 x =C(H)ar) ; 129,4 (2 x =C(H)ar) ; 131,7 (2 x =C(H)ar) ; 136,8 (C^{IV}: SC=).

(3*S*, 4*R*, 5*R*, 6*R*)-5-Méthoxy-4,6-diméthyl-1-phényl-7-phénylthio-hept-1-yn-3-ol 10b

C₂₂H₂₆O₂S
 MM : 354,51 g/mol
 Huile épaisse incolore
 R_f = 0,26 (2 x Éther de pétrole / Ether : 7/3)
 [α]_D = -37,13 (c = 1,22 ; DCM)

RMN ¹H (300 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

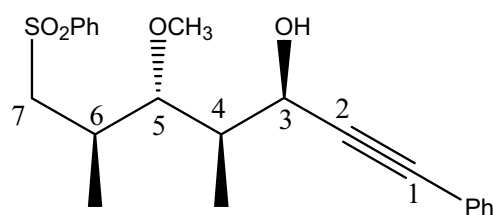
1,00 (d, 3H, C⁴H(CH₃), J = 6,8 Hz) ; 1,21 (d, 3H, C⁶H(CH₃), J = 6,8 Hz) ; 2,04-2,20 (m, 2H, C⁴(H)(CH₃) et C⁶(H)(CH₃)) ; 2,42 (sl, 1H, (OH)) ; 2,77 (d, 1H, PhSC⁷H(H)) ; 3,12-3,21 (m, 2H, PhSC⁷H(H), et C⁵(H)(OCH₃)) ; 3,52 (s, 3H, C⁵H(OCH₃)) ; 4,88 (d, 1H, C³(H)-OH, J = 5,3 Hz) ; 7,14-7,45 (m, 10H, 2 x 5 =C(H)ar).

RMN ¹³C (75 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

12,8 (C⁴H(CH₃)) ; 17,5 (C⁶H(CH₃)) ; 35,6 (C⁶(H)(CH₃)) ; 35,9 (PhSC⁷H₂) ; 42,1 (C⁴(H)(CH₃)) ; 61,6 (OCH₃) ; 65,2 (C³H(OH)) ; 86,4 (C^{IV}: C¹ triple liaison) ; 88,3 (C^{IV}: C² triple liaison) ; 88,9 (C⁵H(OCH₃)) ; 122,7 (C^{IV} du Ph) ; 126,0 (1 x =C(H)ar) ; 128,3 (2 x =C(H)ar) ; 128,4 (1 x =C(H)ar) ; 128,9 (2 x =C(H)ar) ; 129,5 (2 x =C(H)ar) ; 131,7 (2 x =C(H)ar) ; 136,9 (C^{IV}: SC=).

Isomérisation de l'alcool 10b en alcool 10a

Dans un bicol équipé d'une tête à hydrogéner reliée à une rampe d'argon et d'une ampoule à addition isobare équipée d'un septum, on introduit sous flux d'argon du benzène fraîchement distillé sur sodium-benzophénone (13 ml), le sulfure-alcool le plus polaire 10b (1,04 g ; 2,94 mmol ; 1 éq.) et du PPh₃ (2,11 g ; 8,05 mmol ; 2,74 éq.) recristallisé dans l'éther de pétrole. On refroidit le mélange à 10 °C. Dans l'ampoule, on introduit du benzène (21 ml), de l'acide benzoïque recristallisé dans de l'éther de pétrole (0,90 g ; 7,40 mmol ; 2,52 éq.), et du DEAD (1,14 ml ; 6,23 mmol ; 2,12 éq.). Ce mélange est ajouté au goutte-à-goutte à 10 °C. On poursuit l'agitation 16 heures à température ambiante puis on évapore les solvants sous pression réduite, sans chauffer. Une solution de potasse méthanolique 1M (26,2 ml) est ajoutée au résidu à 0 °C et on agite 1h30 à température ambiante. On verse dans de la saumure saturée glacée (100 ml). On extrait à l'éther (3 x 100 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure (3 x 20 ml) et séchées sur Na₂SO₄. On filtre sur papier et évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu (5,4 g, huile jaune) est purifié par chromatographie sur colonne de silice 60 Merck (gradient d'éther dans l'éther de pétrole) pour donner l'alcool 10a (0,73 g ; 2,06 mmol ; Rdt 70%) sous forme d'une huile épaisse incolore.

(3*R*, 4*R*, 5*R*, 6*R*)-5-Méthoxy-4,6-diméthyl-1-phényl-7-phénylsulfonyl-hept-1-yn-3-ol 7

C₂₂H₂₆O₄S
 MM : 386,51 g/mol
 Huile incolore
 R_f = 0,27 (Éther de pétrole/AcOEt: 7/3)
 [α]_D = +9,47 (c = 1,1 ; DCM)

Dans un bicol, équipé d'une tête à hydrogéner reliée à une rampe d'argon et d'un septum, on introduit le sulfure **10a** (4,68 g ; 13,2 mmol ; 1 éq.), de l'acétonitrile (264 ml) et du $\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,11 g ; 0,66 mmol ; 0,05 éq.). On prépare, à 0 °C, un mélange d'une solution aqueuse 0,2 M de NaHCO_3 (230 ml) et d'eau oxygénée à 30% (6,59 ml ; 66 mmol ; 5 éq.) que l'on ajoute ensuite lentement à la solution du sulfure **10a**. On agite vigoureusement à t. a.. Après quelques heures, on ajoute du NaCl (environ 30 g) et agite. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 150 ml). Les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (3 x 50 ml) puis séchées sur Na_2SO_4 . On filtre sur papier et évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice 60 Merck (éluant : gradient d'AcOEt dans l'éther de pétrole) pour donner la sulfone **7** (5,0 g ; 12,9 mmol ; Rdt 98%).

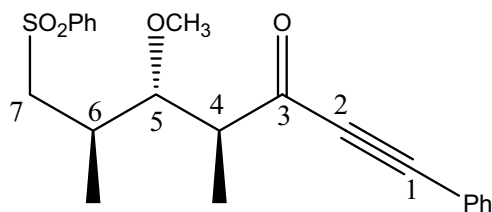
RMN ^1H (300 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

0,92 (d, 3H, $\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 7,0$ Hz) ; 1,34 (d, 3H, $\text{C}^6\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 7,0$ Hz) ; 1,83-1,95 (m, 1H, $\text{C}^4(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 2,37-2,47 (m, 1H, $\text{C}^6(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 2,97 (dd, 1H, $\text{PhSC}^7\text{H}(\text{H})$, $J = 9,2$ Hz, $J_{\text{gem}} = 14,5$ Hz) ; 3,25 (dd, 1H, $\text{PhSC}^7\text{H}(\text{H})$, $J = 2,1$ Hz, $J_{\text{gem}} = 14,5$ Hz) ; 3,37 (dd, 1H, $\text{C}^5(\text{H})(\text{OCH}_3)$, $J = 1,7$ Hz, $J_{\text{gem}} = 9,6$ Hz) ; 3,58 (s, 3H, $\text{C}^5\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 3,63 (d, 1H, (OH), $J = 8,6$ Hz) ; 4,59 (dd, 1H, $\text{C}^3(\text{H})\text{-OH}$, $J = 2,8$ Hz, $J_{\text{gem}} = 8,7$ Hz) ; 7,31-7,96 (m, 10H, 2 x 5 = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$).

RMN ^{13}C (75 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

13,7 ($\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 19,6 ($\text{C}^6\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 31,2 ($\text{C}^4(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 41,5 ($\text{C}^6(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 58,1 (PhSC^7H_2) ; 61,6 (OCH_3) ; 66,4 ($\text{C}^3\text{H}(\text{OH})$) ; 85,5 (C^{IV} : C^1 triple liaison) ; 88,8 (C^{IV} : C^2 triple liaison) ; 89,6 ($\text{C}^5\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 122,6 (C^{IV} du Ph) ; 127,9 (2 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 128,4 (2 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 128,5 (1 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 129,4 (2 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 131,6 (2 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 133,7 (1 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 139,9 (C^{IV} : $\text{SC}=\text{}$).

Lors de la chromatographie, on récupère dans les fractions de tête des traces (quelques milligrammes) d'un produit dont l'analyse RMN suggère la structure indiquée ci-après.



$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{S}$
MM : 385,50 g/mol
Huile incolore
Rf = 0,29 (Éther de pétrole/AcOEt: 7/3)

RMN ^1H (300 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

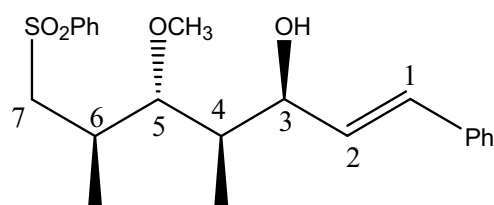
1,13 (d, 3H, $\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 7,0$ Hz) ; 1,26 (d, 3H, $\text{C}^6\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 7,0$ Hz) ; 2,35-2,47 (m, 1H, $\text{C}^6(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 2,79-2,88 (m, 1H, $\text{C}^4(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 2,98 (dd, 1H, $\text{PhSC}^7\text{H}(\text{H})$, $J = 9,3$ Hz, $J_{\text{gem}} = 14,4$ Hz) ; 3,31 (dd, 1H, $\text{PhSC}^7\text{H}(\text{H})$, $J = 2,2$ Hz, $J_{\text{gem}} = 14,4$ Hz) ; 3,40 (s, 3H, $\text{C}^5\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 3,54 (dd, 1H, $\text{C}^5(\text{H})(\text{OCH}_3)$, $J = 3,6$ Hz, $J_{\text{gem}} = 8,1$ Hz) ; 7,37-7,96 (m, 10H, 2 x 5 = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$).

RMN ^{13}C (75 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

12,7 ($\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 18,8 ($\text{C}^6\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 30,8 ($\text{C}^6(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 51,4 ($\text{C}^4(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 58,0 (PhSC^7H_2) ; 60,7 (OCH_3) ; 66,4 ($\text{C}^3\text{H}(\text{OH})$) ; 86,4 ($\text{C}^5\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 87,3 (C^{IV} : C^2 triple liaison) ; 92,4 (C^{IV} : C^1 triple liaison) ; 119,8 (C^{IV} du Ph) ; 127,9 (2 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 128,7 (2 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ;

129,3 (2 x =C(H)ar) ; 130,9 (1 x =C(H)ar) ; 133,1 (2 x =C(H)ar) ; 133,7 (1 x =C(H)ar) ; 140,1 (C^{IV}: SC=) ; 189,3 (O=C³(H)).

(3*S*, 4*R*, 5*R*, 6*R*, *E*)-5-Méthoxy-4,6-diméthyl-1-phényl-7-phénylsulfonyl-hept-1-èn-3-ol **4b**



C₂₂H₂₈O₄S
 MM : 388,52 g/mol
 Huile légèrement colorée
 Rf= 0,39 (Éther de pétrole/AcOEt: 1/1)

Dans un ballon relié à une rampe d'argon et d'un septum, on introduit sous argon (3 cycles vide/argon) une solution de Red-Al à 70% dans le toluène (3,39 ml ; 12,14 mmol ; 1,6 équ.) et de l'éther anhydre (30 ml). On refroidit à -30 °C et ajoute à l'aide d'une canule une solution d'alcool propargylique **7** (2,92 g ; 7,59 mmol ; 1 équ.) dans l'éther anhydre (19 ml). On agite à -20 °C pendant 5 heures, puis refroidit à -30 °C. On dilue avec de l'éther anhydre (200 ml) et verse dans une solution de tampon tartrique pH 2 (200 ml). La phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 150 ml) et les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse à 10% de NaHCO₃ (1 x 75 ml), puis à la saumure (2 x 75 ml). On sèche sur Na₂SO₄, filtre sur papier et évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu pèse 2,95 g.

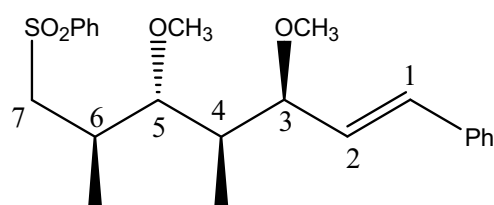
RMN ¹H (300 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

0,86 (d, 3H, C⁴H(CH₃), J = 7,1 Hz) ; 1,29 (d, 3H, C⁶H(CH₃), J = 6,9 Hz) ; 1,72-1,82 (m, 1H, C⁴(H)(CH₃)) ; 2,38-2,48 (m, 1H, C⁶(H)(CH₃)) ; 2,79 (d, 1H, (OH), J = 5,3 Hz) ; 2,98 (dd, 1H, PhSO₂C⁷H(H), J = 9,4 Hz, J_{gem} = 14,3 Hz) ; 3,15 (dd, 1H, C⁵(H)(OCH₃), J = 3,6 Hz, J_{gem} = 7,9 Hz) ; 3,27 (dd, 1H, PhSC⁷H(H), J = 2,3 Hz, J_{gem} = 14,3 Hz) ; 3,49 (s, 3H, C⁵H(OCH₃)) ; 4,50 (m, 1H, C³(H)(OCH₃)) ; 6,21 (dd, 1H, C²H=, J = 5,2 Hz, J_{gem} = 15,9 Hz) ; 6,62 (dd, 1H, C¹H=, J = 1,5 Hz, J_{gem} = 15,8 Hz) ; 7,40-7,96 (m, 10H, 2 x 5 =C(H)ar).

RMN ¹³C (75 MHz) dans CDCl₃: δ (ppm)

11,6 (C⁴H(CH₃)) ; 18,8 (C⁶H(CH₃)) ; 31,3 (C⁶(H)(CH₃)) ; 40,7 (C⁴(H)(CH₃)) ; 58,2 (PhSO₂C⁷H₂) ; 61,6 (C⁵(H)OCH₃) ; 72,6 (C³H(OH)) ; 89,0 (C⁵H(OCH₃)) ; 126,4 (2 x =C(H)ar) ; 127,5 (1 x =C(H)ar) ; 127,9 (2 x =C(H)ar) ; 128,6 (2 x =C(H)ar) ; 129,4 (2 x =C(H)ar) ; 130,2 (PhC¹H=) ; 130,7 (C²H=) ; 133,7 (1 x =C(H)ar) ; 136,8 (C^{IV} du Ph) ; 140,0 (SO₂C=).

((2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*, *E*)-3,5-Diméthoxy-2,4-diméthyl-7-phénylhept-6-ènysulfonyl)-benzène **4a**



C₂₃H₃₀O₄S
 MM : 402,55 g/mol
 Cristaux blancs
 F = 112°C (Ether)
 Rf= 0,31 (Éther de pétrole/Ether: 1/1)
 [α]_D = -1,8 (c = 1,06 ; DCM)

Dans un bicol équipé d'une tête à hydrogéner reliée à une rampe d'argon et d'un septum, on introduit sous argon (3 cycles vide/argon) du *t*-BuOK fraîchement sublimé (1,70

g ; 15,18 ; 2 éq.) et du THF anhydre (76 ml). On refroidit à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et ajoute lentement l'alcool **4b** (2,95 g ; 7,59 mmol ; 1 éq.) en solution dans du THF anhydre (76 ml). On poursuit l'agitation 45 min à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et ajoute de l'iodure de méthyle (0,85 ml ; 13,66 mmol ; 1,8 éq.). Après 15 min d'agitation à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, on retire le bain et agite 10 min à température ambiante. Le mélange réactionnel est versé dans du tampon phosphate pH 7 glacé (200 ml) et la phase aqueuse est extraite à l'éther (4 x 100 ml). Les phases organiques réunies sont lavées successivement avec un mélange 1:1 de tampon phosphate pH 7 et d'une solution saturée aqueuse de NaHSO_3 (2 x 50 ml), une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (1 x 50 ml), et de la saumure (3 x 50 ml). On sèche sur K_2CO_3 et évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu est purifié par filtration sur colonne de silice 60 Merck (éluant : gradient d'éther dans l'éther de pétrole). Par évaporation des solvants on obtient un solide blanc qui est recristallisé dans l'éther (dissolution à chaud puis refroidissement) pour donner des cristaux (2,75 g ; 6,83 mmol ; Rdt 90% pour les 2 étapes réduction-méthylation). Une analyse RX d'un monocristal (voir documents annexes) montre que ce composé a la structure **4a**.

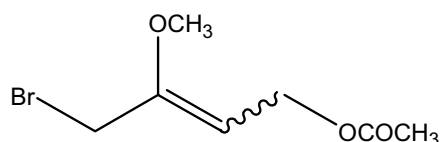
RMN ^1H (300 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

0,76 (d, 3H, $\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 7,0\text{ Hz}$) ; 1,32 (d, 3H, $\text{C}^6\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 7,0\text{ Hz}$) ; 1,43-1,54 (m, 1H, $\text{C}^4(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 2,35-2,45 (m, 1H, $\text{C}^6(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 2,96 (dd, 1H, $\text{PhSO}_2\text{C}^7\text{H}(\text{H})$, $J = 9,8\text{ Hz}$, $J_{\text{gem}} = 14,3\text{ Hz}$) ; 3,11-3,17 (m, 2H, $\text{C}^5(\text{H})(\text{OCH}_3)$ et $\text{PhSC}^7\text{H}(\text{H})$) ; 3,30 (s, 3H, $\text{C}^5\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 3,48 (s, 3H, $\text{C}^3\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 3,96-4,00 (m, 1H, $\text{C}^3\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 6,1 (dd, 1H, $\text{C}^2\text{H}=\text{}$, $J = 7,5\text{ Hz}$, $J_{\text{gem}} = 16,0\text{ Hz}$) ; 6,5 (d, 1H, $\text{C}^1\text{H}=\text{}$, $J = 16,0\text{ Hz}$) ; 7,23-7,93 (m, 10H, 2 x 5 = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$).

RMN ^{13}C (75 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

9,7 ($\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 19,4 ($\text{C}^6\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 30,6 ($\text{C}^6(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 42,0 ($\text{C}^4(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 56,4 ($\text{C}^5\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 57,7 ($\text{PhSO}_2\text{C}^7\text{H}_2$) ; 61,6 ($\text{C}^3\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 80,9 ($\text{C}^3\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 86,9 ($\text{C}^5\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 126,4 (2 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 127,7 (2 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 127,8 (1 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 128,6 (2 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 129,0 ($\text{C}^2\text{H}=\text{}$) ; 129,3 (2 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 132,3 ($\text{PhC}^1\text{H}=\text{}$) ; 133,5 (1 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 136,6 ($\text{C}^{1\text{V}}$ du Ph) ; 140,2 ($\text{SO}_2\text{C}=\text{}$).

(E, Z)-1-Acétoxy-4-bromo-3-méthyl-2-butènes E-11f et Z-11f



$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Br}$
 MM = 207,07 g/mol
 Eb: $47\text{-}48\text{ }^{\circ}\text{C}/0,15\text{ mbar}$
 Rf = 0,75 (Ether)

Dans un bicol équipé d'une tête à hydrogéner reliée à une rampe d'argon et d'un septum, on introduit de l'acide acétique glacial (600 ml) et de l'isoprène (95,2 g ; 1,4 mol ; 1,35 éq.). On refroidit le mélange avec un bain d'eau et ajoute par petites portions du NBS (185,12 g ; 1,04 mol). On agite 16 heures à température ambiante et verse dans de l'eau distillée glacée (500 ml). On agite vigoureusement et la phase aqueuse est extraite avec DCM (6 x 200 ml). Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau distillée (3 x 150 ml), puis avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (4 x 100 ml). On sèche sur K_2CO_3 . On filtre et évapore les solvants sous pression réduite (bain à $35\text{ }^{\circ}\text{C}$). On distille deux fois (colonne Vigreux de 15 cm) sous pression réduite en présence de quelques grains de K_2CO_3 pour obtenir un mélange des esters **E-11f** et **Z-11f** sous forme d'une huile légèrement colorée (50,3g ; 0,26mol ; Rdt 24 %) ; **E-11f**:**Z-11f** = 85 :15, par RMN ^1H .

Isomère E

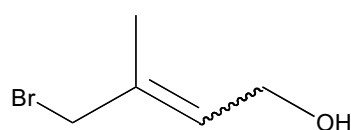
RMN ¹H (200 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

1,80 (s, 3H, CH₃-C=) ; 2,05 (s, 3H, -OC(O)CH₃) ; 3,94 (s, 2H ; Br-CH₂-) ; 4,60 (d, 2H, -CH₂-OAc ; J= 6,8 Hz) ; 5,71 (t, 1H, =C(H), 6,8 Hz).

Isomère Z

RMN ¹H (200 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

1,90 (s, 3H, CH₃-C=) ; 2,05 (s, 3H, -OC(O)CH₃) ; 4,00 (s, 2H ; Br-CH₂-) ; 4,60 (d, 2H, -CH₂-OAc ; J= 6,8 Hz) ; 5,54 (t, 1H, =C(H), 6,8 Hz).

(E, Z)-4-Bromo-3-méthyl-but-2-èn-1-ols E-11e et Z-11e

C₅H₉OBr
MM= 165,03 g/mol
Rf = 0,48 (Ether)

Dans un monocol, on introduit les bromoacétates précédents (10 g ; 48,5 mmol ; 1 éq.) puis du méthanol (80 ml). On refroidit à 0 °C et ajoute lentement un mélange de K₂CO₃ (6,7 g ; 48,5 mmol ; 1 éq.) et d'eau distillée (20 ml) préalablement refroidi à 0 °C. On agite vigoureusement 45 mn à 0 °C puis verse dans de la saumure saturée glacée (100 ml). La phase aqueuse est extraite avec DCM (4 x 40 ml). Les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (3x20 ml) puis séchées sur MgSO₄. Le résidu d'évaporation des solvants est purifié par filtration sur une colonne de silice (gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane). Par évaporation des solvants sous vide, on obtient une huile légèrement colorée et lacrymogène composée de E-11e et Z-11e (5,83g ; 35,5mmol ; Rdt 73 % ; E-11e:Z-11e = 85 :15, par RMN ¹H).

Isomère E

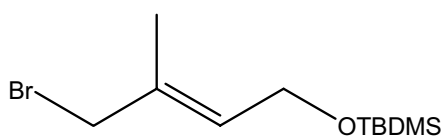
RMN ¹H (200 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

1,80 (s, 3H, CH₃-C=) ; 3,95 (s, 2H ; Br-CH₂-) ; 4,2 (d, 2H, -CH₂-OH ; J= 6,4 Hz) ; 5,8 (t, 1H, =C(H), 6,4 Hz).

Isomère Z

RMN ¹H (200 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

1,90 (s, 3H, CH₃-C=) ; 4,00 (s, 2H ; Br-CH₂-) ; 4,20 (d, 2H, -CH₂-OH ; J= 6,4 Hz) ; 5,73 (t, 1H, =C(H), 6,4 Hz).

(E)-(4-Bromo-3-méthyl-but-2-ényloxy)-tbutyl-diméthylsilane E-11d

C₁₁H₂₃OBrSi
MM = 279,29 g/mol
Eb: 65-70°C (0,2mbar)
Rf = 0,66 (DCM)

Dans un bicol équipé d'une tête à hydrogéner reliée à une rampe d'argon et d'un septum, on introduit le mélange de bromhydrines précédent (465 mg ; 2,83 mmol ; 1 éq.) puis du THF anhydre (40 ml). La solution est refroidie à 10-15 °C et on ajoute par petites portions du NaH à 60 % dans la paraffine (226,8 mg ; 5,66 mmol ; 2 éq.). On poursuit l'agitation 45 mn à 15 °C, puis refroidit à 0°C. On ajoute par petites portions du chlorure de *t*-butyldiméthylsilyle (427,3 mg ; 2,83 mmol ; 1éq.). On enlève le bain et poursuit l'agitation 2 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est versé dans une solution aqueuse saturée et glacée de NaHCO₃ (50 ml). La phase aqueuse est extraite à l'éther (3x20 ml). Les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (2x10 ml) puis sont séchées sur MgSO₄. On filtre sur papier et évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu est filtré sur une courte colonne de silice 60 Merck (éluant : hexane puis éther). Après évaporation des solvants, le résidu est distillé sous vide pour donner le bromure **E-11d** (473 mg ; 1,70 mmol ; Rdt 59%) sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (200 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

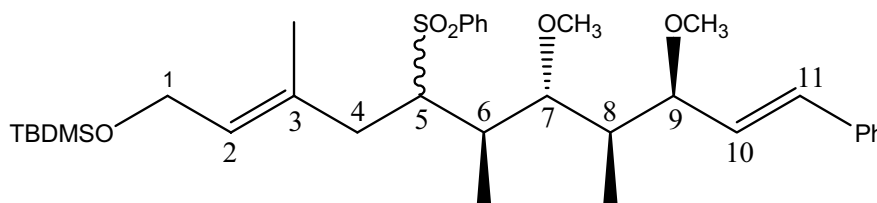
0,1 (s, 6H, Si(CH₃)₂) ; 0,9 (s, 9H, ((CH₃)₃CSi) ; 3,96 (s, 2H ; Br-CH₂-) ; 4,21 (d, 2H, -CH₂-OSi ; J= 6,0 Hz) ; 5,72 (t, 1H, =C(H), 6 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

-5,2 (Si(CH₃)₂) ; 15,0 ((CH₃)C=) ; 18,3 (C^{IV} : SiC(CH₃)₃) ; 25,9 ((CH₃)₃CSi) ; 40,6 (CH₂Br) ; 61,2 (CH₂OSi) ; 130,7 (-CH=) ; 132,7 (C^{IV} : (CH₃)C=).

Alkylation de la sulfone **4a** par le bromure **E-11d** :

Mélange, **5c**, du (**5R, 6R, 7R, 8S, 9R, 2E, 10E**) (5-Benzènesulfonyl-7,9-diméthoxy-3,6,8-triméthyl-11-phényl-undéca-2,10-diényloxy)-*t*butyl-diméthylsilane et du (**5S, 6R, 7R, 8S, 9R, 2E, 10E**) (5-Benzènesulfonyl-7,9-diméthoxy-3,6,8-triméthyl-11-phényl-undéca-2,10-diényloxy)-*t*butyl-diméthylsilane



C₃₄H₅₂O₅SSi

MM = 600,93 g/mol

Huile incolore

Rf = 0,64 (Hexane/AcOEt : 1/1)

Dans un bicol équipé d'une tête à hydrogéner reliée à une rampe d'argon et d'un septum, on introduit la sulfone **4a** (91mg ; 0,226mmol ; 1 éq.). On dégaze (3 cycles vide/argon) et introduit du THF anhydre (1 ml). La solution est refroidie à -78 °C et on ajoute lentement une solution 1,6 M dans l'hexane de *n*BuLi (0,18 ml ; 0,294 mmol ; 1,3 éq.). On poursuit l'agitation 1h à -78 °C et ajoute du HMPA (0,051 ml ; 0,294 mmol ; 1,3 éq.), puis, après quelques minutes, le bromure **E-11d** (94,4 mg ; 0,339mmol ; 1,5 éq.) dilué avec du THF (0,5 ml). On maintient 1 heure à -78 °C puis laisse revenir à température ambiante (2 heures). On dilue avec de l'éther (10 ml) et verse dans une solution saturée et glacée de NaHCO₃ (10 ml). La phase aqueuse est extraite à l'éther (3x20 ml). Les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (3x5 ml), puis séchées (Na₂SO₄). On filtre sur papier et évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice

60 Merck (gradient d'acétate d'éthyle dans l'hexane) pour donner la sulfone **5c** (80,7 mg ; 0,134 mmol ; Rdt 65 %) sous la forme d'un mélange de deux diastéréomères. On isole également la sulfone **4a** (8 mg ; 0,019mmol ; TT = 91%).

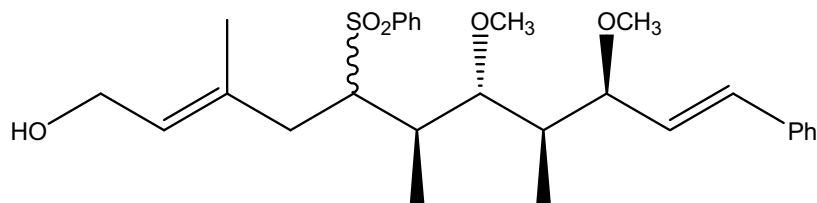
RMN ¹H (200 MHz) dans CDCl₃ : 2 diastéréomères δ (ppm)

0,01 et 0,03 (2s, 6H, -Si(CH₃)₂) ; 0,87 et 0,88 (2s, 9H, Si-C(CH₃)₃) ; 0,95 et 1,10 (2d, 3H, C⁸(H)(CH₃), J=7.0 Hz) ; 1,20-1,29 (m, 6H, C⁶(H)(CH₃) et (CH₃)CH=) ; 1,68-1,77 (m, 1H, C⁸H(CH₃)) ; 2,17-2,82 (m, 3H, C⁶H(CH₃) et -C⁴H₂) ; 3,19 (dd ; 1H ; C⁵H(SO₂Ph) ; J = 4,0 Hz, J_{gem} = 8,1 Hz) ; 3,28 et 3,29 (2s, 3H, C⁹(H)OCH₃) ; 3,42 et 3,55 (2s, 3H, C⁷(H)OCH₃) ; 3,67-4,05 (m, 4H, C¹H₂OSi, C⁷H(OCH₃) et C⁹H(OCH₃)) ; 5,27-5,23 (m, 1H, C²H=) ; 6,11 et 6,15 (2dd ; 1H ; C¹⁰H=, J = 7,5 Hz, J_{gem}=15,9 Hz) ; 6,53 et 6,56 (2d ; 1H ; C¹¹H= ; 15,9Hz) ; 7,23-7,89 (m, 10H, 2x 5=C(H)ar).

RMN ¹³C (50 MHz) dans CDCl₃ : 2 diastéréomères δ (ppm)

-5,2 (Si(CH₃)₂) ; 10,3 et 11,8 (C⁸H(CH₃)) ; 12,8 et 14,1 (C⁶H(CH₃)) ; 15,1 ((CH₃)C³=) ; 18,3 (Si-C(CH₃)₃) ; 25,9 (SiC(CH₃)₃) ; 32,6 (C⁶H(CH₃)) ; 35,1 (C⁴H₂) ; 37,2 (C⁶H(CH₃)) ; 37,9 (C⁴H₂) ; 41,2 et 42,0 (C⁸H(CH₃)) ; 56,2 et 56,3 (C⁹(H)OCH₃) ; 59,4 (C⁵HSO₂Ph) ; 59,8 et 59,9 (-C¹H₂OSi-) ; 60,9 (C⁷H(OCH₃)) ; 81,5 et 83,3 (C⁶H(OCH₃)) ; 84,3 et 87,0 (C⁷H(OCH₃)) ; 126,4 et 126,5 (=C(H)ar) ; 127,5 et 127,7 (PhC¹¹H=) ; 127,9 et 128,2 (=C(H)ar) ; 128,5 et 128,6 (=C(H) ar) ; 128,65 et 128,8 (C²H=) ; 128,9 et 129,0 (C¹⁰H=) ; 129,2 et 129,6 (=C(H) ar) ; 131,6 (C^{IV} (CH₃)C³=) ; 132,3 et 132,4 (=C(H)ar) ; 132,6 (C^{IV} (CH₃)C³=) ; 133,1 et 133,2 (=C(H)ar) ; 136,6 et 136,8 (C^{IV} du Phényle) ; 140,3 et 140,5 (C^{IV} : SO₂C=).

Hydrolyse de **5c** en alcool **5d**



C₂₈H₃₈O₅S

MM = 486,66 g/mol

Huile incolore

Rf = 0,22 (Hexane/AcOEt: 1/1)

Dans un bicol équipé d'une tête à hydrogéner reliée à une rampe d'argon et d'un septum, on introduit le dérivé silylé **5c** (80,7 mg ; 0,135 mmol ; 1éq.) et du THF (0,4 ml). On refroidit à 0 °C et ajoute du TBAF, 3H₂O (0,148 mmol ; 1,1 éq.). On agite 2 heures à 0 °C, retire le bain, et agite 1 heure à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué avec de l'éther (10 ml) et l'on verse dans de la saumure saturée et glacée (10 ml). La phase aqueuse est extraite à l'éther (3x10 ml). Les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (2x5 ml), puis séchées sur Na₂SO₄. On filtre sur papier et évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice 60 Merck (gradient d'éther dans l'hexane) pour donner l'alcool **5d** (2 diastéréomères) sous forme d'une huile incolore (62,4 mg ; 0,128 mmol ; Rdt 95%).

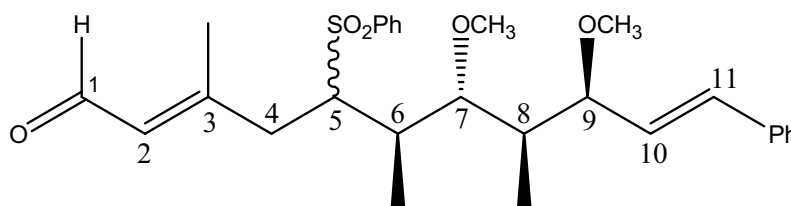
RMN ¹H (200 MHz) dans CDCl₃ : 2 diastéréomères δ ppm

0,88 et 1,19 (2d, 3H, C⁸(H)(CH₃), J=7.0 Hz) ; 1,27-1,41 (m, 6H, C⁶(H)(CH₃) et (CH₃)CH=) ; 1,55-1,78 (m, 1H, C⁶H(CH₃)) ; 2,03-2,83 (m, 3H, C⁶H(CH₃) et -C⁴H₂) ; 3,16 (dd ; 1H ; C⁵H(SO₂Ph) ; J = 3,5 Hz, J_{gem} = 7,5 Hz) ; 3,25 et 3,26 (2s, 3H, C⁹(H)OCH₃) ; 3,39 et 3,55 (2s, 3H, C⁷(H)OCH₃) ; 3,65-3,9 (m, 4H, C¹H₂Osi, C⁷H(OCH₃) et C⁹H(OCH₃) ; 5,30-5,39 (m, 1H, C²H=) ; 6,11 (dd ; 1H ; C¹⁰H=, J = 7,8 Hz, J_{gem}=15,9 Hz) ; 6,50 et 6,53 (2d ; 1H ; C¹¹H= ; 15,9Hz) ; 7,21-7,87 (m, 10H, 2x 5 =C(H)ar).

RMN ¹³C (50 MHz) dans CDCl₃ : 2 diastéréomères δ (ppm)

10,1 et 11,8 (C⁸H(CH₃)) ; 13,3 et 14,0 (C⁶H(CH₃)) ; 15,1 et 15,2 ((CH₃)C³=) ; 32,6 (C⁶H(CH₃)) ; 34,8 (C⁴H₂) ; 37,2 (C⁶H(CH₃)) ; 37,9 (C⁴H₂) ; 40,8 et 41,9 (C⁸H(CH₃)) ; 56,2 et 56,4 (C⁹(H)OCH₃) ; 58,8 et 58,9 (-C¹H₂OH) ; 59,7 et 60,4 (C⁵H(SO₂Ph)) ; 60,8 et 60,9 (C⁷H(OCH₃)) ; 81,5 et 83,6 (C⁹H(OCH₃)) ; 84,8 et 86,8 (C⁷H(OCH₃)) ; 126,3 et 126,4 (=C(H)ar) ; 126,5 et 127,5 (PhC¹¹H=) ; 127,7 et 127,9 (=C(H)ar) ; 128,1 et 128,5 (=C(H)ar) ; 128,6 et 128,7 (C²H=) ; 128,9 et 129,0 (C¹⁰H=) ; 129,1 et 129,4 (=C(H)ar) ; 132,2 et 132,5 (=C(H)ar) ; 133,2 (=C(H)ar) ; 134,0 et 135,3 (C^{IV} (CH₃)C³=) ; 136,5 et 136,8 (C^{IV} du Phényle) ; 140,0 et 140,4 (C^{IV} : SO₂C=).

Oxydation par MnO₂ de l'alcool **5d** en aldéhyde **5e**



C₂₈H₃₆O₅S

MM = 484,65 g/mol

Huile légèrement colorée

Rf = 0,52 et Rf=0,47 (Hexane/AcOEt : 1/1)

Dans un bicol, équipé d'une tête à hydrogéner reliée à une rampe d'argon on introduit la sulfone-alcool **5d** (62,4 mg ; 0,128 mmol ; 1 éq.), de l'hexane (2,5 ml) et du DCM (0,5 ml). On refroidit le mélange à 0 °C et ajoute par petites portions du MnO₂ fraîchement préparé (223,4mg ; 2,57mmol ; 20 éq.). Après 2h d'agitation à 0 °C le mélange réactionnel est dilué à l'éther (5 ml). On filtre sur une courte colonne de Célite (éluant : éther). Par évaporation des solvants et séchage sous vide, on obtient l'aldéhyde **5e** (51,2 mg ; 0,105 mmol ; Rdt 82%) sous forme d'une huile légèrement colorée.

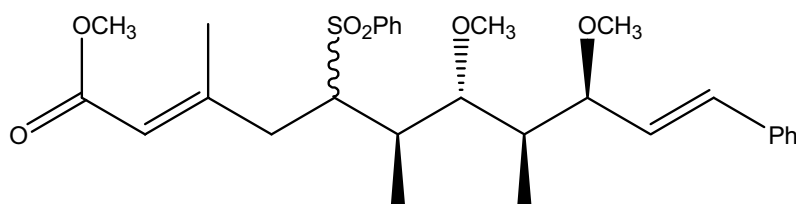
RMN ¹H (200 MHz) dans CDCl₃ : 2 diastéréomères δ (ppm)

0,77 et 1,12 (2d, 3H, C⁸(H)(CH₃), J=7 Hz) ; 1,14-1,33 (m, 3H, C⁶(H)(CH₃)) ; 1,47-1,67 (m, 1H, C⁶H(CH₃)) ; 1,74 et 1,96 (2s, 3H, (CH₃)C³=) ; 1,99-2,73 (m, 3H, C⁶H(CH₃) et -C⁴H₂) ; 3,02-3,31 (m ; 4H ; C⁵H(SO₂Ph et C⁹(H)OCH₃) dont à 3,23 et 3,26 (2s, 3H, C⁹(H)OCH₃) ; 3,41-4,03 (m, 5H ; C⁷H(OCH₃), C⁹H(OCH₃) et C⁷(H)OCH₃) dont à 3,42 et 3,58 (2s, 3H, C⁷(H)OCH₃) ; 5,77 (d, 1H, C²H=, J= 7,5 Hz) ; 6,07 et 6,10 (2dd ; 1H ; C¹⁰H=, J = 8,2 Hz, J_{gem}=15,8 Hz) ; 6,50 et 6,53 (2d ; 1H ; C¹¹H= ; 15,8Hz) ; 7,21-7,87 (m, 10H, 2x 5 =C(H)ar) ; 9,65 et 9,72 (2d, 1H, C¹H=O, J= 7,9 Hz).

RMN ^{13}C (50 MHz) dans CDCl_3 : 2 diastéréomères δ (ppm)

9,7 et 11,7 ($\text{C}^8\text{H}(\text{CH}_3)$); 14,0 et 14,3 ($\text{C}^6\text{H}(\text{CH}_3)$); 16,5 et 17,0 ($(\text{CH}_3)\text{C}^3=$); 32,4 ($\text{C}^6\text{H}(\text{CH}_3)$); 35,77 (C^4H_2); 38,3 ($\text{C}^6\text{H}(\text{CH}_3)$); 38,8 (C^4H_2); 40,7 et 42,1 ($\text{C}^8\text{H}(\text{CH}_3)$); 56,1 et 56,2 ($\text{C}^9(\text{H})\text{OCH}_3$); 59,9 ($\text{C}^5\text{HSO}_2\text{Ph}$); 61,33 et 61,4 ($\text{C}^7\text{H}(\text{OCH}_3)$); 81,0 et 83,5 ($\text{C}^9\text{H}(\text{OCH}_3)$); 85,0 et 87,5 ($\text{C}^7\text{H}(\text{OCH}_3)$); 126,4 ($\text{C}^2\text{H}=\text{}$); 127,6 et 127,7 ($\text{PhC}^{11}\text{H}=\text{}$); 128,1 ($=\text{C}(\text{H})\text{ar}$); 128,5 et 128,6 ($=\text{C}(\text{H})\text{ar}$); 128,9 ($\text{C}(\text{H})\text{ar}$); 129,1 et 129,2 ($\text{C}^{10}\text{H}=\text{}$); 129,7 ($=\text{C}(\text{H})\text{ar}$); 132,5 et 132,6 ($=\text{C}(\text{H})\text{ar}$); 133,6 et 133,8 ($=\text{C}(\text{H})\text{ar}$); 136,4 et 136,6 (C^{IV} du Phényle); 138,7 et 140,0 (C^{IV} : $\text{SO}_2\text{C}=\text{}$); 157,5 et 160,2 (C^{IV} (CH_3) $\text{C}^3=$); 190,4 et 190,5 ($\text{C}^1\text{H}=\text{O}$).

Conversion de **5e** en ester méthylique **5a** par la méthode de Corey (MeOH, KCN, MnO_2)



$\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{S}$

MM = 514,67 g/mol

Huile incolore, épaisse, partiellement solidifiée

Rf = 0,56 (Hexane/AcOEt : 1/1)

Dans un bicol, équipé d'une tête à hydrogéner reliée à une rampe d'argon et d'un septum, on introduit sous flux d'argon l'aldéhyde **5d** (51,2 mg ; 0,106 mmol ; 1 éq.) et du méthanol (1,3 ml). On refroidit à 0 °C et ajoute du NaCN (27,5 mg ; 0,56 mmol ; 5,3 éq.), puis du MnO_2 (193,3mg ; 2,22mmol ; 21 éq.). Après 5 min d'agitation à 0 °C, on retire le bain et poursuit l'agitation 1 heure à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué avec de l'éther (10 ml). On verse dans de la saumure saturée glacée (10 ml) et ajoute au mélange obtenu une spatule de Célite. On agite vigoureusement quelques minutes puis filtre sur une colonne de Célite (éluant : éther). La phase aqueuse est extraite à l'éther (3x10 ml) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (3x5 ml). On sèche rapidement sur MgSO_4 (30 min), filtre sur papier, et évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice 60 Merck (gradient d'AcOEt dans l'hexane) pour donner **5a** sous la forme d'une pâte incolore (37,3mg ; 0,073mmol ; Rdt 69 %).

RMN ^1H (200 MHz) dans CDCl_3 : 2 diastéréomères δ ppm

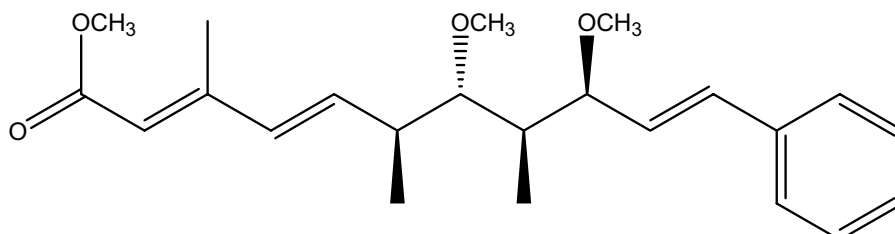
0,87 et 1,11 (2d, 3H, $\text{C}^8(\text{H})(\text{CH}_3)$, $J=7$ Hz); 1,24 et 1,30 (2d, 3H, $\text{C}^6(\text{H})(\text{CH}_3)$, $J=7$ Hz); 1,47-1,67 (m, 1H, $\text{C}^8\text{H}(\text{CH}_3)$); 1,82 et 1,85 (2d, 3H, $(\text{CH}_3)\text{C}^3=$, $J=1,1$ Hz); 2,03-3,03 (m, 3H, $\text{C}^6\text{H}(\text{CH}_3)$ et $-\text{C}^4\text{H}_2$); 3,19 (dd; 1H; $\text{C}^5\text{H}(\text{SO}_2\text{Ph})$; $J=3,2$ Hz, $J_{\text{gem}}=8,6$ Hz); 3,24 et 3,29 (2s, 3H, $\text{C}^9(\text{H})\text{OCH}_3$); 3,41-4,03 (m, 7H; $\text{C}^7\text{H}(\text{OCH}_3)$, $\text{C}^7(\text{H})\text{OCH}_3$ et $(\text{CH}_3\text{O})\text{C}=\text{O}$) dont à 3,42 et 3,58 (2s, 3H, $\text{C}^7(\text{H})\text{OCH}_3$) et à 3,61 et 3,62 (2s, 3H, $(\text{CH}_3\text{O})\text{C}=\text{O}$); 3,93-4,05 (m, 1H, $\text{C}^9\text{H}(\text{OCH}_3)$); 5,62 (d, 1H, $\text{C}^2\text{H}=\text{}$, $J=8,9$ Hz); 6,12 et 6,15 (2dd; 1H; $\text{C}^{10}\text{H}=\text{}$, $J=7,5$ Hz, $J_{\text{gem}}=15,9$ Hz); 6,50 et 6,56 (2d; 1H; $\text{C}^{11}\text{H}=\text{}$; 15,9Hz); 7,20-7,90 (m, 10H, 2x 5 $=\text{C}(\text{H})$).

RMN ^{13}C (50 MHz) dans CDCl_3 : 2 diastéréomères δ (ppm)

9,9 et 11,9 ($\text{C}^8\text{H}(\text{CH}_3)$); 13,2 et 14,3 ($\text{C}^6\text{H}(\text{CH}_3)$); 17,0 ($(\text{CH}_3)\text{C}^3=$); 32,4 ($\text{C}^6\text{H}(\text{CH}_3)$); 36,3 (C^4H_2); 37,9 ($\text{C}^6\text{H}(\text{CH}_3)$); 39,1 (C^4H_2); 41,0 et 42,1 ($\text{C}^8\text{H}(\text{CH}_3)$); 50,7 et 50,9 ($(\text{CH}_3\text{O})\text{C}=\text{O}$); 56,2 et 56,3 ($\text{C}^9(\text{H})\text{OCH}_3$); 59,7 et 60,0 ($\text{C}^5\text{HSO}_2\text{Ph}$); 61,1 et 61,2

(C⁷H(OCH₃)); 81,2 et 83,4 (C⁹H(OCH₃)); 84,8 et 87,2 (C⁷H(OCH₃)); 117,7 et 118,5 (C²H=); 126,4 et 126,5 (PhC¹¹H=); 127,5 et 127,7 (=C(H)ar); 128,2 (=C(H) ar); 128,5 et 128,6 (C(H)ar); 129,1 et 128,7 et 129,0 (C¹⁰H=); 129,2 et 129,5 (=C(H) ar); 132,2 et 132,5 (=C(H)ar); 133,4 et 133,5 (=C(H)ar); 136,5 et 136,7 (C^{IV} du Phényle); 139,3 et 140,1 (C^{IV}: SO₂C=); 154,2 et 155,9 (C^{IV} (CH₃)C³=); 161,4 et 166,4 ((CH₃O)C¹=O).

(2E, 4E, 6S, 7S, 8R, 9S, 10E)-7,9-Diméthoxy-3,6,8-triméthyl-11-phénylundéca-2,4,10-trièneate de méthyle 2e



C₂₃H₃₂O₄

MM = 372,50 g/mol

Huile incolore

Rf = 0,65 (Hexane/AcOEt: 1/1)

Rf = 0,38 (Hexane/ether: 7/3)

[α]_D = +57,2 (c=0,27; DCM)

Dans un tricol équipé d'une tête à hydrogéner reliée à une rampe d'argon, d'un septum et d'un tube coudé contenant du *t*BuOK fraîchement sublimé (14,6 mg ; 0,13 mmol ; 1,8 éq.), on introduit la sulfone **5a** (37,3 mg ; 0,73 mmol ; 1 éq.). On dégaze (3 cycles vide/argon) et ajoute du THF anhydre (1,3 ml). On refroidit la solution obtenue à -15 °C et ajoute le *t*BuOK. On laisse la température remonter à -5 °C (1h30 et dilue avec de l'éther (10 ml). On verse dans de la saumure saturée glacée (10 ml). La phase aqueuse est extraite à l'éther (3x10 ml) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (3x5 ml). On sèche 30 min sur MgSO₄, puis filtre sur papier. L'évaporation sous vide des solvants donne une huile qui est purifiée par chromatographie sur colonne de silice 60 Merck (gradient d'AcOEt dans l'hexane) pour donner, après évaporation des solvants et séchage sous vide, l'ester **2e** sous forme d'une huile incolore (18,1mg ; 0,049mmol ; Rdt 67%).

RMN ¹H (400 MHz) dans CDCl₃: δ ppm

0,84 (d, 3H, C⁸H(CH₃), J=7 Hz) ; 1,19 (d, 3H, C⁶H(CH₃), J=7 Hz) ; 1,49-1,59 (m, 1H, C⁸H(CH₃)) ; 2,26 (d, 3H, (CH₃)C³=, J= 1,0 Hz) ; 2,52-2,66 (m, 1H, C⁶H(CH₃)) ; 3,19 (dd, 1H, C⁷H(OCH₃), J = 2,0 Hz, J_{gem}=7 Hz) ; 3,31 (s, 3H, C⁹H(OCH₃)) ; 3,67 (s, 3H, C⁷H(OCH₃)) ; 4,07 (dt, 1H, C⁹H(OCH₃), J = 1,0 Hz, J_{gem}=6 Hz) ; 5,68 (sl, 1H, C²H=) ; 6,07 (d ; 1H ; C⁴H=, J = 16,1 Hz) ; 6,15 (dd ; 1H ; C⁵H=, J = 7,5 Hz, J_{gem}=16,1Hz) ; 6,16 (dd ; 1H ; C¹⁰H=, J = 8,5 Hz, J_{gem}=15,6Hz) ; 6,56 (d, 1H, C¹¹H=, J= 16,1Hz) ; 7,18-7,40 (m, 10H, 5 =C(H)ar).

RMN ¹³C (100 MHz) dans CDCl₃: δ (ppm)

9,7 ((CH₃)C³=) ; 14,0 (C⁸H(CH₃)) ; 18,7 (C⁶H(CH₃)) ; 40,1 (C⁶H(CH₃)) ; 42,7 (C⁸H(CH₃)) ; 50,9 ((CH₃O)C=O) ; 56,3 (C⁹H(OCH₃)) ; 61,5 (C⁷H(OCH₃)) ; 81,1 (C⁹H(OCH₃)) ; 86,4 (C⁷H(OCH₃)) ; 117,6 (C²H=) ; 126,4 (=C¹³(H)ar et =C¹⁷(H)ar) ; 127,4 (=C¹⁵(H)ar) ; 128,6 (=C¹⁴(H) ar et =C¹⁶(H)ar) ; 129,1 (C¹⁰H=) ; 132,0 (C¹¹H=) ; 133,9 (C⁴H=) ; 136,8 (C⁵H=) ; 136,3 (C^{IV} du Phényle C¹²=ar) ; 153,9 et (C^{IV} (CH₃)C³=) ; 167,6 ((CH₃O)C¹=O).

Références du chapitre II

- 1 a) N. Adjé, F. Vogeleisen, D. Uguen *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5893-5896. b) L. Domon, F. Vogeleisen, D. Uguen *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2773-2776. c) N. Adjé, L. Domon, F. Vogeleisen-Mutter, D. Uguen, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5495-5499. d) L. Domon, D. Uguen, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5501-5505.
- 2 a) M. Julia, D. Arnould, *Bull. Soc. Chim. Fr. (II)* **1973**, 743-746. b) M. Julia, D. Arnould, *Bull. Soc. Chim. Fr. (II)* **1973**, 746-750. c) D. Arnould, P. Chabardès, G. Farges, M. Julia, *Bull. Soc. Chim. Fr. (II)* **1985**, 130-131.
- 3 T. Harada, Y. Kagamihara, S. Tanaka, K. Sakamoto, A. Oku, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1637-1639.
- 4 J. A. Soderquist, *Org. Synth.* *70*, 169-175.
- 5 V. Gembus, Thèse ULP (Strasbourg, 2006).
- 6 a) R. Chênevert, G. Courchesne, *Tetrahedron Asym.* **1995**, *6*, 2093. b) N. Pelchat, D. Caron, R. Chênevert, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8484-8488.
- 7 A. Delaubel, rapport de stage du DEA COMS, ULP (Strasbourg, 2000).
- 8 S. Masamune, T. Sato, M. Kim, T. A. Willmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8279-8281.
- 9 D. Evans, R. P. Polniaszek, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5683-5686
- 10 D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806-1807.
- 11 G. Garlipova, D. Uguen, résultats non publiés. Un des exemples décrits par Carreira a été parfaitement reproduit, cependant.
- 12 J. A. Marshall, M. P. Bourbeau *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3197-3199.
- 13 P. Breuilles, D. Uguen, résultats non publiés.
- 14 L'ester méthylique correspondant donnent des mélanges encore plus complexes, probablement en raison de l'attaque du groupement carbonyle par l'anion lithié de **4a**.
- 15 M. Julia, J.- P. Ferezou, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 475-486. b) S. Kurosawa, K. Mori, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 955-962.
- 16 E. J. Corey, N. W. Gilman, B. E. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5616-5617. b) N. W. Gilman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 733-734. c) J. S. Foot, H. Kanno, G. M. P. Giblin, R. J. K. Taylor, *Synlett* **2002**, 1293-1295. d) J. S. Foot, H. Kanno, G. M. P. Giblin, R. J. K. Taylor, *Synthesis* **2003**, 1055-1064. e) R. J. K. Taylor, M. Reid, J. Foot, A. R. Steven, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 851-869.
- 17 J. T. Feutrill, M. J. Lilly, M. A. Rizzacasa, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 525-527.

Chapitre III

Synthèse asymétrique de la stigmatelline **1a**.

III-1 Introduction

La structure de la sulfone **4a**, et donc celle de la crocacine **2c** étant établies, il s'agit maintenant d'homologuer cette sulfone en l'acide **12a** utilisé par Enders pour accéder à la stigmatelline **1a** et de reproduire les étapes ultimes de sa synthèse (Schéma 1).

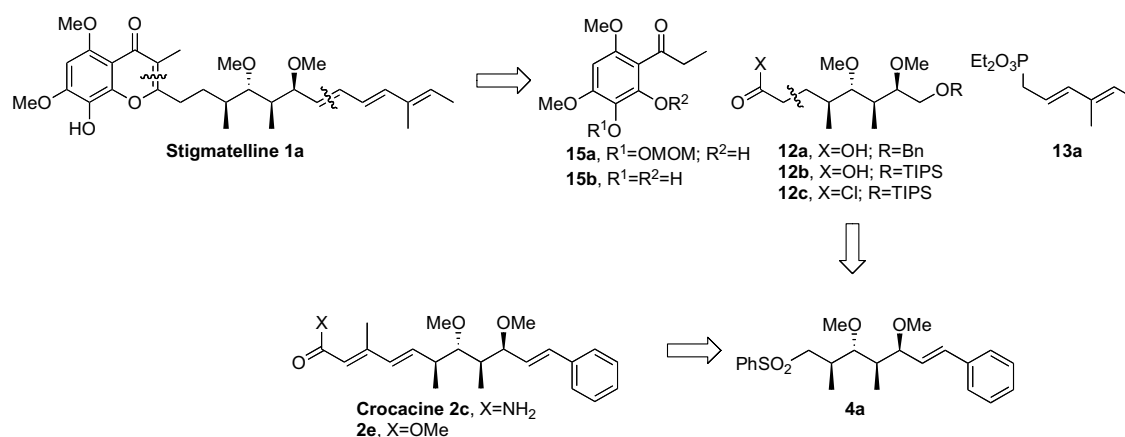


Schéma 1. Plan général de synthèse de la stigmatelline **1a** et de la crocacine **2c**.

Le clivage du résidu styryle de **4a**, de même la formation et la déprotection du motif chromone et son homologation en stigmatelline **1a** à l'aide du phosphonate **13a** ont posé quelques problèmes. Cependant, des solutions satisfaisantes ont été trouvées et nous décrivons dans ce chapitre comment la sulfone **4a** a été convertie en stigmatelline **1a**.

III-2 Clivage du résidu styryle de la sulfone **4a**

Dans les premières expériences, la sulfone **4a** a été ozonolysée pour donner, après traitement par NaBH₄, l'alcool **14a** (Schéma 2).

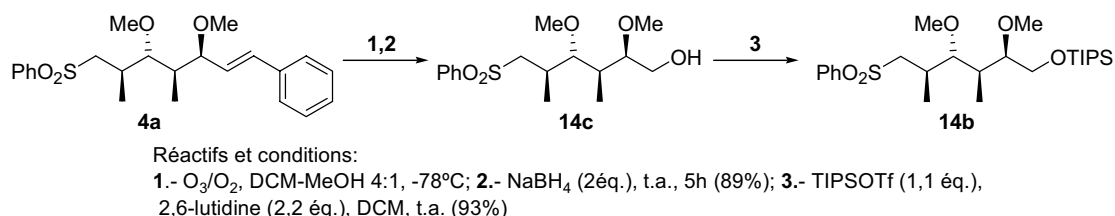


Schéma 2. Préparation, et protection, de la sulfone **14a**.

Plutôt que de benzyle cet alcool, nous avons préféré le convertir en dérivé *O*-TIPS **14b** pour la raison suivante. Après avoir estérifié le phénol **15a** par l'acide **12a** puis cyclisé

l'ester formé pour obtenir une chromone, Enders observe lors de l'hydrogénolyse (H_2 , Pd/C) du groupe *O*-benzyle de cette chromone une hydrogénation partielle de la partie hétérocyclique.¹ Il semblait donc plus judicieux d'utiliser un groupe protecteur qui soit détachable plus sélectivement tout en étant suffisamment résistant aux conditions, certaines fortement basiques, utilisées dans la suite de la synthèse. D'où le choix du groupement TIPS, ce qui n'excluait pas la possibilité de convertir un peu de produit en acide **12a** afin de comparer ses données analytiques, en particulier RMN et pouvoir rotatoire absolu, avec celles qu'indiquent Enders pour ce composé (vide infra).

Lors de la reproduction à plus grande échelle de l'ozonolyse de **4a**, en raison peut-être d'un mauvais fonctionnement du générateur utilisé, des variations importantes de rendement en alcool **14a** ont été notées; dans certains essais, des produits très polaires se sont formés. Diverses modifications des conditions, par exemple l'utilisation de pyridine ou d'acide acétique comme co-solvant, ont été essayées sans succès. Une *bis*-hydroxylation de **4a** suivi d'un clivage oxydant au métaperiodate de sodium a alors été envisagée (Schéma 3).

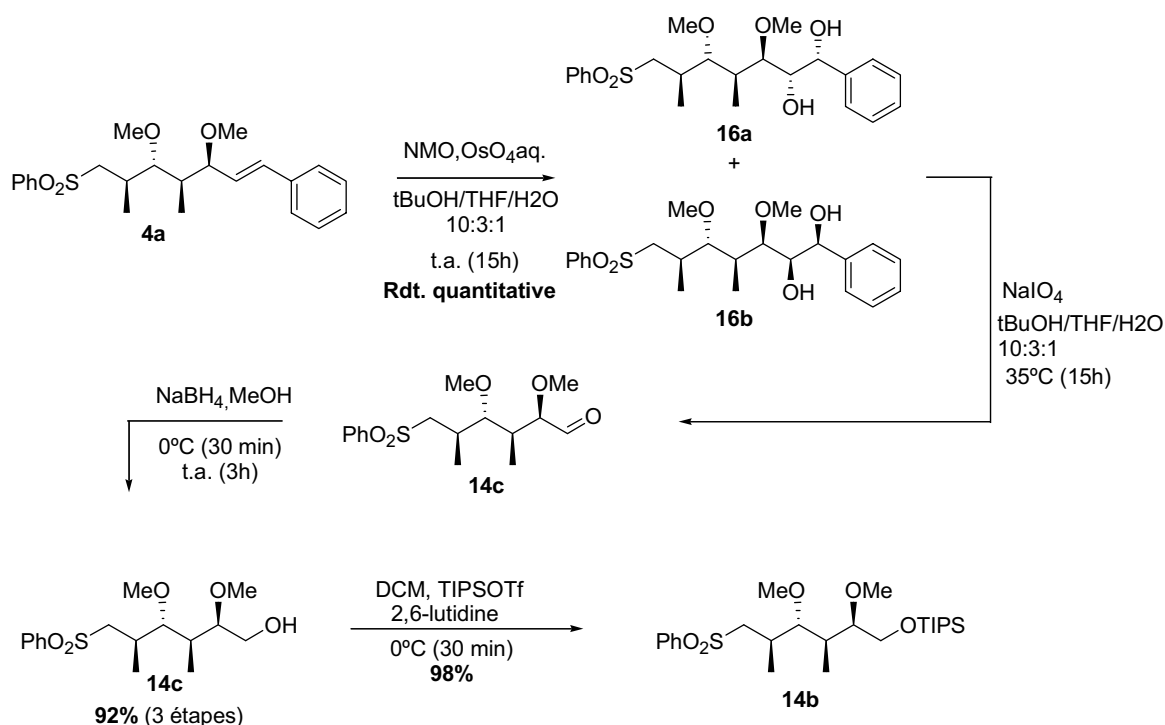


Schéma 3. Clivage du résidu styryle de **4a** par la séquence osmylation-clivage oxydant.

Le réactif « Upjohn » - *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine (NMO) et OsO_4 (cat.) - donne un très bon résultat lorsqu'un large volume du solvant ternaire *t*BuOH-THF- H_2O est utilisé.² Dans ces conditions, le rendement en diols **16a** et **16b** (**16a:16b** = 90:10) est quantitatif; le diol **16a** cristallise en grande partie dans le milieu et, après filtration, l'hydrolyse du filtrat fournit un mélange de **16a** et de **16b**. La mise au point des conditions de cette *bis*-hydroxylation a été assez laborieuse, cependant. Les remarques suivantes sont à faire:

- Il est nécessaire d'opérer en milieu très dilué; si l'on opère à concentration plus élevée dans l'espoir d'une totale précipitation des diols formés, le solide grisâtre obtenu est un mélange des diols précédents et d'une impureté vraisemblablement dérivée de l'acide osmique et que nous n'avons pas réussie à éliminer.

- Lorsqu'on utilise un mélange acétone-H₂O à la place du solvant ternaire précédent, le rendement chute à 56%; après filtration et hydrolyse du filtrat, on ne récupère rien.

- Si l'on utilise l'hydrate de NMO, il n'y a aucune précipitation et le rendement n'est que de 35%.

- Lorsque OsO₄, pur ou en solution dans le toluène, est utilisé en stoechiométrie, le rendement en diols **16** est très faible

- Les conditions de Sharpless (OsO₄ (cat.), Fe(CN)₆K₃) ne donnent aucun résultat.

- Avec KMnO₄, il se forme beaucoup de produits secondaires, dont une cétone-alcool et une dicétone (RMN) vraisemblablement formées par oxydation des diols **16**; avec NBu₄MnO₄ il n'y a aucune amélioration.³

L'attribution des structures **16a** et **16b** aux diols formés est faite en réagissant le diol majoritaire **16a** avec le méthoxypropène en présence de tosylate de pyridinium (PPTS); à noter que d'autres conditions - méthoxypropène ou 2,2-diméthoxypropane dans DMF catalysé par PPTS ou l'acide camphosulfonique - donnent de moins bons résultats (décomposition partielle des diols).

L'analyse RX de l'acétonide que donne le diol **16a** révèle sa structure *syn, anti, syn, anti, anti* **16c**. Le diol majoritaire est donc **16a**, et le minoritaire **16b**. Un traitement au métaperiodate de sodium de ces diols suivi d'une réduction au NaBH₄ de l'aldéhyde **14c** obtenu fournit, après élimination par chromatographie de l'alcool benzylique secondairement formé, l'alcool **14a**, lequel est réagi avec le triflate de *tris*-*i*-propylsilyle (TIPSOTf) pour donner **14b**.

Nos tentatives de clivage « one pot » de **4a** n'ont pas donné de bons résultats:

- Avec OsO₄ (cat.) et NaIO₄ dans un mélange THF-H₂O, le rendement en aldéhyde **14c** ne dépasse pas 45% et une épimérisation partielle (10%,) de cet aldéhyde est observée (RMN ¹H); l'utilisation de tampon pH 7 ou d'une solution de bicarbonate à la place d'eau ne modifie pas ce résultat.

- Avec Pb(OAc)₄, les résultats ne sont pas reproductibles: plusieurs essais n'ont rien donné, pour trois autres les rendements ont été de 89%, 79% et 42%. Diverses conditions de solvant et de température ont été essayées sans que nous ne réussissions à contrôler cette oxydation.

En conclusion, le réactif « Upjohn » - NMO, OsO₄ (cat.) - utilisé dans un large volume de solvant ternaire *t*BuOH-THF-H₂O permet d'obtenir quantitativement et de façon reproductible les diols **16a** et **16b**, lesquels sont alors efficacement convertis en sulfone **14a** en effectuant un traitement par NaIO₄, puis par NaBH₄. L'analyse RX de l'acétonide **16c** du diol **16a**, (Figure 1), confirme la structure *anti, anti, syn* de la sulfone **14a**.

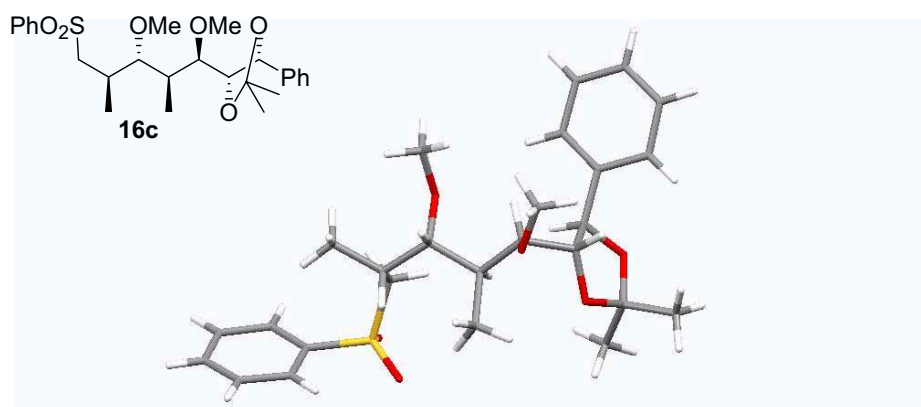


Figure 1. Représentation avec le logiciel « Mercury » de la structure RX de l'acétonide **16c**.

III-3 Synthèse de l'acide de Enders **12a** et de son analogue *O*-TIPS **12b**

Les conditions précédemment mises au point au laboratoire dans un cas proche sont utilisées pour homologuer la sulfone **14b** (Schéma 4).

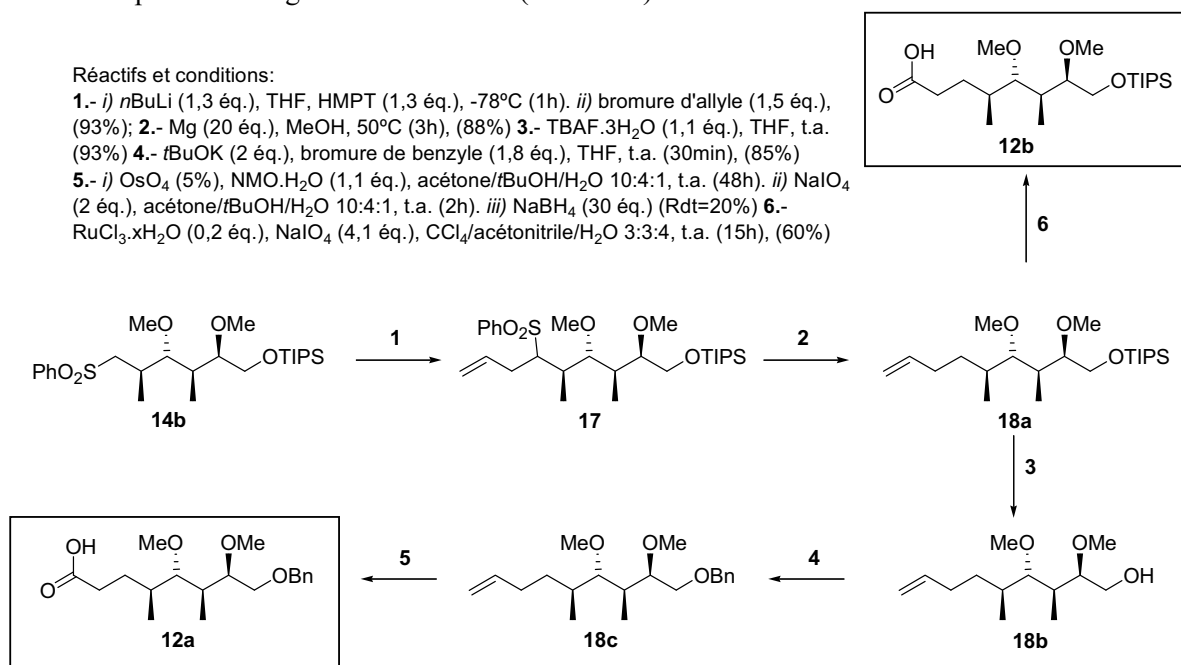


Schéma 4. Synthèse des acides **12a** et **12b** à partir de la sulfone **14b**.

L'allylation de **14b** est réalisée par anionisation avec *n*BuLi suivie d'un traitement par le bromure d'allyle en présence de HMPT. Aucune *bis*-allylation n'est observée et la sulfone **17** est isolée avec un excellent rendement (93%). Une réduction de **17** par le magnésium dans le méthanol donne **18a** (88%).

Pour obtenir l'acide **12a**, une hydrolyse du groupe *O*-TIPS de **18a** par traitement au TBAF est suivie d'un *O*-alkylation par le bromure de benzyle et *t*BuOK de l'alcool **18b** formé, ce qui donne **18c**; ces réactions ont été réalisées à l'échelle d'une cinquantaine de milligrammes.

Le réactif RuCl₃.NaIO₄ est réputé cliver en une étape une oléfine terminale en acide carboxylique; nous verrons plus loin que cela permet d'obtenir **12b**. Cependant, il n'est d'aucune utilité dans le cas présent: les éthers benzyliques sont oxydés en acide benzoïque dans ces conditions. En conséquence, une *bis*-hydroxylation de **18c** par le réactif OsO₄.NMO suivie d'une oxydation par le periodate de sodium, d'une réduction par NaBH₄, et enfin d'une purification sur couche de silice sont effectuées. De façon surprenante, on isole alors non pas un alcool mais un acide carboxylique (20%) parfaitement identifié par ses spectres RMN ¹H et ¹³C et son pouvoir rotatoire absolu à l'acide **12a** obtenu par Enders! Il est vraisemblable que **12a** se forme lors du traitement par NaIO₄.

Finalement, le dérivé insaturé **18a** est réagi avec le métaperiodate de sodium et RuCl₃ dans des conditions classiques. On isole alors, après purification par chromatographie, l'acide **12b** avec un rendement de 60%; dans certaines expériences, un produit secondaire non sulfonyle, probablement l'acide insaturé résultant de l'élimination du groupe phénylesulfonyl se forme. Un meilleur rendement en acide **12b** pourrait sans doute être atteint en effectuant

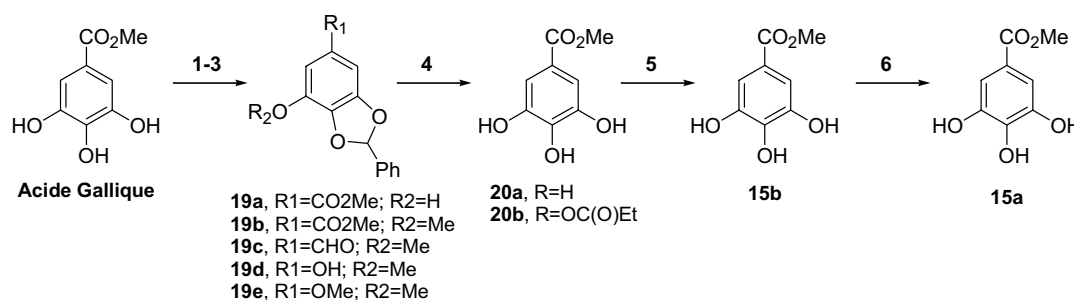
une ozonolyse de **18a** puis une oxydation de l'aldéhyde formé par le chlorite de sodium mais nous ne disposons pas d'un générateur d'ozone à ce stade de notre travail.

En conclusion, une allylation suivie d'une hydrogénolyse du groupe phénylesulfonyl et d'un clivage oxydant permet de convertir la sulfone **14b** en un acide identifié à celui qu'avait utilisé Enders pour synthétiser la stigmatelline **1a**. **14b** étant issue de la sulfone **4a**, utilisée pour préparer la crocacine **2c**, ce résultat fait penser que le résidu propionate de **1a** est le même que celui des crocacines.

III-4 Obtention de la stigmatelline **1a** à partir de l'acide **12b**

III-4-1 Préparation de la propiophénone **15a**

Enders prépare **15b** selon Reichenbach et Höfle puis le traite par du chlorure de méthoxyméthyle (MOMCl) pour obtenir **15a**.^{1,4} Le 3,5-diméthoxy-phénol dont se servent ces auteurs comme produit de départ est commercial mais très cher. Pour cette raison, la synthèse résumée dans le schéma 5 a été développée dans notre laboratoire.⁵



Réactifs et conditions:

1.- i) PhCHCl₂ (1 éq.), K₂CO₃ (3 éq.), DMF, 80°C (3j), (32%). ii) MeI (2 éq.), K₂CO₃ (3 éq.), DMF, 0°C (3h), (100%).
 2.- i) DIBAL (2,4 éq.), DCM, -78°C (3h), (97%). ii) (COCl)₂ (2 éq.), DMSO (3 éq.), Et₃N (5 éq.), DCM, -78°C, (97%). 3.- i) 35% H₂O₂ (4 éq.), (PhSe)₂ (0,1 éq.), DCM, t.a., (48h), (78%). ii) KOH (2,5 éq.), MeOH, t.a., (30 min), (92%). iii) MeI (2 éq.), DMSO, KOH (4 éq.), t.a., (3h), (80%) 4.- i) 20% Pd(OH)₂/C (0,2 éq.), H₂ (pression normale), MeOH, t.a., (18h). ii) EtCOCl (2 éq.), pyridine (2 éq.), éther, t.a., (4h), (98% 2 étapes). 5.- i) AlCl₃ (2 éq.), DCM, t.a., (3h). ii) HCl 6N, MeOH, Reflux, (0,5h), (94%) 6.- MOMCl (1,3 éq.), DIPEA (6,5 éq.), DCM, 0°C-t.a. (15h), (95%)

Schéma 5. Préparation de la propiophénone **15a** à partir d'acide gallique.

Cette synthèse a été reproduite sans difficulté. La protection de deux des trois OH phénoliques de l'ester méthylique de l'acide gallique par condensation en milieu basique (K₂CO₃) avec PhCHCl₂ pour former **19a** est suivie d'une méthylation (ICH₃) pour donner l'ester **19b**. Cet ester est converti en aldéhyde **19c**. Un réarrangement de Baeyer-Villiger de **19c** suivi d'une hydrolyse du formiate produit donne **19d**, lequel est O-méthylé. Une hydrogénolyse du dérivé **19e** obtenu libère **20a**. Une transposition de Fries du *bis*-propionate **20b** de ce dihydroxy-diphénol donne après hydrolyse la propiophénone **15b**, laquelle est convertie en le dérivé O-MOM **15a** selon Enders.

III-4-2 Estérification de **15a** par l'acide **12b** et cyclisation en chromone

Enders prépare un anhydride mixte de l'acide **12a** en le traitant par le chlorure de l'acide pivalique puis condense cet anhydride avec **15a** en présence de DMAP pour former l'ester **12e**. Lorsqu'on tente de faire la même chose avec l'acide **12b** le rendement est très

faible. Un meilleur résultat est obtenu en traitant **12b** par le triméthylsilyldiazométhane puis en hydrolysant l'ester méthylique **12d** obtenu (98%) avec KOH dans le méthanol pour former le sel de potassium de l'acide **12b**. Ce sel est parfaitement séché puis réagi avec du chlorure d'oxalyle fraîchement distillé sur CaH₂ pour donner le chlorure **12c** avec un bon rendement (Schéma 6). A noter que le traitement de l'acide **12b** par le chlorure d'oxalyle résulte en une décomposition partielle, probablement causée par HCl: le spectre RMN ¹H du produit alors isolé comporte un signal vers 10 ppm attribuable à un aldéhyde, peut-être issu d'une transposition pinacolique au niveau du résidu C(OMe)-C(OTIPS).

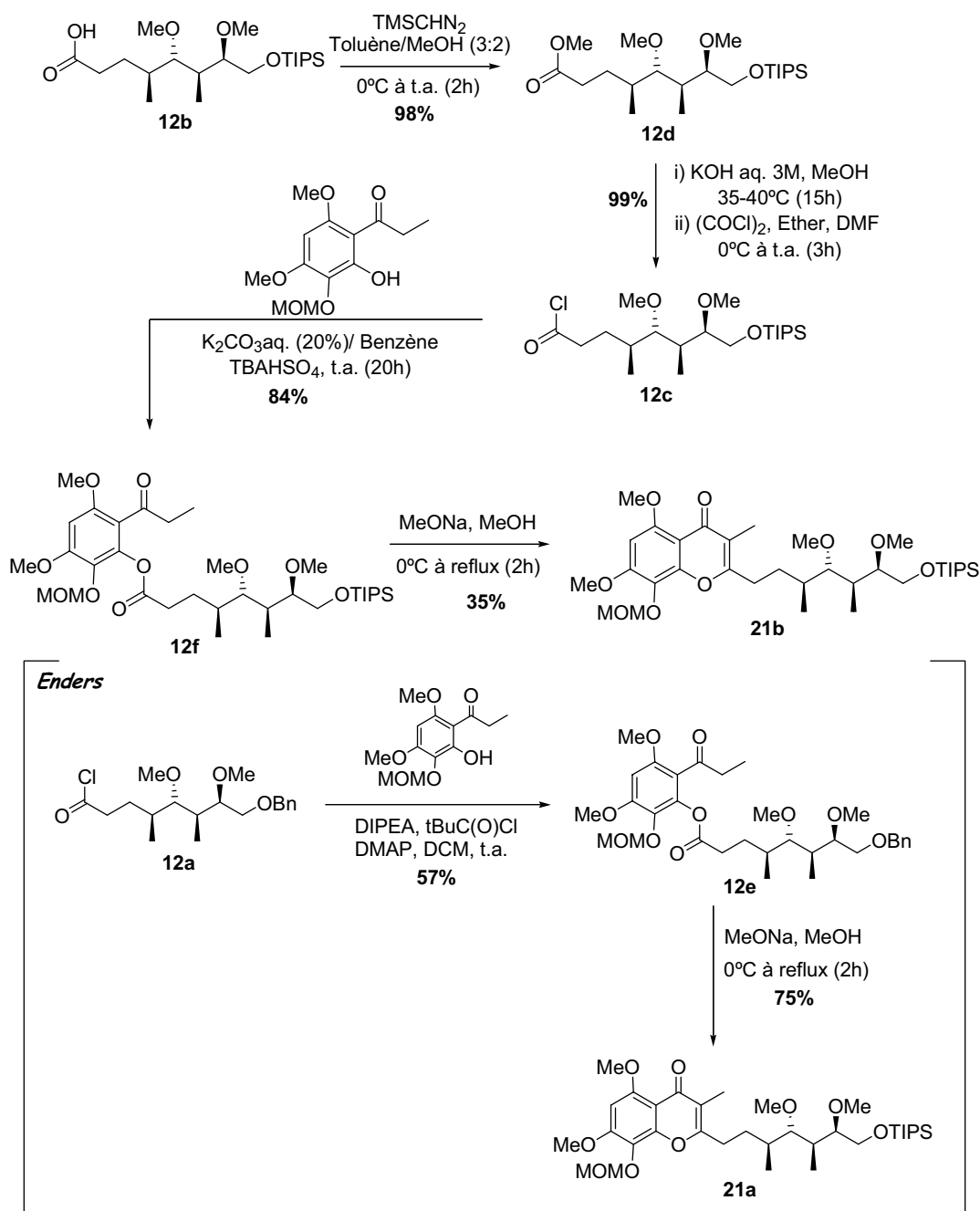


Schéma 6. Estérification de la propiophénone **15a** et cyclisation en chromone.

L'estérification du phénol **15a** par le chlorure d'acide **12c** pour former **12f** est réalisée très efficacement dans un système biphasique (benzène-eau), en présence de sulfate acide de *N*-tétrabutylammonium selon un protocole précédemment utilisé au laboratoire dans un cas proche.

Enders cyclise **12e** en le traitant par un large excès de MeONa dans MeOH à reflux pendant deux heures. Le rendement en chromone **21a** est de 75%. Nous avons été incapables d'obtenir un tel résultat avec **12f**. En s'inspirant de ses conditions, **12f** est traité par un large excès de MeONa (70 éq.) dans MeOH à reflux. Remarques importantes: *i*) la solution de méthylate est préparée en traitant au sodium du méthanol bi-distillé sur magnésium et la verrerie utilisée est parfaitement séchée; *ii*) lorsqu'on réduit d'un facteur 10 l'excès de MeONa, le taux de transformation est très faible après plusieurs jours de chauffage. Après quelques heures, lorsque **12f** a totalement réagi (CCM), une évaporation sous vide du solvant puis une acidification à froid donne la chromone **21b** (Rdt 35%), mais aussi la propiophénone **15a** et l'acide **12b** (63% chaque). Cet essai a été reproduit plusieurs fois avec le même résultat; avec EtONa dans EtOH, le rendement en chromone **21b** est encore plus faible et on obtient toujours l'acide **12b** et le phénol **15a**; avec *i*PrONa/*i*PrOH, il n'y aucune réaction.

Une molécule d'eau est produite lors de l'étape de cyclisation et l'hydrolyse observée peut donc résulter de l'attaque de l'ester **12b** par un ion hydroxyde; alternativement, on peut imaginer une transestérification avec formation de l'ester **12d**, lequel est hydrolysé. Une autre hypothèse est que le transfert du résidu acyle de **12b** produit à côté de la dicétone normalement attendue un ester d'énol (*O*-acylation vs *C*-acylation) dont l'hydrolyse, ou la méthanolysé suivie d'une hydrolyse, donne **15a** et **12b**. Nous n'avons pas réussi à mettre en évidence un tel ester. L'hydrolyse observée doit donc, en principe, être provoquée par les ions hydroxydes formés. Dans ces circonstances, il est difficile de comprendre pourquoi Enders obtient la chromone **21a** avec un rendement de 75%: il utilise un dérivé *O*-benzyle mais cela ne peut justifier une telle différence. Hélas, nous ne disposons plus d'une quantité suffisante d'acide **12a** pour reproduire son expérience

Le traitement de **12f** par MeONa dans MeOH a été effectué en utilisant du méthanol silylé (TMSOMe) comme co-solvant avec l'espoir que les ions hydroxydes formés donneraient, soit, un silanol, soit, un siloxane. Aucune amélioration n'est observée dans ces conditions. Le traitement par TiCl₄ d'un énolate silylé généré par chauffage de **12f** avec TMSCl et de la tributylamine a aussi été essayé. Le seul résultat tangible a été la déprotection du groupe OMOM de **12f** (un clivage de la fonction ester est également observé). Nous verrons dans le sous-chapitre suivant l'utilisation faite de ce résultat.

En conclusion, le rendement en chromone **21b** n'excède pas 35% dans les conditions de chromonisation de Enders. Cependant, en renouvelant deux ou trois fois la séquence estérification-cyclisation précédente, l'acide **12b** est converti en presque totalité en chromone **21b**.

III-4-3 Fin de la synthèse (Schéma 7).

Comme nous l'avons signalé plus haut, Enders effectue une hydrogénolyse du groupement *O*-benzyle de **21a** pour former **21c**. Il observe alors une hydrogénation partielle de la partie chromone, qui est minimisée, cependant, en écourtant le temps de contact avec H₂. Le résidu triène conjugué de la stigmatelline **1a** étant très sensible aux conditions acides (protiques ou de Lewis) habituellement utilisées pour cliver le groupe OMOM, il réalise une hydrolyse complète de **21c** pour obtenir **21d**. Une oxydation de Swern de cet alcool donne l'aldéhyde **21e**. Cet aldéhyde est très instable. Il le traite donc immédiatement par un excès d'anion lithié du phosphonate **13a** pour obtenir, après purification par chromatographie sur

silice, la stigmatelline **1a** (mêmes RMN et pouvoir rotatoire absolu que la stigmatelline naturelle) avec un rendement global de 77% pour les deux dernières étapes.

Plutôt que de reproduire ces étapes, un échange du groupe MOM de **21b** pour un groupe allyloxycarbonyle (Alloc) a été tenté, ceci afin d'éviter l'aldéhyde **21e**.

Un traitement de **21b** par TiCl_4 dans DCM suivi d'une hydrolyse donne le phénol **21f** avec un rendement très bon; dans un essai le rendement était quantitatif mais dans deux autres **21f** était accompagné de quelques % de **21d**. Il est impératif d'opérer en solution très diluée pour obtenir ce bon résultat (0,05 M): à concentration plus élevée, le rendement n'est que de 65% et on isole aussi 35% du composé **21d**.

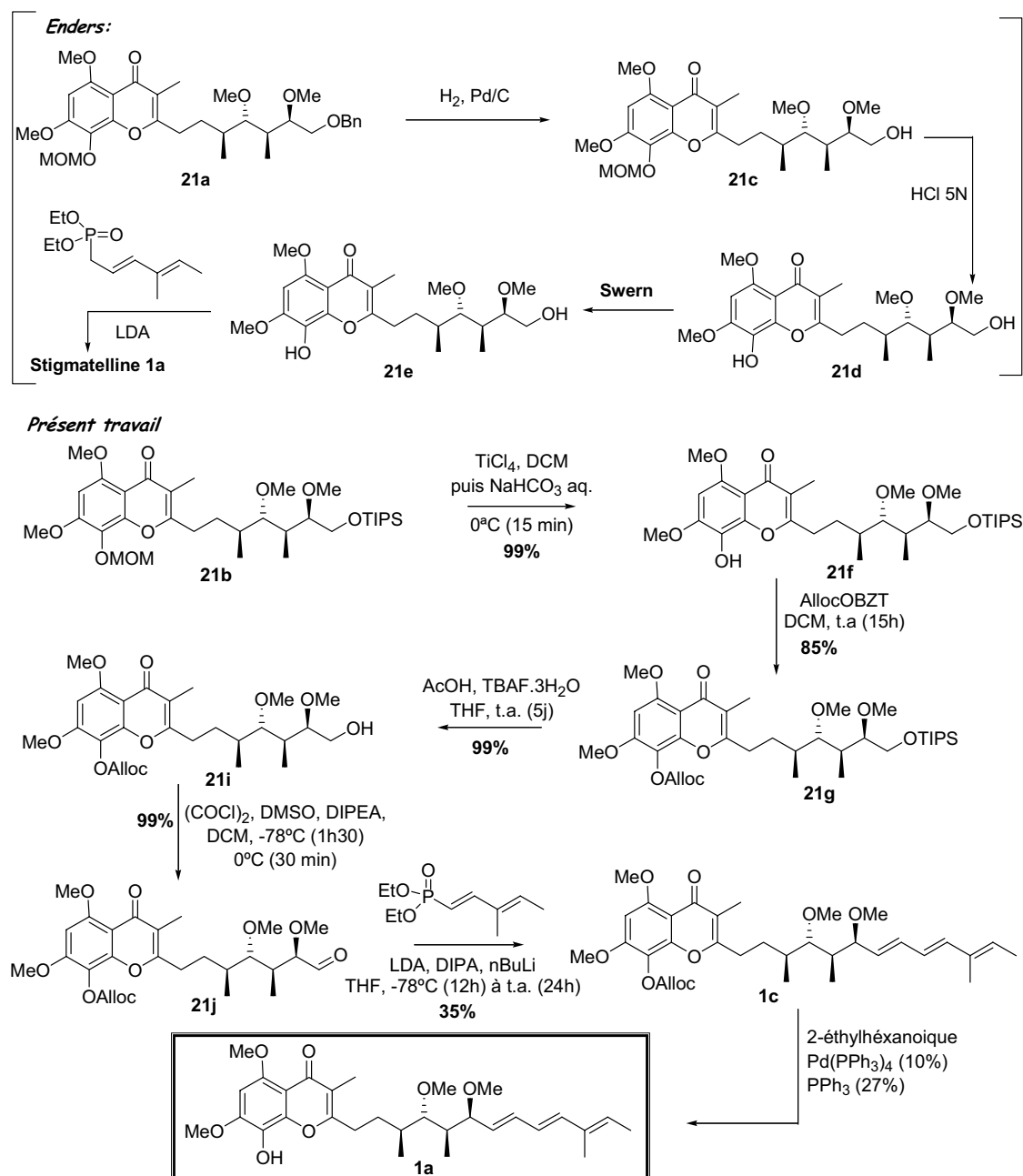


Schéma 7. Dernières étapes de notre synthèse de la stigmatelline **1a** et de celle d'Enders.

D'autres conditions de déprotection ont été essayées avec moins de succès:⁶

- Les mélanges AcOH-THF-H₂O (divers rapports), de même CF₃CO₂H donnent des mélanges complexes.
- Avec la Montmorillonite KF dans le benzène, on reforme l'acide **12b**!?
- Par chauffage à 140 °C dans l'éthylèneglycol on obtient un mélange 50:50 de **21f** et de **21b**; ce résultat n'est pas amélioré en opérant en présence de propan-1,3-dithiol.
- Avec BF₃.Et₂O dans Me₂S, les groupes OMOM et OTIPS sont affectés et on observe de plus une déméthylation des groupes méthoxy (RMN ¹H).
- Avec ZrCl₄ dans *i*PrOH le rendement en phénol **21f** est de 79% mais le diphénol résultant de la déméthylation du groupe méthoxy en ortho de l'OH de **21f** se forme aussi.
- Avec ZnBr₂ dans DCM la déprotection est aussi sélective qu'avec TiCl₄ mais la réaction est très lente et le rendement en phénol **21f** isolé n'est que de 75%

Le phénol **21f** est efficacement converti en dérivé *O*-Alloc **21g** avec le *N*-AllocO-benzotriazole; lorsque l'échantillon utilisé contient un peu du dérivé dihydroxy **21d**, il se forme aussi le dérivé *bis*-Alloc **21h**, lequel est facilement éliminé par chromatographie. Un traitement de **21g** par du TBAF donne l'alcool **21i**, lequel est oxydé dans les conditions de Swern pour donner l'aldéhyde **21j** (Rdt quantitatif). Comme nous l'espérons, cet aldéhyde est beaucoup plus stable que **21e** et peut être purifié par chromatographie sur silice sans altération.

Dans un premier essai, en s'inspirant du protocole utilisé par Enders, **21j** a été ajouté à un excès du dérivé lithié de **13a**. La principale réaction est une attaque du groupement Alloc et un mélange très complexe est isolé.

L'addition lente à basse température du phosphonate lithié à la solution de l'aldéhyde **21j** dans le THF donne un résultat moins mauvais. La réaction est lente et après quelques heures à - 78 °C une hydrolyse d'un aliquote suivie d'une analyse par CCM montre qu'il s'est formé des produits très polaires et un autre beaucoup moins et supposé être le dérivé *O*-alloc de la stigmatelline **1c**; **21j** est toujours présent. Lorsqu'on laisse remonter la température et qu'on garde à l'ambiante quelques heures, ces produits polaires disparaissent presque totalement tandis que l'autre augmente; ce qui fait penser qu'il s'agissait de bétaines intermédiaires. L'aldéhyde **21j** n'est pas totalement consommé, cependant. Lorsqu'il n'y a plus d'évolution, une hydrolyse suivie d'une chromatographie donne le dérivé *O*-Alloc **1c** (34%), ainsi que **21j**.

1c est ensuite réagi avec l'acide 2-éthylhexanoïque en présence du complexe Pd(PPh₃)₄ (10%) et de PPh₃ en excès. La réaction est rapide et après deux heures une filtration sur silice fournit la stigmatelline **1a** (85%). Les spectres RMN ¹H et ¹³C de ce produit comportent tous les signaux décrits par Höfle et Reichenbach, d'une part, Enders, d'autre part. On note cependant la présence d'un peu (5-10%) d'oxyde de triphénylphosphine, laquelle a pratiquement le même Rf en CCM que **1a**. Deux chromatographies sur couche mince de silice suivies d'une cristallisation de l'huile obtenue dans un mélange toluène-hexane donne finalement quelques milligrammes d'un solide blanc fondant vers 120-125 °C et dont les spectres RMN ¹H et ¹³C sont cette fois totalement identiques aux données de la littérature; le spectre de RMN ¹³C de notre produit et celui du produit naturel figurent, avec les corrélations faites, dans la partie annexe, en fin du mémoire. Son pouvoir rotatoire dans MeOH est + 35, à comparer avec la valeur + 38 que donnent Reichenbach et Höfle pour la stigmatelline naturelle dans le même solvant.⁴

Il paraît légitime de conclure que la stigmatelline possède effectivement la structure **1a**.

Conclusion générale

L'objectif fixé est atteint: la stigmatelline **1a** et la crocacine **2c** ont été synthétisées de façon asymétrique au départ du même synthon, la sulfone **4a**. Une analyse RX de cette sulfone a été réalisée, ce qui établit les configurations relatives de ses quatre centres stéréogènes. De plus, sa configuration absolue se déduit de celle, connue, du sulfure-diol **3c** dont elle dérive. Ce travail montre donc que la stigmatelline **1a** et les crocacines **2** possèdent le même fragment propionate, et confirme les structures précédemment attribuées à la stigmatelline et aux crocacines naturelles.

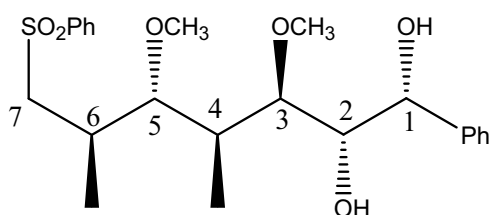
Les dernières étapes de notre synthèse de la stigmatelline **1a**, copiées en grande partie de la synthèse d'Enders, méritent d'être re-examinées. La condensation de Wadsworth-Emmons utilisée pour générer le résidu triénique de cette molécule n'est pas très efficace et on peut penser que l'utilisation de la version modifiée du couplage de Julia donnerait un bien meilleur résultat. Un autre point faible est l'étape de chromonisation. Diverses conditions ont été essayées sans grand succès. Bien qu'il soit possible d'obtenir avec un rendement convenable la chromone visée en recyclant les produits d'hydrolyse de l'ester utilisé, une stratégie plus efficace reste à concevoir pour générer cette partie de la molécule **1a**, et plus généralement pour synthétiser des chromones 2,3-disubstituées.

La stratégie générale mise en œuvre comporte quelques aspects positifs, cependant. L'acétylation enzymatique du triol de structure *meso*, très accessible, **6a** mise en œuvre pour générer trois des centres stéréogènes de **1a** et **2e** rivalise favorablement en terme d'énantiosélectivité, et aussi de simplicité, avec les condensations aldoliques précédemment utilisées (cf chapitre I). L'utilisation d'une chimie à base de sulfones s'est révélée judicieuse, permettant non seulement la réalisation d'une analyse RX cruciale mais aussi la génération dans des conditions particulièrement simples et efficaces du motif dièneester de l'ester **2e**.

Partie expérimentale du chapitre III

(1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*R*, 6*R*)-7-Benzènesulfonyl-3,5-diméthoxy-4,6-diméthyl-1-phenyl-heptane-1,2-diol **16a** et (1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*, 6*R*)-7-Benzènesulfonyl-3,5-diméthoxy-4,6-diméthyl-1-phenyl-heptane-1,2-diol **16b**

Dans un ballon relié à une rampe d'argon et équipé d'un septum, on prépare une solution de sulfone **4a** (3,2 g ; 7,95 mmol ; 1 éq.) dans un mélange *t*BuOH/THF/H₂O : 10/3:1 (265 ml). On ajoute de la NMO anhydre (1,03 g ; 8,75 mmol ; 1,1 éq.), puis une solution aqueuse 0,15M (1 g de OsO₄ dans 26,5 ml d'eau) de tétraoxyde d'osmium (10,6 ml ; 1,59 mmol ; 0,2 éq.). Après 15 heures d'agitation à t. a. on filtre le précipité blanc qui s'est formé sur verre fritté. Ce solide est abondamment lavé à l'eau distillée avant de le sécher sous vide au dessiccateur (P₂O₅/KOH) pour donner le diol **16a** (2,55g ; Rdt 73%). Les filtrats réunis sont traités par une solution saturée de Na₂SO₃ (350 ml). On extrait à l'acétate d'éthyle (3x150 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NaHCO₃ (200 ml), puis à la saumure (2x200 ml). On sèche une nuit sur K₂CO₃ et évapore les solvants sous pression réduite pour obtenir un mélange des diols **16a** et **16b** (0,95 g ; Rdt 27% ; **16a:16b** = 68:32). Le rendement est quantitatif (**16a:16b** = 9:1); le diol **16b** est assez sensible, en particulier aux acides.



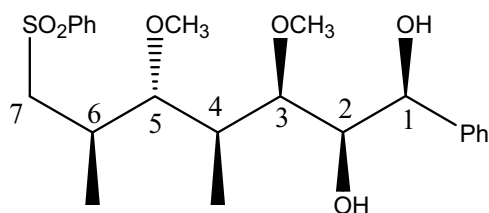
16a: C₂₃H₃₀O₄S
MM: 402,55 g/mol
Cristaux blancs
F = 179°C (Ether)
R_f = 0,18 (EP/Ether: 1/2)
[α]_D = -26,4 (c = 0,22 ; DCM)

RMN ¹H (300 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

0,83 (d, 3H, C⁴H(CH₃), J = 7,0 Hz) ; 1,31 (d, 3H, C⁶H(CH₃), J = 7,0 Hz) ; 1,86-1,96 (m, 1H, C⁴(H)(CH₃)) ; 2,23 (d, 1H, C²(H)(OH), J = 5,1 Hz) ; 2,41-2,51 (m, 1H, C⁶(H)(CH₃)) ; 2,74 (d, 1H, C¹(H)(OH), J = 4,7 Hz) ; 2,94-3,04 (m, 2H, PhSO₂C⁷H(H) et C⁵(H)(OCH₃)) ; 3,24 (dd, 1H, PhSO₂C⁷H(H), J = 2,2 Hz, J_{gem} = 14,4 Hz) ; 3,46-3,49 (m, 7H, C⁵H(OCH₃) et C³H(OCH₃) et C³H(OCH₃) dont à 3,46 (s, 3H, C³H(OCH₃)) et à 3,49 (s, 3H, C⁵H(OCH₃))) ; 3,69 (dd, 1H, C²(H)(OH), J = 2,5 Hz, J = 7,5 Hz) ; 4,88 (d, 1H, C¹(H)(OH), J = 2,3 Hz) ; 7,27-7,96 (m, 10H, 2 x 5 = C(H)ar).

RMN ¹³C (75 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

10,9 (C⁴H(CH₃)) ; 19,2 (C⁶H(CH₃)) ; 31,0 (C⁶(H)(CH₃)) ; 37,2 (C⁴(H)(CH₃)) ; 58,0 (PhSO₂C⁷H₂) ; 60,0 (C⁵H(OCH₃)) ; 61,2 (C³H(OCH₃)) ; 72,6 (PhC¹(H)(OH)) ; 75,2 (C²(H)(OH)) ; 80,3 (C³H(OCH₃)) ; 88,2 (C⁵H(OCH₃)) ; 126,1 (2 x =C(H)ar) ; 127,7 (1 x =C(H)ar) ; 127,9 (2 x =C(H)ar) ; 128,5 (2 x =C(H)ar) ; 129,3 (2 x =C(H)ar) ; 133,5 (1 x =C(H)ar) ; 140,2 (SO₂C=) ; 141,8 (C^{IV} du Ph).



16b: C₂₃H₃₀O₄S
MM : 402,55 g/mol
R_f = 0,11 (EP/Ether: 1/2)

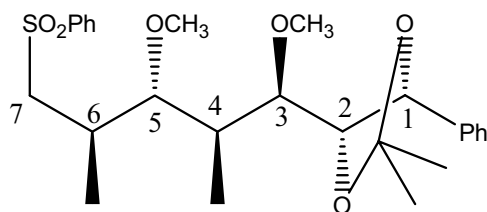
RMN ^1H (300 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

0,74 (d, 3H, $\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 7,1$ Hz) ; 1,17 (d, 3H, $\text{C}^6\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 7,0$ Hz) ; 1,49-1,60 (m, 2H, $\text{C}^4(\text{H})(\text{CH}_3)$ et $\text{C}^2(\text{H})(\text{OH})$ dont à 1,60 (sl, 1H, $\text{C}^2(\text{H})(\text{OH})$) ; 2,23-2,34 (m, 1H, $\text{C}^6(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 2,81-2,93 (m, 2H, $\text{PhSO}_2\text{C}^7\text{H}(\text{H})$ et $\text{C}^5(\text{H})(\text{OCH}_3)$) ; 3,09 (dd, 1H, $\text{PhSO}_2\text{C}^7\text{H}(\text{H})$, $J = 2,1$ Hz, $J_{\text{gem}} = 14,5$ Hz) ; 3,15 (sl, 1H, $\text{C}^1(\text{H})(\text{OH})$) ; 3,25 (t, 1H, $\text{C}^3\text{H}(\text{OCH}_3)$, $J = 3,6$ Hz) ; 3,29 (s, 3H, $\text{C}^3\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 3,47 (s, 3H, $\text{C}^5\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 3,57 (dd, 1H, $\text{C}^2(\text{H})(\text{OH})$, $J = 5,9$ Hz, $J = 9,5$ Hz) ; 4,57 (d, 1H, $\text{C}^1(\text{H})(\text{OH})$, $J = 6,4$ Hz) ; 7,24-7,89, (m, 10H, 2 x 5 = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$).

RMN ^{13}C (75 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

11,3 ($\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 19,2 ($\text{C}^6\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 30,9 ($\text{C}^6(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 39,1 ($\text{C}^4(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 57,9 ($\text{PhSO}_2\text{C}^7\text{H}_2$) ; 60,5 ($\text{C}^5\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 60,8 ($\text{C}^3\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 75,7 ($\text{PhC}^1(\text{H})(\text{OH})$) ; 77,0 ($\text{C}^2(\text{H})(\text{OH})$) ; 79,6 ($\text{C}^3\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 87,9 ($\text{C}^5\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 127,2 (2 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 127,9 (2 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 128,1 (1 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 128,5 (2 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 129,3 (2 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 133,6 (1 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 140,1 ($\text{SO}_2\text{C}=\text{C}$) ; 141,8 (C^{IV} du **Ph**).

(4R, 5R)-4-((1R, 2S, 3R, 4R)-1,3-Diméthoxy-2,4-diméthyl-5-(phénylesulfonyl)pentyl)-2,2-diméthyl-5-phényl-1,3-dioxolane 16c



$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{S}$

MM : 476,63 g/mol

Cristaux blancs

F = 135°C (Éther de pétrole/Ether)

Rf = 0,55 (Éther de pétrole/Ether : 1/2)

$[\alpha]_{\text{D}} = +4,20$ (c=1,11 ; DCM)

Dans un bicol équipé d'une tête à hydrogéner reliée à une rampe d'argon et d'un septum, on dissout sous argon le diol **16a** (90 mg. ; 0,21 mol ; 1éq.) dans du DCM (0,42 ml). On refroidit à 0 °C et ajoute du 2-méthoxypropène (0,04 ml ; 0,42 mmol ; 2 éq.). On poursuit l'agitation 30 min à 0 °C puis ajoute du PPTS (5,28 mg ; 0,021 mmol ; 0,1 éq.). Après 15 min d'agitation à 0 °C on retire le bain et agite une nuit à température ambiante. La conversion n'est pas totale. On refroidit à 0 °C et ajoute du 2-méthoxypropène (0,011 mL ; 0,11 mmol ; 0,5 éq.), suivi 15 min plus tard par du PPTS (5,28 mg ; 0,021 mmol ; 0,1 éq.). On agite 48 h à température ambiante. Bien que la conversion ne soit toujours pas totale (traces de **16a** en CCM), on dilue avec AcOEt (2 ml) et verse dans une solution à 10% de NaHCO_3 (2 ml). On extrait la phase aqueuse avec AcOEt (3 x 5 ml) et les phases organiques réunies sont lavées à l'eau (1x5 ml), puis à la saumure (3x5 ml). On sèche sur Na_2SO_4 , filtre sur coton et évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu solide est recristallisé par dissolution dans le minimum d'éther puis addition d'éther de pétrole de façon à obtenir deux phases liquides. Il se dépose après deux ou trois des cristaux blancs (66 mg ; Rdt 67%). L'analyse RX d'un monocristal révèle la structure **16c**.

RMN ^1H (300 MHz) dans CDCl_3 :

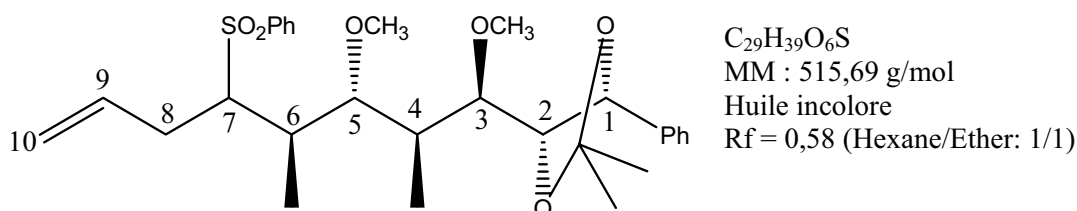
δ (ppm) 0,74 (d, 3H, $\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 7,2$ Hz) ; 1,26 (d, 3H, $\text{C}^6\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 6,8$ Hz) ; 1,48 (s, 3H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$) ; 1,51 (s, 3H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$) ; 1,73-1,83 (m, 1H, $\text{C}^4(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 2,31-2,42 (m, 1H, $\text{C}^6(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 2,88-3,00 (m, 2H, $\text{PhSO}_2\text{C}^7\text{H}(\text{H})$ et $\text{C}^5(\text{H})(\text{OCH}_3)$) ; 3,20 (dd, 1H, $\text{PhSO}_2\text{C}^7\text{H}(\text{H})$, $J = 1,6$ Hz, $J_{\text{gem}} = 14,4$ Hz) ; 3,29 (s, 3H, $\text{C}^3\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 3,35 (s, 3H, $\text{C}^5\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 3,47 (dd, 1H, $\text{C}^3\text{H}(\text{OCH}_3)$, $J = 2,3$ Hz, $J = 5,1$ Hz) ; 4,04 (dd, 1H, $\text{C}^2(\text{H})$, $J = 5,2$ Hz, $J = 7,8$ Hz) ; 4,83 (d, 1H, $\text{C}^1(\text{H})$, $J = 7,9$ Hz) ; 7,27-7,93 (m, 10H, 2 x 5 = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$).

RMN ^{13}C (75 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

10,8 ($\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 19,1 ($\text{C}^6\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 27,2 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$) ; 30,6 ($\text{C}^6(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 37,4 ($\text{C}^4(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 58,0 ($\text{PhSO}_2\text{C}^7\text{H}_2$) ; 59,7 et 60,8 ($\text{C}^5\text{H}(\text{OCH}_3)$ et $\text{C}^3\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 80,3 ($\text{C}^3\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 80,8 ($\text{PhC}^1(\text{H})$) ; 83,1 ($\text{C}^2(\text{H})$) ; 87,5 ($\text{C}^5\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 109,2 ($(\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2)$) ; 127,1 (2 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 127,9 (2 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 128,2 (1 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 128,5 (2 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 129,3 (2 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 133,6 (1 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 138,7 (C^{IV} du **Ph**) ; 140,1 ($\text{SO}_2\text{C}=\text{O}$).

Allylation de la sulfone **16c** :

(4R, 5R)-4-((2S, 3R, 4R)-1,3-Diméthoxy-2,4-diméthyl-5-(phénylesulfonyl)oct-7-ènyle)-2,2-diméthyl-5-phényl-1,3-dioxolane



Dans un bicol équipé d'une tête à hydrogène reliée à rampe d'argon et d'un septum, on introduit sous argon (3 cycles vide/argon) la sulfone **16c** (30 mg ; 0,063 mmol ; 1 éq.) et du THF anhydre (0,3 ml). On refroidit la solution obtenue à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ et on ajoute au goutte-à-goutte une solution 1,5M dans l'hexane de *n*BuLi (0,055 mL ; 0,082 mmol ; 1,3 éq.). Après une heure d'agitation, on ajoute du HMPA (0,015 mL ; 0,082 mmol ; 1,3 éq.), puis, après 10 mn, du bromure d'allyle (8 μL ; 0,095 mmol ; 1,5 éq.). On poursuit l'agitation 1 h à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ et dilue le mélange réactionnel avec de l'éther anhydre (3 ml). On verse dans une solution saturée glacée de NH_4Cl (3 ml). La phase aqueuse extraite à l'éther (3x5 ml). Les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (2x5 ml) et séchées sur Na_2SO_4 . On filtre sur coton et évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu (0,066 mg) est purifié par chromatographie sur couche épaisse de silice (deux éluions avec un mélange 1:1 éther de pétrole-éther) pour donner la sulfone du titre (mélange de deux diastéréomères) sous forme d'une huile incolore (16 mg. ; Rdt 55%).

RMN ^1H (300 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

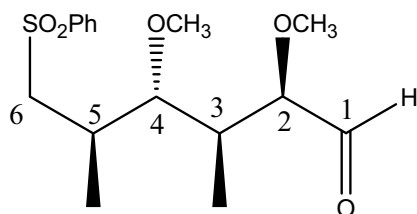
0,85 (d, 3H, $\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 7,0\text{ Hz}$) ; 1,12 (d, 3H, $\text{C}^6\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 7,0\text{ Hz}$) ; 1,48 (s, 3H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$) ; 1,51 (s, 3H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$) ; 1,91 (m, 1H, $\text{C}^4(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 2,38-2,48 (m, 1H, $\text{C}^6(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 2,58-2,78 (m, 2H, $\text{C}^3(\text{H})_2$) ; 2,81-2,91 (m, 1H, $\text{C}^5(\text{H})(\text{OCH}_3)$) ; 3,21-3,3 (m, 7H, $\text{C}^3\text{H}(\text{OCH}_3)$ et $\text{C}^5\text{H}(\text{OCH}_3)$ et $\text{C}^3(\text{H})(\text{OCH}_3)$, dont à 3,21 (s, 3H, $\text{C}^3\text{H}(\text{OCH}_3)$ et à 3,28 (s, 3H, $\text{C}^5\text{H}(\text{OCH}_3)$)) ; 3,50 (m, 1H, $\text{PhSO}_2\text{C}^7(\text{H})$) ; 3,98 (dd, 1H, $\text{C}^2(\text{H})$, $J = 5,7\text{ Hz}$, $J = 7,6\text{ Hz}$) ; 7,82 (d, 1H, $\text{C}^1(\text{H})$, $J = 7,5\text{ Hz}$) ; 4,91-5,05 (m, 2H, $\text{C}^{10}(\text{H}_2)=\text{allyle}$) ; 5,61-5,75 (m, 1H, $\text{C}^9(\text{H})=\text{allyle}$) ; 7,29-7,94 (m, 10H, 2 x 5 = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$).

RMN ^{13}C (75 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

12,0 ($\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 12,8 ($\text{C}^6\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 27,1 ($\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$) ; 28,5 ($\text{C}^8(\text{H}_2)$) ; 33,8 ($\text{C}^6(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 36,9 ($\text{C}^4(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 59,4 et 60,7 ($\text{C}^5\text{H}(\text{OCH}_3)$ et $\text{C}^3\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 63,7 ($\text{PhSO}_2\text{C}^7\text{H}_2$) ; 80,4 ($\text{C}^3\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 81,0 ($\text{PhC}^1(\text{H})$) ; 83,2 ($\text{C}^2(\text{H})$) ; 87,2 ($\text{C}^5\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 109,1 ($(\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2)$) ; 116,9 ($\text{C}^{10}(\text{H}_2)=\text{allyle}$) ; 127,1 (2 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 128,2 (1 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ;

128,5 (2 x =C(H)ar) ; 128,8 (2 x =C(H)ar) ; 129,1 (2 x =C(H)ar) ; 133,4 (1 x =C(H)ar) ; 135,9 (C^o(H)=allyle) ; 139,0 (C^{IV} du **Ph**) ; 140,1 (SO₂C=).

(2R, 3S, 4R, 5R)-6-Benzènesulfonyl-2,4-diméthoxy-3,5-diméthyl-hexanal 14c



C₁₆H₂₄O₅S
 MM : 328,43 g/mol
 Huile légèrement jaunâtre
 R_f = 0,45 (Éther de pétrole/Ether ; 1/1)

Dans un ballon relié une à rampe d'argon et équipé d'un septum on prépare une solution des diols **16a-16b** (3,5 g ; 8,02 mmol ; 1 éq.) dans un mélange *t*-BuOH-THF-H₂O 10:3:1 (160 ml). On ajoute du NaIO₄ (3,43 g. ; 16,04 mmol ; 2 éq) puis agite 15 h en tiédissant (bain d'eau à 35-40 °C). On filtre le précipité blanc qui s'est formé sur verre fritté (porosité 4) et le lave à l'éther. L'évaporation sous vide des filtrats réunis suivie d'un séchage bref du résidu sous très bon vide donne l'aldéhyde **14c** sous forme d'une huile translucide, légèrement jaune. Il est utilisé rapidement.

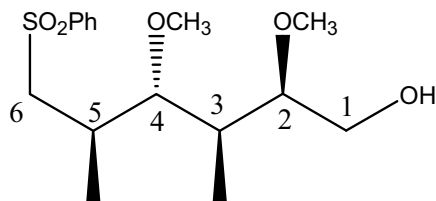
RMN ¹H (300 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

0,70 (d, 3H, C³H(CH₃), J = 7,2 Hz) ; 1,28 (d, 3H, C⁵H(CH₃), J = 7,0 Hz) ; 1,83-1,94 (m, 1H, C³(H)(CH₃)) ; 2,33-2,43 (m, 1H, C⁵(H)(CH₃)) ; 2,90-2,98 (dd, 1H, C⁴(H)(OCH₃), J = 9,5 Hz, J_{gem} = 14,5 Hz) ; 3,02 (dd, 1H, PhSO₂C⁶H(H), J = 9,8 Hz, J_{gem} = 1,8 Hz) ; 3,16 (dd, 1H, PhSC⁶H(H) J = 14,5 Hz, J_{gem} = 2,1 Hz) ; 3,41 (s, 3H, C²H(OCH₃)) ; 3,70 (s, 3H, C²H(OCH₃)) ; 3,71 (d, 1H, C²(H)(OCH₃), J = 3,2 Hz) ; 7,53-7,93 (m, 5H, 5 = C(H)ar) ; 9,55 (s, 1H, (H)C¹=O)

RMN ¹³C (75 MHz) dans CDCl₃: δ (ppm)

11,1 (C³H(CH₃)) ; 19,4 (C⁵H(CH₃)) ; 30,5 (C⁵(H)(CH₃)) ; 37,8 (C³(H)(CH₃)) ; 57,7 (PhSO₂C⁶H₂) ; 58,3 (C⁴H(OCH₃)) ; 61,3 (C²H(OCH₃)) ; 85,9 (C²H(OCH₃)) ; 86,6 (C⁴H(OCH₃)) ; 127,8 (2 x =C(H)ar) ; 129,3 (2 x =C(H)ar) ; 133,6 (=C(H)ar) ; 137,0 (C^{IV} du Phényle) ; 203,1 (O=C¹(H)).

(2R, 3S, 4R, 5R)-6-Benzènesulfonyl-2,4-diméthoxy-3,5-diméthyl-hexan-1-ol 14a



C₁₆H₂₆O₅S
 MM : 330,44 g/mol
 Huile incolore
 R_f = 0,15 (Éther)
 [α]_D = +5,23 (c=1,3 ; DCM)

Par réduction de l'aldéhyde **14c** précédent

Dans un ballon relié à une rampe d'argon et équipé d'un septum, on dissout l'aldéhyde précédent dans MeOH (160 ml). A 0 °C (bain de glace), on ajoute du NaBH₄ (0,60 g. ; 16,04 mmol ; 2 éq.). Après 30 min d'agitation à 0 °C, on retire le bain et agite 3h à t. a. On verse

dans une solution saturée et glacée de NH_4Cl (300 ml) et la phase aqueuse est extraite avec DCM (3x200 ml). Les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (2x200 ml), puis séchées sur K_2CO_3 . On évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice 60 Merck (gradient d'éther dans l'éther de pétrole) pour obtenir la sulfone **14a** sous forme d'une huile incolore (2,41 g ; 7,29 mmol ; Rdt global 92% pour les 3 étapes « bis-hydroxylation - coupure oxydante - réduction »)

Par ozonolyse de la sulfone **4a**

Dans un tricol, on prépare une solution de sulfone **4a** (250 mg; 0,627 mmol ; 1 éq.) dans un mélange DCM/MeOH : 4/1 (distillés respectivement sur P_2O_5 et Mg ; 20 ml). On refroidit à -78°C (bain acétone-carboglacé) et fait barboter de l'oxygène ozonisé jusqu'à persistance d'une coloration bleue. On purge 5 min à l'azote puis ajoute du NaBH_4 (47,4 mg; 1,254 mmol; 2 éq.). On laisse le mélange revenir à température ambiante et agite 5 heures avant de le verser dans un mélange d'une solution saturée et glacée de NH_4Cl (20 ml) et de saumure (20 ml). On extrait avec DCM (4x20 ml). Les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (4x5 ml), puis séchées sur K_2CO_3 . Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu est chromatographie sur colonne de silice 60H Merck (gradient d'éther dans l'éther de pétrole) pour donner la sulfone-alcool **14a** sous la forme d'une huile incolore (182 mg; 0,551 mmol; Rdt 89%).

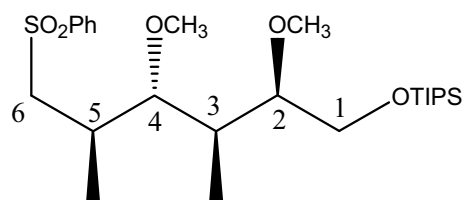
RMN ^1H (300 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

0,70 (d, 3H, $\text{C}^3\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 7,1$ Hz) ; 1,25 (d, 3H, $\text{C}^5\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 6,8$ Hz) ; 1,53-1,65 (m, 1H, $\text{C}^3(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 2,04 (sl, 1H, OH) ; 2,30-2,40 (m, 1H, $\text{C}^5(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 2,92 $\text{C}^4(\text{H})(\text{OCH}_3)$, $J = 9,6$ Hz, $J_{\text{gem}} = 14,5$ Hz) ; 3,00 (dd, 1H, $\text{PhSO}_2\text{C}^6\text{H}(\text{H})$, $J = 8,9$ Hz, $J_{\text{gem}} = 2,4$ Hz) ; 3,18 (dd, 1H, $\text{PhSC}^6\text{H}(\text{H})$, $J = 14,4$ Hz, $J_{\text{gem}} = 1,8$ Hz) ; 3,40 (s, 3H, $\text{C}^4\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 3,42 (s, 3H, $\text{C}^2\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 3,53-3,68 (m, 2H, $\text{C}^1\text{H}_2(\text{OH})$) ; 7,51-7,91 (m, 5H, 5 = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$).

RMN ^{13}C (75 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

10,5 ($\text{C}^3\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 15,3 ($\text{C}^5\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 30,8 ($\text{C}^5(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 37,9 ($\text{C}^3(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 57,8 ($\text{PhSO}_2\text{C}^6\text{H}_2$) ; 58,4 ($\text{C}^2(\text{H})\text{OCH}_3$) ; 61,3 ($\text{C}^4(\text{H})(\text{OCH}_3)$) ; 62,8 ($\text{C}^1\text{H}_2\text{OH}$) ; 80,6 ($\text{C}^2\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 87,3 ($\text{C}^4\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 127,8 (=C(H)ar) ; 129,3 (=C(H)ar) ; 133,6 (=C(H)ar) ; 140,1 (C^{IV} : $\text{SO}_2\text{C}=\text{C}$).

((2R, 3S, 4R, 5R)-2,4-Diméthoxy-3,5-diméthyl-6-(phénylsulfonyl)héxyloxy)triisopropylsilane **14b**



$\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{SSi}$
 MM : 486,78 g/mol
 Huile incolore
 Rf = 0,4 (Éther/EP: 1/1)
 $[\alpha]_{\text{D}} = +12$ (c=1,1 ; DCM)

Dans un bicol équipé d'une tête à hydrogène reliée à une rampe d'argon et d'un septum on introduit l'alcool **14a** (2,41 g ; 7,29 mmol ; 1 éq.) et du DCM (14,6 ml). La solution obtenue est refroidie à 0°C et on ajoute de la 2,6-lutidine (1,87 ml ; 16,04 mmol ; 2,2 éq.), puis du TIPSOTf (2,42 ml ; 8,69 mmol ; 1,1 éq.). Après 30 minutes d'agitation, on verse dans une solution saturée glacée de NH_4Cl (125 ml) et extrait au DCM (3x150 ml). Les phases organiques réunies sont successivement lavées avec HCl 0,1N glacé (75 ml), une

solution aqueuse saturée de NH_4Cl (125 ml), et de la saumure (3x125 ml). On sèche sur Na_2SO_4 , filtre sur papier et évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice 60 (gradient d'éther dans l'éther de pétrole) pour donner **14b** sous la forme d'une huile incolore (3,5 g ; 7,19 mmol ; Rdt 98%).

RMN ^1H (300 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

0,64 (d, 3H, $\text{C}^3\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 7,0$ Hz) ; 1,04 et 1,06 (2s, 21H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3))_3$ et $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3))_3$) ; 1,30 (d, 3H, $\text{C}^5\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 7,0$ Hz) ; 1,59-1,70 (m, 1H, $\text{C}^3(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 2,32-2,43 (m, 1H, $\text{C}^5(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 2,95 (dd, 1H, $\text{C}^4(\text{H})(\text{OCH}_3)$, $J = 9,8\text{Hz}$, $J_{\text{gem}} = 14,5$ Hz) ; 3,03 (dd, 1H, $\text{PhSO}_2\text{C}^6\text{H}(\text{H})$, $J = 1,9$ Hz, $J_{\text{gem}} = 9,6$ Hz) ; 3,15 (dd, 1H, $\text{PhSO}_2\text{C}^6\text{H}(\text{H})$, $J = 1,6$ Hz, $J_{\text{gem}} = 14,4$ Hz) ; 3,43-3,50 (m, 8H, 2 x OCH_3 et $\text{C}^1\text{H}_2\text{OSi}$) dont à 3,43 (s, 3H, $\text{C}^4\text{H}(\text{OCH}_3)$) et à 3,45 (s, 3H, $\text{C}^2\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 3,85 (dd, 1H, $\text{C}^2(\text{H})(\text{OCH}_3)$, $J = 5,7$ Hz, $J_{\text{gem}} = 9,9$ Hz) ; 7,52-7,89 (m, 5H, 5 = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$).

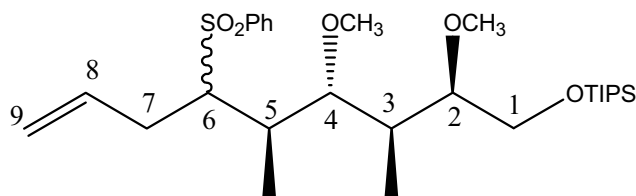
RMN ^{13}C (75 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

9,5 ($\text{C}^3\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 11,9 (Si-CH) ; 18 (Si-CH(CH_3) $_2$) ; 19,4 ($\text{C}^5\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 30,7 ($\text{C}^5(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 37,1 ($\text{C}^3(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 57,9 ($\text{PhSO}_2\text{C}^6\text{H}_2$) ; 58,3 ($\text{C}^2(\text{H})\text{OCH}_3$) ; 61,4 ($\text{C}^4(\text{H})\text{OCH}_3$) ; 63,7 ($\text{C}^1\text{H}_2\text{OSi}$) ; 80,2 ($\text{C}^2\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 87,2 ($\text{C}^4\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 127,8 (2 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 129,2 (2 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 133,4 (=C(H)ar) ; 140,3 (C^{IV} : $\text{SO}_2\text{C}=\text{}$).

Analyse élémentaire : C (%) : 62,02 (théorie : 61,68) ; H (%) : 9,61 (théorie : 9,52)

Allylation de la sulfone **14b** :

Mélange **17** de ((**2R**, **3S**, **4R**, **5R**, **6S**)-2,4-Diméthoxy-3,5-diméthyl-6-(phénylesulfonyl)non-8-ényloxy)triisopropylsilane et ((**2R**, **3S**, **4R**, **5R**, **6R**)-2,4-diméthoxy-3,5-diméthyl-6-(phénylesulfonyl)non-8-ényloxy)triisopropylsilane



$\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{SSi}$
 MM : 526,85 g/mol
 Huile incolore
 $R_f = 0,59$ (Éther/EP : 1/1)

Dans un bicol équipé d'une tête à hydrogéner reliée à une rampe d'argon et d'un septum, on introduit la sulfone **14b** (1,92 g ; 3,9 mmol ; 1 éq.) puis, après dégazage (trois cycles vide/argon), du THF anhydre (13 ml). On refroidit la solution obtenue à -78 °C et ajoute lentement une solution hexanique 1,5 M de $n\text{BuLi}$ (3,2 ml ; 5,1 mmol ; 1,3 éq.). Après une heure d'agitation (coloration jaune), on introduit du HMPA (0,89 mL ; 5,1 mmol ; 1,3 éq.) et, après 10 min, du bromure d'allyle (0,5 mL ; 5,9 mmol ; 1,5 éq.). On poursuit l'agitation 1h à -78 °C puis dilue avec de l'éther anhydre (150 ml). On verse dans une solution saturée glacée de NH_4Cl (200 ml). La phase organique est extraite à l'éther (4x75 ml). Les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (3x50 ml), puis séchées sur Na_2SO_4 . Les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu (2,13 g ; huile jaune) est purifié par chromatographie sur colonne de silice 60 Merck (gradient d'éther dans l'éther de pétrole) pour fournir **17** sous la forme d'une huile épaisse incolore (1,93 g ; 3,66 mmol ; Rdt 93%).

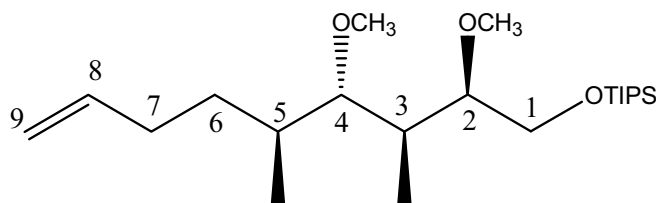
RMN ^1H (300 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

0,73 (d, 3H, $\text{C}^3\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 7,2$ Hz) ; 1,06 et 1,07 (2s, 21H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3))_3$ et $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3))_3$) ; 1,18 (d, 3H, $\text{C}^5\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 7,1$ Hz) ; 1,78-187 (m, 1H, $\text{C}^3(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 2,42-2,81 (m, 3H, $\text{C}^5(\text{H})(\text{CH}_3)$ et C^7H_2) ; 3,02 (dd, 1H, $\text{C}^4\text{H}(\text{OCH}_3)$, $J = 4,7\text{Hz}$, $J_{\text{gem}} = 7,4\text{Hz}$) ; 3,34-3,44 (m, 8H, 2 x OCH_3 et $\text{C}^2(\text{H})(\text{OCH}_3)$ et $\text{PhSO}_2\text{C}^6\text{H}$ dont à 3,34 (s, 3H, $\text{C}^2\text{H}(\text{OCH}_3)$) et à 3,44 (s, 3H, $\text{C}^4\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 3,52-3,82 (m, 2H, $\text{C}^1\text{H}_2\text{OSi}$) ; 4,79-4,95 (m, 2H, $\text{C}^9\text{H}_2=\text{allyle}$) ; 5,55-5,68 (m, 1H, $\text{C}^8\text{H}=\text{allyle}$) ; 7,50-7,92(m, 5H, 5 = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$).

RMN ^{13}C (75 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

10,2 ($\text{C}^3\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 11,9 ($\text{Si}-\text{CH}$) ; 13,6 ($\text{C}^5\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 18,0 ($\text{Si}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ; 28,9 (C^7H_2) ; 33,3 ($\text{C}^5(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 36,6 ($\text{C}^3(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 58,1 ($\text{C}^2(\text{H})(\text{OCH}_3)$) ; 61,3 ($\text{PhSO}_2\text{C}^6\text{H}$) ; 63,0 ($\text{C}^1\text{H}_2\text{OSi}$) ; 64,1 ($\text{C}^4(\text{H})(\text{OCH}_3)$) ; 80,2 ($\text{C}^2\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 87,6 ($\text{C}^4\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 116,3 ($\text{C}^9\text{H}_2=\text{allyle}$) ; 128,8 (2 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 129,0 (2 x = $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 133,4 (= $\text{C}(\text{H})\text{ar}$) ; 136,0 ($\text{C}^8\text{H}=\text{}$) ; 139,2 (C^{IV} : $\text{SO}_2\text{C}=\text{}$).

(2R, 3S, 4S, 5S)-1-(Tripropylsilyloxy)-2,4-Diméthoxy-3,5-diméthyl-8-nonène 18a



$\text{C}_{22}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}$
 MM : 386,68 g/mol
 Huile incolore
 Rf = 0,62 (Éther/EP: 1/1)
 $[\alpha]_{\text{D}} = +7,9$ (c=1 ; DCM)

De la tournure de magnésium (20 g) est lavée successivement avec une solution aqueuse de HCl à 0,5% (5x100 ml), de l'eau distillée (10x100 ml), de l'éthanol anhydre (3x100 ml), et de l'éther anhydre (3x100 ml). On sèche le magnésium à 110 °C (étuve) pendant une nuit puis le laisse refroidir dans un dessiccateur ($\text{P}_2\text{O}_5/\text{KOH}$). Dans un bicol équipé d'un septum et d'un réfrigérant relié à une rampe d'argon, on introduit la sulfone 17 (3,2 g ; 6,1 mmol ; 1éq.), du méthanol distillé sur magnésium (200 ml) et la tournure de magnésium activée (3,4 g ; 0,14 mmol ; 0,02 éq.). On porte à 50 °C (bain) en agitant vigoureusement. Après 2 heures de reflux, du magnésium activé est de nouveau ajouté (même quantité) le chauffage est poursuivi 1 heure; *N. B.* dans une seconde expérience, il a été nécessaire d'ajouter une nouvelle fois du magnésium et de prolonger le chauffage pour observer la disparition totale de la sulfone 17 en CCM. Après refroidissement, on dilue à l'éther (150 ml) et verse dans un tampon tartrique pH 2 glacé (600 ml). La phase aqueuse est extraite à l'éther (4x300 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NaHCO_3 (2x100 ml), puis avec de la saumure (3x100 ml). On sèche sur Na_2SO_4 et évapore les solvants sous vide. Le résidu (2,17 g) est purifié par chromatographie sur silice 60 Merck (gradient d'éther dans l'éther de pétrole) pour fournir le composé 18a sous la forme d'une huile incolore (2,07 g ; 5,35 mmol ; Rdt 88%)

RMN ^1H (300 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

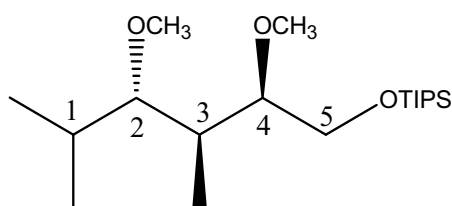
0,77 (d, 3H, $\text{C}^3\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 7,1$ Hz) ; 1,03 (d, 3H, $\text{C}^5\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 7,0$ Hz) ; 1,06 et 1,07 (2s, 21H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3))_3$ et $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3))_3$) ; 1,19-1,32 et 1,44-1,55 (m, 2H, C^6H_2) ; 1,63-1,76 (m, 1H, $\text{C}^5(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 1,79-1,89 (m, 1H, $\text{C}^3(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 1,91-2,01 et 2,12-2,24 (m, 2H, C^7H_2) ; 3,01 (dd, 1H, $\text{C}^4(\text{H})(\text{OCH}_3)$, $J = 2,4\text{Hz}$, $J_{\text{gem}} = 9,2\text{Hz}$) ; 3,48 (s, 3H, $\text{C}^2\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 3,49 (s, 3H, $\text{C}^4\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 3,57-3,67 (m, 2H, $\text{C}^2(\text{H})(\text{OCH}_3)$ et $\text{C}^1\text{H}(\text{H})\text{OSi}$) ; 3,86-3,91 (dd, 1H,

$C^1H(H)OSi$, $J = 5,8\text{Hz}$, $J_{\text{gem}} = 9,5\text{Hz}$) ; 4,91-5,04 (m, 2H, $C^9H_2=\text{allyle}$) ; 5,73-5,86 (m, 1H, $C^8H=\text{allyle}$).

RMN ^{13}C (75 MHz) dans $CDCl_3$: δ (ppm)

10,4 ($C^3H(CH_3)$) ; 11,9 (Si-CH) ; 17,6 ($C^5H(CH_3)$) ; 18 (Si-CH(CH_3) $_2$) ; 29,0 (C^6H_2) ; 31,8 (C^7H_2) ; 34,4 ($C^5H(CH_3)$) ; 37,1 (C^3HCH_3) ; 58,7 ($C^2(H)OCH_3$) ; 61,1 ($C^4(H)(OCH_3)$) ; 64,8 (C^1H_2OSi) ; 80,9 ($C^2H(OCH_3)$) ; 87,7 ($C^4H(OCH_3)$) ; 114,2 ($C^9H_2=\text{allyle}$) ; 139,2 ($C^8H=\text{allyle}$).

N. B. Lorsqu'on réduit sans le purifier par chromatographie le produit d'allylation de la sulfone **14b**, on isole à côté de **18a** des traces du produit de réduction de **14b** :



$C_{19}H_{42}O_3Si$
MM : 346,29 g/mol
Huile incolore
Rf = 0,93 (EP/AcOEt: 6/4)

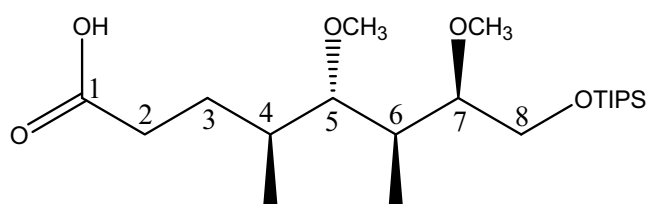
RMN 1H (300 MHz) dans $CDCl_3$: δ (ppm)

0,77 (d, 3H, $C^3H(CH_3)$, $J = 7,0$ Hz) ; 0,84 (d, 3H, $C^1(CH_3)(CH_3)$, $J = 7,0$ Hz) ; 1,03 (d, 3H, $C^1(CH_3)(CH_3)$, $J = 7,2$ Hz) ; 1,06 et 1,07 (2s, 21H, Si($CH(CH_3)$) $_3$) ; 1,72-1,89 (m, 2H, $C^3H(CH_3)$ et $C^1H(CH_3)_2$) ; 2,97 (dd, 1H, $C^2(H)(OCH_3)$, $J = 2,6$ Hz, $J_{\text{gem}} = 9,2$ Hz) ; 3,49 (s, 3H, $C^4H(OCH_3)$) ; 2,50 (s, 3H, $C^2H(OCH_3)$) ; 3,57-3,68 (m, 2H, $C^4(H)(OCH_3)$ et $C^5H(H)OSi$) ; 3,89 (dd, 1H, $C^8H(H)OSi$, $J = 5,9$ Hz, $J_{\text{gem}} = 9,7$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz) dans $CDCl_3$: δ (ppm)

10,2 ($C^3H(CH_3)$) ; 11,9 (Si-CH) ; 15,0 ($C^1H(CH_3)(CH_3)$) ; 18 (Si-CH(CH_3) $_2$) ; 21,0 ($C^1H(CH_3)(CH_3)$) ; 29,9 ($C^1H(CH_3)(CH_3)$) ; 37,5 ($C^3H(CH_3)$) ; 58,6 et 61,4 ($C^2H(OCH_3)$) et ($C^4H(OCH_3)$) ; 64,8 (C^8H_2OSi) ; 80,7 ($C^4H(OCH_3)$) ; 87,1 ($C^2H(OCH_3)$)

Acide (4*S*, 5*S*, 6*S*, 7*R*)-5,7-Diméthoxy-4,6-diméthyl-8-(tri*prop*ylsilyloxy)octanoïque **12b**



$C_{21}H_{44}O_5Si$
MM : 404,66 g/mol
Huile incolore
Rf = 0,69 (EP/DCM/Ether: 7/7/1)
[α] $_D = +4,1$ (c=1 ; DCM)

Dans un bicol équipé d'une tête à hydrogène le reliant à une rampe d'argon et d'un septum on ajoute au composé **18a** (0,603 g ; 1,56 mmol ; 1éq.) du CCl_4 (3,3 ml), de l'acétonitrile (3,3 ml) et de l'eau distillée (4,4 ml). On refroidit (bain de glace) et, en agitant énergiquement, on ajoute du métaperiodate de sodium (1,37 g ; 6,40 mmol ; 4,1 éq.), puis du trichlorure de ruthénium hydraté (62 mg ; 0,3 mmol ; 0,2éq.). Après 15 heures d'agitation rapide à température ambiante, une analyse par CCM (EP/AcOEt : 6/4) indique la disparition complète de **18a** ; il reste des traces de produits intermédiaires. Le mélange est dilué au DCM (30 ml) et la phase aqueuse est extraite au DCM (3x25 ml). Les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure (35 ml), puis séchées sur $MgSO_4$. On filtre sur coton et les solvants sont évaporés sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de

silice 60 (éluant : EP/Ether = 2 : 1) pour donner l'acide **12b** sous la forme d'une huile incolore (380 mg ; 0,94 mmol ; Rdt 60%).

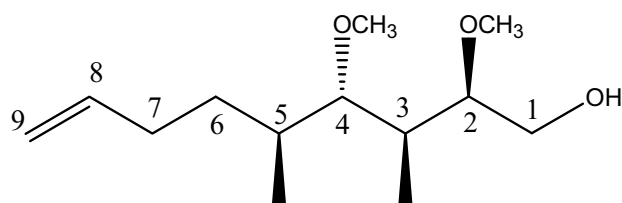
RMN ¹H (300 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

0,78 (d, 3H, C⁶H(CH₃), J = 7,0 Hz) ; 1,04 (d, 3H, C⁴H(CH₃), J = 6,8 Hz) ; 1,06 et 1,07 (2s, 21H, Si(CH(CH₃))₃ et Si(CH(CH₃))₃) ; 1,43-1,56 (m, 1H, C³H(H)) ; 1,68-1,90 (m, 3H, C³H(H) et C⁴(H)(CH₃) et C⁶(H)(CH₃)) ; 2,25-2,35 et 2,41-2,51 (m, 2H, C²H₂) ; 3,02 (dd, 1H, C⁵(H)(OCH₃), J = 2,4 Hz, J_{gem} = 9,2Hz) ; 3,48 (s, 3H, C⁷H(OCH₃)) ; 3,49 (s, 3H, C⁵H(OCH₃)) ; 3,56-3,67 (m, 2H, C⁷(H)(OCH₃) et C⁸H(H)OSi) ; 3,7 (dd, 1H, C⁸H(H)OSi, J = 6,0 Hz, J_{gem} = 9,8 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

10,3 (C⁶H(CH₃)) ; 11,9 (Si-CH) ; 17,4 (C⁵H(CH₃)) ; 18 (Si-CH(CH₃)₂) ; 24,9 (C³H₂) ; 31,9 (C²H₂) ; 34,3 (C⁴H(CH₃)) ; 37,3 (C⁶HCH₃) ; 58,7 (C⁷(H)OCH₃) ; 61,2 (C⁵(H)(OCH₃)) ; 64,8 (C⁸H₂OSi) ; 80,9 (C⁷H(OCH₃)) ; 87,5 (C⁵H(OCH₃)) ; 179,5 (O=C⁸(OH)).

(2R, 3S, 4S, 5S)- 2,4-Diméthoxy-3,5-diméthyl-non-8-èn-1-ol 18b



C₁₃H₂₆O₃

MM = 230,34 g/mol

Huile incolore

R_f = 0,42 (Ether)

[α]_D = + 4,91 (c=1,16 ; DCM)

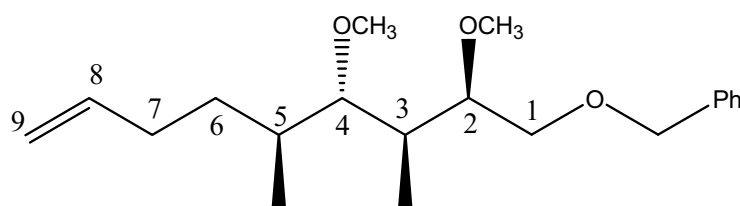
Dans un monocol relié à une rampe d'argon, on introduit le dérivé silylé **18a** (104mg ; 0,269 mmol ; 1 éq.) puis du THF distillé (0,8 ml). La solution est refroidie à 0 °C et on ajoute du TBAF, 3H₂O (93,5mg ; 0,296mmol ; 1,1 éq.). On retire le bain et agite 3 heures à température ambiante. On dilue à l'éther (10 ml) et verse dans de la saumure saturée et glacée (10 ml). La phase aqueuse est extraite à l'éther (3x10 ml) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (3x5 ml), puis séchées sur Na₂SO₄. On évapore les solvants sous pression réduite sans trop chauffer. L'huile légèrement colorée résiduelle (100 mg) est purifiée par chromatographie sur silice 60H Merck (gradient d'éther dans l'éther de pétrole) pour donner l'alcool **18b** sous la forme d'une huile incolore. (58mg ; 0,252mmol ; Rdt 94 %)

RMN ¹H (300 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

0,76 (d, 3H, C³(H)(CH₃), J = 7,0Hz) ; 1,03 (d, 3H, C⁵(H)(CH₃), J = 7,3 Hz) ; 1,12-2,20 (m, 7H, C³H(CH₃), C⁵H(CH₃), C⁶H₂, C⁷H₂ et OH) ; 2,97 (dd, 1H, C⁴H(OCH₃), J = 3,3 Hz, J_{gem} = 8,0 Hz) ; 3,42-3,54 (m ; 7H ; C²H(OCH₃) et 2 OCH₃) dont à 3,48 (s, 6H, C²(H)OCH₃) et C⁴(H)OCH₃) ; 3,68 (m, 2H, C¹H₂OH) ; 4,91-5,06 (m, 2H, C⁹H₂=) ; 5,70-5,90 (m, 1H, C⁸H=).

RMN ¹³C (50 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

11,4 (C³H(CH₃)) ; 17,4 (C⁵H(CH₃)) ; 29,3 (C⁷H₂) ; 31,6 (C⁶H₂) ; 33,3 (C⁵(H)(CH₃)) ; 36,5 (C³(H)(CH₃)) ; 58,7 (C²(H)OCH₃) ; 61,1 (C⁴(H)OCH₃) ; 64,8 (C¹H₂OH) ; 80,9 (C²H(OCH₃)) ; 87,7 (C⁴H(OCH₃)) ; 114,2 (C⁹=H₂) ; 139,2 (C⁸H=).

(2R, 3S, 4S, 5S)- (2,4-Diméthoxy-3,5-diméthyl-non-8-ényloxyméthyl)-benzene 18c

$C_{20}H_{32}O_3$
 MM = 320,47 g/mol
 Huile incolore
 Rf = 0,36 (Ether/Ether de
 pétrole : 25/75)
 $[\alpha]_D = +10,9$ (c=1,1 ; DCM)

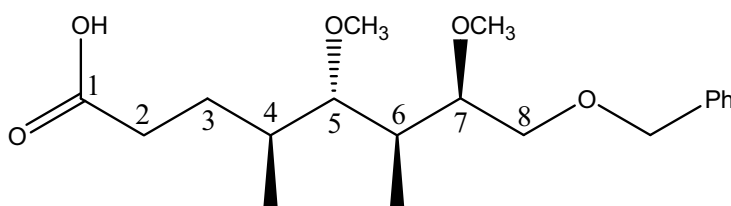
Dans un bicol équipé d'un septum relié à une rampe d'argon, on introduit l'alcool **18b** (46,5 mg; 0,202 mmol; 1 éq.) et du THF (2 ml). A - 78 °C, on ajoute du *t*BuOK fraîchement sublimé (45,3 mg; 0,404 mmol; 2 éq.). On agite 45 min à cette température et ajoute du bromure de benzyle (43,3 µl; 0,364 mmol; 1,8 éq.) fraîchement distillé sur K_2CO_3 . Après 15 mn à cette température, puis 15 min à t. a, on dilue à l'éther (10 ml) et verse dans de la saumure saturée glacée (10 ml). La phase aqueuse est extraite à l'éther (5x10 ml) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (3x5 ml), puis séchées (Na_2SO_4). On concentre sous pression réduite. Lorsque le volume atteint environ 10 ml, on ajoute une solution à 10% de NH_4OH (10 ml) et agite vigoureusement 15 h; *N. B.* ce traitement élimine toute trace de chlorure de benzyle (et d'acide qu'il donne par hydrolyse), ce qui empêche une décomposition de **18b**. On dilue à la saumure saturée (10 ml) et la phase aqueuse est extraite à l'éther (4x10 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec HCl 0,1N (2x5 ml), une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ (1x3 ml), et de la saumure (2x5 ml). On sèche sur Na_2SO_4 et évapore les solvants sous pression réduite. L'huile colorée résiduelle (67 mg) est purifiée par chromatographie sur silice 60H Merck (gradient d'éther dans l'éther de pétrole) pour donner le dérivé **18c** sous la forme d'une huile incolore (55 mg; 0,172mmol; Rdt 85%).

RMN 1H (300 MHz) dans $CDCl_3$: δ (ppm)

0,76 (d, 3H, $C^3(H)(CH_3)$, $J=7.0Hz$); 1,04 (d, 3H, $C^5(H)(CH_3)$, $J = 7,3 Hz$); 1,14-2,21 (m, 6H, $C^3H(CH_3)$, $C^5H(CH_3)$, C^6H_2 , C^7H_2); 3,03 (dd, 1H, $C^4H(OCH_3)$, $J = 2,4 Hz$, $J_{gem} = 9,4 Hz$); 3,42-3,57 (m; 7H; $C^2H(OCH_3)$ et 2 OCH_3) dont à 3,49 (s, 3H, $C^2(H)OCH_3$) et à 3,60 (s; 3H; $C^4(H)OCH_3$); 3,62-3,79 (m, 2H, $C^1H_2OBenzyl$); 4,51 (d, 1H, $^2J = 12,1 Hz$, $CH(H)$ du benzyl); 4,58 (d, 1H, $^2J = 12,1 Hz$, $CH(H)$ du benzyl); 4,91-5,08 (m, 2H, $C^9H_2 = allyl$); 5,70-5,87 (m, 1H, $C^8H =$); 7,25-7,37 (m, 5H, $5 = C(H)ar$).

RMN ^{13}C (50 MHz) dans $CDCl_3$: δ (ppm)

10,4 ($C^3H(CH_3)$); 17,6 ($C^5H(CH_3)$); 28,7 (C^7H_2); 31,7 (C^6H_2); 34,1 ($C^5(H)(CH_3)$); 38,3 ($C^3(H)(CH_3)$); 58,4 ($C^2(H)OCH_3$); 61,2 ($C^4(H)OCH_3$); 72,7 ($C^1H_2OBenzyl$); 73,2 (CH_2 du Benzyle); 78,8 ($C^2H(OCH_3)$); 87,3 ($C^4H(OCH_3)$); 114,3 ($C^9 = H_2$); 127,4 ($=C(H)ar$); 127,5 ($=C(H)ar$); 128,3 ($=C(H)ar$); 138,3 (C^{IV} du Phényle); 139,1 ($C^8H =$).

Acide d'Enders : (4S, 5S, 6S, 7R)- 8-Benzyloxy-5,7-diméthoxy-4,6-diméthyl-octanoïque 12a

$C_{19}H_{30}O_5$

MM = 338,44 g/mol

Huile incolore

Rf = 0,15 (Ether/Ether de pétrole 50:50)

$[\alpha]_D^{25} = +1,38$ (c=0,29 ; DCM) ; (Litt. : $^{+1}$ +1 (c=1,11; DCM))

Dans un tube équipé d'un septum et relié à une rampe d'argon, on dilue **18c** (16 mg; 0,05 mmol ; 1 éq.) avec de l'eau distillée (20 μ l), de l'acétone distillée sur $KMnO_4$ (8 μ l), et du *t*BuOH distillé sur CaH_2 (2,7 μ l), puis ajoute du NMO, H_2O (7,2 mg; 0,053 mmol; 1,06 éq.) et un cristal de OsO_4 (0,06 mg; $2,5 \cdot 10^{-4}$ mmol; 0,5% eq.). On agite vigoureusement pendant 24 h à température ambiante et ajoute un second cristal de OsO_4 . L'agitation est poursuivie 24 h. On dilue avec une solution saturée aqueuse de $NaHCO_3$ (1 ml), agite vigoureusement 30 min puis ajoute de l'acétate d'éthyle (3 ml) et une petite spatule de Célite. Après 5 min d'agitation, on filtre sur un verre fritté (porosité 4) contenant un peu de Célite et lave les solides avec AcOEt. La phase aqueuse extraite à l'acétate d'éthyle (6x5 ml) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure saturée (3x3 ml), puis séchées sur Na_2SO_4 . Les solvants sont évaporés pression réduite. Dans un ballon relié à une rampe d'argon, on ajoute à l'huile brune obtenue (16,6 mg) du *t*BuOH (0,15 ml), puis, en agitant, du $NaIO_4$ (20,1 mg; 0,094 mmol; 2 éq.) et de l'eau (0,15 ml). Le mélange réactionnel initialement brun se décolore et il apparaît un précipité blanc. On poursuit l'agitation 1h30 puis ajoute par petites portions du $NaBH_4$ (53,1mg; 1,41mmol; 30 éq.). Après 2h30 d'agitation à température ambiante, on dilue avec de l'éther (10 ml) et verse dans de la saumure saturée glacée (10 ml). La phase aqueuse est extraite à l'éther (5x5 ml) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (2x3 ml). On sèche sur Na_2SO_4 et évapore les solvants sous pression réduite. L'huile colorée obtenue (19 mg) est purifiée par chromatographie sur couche de silice (10 cm x 20 cm x 2 mm ; 2 éluions par un mélange éther de pétrole/éther 1:1). On isole ainsi l'acide **12a** sous la forme d'une huile incolore (3,2 mg; 0,0095 mmol; Rdt 20%)

RMN 1H (300 MHz) dans $CDCl_3$: δ (ppm)

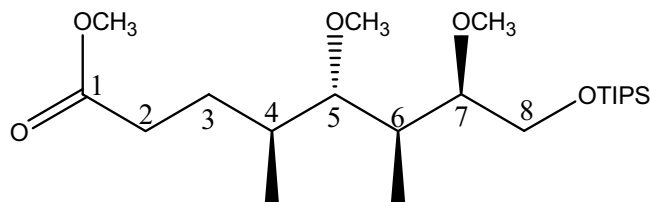
0,79 (d, 3H, $C^6(H)(CH_3)$, $J=7,2$ Hz) ; 1,06 (d, 3H, $C^4(H)(CH_3)$, $J = 7,0$ Hz) ; 1,43-1,83 (m, 4H, $C^4(H)(CH_3)$, $C^6(H)(CH_3)$, $C^2(H_2)$) ; 2,26-2,37 (m, 1H, $C^3(H)H$) ; 2,44-2,49 (m, 1H, $C^3(H)H$) ; 3,05 (dd, 1H, $C^5(H)(OCH_3)$, $J = 2,3$ Hz, $J_{gem} = 9,4$ Hz) ; 3,47-3,69 (m ; 8H ; $C^8(H_2)OBenzyl$ et 2 OCH_3) dont à 3,49 (s, 3H, $C^7(H)(OCH_3)$) et à 3,50 (s ; 3H ; $C^5(H)(OCH_3)$) ; 3,75 (ddd, 1H, $J = 2,1$ Hz, $J = 4,5$ Hz, $J = 6,4$ Hz, $C^7(H)(OCH_3)$) ; 4,53 (d, 1H, $^2J = 12,1$ Hz, $CH(H)$ du benzyle) ; 4,58 (d, 1H, $^2J = 12,1$ Hz, $CH(H)$ du benzyle) ; 4,91-5,08 (m, 2H, $C^9(H_2)=allyle$) ; 5,70-5,87 (m, 1H, $C^8(H)=$) ; 7,28-7,37 (m, 5H, 5 = $C(H)ar$) ; 11,30 (s, 1H, COOH).

RMN ^{13}C (75 MHz) dans $CDCl_3$: δ (ppm)

10,3 ($C^6(H)(CH_3)$) ; 17,5 ($C^4(H)(CH_3)$) ; 24,8 ($C^3(H_2)$) ; 31,6 ($C^2(H_2)$) ; 34,1 ($C^4(H)(CH_3)$) ; 38,4 ($C^6(H)(CH_3)$) ; 58,4 ($C^7(H)(OCH_3)$) ; 61,4 ($C^5(H)(OCH_3)$) ; 72,7 ($C^8(H_2)OBenzyl$) ; 73,3 (CH_2 du Benzyle) ; 78,9 ($C^7(H)(OCH_3)$) ; 87,2 ($C^5(H)(OCH_3)$) ; 127,5 (=C(H) ar) ; 127,6 (=C(H) ar) ; 128,3 (=C(H) ar) ; 138,4 (C^{IV} du Phényle) ; 180,43 (C^{IV} du C^1OOH)

Litt. : $^{+1}$ 10.31, 17.42, 24.67, 32.01, 34.10, 38.35, 58.45, 61.35, 72.55, 73.30, 78.95, 87.30, 127.61, 127.69, 128.40, 138.31, 180.36.

(4*S*, 5*S*, 6*S*, 7*R*)-5,7-Diméthoxy-4,6-diméthyl-8-(triisopropylsilyloxy)-octanoate de méthyle
12d



$C_{22}H_{46}O_5Si$
 MM : 418,69 g/mol
 Huile incolore
 R_f = 0,7 (EP/DCM/Ether: 7/7/1)
 $[\alpha]_D^{20} = +4,20$ (c=1,11 ; DCM)

Dans un monocol relié à une rampe d'argon, l'acide **12b** (0,706 g ; 1,74 mmol ; 1 éq.) est mis en solution dans un mélange toluène/méthanol : 3/2 (1,8 ml). On refroidit à 0 °C et, en agitant, ajoute du TMSCHN₂ jusqu'à persistance d'une coloration jaune ; de 0,96 ml (1,91 mmol ; 1,1 éq.) à 1,31 ml (2,61 mmol ; 1,5 éq.) d'un essai à l'autre. On observe un fort dégagement gazeux. On retire alors le bain froid et agite à t. a. un peu plus d'une heure ; on vérifie par CCM (EP/DCM/Et₂O : 7/7/1) que l'acide **12b** a totalement réagi. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu légèrement coloré obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice 60 (éluant : EP/DCM/Et₂O : 7/7/1) pour donner l'ester **12d** sous la forme d'un huile incolore (0,712 g ; 1,70 mmol ; Rdt 98%).

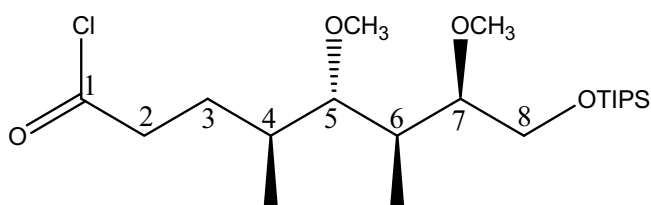
RMN ¹H (300 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

0,78 (d, 3H, C⁶H(CH₃), J = 7,2 Hz) ; 1,03 (d, 3H, C⁴H(CH₃), J = 6,8 Hz) ; 1,06-1,09 (m, 21H, Si(CH(CH₃))₃) ; 1,41-1,54 (m, 1H, C²H(H)) ; 1,65-1,89 (m, 3H, C²H(H) et C⁴(H)(CH₃) et C⁶(H)(CH₃)) ; 2,21-2,31 et 2,37-2,47 (m, 2H, C³H₂) ; 3,01 (dd, 1H, C⁵(H)(OCH₃), J = 2,5 Hz, J_{gem} = 9,3 Hz) ; 3,48 (s, 3H, C⁷H(OCH₃)) ; 3,49 (s, 3H, C⁵H(OCH₃)) ; 3,56-3,68 (m, 5H, C⁷(H)(OCH₃) et C⁸H(H)OSi et O=C⁸(OCH₃) dont 3,66 (s, 3H, O=C⁸(OCH₃)) ; 3,88 (dd, 1H, C⁸H(H)OSi, J = 6,1 Hz, J_{gem} = 9,9 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

10,2 (C⁶H(CH₃)) ; 11,9 (Si-CH) ; 17,4 (C⁴H(CH₃)) ; 18 (Si-CH(CH₃))₂) ; 25,2 (C²H₂) ; 32,1 (C³H₂) ; 34,3 (C⁴H(CH₃)) ; 37,3 (C⁶HCH₃) ; 51,4 (O=C⁸(OCH₃)) ; 58,7 ((C⁷(H)OCH₃)) ; 61,3 (C⁵(H)(OCH₃)) ; 64,9 (C⁸H₂OSi) ; 80,9 (C⁷H(OCH₃)) ; 87,4 (C⁵H(OCH₃)) ; 174,4 (O=C⁸(OCH₃)).

Chlorure de l'acide (4*S*, 5*S*, 6*S*, 7*R*)-5,7-diméthoxy-4,6-diméthyl-8-(triisopropylsilyloxy)-octanoïque
12c



$C_{21}H_{43}O_4ClSi$
 MM : 423,12 g/mol
 Huile jaunâtre

Sel de potassium de l'acide 12b

A une solution d'ester méthylique **12d** (0,9 g ; 2,15 mmol ; 1 éq.) dans MeOH (8,6 ml) on ajoute une solution de potasse préparée à partir de 1,7 g de KOH et de 10 ml d'eau (1,08

ml ; 3,23 mmol ; 1,5 éq.). Après 15 heures d'agitation à 35-40 °C, on évapore les solvants sous vide. On couvre le résidu avec du toluène (10 ml) et évapore à sec sous léger vide (bain à 45-50 °C). On répète ce traitement au toluène puis sèche le gel résiduel à 50 °C sous vide.

*Traitement du sel de potassium de **12b** par le chlorure d'oxalyle*

Dans un monocol relié à une rampe d'argon, on met en suspension le sel précédent (0,95 g ; 2,15 mmol ; 1 éq.) dans de l'éther (26 ml). On refroidit à 0 °C (bain de glace) et, en agitant, ajoute du chlorure d'oxalyle fraîchement distillé sur CaH₂ (0,37 ml ; 4,3 mmol ; 2 éq.), puis trois gouttes de DMF (distillé sous vide sur CaH₂). On retire le bain et agite 3 heures à t. a. On filtre sur verre fritté et lave les solides avec du CCl₄ anhydre. Les filtrats réunis sont concentrés sous vide et le résidu est séché sous vide pour donner le chlorure **12c** sous la forme d'une huile jaune pâle (0,9 g ; 2,13 mmol ; Rdt 99%).

RMN ¹H (300 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

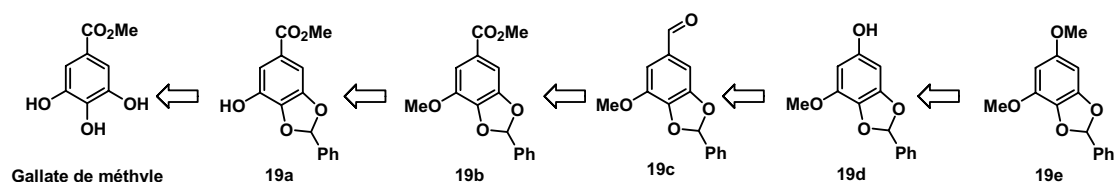
0,79 (d, 3H, C⁶H(CH₃), J = 7,0 Hz) ; 1,04-1,11 (m, 24H, C⁴H(CH₃) et Si(CH(CH₃))₃) ; 1,53-1,63 (m, 1H, C³H(H)) ; 1,71-1,91 (m, 3H, C³H(H) et C⁴(H)(CH₃) et C⁶(H)(CH₃)) ; 2,81-2,91 (m, 1H, C²H(H)) ; 2,96-3,07 (m, 2H, C²H(H) et C⁵(H)(OCH₃)) ; 3,48 (s, 6H, C⁷H(OCH₃) et C⁵H(OCH₃)) ; 3,54-3,67 (m, 2H, C⁷(H)(OCH₃) et C⁸H(H)OSi) ; 3,89 (dd, 1H, C⁸H(H)OSi, J = 9,8 Hz, J_{gem} = 5,8 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

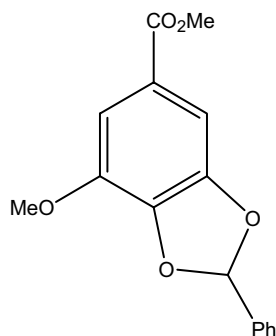
10,2 (C⁶H(CH₃)) ; 11,9 (Si-CH) ; 17,6 (C⁴H(CH₃)) ; 18 (Si-CH(CH₃)₂) ; 25,3 (C³H₂) ; 33,8 (C⁴H(CH₃)) ; 37,2 (C⁶HCH₃) ; 45,2 (C²H₂) ; 58,5 ((C⁷(H)OCH₃) ; 61,5 (C⁵(H)(OCH₃)) ; 64,3 (C⁸H₂OSi) ; 80,6 (C⁷H(OCH₃)) ; 87,2 (C⁵H(OCH₃)) ; 174,1 (O=C⁸(Cl)).

*Préparation de **19e** à partir de gallate de méthyle selon réf. 2*

N. B. La seule modification apportée concerne l'étape de formation de l'aldéhyde **19c** (utilisation du réactif de Swern à la place du PCC).



7-Méthoxy-2-phénylbenzo[d][1,3]dioxole-5-carboxylate de méthyle **19b**



C₁₆H₁₄O₅

MM : 286,28 g/mol

Cristaux blancs

F = 68 °C (id. Litt.)

R_f = 0,47 (Hexane/DCM/AcOEt : 10/10/1)

On agite trois jours à 80 °C un mélange de gallate de méthyle (70 g, 0,38 mol ; 1 équ.), de K₂CO₃ (20 g ; 3 équ.) et de PhCHCl₂ (49 ml ; 1 équ.) dans du DMF (400 ml). Après hydrolyse (HCl 1N ; 1,6 L), puis extraction (AcOEt ; 3x1 L), lavage à l'eau (3x1 L), et séchage (MgSO₄), évaporation sous vide des solvants, puis chromatographie sur silice (DCM/Hexane/AcOEt : 10/10/1), on isole le dérivé **19a** sous forme d'un solide blanc (30 g ; 31% ; F=123 °C).

Dans un tricol de 250 ml équipé d'un réfrigérant relié à une rampe d'argon, d'un thermomètre et d'un septum, on agite à température ambiante durant une heure et demie un mélange de **19a** (8,8 g ; 32,3 mmol ; 1 équ.) et de K₂CO₃ (9,66 g ; 69,9 mmol ; 2,16 équ.) dans du DMF (110 ml). On refroidit à 0 °C puis ajoute au goutte-à-goutte du MeI (2,5 mL ; 40,2 mmol ; 1,24 équ.). Après trois heures d'agitation, on verse dans un mélange glacé de HCl 1N (250 ml) et d'acétate d'éthyle (110 ml). On extrait la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle (3x110 ml). Les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure (3x110 ml), puis séchées sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés sous pression réduite pour donner **19b** sous forme de cristaux blancs (8,9g ; Rdt 96%).

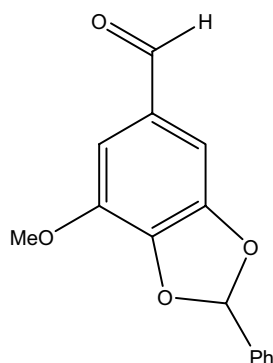
RMN ¹H dans CDCl₃ : δ (ppm)

3,86 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 3,90 (s, 3H, OCH₃) ; 7,04 (s, 1H, CHPh) ; 7,23 (d, 1H, =C(H), J=1Hz) ; 7,34 (d, 1H, =C(H), J=1Hz) ; 7,42 (m, 3H, =C(H)) ; 7,56 (m, 2H, =C(H)).

RMN ¹³C dans CDCl₃ : δ (ppm)

52,46 (CO₂CH₃) ; 56,96 (OCH₃) ; 104,01 (CHPh) ; 111,01 (=C(H)) ; 112,51 (=C(H)) ; 125,36 (=C(H)) ; 127,37 (=C(H)) ; 129,64 (=C(H)) ; 131,41 (=C(H)) ; 136,86 (=C(OCHPh)) ; 140,44 (=C(CO₂CH₃)) ; 144,15 (=C(OCH₃)) ; 149,79 (=C(OCHPh)) ; 166,57 (C(O)).

7-Méthoxy-2-phénylbenzo[d][1,3]dioxole-5-carbaldéhyde **19c**



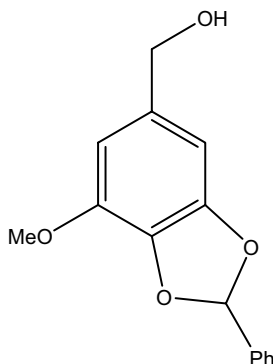
C₁₅H₁₂O₄

MM : 256,26 g/mol

Huile incolore

R_f = 0,43 (DCM/Hexane/AcOEt : 10/10/1)

*I- Réduction au DIBA-H de l'ester **19b** en alcool*



C₁₅H₁₄O₄

MM : 258,27 g/mol

Huile incolore

R_f=0,14 (ternaire 10%)

Dans un tricol relié à une rampe d'argon et équipé d'un thermomètre et d'une ampoule à addition, on refroidit à -78°C une solution de l'ester **19b** (8,1 g ; 28,3 mmol ; 1 éq.) dans du DCM (240 ml). On ajoute lentement, via l'ampoule, une solution 1M de DIBA-H dans DCM (79,24 ml ; 79,24 mmol ; 2,8 éq.). Après trois heures d'agitation à -78°C , on coule dans un mélange glacé et bien agité de tampon tartrique pH 2 (préparé à partir de 360 ml d'eau, de 40 g d'acide tartrique et de 4,5 g de soude) et de DCM (240 ml); après une heure d'agitation, les deux phases sont limpides. La phase aqueuse est extraite au DCM (3x200 ml). Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau (3x200 ml), et séchées sur MgSO_4 . Le résidu d'évaporation des solvants est purifié par chromatographie sur silice 60 (Hexane/Acétate d'éthyle : 70/30) pour donner l'alcool benzylique correspondant sous forme d'une huile incolore (7,05g ; Rdt 96% ; CCM (DCM/Hexane/AcOEt : 10/10/1) : $R_f = 0,14$).

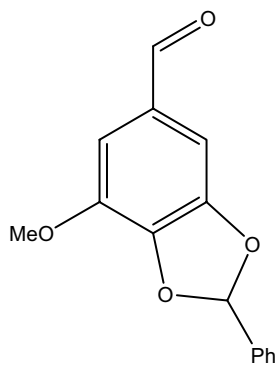
RMN ^1H dans CDCl_3 : δ (ppm)

2,37 (sl, 1H, OH) ; 3,88 (s, 3H, OCH_3) ; 4,55 (s, 2H, CH_2OH) ; 6,56 (s, 2H, $=\text{C}(\text{H})$) ; 6,96 (s, 1H, CHPh) ; 7,43 (m, 3H, $=\text{C}(\text{H})$) ; 7,58 (m, 2H, $=\text{C}(\text{H})$).

RMN ^{13}C dans CDCl_3 : δ (ppm)

52,64 (OCH_3) ; 65,35 (CH_2OH) ; 101,33(CHPh) ; 106,57 ($=\text{C}(\text{H})$) ; 110,96 ($=\text{C}(\text{H})$) ; 126,59 ($=\text{C}(\text{H})$) ; 128,70 ($=\text{C}(\text{H})$) ; 130,38 ($=\text{C}(\text{H})$) ; 134,80 ($=\text{C}(\text{CH}_2\text{O}_2)$) ; 135,72 ($=\text{C}(\text{OCHPh})$) ; 135,98 ($=\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})$) ; 143,49 ($=\text{C}(\text{OCH}_3)$) ; 149,08 ($=\text{C}(\text{OCHPh})$).

II- Oxydation de l'alcool précédent en aldéhyde **19c**



$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_4$
 MM : 256,26 g/mol
 Huile incolore
 $R_f=0,43$ (ternaire 10%)

i) Par le PCC (Selon référence 2)

Dans un bicol muni d'une tête à hydrogène reliée à une rampe d'argon et d'un septum, on ajoute à une suspension de chlorochromate de pyridinium (0,63 g ; 2,91 mmol ; 1,5 éq.) dans du DCM (7 ml) une solution de l'alcool précédent (0,5 g ; 1,94 mmol ; 1 éq.) dans du DCM (5 ml). Après deux heures d'agitation à t. a. le mélange est dilué avec de l'éther (12 ml). On filtre sur un verre fritté de porosité 4 contenant de la Célite (lavages des solides à l'éther). Les filtrats réunis sont concentrés sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice 60 (DCM) pour donner l'aldéhyde **19c** sous forme d'une huile incolore (0,42g ; Rdt 84%).

ii) Par le réactif de Swern

Dans un tricol équipé d'une tête à hydrogèner reliée à une rampe d'argon, d'une ampoule à brome et d'un thermomètre, on refroidit à -55 °C (bain carboglace-acétone) une solution de chlorure d'oxalyle (9,76 ml ; 112 mmol ; 2 éq.) dans du DCM (290 ml). On ajoute très lentement, via l'ampoule, du DMSO distillé sur CaH₂ (11,0 ml ; 168 mmol ; 3 éq.), ce qui donne lieu à un violent dégagement gazeux. Après deux minutes d'agitation à -55 °C, on ajoute une solution de l'alcool précédent (14,5 g ; 56 mmol ; 1 éq.) dans du DCM (56 ml). Après 30 min d'agitation, toujours à -55 °C, on ajoute de la triéthylamine distillée sur CaH₂ (39 ml ; 280 mmol ; 5 éq.). Après 5 minutes, on laisse revenir à t. a.. On dilue avec de l'eau distillée (280 ml) et la phase aqueuse est extraite au DCM (3x300 ml). Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau (2x300 ml) et à la saumure (2x300 ml). On sèche sur MgSO₄ et évapore les solvants sous pression réduite. Par chromatographie du résidu sur colonne de silice 60 (DCM) on récupère l'aldéhyde **19c** sous forme d'une huile incolore (13,97 g ; Rdt 97%).

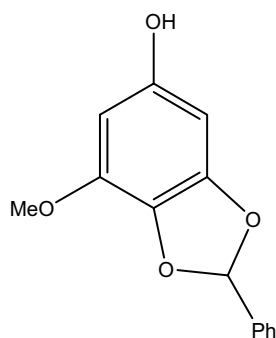
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm)

3,93 (s, 3H, OCH₃) ; 7,07 (d, 1H, =C(H), J=1,4Hz) ; 7,09 (s, 1H, CHPh) ; 7,14 (d, 1H, =C(H), J=1,4Hz) ; 7,44 (m, 3H, =C(H)) ; 7,56 (m, 2H, =C(H)) ; 9,70 (s, 1H, C(O)H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm)

52,67 (OCH₃) ; 103,64 (CHPh) ; 110,40 (=C(H)) ; 112,24 (=C(H)) ; 126,48 (=C(H)) ; 128,84 (=C(H)) ; 130,73 (=C(H)) ; 131,79 (=C(H)) ; 135,22 (=C(OCHPh)) ; 141,09 (=C(C(O)H)) ; 143,92 (=C(OCH₃)) ; 149,48 (=C(OCHPh)) ; 190,28 (C(O)).

7-Méthoxy-2-phénylbenzo[d][1,3]dioxol-5-ol 19d



C₁₄H₁₂O₄

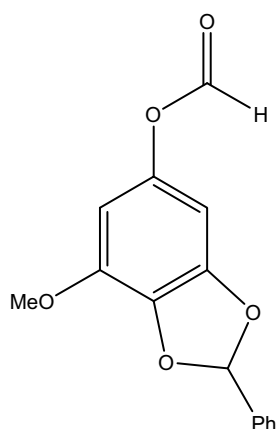
MM : 244,25 g/mol

Huile incolore

R_f = 0,23 (DCM/Hexane/AcOEt : 10/10/1)

*N. B. Un essai de formation directe de **19d** en soumettant **19c** aux conditions de la réaction de Dakin (eau oxygénée en milieu alcalin) n'a donné aucun résultat.*

I- Réarrangement de Baeyer-Villiger de l'aldéhyde **19c** ; formiate du phénol **19d**



$C_{15}H_{12}O_5$
 MM : 272,26 g/mol
 Huile incolore
 Rf = 0,8 (DCM)

Dans un bicol de 250 ml muni d'une tête à hydrogéner reliée à une rampe d'argon et d'un septum, on ajoute successivement de l'eau oxygénée à 35% (18,65 ml ; 218 mmol ; 4 éq.) et du diséléniure de diphenyle (1,7 g ; 5,45 mmol ; 0,1 éq.) à une solution d'aldéhyde **19c** (13,97 g ; 54,5 mmol ; 1 éq.) dans du DCM (120 ml). Après deux jours d'agitation à t. a. on dilue avec de l'eau (120 ml). La phase aqueuse est extraite au DCM (4x120 ml) et les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution à 10% de NaHSO₃ (120 mL), puis à l'eau (120 ml). On sèche sur MgSO₄ et évapore les solvants sous pression réduite pour obtenir le formiate du phénol **19d** sous forme d'une huile incolore (11,51 g ; Rdt 78%).

RMN^1H ($CDCl_3$) : δ (ppm)

3,85 (s, 3H, OCH_3) ; 6,35 (d, 1H, =C(**H**), J=2,1Hz) ; 6,40 (d, 1H, =C(**H**), J=2,1Hz) ; 6,99 (s, 1H, **CHPh**) ; 7,44 (m, 3H, =C(**H**)) ; 7,58 (m, 2H, =C(**H**)) ; 8,23 (s, 1H, OC(O)**H**).

$RMN^{13}C$ ($CDCl_3$) : δ (ppm)

52,77 (OCH_3) ; 96,79 (=C(**H**)) ; 101,10 (=C(**H**)) ; 111,63 (**CHPh**) ; 126,64 (=C(**H**)) ; 128,78 (=C(**H**)) ; 130,58 (=C(**H**)) ; 133,82 (=C(**H**)) ; 135,56 (=C($OCHPh$)) ; 143,37 (=C($OC(O)H$)) ; 144,73 (=C(OCH_3)) ; 149,04 (=C($OCHPh$)) ; 159,71 (C(O)).

II- Hydrolyse en phénol **19d**

Dans un monocol, à une solution de KOH (0,15 g ; 2,75 mmol ; 2,5 éq.) dans MeOH (0,8 ml) on ajoute une solution du formiate précédent (0,3 g ; 1,1 mmol ; 1 éq.) dans MeOH (0,8 ml). Après 30 min d'agitation à t. a. on évapore à sec sous pression réduite. De l'eau (5 ml) et de l'éther (5 ml) sont ajoutés au résidu. On extrait la phase aqueuse à l'éther (2x5 ml) et les phases organiques rassemblées sont lavées avec de la soude 1N (5 ml). Les phases aqueuses réunies sont acidifiées avec HCl 2N (pH 1). On extrait avec AcOEt (4 x10 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (3x5 ml), et séchées (MgSO₄). L'évaporation des solvants donne **19d** (0,248g ; Rdt 92%), qui est immédiatement utilisé en raison de son instabilité.

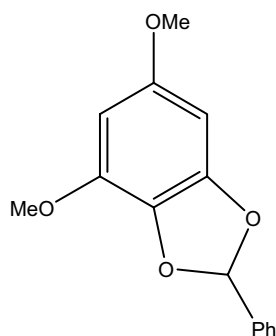
RMN^1H ($CDCl_3$) : δ (ppm)

3,85 (s, 3H, OCH_3) ; 4,90 (sl, 1H, **OH**) ; 6,05 (d, 1H, =C(**H**), J=2,3Hz) ; 6,13 (d, 1H, =C(**H**), J=2,3Hz) ; 6,90 (s, 1H, **CHPh**) ; 7,43 (m, 3H, =C(**H**)) ; 7,57 (m, 2H, =C(**H**)).

$RMN^{13}C$ ($CDCl_3$) : δ (ppm)

56,66 (OCH_3) ; 91,33 ($=C(H)$) ; 94,83 ($=C(H)$) ; 110,85 ($CHPh$) ; 126,62 ($=C(H)$) ; 128,67 ($=C(H)$) ; 139,69 ($=C(H)$) ; 130,34 ($=C(H)$) ; 135,90 ($=C(OCHPh)$) ; 143,53 ($=C(OCH_3)$) ; 149,23 ($=C(OCHPh)$) ; 151,31 ($=C(OH)$).

4,6-Diméthoxy-2-phénylbenzo[d][1,3]dioxole **19e**



$C_{15}H_{14}O_4$

MM : 258,27 g/mol

Cristaux blancs F 54 °C (id. Litt.²)

Rf = 0,48 (DCM/Hexane/AcOEt : 10/10/1)

Dans un bicol équipé avec septum et relié une rampe d'argon, à une solution de KOH (8,27 g ; 147,4 mmol ; 4 éq.) dans le DMSO (42 ml) on ajoute à l'aide d'une seringue le phénol **19d** (9 g ; 36,85 mmol ; 1 éq.) en solution dans du DMSO (50 ml). Après une heure à t. a. on ajoute lentement du MeI (4,59 ml ; 73,7 mmol ; 2 éq.). On agite trois heures et dilue à l'eau (275 ml). La phase aqueuse est extraite à l'éther (4 x 275 ml) et les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (2x275 ml), séchées ($MgSO_4$), et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice 60 (EP/DCM : 80/20) pour donner **19e** sous forme de cristaux blancs (6,82g ; Rdt 72%).

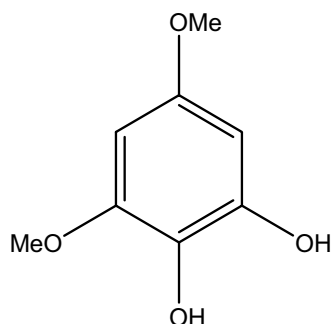
RMN^1H ($CDCl_3$) : δ (ppm)

3,76 (s, 3H, OCH_3) ; 3,89 (s, 3H, OCH_3) ; 6,12 (d, 1H, $=C(H)$, $J=2,3Hz$) ; 6,21 (d, 1H, $=C(H)$, $J=2,3Hz$) ; 6,92 (s, 1H, $CHPh$) ; 7,43 (m, 3H, $=C(H)$) ; 7,58 (m, 2H, $=C(H)$).

$RMN^{13}C$ ($CDCl_3$) : δ (ppm)

55,72 (OCH_3) ; 56,37 (OCH_3) ; 89,36 ($=C(H)$) ; 93,60 ($=C(H)$) ; 110,49 ($CHPh$) ; 126,37 ($=C(H)$) ; 128,39 ($=C(H)$) ; 129,38 ($=C(H)$) ; 130,04 ($=C(H)$) ; 135,79 ($=C(OCHPh)$) ; 143,31 ($=C(OCH_3)$) ; 149,04 ($=C(OCHPh)$) ; 155,64 ($=C(OCH_3)$).

3,5-Diméthoxybenzène-1,2-diol **20a**



$C_8H_{10}O_4$

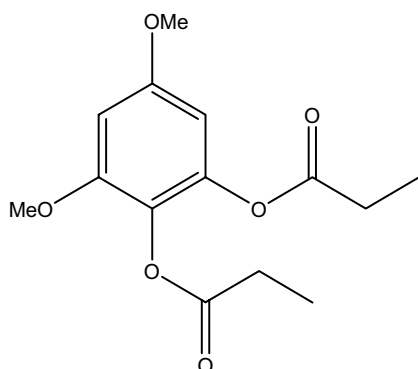
MM : 170,16 g/mol

Huile incolore

Rf = 0,15 (DCM/Hexane/AcOEt : 10/10/1)

Dans un bicol muni d'un septum et d'une tête à hydrogéner reliée à une rampe d'argon, à une solution de **19e** (6,82 g ; 26,4 mmol ; 1 éq.) dans MeOH (100 ml) on ajoute le catalyseur (Hydroxyde de palladium sur charbon à 20%; 0,741 g ; 5,28 mmol ; 0,2 éq.). On relie le montage à un gazomètre et purge avec H₂. On agite sous atmosphère de H₂ jusqu'à fin d'absorption (4-5 h). On purge à l'argon et filtre en canulant la suspension dans un tube de schlenck équipé d'un verre fritté et contenant de la Célite bien tassée. Sous atmosphère d'argon, les solides sont lavés au méthanol (2x75 ml). Les filtrats réunis sont évaporés à sec, sous vide. Le diphéno **20a** obtenu est immédiatement utilisé en raison de sa sensibilité à l'air.

Dipropionate de 3,5-diméthoxy-1,2-phénylène **20b**



C₁₄H₁₈O₆
 MM : 282,29 g/mol
 Cristaux blancs
 Rf = 0,59 (DCM/Hexane/AcOEt : 10/10/1)

Sous atmosphère d'argon, le diphéno **20a** (4,5 g ; 26,45 mmol ; 1 éq.) est mis en solution dans de l'éther (27,5 ml). On ajoute successivement à l'aide d'une seringue de la pyridine (4,26 ml ; 2,9 mmol ; 2 éq.) et du chlorure de propionyle (distillé sur CaH₂; 4,6 mL ; 2,9 mmol ; 2 éq.). Après 4 heures à t. a., on verse dans un mélange de tampon tartrique pH 4-5 (35 ml) et d'éther (35 ml). La phase aqueuse est extraite à l'éther (3x30 ml) et les phases organiques réunies sont lavées avec NaHCO₃ 10% (35 ml), à la saumure (2x35 ml), et séchées (MgSO₄). On évapore les solvants sous pression réduite. La chromatographie du résidu sur silice 60 (EP/AcOEt : 70/30) donne **20b** sous forme de cristaux blancs (5,5 g ; Rdt 74%).

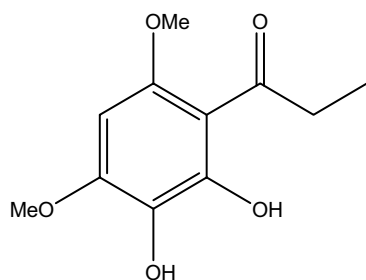
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm)

1,19 (t, 3H, CH₂CH₃, J=7,5Hz) ; 1,20 (t, 3H, CH₂CH₃, J=7,5Hz) ; 2,50 (q, 2H, CH₂CH₃, J=7,5Hz) ; 2,52 (q, 2H, CH₂CH₃, J=7,5Hz) ; 3,69 (s, 3H, OCH₃) ; 3,72 (s, 3H, OCH₃) ; 6,26 (d, 1H, =C(H), J=2,6Hz) ; 6,37 (d, 1H, =C(H), J=2,6Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm)

9,17 (CH₂CH₃) ; 9,29 (CH₂CH₃) ; 27,13 (CH₂CH₃) ; 27,43 (CH₂CH₃) ; 55,63 (OCH₃) ; 56,13 (OCH₃) ; 97,52 (=C(H)) ; 99,39 (=C(H)) ; 125,85 (=C(OC(O)CH₂CH₃)) ; 143,77 (=C(OCH₃)) ; 152,88 (=C(OC(O)CH₂CH₃)) ; 157,90 (=C(OCH₃)) ; 171,72 (C(O)).

2,3-Dihydroxy-3,6-diméthoxypropionphénone **15b**



C₁₁H₁₄O₅
 MM : 226,23 g/mol
 Cristaux jaunes F = 128 °C (id. Litt.)
 Rf = 0,17 (DCM/Hexane/AcOEt : 10/10/1)

Dans un bicol équipé d'un septum et relié à une rampe d'argon, on refroidit à 0 °C (glace/méthanol) une solution du diester **20b** (2,43 g ; 8,61 mmol ; 1 éq.) dans du DCM (37 ml). AlCl₃ sublimé (2,33 g ; 17,22 mmol ; 2 éq.) est ajouté et on agite trois heures à t. a., puis verse dans un mélange de HCl 1N (37 ml) et de DCM (34 ml). La phase aqueuse est extraite au DCM (3x25 ml). Les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure (3x25 ml). On sèche sur MgSO₄, puis évapore les solvants sous pression réduite. Le solide jaune résiduel est dilué avec du méthanol (30 ml) et HCl 6N (10 ml). On chauffe 30 min à reflux, puis évapore à sec sous vide. Le solide jaune résiduel est dilué au DCM (30 ml) et on ajoute de l'eau (30 ml). La phase aqueuse est extraite au DCM (3x15 ml). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (2x15 ml) et séchées (MgSO₄). L'évaporation sous vide des solvants fournit le diphenol **15b** sous forme de cristaux jaunes (1,91 g ; Rdt 98%).

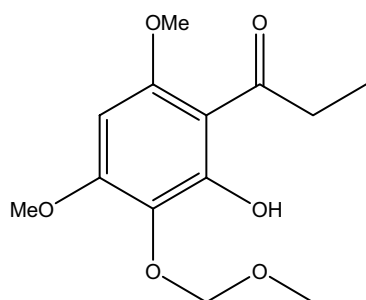
*RMN*¹*H* (CDCl₃) : δ (ppm)

1,14 (t, 3H, CH₂CH₃, J=7,3Hz) ; 3,02 (q, 2H, CH₂CH₃, J=7,3Hz) ; 3,86 (s, 3H, OCH₃) ; 3,94 (s, 3H, OCH₃) ; 5,17 (s, 1H, OH) ; 5,98 (s, 1H, =C(H)) ; 13,93 (s, 1H, OH).

*RMN*¹³*C* (CDCl₃) : δ (ppm)

8,50 (CH₂CH₃) ; 37,70 (CH₂CH₃) ; 55,70 (OCH₃) ; 56,10 (OCH₃) ; 105,50 (=C(OC(O)CH₂CH₃)) ; 127,30 (=C(OH)) ; 151,70 (=C(OCH₃) et (=C(OH))) ; 156,00 (=C(OCH₃)) ; 207,20 (C(O)).

1-(2-Hydroxy-4,6-diméthoxy-3-(méthoxyméthoxy)phényl)propan-1-one **15a**



C₁₃H₁₈O₆

MM : 270,26 g/mol

Cristaux jaunes

R_f = 0,67 (DCM/Hexane/AcOEt : 10/10/1)

Dans un bicol relié à une rampe d'argon et muni d'un septum, on ajoute à la seringue de la DIPEA (7,5 mL ; 43,1 mmol ; 6,5 éq.) à une solution de **15b** (1,50 g ; 6,63 mmol ; 1 éq.) dans du DCM (9 ml). Après refroidissement à 0 °C (bain de glace) du MOM-Cl (0,65 mL ; 8,62 mmol ; 1,3 éq.) est ajouté. Après 15 minutes, on laisse revenir à t. a. et agite 15 heures. On verse dans du tampon phosphate pH 7 (13 ml) et la phase aqueuse est extraite au DCM (3x30 ml). Les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure (3x30 mL) et séchées (MgSO₄). On concentre sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur silice 60 (AcOEt). Le solide obtenu par évaporation des solvants est recristallisé dans l'éther de pétrole pour donner **15a** sous forme de cristaux jaune-pâle (1,7 g ; Rdt 95%); des traces du dérivé bis-O-MOM de **15b** sont aussi isolées lors de cette chromatographie.

*RMN*¹*H* (CDCl₃) : δ (ppm)

1,16 (t, 3H, CH₂CH₃, J=6,0Hz) ; 3,03 (q, 2H, CH₂CH₃, J=6,0Hz) ; 3,62 (s, 3H, (OCH₃)) ; 3,90 (s, 3H, (OCH₃)) ; 3,92 (s, 3H, (OCH₃)) ; 5,09 (s, 2H, (OCH₂O)) ; 5,98 (s, 1H, =C(H)) ; 13,91 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm)

8,53 (CH_2CH_3) ; 37,71 (CH_2CH_3) ; 55,55 (OCH_3) ; 55,82 (OCH_3) ; 57,24 (OCH_3) ; 86,41 ($=\text{C}(\text{H})$) ; 97,98 (OCH_2O) ; 106,11 ($=\text{C}(\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3)$) ; 126,84 ($=\text{C}(\text{OCH}_2\text{OCH}_3)$) ; 158,25 ($=\text{C}(\text{OH})$) ; 158,82 ($=\text{C}(\text{OCH}_3)$) ; 159,16 ($=\text{C}(\text{OCH}_3)$) ; 206,97 ($\text{C}(\text{O})$).

Dérivé bis-O-MOM du diphenol **15b** (prismes orangés) :

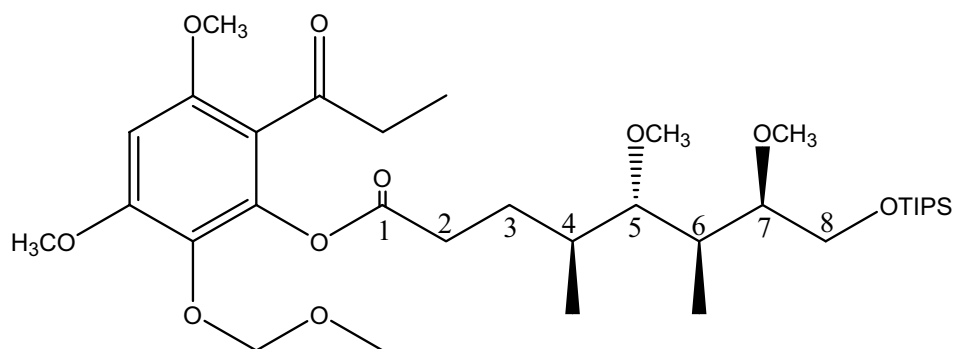
RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm)

1,14 (t, 3H, CH_2CH_3 , $J=6,0\text{Hz}$) ; 2,08 (q, 2H, CH_2CH_3 , $J=6,0\text{Hz}$) ; 3,46 (s, 3H, (OCH_3)) ; 3,58 (s, 3H, (OCH_3)) ; 3,78 (s, 3H, (OCH_3)) ; 3,87 (s, 3H, (OCH_3)) ; 5,04 (s, 2H, (OCH_2O)) ; 5,09 (s, 2H, (OCH_2O)) ; 6,30 (s, 1H, $=\text{C}(\text{H})$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm)

7,75 (CH_2CH_3) ; 38,26 (CH_2CH_3) ; 55,81 (OCH_3) ; 56,12 (OCH_3) ; 57,35 (OCH_3) ; 57,58 (OCH_3) ; 92,92 ($=\text{C}(\text{H})$) ; 98,75 (OCH_2O) ; 99,97 (OCH_2O) ; 119,36 ($=\text{C}(\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3)$) ; 132,47 ($=\text{C}(\text{OCH}_2\text{OCH}_3)$) ; 147,99 ($=\text{C}(\text{OCH}_2\text{OCH}_3)$) ; 152,87 ($=\text{C}(\text{OCH}_3)$) ; 154,56 ($=\text{C}(\text{OCH}_3)$) ; 204,17 ($\text{C}(\text{O})$).

(4*S*, 5*S*, 6*S*, 7*R*)- 5,7-Diméthoxy-4,6-diméthyl-8-(triisopropylsilyloxy)octanoate de 3,5-diméthoxy-2-(méthoxyméthoxy)-6-propionylphényle **12f**



$\text{C}_{34}\text{H}_{60}\text{O}_{10}\text{Si}$

MM: 656,92 g/mol

Huile jaune pâle

Rf = 0,89 (EP/AcOEt : 6/4)

$[\alpha]_{\text{D}} = +1,7$ ($c=1$; DCM)

Dans un bicol équipé d'un septum et relié à une rampe d'argon, on dilue le phénol **15a** (0,31 g ; 1,16 mmol ; 1 éq.) avec du benzène distillé sur sodium.benzophénone (4,7 ml). On ajoute une solution aqueuse à 20% de K_2CO_3 (4,7 ml) et du sulfate acide de *N*-tétrabutylammonium (24 mg ; 0,07 mmol ; 0,06 éq.), puis agite vigoureusement. Le chlorure **12c** (0,49 g ; 1,16 mmol ; 1 éq.) dilué avec un peu de benzène est ajouté. Après 20 h de forte agitation à t. a., on dilue avec de l'éther (20 ml) et verse dans HCl 1N glacé (20 ml). La phase aqueuse est extraite à l'éther (3x10 ml) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (2x10 ml), puis séchées (MgSO_4). Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu est chromatographié sur colonne de silice 60 (AcOEt) pour donner l'ester **12f** (0,63 g ; 0,96 mmol ; Rdt 84%); on récupère aussi des traces de l'acide **12b** et du phénol **15a**.

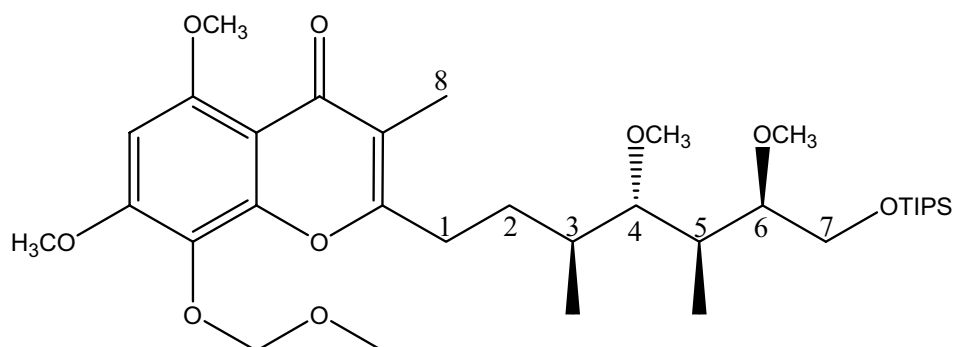
RMN ^1H (300 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

0,71 (d, 3H, $\text{C}^6\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 7,2$ Hz) ; 0,96-1,03 (m, 24H, $\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$ et $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3))_3$ et $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$) ; 1,42-1,49 (m, 1H, $\text{C}^3\text{H}(\text{H})$) ; 1,69-1,82 (m, 3H, $\text{C}^3\text{H}(\text{H})$ et $\text{C}^4(\text{H})(\text{CH}_3)$ et $\text{C}^6(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 2,36-2,60 (m, 2H, $\text{C}^2\text{H}(\text{H})$) ; 2,69 (q, 1H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 7,3$ Hz) ; 2,95 (dd, 1H, $\text{C}^5(\text{H})(\text{OCH}_3)$, $J = 9,1$ Hz, $J = 2,4$ Hz) ; 3,40-3,60 (m, 11H, $\text{C}^7\text{H}(\text{OCH}_3)$ et $\text{C}^5\text{H}(\text{OCH}_3)$ et $\text{C}^7(\text{H})(\text{OCH}_3)$ et $\text{C}^8\text{H}(\text{H})\text{OSi}$ et $(=\text{COCH}_2\text{OCH}_3)$, dont à 3,40 (s, 3H, $\text{C}^7\text{H}(\text{OCH}_3)$), à 3,42 (s, 3H, $\text{C}^5\text{H}(\text{OCH}_3)$) et à 3,46 (s, 3H, $(=\text{COCH}_2\text{OCH}_3)$) ; 3,60-3,81 (m, 7H, $\text{C}^8\text{H}(\text{H})\text{OSi}$ et 2 x $=\text{C}(\text{OCH}_3)$ dont 3,74 (s, 3H, $=\text{C}(\text{OCH}_3)$) et à 3,80 (s, 3H, $=\text{C}(\text{OCH}_3)$) ; 4,91 (s, 2H, (OCH_2O)) ; 6,30 (s, 1H, $=\text{C}(\text{H})$).

RMN ^{13}C (75 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

8,12 ($\text{C}^6\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 10,3 ($\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 11,9 (Si-CH) ; 17,3 (CH_2CH_3) ; 18 (Si-CH(CH_3) $_2$) ; 24,6 (C^3H_2) ; 31,6 (C^2H_2) ; 34,1 ($\text{C}^4\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 37,4 ($\text{C}^6\text{H}(\text{CH}_3)$) et (CH_2CH_3) ; 56,1 (2 x $=\text{C}(\text{OCH}_3)$) ; 57,2 ($=\text{COCH}_2\text{OCH}_3$) ; 58,8 ($\text{C}^7(\text{H})\text{OCH}_3$) ; 61,2 ($\text{C}^5(\text{H})(\text{OCH}_3)$) ; 65,4 ($\text{C}^8\text{H}_2\text{OSi}$) ; 81,0 ($\text{C}^7\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 87,4 ($\text{C}^5\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 94,4 ($=\text{C}(\text{H})$) ; 98,6 (OCH_2O) ; 117,6 ($=\text{C}^{\text{IV}}\text{C}(\text{O})\text{Et}$) ; 132,1 ($=\text{C}^{\text{IV}}\text{OC}(\text{O})$) ; 142,3 ($=\text{C}^{\text{IV}}\text{OCH}_2\text{OCH}_3$) ; 153,7 et 154,7 (2 x $=\text{C}^{\text{IV}}(\text{OCH}_3)$) ; 171,5 ($=\text{C}^{\text{IV}}\text{OC}(\text{O})$) ; 174,1 ($=\text{CC}(\text{O})\text{Et}$).

2-((3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,6-Diméthoxy-3,5-diméthyl-7-(triisopropylsilyloxy)heptyl)-5,7-diméthoxy-8-(méthoxyméthoxy)-3-méthyl-4*H*-chromèn-4-one **21b**



$\text{C}_{34}\text{H}_{58}\text{O}_9\text{Si}$

MM: 638,91 g/mol

Huile très légèrement colorée

R_f = 0,50 (AcOEt)

$[\alpha]_{\text{D}} = +4,4$ (c=1 ; DCM)

Dans un bicol équipé d'un réfrigérant relié à une rampe d'argon et d'un septum contenant du méthanol bi-distillé sur Mg (230 ml), on ajoute en refroidissant (bain de glace) des petits morceaux de sodium (3,18 g ; 138,32 at.g; 76 éq.). Lorsque la dissolution est totale, on retire le bain et ajoute l'ester **12f** (1,195 g ; 1,82 mmol ; 1 éq.) en solution dans MeOH anhydre (91 ml). On chauffe à reflux 2 heures; une analyse par CCM (AcOEt) indique que **12f** a totalement réagi. On évapore à sec sous pression réduite et le résidu est dilué avec AcOEt (125 ml). On lave avec HCl 1N froid (2x50 ml) et à la saumure (1x75 ml). On sèche sur MgSO_4 et évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice 60 (AcOEt). On isole la chromone **21b** sous la forme d'une huile incolore (0,403 g ; 0,63 mmol ; Rdt 35%), ainsi qu'un mélange de l'acide **12b** et du phénol **15a**. Ce mélange est chromatographie sur colonne de silice 60 (gradient AcOEt dans DCM) pour donner **15a** (0,310 g ; 1,15 mmol) et l'acide **12a** (0,472 g ; 1,16 mmol). Ces

deux composés sont convertis en ester **21b** par la séquence décrite plus haut et ainsi de suite. Après trois opérations de recyclage et de cyclisation, près de 90% de chromone **21b** est, au total, obtenue.

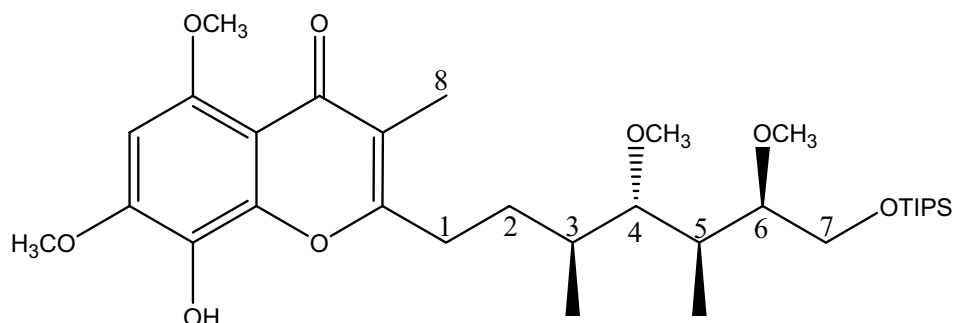
RMN ^1H (300 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

0,73 (d, 3H, $\text{C}^5\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 7,1$ Hz) ; 1,05 et 1,06 (2s, 21H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3))_3$) ; 1,12 (d, 3H, $\text{C}^3\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 6,8$ Hz) ; 1,53-1,65 (m, 1H, $\text{C}^2\text{H}(\text{H})$) ; 1,73-1,89 (m, 3H, $\text{C}^2\text{H}(\text{H})$ et $\text{C}^3(\text{H})(\text{CH}_3)$ et $\text{C}^5(\text{H})(\text{CH}_3)$) ; 1,99 (s, 3H, C^8H_3) ; 2,52-2,62 et 2,71-2,80 (m, 2H, C^1H_2) ; 3,03 (dd, 1H, $\text{C}^4(\text{H})(\text{OCH}_3)$, $J = 9,1$ Hz, $J = 2,5$ Hz) ; 3,48 (s, 6H, $\text{C}^6\text{H}(\text{OCH}_3)$ et $\text{C}^4\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 3,53-3,57 (m, 1H, $\text{C}^6(\text{H})(\text{OCH}_3)$) ; 3,60-3,66 (m, 4H, $(=\text{COCH}_2\text{OCH}_3)$ et $\text{C}^7\text{H}(\text{H})\text{OSi}$, dont à 3,65 (s, 3H, $(=\text{COCH}_2\text{OCH}_3)$) ; 3,83-3,96 (m, 7H, $\text{C}^7\text{H}(\text{H})\text{OSi}$ et 2 x $=\text{C}(\text{OCH}_3)$ dont 3,95 (s, 3H, $=\text{C}(\text{OCH}_3)$) et à 3,96 (s, 3H, $=\text{C}(\text{OCH}_3)$) ; 5,09 (s, 2H, (OCH_2O)) ; 6,39 (s, 1H, $=\text{C}(\text{H})$).

RMN ^{13}C (75 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

9,7 (C^8H_3) ; 10,3 ($\text{C}^5\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 11,9 ($\text{Si}-\text{CH}$) ; 17,8 ($\text{C}^3\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 18 ($\text{Si}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ; 27,7 (C^2H_2) ; 30,1 (C^1H_2) ; 34,8 ($\text{C}^3\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 37,4 ($\text{C}^5\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 56,1 et 56,4 (2 x $=\text{C}(\text{OCH}_3)$) ; 57,2 ($=\text{COCH}_2\text{OCH}_3$) ; 58,7 ($\text{C}^6(\text{H})(\text{OCH}_3)$) ; 61,3 ($\text{C}^4(\text{H})(\text{OCH}_3)$) ; 65,9 ($\text{C}^7\text{H}_2\text{OSi}$) ; 80,9 ($\text{C}^6\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 87,4 ($\text{C}^4\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 92,1 ($=\text{C}(\text{H})$) ; 98,7 (OCH_2O) ; 108,1 ($=\text{C}^{\text{IV}}\text{C}(\text{O})\text{C}^{\text{IV}}$) ; 117,0 ($=\text{C}^{\text{IV}}\text{C}^8\text{H}_3$) ; 126,7 ($\text{OC}^{\text{IV}}\text{CH}_2$) ; 151,8 ($=\text{C}^{\text{IV}}\text{OC}^{\text{IV}}$) ; 155,8 et 156,6 (2 x $=\text{C}^{\text{IV}}(\text{OCH}_3)$) ; 162,6 ($=\text{C}^{\text{IV}}\text{OCH}_2\text{OCH}_3$) ; 177,3 ($=\text{C}^{\text{IV}}\text{C}(\text{O})\text{C}^{\text{IV}}$).

2-((3S,4S,5S,6R)-4,6-diméthoxy-3,5-diméthyl-7-(triisopropylsilyloxy)heptyl)-8-hydroxy-5,7-diméthoxy-3-méthyl-4H-chromèn-4-one 21f



$\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{O}_8\text{Si}$

MM: 594,86 g/mol

Huile légèrement jaunâtre

R_f = 0,26 (THF/Ether de pétrole)

Dans un monocol relié à une rampe d'argon, on met en solution la chromone **21b** (0,44 g ; 0,69 mmol ; 1 éq.) dans du DCM (15 ml). On refroidit à 0 °C et ajoute du TiCl_4 distillé sur CaH_2 (0,23 mL ; 2,07 mmol ; 3 éq.). La solution initialement incolore se colore en brun-rouge. On agite à 0 °C en analysant constamment par CCM (un temps de contact trop long résulte en la formation progressive de la chromone **21d**). Après 10 min, **21b** a totalement réagi. Toujours à 0°C, on ajoute une solution de NaHCO_3 saturée (35 ml) et l'on agite jusqu'à décoloration ; les deux phases sont alors bien distinctes. La phase aqueuse est extraite au DCM (3x50 ml) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (2x50 ml), puis séchées (Na_2SO_4). On évapore les solvants sous pression réduite. Le rendement en chromone **21f** est quantitatif (0,41 g ; 0,69 mmol) ; elle est instable sur silice et est utilisée telle que.

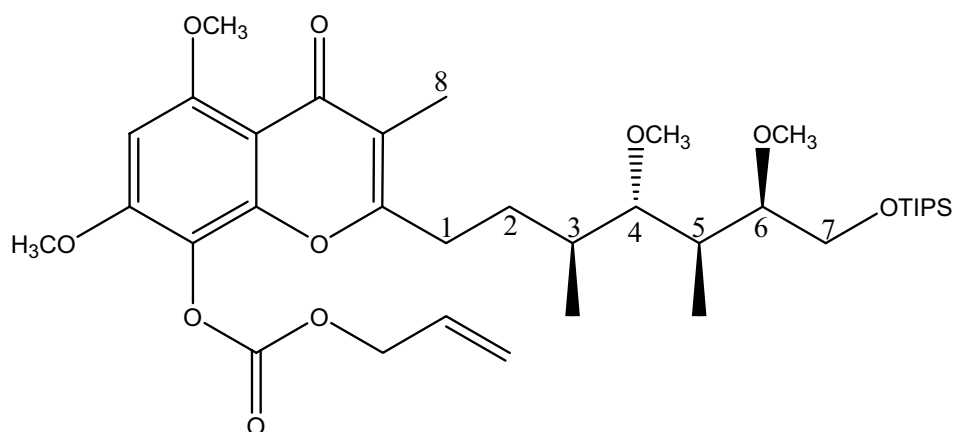
RMN ^1H (300 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

0,77 (d, 3H, $\text{C}^5\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 7,0$ Hz) ; 1,04 et 1,05 (2s, 21H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3))_3$) ; 1,11 (d, 3H, $\text{C}^3\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 6,8$ Hz) ; 1,48-1,99 (m, 7H, $\text{C}^2(\text{H}_2)$, $\text{C}^3(\text{H})(\text{CH}_3)$, $\text{C}^5(\text{H})(\text{CH}_3)$ et C^8H_3 , dont à 1,99 (s, 3H, C^8H_3)) ; 2,59-2,70 et 2,76-2,85 (m, 2H, C^1H_2) ; 3,04 (dd, 1H, $\text{C}^4(\text{H})(\text{OCH}_3)$, $J = 8,2$ Hz, $J = 3,5$ Hz) ; 3,43-3,54 (m, 7H, $\text{C}^6\text{H}(\text{OCH}_3)$, $\text{C}^4\text{H}(\text{OCH}_3)$ et $\text{C}^6(\text{H})(\text{OCH}_3)$, dont à 3,46 (s, 3H, $\text{C}^4\text{H}(\text{OCH}_3)$) et à 3,50 (s, 3H, $\text{C}^6\text{H}(\text{OCH}_3)$)) ; 3,62 (dd, 1H, $\text{C}^7\text{H}(\text{H})\text{OSi}$, $J = 5,9$ Hz, $J = 10,3$ Hz) ; 3,8 (dd, 1H, $\text{C}^7\text{H}(\text{H})\text{OSi}$, $J = 6,0$ Hz, $J = 10,0$ Hz) ; 3,93 (s, 3H, $=\text{C}(\text{OCH}_3)$) ; 4,00 (s, 3H, $=\text{C}(\text{OCH}_3)$) ; 5,84 (sl, 1H, $=\text{C}(\text{OH})$) ; 6,43 ((s, 1H, $=\text{C}(\text{H})$).

RMN ^{13}C (75 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

9,7 (C^8H_3) ; 10,5 ($\text{C}^5\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 11,9 (Si-CH) ; 17,6 ($\text{C}^3\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 17,9 (Si-CH(CH_3) $_2$) ; 27,5 (C^2H_2) ; 29,7 (C^1H_2) ; 34,9 ($\text{C}^3\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 37,2 ($\text{C}^5\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 56,4 et 56,8 (2 x $=\text{C}(\text{OCH}_3)$) ; 58,6 ($\text{C}^6(\text{H})(\text{OCH}_3)$) ; 61,2 ($\text{C}^4(\text{H})(\text{OCH}_3)$) ; 64,5 ($\text{C}^7\text{H}_2\text{OSi}$) ; 80,9 ($\text{C}^6\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 87,7 ($\text{C}^4\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 92,4 ($=\text{C}(\text{H})$) ; 108,0 ($=\text{C}^{\text{IV}}\text{C}(\text{O})\text{C}^{\text{IV}}$) ; 116,9 ($=\text{C}^{\text{IV}}\text{C}^8\text{H}_3$) ; 127,3 ($\text{OC}^{\text{IV}}\text{CH}_2$) ; 145,9 ($=\text{C}^{\text{IV}}\text{OC}^{\text{IV}}$) ; 149,2 et 153,0 (2 x $=\text{C}^{\text{IV}}(\text{OCH}_3)$) ; 162,4 ($=\text{C}^{\text{IV}}(\text{OH})$) ; 177,4 ($=\text{C}^{\text{IV}}\text{C}(\text{O})\text{C}^{\text{IV}}$).

Carbonate de 2-((3S,4S,5S,6R)-4,6-diméthoxy-3,5-diméthyl-7-(triisopropylsilyloxy)heptyl)-5,7-diméthoxy-3-méthyl-4-oxo-4H-chromèn-8-yle et d'allyle 21g



$\text{C}_{36}\text{H}_{58}\text{O}_{10}\text{Si}$

MM: 678,93 g/mol

Huile incolore très visqueuse

R_f = 0,51 (AcOEt)

$[\alpha]_{\text{D}} = +3,1$ (c=1 ; DCM)

Dans un monocol relié à une rampe d'argon, on dissout la chromone **21f** (0,409 g ; 0,69 mmol ; 1 équ.) dans du DCM (3,5 ml) puis ajoute l'AllocO-BZT (0,42 g ; 2,07 mmol ; 3 équ.) et de la 4-DMAP (84 mg ; 0,69 mmol ; 1 équ.). Après 15h d'agitation à t. a. on évapore à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice 60 (AcOEt) pour donner la chromone **21g** (0,40 g ; 0,59 mmol ; Rdt 85%) sous la forme d'une huile incolore très épaisse.

RMN ^1H (300 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

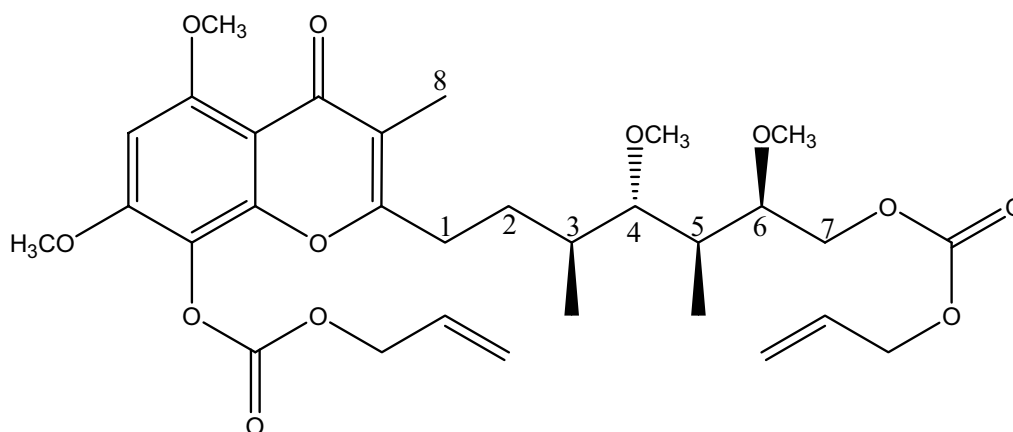
0,72 (d, 3H, $\text{C}^5\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 7,2$ Hz) ; 1,05 et 1,06 (2s, 21H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3))_3$) ; 1,10 (d, 3H, $\text{C}^3\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 6,6$ Hz) ; 1,53-1,65 (m, 1H, $\text{C}^2\text{H}(\text{H})$) ; 1,69-1,83 (m, 3H, $\text{C}^2\text{H}(\text{H})$ et

$C^3(H)(CH_3)$ et $C^5(H)(CH_3)$; 1,97 (s, 3H, C^8H_3); 2,50-2,62 et 2,66-2,77 (2 x m, 2 x 1H, C^1H_2); 3,02 (dd, 1H, $C^4(H)(OCH_3)$, $J = 9,0$ Hz, $J = 2,3$ Hz); 3,47 et 3,48 (2 x s, 2 x 3H, $C^6H(OCH_3)$ et $C^4H(OCH_3)$); 3,53-3,58 (m, 1H, $C^6(H)(OCH_3)$); 3,63 (dd, 1H, $C^7H(H)OSi$, $J = 5,46$ Hz, $J_{gem} = 10,0$ Hz); 3,86 (dd, 1H, $C^7H(H)OSi$, $J = 6,3$ Hz, $J_{gem} = 10,0$ Hz); 3,96 et 3,97 (2 x s, 2 x 3H, 2 x $=C(OCH_3)$); 4,76 (d, 2H, $OC(O)OCH_2CH=CH_2$, $J = 5,6$ Hz); 5,33 (d, 1H, $CH(H)=allyle$, $J = 10,5$ Hz); 5,44 (d, 1H, $CH(H)=allyle$, $J = 17,1$ Hz); 6,01 (ddt, 1H, $CH_2CH=allyle$, $J = 10,5$ Hz, $J = 17,1$ Hz, $J = 5,5$ Hz); 6,40 (s, 1H, $=C(H)$).

RMN ^{13}C (75 MHz) dans $CDCl_3$: δ (ppm)

9,6 (C^8H_3); 10,3 ($C^5H(CH_3)$); 11,9 (Si-CH); 17,6 ($C^3H(CH_3)$); 18,0 (Si-CH(CH_3) $_2$); 27,5 (C^2H_2); 29,8 (C^1H_2); 34,7 ($C^3H(CH_3)$); 37,4 ($C^5H(CH_3)$); 56,3 et 56,5 (2 x $=C(OCH_3)$); 58,7 ($C^6(H)OCH_3$); 61,2 ($C^4(H)(OCH_3)$); 65,0 (C^7H_2OSi); 69,5 ($OCH_2C=CH_2$); 81,0 ($C^6H(OCH_3)$); 87,4 ($C^4H(OCH_3)$); 91,6 (Ph= $C(H)$); 107,7 ($=C^{IV}C(O)C^{IV}$); 117,3 ($=C^{IV}C^8H_3$); 119,1 ($OCH_2CH=CH_2$); 121,2 ($OC^{IV}CH_2$); 131,2 ($OCH_2CH=CH_2$); 150,6 ($=C^{IV}(OAlloc)$); 152,9 ($=C^{IV}OC^{IV}$); 154,7 ($OC(O)OCH_2CH=CH_2$); 158,4 et 162,5 (2 x $=C^{IV}(OCH_3)$); 176,8 ($=C^{IV}C(O)C^{IV}$).

Dérivé bis-O-Alloc de la chromènone 21d



$C_{31}H_{42}O_{12}$

MM: 606,66 g/mol

Huile incolore très visqueuse

Rf = 0,47 (AcOEt)

RMN 1H (300 MHz) dans $CDCl_3$: δ (ppm)

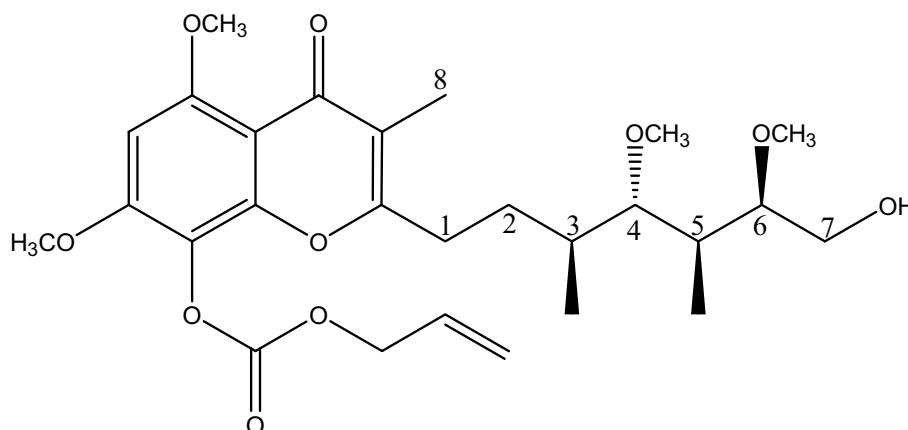
0,73 (d, 3H, $C^5H(CH_3)$, $J = 7,2$ Hz); 1,09 (d, 3H, $C^3H(CH_3)$, $J = 6,8$ Hz); 1,49-1,59 (m, 1H, $C^2H(H)$); 1,66-1,83 (m, 3H, $C^2H(H)$ et $C^3(H)(CH_3)$ et $C^5(H)(CH_3)$); 1,97 (s, 3H, C^8H_3); 2,51-2,61 et 2,67-2,76 (2 x m, 2 x 1H, C^1H_2); 3,01 (dd, 1H, $C^4(H)(OCH_3)$, $J = 9,2$ Hz, $J = 2,5$ Hz); 3,44 et 3,45 (2 x s, 2 x 3H, $C^6H(OCH_3)$ et $C^4H(OCH_3)$); 3,71 (m, 1H, $C^6(H)(OCH_3)$); 3,94 et 3,96 (2 x s, 2 x 3H, 2 x $=C(OCH_3)$); 4,16 (dd, 1H, $C^7H(H)$, $J = 4,7$ Hz, $J_{gem} = 11,3$ Hz); 4,28 (dd, 1H, $C^7H(H)$, $J = 6,6$ Hz, $J_{gem} = 11,3$ Hz); 4,61 (d, 2H, $C^7H_2OC(O)OCH_2CH=CH_2$, $J = 5,6$ Hz); 4,76 (d, 2H, $=OC(O)OCH_2CH=CH_2$, $J = 5,6$ Hz); 5,23-5,46 (m, 4H, 2 x $CH_2=allyle$); 5,86-6,06 (m, 2H, 2 x $CH_2CH=allyle$); 6,39 (s, 1H, $=C(H)$).

RMN ^{13}C (75 MHz) dans $CDCl_3$: δ (ppm)

9,7 (C^8H_3); 10,5 ($C^5H(CH_3)$); 17,6 ($C^3H(CH_3)$); 27,3 (C^2H_2); 29,6 (C^1H_2); 34,4 ($C^3H(CH_3)$); 38,3 ($C^5H(CH_3)$); 56,3 et 56,5 (2 x $=C(OCH_3)$); 58,5 ($C^6(H)OCH_3$); 61,2

(C⁴(H)(OCH₃)) ; 68,5 (C⁷H₂) ; 69,5 et 69,7 (2 x OCH₂CH=CH₂) ; 77,9 (C⁶H(OCH₃)) ; 87,1 (C⁴H(OCH₃)) ; 91,6 (Ph=C(H)) ; 107,7 (=C^{IV}C(O)C^{IV}) ; 117,4 (=C^{IV}C⁸H₃) ; 118,9 et 119,1 (2 x OCH₂CH=CH₂) ; 121,2 (OC^{IV}CH₂) ; 131,2 et 131,6 (2 x OCH₂CH=CH₂) ; 150,5 (=C^{IV}(OAlloc)) ; 152,9 (=C^{IV}OC^{IV}) ; 154,8 et 154,9 (2 x OC(O)OCH₂CH=CH₂) ; 158,4 et 162,2 (2 x =C^{IV}(OCH₃)) ; 176,7 (=C^{IV}C(O)C^{IV}).

Carbonate de 2-((3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-7-hydroxy-4,6-diméthoxy-3,5-diméthylheptyl)-5,7-diméthoxy-3-méthyl-4-oxo-4*H*-chromèn-8-yle et d'allyle 21i



C₂₇H₃₈O₁₀

MM: 522,59 g/mol

Huile incolore très visqueuse

R_f = 0,24 (AcOEt/MeOH : 98/2)

[α]_D = -3,33 (c=1,02 ; AcOEt)

On ajoute de l'acide acétique (0,2 ml ; 3,51 mmol ; 6 éq.) à une solution 1M dans de TBAF.3H₂O dans le THF (2,81 ml ; 2,81 mmol ; 4,8 éq.). Ce mélange est ajouté goutte-à-goutte, à l'aide d'une seringue, à une solution de chromone 21g (0,397 g ; 0,585 mmol ; 1 éq.) dans le THF (1 ml). Après 5 jours d'agitation à température ambiante, les solvants sont évaporés sous vide et le résidu est purifié par chromatographie sur silice (AcOEt/MeOH : 98/2) pour donner la chromone 21i sous forme d'une huile épaisse (0,306 g ; 0,585 mmol ; Rdt quantitatif).

RMN ¹H (300 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

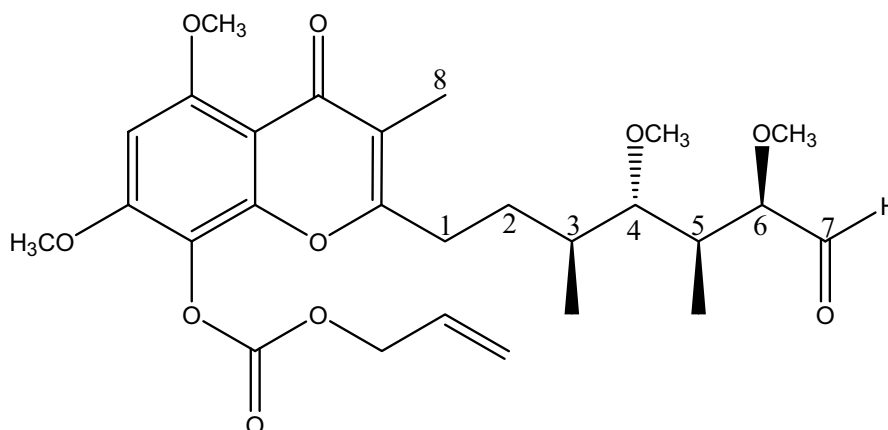
0,74 (d, 3H, C⁵H(CH₃), J = 7,0 Hz) ; 1,09 (d, 3H, C³H(CH₃), J = 6,8 Hz) ; 1,49-1,57 (m, 1H, C²H(H)) ; 1,68-1,90 (m, 3H, C²H(H) et C³(H)(CH₃) et C⁵(H)(CH₃)) ; 1,98 (s, 3H, C⁸H₃) ; 2,07 (C¹H₂OH) ; 2,53-2,63 et 2,67-2,77 (2 x m, 2H, C¹H₂) ; 2,98 (dd, 1H, C⁴(H)(OCH₃), J = 8,3 Hz, J = 3,4 Hz) ; 3,44-3,49 (m, 7H, C⁶H(OCH₃), C⁴H(OCH₃) et C⁶(H)(OCH₃) dont à 3,44 et 3,47 (2 x s, 2 x 3H, C⁶H(OCH₃) et C⁴H(OCH₃))) ; 3,65 (m, 2H, C⁷H₂) ; 3,95 et 3,97 (2 s, 2 x 3H, 2 =C(OCH₃)) ; 4,76 (d, 2H, OC(O)CH₂CH=CH₂, J = 5,7 Hz) ; 5,33 (d, 1H, CH(H)=allyle, J = 10,5 Hz) ; 5,44 (d, 1H, CH(H)=allyle, J = 17,2 Hz) ; 6,00 (ddt, 1H, CH₂CH=allyle, J = 10,5 Hz, J = 17,2 Hz, J = 5,7 Hz) ; 6,39 (s, 1H, =C(H))

RMN ¹³C (75 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

9,7 (C⁸H₃) ; 11,4 (C⁵H(CH₃)) ; 17,7 (C³H(CH₃)) ; 27,6 (C²H₂) ; 29,6 (C¹H₂OH) ; 34,6 (C³H(CH₃)) ; 37,7 (C⁵H(CH₃)) ; 56,3 et 56,5 (2 x =C(OCH₃)) ; 58,4 (C⁶(H)OCH₃) ; 61,3 (C⁴(H)(OCH₃)) ; 62,9 (C⁷H₂OH) ; 69,6 (OCH₂CH=CH₂) ; 81,2 (C⁶H(OCH₃)) ; 87,9

($C^4H(OCH_3)$); 91,5 (Ph= $C(H)$); 107,6 ($=C^{IV}C(O)C^{IV}$) ; 117,5 ($=C^{IV}C^8H_3$); 119,3 ($OCH_2C=CH_2$); 121,1 ($OC^{IV}CH_2$); 131,1 ($OCH_2CH=CH_2$); 150,5 ($=C^{IV}(OAlloc)$); 152,9 ($=C^{IV}OC^{IV}$); 154,7 ($OC(O)OCH_2CH=CH_2$); 158,4 et 162,2 (2 x $=C^{IV}(OCH_3)$); 176,7 ($=C^{IV}C(O)C^{IV}$).

Carbonate de 2-((3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,6-diméthoxy-3,5-diméthyl-7-oxoheptyl)-5,7-diméthoxy-3-méthyl-4-oxo-4*H*-chromèn-8-yle et d'allyle **21j**



$C_{27}H_{36}O_{10}$

MM: 520,57 g/mol

Huile légèrement jaunâtre

Rf = 0,34 (AcOEt)

On introduit du chlorure d'oxalyle fraîchement distillé sur CaH_2 (88 μ l ; 1,01 mmol ; 1,5 eq.) et du DCM distillé sur P_2O_5 (1,5 ml) dans un bicol équipé d'une tête à hydrogèner reliée à une rampe d'argent et d'un septum.

On refroidit à $-78^\circ C$ (bain acétone-carboglance) et ajoute du DMSO distillé sur CaH_2 (0,123 ml ; 1,61 mmol ; 2,4 eq.). Après 30 min d'agitation, on ajoute une solution de la chromone **21i** (0,350 g ; 0,67 mmol ; 1 eq.) dans du DCM anhydre (1,5 ml). On poursuit l'agitation 30 min et ajoute de la DIPEA (0,592 ml ; 3,42 mmol ; 5,1 eq.). Après 30 min, on remplace le bain de carboglance par un bain de glace et agite 30 min. On dilue avec de l'éther (15 ml) et verse dans un mélange de saumure saturée glacée (15 ml) et d'éther (15 ml). La phase aqueuse est extraite à l'éther (4x15 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NH_4Cl (2x15 ml), puis à la saumure (3x15 ml). On sèche sur Na_2SO_4 . Les solvants sont évaporés sous vide et le résidu est repris avec du DCM (2-3 ml). On filtre sur une courte colonne de silice (lavages avec AcOEt). Par évaporation des solvants et séchage sous vide, on obtient l'aldéhyde **21j** sous la forme d'une huile odorante légèrement jaunâtre (0,346 g ; Rdt quantitatif).

RMN 1H (300 MHz) dans $CDCl_3$: δ (ppm)

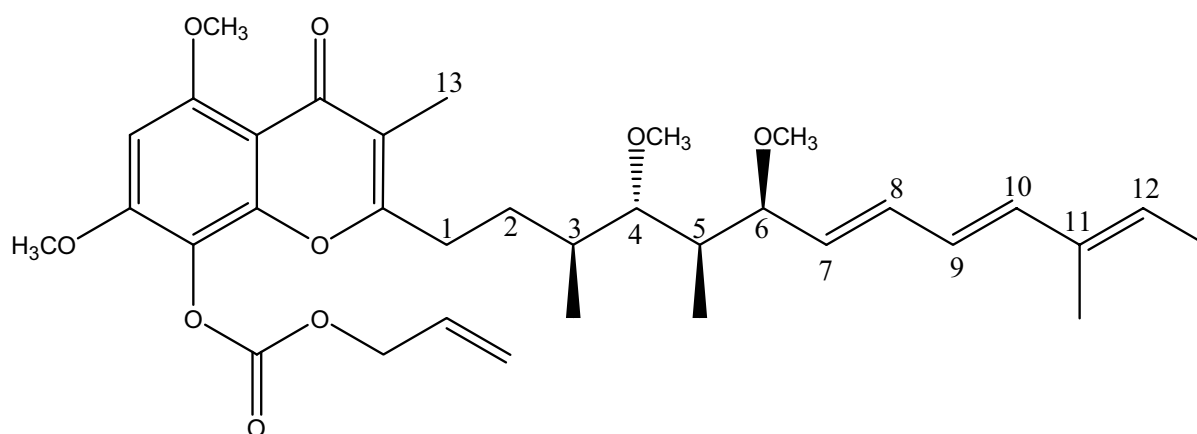
0,74 (d, 3H, $C^5H(CH_3)$, J = 7,0 Hz) ; 1,12 (d, 3H, $C^3H(CH_3)$, J = 6,8 Hz) ; 1,50-1,88 (m, 3H, C^2H_2 et $C^3(H)(CH_3)$) ; 1,98 (s, 3H, C^8H_3) ; 2,07-2,20 (m, 1H, $C^5(H)(CH_3)$) ; 2,53-2,63 et 2,69-2,79 (2 x m, 2H, C^1H_2) ; 3,01 (dd, 1H, $C^4(H)(OCH_3)$, J = 9,5 Hz, J = 2,4 Hz) ; 3,40 et 3,43 (2 x s, 2 x 3H, $C^6H(OCH_3)$ et $C^4H(OCH_3)$) ; 3,78 (dd, 1H, $C^6(H)(OCH_3)$, J = 3,4 Hz, J = 1,3 Hz) ; 3,95 et 3,97 (2 x s, 2 x 3H, 2 x $=C(OCH_3)$) ; 4,76 (d, 2H, $OC(O)CH_2CH=CH_2$, J = 5,6 Hz) ; 5,33 (d, 1H, $CH(H)=allyle$, J = 10,5 Hz) ; 5,44 (d, 1H,

$\text{CH}(\text{H})=\text{allyle}$, $J = 17,2$ Hz) ; 6,00 (ddt, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{allyle}$, $J = 10,5$ Hz, $J = 17,2$ Hz, $J = 5,6$ Hz) ; 6,40 (s, 1H, $\text{Ph}=\text{C}(\text{H})$) ; 9,57 (d, 1H, $\text{C}^7(\text{O})\text{H}$, $J = 1,3$ Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

9,7 (C^8H_3) ; 11,6 ($\text{C}^5\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 17,5 ($\text{C}^3\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 27,1 (C^2H_2) ; 29,5 (C^1H_2) ; 34,3 ($\text{C}^3\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 37,3 ($\text{C}^5\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 56,3 et 56,5 (2 x $=\text{C}(\text{OCH}_3)$) ; 58,3 ($\text{C}^6(\text{H})\text{OCH}_3$) ; 61,0 ($\text{C}^4(\text{H})\text{OCH}_3$) ; 69,5 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) ; 86,7 ($\text{C}^6\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 86,9 ($\text{C}^4\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 91,6 ($\text{Ph}=\text{C}(\text{H})$) ; 107,6 ($=\text{C}^{\text{IV}}\text{C}(\text{O})\text{C}^{\text{IV}}$) ; 117,5 ($=\text{C}^{\text{IV}}\text{C}^8\text{H}_3$) ; 119,2 ($\text{OCH}_2\text{C}=\text{CH}_2$) ; 121,2 ($\text{OC}^{\text{IV}}\text{CH}_2$) ; 131,1 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) ; 150,5 ($=\text{C}^{\text{IV}}(\text{OAlloc})$) ; 152,9 ($=\text{C}^{\text{IV}}\text{OC}^{\text{IV}}$) ; 154,8 ($\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) ; 158,4 et 161,9 (2 x $=\text{C}^{\text{IV}}(\text{OCH}_3)$) ; 176,7 ($=\text{C}^{\text{IV}}\text{C}(\text{O})\text{C}^{\text{IV}}$) ; 202,6 ($\text{C}^7(\text{O})\text{H}$) .

Carbonate de 2-((3*S*,4*S*,5*S*,6*S*,7*E*,9*E*,11*E*)-4,6-diméthoxy-3,5,11-triméthyltridéca-7,9,11-triènyl)-5,7-diméthoxy-3-méthyl-4-oxo-4*H*-chromèn-8-yle et d'allyle **1c**



$\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{O}_9$

MM: 598,73 g/mol

Huile incolore très visqueuse

R_f = 0,6 (AcOEt/DCM : 1/1 ; 2 éluions)

$[\alpha]_{\text{D}} = +20$ (c=1 ; DCM)

Dans un ballon relié à une rampe d'argon et équipé d'un septum, on introduit de la diisopropylamine (97 μl ; 0,69 mmol ; 1,1 éq.) et du THF (9,9 ml). A 0 °C, on ajoute une solution hexanique de *n*BuLi 1,56 M (0,49 ml ; 0,76 mmol ; 1,2 éq.). Après 30 minutes à 0 °C, on refroidit à -78 °C et ajoute à l'aide d'une canule une solution du phosponate **13a** (0,16 g. ; 0,69 mmol ; 1,1 éq.) dans le THF (9,9 ml). On agite 1 h à -78 °C et, en maintenant ce mélange à -78 °C, on l'ajoute très lentement, à l'aide d'une canule, à une solution d'aldéhyde **21j** (0,328 g. ; 0,63 mmol ; 1 éq.) dans du THF (18 ml) également refroidie à -78 °C. On agite à -78 °C pendant 12 heures, puis laisse la température remonter à l'ambiante très lentement (environ 24 heures). On dilue à l'éther (25 ml), et verse dans une solution glacée de NH_4Cl (50 ml). La phase aqueuse est extraite à l'éther (1x50 ml), puis avec AcOEt (3x50 ml). Les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (2x30 ml). On sèche sur Na_2SO_4 , puis évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice 60 (gradient AcOEt/DCM) pour donner le carbonate **1c** sous la forme d'une huile épaisse incolore (0,127 g, Rdt 34%) ; on isole également l'aldéhyde **21j** (40 mg).

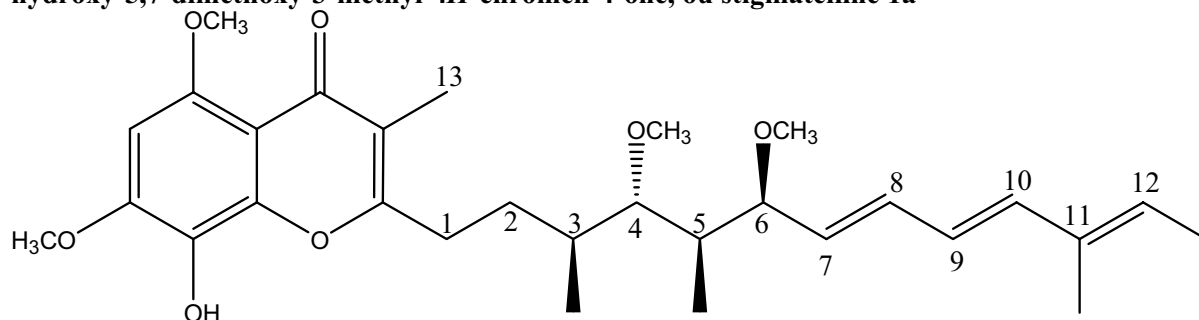
RMN ^1H (300 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

0,74 (d, 3H, $\text{C}^5\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 7,1$ Hz) ; 1,11 (d, 3H, $\text{C}^3\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 6,6$ Hz) ; 1,49-1,85 (m, 10H, C^2H_2 , $\text{C}^3(\text{H})(\text{CH}_3)$, $\text{C}^5(\text{H})(\text{CH}_3)$, $=\text{C}^{11}(\text{CH}_3)$ et $=\text{C}^{12}\text{H}(\text{CH}_3)$ dont à 1,74 (d, 3H, $=\text{C}^{12}\text{H}(\text{CH}_3)$, $J = 6,2$ Hz) et à 1,75 (s, 3H, $=\text{C}^{11}(\text{CH}_3)$)) ; 1,97 (s, 3H, C^{13}H_3) ; 2,47-2,57 et 2,67-2,76 (2 x m, 2H, C^1H_2) ; 3,10 (dd, 1H, $\text{C}^4(\text{H})(\text{OCH}_3)$, $J = 9,4$ Hz, $J = 1,5$ Hz) ; 3,25 (s, 3H, $\text{C}^6\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 3,46 (s, 3H, $\text{C}^4\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 4,07 (m, 1H, $\text{C}^6(\text{H})(\text{OCH}_3)$) ; 3,94 et 3,96 (2 x s, 2 x 3H, 2 x $=\text{C}(\text{OCH}_3)$) ; 4,73 (d, 2H, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 5,6$ Hz) ; 5,31 (d, 1H, $\text{CH}(\text{H})=\text{allyle}$, $J = 10,3$ Hz) ; 5,42 (d, 1H, $\text{CH}(\text{H})=\text{allyle}$, $J = 17,1$ Hz) ; 5,56-5,69 (m, 2H, $=\text{C}^{12}\text{H}(\text{CH}_3)$ et $=\text{C}^7\text{H}$) ; 5,98 (ddt, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{allyle}$, $J = 10,3$ Hz, $J = 17,1$ Hz, $J = 5,6$ Hz) ; 6,09-6,27 (m, 3H, $=\text{C}^8\text{H}$, $=\text{C}^{10}\text{H}$ et $=\text{C}^9\text{H}$) ; 6,39 (s, 1H, $\text{Ph}=\text{C}(\text{H})$).

RMN ^{13}C (100 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

10,1 (C^{13}H_3) ; 10,4 ($\text{C}^5\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 12,3 ($=\text{C}^{12}\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 14,4 ($=\text{C}^{11}(\text{CH}_3)$) ; 18,0 ($\text{C}^3\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 27,2 (C^2H_2) ; 30,1 (C^1H_2) ; 34,8 ($\text{C}^3\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 42,2 ($\text{C}^5\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 56,6 et 56,7 et 56,9 (2 x $=\text{C}(\text{OCH}_3)$ et $\text{C}^6(\text{H})(\text{OCH}_3)$) ; 61,8 ($\text{C}^4(\text{H})(\text{OCH}_3)$) ; 69,9 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) ; 81,4 ($\text{C}^6\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 87,3 ($\text{C}^4\text{H}(\text{OCH}_3)$) ; 91,9 ($\text{Ph}=\text{C}(\text{H})$) ; 108,0 ($=\text{C}^{\text{IV}}\text{C}(\text{O})\text{C}^{\text{IV}}$) ; 117,7 ($=\text{C}^{\text{IV}}\text{C}^{13}\text{H}_3$) ; 119,5 ($\text{OCH}_2\text{C}=\text{CH}_2$) ; 121,5 ($\text{OC}^{\text{IV}}\text{CH}_2$) ; 125,6 ($=\text{C}^8\text{H}$) ; 128,1 ($=\text{C}^7\text{H}$) ; 131,5 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) ; 132,1 ($=\text{C}^{12}\text{H}(\text{CH}_3)$) ; 133,4 ($=\text{C}^9\text{H}$) ; 135,0 ($=\text{C}^{11}(\text{CH}_3)$) ; 138,0 ($=\text{C}^{10}\text{H}$) ; 151,0 ($=\text{C}^{\text{IV}}(\text{OAlloc})$) ; 153,3 ($=\text{C}^{\text{IV}}\text{OC}^{\text{IV}}$) ; 155,1 ($\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) ; 158,8 et 162,8 (2 x $=\text{C}^{\text{IV}}(\text{OCH}_3)$) ; 177,2 ($=\text{C}^{\text{IV}}\text{C}(\text{O})\text{C}^{\text{IV}}$).

2-((3S,4S,5S,6S,7E,9E,11E)-4,6-dimethoxy-3,5,11-trimethyltrideca-7,9,11-trienyl)-8-hydroxy-5,7-dimethoxy-3-methyl-4H-chromen-4-one, ou stigmatelline 1a



$\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_7$

MM: 514,65 g/mol

Solide blanc, F 120-124 °C

Rf = 0,4 (AcOEt)

$[\alpha]_{\text{D}} = +35$ (c=0,6 ; DCM)

Dans un ballon avec septum relié à une rampe d'argon, on met en solution la chromone **1c** (34 mg ; 0,057 mmol ; 1 équ.) dans du DCM (0,8 ml). On introduit alors de la triphénylphosphine (4 mg ; 0,016 mmol ; 0,27 équ.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6,6 mg ; 0,006 mmol ; 0,1 équ.), puis l'acide 2-éthylhexanoïque (13,5 μL ; 0,085 mmol ; 1,5 équ.). On agite deux heures à température ambiante; une analyse (CCM ; AcOEt) indique que la réaction est terminée. On dépose sur une colonne de silice (rinçage avec DCM), puis chromatographie (gradient AcOEt/DCM). Par évaporation sous vide des solvants on recueille la stigmatelline **1a** sous forme d'une huile translucide très épaisse (25 mg ; 0,049 mmol ; Rdt 85%). Les analyses RMN de ce produit correspondent aux données de la littérature, mais révèle la présence d'oxyde de triphénylphosphine (Rf très proche de celui de **1a** en CCM). On réalise alors une chromatographie sur couche mince de silice (AcOEt). L'huile incolore obtenue (10 mg) ne

contient plus d'impureté (RMN). On la dissout dans le minimum de toluène (environ 0,5 ml), puis ajoute de l'hexane de façon à obtenir deux couches. Après une semaine on place au réfrigérateur. Il se dépose alors un solide blanc (4 mg). Les spectres RMN 1H 400 MHz et ¹³C 100 MHz de ce solide sont identiques aux données de la littérature.

RMN ¹H (400 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

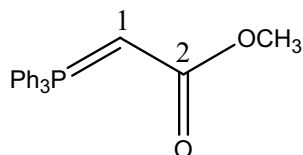
0,79 (d, 3H, C⁵H(CH₃), J = 6,8 Hz) ; 1,11 (d, 3H, C³H(CH₃), J = 6,8 Hz) ; 1,48-1,78 (m, 10H, C²H, C⁵(H)(CH₃), C³(H)(CH₃), =C¹¹(CH₃) et =C¹²H(CH₃) dont à 1,74 (d, 3H, =C¹²H(CH₃), J = 6,3 Hz) et à 1,75 (s, 3H, =C¹¹(CH₃))) ; 1,87-1,98 ((m, 4H, C²H et C¹³H₃) dont à 1,98 (s, 3H, C¹³H₃)) ; 2,57-2,65 et 2,76-2,83 (2 x m, 2H, C¹H₂) ; 3,10 (dd, 1H, C⁴(H)(OCH₃), J = 8,8 Hz, J = 3,4 Hz) ; 3,24 (s, 3H, C⁶H(OCH₃)) ; 3,49 (s, 3H, C⁴H(OCH₃)) ; 5,28 (dd, 1H, C⁶(H)(OCH₃), J = 7,8 Hz, J = 2,7 Hz) ; 3,92 et 3,99 (2 x s, 2 x 3H, 2 x =C(OCH₃)) ; 5,45 (sl, 1H, =C(OH)) ; 5,56-5,65 (m, 2H, =C¹²H(CH₃) et =C⁷H) ; 6,10-6,31 (m, 3H, =C⁸H, =C¹⁰H et =C⁹H) ; 6,42 (s, 1H, Ph=C(H)).

RMN ¹³C (100 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

10,1 (C¹³H₃) ; 10,7 (C⁵H(CH₃)) ; 12,3 (=C¹²H(CH₃)) ; 14,4 (=C¹¹(CH₃)) ; 18,0 (C³H(CH₃)) ; 27,4 (C²H₂) ; 29,9 (C¹H₂) ; 35,1 (C³H(CH₃)) ; 42,1 (C⁵H(CH₃)) ; 56,6 et 56,8 et 57,2 (2 x =C(OCH₃) et (C⁶(H)OCH₃)) ; 61,7 (C⁴(H)(OCH₃)) ; 81,7 (C⁶H(OCH₃)) ; 87,6 (C⁴H(OCH₃)) ; 92,8 (Ph=C(H)) ; 108,4 (=C^{IV}C(O)C^{IV}) ; 117,3 (=C^{IV}C¹³H₃) ; 125,6 (=C⁸H) ; 127,7 (OC^{IV}CH₂) ; 128,2 (=C⁷H) ; 132,1 (=C¹²H(CH₃)) ; 133,6 (=C⁹H) ; 135,0 (=C¹¹(CH₃)) ; 138,1 (=C¹⁰H) ; 146,3 (Ph=C(OH)) ; 149,5 (=C^{IV}OC^{IV}) ; 153,4 et 162,7 (2 x =C^{IV}(OCH₃)) ; 177,7 (=C^{IV}C(O)C^{IV}).

Préparation de **13a** :

Methoxycarbonyltriphénylphosphoranylidene



C₂₁H₁₉O₂P

MM : 334,36 g/mol

Cristaux blancs

F = 168-169°C (DCM/Hexane)

Dans un monocol de 2 L, on mélange du bromure de méthoxycarbonylméthyl triphénylphosphonium, (obtenu à partir de la triphénylphosphine et du bromoacétate de méthyle) (90,6 g ; 218,2 mmol ; 1 éq.), du DCM (300 mL) et de l'eau (360 mL). On ajoute ensuite sous forte agitation, au goutte-à-goutte, une solution aqueuse de soude à 10% (95 g ; 237,5 mmol ; 1,1 éq.) jusqu'à pH 12-13. A la fin de l'addition, l'agitation est maintenue pendant 30 minutes supplémentaires. Le pH contrôlé est toujours de 12-13. On sépare alors les phases. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 150 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées successivement avec une solution aqueuse de soude à 10% (150 mL) et de la saumure (150 mL) puis séchées pendant 12 heures sur Na₂SO₄. Après filtration, le résidu d'évaporation est recristallisé dans un mélange DCM/Hexane pour fournir l'ylure attendu (55,2 g). La recristallisation des eaux-mères donne ensuite une deuxième récolte d'ylure (9,8 g).

Rendement après recristallisation 89 %

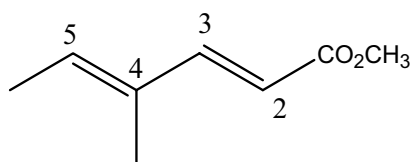
RMN ^1H (300 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

2,91 (s large, 1H, $=\text{C}^1\text{H}$) ; 3,52 (s large, 3H, CO_2CH_3) ; 7,36-7,76 (m, 15H, $=\text{C}(\text{H})\text{ar}$).

RMN ^{13}C (75 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

29,9 (d large, $\text{P}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$, $J(\text{H},\text{P}) = 126$ Hz) ; 49,8 (OCH_3) ; 127,17 et 128,39 (1 x C^{IV} du **Ph**, $J = 91,7$ Hz) ; 128,43 et 128,59 (1 x C^{IV} du **Ph**, $J = 12,1$ Hz) ; 128,67 et 128,83 (6 x $=\text{C}(\text{H})\text{ar}$, $J = 12,1$ Hz) ; 131,97 et 132,00 (3 x $=\text{C}(\text{H})\text{ar}$, $J = 2,75$ Hz) ; 132,00 et 132,13 (1 x C^{IV} du **Ph**, $J = 9,88$ Hz) ; 132,90 et 133,04 (6 x $=\text{C}(\text{H})\text{ar}$, $J = 10,4$ Hz) ; 171,6 (d, $\text{P}=\text{CHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $J = 12,3$ Hz).

L'ester méthylique de l'acide (2E, 4E)-4-Méthylhexa-2,4-diénoïque.



$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$

MM : 140,18 g/mol

Huile incolore

Rf = 0,60 (EP/AcOEt : 9/1)

Le montage suivant est préparé : un bicol de 250 mL équipé, d'une part d'un réfrigérant surmonté d'une tête à hydrogèner relié à une double rampe vide/argon et d'autre part, d'un bouchon en verre. On introduit sous argon, le trans-2-méthyl-2-buténal (tiglinaldéhyde) (4 mL ; 41,4 mmol ; 1 éq.) puis du THF anhydre (100 mL). On ajoute ensuite le méthoxycarbonyltriphénylphosphoranylidène (16,62 g ; 49,7 mmol ; 1,2 éq.) et on chauffe à reflux (Tbain= 110°C). Après 15 heures de reflux on évapore les solvants à sec et le brut, un solide jaunâtre, est purifié par chromatographie sur colonne de silice 60 Merck (éluant : EP/AcOEt : 95/5). On récupère ainsi le diène attendu (3,86 g ; 27,5 mmol ; Rdt 67%) sous forme d'une huile incolore.

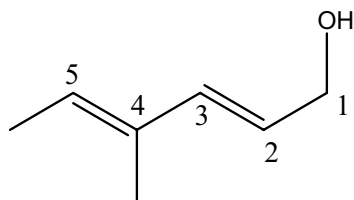
RMN ^1H (300 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

1,77 (s, 3H, $=\text{C}^4\text{CH}_3$) ; 1,82 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{C}^5=$, $J = 7,2$ Hz) ; 3,75 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 5,78 (d, 1H, $\text{C}^3\text{H}=\$, $J = 15,6$ Hz) ; 5,99 (q, 1H, $\text{CH}_3\text{C}^5\text{H}=\$, $J = 6,9$ Hz) ; 7,33 (d, 1H, $=\text{C}^2\text{HCO}_2\text{CH}_3$, $J = 15,6$ Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz) dans CDCl_3 : δ (ppm)

11,8 ($\text{CH}_3\text{C}^5=$) ; 14,6 ($=\text{C}^4\text{CH}_3$) ; 60,1 (CO_2CH_3) ; 115,3 ($=\text{C}^2\text{HCO}_2\text{CH}_3$) ; 133,8 ($=\text{C}^4$) ; 136,3 ($\text{CH}_3\text{C}^5\text{H}=\$) ; 149,5 ($\text{C}^3\text{H}=\$) ; 167,6 (CO_2CH_3)

(2E, 4E)-4-Méthylhexa-2,4-dien-1-ol.



$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}$

MM: 112,17 g/mol

Huile incolore

Rf = 0,42 (EP/Ether : 1/1)

Une solution de DIBAL 1M dans le toluène (44,9 mL ; 44,9 mmol ; 2,1 éq.) est ajouté au goutte-à-goutte, à -78°C sous argon, à une solution de l'ester méthylique précédente (3 g ;

21,4 mmol ; 1 éq.) dans de l'éther anhydre (71 mL). Après une heure et demie d'agitation à -78°C, le milieu réactionnel est versé dans un mélange contenant 300 mL de tampon tartrique (pH ≈ 2, préparé à partir de 360 mL d'eau + 40 g d'acide L-tartrique + 4,5 g de soude) et 100 mL d'éther. Après une demie-heure d'agitation, les deux phases étant limpides, la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 x 100 mL). Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau (3 x 200 mL) jusqu'à pH neutre, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le brut (2,4 g) est utilisé tel quel, sans purification, pour la réaction suivante.

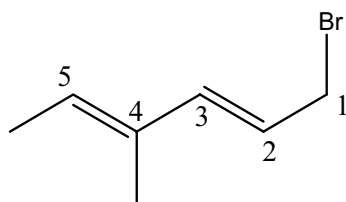
RMN ¹H (300 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

1,73 (d, 3H, CH₃C⁵=, J = 9,3 Hz) ; 1,74 (s, 3H, =C⁴CH₃) ; 4,19 (d, 2H, C¹H₂OH, J = 9,3 Hz) ; 5,53-5,78 (m, 2H, CH₃C⁵H= et =C²H) ; 6,26 (d, 1H, C³H=, J = 23,4 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

12,0 (CH₃C⁵=) ; 13,8 (=C⁴CH₃) ; 63,6 (C¹H₂OH) ; 125,0 (=C²H) ; 127,1 (CH₃C⁵H=) ; 134,0(=C⁴) ; 136,3 (C³H=).

(2E, 4E)-1-Bromo-4-méthylhexa-2,4-diène.



C₇H₁₂Br

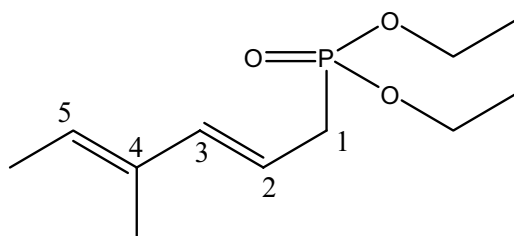
MM: 176,06 g/mol

Huile jaunâtre

R_f = 0,45 (EP/Ether : 1/1)

Dans un monocol de 500 mL muni d'une « T » septum/argon relié à une double rampe vide/argon, on dissout l'alcool précédente (2,4 g ; 21,4 mmol ; 1éq.) dans de l'éther anhydre (214 mL). On refroidit le milieu réactionnel à 0°C, puis on ajoute au goutte-à-goutte le tribromure de phosphore (0,81 mL ; 8,6 mmol ; 0,4éq.). On protège le ballon de la lumière avec de l'aluminium et on le place au frigo, (Tfrigo= -1°C), pendant 12 heures. On verse le milieu réactionnel dans de l'eau distillée (200 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 x 75 mL) et les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de K₂CO₃ (2 x 50 mL) puis de la saumure (2 x 50 mL) jusqu'à pH neutre. On sèche la phase organique pendant 12 heures sur Na₂SO₄. On filtre et on évapore sous pression réduite sans chauffer le bain de l'évaporateur rotatif. Le brut, une huile jaunâtre, est utilisé très rapidement tel quel, sans purification, dû fait de son extrême instabilité.

L'ester méthylique de l'acide (2E, 4E)-4-Méthylhexa-2,4-dienylphosphonoïque, 13a



C₁₁H₂₁O₃P

MM: 232,26 g/mol

Huile jaunâtre

E_b = 86°C (0,05mbar)

Dans un bicol de 100mL muni d'une ampoule à additionner isobare et d'un réfrigérant surmonté d'un petit montage à distiller relié à une double rampe vide/argon, on introduit du triéthylphosphite fraîchement distillé (31,3 mL ; 29,96 mmol ; 1,4 éq.). On ajoute au goutte-à-goutte via l'ampoule à additionner isobare, le bromure précédente (3,77 g ; 2,4 mmol ; 1 éq.). Dans le réfrigérant relié directement au bicol on introduit juste de l'eau sans la faire couler, et dans le réfrigérant du montage à distiller on fait circuler l'eau. Ceci permet d'éliminer le bromure d'éthyle formé dans la réaction et de déplacer ainsi l'équilibre sans distiller le bromure de départ. On chauffe à 160°C pendant 8 heures, la réaction est fini lorsqu'on ne distille plus de bromure d'éthyle. Le produit est ensuite purifié par distillation à pression réduite sous 0,05 mbar (T = 86°C)

RMN ¹H (300 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

1,29 (t, 6H, 2 x POCH₂CH₃) ; 1,69 (d, 3H, CH₃C⁵=, J = 6,8 Hz) ; 1,71 (s, 3H, =C⁴CH₃) ; 2,61 (dd, 2H, C¹H₂P(O), J(H,P) = 22,0 Hz, J(H,H) = 7,5 Hz) ; 4,03-4,13 (m, 4H, 2 x POCH₂CH₃) ; 5,35-5,57 (m, 2H, CH₃C⁵H= et =C²H) ; 6,16 (dd, 1H, C³H=, J(H₂,H₃) = 15,6 Hz, J(H₃,H₅) = 4,7 Hz)

RMN ¹³C (100 MHz) dans CDCl₃ : δ (ppm)

12,4 (CH₃C⁵=allyle) ; 14,1 (=C⁴CH₃) ; 16,8 (2 x (P(O)OCH₂CH₃), ³J(C,P) = 5,9 Hz) ; 31,1 (C¹H₂, ¹J(C,P) = 139,7 Hz) ; 62,3 (2 x (P(O)OCH₂CH₃), ²J(C,P) = 6,7 Hz) ; 115,0 (=C²H, ²J(C,P) = 12,2 Hz) ; 127,0 (CH₃C⁵H=, ⁵J(C,P) = 4,1 Hz) ; 134,4 (=C⁴, ³J(C,P) = 4,2 Hz) ; 140,1 (C³H=, ³J(C,P) = 14,7 Hz).

Références du chapitre III

- 1 D. Enders, G. Geibel, S. Osborne, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1302-1309.
- 2 a) W. P. Schneider, A. V. McIntosh, *U.S. Patent* *2*, 769, 824 Nov. 6 **1956**. b) D. Evans, S. Miller, M. Ennis, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 471-485.
- 3 G. Odden, thèse ULP (1996) Strasbourg et références citées.
- 4 G. Höfle, B. Kunze, C. Zorzin, H. Reichenbach, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, *12*, 1883-1904.
- 5 L. Domon, D. Uguen, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5501-5505.
- 6 a) T. Greene, P. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* et references citées. b) H. Miyake, T. Tsumura, M. Sasaki, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7213-7215. c) G. Sharma, K. Reddy, P. Lakshmi, P. Krishna, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9229-9232. d) J. Deville, V. Behar, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4097-4098. e) S. Ayers, A. Sneden, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 221-224. f) E. Rubio et al, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2257-2266. g) W-Q. Yang, T. Kitahara, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *56*, 1451-1461. h) R.L. Lehtilä et al, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *60*, 3653-3661. i) E. Corey, J-L. Gras, P. Ulrich, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *11*, 809-812

Diagramme « Mercury » de la sulfone 4a

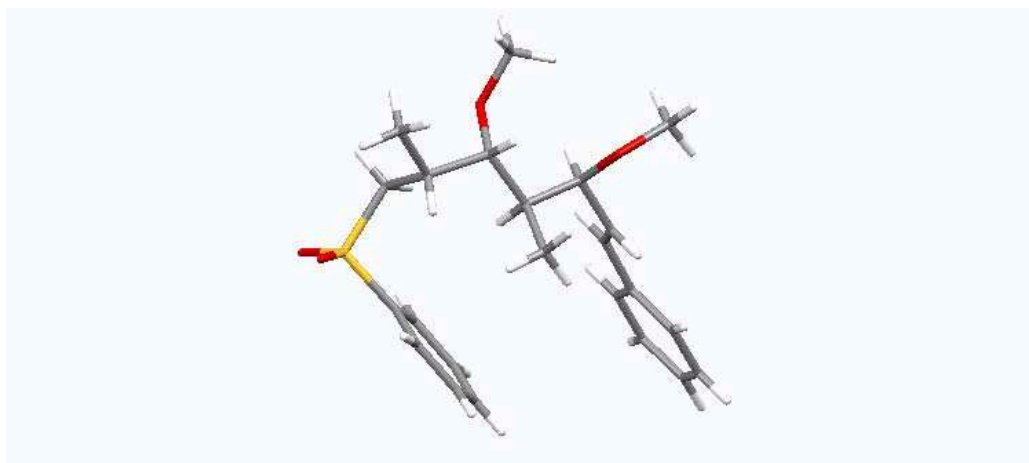
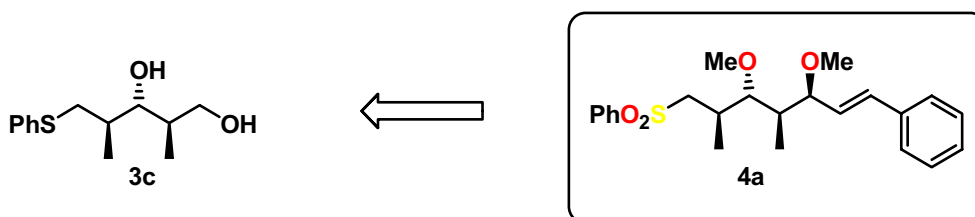


Table 1: X-ray experimental data

Formula	: C ₂₃ H ₃₀ O ₄ S
Molecular weight	: 402.56
Crystal system	: monoclinic
Space group	: P 1 2 ₁ 1
a (Å)	: 8.0590 (3)
b (Å)	: 16.8576 (5)
c (Å)	: 8.2790 (3)
β (deg)	: 97.506 (5)
V (Å ³)	: 1115.11 (7)
Z	: 2
Color	: colorless
Crystal dim (mm)	: 0.20*0.20*0.20
D _{calc} (g cm ⁻³)	: 1.20
F ₀₀₀	: 432
μ (mm ⁻¹)	: 0.170
Temperature (K)	: 173
Wavelength (Å)	: 0.71073
Radiation	: MoKα graphite monochromated
Diffractometer	: KappaCCD
Scan mode	: 'phi scans'
hkl limits	: -11, 11/-23, 23/-11, 11
Theta limits (deg)	: 2.5/30.04
Number of data meas.	: 6042
Number of data with	: 2424

I > 3 σ (I)
Number of variables : 252
R : 0.036
Rw : 0.050
GOF : 1.017
Largest peak in final : 0.265
difference (eÅ⁻³)

Table of Positional Parameters and Their E.S.D.

Atom	x	y	z	Ueqv
S	0.28319 (6)	0.77721 (3)	0.54334 (6)	0.0451 (2)
O1	0.1346 (2)	0.8041 (2)	0.6051 (2)	0.057 (1)
O2	0.3453 (3)	0.6986 (1)	0.5841 (3)	0.082 (1)
C1	0.2469 (2)	0.7856 (2)	0.3301 (2)	0.0384 (9)
C2	0.3070 (3)	0.7277 (2)	0.2327 (4)	0.060 (1)
C3	0.2716 (3)	0.7361 (3)	0.0650 (3)	0.081 (2)
C4	0.1803 (3)	0.7988 (3)	-0.0006 (3)	0.066 (2)
C5	0.1230 (3)	0.8554 (3)	0.0956 (3)	0.059 (2)
C6	0.1549 (3)	0.8496 (2)	0.2636 (3)	0.043 (1)
C7	0.4442 (2)	0.8469 (2)	0.6035 (2)	0.0375 (9)
C8	0.6176 (2)	0.8223 (1)	0.5631 (2)	0.0340 (9)
C9	0.7237 (3)	0.7884 (2)	0.7127 (3)	0.049 (1)
C10	0.7055 (2)	0.8920 (1)	0.4901 (2)	0.0332 (9)
O3	0.6982 (2)	0.9576 (1)	0.5991 (2)	0.0420 (7)
C11	0.8549 (3)	0.9932 (2)	0.6567 (3)	0.060 (1)
C12	0.6277 (2)	0.9133 (1)	0.3158 (2)	0.0339 (9)
C13	0.6600 (3)	0.8483 (2)	0.1957 (3)	0.045 (1)
C14	0.6852 (3)	0.9944 (2)	0.2600 (3)	0.038 (1)
O4	0.8614 (2)	0.9887 (1)	0.2543 (2)	0.0433 (7)
C15	0.9345 (3)	1.0627 (2)	0.2204 (3)	0.056 (1)
C16	0.5945 (3)	1.0158 (2)	0.0952 (3)	0.043 (1)
C17	0.4667 (3)	1.0643 (2)	0.0726 (3)	0.043 (1)
C18	0.3669 (3)	1.0861 (1)	-0.0839 (3)	0.040 (1)
C19	0.4075 (3)	1.0606 (2)	-0.2347 (3)	0.051 (1)
C20	0.3133 (4)	1.0857 (2)	-0.3778 (3)	0.057 (1)
C21	0.1785 (3)	1.1362 (2)	-0.3725 (3)	0.054 (1)
C22	0.1390 (3)	1.1599 (2)	-0.2254 (4)	0.053 (1)
C23	0.2317 (3)	1.1359 (2)	-0.0830 (3)	0.046 (1)

Anisotropically refined atoms are given in the form of the isotropic equivalent displacement parameter

defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

Table of Positional Parameters

Atom	x	y	z	Ueqv	
H1	0.3703	0.6840	0.2795	0.0832	*
H2	0.3114	0.6977	-0.0046	0.1192	*
H3	0.1562	0.8032	-0.1156	0.1197	*
H4	0.0607	0.8991	0.0472	0.0932	*
H5	0.1146	0.8886	0.3315	0.0595	*
H6	0.4515	0.8541	0.7180	0.0520	*
H7	0.4145	0.8957	0.5500	0.0520	*
H8	0.6030	0.7817	0.4830	0.0455	*
H9	0.8302	0.7736	0.6852	0.0668	*
H10	0.7375	0.8273	0.7963	0.0668	*
H11	0.6697	0.7431	0.7499	0.0668	*
H12	0.8177	0.8779	0.4799	0.0437	*
H13	0.8380	1.0358	0.7278	0.0809	*
H14	0.9263	0.9548	0.7140	0.0809	*
H15	0.9052	1.0126	0.5670	0.0809	*
H16	0.5104	0.9172	0.3178	0.0451	*
H17	0.6109	0.8629	0.0893	0.0586	*
H18	0.7772	0.8416	0.1969	0.0586	*
H19	0.6121	0.8000	0.2263	0.0586	*
H20	0.6610	1.0349	0.3332	0.0501	*
H21	1.0511	1.0559	0.2179	0.0733	*
H22	0.8838	1.0819	0.1177	0.0733	*
H23	0.9174	1.0999	0.3029	0.0733	*
H24	0.6323	0.9926	0.0020	0.0559	*
H25	0.4343	1.0882	0.1675	0.0561	*
H26	0.4999	1.0261	-0.2391	0.0686	*
H27	0.3413	1.0682	-0.4799	0.0770	*
H28	0.1145	1.1540	-0.4703	0.0732	*
H29	0.0455	1.1938	-0.2211	0.0729	*
H30	0.2020	1.1539	0.0181	0.0604	*

Table of General Displacement Parameter Expressions - U's

Name	U(1,1)	U(2,2)	U(3,3)	U(1,2)	U(1,3)	U(2,3)
S .0185 (2)	.0340 (2)	.0703 (3)	.0386 (2)	-.0160 (3)	.0021 (2)	
O1	.0343 (7)	.149 (2)	.0371 (7)	-.020 (1)	.0116 (6)	.008 (1)
O2	.064 (1)	.076 (1)	.113 (1)	-.027 (1)	-.017 (1)	.052 (1)
C1 .008 (1)	.0306 (8)	.051 (1)	.0361 (8)	-.008 (1)	.0036 (7)	-
C2 .033 (1)	.037 (1)	.070 (2)	.085 (2)	-.009 (1)	.008 (1)	-
C3 .073 (2)	.045 (1)	.156 (3)	.076 (1)	-.018 (2)	.014 (1)	-
C4 .026 (2)	.047 (1)	.198 (4)	.031 (1)	-.014 (2)	.0054 (9)	-
C5	.043 (1)	.136 (3)	.035 (1)	.001 (2)	.001 (1)	.016 (2)
C6 .001 (1)	.037 (1)	.069 (2)	.0316 (9)	.001 (1)	.0053 (8)	-
C7 .0003 (9)	.0323 (8)	.062 (1)	.0264 (8)	-.010 (1)	.0068 (7)	
C8 .0048 (9)	.0283 (8)	.046 (1)	.0306 (8)	-.0015 (9)	.0021 (7)	
C9	.040 (1)	.069 (2)	.043 (1)	-.001 (1)	-.0010 (9)	.021 (1)
C10 .0006 (8)	.0276 (8)	.043 (1)	.0307 (8)	-.0007 (8)	.0065 (7)	-
O3 .0084 (7)	.0397 (7)	.0507 (9)	.0368 (6)	-.0050 (7)	.0050 (6)	-
C11 .018 (1)	.054 (1)	.079 (2)	.051 (1)	-.023 (1)	-.001 (1)	-
C12 .0035 (9)	.0287 (8)	.046 (1)	.0295 (8)	-.0015 (9)	.0042 (7)	
C13 .002 (1)	.052 (1)	.048 (1)	.0364 (9)	-.008 (1)	.0089 (8)	-
C14 .0035 (9)	.0347 (9)	.044 (1)	.0369 (9)	.004 (1)	.0037 (8)	
O4 .0114 (7)	.0338 (7)	.0445 (8)	.0541 (8)	-.0035 (7)	.0056 (6)	
C15	.052 (1)	.054 (1)	.062 (1)	-.012 (1)	.003 (1)	.014 (1)
C16	.041 (1)	.049 (1)	.040 (1)	.001 (1)	.0039 (8)	.006 (1)

C17 .000 (1)	.041 (1)	.045 (1)	.043 (1)	.004 (1)	.0038 (8)	-
C18	.039 (1)	.039 (1)	.042 (1)	-.003 (1)	-.0017 (8)	.004 (1)
C19 .007 (1)	.043 (1)	.063 (2)	.051 (1)	.004 (1)	-.002 (1)	-
C20 .003 (1)	.063 (1)	.073 (2)	.041 (1)	-.013 (2)	.000 (1)	-
C21	.055 (1)	.054 (1)	.053 (1)	-.012 (1)	-.019 (1)	.012 (1)
C22	.043 (1)	.050 (1)	.071 (2)	.004 (1)	-.009 (1)	.003 (1)
C23 .001 (1)	.040 (1)	.047 (1)	.051 (1)	-.002 (1)	.0024 (9)	-

Table of Bond Distances in Angstroms

Atom 1	Atom 2	Distance	Atom 1	Atom 2	Distance
S	O1	1.436 (2)	O3	C11	1.423 (3)
S	O2	1.441 (3)	C12	C13	1.525 (4)
S	C1	1.757 (2)	C12	C14	1.534 (4)
S	C7	1.773 (2)	C14	O4	1.430 (3)
C1	C2	1.392 (4)	C14	C16	1.505 (3)
C1	C6	1.382 (4)	O4	C15	1.424 (3)
C2	C3	1.387 (6)	C16	C17	1.310 (4)
C3	C4	1.360 (8)	C17	C18	1.479 (3)
C4	C5	1.361 (6)	C18	C19	1.398 (4)
C5	C6	1.385 (4)	C18	C23	1.376 (4)
C7	C8	1.536 (3)	C19	C20	1.387 (4)
C8	C9	1.522 (3)	C20	C21	1.385 (5)
C8	C10	1.536 (3)	C21	C22	1.358 (5)
C10	O3	1.433 (3)	C22	C23	1.372 (4)
C10	C12	1.539 (3)			

Table of Bond Angles in Degrees

At 1	At 2	At 3	Angle	At 1	At 2	At 3	Angle
O1	S	O2	119.2(2)	O3	C10	C12	111.4(2)
O1	S	C1	107.2(1)	C10	O3	C11	115.4(2)
O1	S	C7	107.7(1)	C10	C12	C13	111.1(2)
O2	S	C1	108.4(2)	C10	C12	C14	112.8(2)
O2	S	C7	108.9(1)	C13	C12	C14	111.1(2)
C1	S	C7	104.4(1)	C12	C14	O4	106.9(2)
S	C1	C2	120.1(2)	C12	C14	C16	110.9(2)
S	C1	C6	118.2(2)	O4	C14	C16	110.7(2)
C2	C1	C6	121.7(2)	C14	O4	C15	112.7(2)
C1	C2	C3	117.8(4)	C14	C16	C17	124.0(2)
C2	C3	C4	120.6(3)	C16	C17	C18	127.5(2)
C3	C4	C5	121.2(3)	C17	C18	C19	122.8(2)
C4	C5	C6	120.3(4)	C17	C18	C23	119.1(2)
C1	C6	C5	118.4(3)	C19	C18	C23	118.0(2)
S	C7	C8	114.4(2)	C18	C19	C20	120.2(3)
C7	C8	C9	110.8(2)	C19	C20	C21	120.3(3)
C7	C8	C10	111.0(2)	C20	C21	C22	119.1(3)
C9	C8	C10	111.6(2)	C21	C22	C23	121.2(3)
C8	C10	O3	106.5(2)	C18	C23	C22	121.2(3)
C8	C10	C12	113.3(2)				

Diagramme « Mercury » de la sulfone-diol 16a

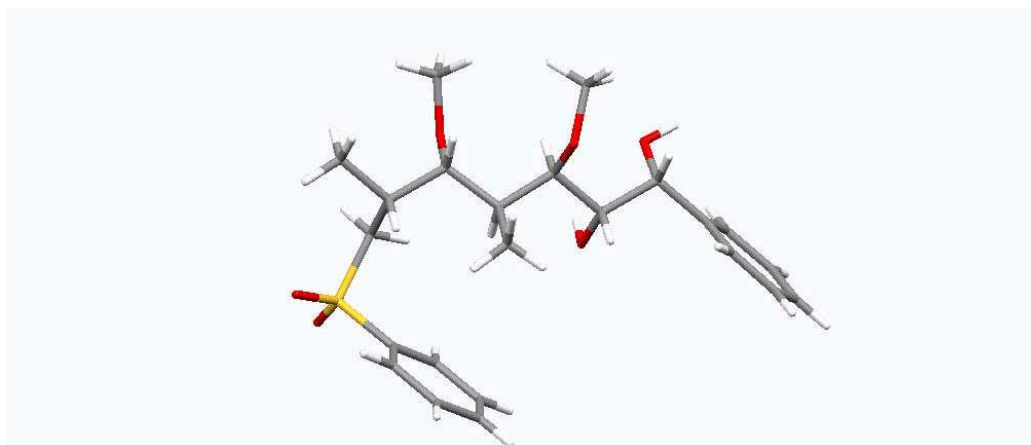
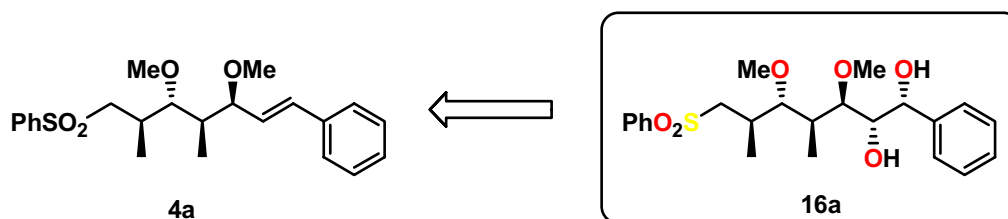
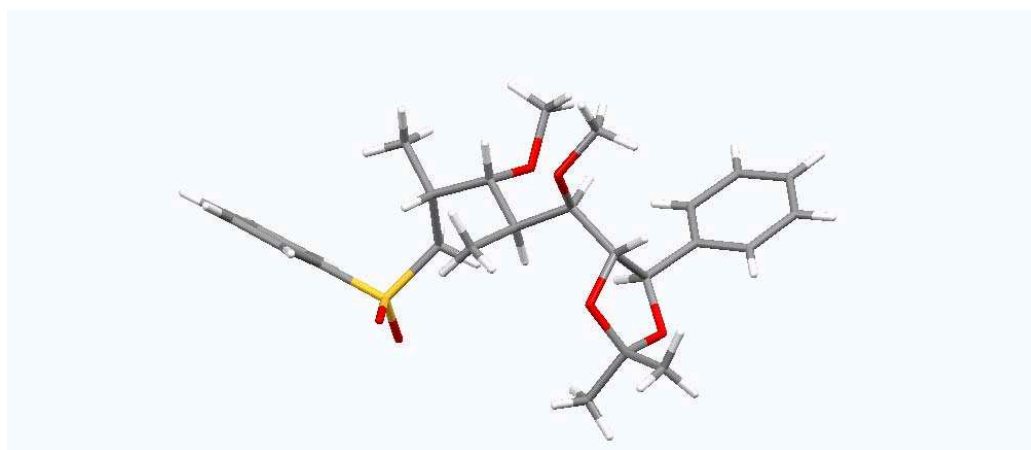
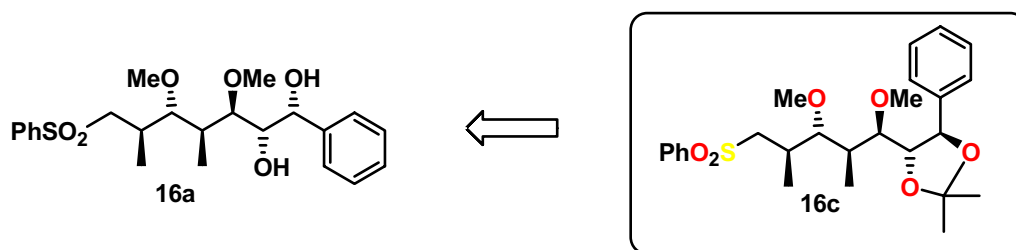


Table 1: X-ray experimental data

Formula	;	C23 H32 O6 S
Formula weight	;	436.55
Crystal system	;	orthorhombic
Space group	;	P212121
a (Å)	;	5.6490 (3)
b (Å)	;	17.5110 (8)
c (Å)	;	22.4130 (11)
alpha (°)	;	90.00
beta (°)	;	90.00
gamma (°)	;	90.00
V (Å ³)	;	2217.09 (19)
Z	;	4
Density (g/cm ³)	;	1.308
μ (Mo K α) (mm ⁻¹)	;	0.182
F(000)	;	936
Data collection		
Temperature (K)	;	173 (2)
Radiation (Å)	;	MoK α - 0.71073
Theta min - max	;	3.58 - 29.15
Dataset [h, k, l]	;	-7/7, -23/23, -30/30
Tot., Uniq. Data, R(int)	;	5958, 5271, 0.0000
Observed data ; >2sigma(I)		
Refinement		
Nreflections, Nparameters	;	5958, 273
R2, R1, wR2, wR1, Goof	;	0.0512, 0.0416, 0.0888,
		0.0847, 1.046
Max. and Av. Shift/Error	;	0.001, 0.000
Flack x ; 0.02(6)		

Min, Max. Resd Dens. ($e/\text{\AA}^3$); -0.334, 0.296

Diagramme « Mercury » de l'acétonide 16c



Résumé de la thèse

La stigmatelline et la crocacine C sont deux molécules isolées de cultures de myxobactéries. Elles présentent toutes les deux la propriété d'inhiber le processus de transfert d'électrons au niveau du complexe bc₁ des cytochromes de cellules eucaryotes. Ces composés ont déjà été synthétisés. Cependant, aucune analyse RX de ces deux molécules ou d'intermédiaires clés de leur synthèse n'avaient jusqu'alors été réalisées. Ce mémoire décrit les synthèses totales de la stigmatelline et de la crocacine C au départ d'un intermédiaire commun dont la configuration absolue a été établie de façon indiscutable, notamment par une analyse RX.

Ces deux synthèses partent du (2*R*,3*S*,4*S*)-2,4-diméthyl-4-hydroxy-1,5-pentane-1,3-diol. Ce triol *méso*, facilement préparé selon la littérature par *bis*-hydroboration de l'alcool issu de la condensation du bromure de 2-propénylmagnésium avec la méthacroléine et oxydation à l'eau oxygénée donne par traitement à l'acétate de vinyle dans le THF en présence de lipase PS le monoacétate de configuration 2*R*,3*S*,4*S* correspondant (e. e. 98,6%). L'échange du groupe OH primaire de ce monoacétate par un groupe phénylthio suivi d'une *O*-méthylation de l'OH secondaire puis d'une hydrolyse de la fonction acétate donne le (2*R*,3*R*,4*R*)-3-méthoxy-2,4-diméthyl-5-(phénylthio)pentan-1-ol; la configuration absolue de ce sulfure a été établie en le traitant pas le nickel de Raney dans l'éthanol pour donner le (2*R*,3*S*)-2,4-diméthyl-1,3-pentane-1,3-diol, de configuration absolue connue. L'oxydation de cet hydroxysulfure par le réactif de Swern suivie de la condensation de l'aldéhyde formé avec le dérivé lithié du phénylacétylène a fourni un mélange de deux alcools diastéréomères, lesquels ont été oxydés par l'acide *méta*-chloroperbenzoïque en sulfones correspondantes. Ces deux sulfones ont été séparés par chromatographie. Par chance, l'une de ces deux sulfones a cristallisé et son analyse RX a montré qu'il s'agissait du (3*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-5-méthoxy-4,6-diméthyl-1-phényl-7-(phénylsulfonyl)hept-1-yn-3-ol. De façon intéressante, la sulfone diastéréomère a été efficacement convertie en cette sulfone par réaction de Mitsunobu avec l'acide benzoïque suivie d'une hydrolyse du benzoate formé. Cette hydroxysulfone acétylénique comporte le même fragment polypropionique que la stigmatelline et la crocacine C. Sa transformation en l'une et l'autre de ces deux molécules a été réalisée par une suite d'étapes simples n'affectant pas ses centres stéréogéniques. Dans chaque cas, le produit obtenu a présenté des propriétés analytiques - RMN ¹H et ¹³C, pouvoir rotatoire, point de fusion (dans le cas de la stigmatelline) - identiques à celles décrites dans la littérature. Ce travail établit donc de façon indiscutable leur structure: les molécules de stigmatelline et de crocacine C possèdent le même résidu polypropionique.