



HAL
open science

Synthèse du dolabélide A, de la mirabaline et du symbioramide par hydrogénation asymétrique

Sébastien Prevost

► **To cite this version:**

Sébastien Prevost. Synthèse du dolabélide A, de la mirabaline et du symbioramide par hydrogénation asymétrique. Chimie organique. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2011. Français. NNT : . pastel-00696010

HAL Id: pastel-00696010

<https://pastel.hal.science/pastel-00696010>

Submitted on 10 May 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE DE DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE**

Spécialité

Chimie Organique
(ED 406)

Présentée par

Sébastien PREVOST

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Sujet de la thèse :

**Synthèse du dolabélide A, de la mirabaline et du
symbioramide par hydrogénation asymétrique**

Soutenue le 25 novembre 2011

devant le jury composé de :

G. Evano, Chargé de recherche à l'Université de Versailles St-Quentin - *Rapporteur*

J. Prunet, Senior lecturer/Directeur de recherche à l'Université de Glasgow - *Rapporteur*

L. Fensterbank, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie (Paris VI) – *Examineur*

J. Zhu, Professeur à l'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne - *Examineur*

P. Phansavath, Maître de conférences à Chimie ParisTech – *Directeur de thèse*

V. Vidal, Directeur de recherche à Chimie ParisTech – *Co-directeur de thèse*

Remerciements

Cette thèse a été réalisée au sein du laboratoire Charles Friedel de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris sous la direction des docteurs Phannarath Phansavath et Virginie Vidal.

Je tiens tout d'abord à remercier Monsieur Gwilherm Evano, chargé de recherche à l'université de Versailles St-Quentin, et Madame Joëlle Prunet, senior lecturer à l'université de Glasgow, d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail de thèse, ainsi que Monsieur Louis Fensterbank, professeur à l'université Pierre et Marie Curie, et Monsieur Jieping Zhu, professeur à l'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, pour avoir pris le temps de juger cette thèse.

Je souhaite également remercier le docteur Virginie Vidal de m'avoir accepté et accueilli au laboratoire, de m'avoir fait confiance et de m'avoir soutenu pendant cette thèse.

Je tiens à remercier très spécialement le docteur Phannarath Phansavath pour ces trois années passées au laboratoire. Merci pour tous tes conseils dès que j'en avais besoin, pour ta disponibilité, ta confiance et également pour toutes les heures que tu as passées à relire cette thèse. Je te remercie également pour ta gentillesse et ton humanité. Si seulement tous mes futurs chefs pouvaient te ressembler !

J'aimerais maintenant remercier tous les membres, anciens ou encore présents, du laboratoire que j'ai pu côtoyer pendant ces trois ans. Je vais commencer par le "labo vert", dirigé par Sylvain, qui m'a accueilli pendant quelques semaines et qui fut il y a bien longtemps la résidence de Thomas. Merci à toi pour m'avoir permis de découvrir le "Pantalon" qui est devenu une tradition au laboratoire et qui me manquera. Durant deux ans j'ai également pu découvrir le Dr MarcO et son humour par toujours compréhensible pour moi. Je me souviendrais de nos journées à attendre "les roses" et de tes longues blagues dont j'attends encore la chute. Enfin, je remercie Nico pour les trois années que l'on a passées au laboratoire. Je me souviendrai des nombreuses soirées passées au Pantalon à essayer de nous convaincre de quelque chose que tu ne penses pas et des soirées poker où tu nous a si généreusement donné ton argent. Je me rappellerai également des soirées agitées qui sont allées jusqu'à te causer des fractures ! Je te remercie également pour ta gentillesse, les nombreuses discussions et ta disponibilité quotidienne au laboratoire.

Par ordre géographique, je vais maintenant passer au "labo orange" codirigé par Tahar qui a essayé de m'enseigner de nombreuses leçons. Même si j'oublierai volontiers tes cours de 421, car au final ce n'est que ta chance insolente qui te fait gagner, je me souviendrai longtemps des autres (leçons 1 à 5) que j'essaierai d'appliquer en Allemagne mais également de mes premiers pas dans une salle de poker ou de tes nombreux buts contre ton camp. Je te remercie également pour tes conseils chimiques qui sont souvent aussi avisés que tes conseils de vie. Pour continuer avec le "labo orange", je tiens à remercier Cyrielle, ma compagne d'hydrogénation en première année qui apportait une touche de féminité au laboratoire mais qui s'est enfuit de ce monde. Merci à l'incomparable Damien dont la volonté d'avoir raison est aussi grande que sa gentillesse. Je me souviendrai de toutes explications en tout genre que ce soit pour le foot, le poker ou la cuisine. Je suis sûr qu'on se reverra bientôt devant une

bière. Une pensée également pour Mehdi, ancien pilier du "labo orange" qui a réussi à trouver sa voie tout comme Séb G., ancien hydrogénateur en série. Je n'oublie pas les membres actuels. Tout d'abord, Zi qui a trouvé qu'une thèse chez les oranges n'allait pas lui donner assez de travail et qui par conséquent fait un peu de management pour s'occuper. Et Farouk, l'actuel gardien de nuit du laboratoire, et qui j'espère va obtenir le poste qu'il désire tant. Je te remercie pour ta gentillesse et pour cette relecture express fortement suggérée.

Je vais continuer avec le "labo bleu" dirigé d'une main de fer par Véro. Merci à Patrick, second du labo bleu dont le talent de buteur est inversement proportionnel à celui de gardien. Merci à Lucie et son "regard noir", pour ta gentillesse. Avec le temps, je pense avoir réussi à percer ta carapace et j'espère que notre amitié durera. Je tiens à remercier Flo, chimiste très souvent abimé à cause d'un jeu idiot, le rugby. Successeur de MarcO sur de nombreux points, et notamment dans les blagues, je me souviendrais de ta serviabilité et de ta mauvaise foi clermontoise. Enfin je tiens à saluer Alex, le grand travailleur du "labo bleu".

Je vais maintenant passer à nos voisins du "labo jaune". Un très grand merci à Max, gentil râleur, pour sa trop grande disponibilité et toute son aide chimique. Même si j'ai failli mourir en parachute, je me souviendrais de notre semaine de vacance (de travail pardon !) à Toulouse. J'ai failli l'oublier parce qu'il n'est présent qu'à mi-temps mais je tiens à remercier le Professeur Montaignac pour ses démonstrations de danse sur Lady Gaga. J'ai également eu l'honneur de recevoir quelques uns de ses conseils chimiques qu'il publie à ses heures perdues dans un grand magazine national. J'aimerais également remercier Anne pour sa bonne humeur.

Je vais finir par l'endroit où j'ai passé de nombreuses heures, le "labo rose". Je souhaite remercier mon prédécesseur, Christophe, qui m'a si gentiment légué le projet de synthèse du dolabélide ainsi que les stagiaires, François et Thomas, qui m'ont bien aidé lors de cette thèse. Bon courage aux deux nouveaux Gaëtan et Pierre-Georges. Soyez gentils avec Pockie et écoutez la bien. J'ai gardé la meilleure pour la fin. Un très grand merci à Chacha pour les presque deux années qu'on a passé ensemble. Je ne suis pas sûr que ces quelques lignes puissent montrer tout ce que je te dois mais je vais essayer. Merci, bien sûr, pour tout le travail que tu as réalisé et que, j'espère, tu vas réaliser pour finir le dolabélide A ! Merci surtout pour ta bonne humeur, presque permanente, et ta gentillesse. Bon courage pour la suite (tu risques d'en avoir besoin !) et n'oublie pas que les chevaux sont plus gentils dans ton assiette que lorsque tu es dessus !

Enfin j'aimerais remercier nos deux secrétaires de choc Valérie et Suzanne, et Franck pour tout son travail quotidien dans le but que le laboratoire fonctionne mieux. Je tiens à remercier nos "expatriés" Peggy, Hitoshi et Mansour, notamment pour ses dons de produits et sa faculté à faire respecter les consignes de sécurité. Je remercie également Marie-No, maitresse de la RMN, et son apprenti Sophie pour votre aide dès qu'on en a besoin. Merci aussi à Céline et Claudine pour les analyses de masse.

Pour finir, j'aimerais remercier mes parents et ma petite sœur pour leur soutien permanent et leur aide depuis de nombreuses années.

Table des matières

Table des matières	1
Liste des abréviations	7
Introduction générale	13
Partie A. Hydrogénation asymétrique : rappels bibliographiques	17
I. Rappels historiques	17
II. Synthèse de complexes chiraux du ruthénium et ligands chiraux	19
II.1. Synthèse de complexes chiraux du ruthénium	19
II.2. Les diphosphines chirales comme ligands pour l'hydrogénation asymétrique	23
III. Hydrogénation asymétrique de cétones catalysée par des complexes chiraux de ruthénium	26
III.1. Hydrogénation asymétrique de β -cétoesters	27
III.1.a. Cycle catalytique	27
III.1.b. Sens de l'énantiosélectivité : règle des quadrants	29
IV. Application de l'hydrogénation asymétrique de β -cétoesters en synthèse totale	31
Partie B. Approche synthétique du dolabélide A	39
I. Présentation des dolabélides	39
II. Approches synthétiques des dolabélides : rappels bibliographiques	41
II.1. Approche synthétique du dolabélide B par G. E. Keck	42
II.2. Approche synthétique du dolabélide C par J. Prunet	43
II.2.a. Synthèse du fragment C ¹ -C ¹⁵	44
II.2.b. Synthèse du fragment C ¹⁶ -C ³⁰	45
II.3. Synthèse totale du dolabélide D par J. L. Leighton	47
II.3.a. Synthèse du fragment C ¹ -C ¹⁴	48
II.3.b. Synthèse du fragment C ¹⁵ -C ³⁰	49
II.3.c. Synthèse du dolabélide D	51
II.4. Synthèse totale du dolabélide C par P. R. Hanson	52
II.4.a. Synthèse du fragment C ¹ -C ¹⁴	53
II.4.b. Synthèse du fragment C ¹⁵ -C ³⁰	54
II.4.c. Synthèse du dolabélide C	55
III. Approche synthétique du dolabélide A	55
III.1. Rétrosynthèse du dolabélide A	56

III.2. Première voie de synthèse	56
III.2.a. Synthèse du fragment C ¹ -C ¹⁴	57
III.2.b. Synthèse du fragment C ¹⁵ -C ³⁰	61
III.2.c. Couplage des deux fragments et déprotection : résultats personnels	65
III.3. Deuxième voie de synthèse : résultats personnels	68
III.3.a. Synthèse du fragment C ¹ -C ¹⁴	69
III.3.b. Synthèse du fragment C ¹⁵ -C ³⁰	74
IV. Conclusion et perspectives	78
Partie C. Dédoubléement cinétique dynamique : rappels bibliographiques	81
I. Présentation du dédoublement cinétique dynamique	81
I.1. Introduction.....	81
I.2. Conditions requises pour un DCD efficace	82
I.3. Différents types de DCD	83
I.3.a. Substrats énantiomères sans création de nouveau centre stéréogène	83
I.3.b. Substrats énantiomères avec création d'un nouveau centre stéréogène	83
I.3.c. Substrats diastéréoisomères	84
II. Exemples de DCD	84
II.1. Utilisation d'auxiliaires chiraux	84
II.1.a. Substitution nucléophile de dérivés d'acide α -halogénés.....	84
II.1.b. DCD d'anions labiles	87
II.2. Réactions organocatalysées	88
II.3. Réactions catalysées par des métaux de transition	89
II.4. Réactions enzymatiques.....	92
II.5. Réactions chimio-enzymatiques.....	94
III. DCD de β -cétoesters α -substitués par réaction d'hydrogénation asymétrique	96
III.1. DCD de β -cétoesters α -substitués par hydrogénation asymétrique	97
III.1.a. DCD d' α -amino β -cétoesters.....	97
III.1.b. DCD d' α -halogéno β -cétoesters	102
III.1.c. DCD d' α -alkyl β -cétoesters.....	103
III.1.d. DCD de β -cétophosphonates α -substitués	105
III.2. Applications du DCD de β -cétoesters α -substitués à la synthèse de produits naturels.....	106
Partie D. Approche synthétique d'un isomère de la mirabaline.....	113
I. Présentation de la mirabaline	113

I.1. Généralités sur la mirabaline	113
I.2. Rétrosynthèse de la mirabaline.....	114
II. Synthèse du fragment B	116
II.1. Synthèse de la sous-unité B ₁	117
II.1.a. Schéma rétrosynthétique	117
II.1.b. Travaux réalisés pour la synthèse de la sous-unité B ₁	117
II.2. Synthèse de la sous-unité B ₂	127
II.2.a. Schéma rétrosynthétique de la sous-unité B ₂	127
II.2.b. Synthèse de la sous-unité B ₂	127
III. Synthèse du fragment C.....	129
III.1. Schéma rétrosynthétique du fragment C	129
IV. Synthèse du fragment D	135
V. Conclusion et perspectives	141
Partie E. Synthèse du symbioramide et de ses isomères	147
I. Présentation du symbioramide	147
II. Rappels bibliographiques : synthèses totales du symbioramide	148
II.1. Synthèse de Nakagawa	148
II.2. Synthèse de Mori	150
II.3. Synthèse d'Azuma	152
II.4. Synthèse de Sugai	156
II.5. Autres travaux réalisés sur le symbioramide: synthèse formelle	158
III. Synthèse du symbioramide et de ses stéréoisomères.....	159
III.1. Rétrosynthèse envisagée.....	159
III.2. Synthèse du fragment 269	160
III.2.a. Synthèse des énantiomères (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- 269 et (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- 269	161
III.2.b. Synthèse des énantiomères de configuration syn	162
III.3. Synthèse du fragment 312	164
III.3.a. Réduction de la cétone par réaction de transfert d'hydrure asymétrique	165
III.3.b. Réduction énantiosélective stoechiométrique de la cétone	172
III.3.c. Synthèse du fragment (<i>R</i>)- Z-312	173
III.3.d. Synthèse du fragment (<i>R</i>)- E-312	174
III.4. Synthèse du symbioramide et de ses stéréoisomères.....	177
III.4.a. Synthèse des stéréoisomères (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,2' <i>R</i> , <i>Z</i>)- 268 , (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,2' <i>R</i> , <i>Z</i>)- 268 , (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,2' <i>R</i> , <i>Z</i>)- 268 et (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,2' <i>R</i> , <i>Z</i>)- 268	177

III.4.b. Synthèse des stéréoisomères (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,2' <i>R</i> , <i>E</i>)- 268 , (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,2' <i>R</i> , <i>E</i>)- 268 , (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,2' <i>R</i> , <i>E</i>)- 268 et (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,2' <i>R</i> , <i>E</i>)- 268	178
IV. Conclusion.....	180
Conclusion générale	183
Annexe 1. Hémisynthèse du Taxotère®	187
I. Présentation du Taxotère®	187
II. Préparation de la chaîne latérale : rappels bibliographiques	188
II.1. Voie C : utilisation d'un époxyde chiral.....	189
II.2. Voie B : dihydroxylation de Sharpless	190
II.3. Voie F	191
III. Stratégie envisagée pour l'hémisynthèse du Taxotère®	191
III.1. Synthèse de la chaîne latérale	192
III.2. Synthèse du Taxotère®	195
IV. Conclusion	196
Annexe 2. Synthèse du (+)-L-733,060	197
I. Présentation du (+)-L-733,060	197
II. Synthèse du (+)-L-733,060 : rappels bibliographiques	198
II.1. Synthèse via un 3-pipéridinol chiral.....	198
II.2. Synthèse via une époxydation de Shi	198
II.3. Synthèse via une pyrrolidine chirale.....	199
III. Synthèse du (+)-L-733,060 réalisée.....	200
III.1. Rétrosynthèse envisagée.....	200
III.2. Synthèse.....	200
IV. Conclusion	202
Partie expérimentale	207
I. Généralités.....	207
I.1. Matériel.....	207
I.2. Chromatographies	207
I.3. Analyses	208
I.3.a. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire	208
I.3.b. Spectroscopie d'absorption infrarouge	208
I.3.c. Polarimètre.....	208
I.3.d. Spectrométrie de masse et Analyse élémentaire.....	208

I.3.e. Point de fusion	209
I.3.f. Dosage HPLC.....	209
I.3.g. Dosage SFC	209
<i>I.4. Modes opératoires généraux.....</i>	<i>209</i>
I.4.a. Dosage d'une solution commerciale de n-butyllithium	209
I.4.b. Préparation d'une solution de diisopropylamide de lithium (LDA)	209
I.4.c. Réactions d'hydrogénation	209
II. Description des produits.....	211
<i>II.1. Index des produits synthétisés</i>	<i>211</i>
<i>II.1. Analyses des produits synthétisés</i>	<i>224</i>

Liste des abréviations

A	Ac	acétate
	acac	acétylacétonate
	AIBN	azobisisobutyronitrile
	Alpine borane	<i>B</i> -3-pinanyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonane
	APTS	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
	Ar	aryle
	Atm	atmosphère
B	9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
	BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
	Bn	benzyle
	Boc	<i>tert</i> -butoxycarbone
	Bu	butyle
C	CCM	chromatographie sur couche mince
	COD	cycloocta-1,5-diène
	COT	cycloocta-1,3,5-triène
	Cp	cyclopentadiényle
	CSA	acide camphorsulfonique
	Cy	cyclohexyle
	CYDA	<i>trans</i> -1,2-diaminocyclohexane
D	dba	dibenzylidèneacétone
	DCC	dicyclohexylcarbodiimide
	DCD	dédoublé cinétique dynamique
	DDQ	dichlorodicyanobenzoquinone
	DIAD	diisopropylazodicarboxylate
	Dibal-H	hydrure de diisobutylaluminium
	DIOP	2,3- <i>O</i> -isopropylidène-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphénylphosphinobutane)
	DIPA	diisopropylamine
	DIPAMP	bis[(2-méthoxyphényl)phénylphosphino]éthane
	DIPEA	diisopropyléthylamine
	DMAP	diméthylaminopyridine
	DME	diméthoxyéthane
	DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
	2,2-DMP	2,2-diméthoxypropane
	DMP	périodinane de Dess-Martin
	DMPU	1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydropyrimidin-2(1 <i>H</i>)-one
	DMS	diméthylsulfure
	DMSO	diméthylsulfoxyde

	DPEN	1,2-diphényléthanediamine
	Dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
	Δ	reflux
E	e.d.	excès diastéréoisomérique
	e.e.	excès énantiomérique
	équiv	équivalent
	Et	éthyle
F	FDA	US Food and Drugs Administration
G	g	gramme
H	h	heure
	HATU	2-(7-aza-1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate
	HKR	dédoublément cinétique hydrolytique
	HMDS	hexaméthylidisilylazane
	HMPA	hexaméthylphosphoramide
	HOBt	1-hydroxybenzotriazole
	HPLC	chromatographie liquide haute performance
I	<i>i</i> Bu	<i>iso</i> -butyle
	IBX	1-hydroxy-1,2-benzodioxol-3-one
	IC ₅₀	concentration inhibitrice à 50%
	Ipc	isopinocamphéyle
	<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -propyle
	IR	infrarouge
K	k	constante de vitesse
L	λ	longueur d'onde
	L*	ligand chiral
	LDA	diisopropylamidure de lithium
M	M	masse molaire
	<i>m</i> -CPBA	acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
	Me	méthyle
	MeO-BIPHEP	6,6'-bis(méthoxy)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-biphényle
	min	minute
	MOM	méthoxyméthyle
	Ms	Mésyle
	MTBE	méthyl <i>tert</i> -butyl éther

N	NADP	nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
	<i>n</i> Bu	<i>n</i> -butyle
	NMO	<i>N</i> -oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
	<i>n</i> Pr	<i>n</i> -propyle
P	<i>p</i> -	<i>para</i> -
	PAMP	(2-méthoxyphényl)phénylphosphinométhane
	PDC	dichromate de pyridinium
	Pd/C	palladium sur charbon
	Ph	phényle
	PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
	P*P	diphosphine chirale
	ppm	partie par million
	PPTS	<i>para</i> -toluènesulfonate de pyridinium
R	r.d.	rapport diastéréoisomérique
	Red-Al	bis(2-méthoxyéthoxy)hydruroaluminate de sodium
	R _f	rapport frontal
	RMN	résonance magnétique nucléaire
	[Ru*]	catalyseur chiral à base de ruthénium
S	SFC	chromatographie en phase supercritique
	S _N 2	substitution nucléophile bimoléculaire
	SYNPHOS [®]	6,6'-bis(diphénylphosphino)-2,2',3,3'-tétrahydro-5,5'-bis-1,4-benzodioxane
T	t.a.	température ambiante
	TBAF	fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
	TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
	TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
	<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butyle
	TES	triéthylsilyle
	Tf	triflate
	THF	tétrahydrofurane
	TIPS	triisopropylsilyle
	TMEDA	tétraméthylènediamine
	TMS	triméthylsilyle
	t _R	temps de rétention

Introduction générale

Introduction générale

La naissance de la synthèse totale a eu lieu au 19^e siècle lorsque F. Wöhler réalisa la synthèse de l'urée à partir du cyanate d'ammonium.¹ Plusieurs autres avancées marquèrent l'histoire de la synthèse totale comme la synthèse de l'acide acétique en 1845² ou celle du (+)-glucose par E. Fischer³ qui lui valut le prix Nobel en 1902 (Schéma 1).

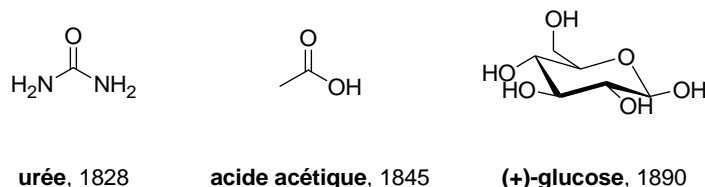


Schéma 1. Premières synthèses totales réalisées au 19^e siècle

Le 20^e siècle a vu une augmentation exponentielle du nombre de produits naturels synthétisés ainsi que de leur complexité.⁴ Cela s'est notamment traduit par l'attribution du prix Nobel de chimie à R. B. Woodward en 1965 et à E. J. Corey en 1990 pour leurs travaux de synthèse totale.

Lors de la première partie du 20^e siècle, le but principal de la synthèse totale de produits naturels était de confirmer ou de déterminer leur structure. Mais, avec le temps, les préoccupations d'ordre biologique sont devenues capitales. Actuellement, la synthèse totale permet entre autres de pallier les problèmes d'approvisionnement de molécules biologiquement actives ainsi que de préparer des analogues structuraux dont l'activité sera meilleure et les effets secondaires moindres par rapport aux molécules naturelles.

A l'heure actuelle, nous pouvons remarquer qu'une des particularités des produits naturels synthétisés est la présence, en général, de plusieurs centres stéréogènes. La chiralité est une caractéristique fondamentale des molécules naturelles, comme les acides aminés, qui permet, en fonction de l'énantiomère, de donner une propriété particulière à la molécule. En effet, deux énantiomères d'une même molécule peuvent avoir des propriétés bien différentes. Nous pouvons citer l'exemple du thalidomide qui est un analgésique dans le cas de l'énantiomère (*R*) mais qui devient tératogène lorsque son centre stéréogène est de configuration (*S*) (Schéma 2). Cette différence de propriété des deux énantiomères a été à l'origine d'un scandale à la fin des années cinquante où de nombreux enfants sont nés difformes car le thalidomide était administré sous forme racémique.

¹ Wöhler, F. *Ann. Phys. Chem.* **1828**, 12, 253-256.

² Kolbe, H. *Ann. Chem. Pharm.* **1845**, 54, 145-188.

³ Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 799-805.

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

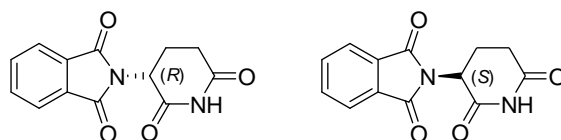


Schéma 2. Structure du thalidomide

Cette affaire a eu une grande répercussion sur l'industrie pharmaceutique car, depuis 1992, la FDA oblige les compagnies pharmaceutiques à déterminer les propriétés biologiques des deux énantiomères avant de mettre sur le marché un médicament racémique. L'obtention de molécules énantiomériquement pures est ainsi devenue un enjeu crucial dans la synthèse de produits biologiquement actifs. La mise au point de méthodes permettant la synthèse de composés énantiopurs est donc désormais une priorité pour les chimistes.

Au 19^e siècle, les premiers composés énantiopurs ont été obtenus par dédoublement chimique ou enzymatique. Dans ce cas, un mélange racémique est mis en réaction avec une molécule énantiomériquement pure pour former deux diastéréoisomères qui peuvent alors être séparés. Cette méthode d'obtention de molécules énantiopures est encore très utilisée dans l'industrie pharmaceutique, notamment avec l'utilisation d'HPLC mais l'inconvénient de cette méthode est la limitation du rendement maximal à 50% car, a priori, seul un des deux énantiomères est désiré.

Une autre méthode qui a été largement appliquée est l'utilisation de molécules chirales d'origine naturelle ("pool chiral") comme les sucres ou les acides aminés. Dans ce cas le substrat de départ est déjà énantiomériquement pur et la suite de la synthèse est diastéréosélective.

Enfin, une des méthodes en pleine expansion depuis une vingtaine d'années est la synthèse énantiosélective qui permet de contrôler un ou plusieurs nouveaux centres stéréogènes à l'aide d'un agent chiral présent en quantité stoechiométrique ou catalytique. L'apport de la chimie organométallique et l'essor de la catalyse énantiosélective ont permis de réaliser de grandes avancées dans ce domaine, qui ont été récompensées par l'attribution du prix Nobel de chimie en 2001 à R. Noyori, W. S. Knowles et K. B. Sharpless.⁵

Au cours de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à la synthèse de plusieurs molécules naturelles d'intérêt biologique, le dolabélide A, la mirabaline et le symbioramide. A cette fin, nous avons utilisé des réactions d'hydrogénation asymétrique catalysées par des complexes de ruthénium, associées ou non à un dédoublement cinétique dynamique, pour la formation des différents centres stéréogènes. Nous présenterons tout d'abord un rappel bibliographique concernant l'hydrogénation asymétrique à l'aide de complexes du ruthénium puis nous détaillerons dans une deuxième partie nos travaux concernant la synthèse du dolabélide A. Après des rappels bibliographiques sur le dédoublement cinétique dynamique, nous présenterons une approche synthétique de la mirabaline et la synthèse totale du symbioramide, basées sur ce principe.

⁵ a) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022. b) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998-2007. c) Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024-2032.

Partie A
**Hydrogénation asymétrique : rappels
bibliographiques**

Partie A. Hydrogénation asymétrique : rappels bibliographiques

Le dihydrogène est la plus simple des molécules et son faible coût ainsi que son abondance en font un réactif particulièrement intéressant pour la recherche et l'industrie. L'hydrogénation asymétrique de cétones et d'oléfines s'est révélée être une méthode de choix pour la formation de centres stéréogènes tertiaires.⁶ Après un bref rappel historique de la réaction d'hydrogénation, consacrée en 2001 par l'attribution du prix Nobel de chimie à R. Noyori et W. S. Knowles pour leurs travaux dans ce domaine,^{5a,b} nous détaillerons la synthèse de différents complexes chiraux du ruthénium portant des diphosphines comme ligand. Puis nous verrons différentes applications de cette réaction d'hydrogénation asymétrique pour finir plus précisément sur l'hydrogénation asymétrique de β -cétosters et son application à la synthèse de produits naturels.

I. Rappels historiques

Les premières réactions d'hydrogénation catalytique en milieu homogène ont été réalisées dans les années 60. J. Halpern, J. F. Harrod et B. R. James ont réussi l'hydrogénation d'oléfines grâce à un complexe de ruthénium $[\text{RuCl}_6(\text{NH}_4)_2]$ réduit *in situ* par du TiCl_3 ⁷ puis G. Wilkinson a développé en 1965 un complexe de rhodium $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ pour cette même réaction.⁸

Les premières études d'hydrogénation asymétrique en phase homogène ont été simultanément et indépendamment initiées par W. S. Knowles⁹ et L. Horner.¹⁰ En utilisant un complexe de rhodium $[\text{RhCl}_3(\text{PPhMePr})_3]$ portant la chiralité sur l'atome de phosphore, l'hydrogénation d'oléfines prochirales leur a permis d'obtenir des excès énantiomériques compris entre 3 et 15%. Ces excès énantiomériques, certes modestes, ont néanmoins ouvert la voie au développement de catalyseurs chiraux de rhodium.

Une avancée majeure a été réalisée par H. B. Kagan qui, en 1971, a effectué l'hydrogénation asymétrique d'acides carboxyliques insaturés catalysée par des complexes de rhodium avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 72% en utilisant le ligand DIOP, diphosphine chirale de symétrie C_2 (Schéma 3). Il a ainsi montré que la chiralité ne devait pas être obligatoirement portée par l'atome de phosphore et qu'un ligand bidentate portant la chiralité sur la chaîne carbonée pouvait être utilisé avec succès pour cette réaction.¹¹

⁶ a) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Ed. Wiley: New-York, **1994**, pp. 1-93. b) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40-73. c) Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Noyori, R. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd Ed., Wiley: New York, **2000**, 1-110. d) Ohkuma, T.; Noyori, R. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer: New York, **1999**, 199-246. e) Genêt, J. P. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 908-918.

⁷ Halpern, J.; Harrod, J. F.; James, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 753-754.

⁸ Young, J. F.; Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Wilkinson, G. *Chem. Commun.* **1965**, 131-132.

⁹ Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *Chem. Commun.* **1968**, 1445-1446.

¹⁰ Horner, L.; Siegel, H.; Buthe, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 942-948.

¹¹ a) Dang, T. P.; Kagan, H. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481-482. b) Kagan, H. B.; Dang T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429-6433.

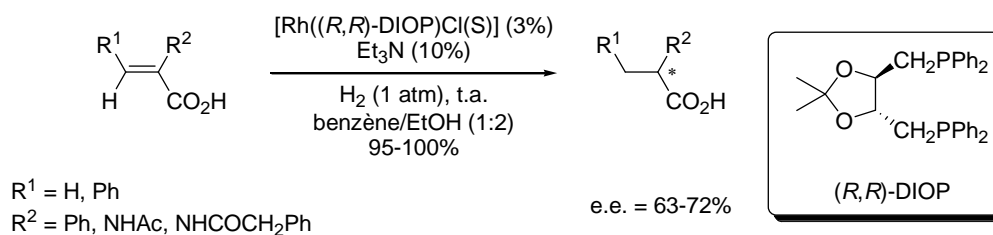


Schéma 3. Hydrogénation catalysée par un complexe de rhodium portant le ligand DIOP

La seconde avancée majeure a été la découverte par R. Noyori du BINAP, premier ligand possédant un motif biaryle chiral par atropoisomérisation.¹² Ce ligand, d'abord utilisé pour la synthèse d'acides aminés par hydrogénation asymétrique (Schéma 4), a permis d'augmenter la variété de substrats pouvant être hydrogénés.^{6b,13} Nous verrons dans le paragraphe suivant que ces deux diphosphines, DIOP et BINAP, sont à l'origine du développement de nombreux nouveaux ligands utilisés pour la réaction d'hydrogénation asymétrique.

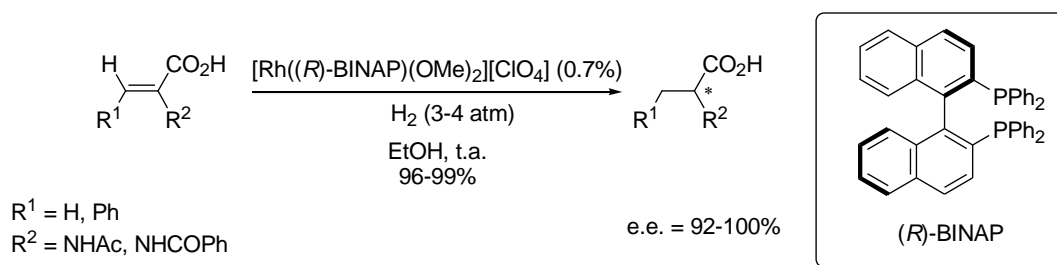


Schéma 4. Première utilisation du ligand BINAP en hydrogénation

L'hydrogénation asymétrique a tout naturellement été employée par l'industrie pharmaceutique dans le procédé de fabrication de ses médicaments. Ainsi, la société Monsanto a utilisé un catalyseur de rhodium portant le ligand DIPAMP pour l'étape clé d'hydrogénation présente dans la synthèse de la L-DOPA,¹⁴ un médicament prescrit pour le traitement de la maladie de Parkinson (Schéma 5).

¹² Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932-7933.

¹³ a) Noyori, R.; Ohta, M.; Hsiao, Y.; Kitamura, M.; Ohta, T.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7117-7119. b) Noyori, R.; Okhuma, T.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856-5858.

¹⁴ a) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D. Brevet Américain US 4005127, **1977**. b) Knowles, W. S.; Sabacky, W. M.; Vineyard, B. D.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567-2568. c) Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946-5952.

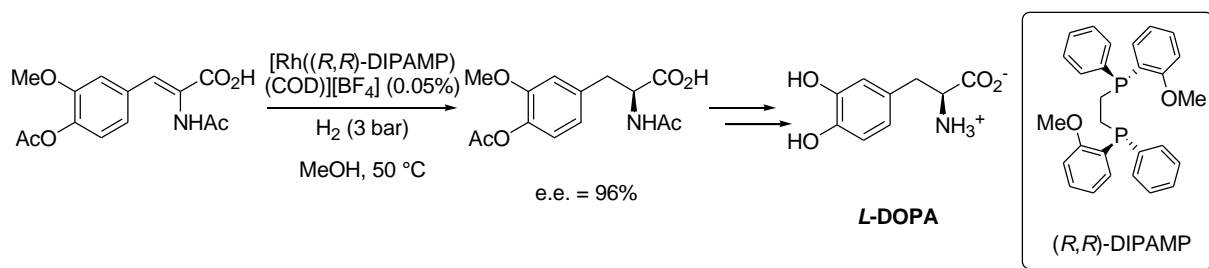


Schéma 5. Synthèse de la L-DOPA par Monsanto

L'industrie du parfum a également adopté cette réaction d'hydrogénation asymétrique. En 2000, la société Firmenich, en collaboration avec le laboratoire, a mis au point une synthèse du (+)-*cis*-dihydrojasmonate de méthyle¹⁵ utilisant une étape clé d'hydrogénation asymétrique (Schéma 6). Ce composé possède une odeur de jasmin très intense et entre dans la composition de plusieurs parfums (*Romance*[®] de Ralph Lauren et *Dolce Vita*[®] de Christian Dior).

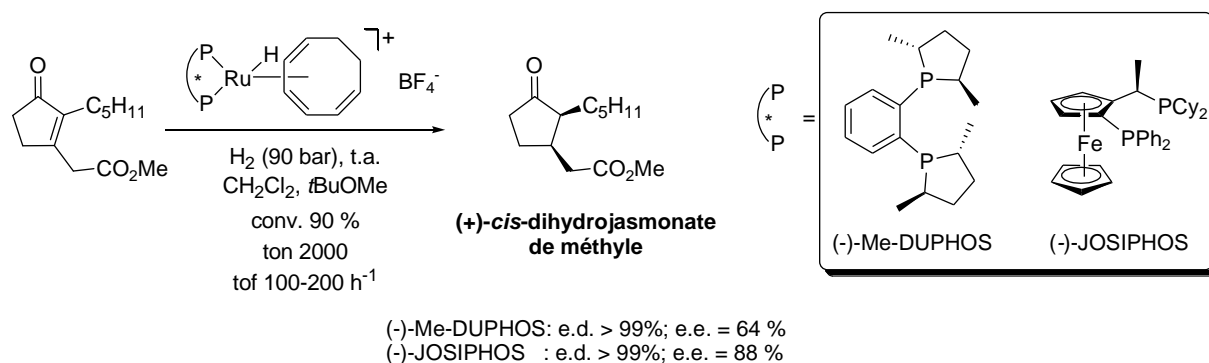


Schéma 6. Synthèse industrielle du (+)-*cis*-dihydrojasmonate de méthyle

Depuis les premiers travaux réalisés dans les années 60, la réaction d'hydrogénation asymétrique a fait l'objet de nombreuses recherches et évolutions notamment grâce au développement de différents catalyseurs organométalliques et de nombreux ligands chiraux.¹⁶

II. Synthèse de complexes chiraux du ruthénium et ligands chiraux

II.1. Synthèse de complexes chiraux du ruthénium

En 1975, B. R. James a mis au point le premier complexe chiral à base de ruthénium $[\text{Ru}_2(\text{DIOP})_3\text{Cl}_4]$, préparé à partir du précurseur $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$, et qui a permis d'hydrogéner l'acide α -acétamidoacrylique pour obtenir la (*S*)-*N*-acétylalanine avec un excès énantiomérique de 60%.¹⁷

¹⁵ Dobbs, D. A.; Vanhessche, K. P. M.; Brazi, E.; Rautenstrauch, V.; Lenoir, J.-Y.; Genêt, J.-P.; Wiles, J.; Bergens, S. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1992-1995.

¹⁶ a) Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029-3069. b) Berthod, M.; Mignani, G.; Woodward, G.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1801-1836.

¹⁷ James, B. R.; Wang, D. K. W.; Voigt, R. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 574-575.

En 1985, T. Ikariya a montré l'efficacité d'un catalyseur chiral de ruthénium pour cette réaction (e.e. = 86%) en utilisant un complexe binucléaire, synthétisé à partir de $[\text{RuCl}_2(\text{COD})]_n$ en présence de BINAP et de triéthylamine au reflux du toluène et dont la formule initialement postulée était $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{BINAP})_2(\text{NEt}_3)]$.¹⁸ Il s'agit en réalité d'un complexe dinucléaire anionique de formule $[\{\text{RuCl}(\text{BINAP})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{Et}_2]$. La structure exacte d'un complexe analogue portant le ligand *p*-MeO-BINAP a pu être déterminée en 1996 par K. Mashima et H. Takaya par diffraction des rayons X (Schéma 7).¹⁹

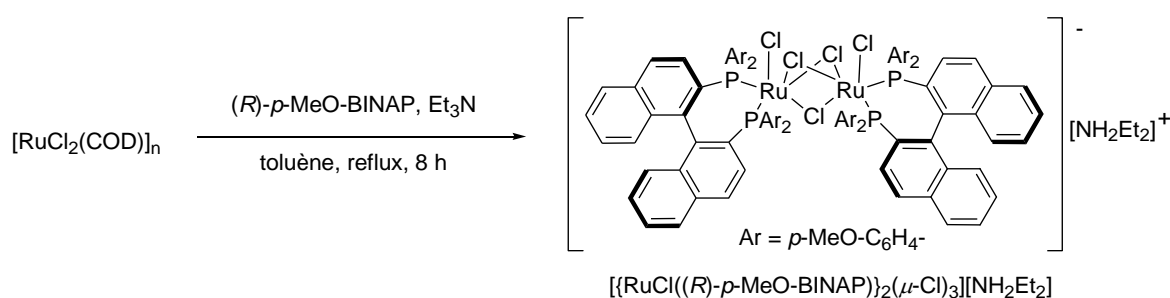


Schéma 7. Synthèse du complexe d'Ikariya

En 2000, K. Mashima a mis au point une nouvelle méthode de synthèse de ce type de complexe binucléaire à partir d'un dimère commercial $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-benzène})]_2$, de deux équivalents de diphosphine chirale et d'un excès de chlorhydrate de dialcylammonium (Schéma 8).²⁰

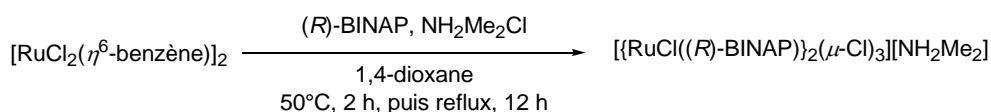


Schéma 8. Synthèse simplifiée du complexe $[\{\text{RuCl}(\text{BINAP})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{Me}_2]$

En 1986, le complexe $[\{\text{RuCl}(\text{BINAP})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{Et}_2]$ a été utilisé par R. Noyori pour la synthèse du premier complexe mononucléaire de ruthénium hexacoordiné $[\text{Ru}((S)\text{-BINAP})(\eta^3\text{-OAc})_2]$ (Schéma 9).^{13a} Une étude par diffraction des rayons X de ce complexe a révélé une structure mononucléaire hexacoordinée pseudo-octaédrique.²¹ Après traitement par deux équivalents d'hydracide (HBr ou HCl), ce complexe conduit à un dihalogénure de ruthénium noté "[Ru(BINAP)X₂]" dont la structure trinucéaire cationique a été déterminée par diffraction des rayons X et RMN ³¹P par H. Takaya en 1991.²²

¹⁸ Ikariya, T.; Ishii, Y.; Kawano, H.; Arai, T.; Saburi, M.; Yoshikawa, S.; Akutagawa, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 922-924.

¹⁹ Ohta, T.; Tonomura, Y.; Nozaki, K.; Takaya, H.; Mashima, K. *Organometallics* **1996**, *15*, 1521-1523.

²⁰ Mashima, K.; Nakamura, T.; Matsuo, Y.; Tani, K. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *607*, 51-56.

²¹ Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 566-569.

²² Mashima, K.; Hino, T.; Takaya, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3101-3104.

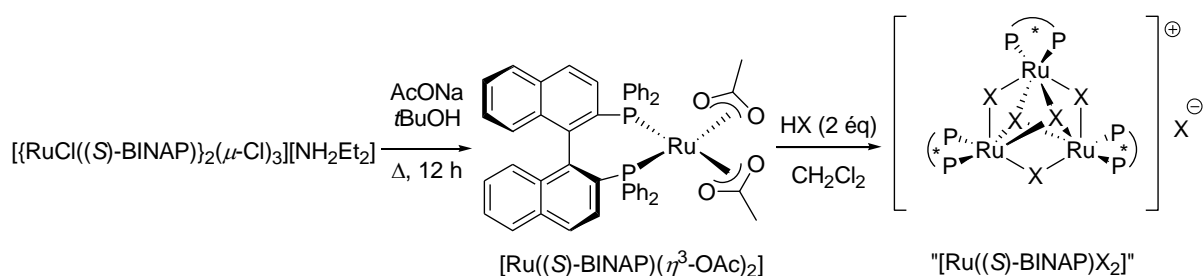
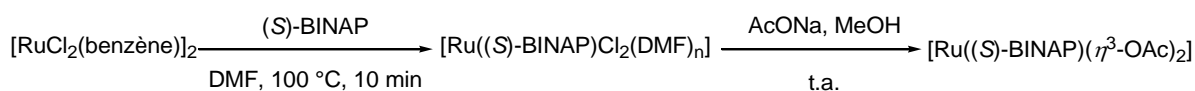


Schéma 9. Synthèse du premier complexe mononucléaire de ruthénium

Suite à ces travaux, R. Noyori a décrit une nouvelle voie de synthèse pour ce diacétate de ruthénium à partir d'un précurseur achiral $[\text{RuCl}_2(\text{benzène})]_2$.²³ La méthode est plus douce et beaucoup plus rapide. En effet, le complexe intermédiaire $[\text{Ru}((S)\text{-BINAP})\text{Cl}_2(\text{DMF})_n]$, obtenu en 10 minutes par réaction avec le (*S*)-BINAP, n'est pas isolé mais traité directement par l'acétate de sodium pour conduire au complexe $[\text{Ru}((S)\text{-BINAP})(\eta^3\text{-OAc})_2]$ (Schéma 10).

Schéma 10. Nouvelle préparation du complexe $[\text{Ru}((S)\text{-BINAP})(\eta^3\text{-OAc})_2]$

Le complexe $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-benzène})]_2$ est également un précurseur de complexes cationiques de ruthénium et conduit, en présence d'une diphosphine dans un mélange EtOH/benzène, au complexe $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-benzène})(\text{P}^*\text{P})]^+\text{X}^-$ (Schéma 11).²⁴ Il a également été montré qu'il était possible de changer le contre-ion X^- par traitement avec le sel d'argent AgBF_4 ou le sel de sodium NaBPh_4 dans le méthanol.²⁵ Cette méthode douce de synthèse des complexes cationiques de ruthénium a permis leur commercialisation.

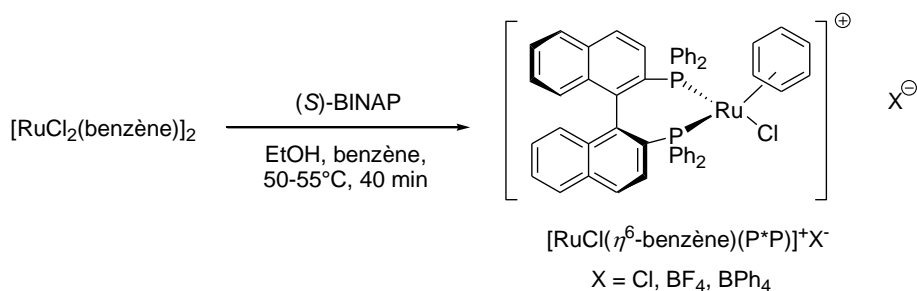


Schéma 11. Synthèse de complexes cationiques de ruthénium

En 1991, les équipes de B. Heiser²⁶ et de J. M. Brown²⁷ ont mis au point des méthodes de synthèse de catalyseurs de ruthénium (II) permettant la complexation de diphosphines

²³ a) Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Ohkuma, T.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4163-4166. b) Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4053-4054.

²⁴ Mashima, K.; Kusano, K. H.; Ohta, T.; Noyori, R.; Takaya, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1208-1210.

²⁵ Mashima, K.; Kusano, K. H.; Sato, N.; Matsumura, Y.; Nozaki, K.; Kumobayashi, H.; Sayo, N.; Hori, Y.; Ishizaki, T.; Akutagawa, S.; Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3064-3076.

²⁶ Heiser, B.; Broger, E. A.; Crameri, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 51-62.

²⁷ Alcock, N. W.; Brown, J. M.; Rose, M.; Wienand, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 47-50.

chirales à partir respectivement des complexes $[\text{Ru}(\text{COD})(\eta^3\text{-2-méthylallyl})_2]$ et $[\text{Ru}(\text{COD})(\text{acac})(\eta^3\text{-allyl})]$. La même année, au laboratoire, la synthèse de complexes chiraux du ruthénium a également été étudiée. Une méthode simple et générale de préparation des complexes $[\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})(\eta^3\text{-2-méthylallyl})_2]$ à partir du $[\text{Ru}(\text{COD})(\eta^3\text{-2-méthylallyl})_2]$ a été mise au point en 1991.²⁸ Ce dernier est facilement obtenu à partir du polymère $[\text{RuCl}_2(\text{COD})]_n$ par traitement avec le chlorure de méthylallylmagnésium. Ensuite, les différents complexes $[\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})(\eta^3\text{-2-méthylallyl})_2]$ sont obtenus par simple déplacement du cyclooctadiène par la diphosphine chirale choisie (Schéma 12). Cette méthode permet de préparer rapidement un grand nombre de complexes de ruthénium portant différentes diphosphines chirales qui ont été testés avec succès pour l'hydrogénation asymétrique de l'acide tiglique (e.e. jusqu'à 90 %).

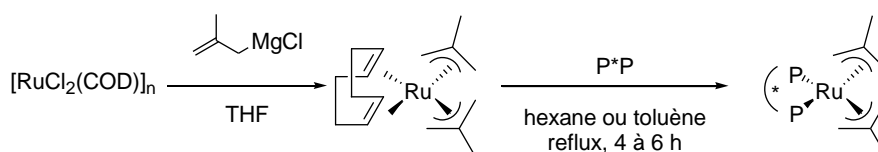


Schéma 12. Synthèse de $[\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})(\eta^3\text{-2-méthylallyl})_2]$

Ces complexes ont également été utilisés comme précurseurs des dihalogénures de ruthénium $[\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})\text{X}_2]$ correspondants. En effet, à partir des complexes $[\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})(\eta^3\text{-2-méthylallyl})_2]$, un simple ajout de deux équivalents d'hydracide dans l'acétone permet l'obtention des complexes $[\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})\text{X}_2]$ correspondants qui sont générés *in situ* et utilisés directement pour la réaction d'hydrogénation (Schéma 13 : voie a). D'une façon intéressante, ces catalyseurs ont pu être générés directement à partir du complexe $[\text{Ru}(\text{COD})(\eta^3\text{-2-méthylallyl})_2]$ en une seule étape, à température ambiante, en présence de deux équivalents d'hydracide et de la diphosphine chirale (Schéma 13 : voie b).²⁹ Comme précédemment, cette méthode générale peut s'appliquer à une grande variété de diphosphines chirales.

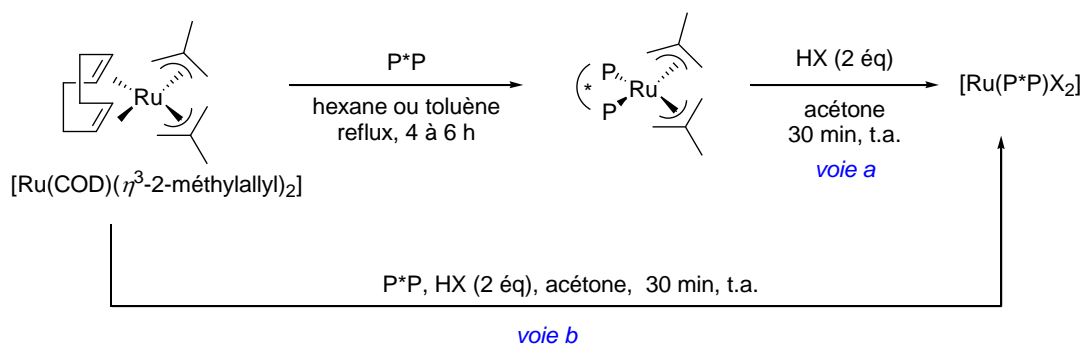


Schéma 13. Synthèse des complexes " $[\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})\text{X}_2]$ "

²⁸ Genêt, J.-P.; Pinel, C.; Mallart, S.; Jugé, S.; Laffitte, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 43-46.

²⁹ Genêt, J.-P.; Pinel, C.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Mallart, S.; Pfister, X.; Caño De Andrade, M. C.; Laffitte, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 665-674.

Ces complexes $[\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})\text{X}_2]$ ont pu ensuite être testés pour l'hydrogénation asymétrique de nombreux substrats (acides carboxyliques insaturés, α -cétoesters, β -cétoesters) avec de très bons résultats.³⁰

Le complexe $[\text{Ru}(\text{COD})(\eta^3\text{-2-méthylallyl})_2]$ a été utilisé comme précurseur de bien d'autres complexes de ruthénium. Ainsi, il a permis de synthétiser des complexes $[\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})(\text{OAc})_2]$ ³¹ et des complexes cationiques $[\text{Ru}(\text{COT})(\text{P}^*\text{P})][\text{BF}_4]$.^{15, 32}

Il a également été montré au laboratoire qu'il était possible de synthétiser des complexes chiraux de ruthénium à partir de sources de ruthénium moins coûteuses telles que $[\text{RuCl}_2(\text{COD})]_n$ ³³ ou RuCl_3 ³⁴ par simple addition de la diphosphine chirale.

Étant donné le potentiel chimique et économique de cette réaction, d'autres groupes comme ceux de J. B. Hoke³⁵, L. P. Stahly³⁶ ou S. H. Bergens³⁷ ont également décrit des méthodes de préparation de complexes de ruthénium (II) associés à diverses diphosphines chirales.

À travers tous ces complexes de ruthénium nous avons vu l'importance des diphosphines comme vecteur de l'information chirale. Nous allons donc faire une brève présentation des diphosphines chirales utilisées pour la réaction d'hydrogénation asymétrique.

II.2. Les diphosphines chirales comme ligands pour l'hydrogénation asymétrique

Bien que certaines réactions d'hydrogénation asymétrique soient réalisées sans ligand phosphoré (avec des cyclopentadiényles chiraux³⁸ ou des carbènes *N*-hétérocycliques³⁹), les complexes de métaux de transition associés à des ligands phosphorés chiraux représentent les catalyseurs les plus fréquemment utilisés pour l'hydrogénation asymétrique.¹⁶ Cette brève présentation va porter plus précisément sur les diphosphines chirales que l'on peut classer en cinq catégories :

- *Les diphosphines portant la chiralité sur l'atome de phosphore.* La plus connue d'entre elles est la DIPAMP développée par W. S. Knowles au début des années 70 à partir de la monophosphine PAMP (Schéma 14).⁴⁰ Le succès de la DIPAMP est notamment dû à son utilisation par la société Monsanto pour la synthèse de la *L*-DOPA.

³⁰ Genêt, J.-P.; Pinel, C.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Mallart, S.; Pfister, X.; Bischoff, L.; Caño De Andrade, M. C.; Darses, S.; Galopin, C.; Laffitte, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 675-690.

³¹ Heiser, B.; Broger, E. A.; Crameri, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 51-62.

³² Wiles, J. A.; Daley, C. J. A.; Hamilton, R. J.; Leong, C. G.; Bergens, S. H. *Organometallics* **2004**, *23*, 4564-4568.

³³ Guerreiro, P.; Caño de Andrade, M.-C.; Henry, J. C.; Tranchier, J.-P.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Homri, T.; Touati, A. R.; Ben Hassine, B. C. *R. Acad. Sci. Paris, t.2. Série IIc* **1999**, 175-179.

³⁴ Madec, J.; Pfister, X.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J. P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2563-2568.

³⁵ Hoke, J. B.; Hollis, L. S.; Stern, E. W. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *455*, 193-196.

³⁶ Manimaran, T.; Wu, T.; Klobucar, W. D.; Kolich, L. H.; Stahly, L. P.; Fronczek, F. R.; Watkins, S. E. *Organometallics* **1993**, *12*, 1467-1470.

³⁷ Akotski, O. M.; Metera, K.; Reid, R. D.; McDonald, R.; Bergens, S. H. *Chirality* **2000**, *12*, 514-522.

³⁸ a) Halterman, R. L.; Vollhardt, K. P. C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1461-1464. b) Halterman, R. L.; Vollhardt, K. P. C.; Welker, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8105-8107.

³⁹ Powell, M. T.; Hou, D.-R.; Perry, M. C.; Cui, X.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8878-8879.

⁴⁰ Knowles, W. S. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106-112.

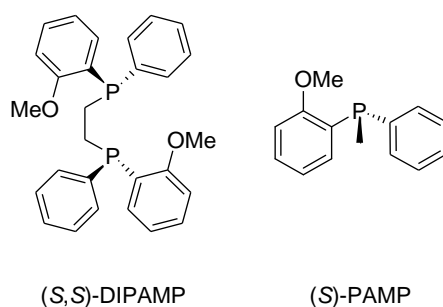


Schéma 14. Ligands DIPAMP et PAMP développés par W. S. Knowles

Il faut ensuite attendre une vingtaine d'années pour voir la découverte de nouveaux ligands portant la chiralité sur l'atome de phosphore. Ce délai s'explique par les difficultés liées à leur préparation. En 1998, T. Imamoto a décrit la synthèse d'un nouveau ligand pour la réaction d'hydrogénation : le BisP*.⁴¹ La découverte de ce ligand et de ses dérivés a relancé l'intérêt pour ce type de diphosphine et de nouveaux ligands comme le MiniPhos⁴² et le TangPhos⁴³ se sont avérés efficaces en hydrogénation (Schéma 15).

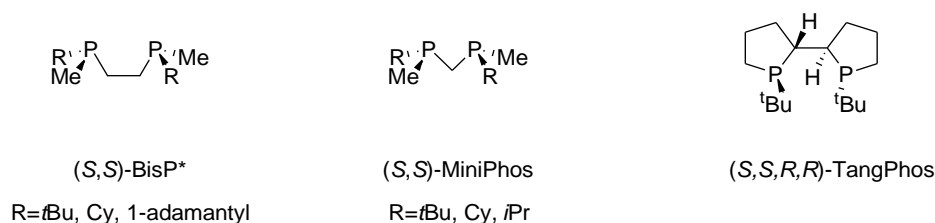


Schéma 15. Nouvelles diphosphines portant la chiralité sur le P

• *Les diphosphines portant la chiralité sur la chaîne carbonée.* Avec le développement du ligand DIOP au début des années 70,¹¹ H. B. Kagan a montré que la chiralité ne devait pas nécessairement être portée par l'atome de phosphore. Cette découverte a permis le développement d'une nouvelle catégorie de diphosphines avec l'apparition du CHIRAPHOS⁴⁴ ou encore du DEGUPHOS⁴⁵ (Schéma 16) qui est utilisé par la société Degussa pour l'hydrogénation de la *N*-acétyl-déhydrophénylalanine (e.e. = 99 %).⁴⁶

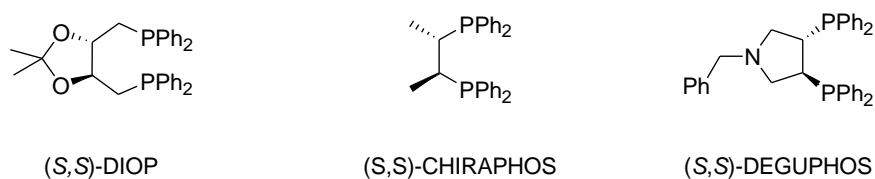


Schéma 16. Diphosphines portant la chiralité sur la chaîne carbonée

⁴¹ Imamoto, T.; Watanabe, J.; Wada, Y.; Masuda, H.; Yamada, H.; Tsuruta, H.; Matsukawa, S.; Yamaguchi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1635-1636.

⁴² Yamanoi, Y.; Imamoto, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2988-2989.

⁴³ Tang, W.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1612-1614.

⁴⁴ Fryzuk, M. D.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6262-6267.

⁴⁵ a) Nagel, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 435-436. b) Nagel, U.; Kinzel, E.; Andrade, J.; Prescher, G. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 3326.

⁴⁶ Andrade, J.G.; Prescher, G. *Chem. Ind. (Dekker)* **1989**, *40*, 33.

- *Les diphosphines à motif ferrocène.* Ce type de diphosphines, alliant une chiralité portée par la chaîne carbonée à la chiralité planaire des ferrocènes, s'est développé récemment et a montré de grandes possibilités en hydrogénation asymétrique. Dans cette catégorie nous pouvons citer les ligands TRAP,⁴⁷ le TaniaPhos⁴⁸ ou encore les ligands de type JosiPhos⁴⁹ (Schéma 17). Ces derniers présentent plusieurs applications industrielles (synthèse de la (+)-biotine⁵⁰ ou de l'herbicide (*S*)-metolachlor⁵¹).

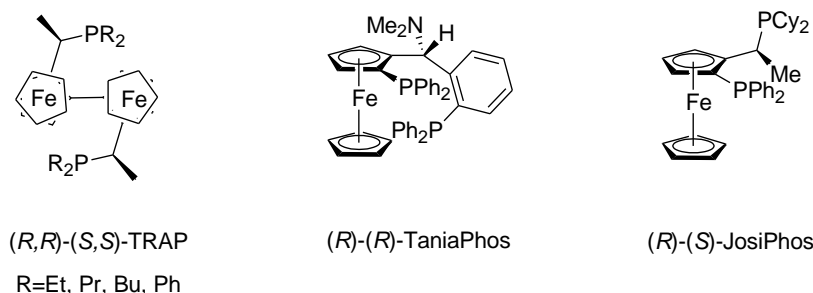


Schéma 17. Diphosphines à motif ferrocène

- *Les diphosphines dont l'atome de phosphore est inclus dans un cycle saturé chiral.* Depuis les travaux de M. J. Burk, qui a obtenu de très bons résultats pour l'hydrogénation de cétones et d'oléfines avec les ligands DuPhos et BPE,⁵² de nombreuses diphosphines dérivées du DuPhos ont été synthétisées comme par exemple le RoPHOS⁵³ qui est facilement obtenu à partir du *D*-mannitol. Au laboratoire, ce type de ligand a également été étudié, ce qui a conduit au développement du CnrPHOS (Schéma 18).⁵⁴

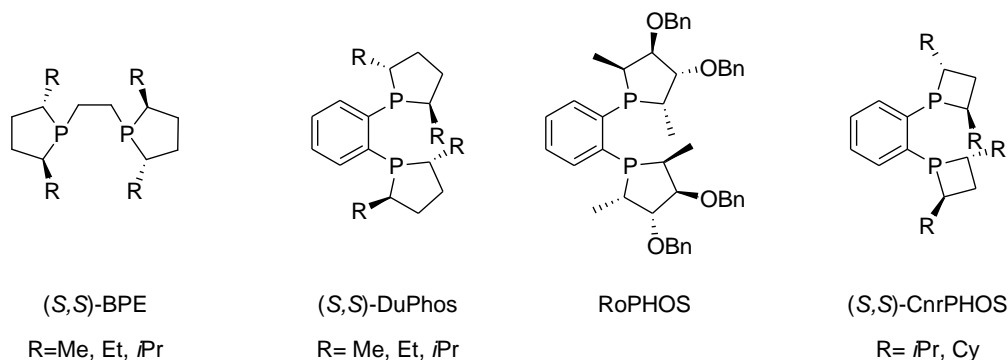


Schéma 18. Diphosphines chirales dont l'atome de P est inclus dans un cycle

⁴⁷ Sawamura, M.; Hamashima, H.; Sugawara, R. K.; Ito, Y. *Organometallics* **1995**, *14*, 4549-4558.

⁴⁸ a) Ireland, T.; Grossheimann, G.; Wieser-Jeunesse, C.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3212-3215. b) Ireland, T.; Tappe, K.; Grossheimann, G.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 843-852.

⁴⁹ Togni, A.; Breutel, C.; Schnyder, F.; Landert, H.; Tijani, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062-4066.

⁵⁰ McGarrity, J.; Spindler, F.; Fuchs, R.; Eyer, M. (LONZA AG), EP-A 624587 A2, **1995**; *Chem. Abstr.* **1995**, *122*, P81369q.

⁵¹ Blaser, H.-U. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 17-31.

⁵² a) Burk, M. J.; Feaster, J. E.; Harlow, R. L. *Organometallics* **1990**, *9*, 2653-2655. b) Burk, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8518-8519.

⁵³ a) Holz, J.; Quirnbach, M.; Schimdt, U.; Heller, D.; Stürmer, R.; Börner, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8031-8034. b) Holz, J.; Stürmer, R.; Schimdt, U.; Drexler, H.-J.; Heller, D.; Krimmer, H.-P.; Börner, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4615-4624.

⁵⁴ a) Marinetti, A.; Kruger, V.; Buzin, F.-X. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2947-2950. b) Marinetti, A.; Genet, J.-P.; Jus, S.; Blanc, D.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1160-1165.

• *Les diphosphines chirales par atropoisomérisation.* C'est la catégorie la plus étudiée. Depuis la découverte du BINAP par R. Noyori¹² et son utilisation pour la chimie du ruthénium, des modifications électroniques et stériques de celui-ci ont permis la synthèse d'un grand nombre de ligands chiraux très efficaces en hydrogénation asymétrique. Cette catégorie de diphosphines intéresse l'industrie puisque Hoffmann-La Roche a développé le MeO-BIPHEP⁵⁵ pour les hydrogénations catalysées par le rhodium et le ruthénium (Schéma 19). Au laboratoire, deux ligands atropoisomères (SYNPHOS⁵⁶ et DIFLUORPHOS,⁵⁷ Schéma 19) ont été développés et ont montré leur efficacité dans de nombreuses réactions d'hydrogénation.

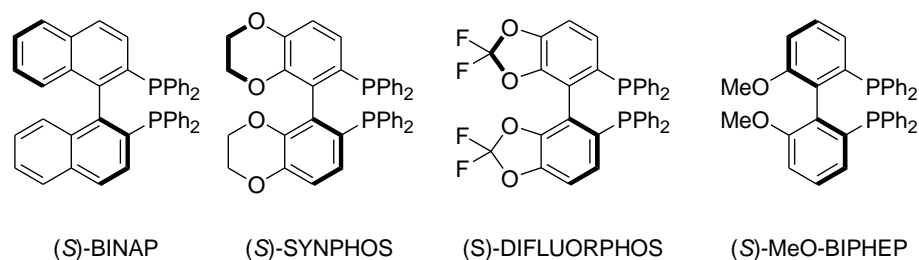


Schéma 19. Exemples de diphosphines chirales par atropoisomérisation

Après cette présentation non exhaustive des diphosphines chirales, nous allons voir quelques exemples de leurs applications dans des réactions d'hydrogénation asymétrique de cétones fonctionnalisées.

III. Hydrogénation asymétrique de cétones catalysée par des complexes chiraux de ruthénium

Les catalyseurs de type $[\text{Ru}(\text{BINAP})\text{X}_2]$, obtenus par la méthode de préparation *in situ*, ou $\text{RuCl}_3/\text{P}^*\text{P}$ sont très performants pour l'hydrogénation asymétrique de doubles liaisons carbone-carbone et carbone-oxygène possédant un atome coordinant à proximité (Schéma 20).

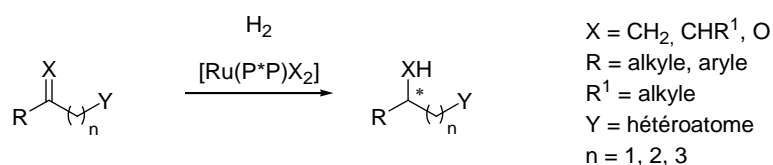


Schéma 20. Utilisation des catalyseurs $[\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})\text{X}_2]$ pour l'hydrogénation de liaisons C=C et C=O

⁵⁵ Schmid, R.; Foricher, J.; Cereghetti, M.; Schönholzer, P. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 370-389.

⁵⁶ a) Duprat de Paule, S.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Champion, N.; Dellis, P. Patent SYKEM-SA FR2830254, **2001**; W003029259, **2003**. b) Pai, C. C.; Li, Y. M.; Zhou, Z. Y.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2789-2792. c) Duprat de Paule, S.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Champion, N.; Dellis, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1931-1941.

⁵⁷ a) Jeulin, S.; Duprat de Paule, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Champion, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 320-325. b) Jeulin, S.; Duprat de Paule, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Champion, N. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5799-5804.

Ces complexes se sont avérés être très efficaces pour l'hydrogénation asymétrique d' α - et β -cétosters,^{30,58} de β -cétosphosphonates,⁵⁹ de phénylthiocétone,⁶⁰ de β -cétosulfones,⁶¹ de β -cétosulfoxydes,⁶² de 1,3-dicétone,⁶³ de β -cétamide⁶⁴ ou encore de β -hydroxycétone.⁶⁵

Nous détaillerons dans la suite la réaction d'hydrogénation asymétrique de β -cétosters, méthode très efficace pour la préparation de β -hydroxyesters optiquement actifs, qui constituent une classe de composés importante pour la synthèse de produits naturels.

III.1. Hydrogénation asymétrique de β -cétosters

III.1.a. Cycle catalytique

Depuis les années 90, de nombreux travaux ont été réalisés sur l'hydrogénation asymétrique de β -cétosters⁶⁶ mais ce n'est qu'au début des années 2000 que les mécanismes et les intermédiaires intervenant dans le cycle catalytique ont pu être identifiés. C'est R. Noyori qui a le premier proposé un cycle catalytique pour l'hydrogénation asymétrique de β -cétosters catalysée par des complexes chiraux de ruthénium de type $[\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})\text{X}_2]$ (Schéma 21).^{6a,b} Dans ce cycle catalytique le dihalogénure de ruthénium réagit d'abord avec le dihydrogène par coupure hétérolytique pour former un intermédiaire monohydrure de ruthénium (**A**). Cette première étape a été proposée par analogie avec l'hydrogénation des oléfines.⁶⁷ Le β -cétostere se complexe ensuite au ruthénium en déplaçant deux molécules de solvant pour former l'espèce **B**. La chélation du substrat sur le ruthénium peut se faire par deux approches différentes (face *Re* ou face *Si* de la cétone) ce qui crée deux formes diastéréoisomères possibles pour le complexe **B**. L'intermédiaire favorisé énergétiquement est celui pour lequel les interactions stériques entre le ligand et le substrat sont minimales. La liaison carbonyle s'insère alors dans la liaison Ru-H pour former le complexe alkoxy-ruthénium **C**. Cette étape de transfert d'hydrure est l'étape stéréodéterminante du cycle. Enfin le β -hydroxyester est libéré, soit par une étape d'hydrogénolyse grâce à une molécule de

⁵⁸ a) Genêt, J.-P.; Pinel, C.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Caño de Andrade, M.-C.; Pfister, X.; Guerreiro, P.; Lenoir, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4801-4804. b) Fan, W.; Li, W.; Ma, X.; Tao, X.; Li, X.; Yao, Y.; Xie, X.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* doi: 10.1021.

⁵⁹ Gautier, I.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Savignac, P.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7721-7724.

⁶⁰ Tranchier, J.-P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Tong, S.; Cohen, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2951-2954.

⁶¹ a) Bertus, P.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Touati, A. R.; Homri, T.; Ben Hassine, B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3175-3178. b) Bertus, P.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Touati, A. R.; Homri, T.; Ben Hassine, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1369-1380.

⁶² Duprat de Paule, S.; Piombo, L.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Greck, C.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1535-1537.

⁶³ Blanc, D.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Marinetti, A.; Genêt, J.-P. *Synlett* **1999**, 480-482.

⁶⁴ Touati, R.; Gmiza, T.; Jeulin, S.; Deport, C.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Ben Hassine, B.; Genêt, J.-P. *Synlett* **2005**, 2478-2482.

⁶⁵ Roche, C.; Labeeuw, O.; Haddad, M.; Ayad, T.; Genêt, J.-P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Phansavath, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3977-3986.

⁶⁶ Ager, D. J.; Laneman, S. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3327-3355.

⁶⁷ a) Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7189-7192. b) Kitamura, M.; Tsukamoto, M.; Bessho, Y.; Yoshimura, M.; Kobs, U.; Widhalm, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6649-6667. c) Wiles, J.A.; Lee, C.E.; McDonald, R.; Bergens, S.H. *Organometallics* **1996**, *15*, 3782-3784.

dihydrogène (voie a), soit par une étape de protonolyse grâce à une molécule d'alcool, souvent employé comme solvant (voie b). Dans ce dernier cas, une réaction avec une molécule de dihydrogène permet de régénérer l'espèce catalytique active (Schéma 21).

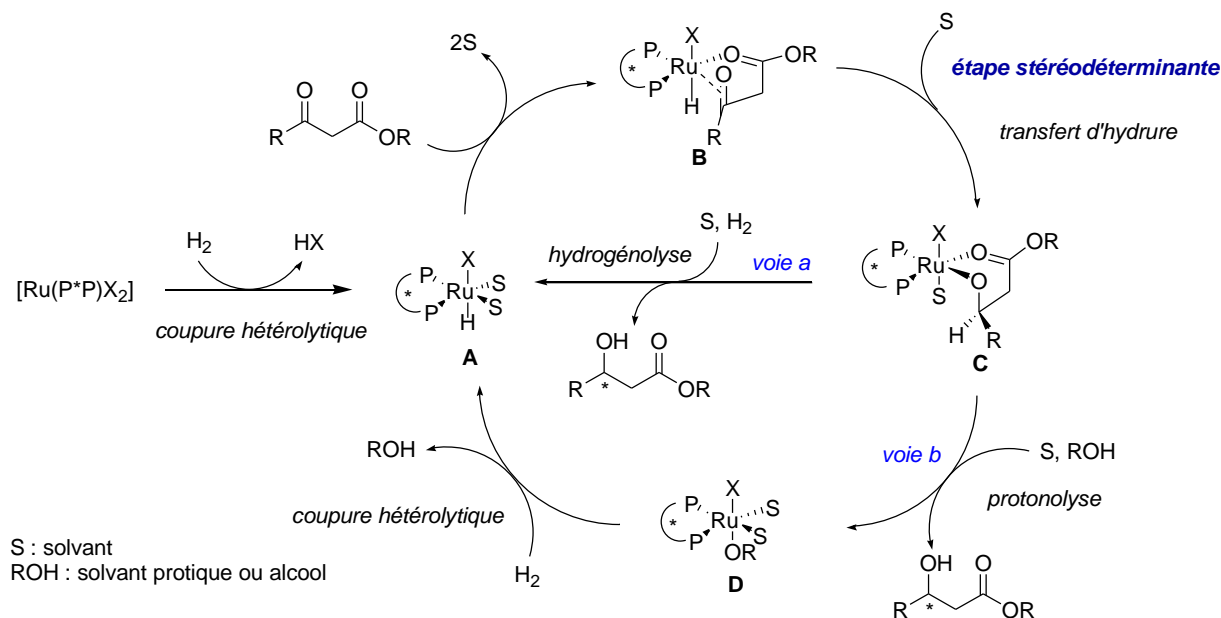


Schéma 21. Mécanisme de l'hydrogénation asymétrique de β-cétoesters

En 2001, R. Noyori a proposé un mécanisme passant par un intermédiaire alkoxy-ruthénium protoné (C').^{6b} Cette protonation permettrait de faciliter le passage d'un mode de chélation σ à un mode de chélation π, nécessaire à l'insertion de la cétone dans la liaison Ru-H (Schéma 22).

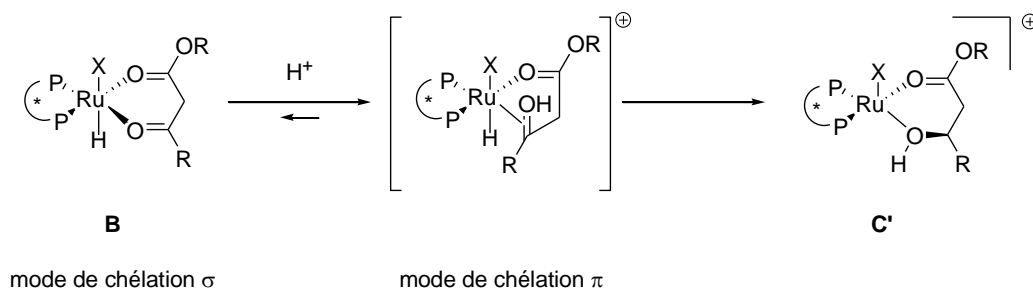


Schéma 22. Mécanisme passant par une espèce protonée

En 2002, S. H. Bergens a pu identifier pour la première fois des espèces alkoxy-ruthénium de type C grâce à des expériences RMN ¹H. Il a étudié l'hydrogénation asymétrique d'un diester 1,4 comportant une fonction cétone prochirale en position 2, catalysée par un complexe cationique de ruthénium [Ru((R)-BINAP)(H)(MeCN)_n(solvant)_{3-n}][BF₄].⁶⁸ Cette étude a permis de montrer que l'étape d'insertion de la liaison carbonyle dans

⁶⁸ Daley, C. J. A.; Bergens, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3680-3691.

la liaison Ru-H était l'étape rapide du cycle catalytique. Il a également été montré que l'étape de libération du produit était l'étape cinétiquement déterminante.

III.1.b. Sens de l'énantiosélectivité : règle des quadrants

En fonction de la configuration du ligand atropoisomère, l'hydrogénation de β -cétoesters catalysée par les complexes $[\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})\text{X}_2]$ conduit à l'un ou l'autre des énantiomères de l'alcool selon le Schéma 23.

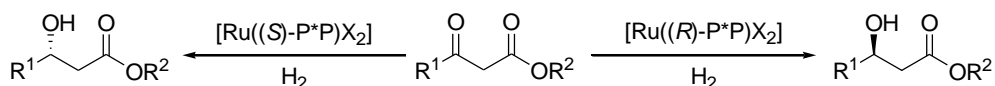


Schéma 23. Stéréochimie de l'hydrogénation de β -cétoesters en fonction du ligand

Afin de comprendre l'énantiosélectivité observée lors de l'hydrogénation asymétrique de β -cétoesters il faut s'intéresser à l'étape stéréodéterminante du cycle catalytique : l'étape de transfert d'hydrure qui permet de passer de l'intermédiaire **B** à l'alkoxy-ruthénium **C**.

Une fois liée au ruthénium, la diphosphine crée un environnement chiral grâce aux groupements aromatiques portés par l'atome de phosphore. En effet, ces groupements peuvent être dirigés soit en position axiale, soit en position équatoriale. Les groupements équatoriaux étant dirigés vers les sites de coordination du substrat, ils créent une gêne stérique dans l'espace qu'ils occupent. En fonction de la configuration du ligand, l'espace encombré est donc différent. Si l'on prend l'exemple du BINAP, le ligand de configuration (*R*) encombre les quadrants nord-ouest et sud-est alors que le ligand de configuration (*S*) encombre les quadrants nord-est et sud-ouest (Schéma 24).

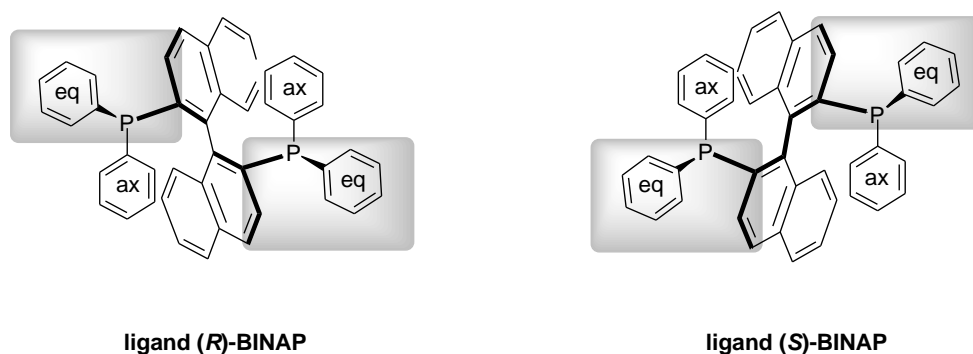


Schéma 24. Encombrement dû au ligand BINAP

Lors de l'étape de transfert d'hydrure, le β -cétoester se complexe au ruthénium selon deux états de transition possibles et l'état de transition où les gênes stériques sont minimales conduit à l'énantiomère majoritaire du β -hydroxyester.^{67b}

Dans l'exemple d'une hydrogénation avec le ligand (*S*)-BINAP, le β -cétoester se complexe au ruthénium selon deux états de transition possibles qui conduisent chacun à un énantiomère. Il faut alors comparer les gênes stériques présentes dans les deux états de transition. Dans l'état de transition **1**, la gêne stérique entre la chaîne latérale R et le groupement aromatique du ligand (*S*)-BINAP est importante alors que, dans l'état de

transition **2**, la gêne stérique entre l'ester est le groupement aromatique du ligand est moindre car l'ester est moins volumineux que la chaîne latérale R. Sachant que l'hydrogénation asymétrique catalysée par un complexe de ruthénium passe par l'état de transition le plus stable, l'hydrogénation d'un β -cétoester avec un ligand (*S*)-BINAP conduit majoritairement au β -hydroxyester **B** (Schéma 25).⁶⁹

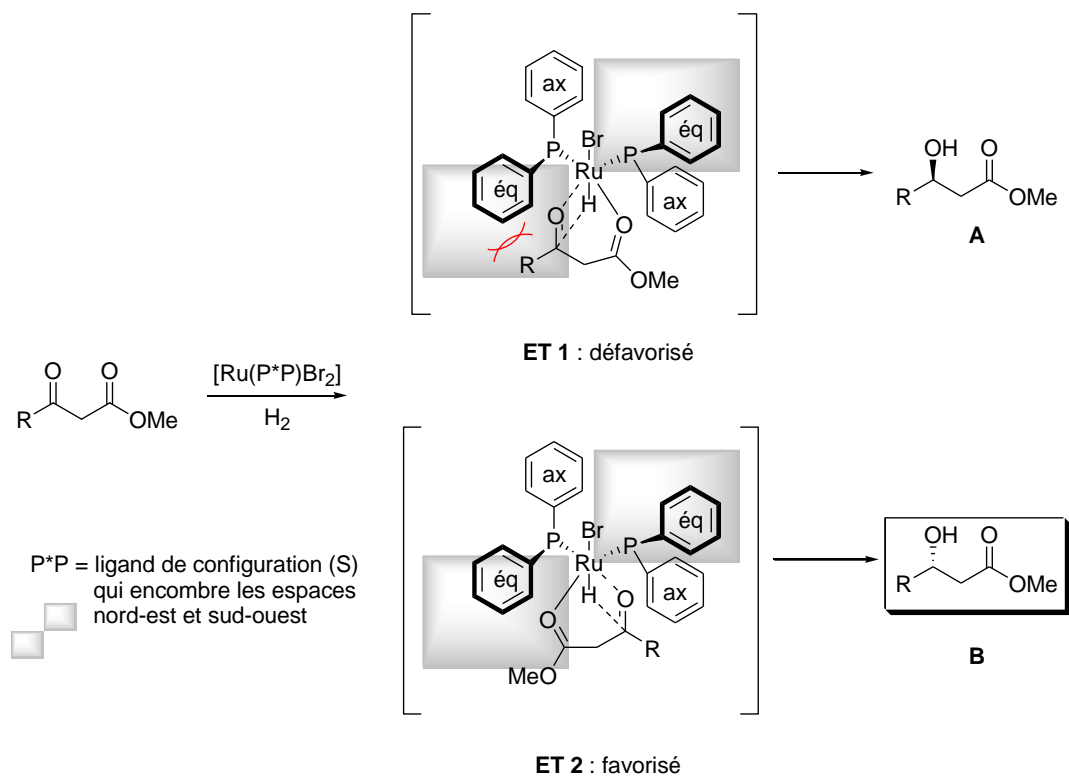


Schéma 25. Sens de l'énantiosélectivité lors de l'hydrogénation des β -cétoesters catalysée par un complexe de ruthénium

Par conséquent, le choix de la configuration du ligand permet d'obtenir l'un ou l'autre énantiomère du β -hydroxyester. Cette règle des quadrants est généralisable à tous les ligands bidentates chiraux utilisés en hydrogénation asymétrique ainsi qu'à d'autres diphosphines portant par exemple la chiralité sur l'atome de phosphore (DuPHOS) ou sur la chaîne carbonée (DIOP).⁷⁰

Tous les résultats bibliographiques et personnels d'hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes de type $Ru(II)$ -(diphosphine), présentés dans la suite de ce manuscrit, suivent cette règle des quadrants. Aucun contre-exemple n'est connu à ce jour.

⁶⁹ Noyori, R. *Acta Chem. Scand.* **1996**, 50, 380-390.

⁷⁰ Genêt, J.-P. *Reductions in Organic Synthesis*, **1996**, 31-51, Abdel-Magid, A. F., Ed.; ACS Symposium Series 641, American Chemical Society, Washington DC.

IV. Application de l'hydrogénation asymétrique de β -cétoesters en synthèse totale

Les β -hydroxyesters optiquement actifs ont une grande importance dans la synthèse de produits naturels. L'hydrogénation asymétrique de β -cétoesters étant une méthode très intéressante pour la synthèse de ces composés, elle a été utilisée pour de nombreuses applications.

L'une des premières synthèses totales utilisant des étapes d'hydrogénation de β -cétoester a été décrite par S. L. Schreiber en 1988.⁷¹ La synthèse de la gloeosporone repose sur deux étapes d'hydrogénation asymétrique des β -cétoesters **1** et **3** qui conduisent aux alcools correspondants avec de très bonnes énantio- et diastéréosélectivités (Schéma 26).

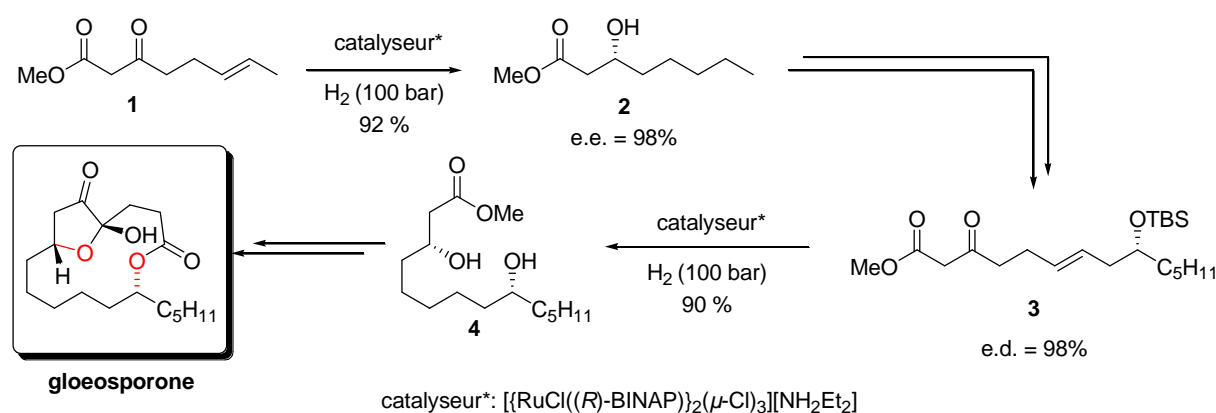


Schéma 26. Synthèse de la gloeosporone par S. L. Schreiber

La même année, R. Noyori décrit une application de l'hydrogénation asymétrique de β -cétoester à la synthèse de la statine et d'analogues (Schéma 27).⁷²

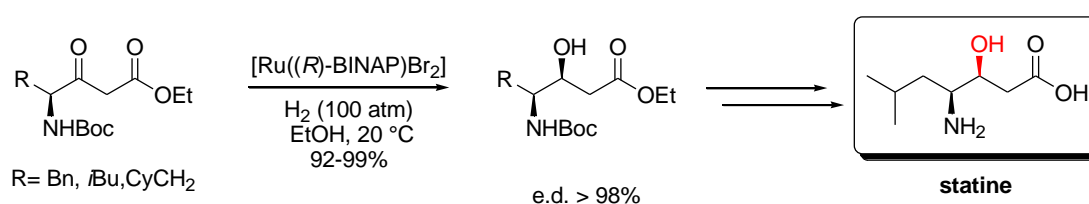


Schéma 27. Synthèse de la statine par R. Noyori

Depuis ces deux exemples, l'hydrogénation asymétrique de β -cétoesters a été utilisée à de nombreuses reprises pour la synthèse de produits naturels,⁷³ notamment par D. F. Taber qui

⁷¹ Schreiber, S. L.; Kelly, S. E.; Porco Jr, J. A.; Sammakia, T.; Suh, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6210-6218.

⁷² Nishi, T.; Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6327-6330.

⁷³ Pour des exemples récents voir: a) Labeeuw, O.; Blanc, D.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2352-2358. b) Blakemore, P. R.; Browder, C. C.; Hong, J.; Lincoln, C. M.; Nagorny, P. A.; Robarge, L. A.; Wardrop, D. J.; White, J. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5449-5460. c) Wender, P. A.; Horan, J. C.; Verma, V. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5299-5302. d) Touati, R.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Ben Hassine, B.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3400-3405. e) Nishizawa, M.; Yamamoto, H.;

a réalisé la synthèse de la (-)-indolizidine 233AB⁷⁴ grâce à l'hydrogénation asymétrique de β-cétoesters qui permet de contrôler deux centres stéréogènes de la molécule (Schéma 28).

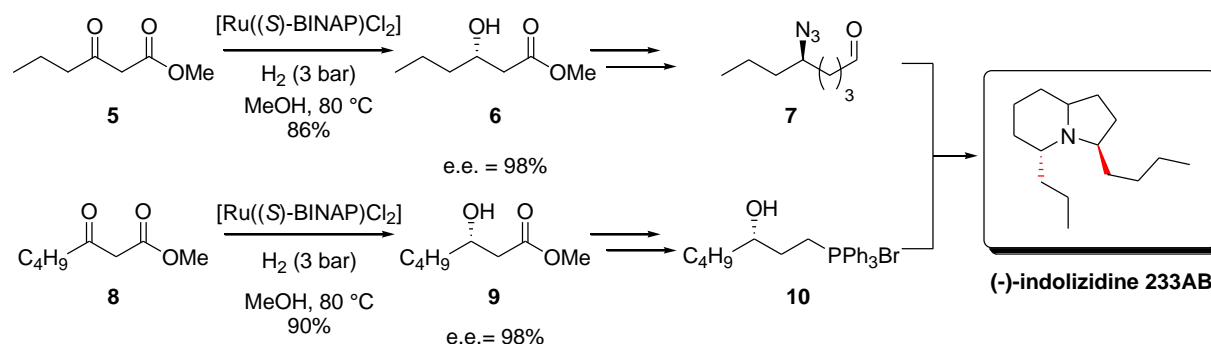


Schéma 28. Synthèse de la (-)-Indolizidine 233AB

En 2003, l'équipe de A. Fürstner a réalisé une synthèse de la cycloviracine B₁⁷⁵ en contrôlant certains centres stéréogènes hydroxylés par hydrogénation asymétrique de β-cétoesters catalysée par un complexe de ruthénium (Schéma 29).

Imagawa, H.; Barbier-Chassefiere, V.; Petit, E.; Azuma, I.; Papy-Garcia, D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1627-1633. f) Dunetz, J. R.; Julian, L. D.; Newcom, J. S.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16407-16416. g) Trost, B. M.; O'Boyle, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16190-16192. h) Paterson, I.; Miller, N. A. *Chem. Commun.* **2008**, 4708-4710. i) Pattenden, G.; Ashweek, N. J.; Baker-Glenn, C. A. G.; Kempson, J.; Walker, G. M.; Yee, J. G. K. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1478-1497. j) Vintonyak, V. V.; Maier, M. E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1239-1242. k) Guinchard, X.; Roulland, E. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4700-4703. l) Trost, B. M.; O'Boyle, B. M.; Hund, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15061-15074. m) Jackson, K. L.; Henderson, J. A.; Motoyoshi, H.; Phillips, A. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2346-2350. n) Custar, D. W.; Zabawa, T. P.; Hines, J.; Crews, C. M.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12406-12414. o) Liu, G.; Romo, D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1143-1146. p) Adams, M. M.; Damani, P.; Perl, N. R.; Won, A.; Hong, F.; Livingston, P. O.; Ragupathi, G.; Gin, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1939-1945. q) Madduri, A. V. R.; Minnaard, A. J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11726-11731. r) Lehr, K.; Mariz, R.; Leseurre, L.; Gabor, B.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1-6. s) Davies, S. G.; Ichihara, O.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 216-227. t) Wu, D.; Li, H.; Jin, J.; Wu, J.; Dai, W.-M. *Synlett* **2011**, 895-898.

⁷⁴ Taber, D. F.; Dekker, P. B.; Silverberg, L. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5990-5994.

⁷⁵ Fürstner, A.; Albert, M.; Mlynarski, J.; Matheu, M.; DeClercq, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13132-13142.

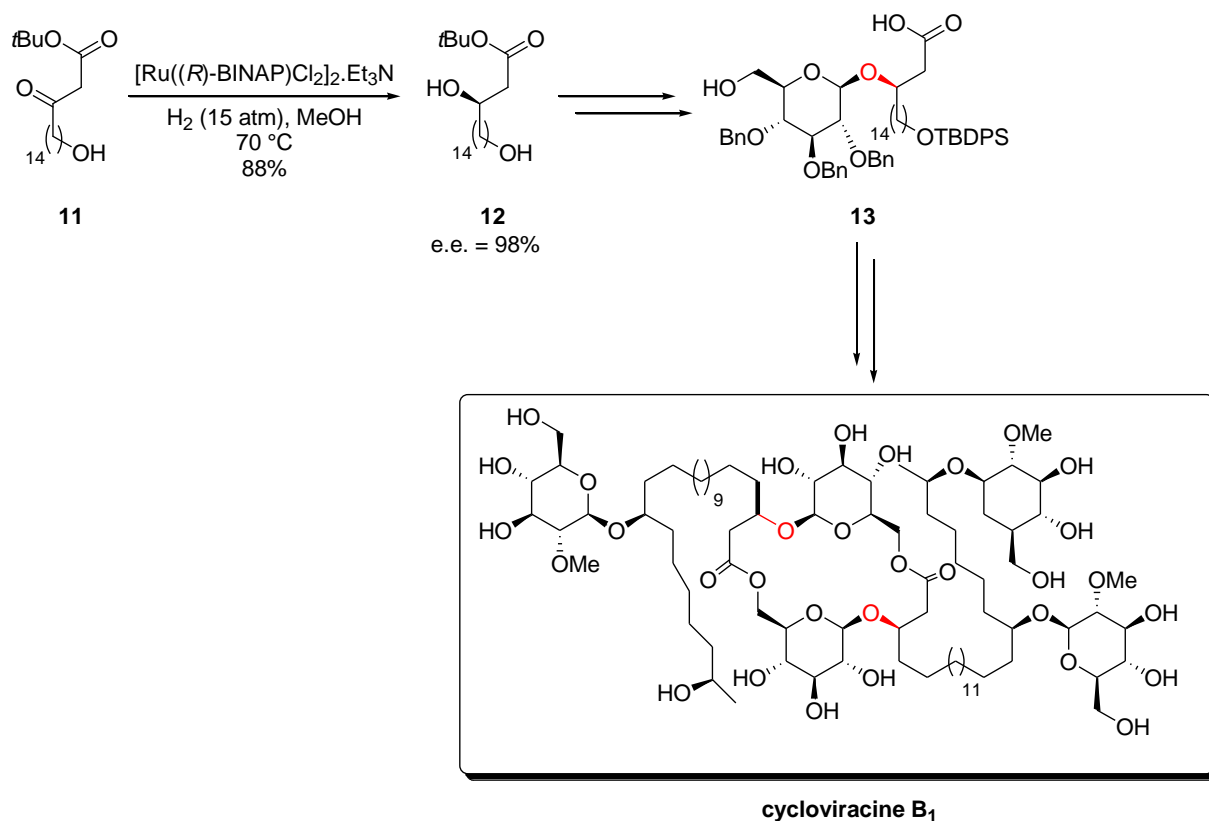


Schéma 29. Synthèse totale de la cycloviracine B₁

L'équipe de P. A. Wender a synthétisée plusieurs analogues de la bryostatine en 2006^{73c} à l'aide notamment d'une étape d'hydrogénation asymétrique du di-β-cétoester **14** qui conduit au diol **15** sous la forme d'un seul stéréoisomère (Schéma 30).

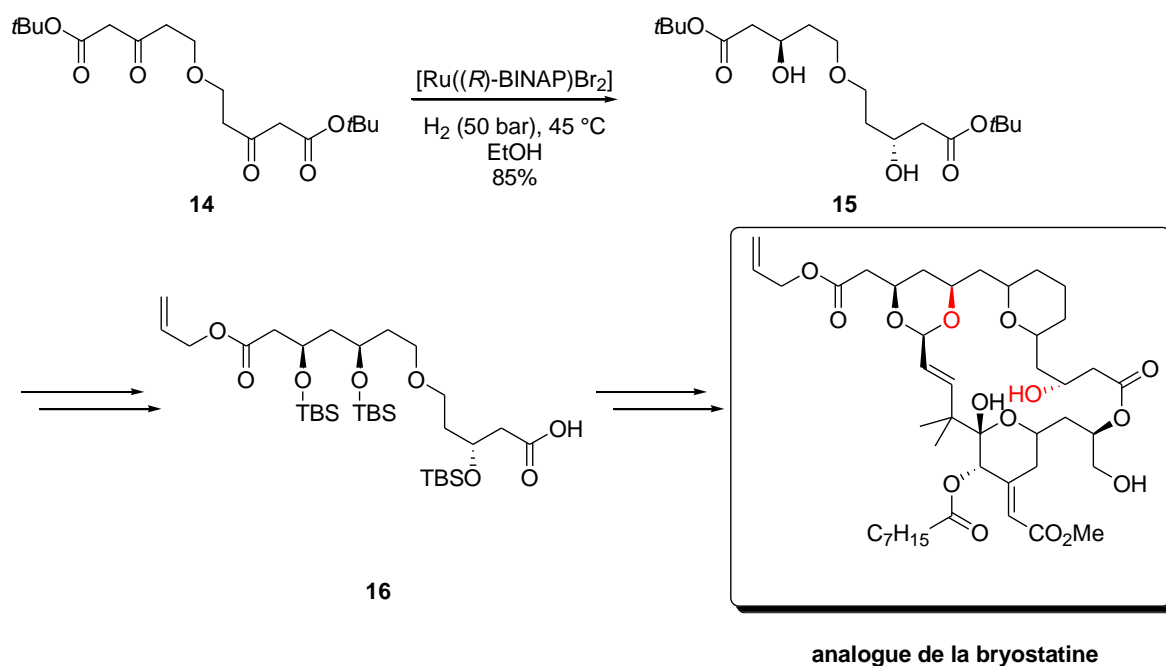


Schéma 30. Synthèse d'analogues de la bryostatine

En 2009, l'équipe de D. Romo a effectué la synthèse de la schulzeine B^{73o} dans laquelle un centre stéréogène a été contrôlé par l'hydrogénation asymétrique du β -cétoester **17** (Schéma 31). En stoppant la réaction d'hydrogénation après dix minutes pour éviter la réduction de la double liaison, le β -hydroxyester **18** a été obtenu avec des rendements compris entre 70 et 90% et un excès énantiomérique supérieur à 90%.

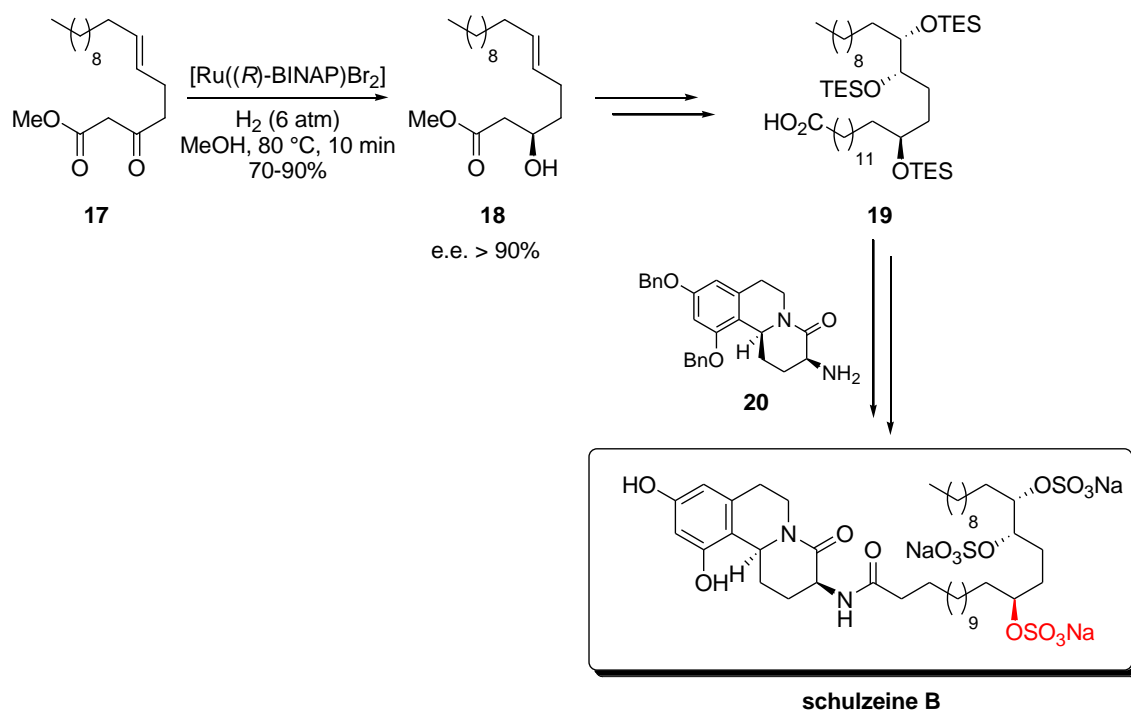


Schéma 31. Synthèse de la schulzeine B

En 2010, une synthèse formelle de la (-)-borrelidine a été réalisée par le groupe de A. J. Minnaard^{73q} lors de laquelle le centre stéréogène hydroxyle du fragment nord a été introduit par l'hydrogénation asymétrique du β -cétoester **21** à l'aide du complexe de ruthénium $[\{\text{RuCl}((R)\text{-Tol-BINAP)}\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{Me}_2]$ (Schéma 32).

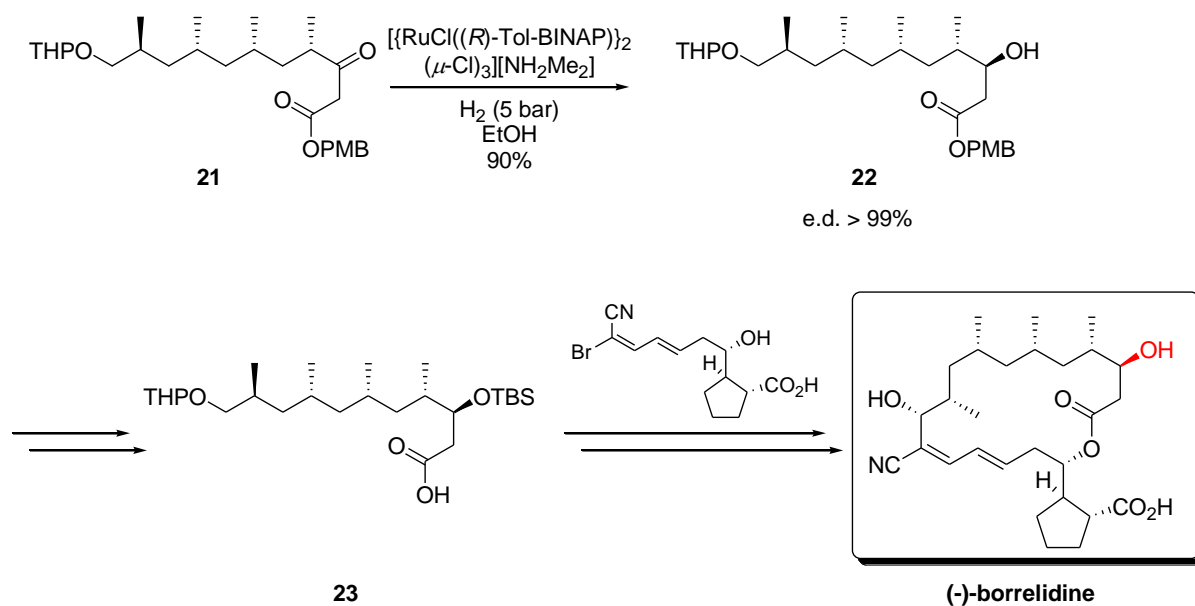


Schéma 32. Synthèse formelle de la (-)-borrelidine

La même année, l'équipe de D. Y. Gin a modélisé, synthétisé et évalué un adjuvant immunologique, le QS-21.^{73p} Lors de cette synthèse, un centre stéréogène hydroxylé de la chaîne latérale a été introduit grâce à une réaction d'hydrogénation asymétrique du β-cétoester **24** (Schéma 33).

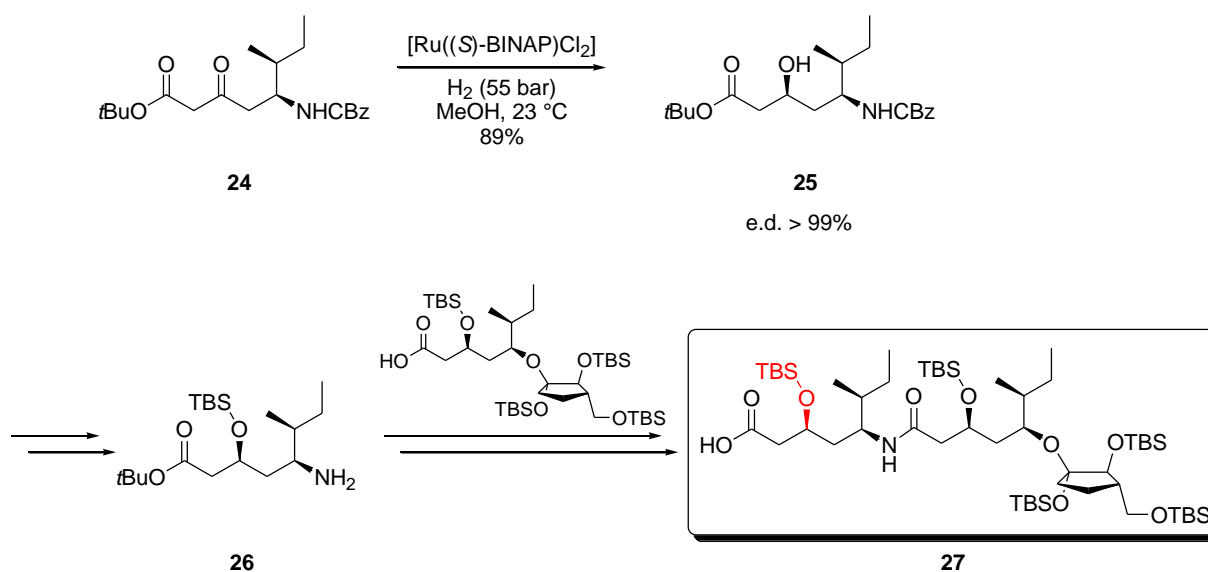


Schéma 33. Synthèse de la chaîne latérale de QS-21

Au laboratoire, une approche synthétique du (+)-discodermolide par hydrogénation asymétrique a été décrite où trois centres stéréogènes ont été contrôlés par hydrogénation lors de la synthèse des fragments C¹-C⁷ et C⁹-C¹⁴ (Schéma 34).⁷⁶

⁷⁶ Roche, C.; Le Roux, R.; Haddad, M.; Phansavath, P.; Genêt, J.-P. *Synlett* **2009**, 573-576.

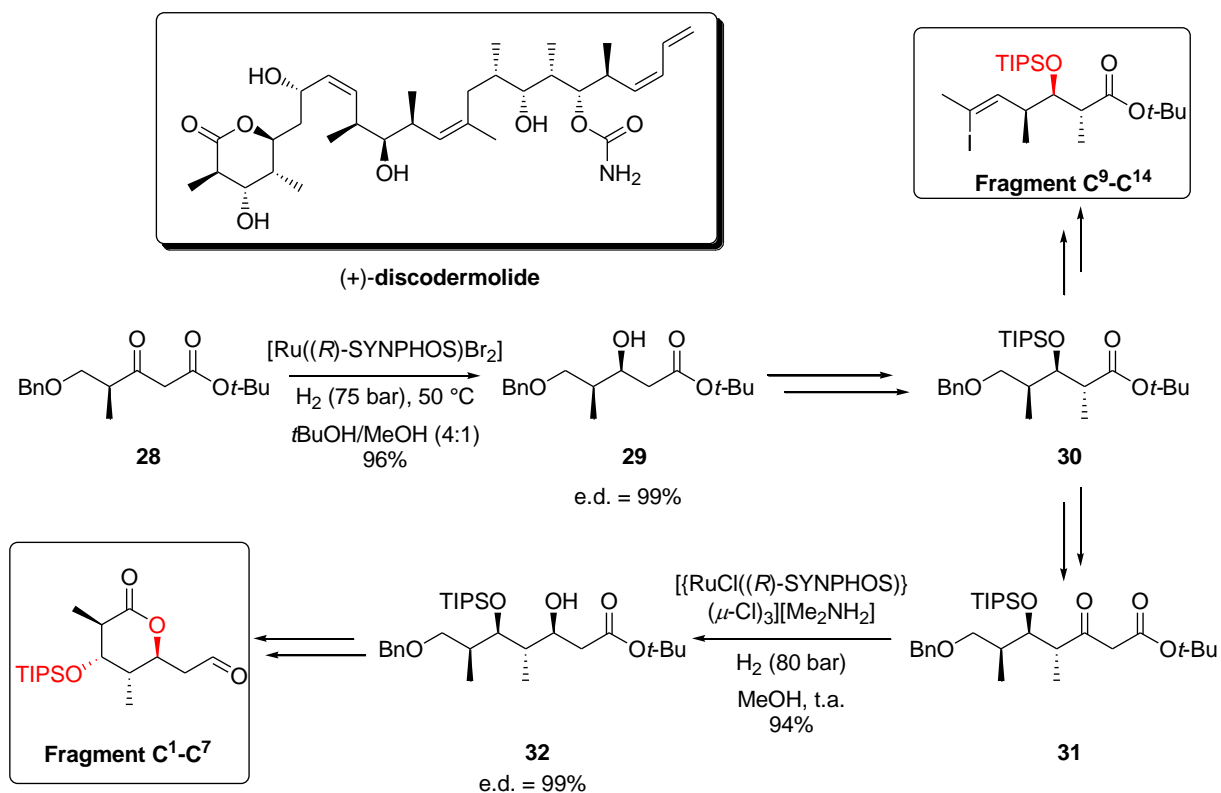


Schéma 34. Synthèse des fragments C¹-C⁷ et C⁹-C¹⁴ du (+)-discodermolide

Tous ces exemples montrent l'intérêt et l'importance de la réaction d'hydrogénation asymétrique. Cette méthode très performante est une alternative aux autres réactions de réduction (transfert d'hydrure, réduction enzymatique ...). Par ailleurs, contrairement aux méthodes enzymatiques, l'hydrogénation asymétrique permet d'accéder aisément à l'énantiomère souhaité de façon prédictible selon la configuration du ligand utilisé.

Ce premier chapitre a permis de présenter la réaction d'hydrogénation asymétrique. Nous avons vu tout son potentiel et également ses différentes applications aussi bien au niveau industriel qu'académique. Dans le chapitre suivant nous présenterons une approche synthétique du dolabélide A basée sur la réaction d'hydrogénation asymétrique de β-cétoesters. Puis, dans la suite, nous verrons l'utilisation de la réaction d'hydrogénation pour effectuer un dédoublement cinétique dynamique de β-cétoesters substitués en α et l'application de ce principe à la synthèse de la mirabaline et du symbioramide.

Partie B
Approche synthétique
du dolabélide A

Partie B. Approche synthétique du dolabélide A

I. Présentation des dolabélides

Les fonds marins constituent une ressource abondante pour la découverte de nouvelles substances biologiquement actives. Dans les années 90, le lièvre de mer *Dolabella Auricularia* (Figure 1) a fait l'objet de nombreuses études pour la recherche de molécules d'intérêt biologique. Ce mollusque marin appartient à la famille des Aplysiidae, mesure environ 10 cm et vit dans la mer du Japon et dans l'océan indien.



Figure 1. Lièvre de mer *Dolabella Auricularia*

En 1993, une famille de peptides, les dolastatines, a pu être extraite du lièvre de mer *Dolabella Auricularia* vivant dans l'océan indien. Parmi ces peptides, les dolastatines 10 et 15 (Schéma 35), ont montré une importante activité antitumorale ainsi qu'une inhibition de la polymérisation de la tubuline.⁷⁷

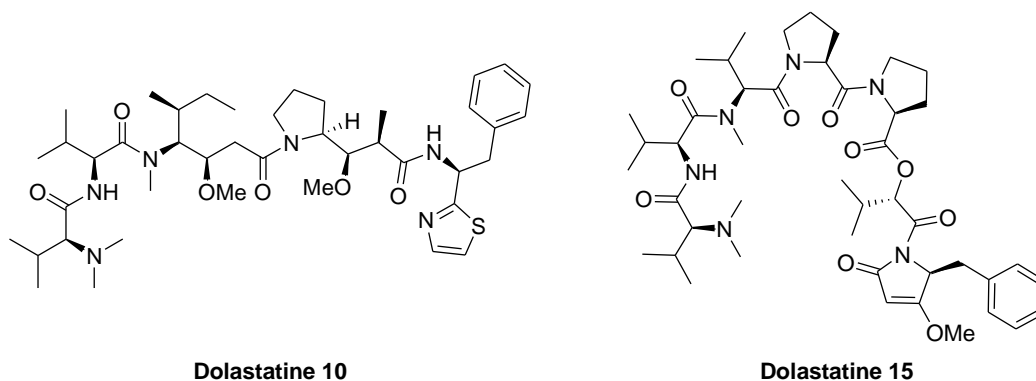
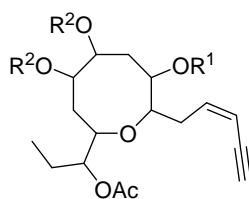


Schéma 35. Structures des dolastatines isolées du lièvre de mer *Dolabella Auricularia*

La même année, une famille d'éthers cycliques de stéréochimie inconnue, les dolicolols (Schéma 36), a été isolée du *Dolabella Auricularia* vivant dans les mers du Japon.⁷⁸

⁷⁷ Pettit, G. R.; Kamano, Y.; Herald, C. L.; Fujii, Y.; Kizu, H.; Boyd, M. R.; Boettner, F. E.; Doubek, D. L.; Schmidt, J. M.; Chapuis, J.-C.; Michel, C. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9151-9170.

⁷⁸ Ojika, M.; Nemoto, T.; Yamada, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3461-3462.



Doliculol A : $R^1 = R^2 = H$
Doliculol B : $R^1 = Ac, R^2 = H$

Schéma 36. Structures des doliculols isolés du lièvre de mer *Dolabella Auricularia*

Dans la deuxième partie des années 90, une nouvelle famille de molécules, les dolabélides (Schéma 37), a été isolée du *Dolabella Auricularia*. En 1995, deux macrolactones à 22 chaînons ont été identifiées : les dolabélides A et B.⁷⁹ Deux ans plus tard les dolabélides C et D, macrocyles à 24 chaînons, ont été isolés.⁸⁰ Ces quatre molécules ont des structures très proches. Elles possèdent notamment onze centres stéréogènes dont huit portent des fonctions hydroxyles ou dérivées. Leurs structures ont pu être identifiées par K. Yamada grâce à des techniques d'analyse comme la spectroscopie de masse ou la RMN (1D et 2D). La configuration des centres stéréogènes a pu être établie en utilisant la méthode de Mosher modifiée.⁸¹

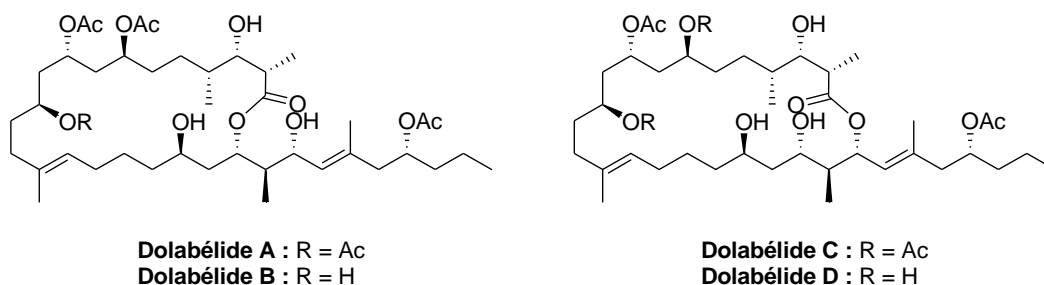


Schéma 37. Structures des dolabélides

Les dolabélides A-D ont été isolés avec de très faibles rendements d'extraction (< 0.0001%) et présentent tous une activité cytotoxique vis-à-vis des cellules tumorales HeLa-S₃ (Tableau 1).

	rendement d'extraction (%)	IC ₅₀ (μg/mL)
dolabélide A	0.000088	6.3
dolabélide B	0.000024	1.3
dolabélide C	0.000072	1.9
dolabélide D	0.000015	1.5

Tableau 1. Caractéristiques des dolabélides

⁷⁹ Ojika, M.; Nagoya, T.; Yamada, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7491-7494.

⁸⁰ Suenaga, K.; Nagoya, T.; Shibata, T.; Kigoshi, H.; Yamada, K. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 155-157.

⁸¹ Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092-4096.

Leur activité cytotoxique et leur structure intéressantes ainsi que leur faible rendement d'extraction font des dolabélides une cible de choix pour le chimiste organicien. Nous présenterons dans le paragraphe suivant les différentes approches synthétiques et synthèses totales des dolabélides.

II. Approches synthétiques des dolabélides : rappels bibliographiques

D'un point de vue rétrosynthétique, les dolabélides peuvent être découpés en deux fragments de complexité similaire (Schéma 38). Une première coupure au niveau de la fonction lactone semble être évidente et a été envisagée dans toutes les approches synthétiques décrites. L'autre coupure envisagée peut se situer au niveau de la liaison C¹³-C¹⁴, de la liaison C¹⁵-C¹⁶ ou de la double liaison C¹⁴-C¹⁵. Dans le cas de la liaison C¹³-C¹⁴ ou de la liaison C¹⁵-C¹⁶, celle-ci pourrait être formée par un couplage de Suzuki entre un borane et un iodure vinylique. Si la coupure est envisagée au niveau de la liaison double C¹⁴-C¹⁵, celle-ci pourrait être créée par une réaction de métathèse.

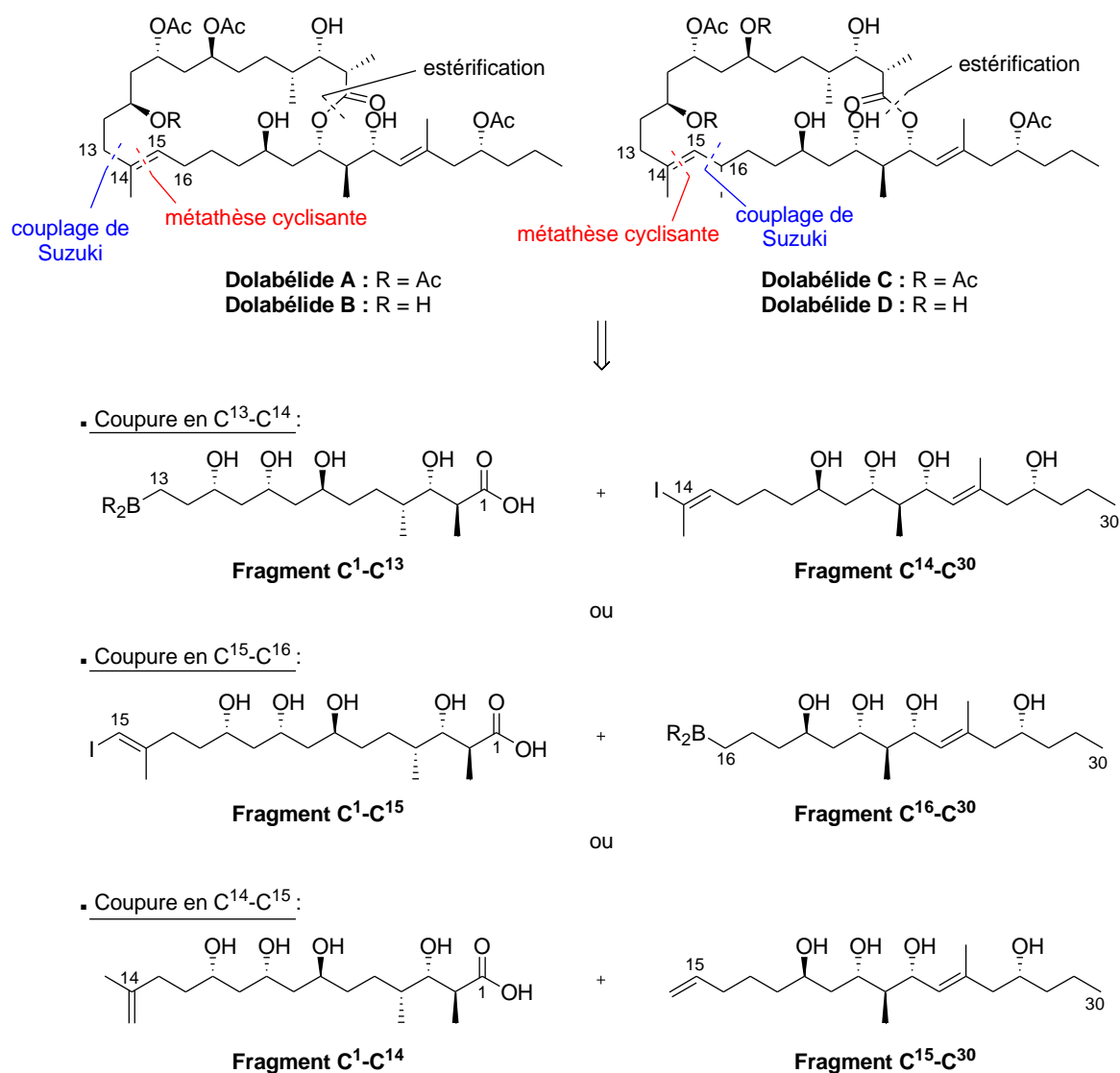


Schéma 38. Rétrosynthèses possibles des dolabélides

II.1. Approche synthétique du dolabélide B par G. E. Keck

G. E. Keck a envisagé la synthèse du dolabélide B *via* le couplage entre deux fragments C¹-C¹³ et C¹⁴-C³⁰ grâce à une réaction d'estérification et à un couplage de Suzuki pour former la liaison C¹³-C¹⁴ (Schéma 39).

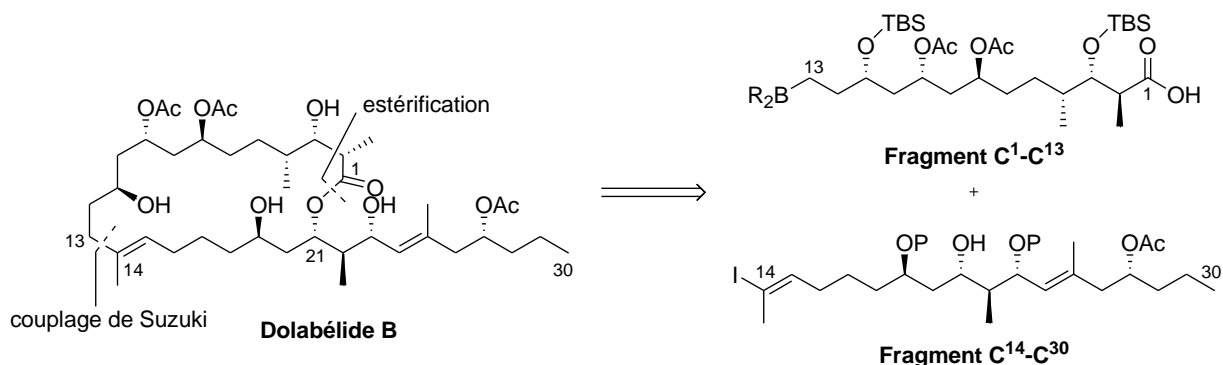


Schéma 39. Rétrosynthèse envisagée par G. E. Keck

En 2005, il rapporte la synthèse du fragment C¹-C¹³ du dolabélide B⁸² basée sur l'addition de crotylstannanes sur des aldéhydes pour le contrôle des centres stéréogènes.⁸³ La synthèse a débuté par l'addition du (*Z*)-crotyltributylstannane sur l'aldéhyde (*R*)-**33**, dérivé de l'ester de Roche. En présence de tétrachlorure de titane cette réaction permet l'introduction de deux centres stéréogènes en C³ et C⁴ avec une très bonne sélectivité (r.d. = 15:1). L'alcool secondaire a ensuite été protégé puis une séquence ozonolyse/réaction de Wittig a permis d'obtenir le composé **35**. Enfin la double liaison a été réduite puis l'ester éthylique converti en aldéhyde **36** (Schéma 40). Une méthode directe d'hydroformylation de l'alcène **34** a également été réalisée donnant un rapport 96:4 en faveur de l'aldéhyde linéaire **36** attendu mais cette réaction n'a pas été reproduite à grande échelle.

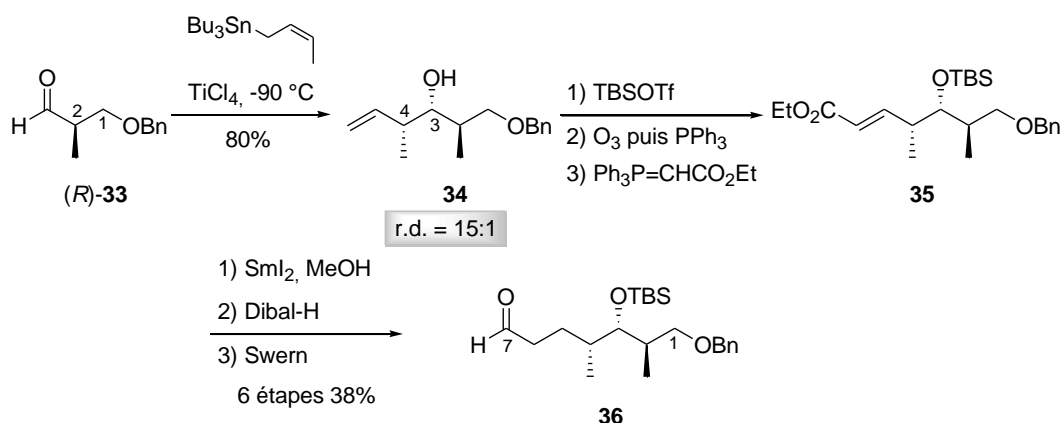
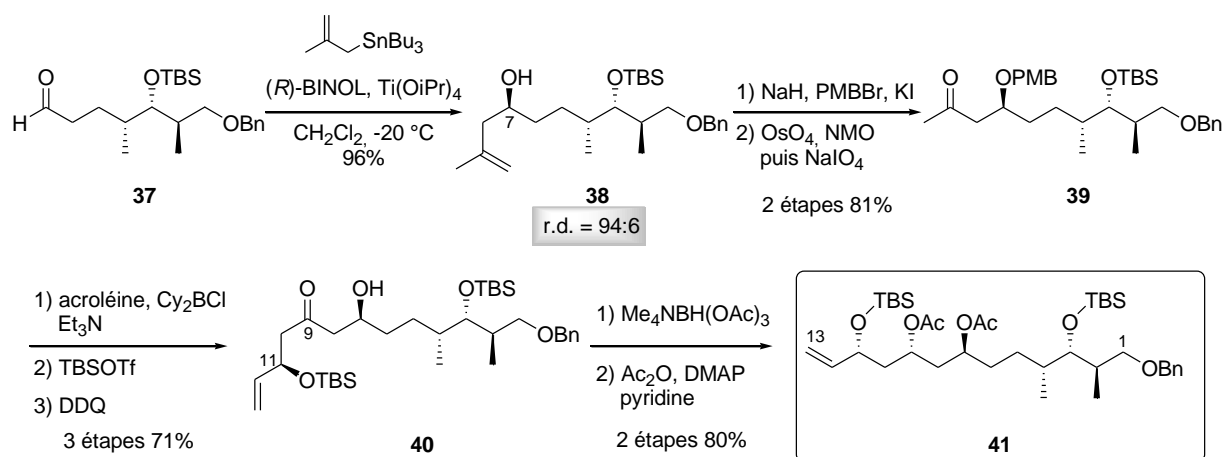


Schéma 40. Synthèse de l'aldéhyde 4

⁸² Keck, G. E.; McLaws, M. D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4911-4914.

⁸³ Keck, G. E.; Savin, K. A.; Cressman, E. N. K.; Abbott, D. E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7889-7896.

Dans la suite de la synthèse, le tributyl-(2-méthyl-allyl)-stannane a été additionné sur l'aldéhyde **37** en présence de tétraisopropoxyde de titane et du ligand chiral (*R*)-BINOL.⁸⁴ Cette réaction a permis d'obtenir le composé **38** et de contrôler le centre stéréogène en C⁷. Après protection et coupure oxydante, la cétone **39** a été obtenue puis engagée dans une réaction d'aldolisation diastéréosélective avec l'acroléine pour conduire, après protection/déprotection, au composé **40**. Enfin la β -hydroxycétone **40** est réduite diastéréosélectivement grâce à des conditions décrites par D. A. Evans⁸⁵ et le diol est acétylé pour conduire au composé **41** (Schéma 41).

Schéma 41. Synthèse du fragment C¹-C¹³

G.E. Keck a réalisé la synthèse du fragment C¹-C¹³ du dolabélide B en quinze étapes avec un rendement global de 13%, en utilisant principalement des réactions de crotyl- et allylstannation pour le contrôle des centres stéréogènes.

II.2. Approche synthétique du dolabélide C par J. Prunet

L'équipe de J. Prunet s'est quant à elle intéressée au dolabélide C pour lequel la rétrosynthèse envisagée fait intervenir un couplage de Suzuki pour former la liaison C¹⁵-C¹⁶ (Schéma 42).

⁸⁴ a) Keck, G. E.; Tarbet, K. H.; Geraci, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467-8468. b) Keck, G. E.; Krishnamurthy, D.; Grier, M. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6543-6544.

⁸⁵ Evans, D. A.; Champman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560-3578.

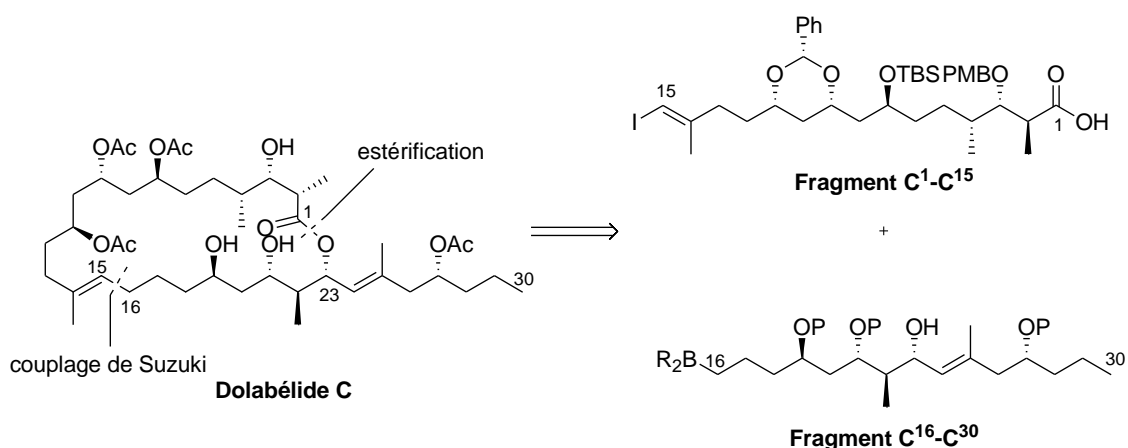
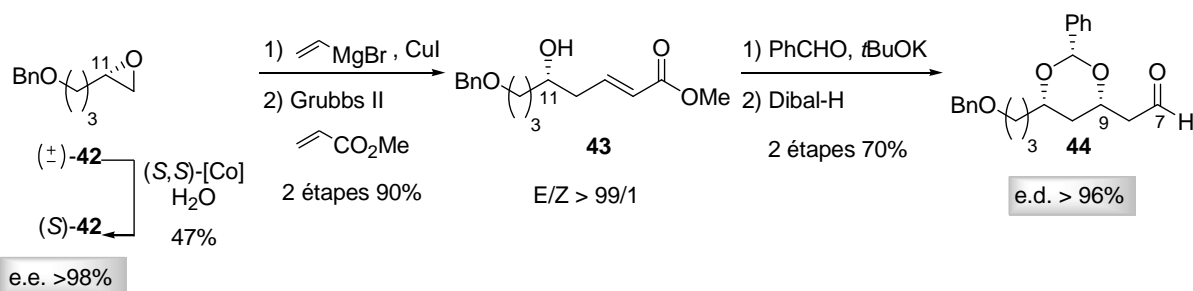


Schéma 42. Rétrosynthèse envisagée par J. Prunet

II.2.a. Synthèse du fragment C¹-C¹⁵

La synthèse du fragment C¹-C¹⁵ du dolabélide C a été réalisée en 2006.⁸⁶ L'époxyde racémique **42** a tout d'abord été soumis à un dédoublement cinétique hydrolytique (HKR) selon des conditions décrites par E. N. Jacobsen,⁸⁷ ce qui a permis le contrôle du centre stéréogène en C¹¹ avec un très bon excès énantiomérique (e.e. > 98%). Cet époxyde (*S*)-**42** est ensuite ouvert régiosélectivement en C¹⁰ par le bromure de vinylmagnésium puis une réaction de métathèse croisée permet de former l'alcool homoallylique **43**. Enfin, le contrôle du centre stéréogène en C⁹ est réalisé par addition 1,4 diastéréosélective intramoléculaire de l'anion d'un hémiacétal sur la fonction ester α,β -insaturé⁸⁸ avec un très bon excès diastéréomérique (e.d. > 96%) et une réduction finale de l'ester permet d'obtenir l'aldéhyde **44** (Schéma 43).


 Schéma 43. Synthèse de la sous-unité C⁷-C¹⁴

Dans la suite de la synthèse, une aldolisation de Mukaiyama entre l'éther d'énol silylé **45**, obtenu par une aldolisation à partir de l'ester de Roche de configuration (*R*),⁸⁹ et l'aldéhyde **44** permet de contrôler le centre stéréogène en C⁷ avec un excès diastéréomérique de 64%. L'alcool formé est protégé avec un groupement TBS puis la cétone est réduite en l'alcool **46** qui est ensuite converti en xanthate pour réaliser une réaction de désoxygénation. L'alcool primaire en C¹⁴ est ensuite déprotégé et oxydé en aldéhyde **47**. Ce dernier est

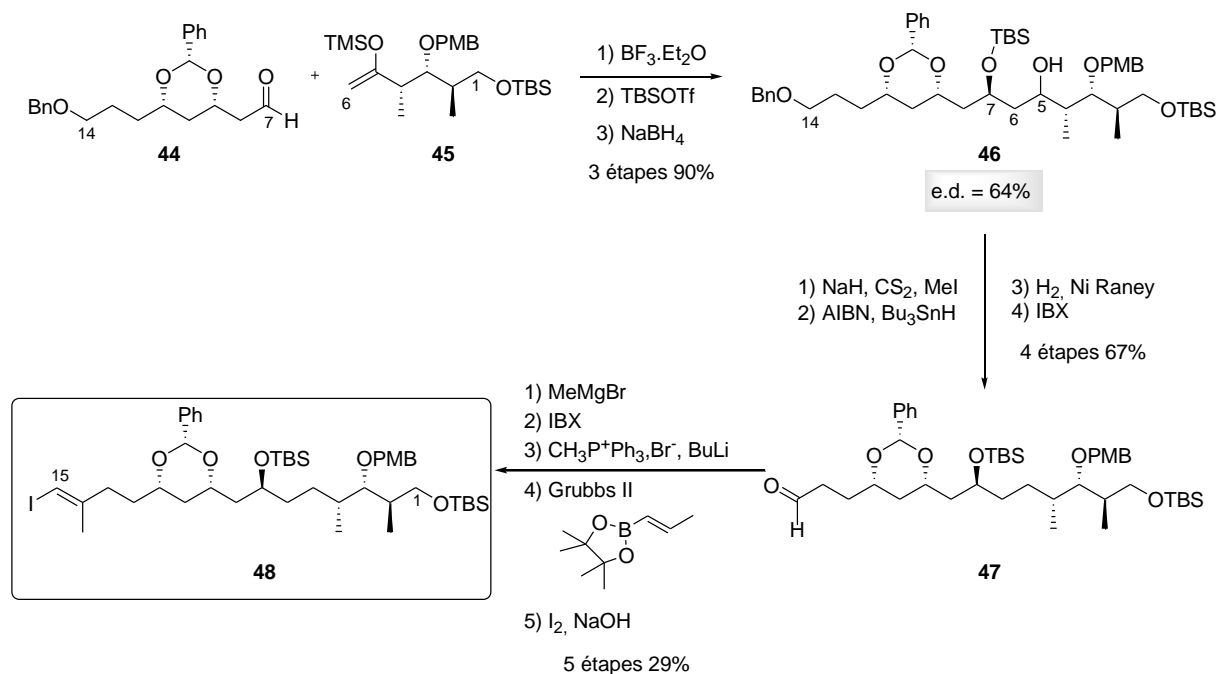
⁸⁶ Vincent, A.; Prunet, J. *Synlett* **2006**, 2269-2271.

⁸⁷ Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421-431.

⁸⁸ Evans, D.A.; Gauchet-Prunet, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2446-2453.

⁸⁹ Clark, D. L.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5878-5879.

d'abord converti en méthylcétone, puis en oléfine par une réaction de Wittig et enfin en vinylboronate *via* une réaction de métathèse croisée. Une dernière étape d'échange bore-iode permet d'obtenir le fragment C¹-C¹⁵ en dix-sept étapes et avec un rendement global de 5% sur la séquence linéaire la plus longue (Schéma 44).

Schéma 44. Synthèse du fragment C¹-C¹⁵

II.2.b. Synthèse du fragment C¹⁶-C³⁰

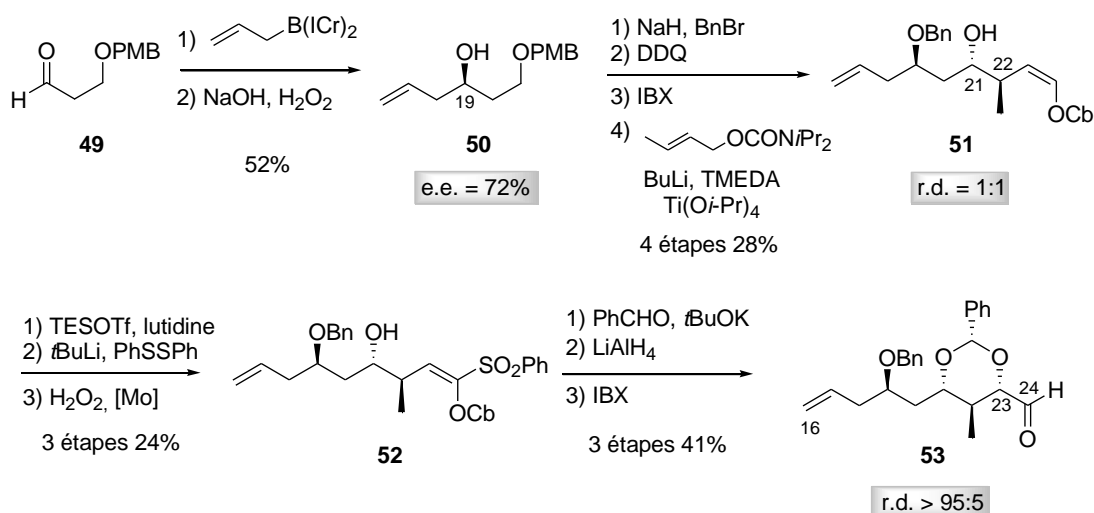
Concernant le fragment C¹⁶-C³⁰, une première approche de la sous-unité C¹⁶-C²⁴ a été publiée en 2002.⁹⁰ Le premier centre stéréogène en C¹⁹ est créé lors d'une allylation asymétrique de Brown⁹¹ à partir de l'aldéhyde **49** en présence de diisocaranylallylborane avec un excès énantiomérique de 72%. Après protection, déprotection et oxydation du composé **50**, une réaction d'homoaldolisation de type Hoppe⁹² non sélective est réalisée et conduit à la formation du carbamate **51** sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères qui seront séparés juste avant l'étape d'oxydation menant à la sulfone **52**. Enfin, l'étape clé d'addition conjuguée intramoléculaire de l'anion d'un hémiacétal formé *in situ* avec le benzaldéhyde en présence de *tert*-butylate de potassium⁹³ permet de créer le motif diol 1,3-*syn* avec une très bonne diastéréosélectivité. Deux dernières étapes de réduction et d'oxydation conduisent ensuite à l'aldéhyde **53** qui est obtenu en onze étapes avec un rendement global de 1,4% (Schéma 45).

⁹⁰ Grimaud, L.; de Mesmay, R.; Prunet, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 419-421.

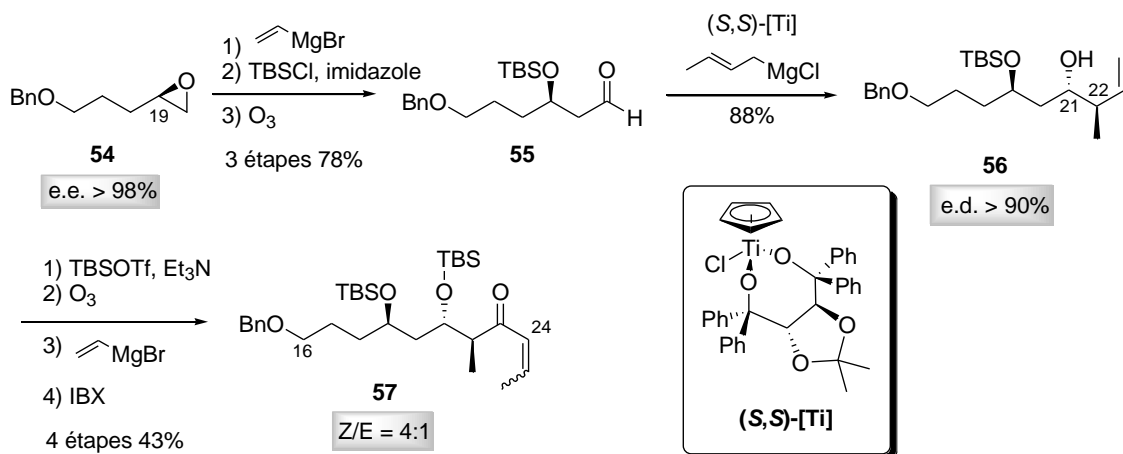
⁹¹ Jadhav, P. K.; Bhat, K. S.; Perumal, P. T.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 432-439.

⁹² Hoppe, D.; Zschage, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 69-71.

⁹³ Grimaud, L.; Rotulo, D.; Ros-Perez, R.; Guitry-Azam, L.; Prunet, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7477-7479.


 Schéma 45. Synthèse de la sous-unité C¹⁶-C²⁴

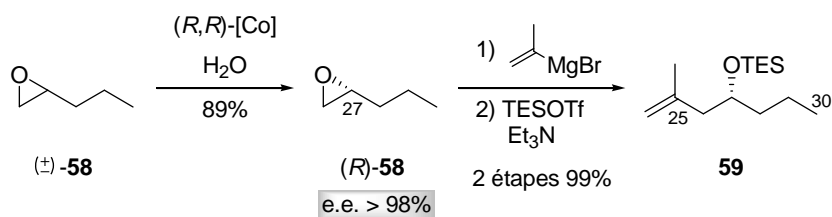
En 2011, l'équipe de J. Prunet a publié une synthèse du fragment C¹⁶-C³⁰ basée sur une réaction de métathèse croisée.⁹⁴ A partir de l'époxyde (*R*)-**54**, obtenu par dédoublement cinétique hydrolytique, l'addition régiosélective du bromure de vinylmagnésium suivie d'une protection et d'une ozonolyse conduit à l'aldéhyde **55**. Une réaction de crotylation diastéréosélective dans les conditions de R. O. Duthaler⁹⁵ permet le contrôle des deux centres stéréogènes en C²¹ et C²² avec une très bonne sélectivité (e.d. > 90%). Quatre étapes d'aménagement fonctionnel conduisent ensuite à l'énone **57** qui est obtenue avec un rendement global de 29% à partir de l'époxyde racémique (Schéma 46).


 Schéma 46. Nouvelle synthèse de la sous-unité C¹⁶-C²⁴

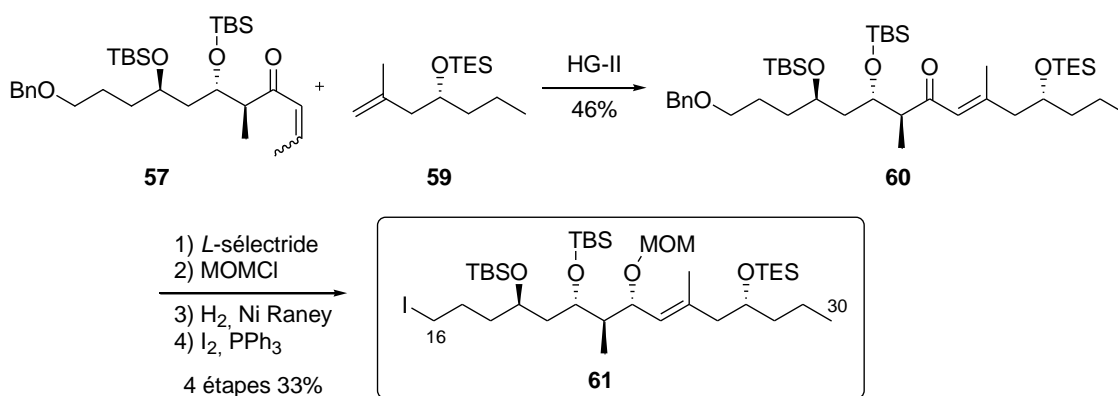
L'autre partenaire **59** de métathèse a été synthétisé en trois étapes à partir de l'époxyde racémique **58** et, encore une fois, le centre stéréogène en C²⁷ est contrôlé grâce à un HKR (Schéma 47).

⁹⁴ Braun, M.-G.; Vincent, A.; Boumediene, M.; Prunet, J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4921-4929.

⁹⁵ Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; This, G.; Rothe-Streit, P.; Schwarzenbach, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321-2336.

Schéma 47. Synthèse de la sous-unité C²⁵-C³⁰

Les deux composés **57** et **59** ont ensuite été couplés par une réaction de métathèse croisée à l'aide du catalyseur d'Hoveyda-Grubbs de seconde génération pour conduire à l'énone **60** correspondante. Celle-ci a été réduite diastéréosélectivement à l'aide de *L*-séléctride pour donner uniquement le diastéréoisomère souhaité. Après libération de l'alcool primaire, ce dernier est converti en l'iodure correspondant. Finalement le fragment C¹⁶-C³⁰ a été synthétisé en quatorze étapes avec un rendement global de 4% sur la séquence linéaire la plus longue (Schéma 48).

Schéma 48. Synthèse du fragment C¹⁶-C³⁰

Les deux fragments du dolabélide C ont donc été synthétisés par le groupe de J. Prunet. Les centres stéréogènes ont été contrôlés par des réactions d'aldolisation, de dédoublement cinétique hydrolytique d'époxyde ainsi que par une réaction d'addition intramoléculaire diastéréosélective d'anion d'un hémiacétal.

II.3. Synthèse totale du dolabélide D par J. L. Leighton

Après avoir publié la synthèse d'un fragment des dolabélides A et B en 2003,⁹⁶ J. L. Leighton a présenté en 2006 la première synthèse totale du dolabélide D.⁹⁷ D'un point de vue rétrosynthétique, la synthèse du dolabélide D a été envisagée par le couplage entre les deux fragments C¹-C¹⁴ et C¹⁵-C³⁰ via une estérification suivie d'une réaction de métathèse cyclisante (Schéma 49).

⁹⁶ Schmidt, D. R.; Park, P. K.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3535-3537.

⁹⁷ Park, P. K.; O'Malley, S. J.; Schmidt, D. R.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2796-2797.

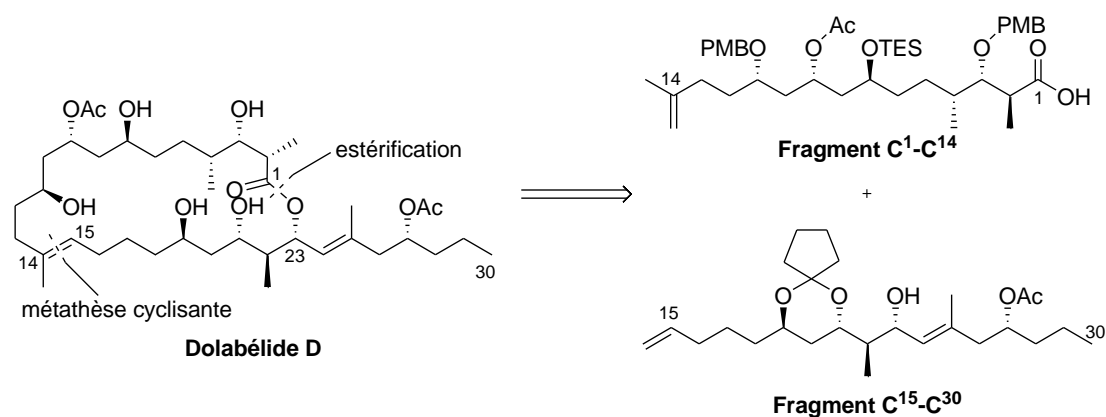
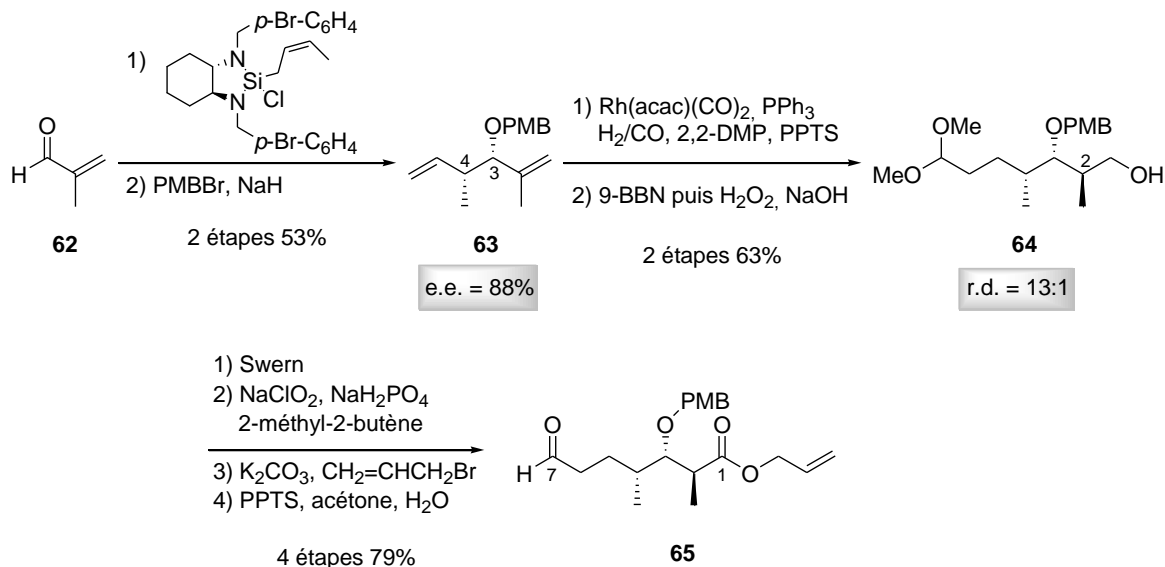


Schéma 49. Rétrosynthèse envisagée par J. L. Leighton

II.3.a. Synthèse du fragment C¹-C¹⁴

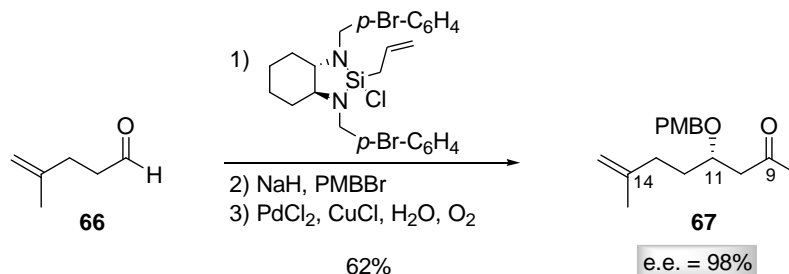
En ce qui concerne la synthèse du fragment C¹-C¹⁴, les étapes clés permettant l'introduction des centres stéréogènes sont basées sur des réactions de crotylsilylation et d'allylsilylation développées par J. L. Leighton.⁹⁸ La synthèse débute par l'addition d'un crotylsilane chiral sur l'aldéhyde **62** pour former le composé **63** avec un bon excès énantiomérique de 88%. Une réaction d'hydroformylation en présence de diméthoxypropane suivie d'une hydroboration de Still-Barrish⁹⁹ conduit au produit **64** avec une très bonne diastéréosélectivité (r.d. = 13:1). Enfin, l'alcool primaire **64** est oxydé en acide carboxylique qui est protégé avec un groupement allyle et l'acétal hydrolysé pour donner l'aldéhyde **65** (Schéma 50).


 Schéma 50. Synthèse de la sous-unité C¹-C⁷

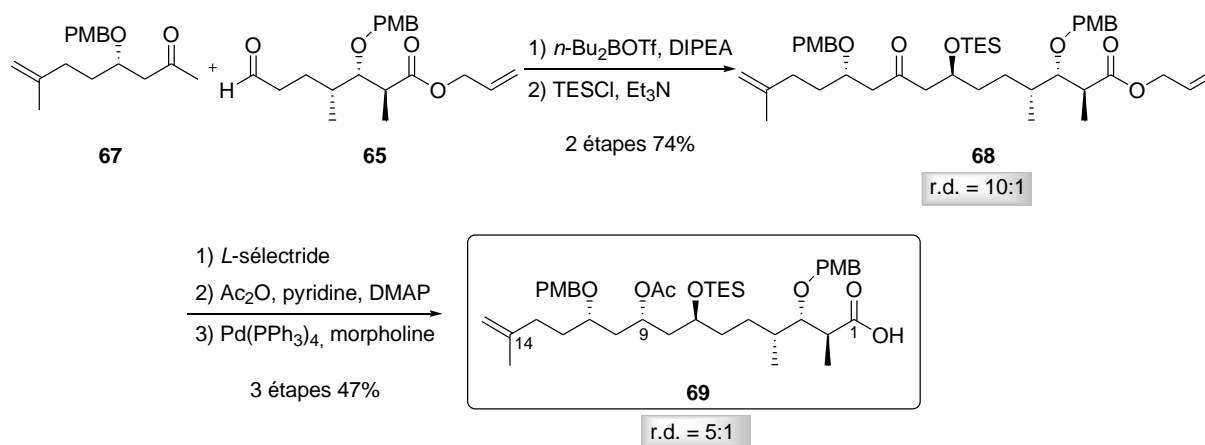
⁹⁸ a) Kubota, K.; Leighton, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 946-948. b) Hackman, B. M.; Lombardi, P. J.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4375-4377. c) Kim, H.; Ho, S.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6517-6520.

⁹⁹ Still, W. C.; Barrish, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2487-2489.

Concernant l'autre partie du fragment, une réaction d'allylsilylation sur l'aldéhyde **66** a permis le contrôle du centre stéréogène en C¹¹ avec un excellent excès énantiomérique de 98%. Une protection de l'alcool suivie d'une réaction de Wacker de l'alcène permet ensuite d'obtenir la cétone **67** (Schéma 51).

Schéma 51. Synthèse de la sous-unité C⁹-C¹⁴

Dans la suite de la synthèse, les deux sous-unités **65** et **67** ont été couplées par une réaction d'aldolisation conduisant au produit 1,5-*anti* avec un rapport diastéréomérique de 10 pour 1. Enfin, une réduction diastéréosélective de la cétone **68** à l'aide de *L*-sélectride permet le contrôle du centre stéréogène en C⁹ puis deux étapes d'acylation et de déprotection du groupement allyle conduisent au fragment C¹-C¹⁴ du dolabélide D. Celui-ci a été synthétisé en treize étapes et avec un rendement global de 9% sur la séquence linéaire la plus longue (Schéma 52).

Schéma 52. Synthèse du fragment C¹-C¹⁴

II.3.b. Synthèse du fragment C¹⁵-C³⁰

En 2003, J. L. Leighton a publié la synthèse du fragment C¹⁵-C³⁰ des dolabélides A et B⁹⁶ puis a repris cette synthèse en modifiant les groupements protecteurs pour la synthèse totale du dolabélide D. La voie utilisée repose sur une réaction tandem de silylformylation/allylsilylation¹⁰⁰ conduisant au motif 1,5-diol de configuration *syn* ou *anti* en

¹⁰⁰ a) O'Malley, S. J.; Leighton, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2915-2917. b) Zacuto, M. J.; O'Malley, S. J.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7890-7891.

fonction de la diastéréosélectivité de l'éther silylé formé intermédiairement.¹⁰¹ La synthèse débute par la réaction d'alcoolyse entre l'alcool **70** et le *tert*-butyl-*cis*-crotylsilane. En présence de chlorure de cuivre et d'une diphosphine chirale le silane **71** est obtenu avec un rapport diastéréomérique de 4 pour 1 puis est soumis à la réaction tandem de silylformylation/allylsilylation catalysée par un complexe de rhodium. Après piégeage avec du méthyllithium le diol **74** de configuration *syn* est obtenu avec transfert de la chiralité de l'éther silylé **71** sur le centre stéréogène en C²³. L'alcool le moins encombré en C²⁷ est protégé avec un groupement TES puis un réarrangement de type Brook en présence de butyllithium, de bromure de cuivre et d'iodométhane conduit au composé **75** (Schéma 53).

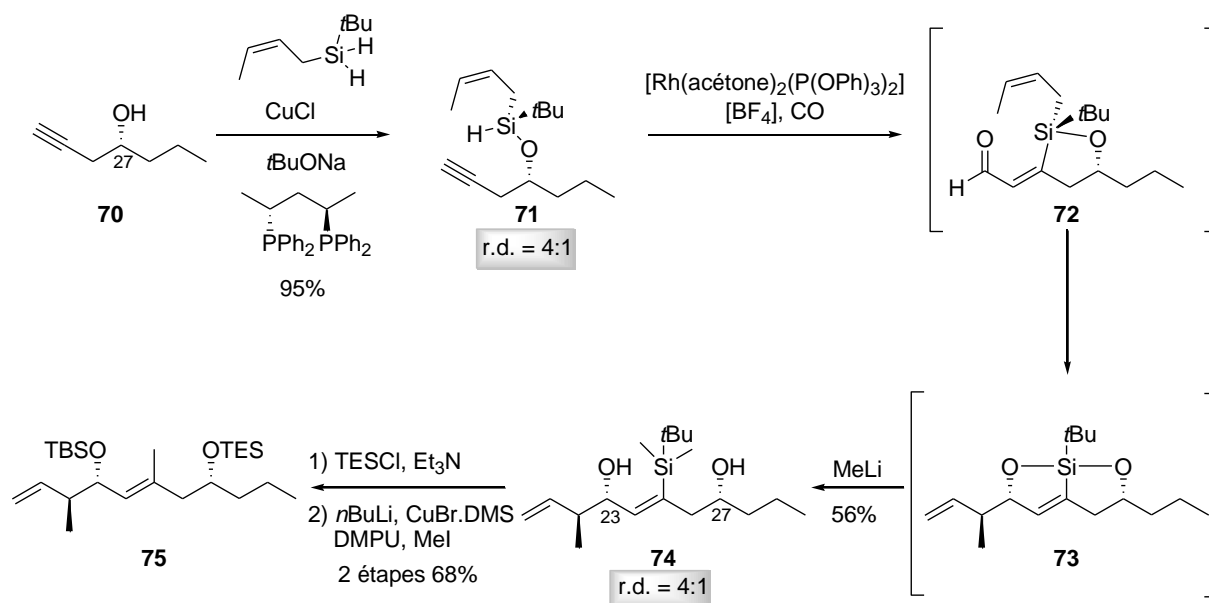
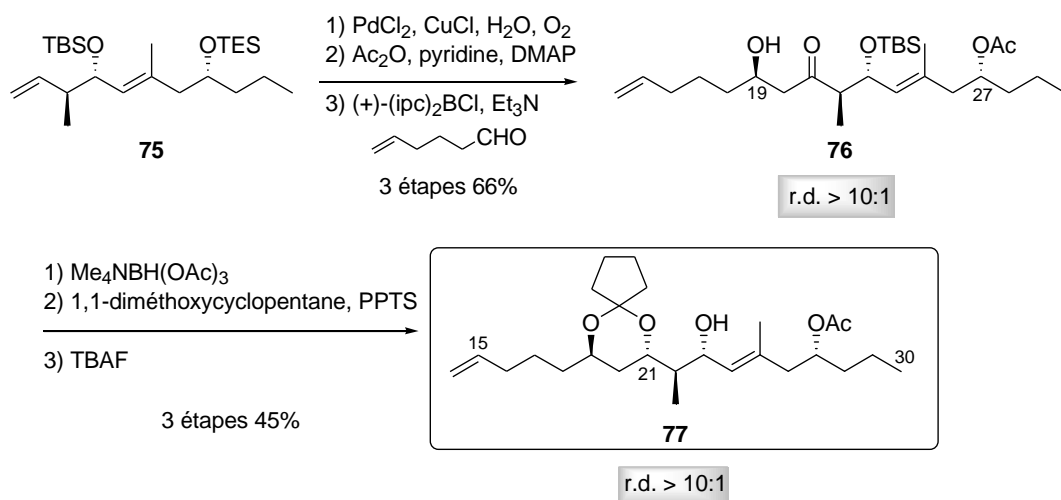


Schéma 53. Synthèse du composé **75**

L'élongation de la chaîne carbonée par une oxydation de Wacker, l'acétylation de l'alcool libéré en C²⁷ et une aldolisation diastéréosélective¹⁰² permettent ensuite d'obtenir le composé **76** avec un bon excès diastéréoisomérique supérieur à 82%. Enfin, la réduction de cette hydroxycétone selon la méthode d'Evans⁸⁵ en diol 1,3-*anti* puis sa protection sous forme d'acétonide et la déprotection de l'éther silylé conduisent au fragment C¹⁵-C³⁰ qui a été synthétisé en dix étapes avec un rendement global de 11% (Schéma 54).

¹⁰¹ Schmidt, D. R.; O'Malley, S. J.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1190-1191.

¹⁰² Paterson, I.; Goodman, J. M.; Lister, M. A.; Schumann, R. C.; McCure, C. K.; Norcross, R. D. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4663-4684.

Schéma 54. Synthèse du fragment C¹⁵-C³⁰

II.3.c. Synthèse du dolabélide D

Afin de finir la synthèse du dolabélide D, les deux fragments C¹-C¹⁴ et C¹⁵-C³⁰ ont été couplés par une estérification de Yamaguchi. Le motif acétal et les deux groupements PMB ont été déprotégés pour donner le composé **78**. Enfin, une réaction de métathèse cyclisante catalysée par le complexe de Grubbs de seconde génération conduit au dolabélide D avec une sélectivité *E/Z* de 1,3/1 au niveau de la double liaison formée (Schéma 55).

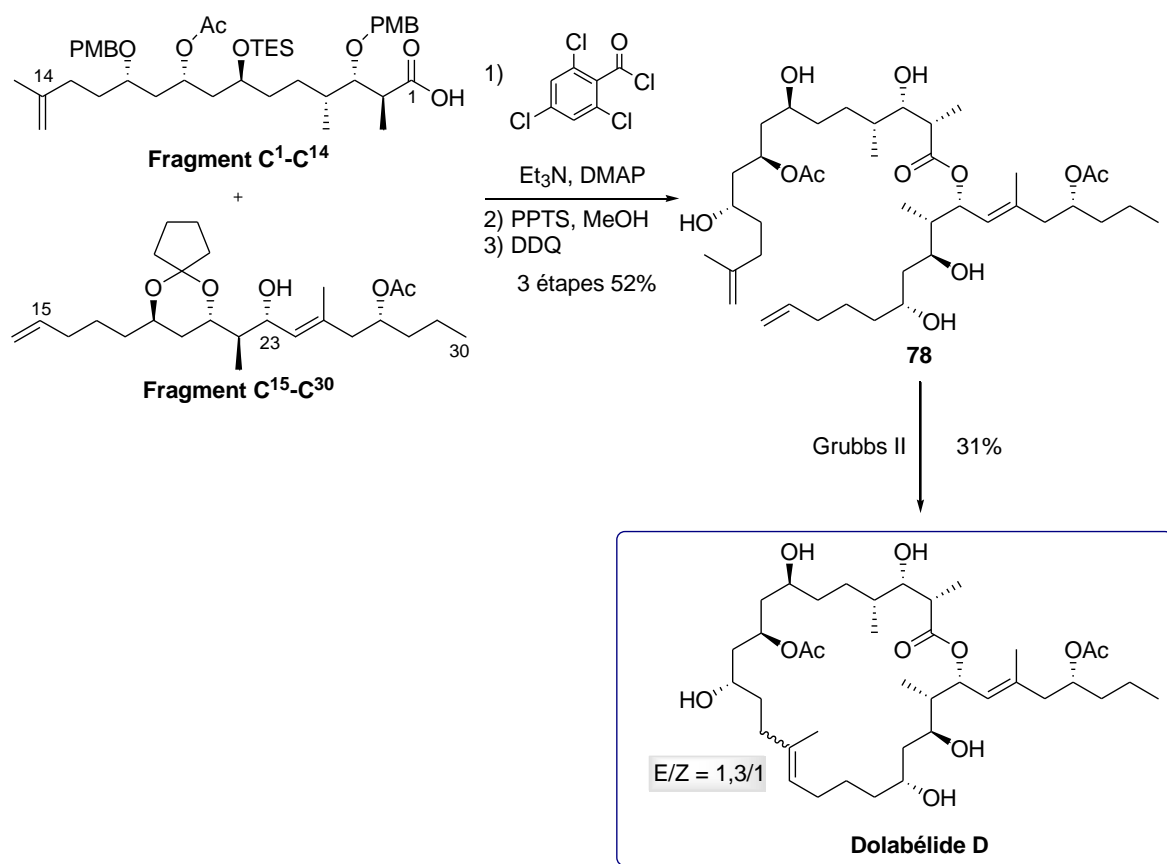


Schéma 55. Synthèse du dolabélide D

Le groupe de *J. L. Leighton* a achevé la synthèse du dolabélide D avec un rendement global de 1,5% pour la séquence linéaire la plus longue comportant dix-sept étapes et des excès énantio- et diastéréomériques compris entre 60% et 99%.

II.4. Synthèse totale du dolabélide C par P. R. Hanson

L'équipe de P. R. Hanson a envisagé une approche similaire à celle de J. L. Leighton pour la synthèse du dolabélide C, à savoir une réaction d'estérification suivie d'une métathèse cyclisante entre les deux fragments C¹-C¹⁴ et C¹⁵-C³⁰ (Schéma 56).

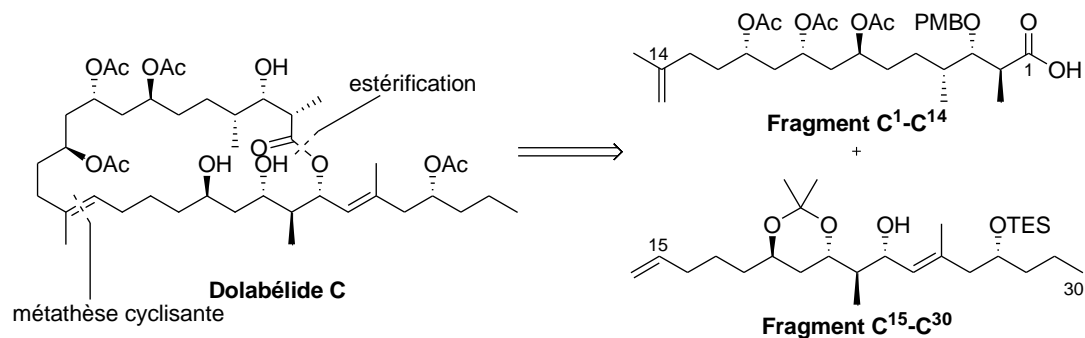


Schéma 56. Rétrosynthèse envisagée par P. R. Hanson

Dans sa synthèse, P. R. Hanson a envisagé le contrôle des centres stéréogènes hydroxyyles grâce à des phosphates chiraux synthétisés à partir de diols-1,3 chiraux (Schéma 57).¹⁰³

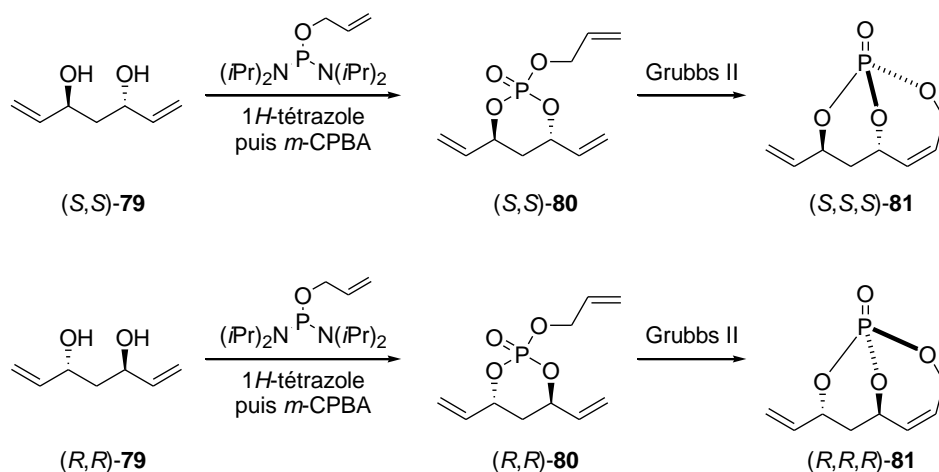
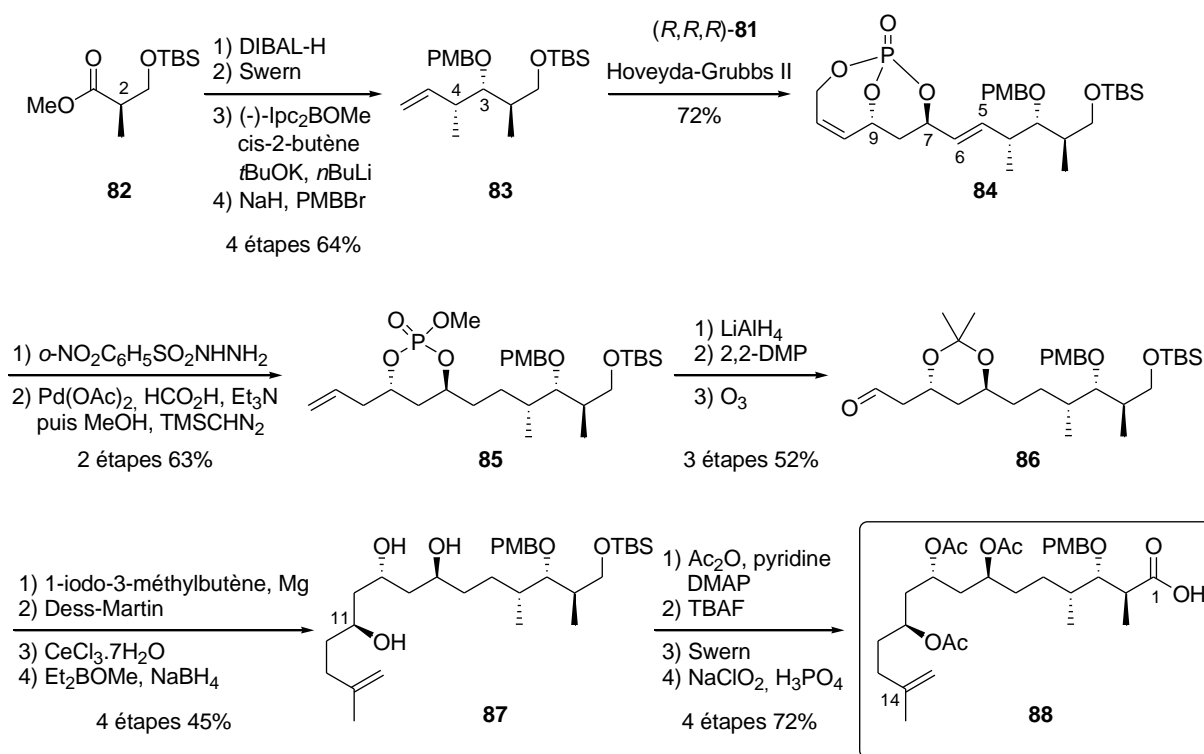


Schéma 57. Synthèse des phosphates chiraux (S,S,S)-81 et (R,R,R)-81

¹⁰³ a) Whitehead, A.; McReynolds, M. D.; Moore, J. D.; Hanson P. R. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3375-3378. b) Waetzig, J. D.; Hanson P. R. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1673-1676.

II.4.a. Synthèse du fragment C¹-C¹⁴

En 2008, P. R. Hanson a décrit la synthèse du fragment C¹-C¹⁴ des dolabélides.¹⁰⁴ L'ester méthylique **82**, dérivé de l'ester de Roche, est tout d'abord réduit en aldéhyde puis une réaction de crotylboration permet le contrôle des deux centres stéréogènes en C³ et C⁴. Ensuite, l'alcène **83** a été couplé avec le phosphate (*R,R,R*)-**81** via une réaction de métathèse croisée pour donner le composé **84**. La double liaison C⁵-C⁶ est alors réduite sélectivement à l'aide d'*o*-nitrobenzènesulfonylhydrazine et l'oléfine cyclique subit une transposition oléfinique en oléfine terminale à l'aide de palladium pour conduire au produit **85**. Le phosphate est alors réduit en diol qui est ensuite protégé sous forme d'acétonide et une réaction d'ozonolyse permet d'obtenir l'aldéhyde **86**. Afin d'introduire la chaîne latérale, le réactif de Grignard issu du 1-iodo-3-méthylbutène est additionné sur l'aldéhyde **86** mais sans aucune sélectivité. L'alcool formé en C¹¹ est donc oxydé puis, après déprotection de l'acétal, la β-hydroxycétone est réduite diastéréosélectivement dans les conditions de Prasad pour contrôler le centre stéréogène en C¹¹.¹⁰⁵ Enfin, les trois alcools libres sont acétylés, l'alcool primaire est déprotégé et oxydé en acide carboxylique correspondant. Le fragment C¹-C¹⁴ a donc été synthétisé en dix-huit étapes et avec un rendement global de 5% (Schéma 58).

Schéma 58. Synthèse du fragment C¹-C¹⁴¹⁰⁴ Waetzig, J. D.; Hanson P. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 109-112.¹⁰⁵ Chen, K.-M.; Hardtmann, G. E.; Prasad, K.; Repic, O.; Chapiro, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 155-158.

II.4.b. Synthèse du fragment C¹⁵-C³⁰

La même année, le groupe de P. R. Hanson a également décrit la synthèse du fragment C¹⁵-C³⁰.¹⁰⁶ Deux stratégies relativement proches ont été utilisées et nous présenterons ici uniquement celle qui a conduit à la synthèse totale du dolabélide C.¹⁰⁷ La sous-unité C²⁴-C³⁰ a d'abord été synthétisée en deux étapes à partir de l'hydroxyalcyne chiral **89** *via* une étape de carboalumination catalysée par le complexe Cp₂ZrCl₂ qui permet d'introduire le motif iodure vinylique (Schéma 59).

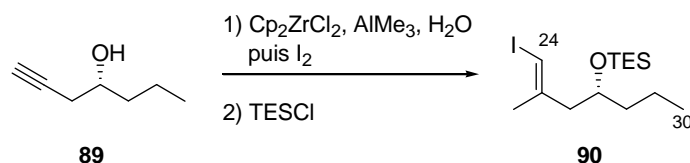


Schéma 59. Synthèse de la sous-unité C²⁴-C³⁰

Puis, le fragment C¹⁵-C²³ **14** a été préparé à partir du phosphate chiral **3** par une réaction de métathèse croisée, suivie de la réduction de la double liaison exocyclique à l'aide d'*o*-nitrobenzènesulfonylhydrazine, ce qui permet d'introduire la chaîne latérale en C¹⁷. Une addition du cuprate de méthyle en C²² suivie de la réduction du phosphate permet d'obtenir le diol **13** qui est ensuite converti en aldéhyde **14**. Sur ce dernier est additionné l'iodure vinylique **12** pour conduire à l'alcool correspondant sous forme d'un mélange 1:1 des deux diastéréoisomères. Après oxydation en cétone et réduction à l'aide de tétrahydruroborate de sodium, l'alcool **15** est obtenu avec un meilleur rapport diastéréomérique (2,7:1). Le fragment C¹⁵-C³⁰ a donc été synthétisé en quatorze étapes avec un rendement global de 19% (Schéma 60).

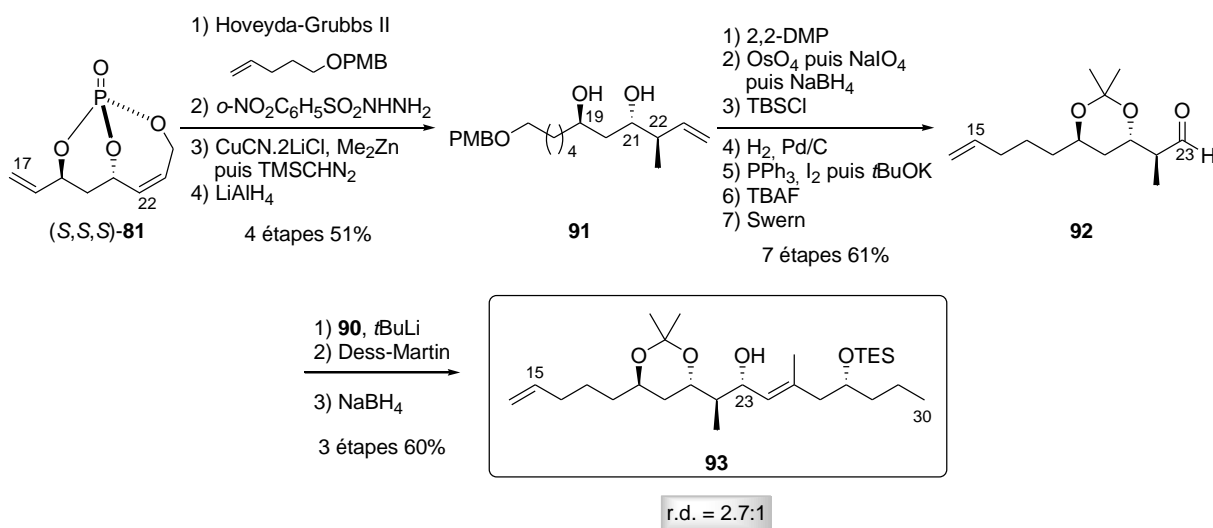


Schéma 60. Synthèse du fragment C¹⁵-C³⁰

¹⁰⁶ Whitehead, A.; Waetzig, J. D.; Thomas, C. D.; Hanson, P. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1421-1424.

¹⁰⁷ Hanson, P. R.; Chegondi, R.; Nguyen, J.; Thomas, C. D.; Waetzig, J. D.; Whitehead, A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4358-4370.

II.4.c. Synthèse du dolabélide C

La synthèse du dolabélide C a été achevée selon la même voie que celle décrite par J. L. Leighton. Tout d'abord, les deux fragments C¹-C¹⁴ et C¹⁵-C³⁰ ont été assemblés à l'aide d'une estérification dans les conditions de Yamaguchi. Puis le groupement TES en C²⁷ est remplacé par un groupement acétate. Enfin l'acétonide et le groupement PMB ont été déprotégés et une réaction de métathèse cyclisante permet d'obtenir le dolabélide C avec un rapport *E/Z* de 1:1 au niveau de la double liaison formée (Schéma 61).

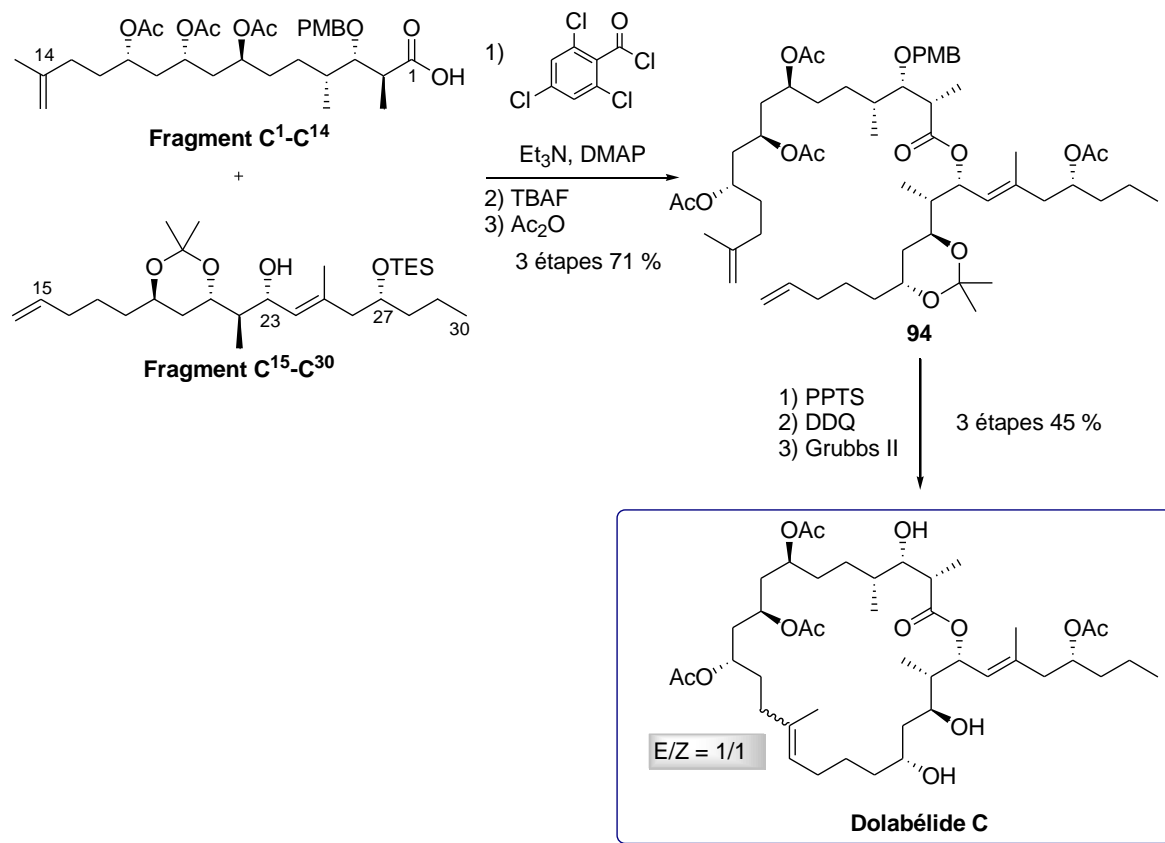


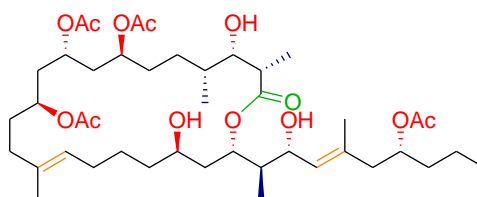
Schéma 61. Synthèse du dolabélide C

P. R. Hanson a réalisé la synthèse du dolabélide C avec un rendement global de 1,6% pour la séquence linéaire la plus longue comportant vingt-quatre étapes. Cette synthèse est donc légèrement plus longue que celle présentée par J. L. Leighton mais conduit à de meilleures sélectivités.

III. Approche synthétique du dolabélide A

Pour notre part, nous avons choisi de nous intéresser à la synthèse du dolabélide A dont aucune synthèse totale n'a encore été décrite. Comme nous l'avons vu précédemment, et à la différence des dolabélides C et D, le dolabélide A est un macrocycle à 22 chaînons comportant de la même façon onze centres stéréogènes dont huit possèdent des fonctions

oxygénées et trois portent des groupements méthyles. Par ailleurs, le dolabélide A possède deux doubles liaisons carbone-carbone trisubstituées de stéréochimie (*E*) et une fonction lactone (Schéma 62).



Dolabélide A

Schéma 62. Structure du dolabélide A

Pour la synthèse du dolabélide A, nous avons choisi d'utiliser la réaction d'hydrogénation asymétrique de cétones fonctionnalisées catalysée par des complexes chiraux de ruthénium développée au laboratoire afin d'introduire les groupements hydroxyles de manière hautement stéréocontrôlée. En effet, nous avons vu dans le chapitre précédent que cette réaction constitue une méthode de choix pour la création stéréocontrôlée de centres stéréogènes oxygénés.

III.1. Rétrosynthèse du dolabélide A

Dans notre approche rétrosynthétique, le dolabélide A est découpé au niveau de la fonction lactone et de la liaison C¹⁴-C¹⁵ en deux fragments C¹-C¹⁴ et C¹⁵-C³⁰. A l'instar de la synthèse de J. L. Leighton, les deux fragments pourraient être assemblés par une réaction d'estérification entre la fonction alcool portée par le carbone C²¹ et l'acide carboxylique du fragment C¹-C¹⁴ et par une réaction de métathèse cyclisante entre les deux oléfines portées par les carbones C¹⁴ et C¹⁵ (Schéma 63).

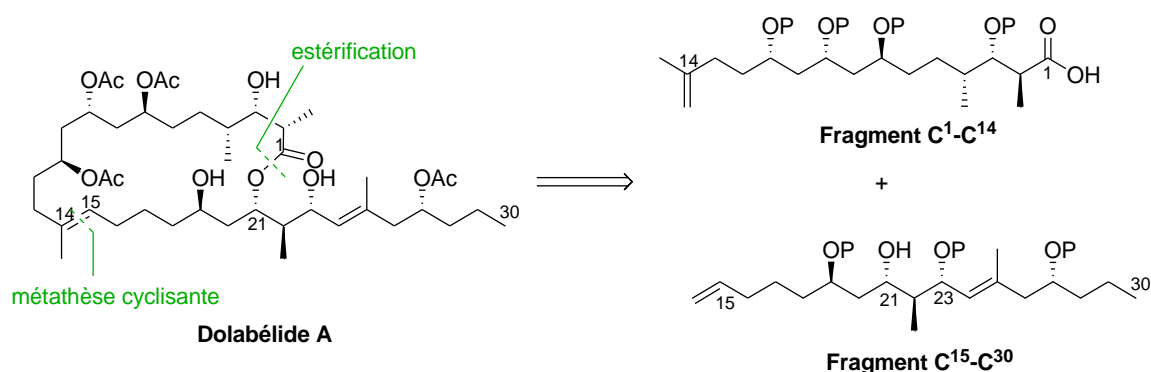


Schéma 63. Schéma rétrosynthétique du dolabélide A

III.2. Première voie de synthèse

Pour réaliser la synthèse du dolabélide A, il a fallu choisir les groupements protecteurs adéquats pour les fonctions hydroxyles dans le but de différencier les alcools libres des

fonctions OAc présents sur la molécule naturelle. Pour cela, nous avons choisi de protéger les hydroxyles portés par les carbones C⁷, C⁹, C¹¹ et C²⁷ par des groupements MOM ou acétal qui pourront être sélectivement déprotégés en milieu acide. Les hydroxyles portés par les carbones C³, C¹⁹ et C²³ pourraient être protégés par des groupements PMB ou TIPS, plus résistants en milieu acide (Schéma 64).

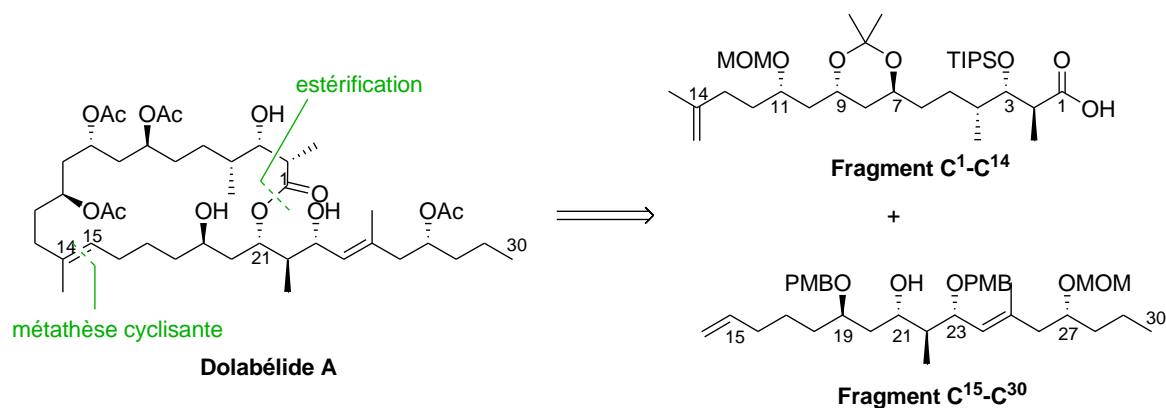


Schéma 64. Première rétrosynthèse envisagée

Nous allons détailler dans la suite la synthèse des deux fragments du dolabélide A, qui a déjà fait l'objet d'une étude au laboratoire.¹⁰⁸

III.2.a. Synthèse du fragment C¹-C¹⁴

- Schéma rétrosynthétique du fragment C¹-C¹⁴ :

D'un point de vue rétrosynthétique, le fragment nord C¹-C¹⁴ pourrait être synthétisé à partir de l'intermédiaire **95** qui serait obtenu quant à lui *via* une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons entre le β -cétophosphonate **96** et l'aldéhyde **97** suivie de la réduction de la double liaison formée. Enfin le β -cétophosphonate **96** proviendrait du β -cétoester **98** dont l'hydrogénation asymétrique permettrait le contrôle du centre en C¹¹ alors que l'aldéhyde **97** serait obtenu à partir de l'ester de Roche de configuration (*R*) commercialement disponible (Schéma 65).

¹⁰⁸ a) Le Roux, R.; Desroy, N.; Phansavath, P.; Genêt, J.-P. *Synlett* **2005**, 429-432. b) Roche, C.; Desroy, N.; Haddad, M.; Phansavath, P.; Genêt, J.-P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3911-3914.

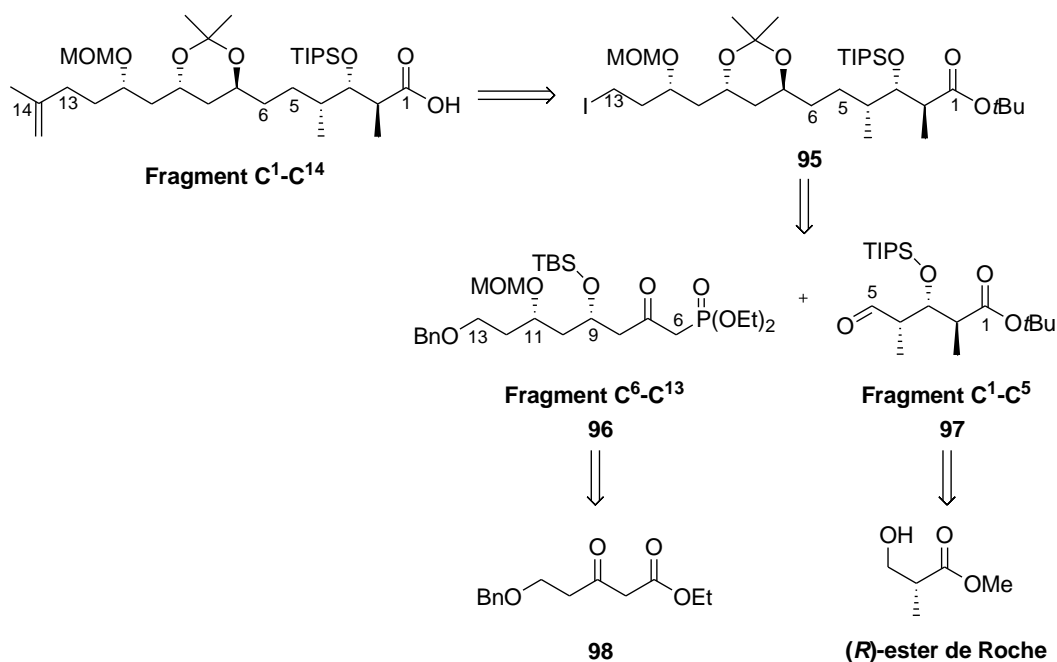


Schéma 65. Schéma rétrosynthétique du fragment C¹-C¹⁴

- Précédents travaux réalisés au laboratoire sur la synthèse du fragment C¹-C¹⁴ :

La préparation du fragment C¹-C¹³ a déjà été réalisée précédemment au laboratoire.^{108a} Ainsi, la synthèse du fragment C¹-C⁵ est effectuée en sept étapes à partir de l'ester de Roche de configuration (R) avec un rendement global de 31% (Schéma 66). Une réaction d'hydrogénation asymétrique du β-cétoester **99** permet de contrôler le centre stéréogène oxygéné en C³ avec un très bon excès diastéréomérique (e.d. > 95%). Le groupement méthyle est, quant à lui, introduit diastéroselectivement en C² en utilisant la méthode de Fräter-Seebach¹⁰⁹.

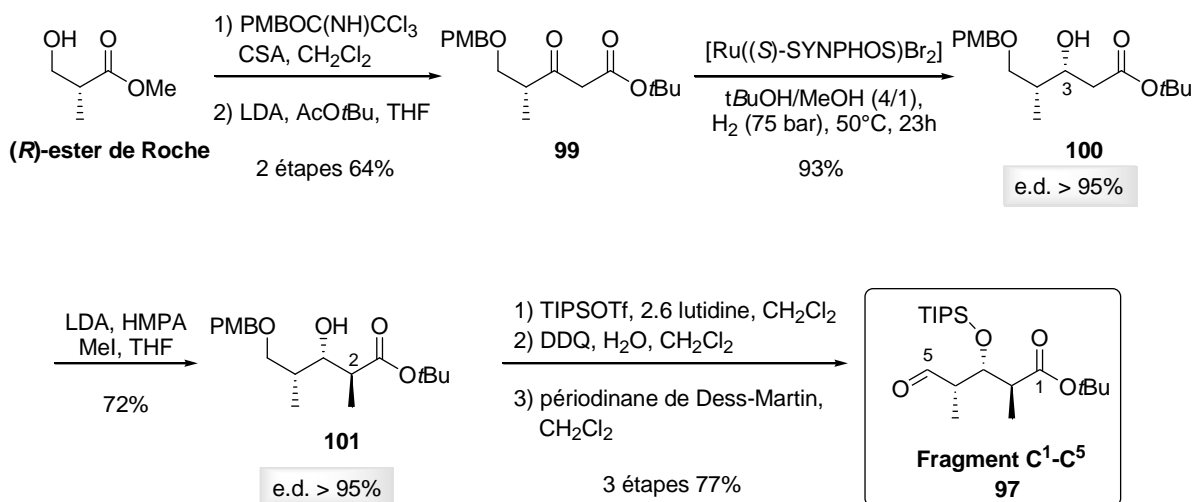
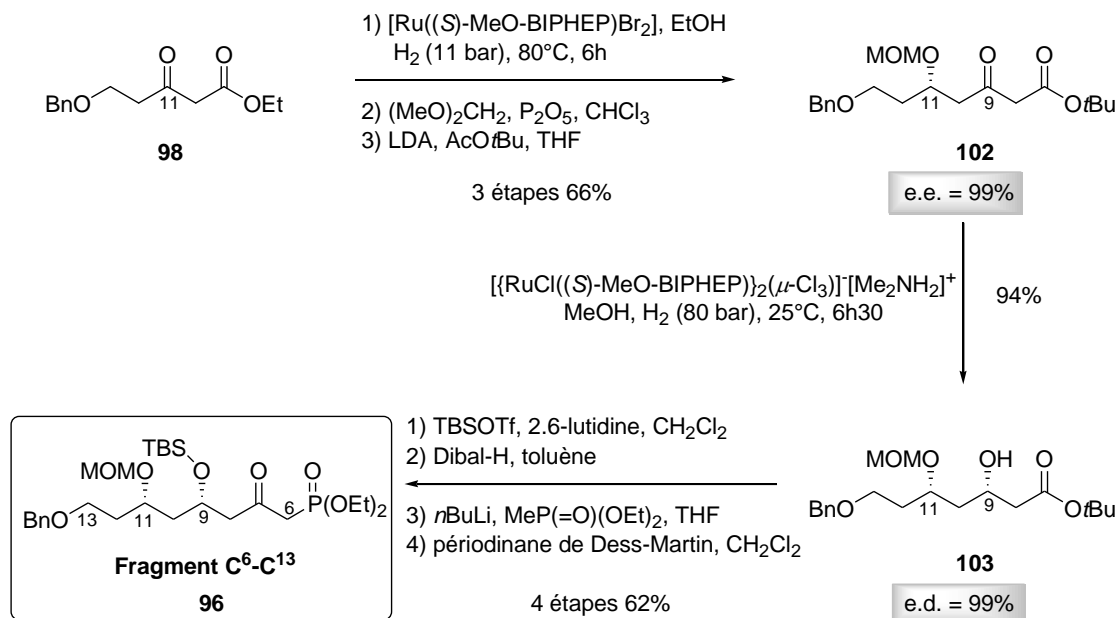


Schéma 66. Synthèse du fragment C¹-C⁵ précédemment réalisée

¹⁰⁹ a) Fräter, G. *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2825-2828. b) Seebach, D.; Wasmuth, D. *Helv. Chim. Acta* **1980**, 63, 197-200.

Par ailleurs, le fragment C⁶-C¹³ a été synthétisé en huit étapes avec un rendement global de 38% (Schéma 67). Deux étapes d'hydrogénation asymétrique de β-cétoester permettent de contrôler les centres stéréogènes hydroxyles en C⁹ et C¹¹ avec de très bons excès énantio- et diastéréomérique.

Schéma 67. Synthèse du fragment C⁶-C¹³ précédemment réalisée

Les fragments C¹-C⁵ et C⁶-C¹³ ont été couplés par une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons pour créer la double liaison C⁵-C⁶. Le dernier centre stéréogène en C⁷ est ensuite contrôlé grâce à une réaction d'hydrogénation asymétrique de l'hydroxycétone **104** catalysée par le complexe [(RuCl((S)-SYNPHOS))₂(μ-Cl)₃]⁻[Me₂NH₂]⁺. L'intermédiaire **95** a été obtenu en six étapes avec un rendement de 20% à partir du couplage (Schéma 68).

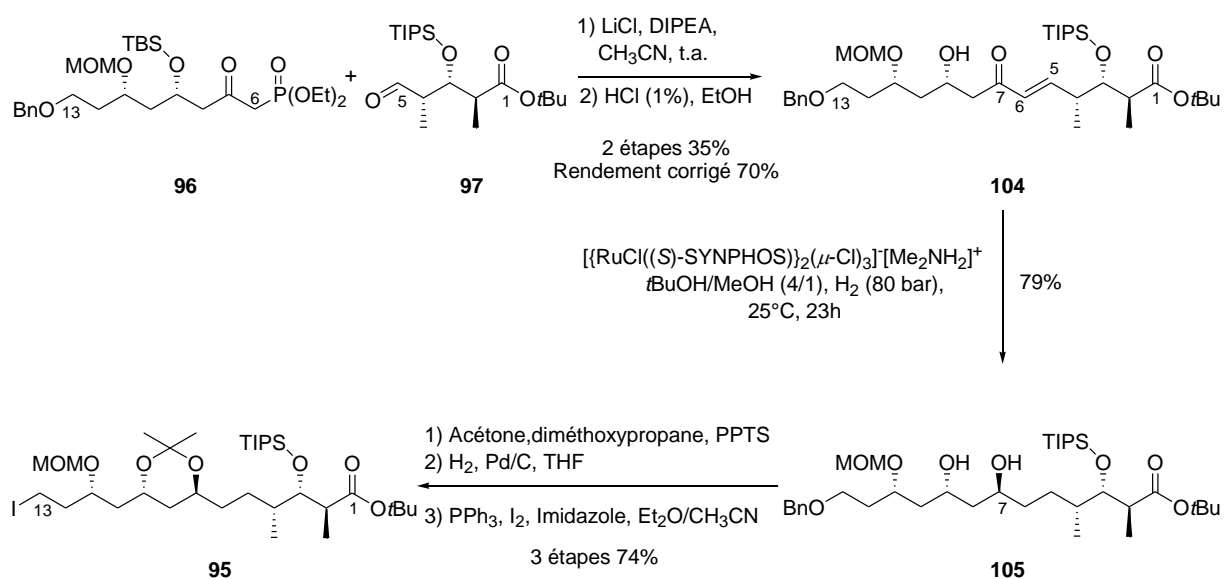


Schéma 68. Synthèse de l'intermédiaire 95 précédemment réalisée

• Fin de la synthèse du fragment C¹-C¹⁴ : résultats personnels

Concernant le fragment C¹-C¹⁴, mon travail a consisté à introduire le motif propylène en position C¹³ et à convertir l'ester *tert*-butylique en acide carboxylique en vue de la réaction d'estérification avec le fragment C¹⁵-C³⁰. Dans un premier temps, le bromure d'isopropénylmagnésium a été additionné sur le dérivé iodé **95** en présence d'iodure de cuivre pour conduire au composé **106** avec un rendement de 78% (Schéma 69).

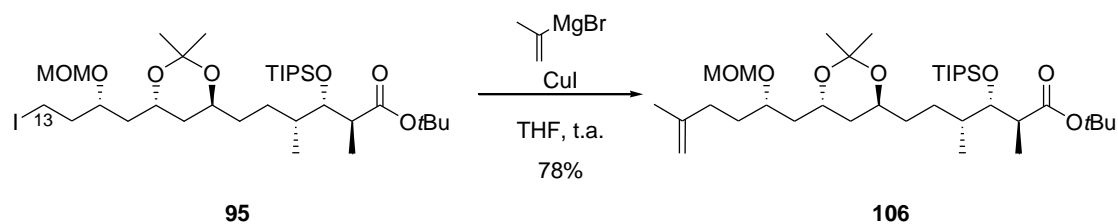


Schéma 69. Synthèse du composé **106**

Afin d'obtenir directement l'acide carboxylique à partir de l'ester *tert*-butylique **106**, plusieurs essais de saponification (KOH, MeOH/H₂O, 40 °C ou LiOH, H₂O/THF/MeOH, t.a.) ont été réalisés mais n'ont conduit à aucune conversion. Nous avons donc choisi de procéder en trois étapes *via* une séquence réduction/oxydation. Ainsi, l'ester *tert*-butylique est d'abord réduit jusqu'à l'alcool à l'aide de Dibal-H. L'alcool primaire **107** est obtenu avec un rendement de 78% (Schéma 70).

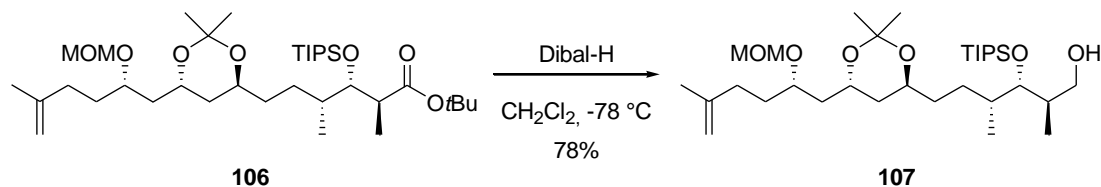
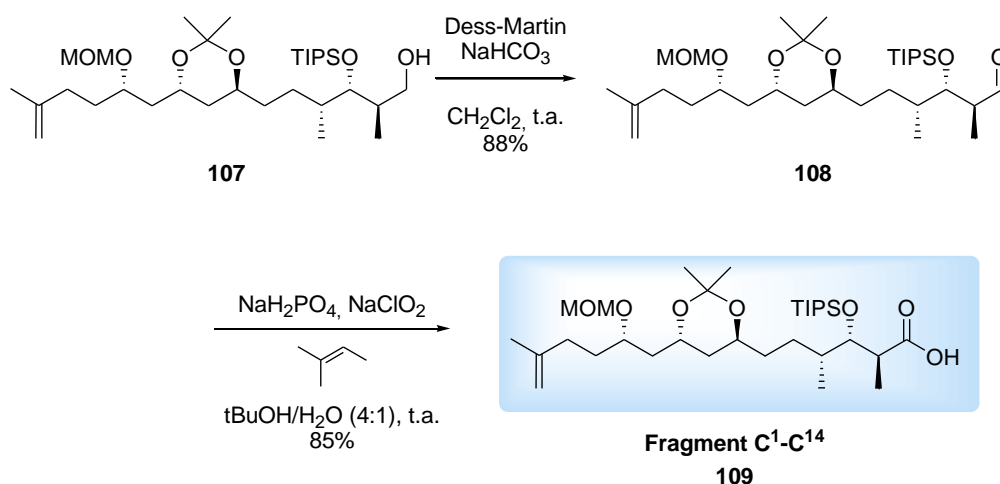


Schéma 70. Réduction de l'ester *tert*-butylique

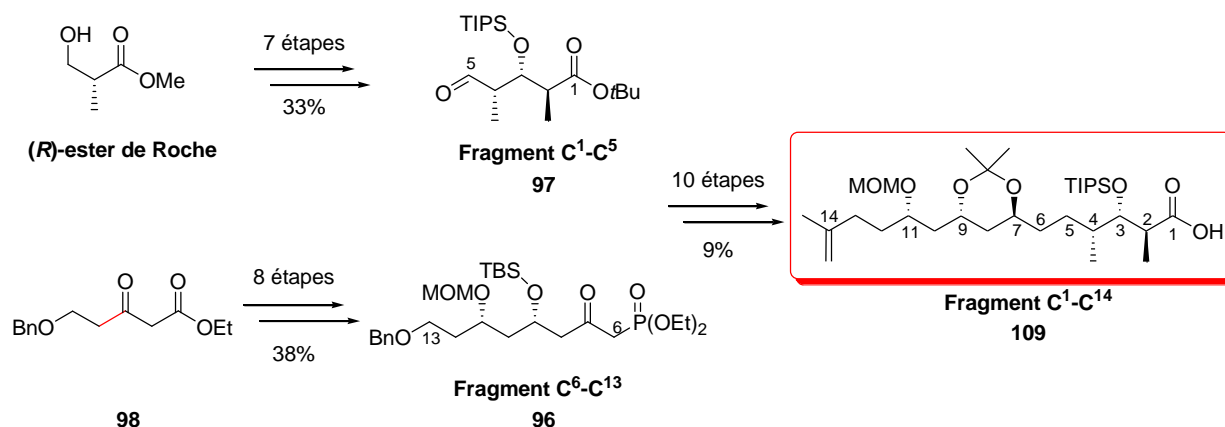
Ensuite, l'alcool **107** est oxydé en aldéhyde **108** à l'aide du réactif de Dess-Martin¹¹⁰ puis l'aldéhyde est converti en acide carboxylique à l'aide de chlorite de sodium et de dihydrogénophosphate de sodium.¹¹¹ Le fragment C¹-C¹⁴ est ainsi obtenu avec un rendement de 75% sur ces deux étapes (Schéma 71).

¹¹⁰ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.

¹¹¹ Lindgren, B. O.; Nilsson, T. *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888-890.

Schéma 71. Synthèse du fragment C¹-C¹⁴

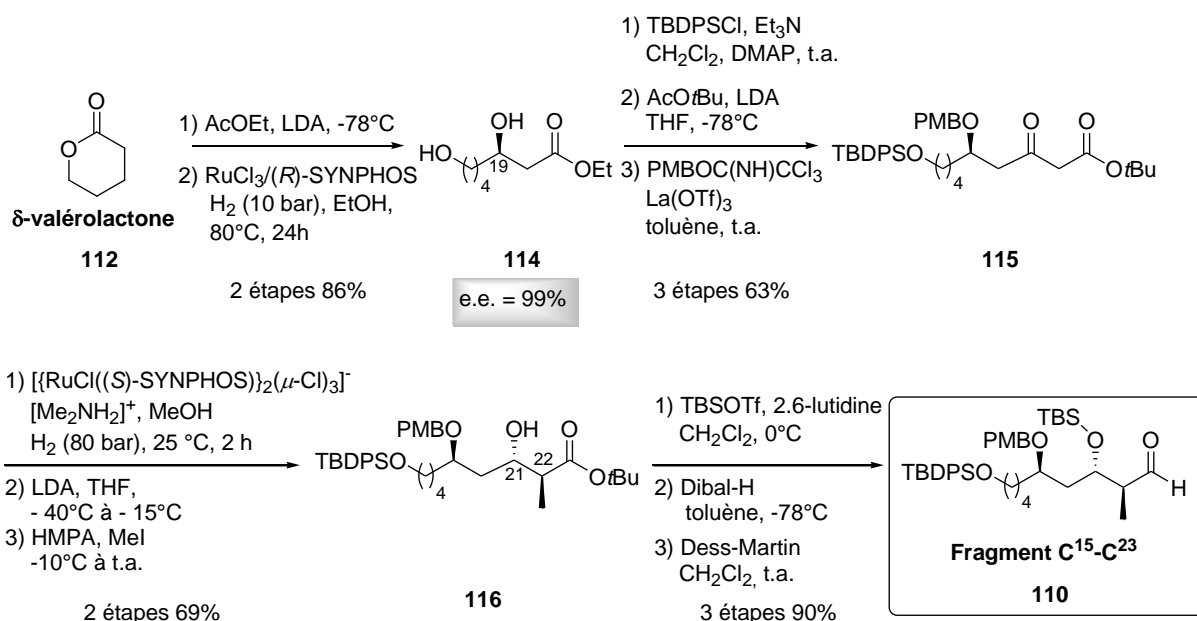
Nous avons donc complété la préparation du fragment C¹-C¹⁴ qui a été synthétisé en dix-huit étapes avec un rendement global de 4% pour la séquence linéaire la plus longue (Schéma 72). Les centres stéréogènes hydroxyles en C³, C⁷, C⁹ et C¹¹ ont été contrôlés avec d'excellentes énantio- et diastéréosélectivités par hydrogénation asymétrique, tandis que les centres stéréogènes en C² et C⁴ résultent respectivement de l'ester de Roche et d'une méthylation diastéréosélective.

Schéma 72. Résumé de la synthèse du fragment C¹-C¹⁴

III.2.b. Synthèse du fragment C¹⁵-C³⁰

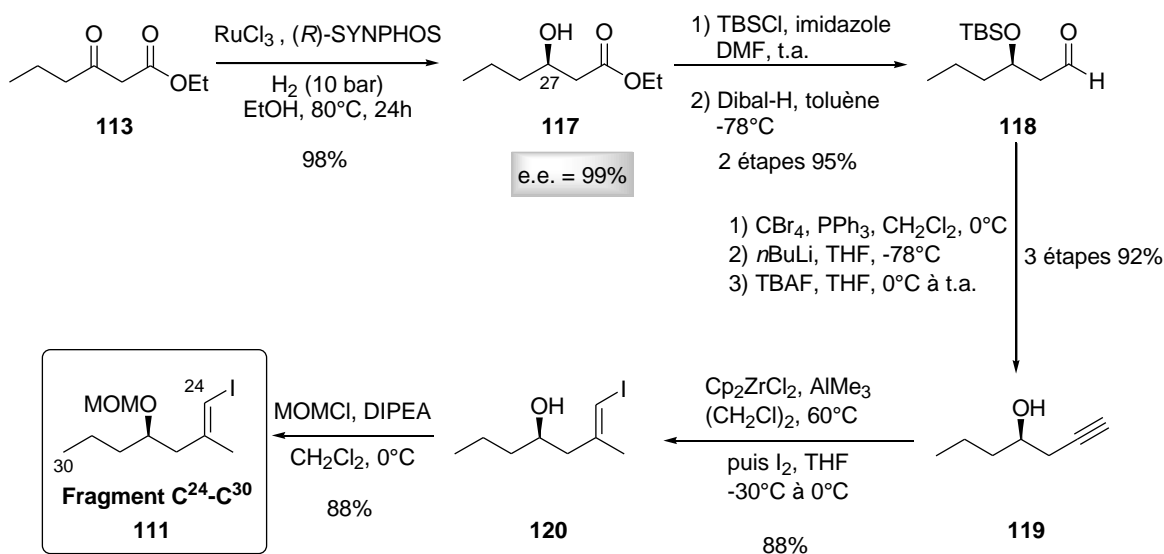
- Schéma rétrosynthétique du fragment C¹⁵-C³⁰ :

En ce qui concerne le fragment C¹⁵-C³⁰, il pourrait être obtenu par l'addition de l'iodure vinylique **111** sur l'aldéhyde **110**. Ce dernier proviendrait de l'homologation de la δ-valérolactone **112** suivie de deux étapes d'hydrogénation asymétrique pour la création des centres stéréogènes en C¹⁹ et C²¹. L'iodure vinylique **111** serait synthétisé à partir du β-



- Précédents travaux réalisés au laboratoire : synthèse du fragment C²⁴-C³⁰ :

La synthèse du fragment C²⁴-C³⁰ débute par l'hydrogénation asymétrique du β-cétoester **113** à l'aide du système trichlorure de ruthénium/(*R*)-SYNPHOS qui conduit au β-hydroxyester **117** avec un excès énantiomérique de 99%. L'alcool secondaire est ensuite protégé avec un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle puis l'ester éthylique est réduit en aldéhyde **118**. Une réaction de Corey-Fuchs suivie de la déprotection du groupement TBS permet d'obtenir l'alcyne **119**. Enfin, une réaction de carboalumination catalysée par le complexe Cp₂ZrCl₂ suivie d'une protection par un groupement MOM conduit à l'iodure vinylique **111**. Le fragment C²⁴-C³⁰ a été synthétisé en huit étapes avec un rendement global de 66% (Schéma 75).



• Synthèse du fragment C¹⁵-C³⁰ :

Dans la suite de la synthèse, l'iodure vinylique **111** est converti en vinyllithien à l'aide de *tert*-butyllithium puis additionné sur l'aldéhyde **110** pour conduire à un mélange des deux diastéréoisomères **121**. L'alcool allylique est ensuite oxydé puis la cétone correspondante est réduite diastéroselectivement par du *L*-sélectride.¹¹³ La protection de l'alcool permet d'obtenir le composé **122**. Enfin, le groupement TBDPS est sélectivement déprotégé, l'alcool primaire oxydé en aldéhyde et converti en alcène par une réaction de Wittig. Le composé **123** est ainsi obtenu en sept étapes à partir du couplage avec un rendement global de 26% (Schéma 76).

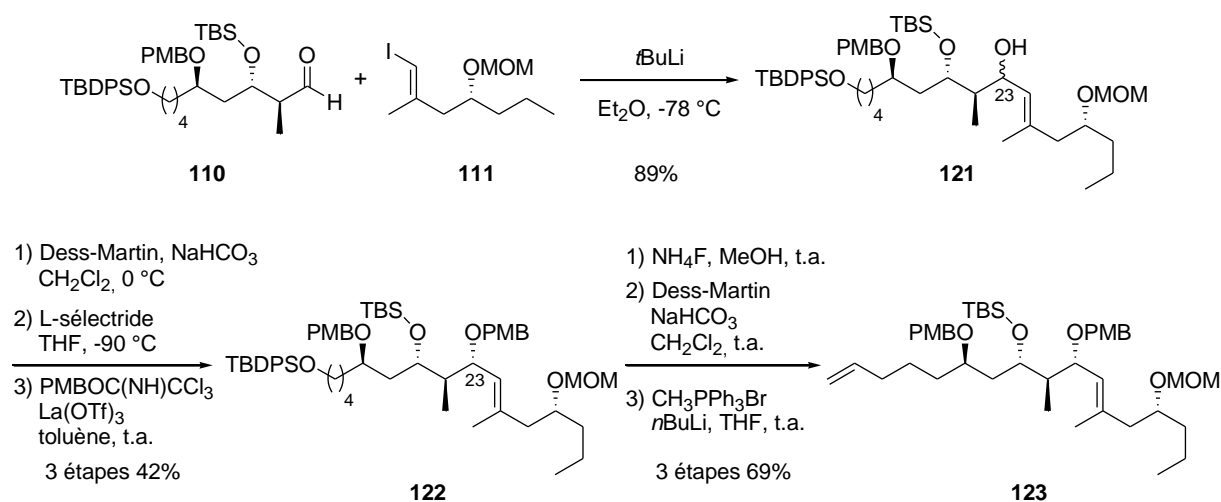


Schéma 76. Synthèse du composé **123** précédemment réalisée

Concernant le fragment C¹⁵-C³⁰, mon travail a consisté à reproduire, avec l'aide de Charlène Ferard, la synthèse précédemment établie et à effectuer une dernière étape de déprotection du groupement *tert*-butyldiméthylsilyle afin d'obtenir la fonction alcool requise pour le couplage avec le fragment C¹-C¹⁴. Ainsi, en présence de fluorure d'hydrogène, le composé **123** conduit au fragment C¹⁵-C³⁰ visé avec un rendement de 90% (Schéma 77).

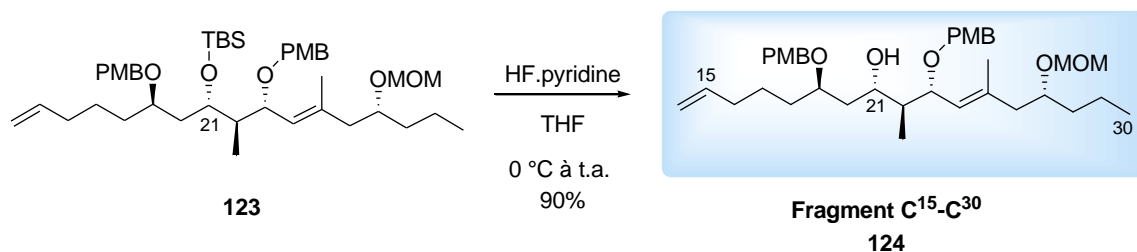
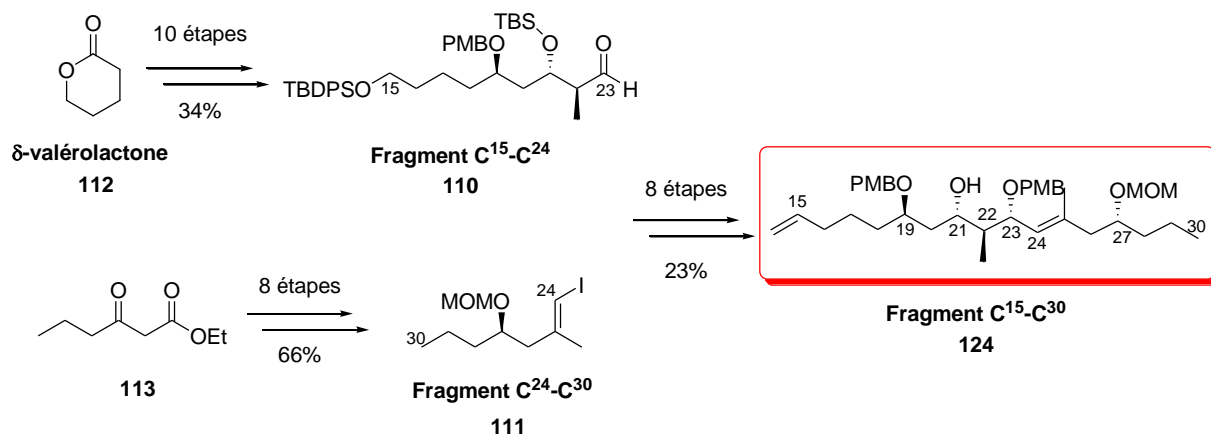


Schéma 77. Synthèse du fragment C¹⁵-C³⁰

En résumé, le fragment C¹⁵-C³⁰ a été synthétisé en dix-huit étapes avec un rendement global de 8% pour la séquence linéaire la plus longue (Schéma 78). Les centres stéréogènes

¹¹³ Brown, H. C.; Krishnamurthy, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7159-7161.

hydroxyyles portés en C¹⁹, C²¹ et C²⁷ ont été contrôlés par hydrogénation asymétrique tandis que celui en C²³ a été contrôlé par une réduction diastéréosélective à l'aide de L-sélectride. Enfin, le centre stéréogène en C²² a été contrôlé par méthylation diastéréosélective de Fráter-Seebach.

Schéma 78. Résumé de la synthèse du fragment C¹⁵-C³⁰

III.2.c. Couplage des deux fragments et déprotection : résultats personnels

Disposant des deux fragments C¹-C¹⁴ et C¹⁵-C³⁰ du dolabélide A, nous les avons engagés dans une réaction d'estérification dans les conditions de Yamaguchi.¹¹⁴ Ainsi, en présence de chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyle, de triéthylamine et de diméthylaminopyridine, l'ester **125** est obtenu avec un rendement de 52% (Schéma 79).

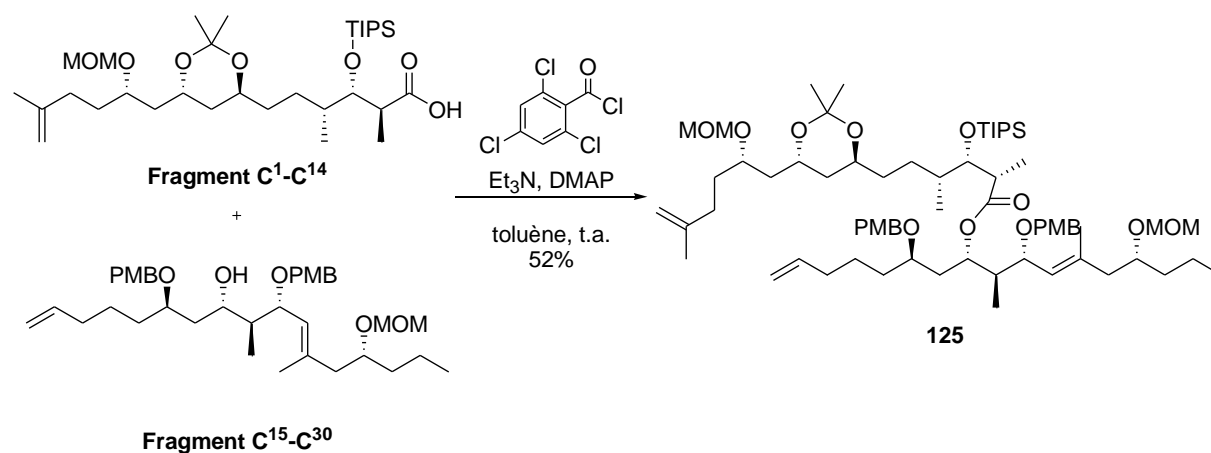


Schéma 79. Réaction de couplage des deux fragments

Afin d'introduire les groupements acétate présents sur les centres C⁷, C⁹, C¹¹ et C²⁷ sur le dolabélide A, le motif acétonide ainsi que les deux groupements MOM doivent être

¹¹⁴ a) Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.
 b) Hamada, T.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4347-4350.

déprotégés sélectivement. Dans un premier temps, l'acétonide est déprotégé à l'aide d'acide chlorhydrique dans l'isopropanol et le diol **126** correspondant est obtenu avec un rendement de 80% (Schéma 80).

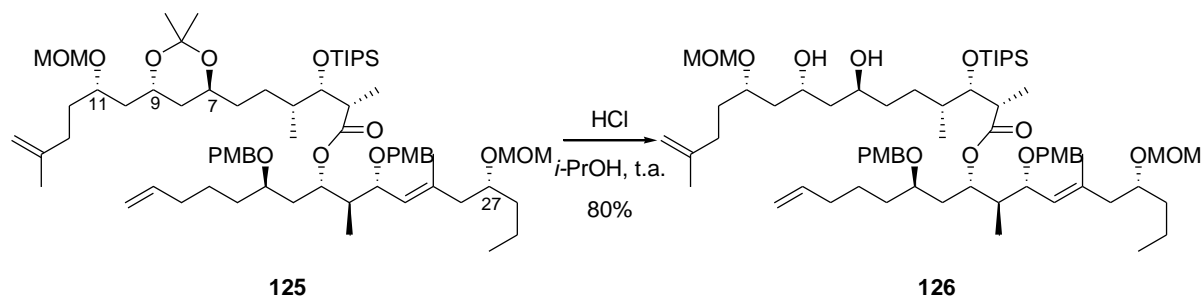


Schéma 80. Déprotection du motif acétonide

Cette réaction a ensuite été réalisée à 55°C dans le but de déprotéger simultanément l'acétonide et les deux groupements MOM.¹¹⁵ Le tétraol correspondant **127** a pu être obtenu mais avec un très faible rendement (inférieur à 10%) qui s'explique par la formation de produits de dégradation non caractérisés ainsi que d'un triol résultant de la déprotection de l'acétonide et d'un seul des deux groupements MOM (Schéma 81).

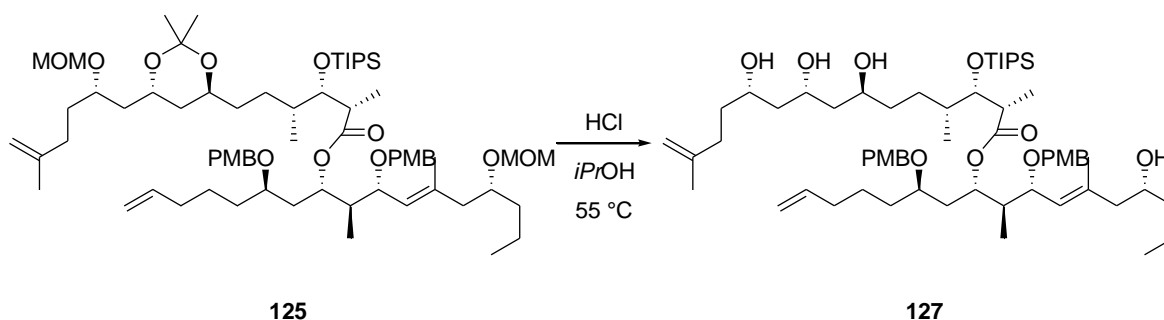


Schéma 81. Essai de déprotection des groupements MOM avec de l'acide chlorhydrique

Nous avons donc cherché d'autres méthodes de déprotection des groupements MOM qui soient compatibles avec la présence des groupements OPMB sur les centres C¹⁹ et C²¹. Pour cela, nous avons choisi de travailler sur deux substrats modèles **111** et **128**, préparés précédemment, comportant un groupement OMOM pour le premier et un groupement OPMB pour le second, afin de trouver des conditions qui permettent de déprotéger sélectivement le groupement MOM sans affecter le groupement OPMB. Les réactions ont été réalisées en parallèle sur les deux substrats séparément (a rendement de 78%.

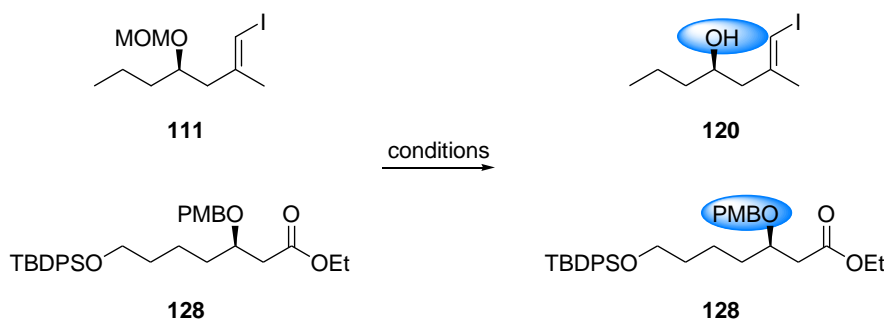
Tableau 2).

Dans un premier temps, le bromo-catécholborane¹¹⁶ a été testé à différentes températures mais sans succès. En effet, à -78 °C le groupement MOM n'est pas déprotégé (entrée 1) tandis qu'à plus haute température (-25 °C), le groupement OPMB ne résiste pas

¹¹⁵ Hall, D. G.; Deslongchamps, P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7796-7814.

¹¹⁶ Gosh, A. K.; Yuan, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3120-3123.

(entrée 2). L'utilisation de butane thiol en présence de dibromure de zinc¹¹⁷ n'a pas permis de meilleurs résultats. En effet, à -78 °C le groupement MOM n'est pas déprotégé (entrée 3) tandis qu'en travaillant à 0 °C, la déprotection du MOM s'accompagne de la formation de produits de dégradation (entrée 4). En présence de bromure de triméthylsilyle,¹¹⁸ les composés **111** et **128** sont tous deux déprotégés à -30 °C (entrée 5). Cependant, en travaillant à plus basse température (-78 °C), il est possible de déprotégé le groupement MOM sans toucher au groupement OPMB (entrée 6).



entrée	conditions	déprotection du MOM	déprotection du PMB
1	Bromo-catécholborane, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	non	non
2	Bromo-catécholborane, CH ₂ Cl ₂ , -25 °C	oui	oui
3	ZnBr ₂ , BuSH, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	non	non
4	ZnBr ₂ , BuSH, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	oui (+ dégradation)	non
5	TMSBr, CH ₂ Cl ₂ , -30 °C	oui	oui
6	TMSBr, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	oui ^a	non

^a rendement de 78%.

Tableau 2. Essais de déprotection sur des substrats modèles

Ces dernières conditions (TMSBr, CH₂Cl₂, -78 °C) ont donc été testées sur le substrat **126** mais n'ont pas permis d'obtenir le produit attendu et seuls des produits de dégradation ont été observés (Schéma 82).

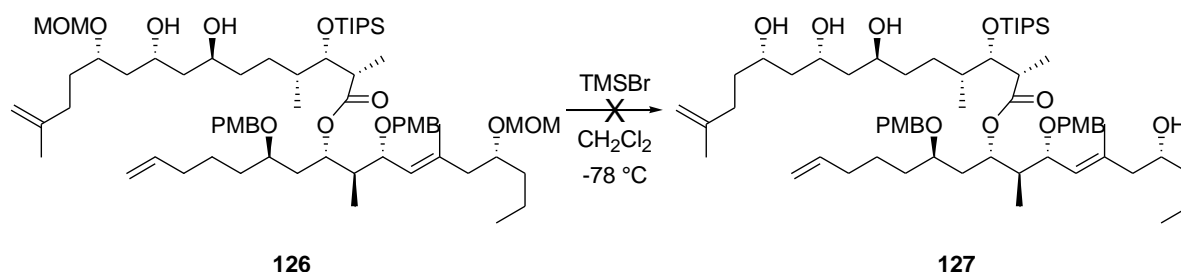


Schéma 82. Essai de déprotection avec le bromure de triméthylsilyle

¹¹⁷ a) Han, J. H.; Kwon, Y. E.; Sohn, J.-H.; Ryu, D. H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1673-1677. b) Sohn, J.-H.; Waizumi, N.; Zhong, H. M.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7290-7291.

¹¹⁸ Oikawa, M.; Uehara, T.; Iwayama, T.; Sasaki, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3943-3946.

En résumé, les deux fragments C¹-C¹⁴ et C¹⁵-C³⁰ du dolabélide A ont été couplés et un intermédiaire avancé **126** a pu être synthétisé (Schéma 83). Cependant, si les hydroxyles en C⁷ et C⁹ ont pu être sélectivement libérés en vue de l'introduction des fonctions OAc, il n'a pas été possible de déprotéger les hydroxyles en C¹¹ et C²⁷ portant des groupements OMOM.

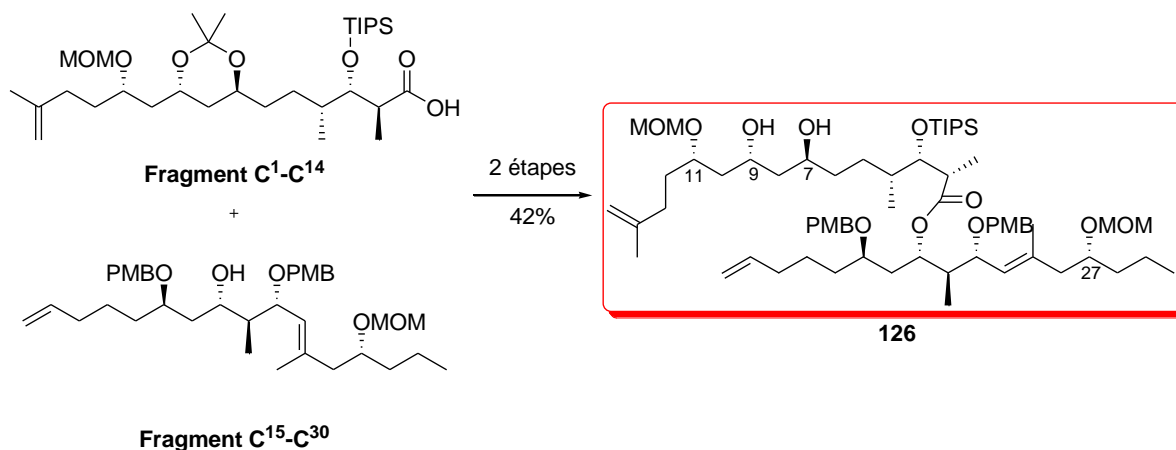


Schéma 83. Résumé de la première voie de synthèse du dolabélide A

Pour nous affranchir de ces problèmes de déprotection, nous avons envisagé une voie de synthèse alternative pour laquelle les groupements OAc du dolabélide A seraient déjà présents sur les deux fragments C¹-C¹⁴ et C¹⁵-C³⁰ avant leur assemblage.

III.3. Deuxième voie de synthèse : résultats personnels

Dans cette nouvelle approche, les deux fragments C¹-C¹⁴ et C¹⁵-C³⁰ comporteraient les groupements OAc requis en position C⁷, C⁹ et C¹¹ pour le premier et sur le centre C²⁷ pour le second. La stratégie de couplage des deux fragments resterait la même, c'est-à-dire une estérification suivie d'une métathèse cyclisante finale (Schéma 84).

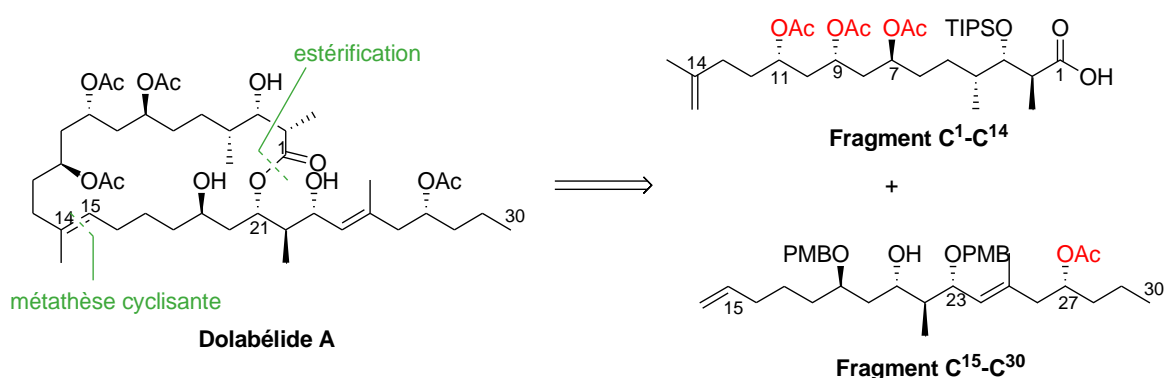
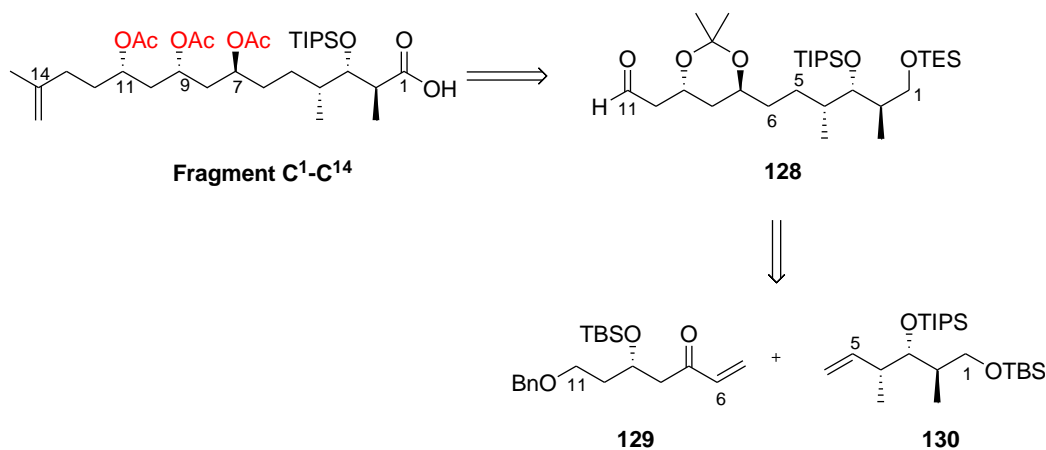


Schéma 84. Deuxième voie rétrosynthétique envisagée

Nous allons maintenant détailler le travail réalisé sur la synthèse de ces deux fragments modifiés.

III.3.a. Synthèse du fragment C¹-C¹⁴

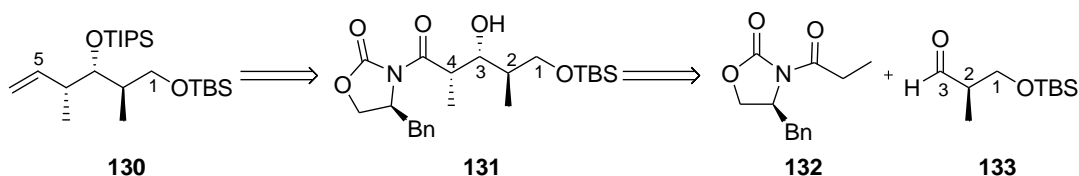
Le nouveau fragment C¹-C¹⁴ pourrait être synthétisé à partir de l'aldéhyde **32**. En effet, l'addition du bromure de 3-méthyl-but-3-ène de magnésium sur ce dernier permettrait l'introduction de la chaîne latérale en C¹¹ tandis que l'oxydation de l'alcool en C¹ conduirait à l'acide carboxylique désiré. L'aldéhyde **128** serait quant à lui obtenu grâce à une réaction de métathèse croisée entre les composés **129** et **130** suivie de la réduction de la double liaison formée (Schéma 85).

Schéma 85. Rétrosynthèse envisagée pour le nouveau fragment C¹-C¹⁴

La synthèse des composés **129** et **130**, correspondant respectivement aux fragments C⁶-C¹¹ et C¹-C⁵ du dolabélide A, va maintenant être détaillée.

- Synthèse du nouveau fragment C¹-C⁵ :

Le fragment C¹-C⁵ pourrait être synthétisé à partir de l'oxazolidinone **131** dont la réduction suivie d'une oléfination permettrait l'introduction de la fonction alcène en C⁵. Dans notre approche rétrosynthétique, les centres stéréogènes en C³ et C⁴ seraient contrôlés par une aldolisation d'Evans¹¹⁹ entre l'oxazolidinone **132** et l'aldéhyde **133** alors que le centre stéréogène en C² proviendrait de l'ester de Roche de configuration (*R*) (Schéma 86).

Schéma 86. Schéma rétrosynthétique du fragment C¹-C⁵

Afin de synthétiser le fragment C¹-C⁵, nous avons tout d'abord synthétisé la copule chirale **132** à partir de la *L*-phénylalanine. Cette dernière est réduite en alcool à l'aide de

¹¹⁹ a) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127-2129. b) Evans, D. A.; Takacs, J. M.; McGee, L. R.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J.; Bartroli, J. *Pure & Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1109-1127.

NaBH₄ et d'acide sulfurique,¹²⁰ puis l'aminoalcool **134** ainsi obtenu est mis en réaction avec du diéthylcarbonate pour former l'oxazolidinone **135**.¹²¹ Enfin, après déprotonation de **135** et addition sur le chlorure de propanoyle, l'auxiliaire chiral **132** est obtenu avec un rendement de 69% (Schéma 87).¹²²

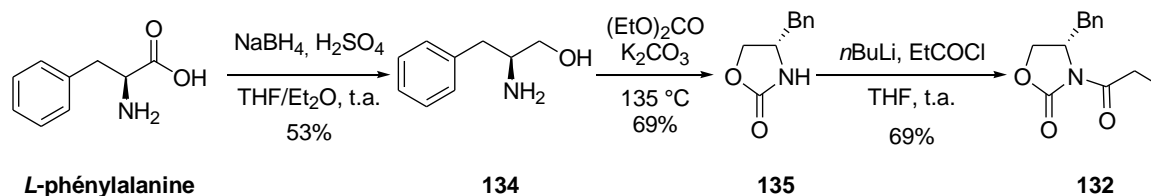


Schéma 87. Synthèse de la copule d'Evans

La synthèse de l'aldéhyde **133** débute par la protection de l'ester de Roche de configuration (*R*) avec un groupement TBS. L'ester méthylique **136** est ensuite réduit en aldéhyde **133** à l'aide de Dibal-H à -78 °C avec un rendement de 89% (Schéma 88).

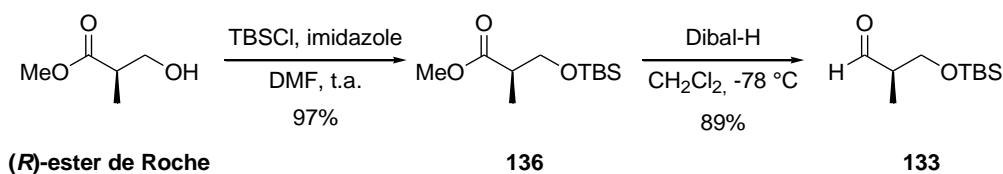


Schéma 88. Synthèse de l'aldéhyde **133**

Les deux centres stéréogènes C³ et C⁴ sont ensuite créés par une réaction d'aldolisation entre l'aldéhyde **133** et l'oxazolidinone **132** en présence de triflate de dibutylbore et de diisopropyléthylamine, ce qui conduit au composé **131**, sous la forme d'un unique diastéréoisomère, avec un rendement de 69% (Schéma 89).

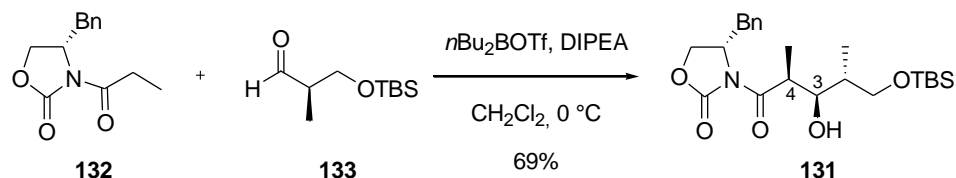


Schéma 89. Aldolisation d'Evans pour la synthèse du composé **131**

Ensuite, l'alcool **131** est protégé par un groupement TIPS à l'aide de triflate de triisopropylsilyle et de lutidine avec un rendement de 71% puis l'oxazolidinone est réduite à l'aide de NaBH₄ en présence de chlorure de lithium pour conduire à l'alcool primaire **138** (Schéma 90).

¹²⁰ Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5517-5518.

¹²¹ Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 77-80.

¹²² Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 83-87.

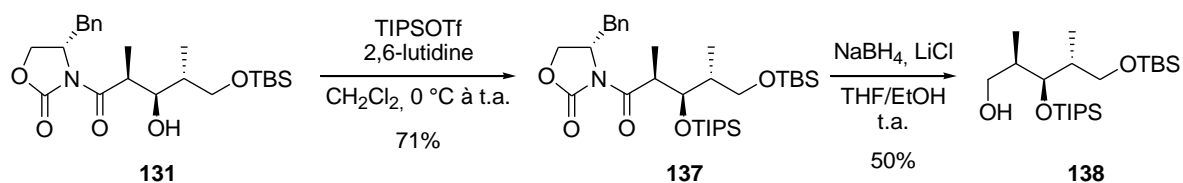
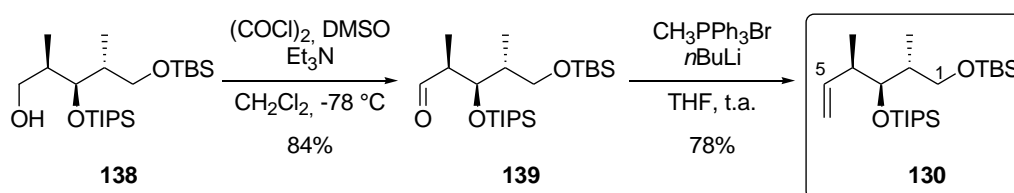
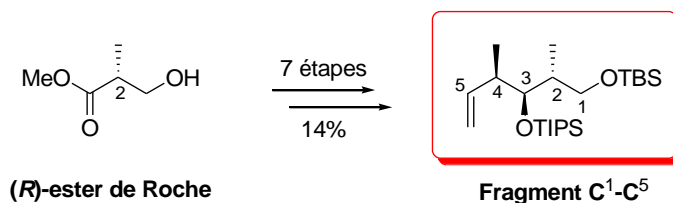


Schéma 90. Synthèse du composé 138

Afin de finir le fragment C¹-C⁵, l'alcool primaire **138** est oxydé en aldéhyde **139** dans les conditions de Swern puis ce dernier est converti en alcène correspondant **130** à l'aide de bromure de méthyltriphenylphosphonium et de butyllithium avec un rendement de 78% (Schéma 91).

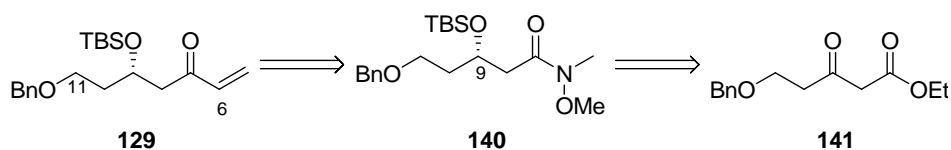
Schéma 91. Synthèse du fragment C¹-C⁵

En résumé, le fragment C¹-C⁵ a été synthétisé en sept étapes à partir de l'ester de Roche de configuration (R) avec un rendement global de 14% (Schéma 92). Les deux nouveaux centres stéréogènes en C³ et C⁴ ont été contrôlés grâce à une réaction d'aldolisation d'Evans.

Schéma 92. Résumé de la synthèse du fragment C¹-C⁵

- Synthèse du nouveau fragment C⁶-C¹¹:

Le fragment C⁶-C¹¹ pourrait être synthétisé à partir du β-cétoester **141** via l'amide de Weinreb **140**. L'addition du bromure de vinylmagnésium sur celui-ci permettrait l'introduction de la fonction énone, alors que le centre stéréogène hydroxyle en C⁹ serait contrôlé par l'hydrogénation asymétrique du β-cétoester **141** (Schéma 93).

Schéma 93. Schéma rétrosynthétique du fragment C⁶-C¹¹

La synthèse du fragment C⁶-C¹¹ débute par la monoprotection du propan-1,3-diol avec un groupement benzyle à l'aide d'hydrure de sodium et de bromure de benzyle en présence d'iodure de tétrabutylammonium et d'hexaméthylphosphoramide. L'alcool primaire **143** est ensuite oxydé en acide carboxylique **144** à l'aide du réactif de Jones puis le chlorure d'acyle **145** correspondant est obtenu par traitement de ce dernier avec de la potasse puis du chlorure d'oxalyle (Schéma 94).

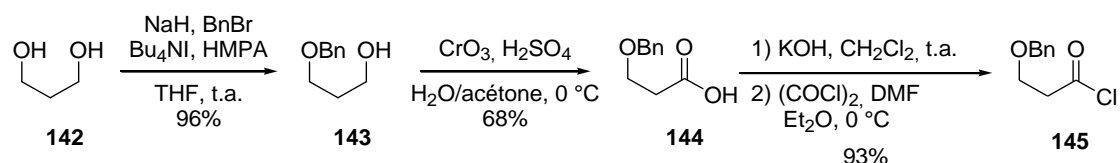


Schéma 94. Synthèse du chlorure d'acyle **145**

Le sel de potassium du malonate d'éthyle est ensuite additionné sur le chlorure d'acyle **145**, selon des conditions décrites par J. Wemple,¹²³ pour conduire au β -cétoester **141** avec un rendement de 80% (Schéma 95).

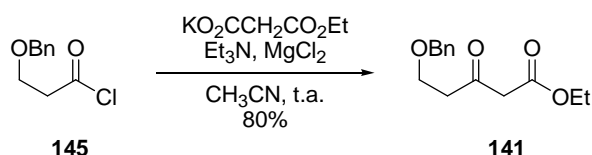


Schéma 95. Synthèse du β -cétoester **141**

Le β -cétoester **141** est hydrogéné, en utilisant le système catalytique RuCl₃/(*S*)-SYNPHOS (1 mol %)³⁴ à 80 °C, sous une pression de dihydrogène de 30 bar, pour conduire à l'alcool **146** de configuration (*S*) avec un rendement de 95% et un excès énantiomérique de 97% (Schéma 96).

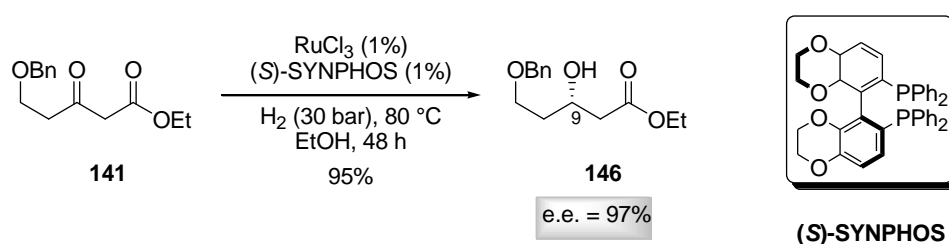


Schéma 96. Synthèse du β -hydroxyester **146**

Afin d'introduire le motif énone, l'ester éthylique **146** est d'abord converti en amide de Weinreb **147** par l'addition du sel de la *N,O*-diméthylhydroxylamine en présence de *n*-butyllithium. L'alcool **147** est ensuite protégé par un groupement TBS pour former le composé **140** (Schéma 97).

¹²³ Clay, R. J.; Collom, T. A.; Karrick, G. L.; Wemple, J. *Synthesis* **1993**, 290-292.

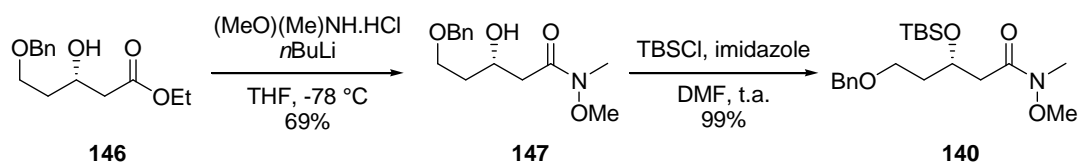
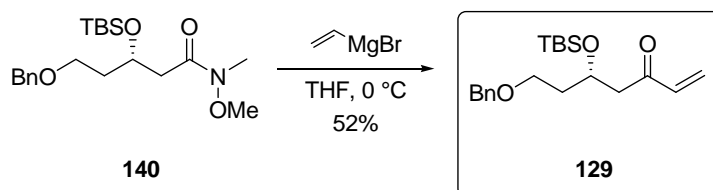
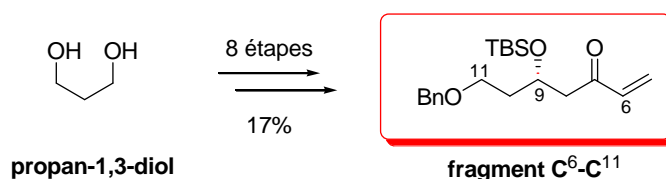


Schéma 97. Synthèse de l'amide de Weinreb 140

Enfin le bromure de vinylmagnésium est additionné sur l'amide de Weinreb **140** à 0 °C pour conduire à l'énone **129** avec un rendement de 52% sur cette dernière étape (Schéma 98).

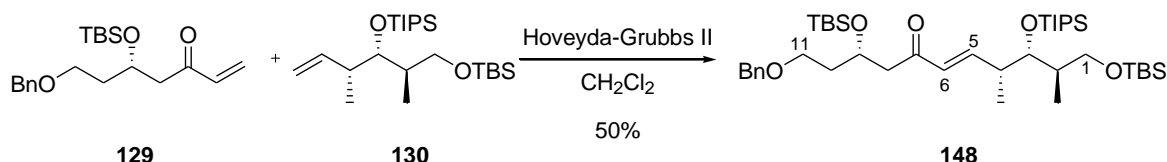
Schéma 98. Synthèse du fragment C⁶-C¹¹

En résumé le fragment C⁶-C¹¹ a été synthétisé en huit étapes à partir du propan-1,3-diol avec un rendement global de 17%. Le centre stéréogène hydroxyle en C⁹ a été contrôlé (*e.e.* = 97%) grâce à une réaction d'hydrogénation asymétrique de β-cétoester catalysée par un complexe chiral de ruthénium (Schéma 99).

Schéma 99. Résumé de la synthèse du fragment C⁶-C¹¹

- Couplage des fragments C¹-C⁵ et C⁶-C¹¹ et perspectives :

Les deux fragments C¹-C⁵ et C⁶-C¹¹ sont ensuite couplés par une réaction de métathèse croisée, catalysée par le complexe d'Hoveyda-Grubbs de seconde génération, pour conduire au composé **148** avec un rendement de 50% (Schéma 100).

Schéma 100. Couplage des deux fragments C¹-C⁵ et C⁶-C¹³

Afin de finir la synthèse du nouveau fragment C¹-C¹⁴, nous envisageons de transformer le composé **148** en triol **149** par réduction de la double liaison C⁵-C⁶, déprotection

des deux groupements TBS en C⁹ et C¹ et réduction diastéréosélective de la cétone en C⁷. Le diol en C⁷-C⁹ serait ensuite protégé sous forme d'acétonide tandis que l'alcool primaire serait protégé par un groupement TES. Pour obtenir l'aldéhyde **128**, le groupement benzyle serait déprotégé puis l'alcool primaire formé serait oxydé en aldéhyde. Enfin, le bromure de 3-méthyl-but-3-ène de magnésium serait additionné sur l'aldéhyde en C¹¹ et des étapes de déprotection, protection et oxydation conduiraient au fragment C¹-C¹⁴ ciblé (Schéma 101).

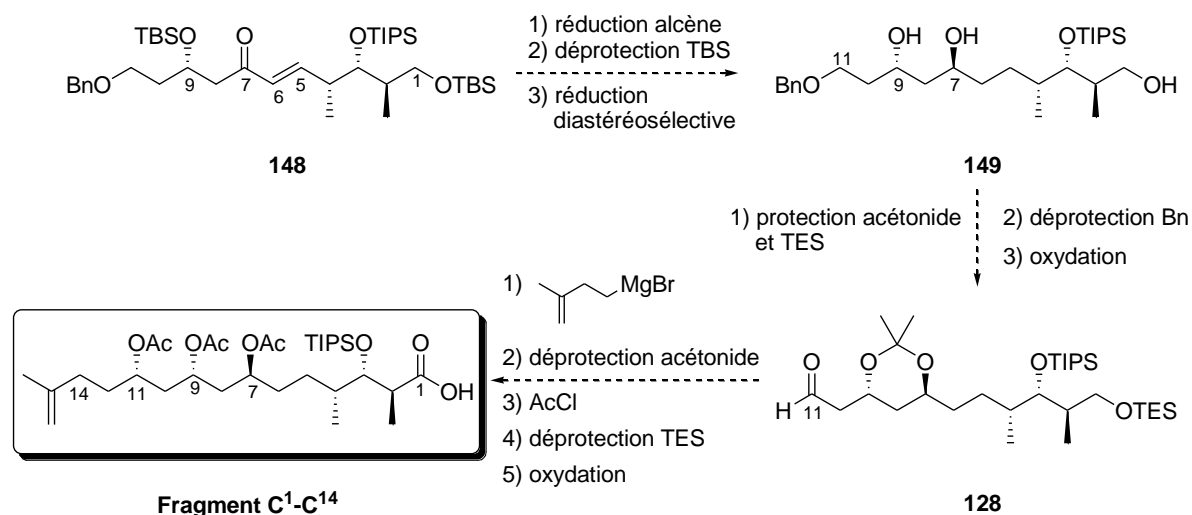


Schéma 101. Perspectives pour la synthèse du fragment C¹-C¹⁴

III.3.b. Synthèse du fragment C¹⁵-C³⁰

Le nouveau fragment C¹⁵-C³⁰ pourrait être obtenu par le couplage entre l'iodure vinylique **129** et l'aldéhyde **110** dont la synthèse a été décrite précédemment (Schéma 102). Cette fois-ci le couplage ne pourra pas être réalisé en présence de *t*BuLi pour la formation du vinyllithien car ces conditions ne sont pas compatibles avec la présence de la fonction OAc sur le composé **129**. Néanmoins, l'utilisation de la réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi, mettant en jeu un vinylchrome, permettrait d'effectuer ce couplage dans des conditions douces.¹²⁴

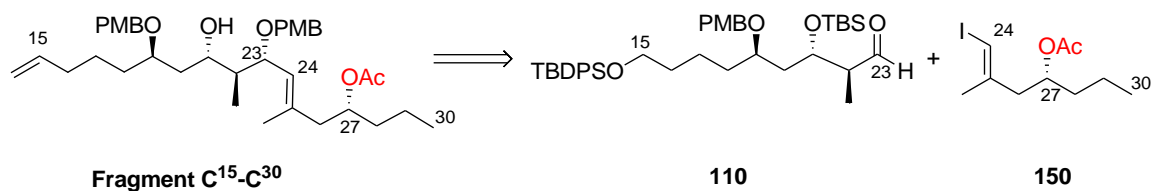


Schéma 102. Nouvelle rétrosynthèse du fragment C¹⁵-C³⁰

¹²⁴ a) Okude, Y.; Hirano, S.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179-3181. b) Jin, H.; Uenishi, J.-I.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644-5646. c) Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991-1045.

- Synthèse du nouveau fragment C²⁴-C³⁰ :

Le nouveau fragment C²⁴-C³⁰ a été facilement préparé à partir de l'alcool **120**, obtenu précédemment (Schéma 75), par traitement avec l'anhydride acétique en présence de diméthylaminopyridine et de triéthylamine (Schéma 103).

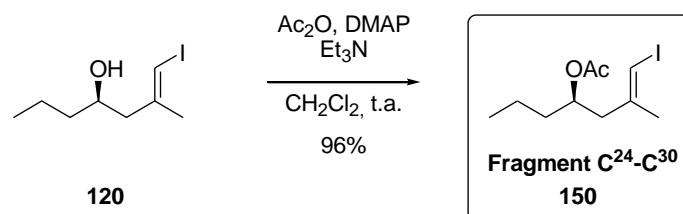


Schéma 103. Synthèse du nouveau fragment C²⁴-C³⁰

- Fin de la synthèse du nouveau fragment C¹⁵-C³⁰ :

L'aldéhyde **110**, préparé précédemment (Schéma 74), et l'iodure vinylique **150** ont ensuite été engagés dans une réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi réalisée en présence de dichlorure de chrome et de NiCl₂(dppe)₂ dans le DMSO. Dans ces conditions, l'alcool allylique **151** est obtenu, sous la forme d'un mélange de deux épimères (55:45 en faveur de l'épimère de configuration (*R*) au niveau du carbone C²³) avec un bon rendement de 78% (Schéma 104).

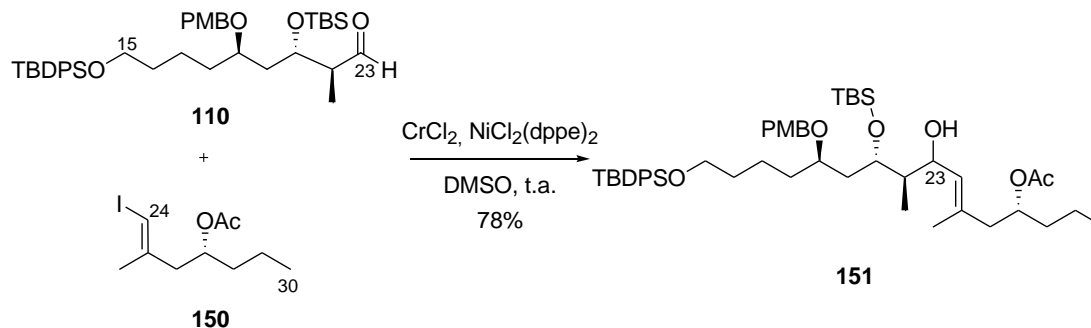


Schéma 104. Couplage des deux fragments C¹⁵-C²³ et C²⁴-C³⁰

La réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi¹²⁵ fait intervenir un iodure vinylique qui est d'abord converti en vinylnickel par addition oxydante du nickel (0), préalablement formé par la réduction du nickel (II) par le chrome (II) (Schéma 105). Une transmétallation entre le nickel et le chrome a ensuite lieu pour conduire au vinylchrome, ce qui régénère également le nickel (II) présent en quantité catalytique. Enfin, le vinylchrome s'additionne sur l'aldéhyde pour conduire après hydrolyse à l'alcool allylique attendu. Dans ce mécanisme et dans notre mode opératoire, le chrome est utilisé en quantité stœchiométrique mais il est possible de

¹²⁵ a) Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048-6050. b) Harnying, W.; Kaiser, A.; Klein, A.; Berkessel, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4765-4773.

l'utiliser en quantité catalytique et d'ajouter du manganèse (0) comme réducteur stœchiométrique.¹²⁶

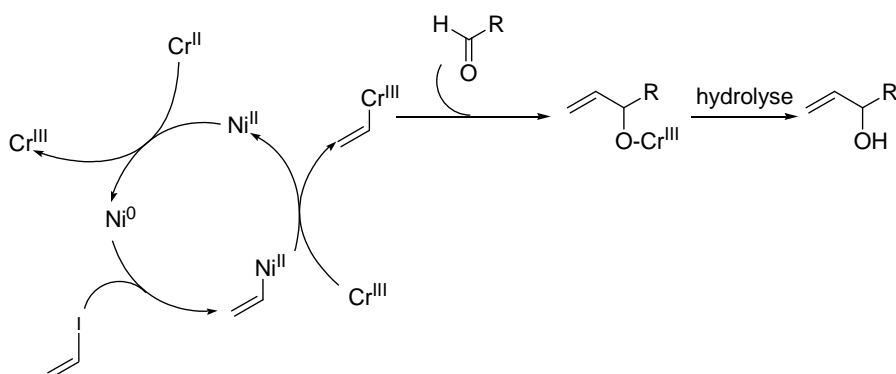


Schéma 105. Mécanisme mis en jeu lors de la réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi

Comme précédemment, afin d'obtenir uniquement le diastéréoisomère **153** visé, l'alcool **151** est oxydé à l'aide du réactif de Dess-Martin puis la cétone est réduite diastéroselectivement par du *L*-sélectride. L'alcool allylique énantiomériquement pur **153** a ainsi été obtenu avec un rendement de 63% sur ces deux étapes (Schéma 106).

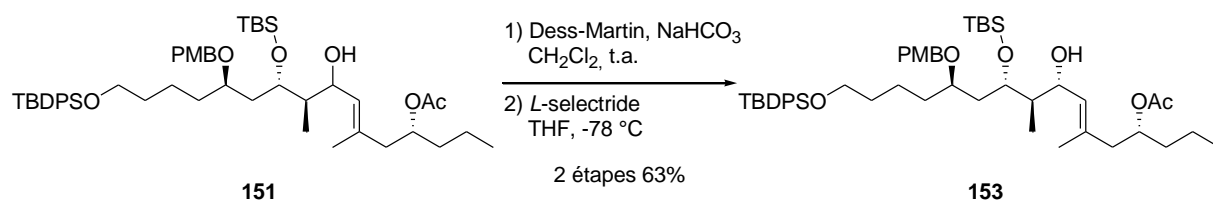


Schéma 106. Synthèse du composé **153**

L'alcool **153** est ensuite protégé par un groupement PMB à l'aide de trichloroacétimide de *para*-méthoxybenzyle et de triflate de lanthane (Schéma 107).

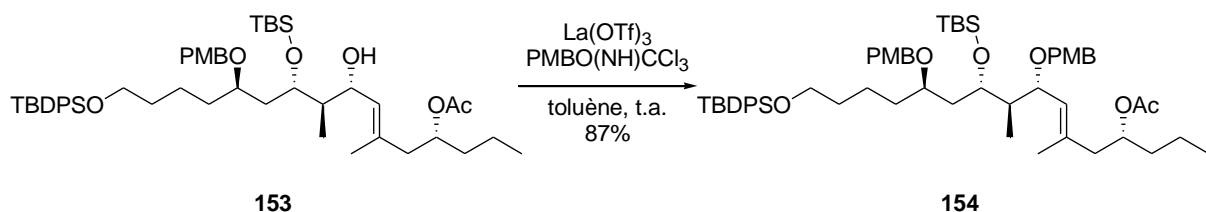


Schéma 107. Protection de l'alcool **153**

Pour finir la synthèse du fragment C¹⁵-C³⁰, il ne reste qu'à introduire la fonction alcène en position C¹⁵. Pour cela le groupement TBDSO est sélectivement déprotégé par du fluorure d'ammonium dans le méthanol puis l'alcool primaire ainsi formé est oxydé en aldéhyde par le réactif de Dess-Martin. L'aldéhyde **156** a été obtenu avec un rendement de 71% sur ces deux étapes (Schéma 108).

¹²⁶ a) Fürstner, A.; Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2533-2534. b) Fürstner, A.; Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349-12357.

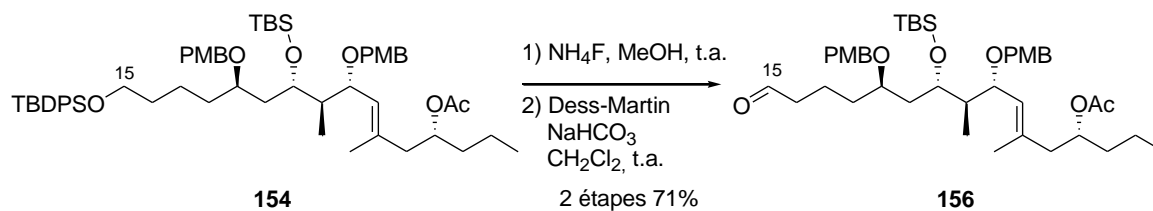


Schéma 108. Synthèse de l'aldéhyde 54

Enfin une réaction de Wittig a été réalisée afin d'introduire la fonction alcène. La réaction de l'aldéhyde **156** avec l'ylure de phosphonium, généré par l'addition de *n*BuLi sur le bromure de méthyltriphenylphosphonium, conduit bien au produit **158** attendu avec un rendement de 53% mais également au composé **157** dans lequel l'acétate a été déprotégé. Néanmoins, l'alcool **157** est facilement converti en acétate **158** à l'aide d'anhydride acétique (Schéma 109).

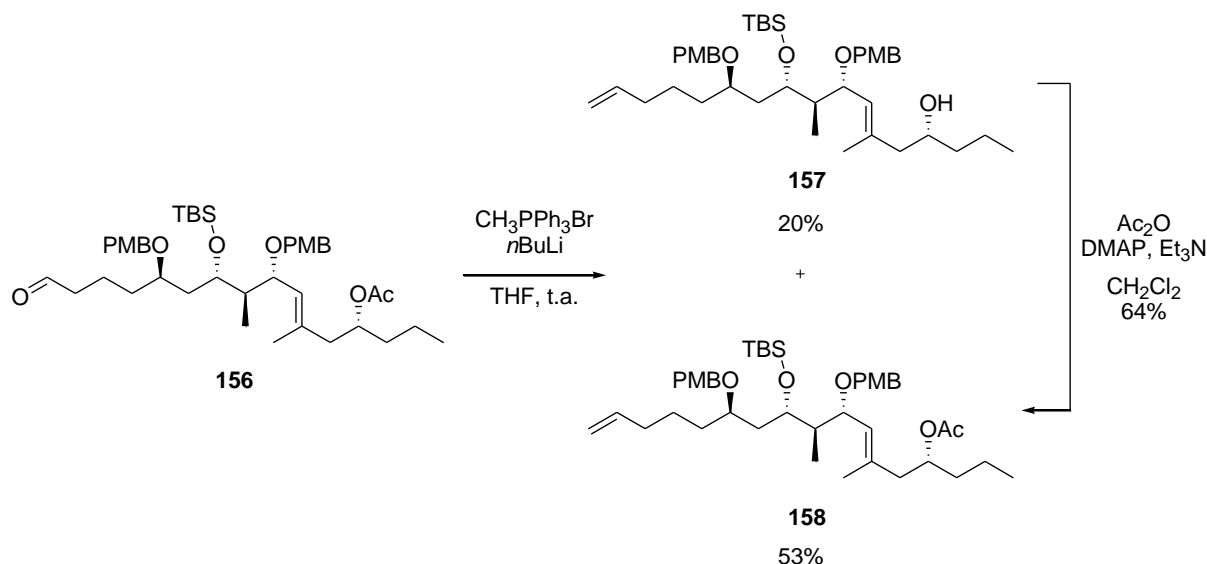


Schéma 109. Synthèse du composé 158

En résumé, le composé **158** a été synthétisé en huit étapes avec un rendement global de 19% à partir de la réaction de couplage entre les deux fragments C^{15} - C^{23} et C^{24} - C^{30} (Schéma 110). Une réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi a permis de réaliser ce couplage avec un bon rendement (78%).

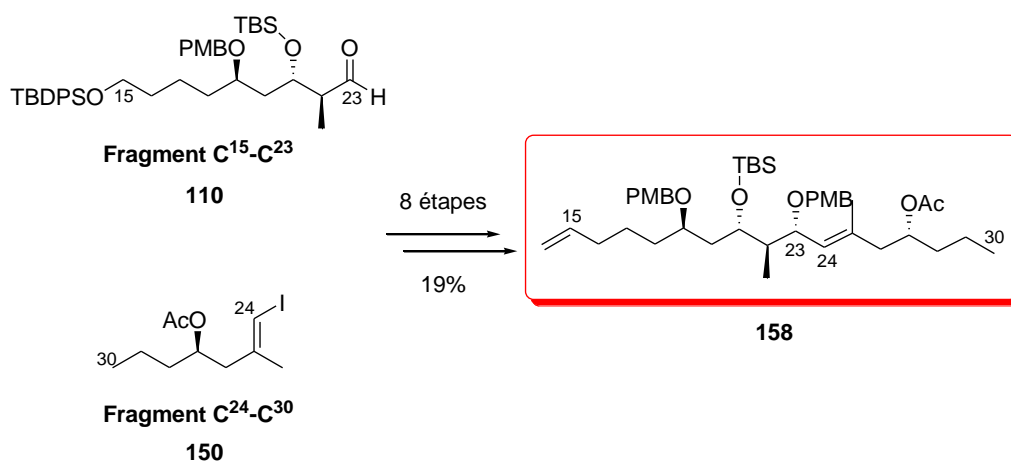


Schéma 110. Résumé de la deuxième voie de synthèse du fragment C¹⁵-C³⁰

IV. Conclusion et perspectives

Un intermédiaire avancé **148** du nouveau fragment C¹-C¹⁴ a été synthétisé en neuf étapes avec un rendement global de 9% pour la séquence linéaire la plus longue. En ce qui concerne le nouveau fragment C¹⁵-C³⁰, le composé **158** a été synthétisé en dix-huit étapes avec un rendement global de 6% pour la séquence linéaire la plus longue. Après avoir transformé l'énone **148** en fragment C¹-C¹⁴ et déprotégé le groupement TBS porté par le carbone C²¹ du composé **158**, une réaction d'estérification des deux fragments suivie de la déprotection des groupements PMB et TIPS devraient nous permettre d'effectuer la réaction de métathèse cyclisante et d'accéder ainsi directement au dolabélide A (Schéma 111).

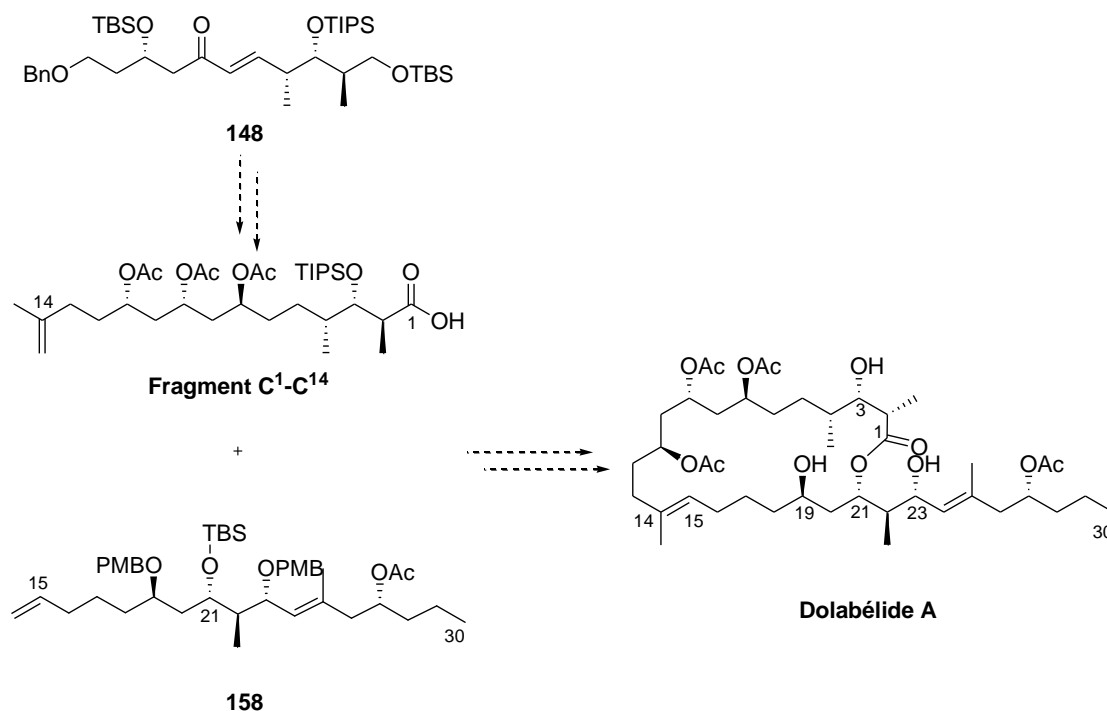


Schéma 111. Résumé et perspectives pour la synthèse du dolabélide A

Partie C
Dédoublément cinétique
dynamique : rappels
bibliographiques

Partie C. Dédoublément cinétique dynamique : rappels bibliographiques**I. Présentation du dédoublément cinétique dynamique****I.1. Introduction**

Nous avons vu dans les parties précédentes l'importance de la préparation de composés chiraux en chimie que ce soit au niveau académique ou industriel et, bien que la synthèse asymétrique ait fait de nombreux progrès, le dédoublément de produits racémiques reste la méthode la plus utilisée au niveau industriel.

Le dédoublément cinétique¹²⁷ est la plus ancienne méthode permettant d'obtenir un substrat avec un excès énantiomérique élevé. En effet, en 1858, L. Pasteur a observé que la fermentation du tartrate d'ammonium racémique avec *Penicilium glaucum* détruisait uniquement l'énantiomère dextrogyre.¹²⁸ Un dédoublément cinétique permet, idéalement, de transformer un mélange racémique en un produit énantiomériquement pur à l'aide d'un agent chiral. Dans le cas le plus simple, les deux énantiomères du substrat réagissent avec l'agent chiral pour générer deux états de transition diastéréoisomères. L'énergie libre de ces deux états de transition permet de définir deux constantes de vitesses (k_R , k_S) qui correspondent à la vitesse de réaction des deux énantiomères (Schéma 112).

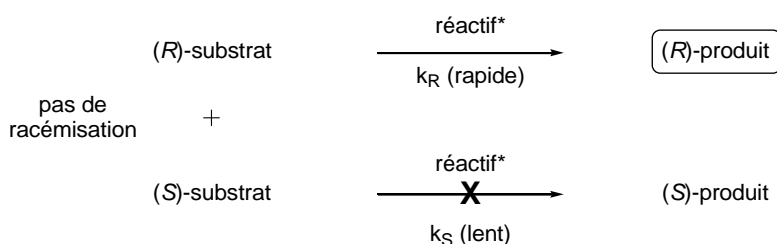


Schéma 112. Principe du dédoublément cinétique

Idéalement, dans le cas où $k_R \gg k_S$, cette méthode permet d'obtenir le produit de configuration (R) (car tout le substrat de configuration (R) a réagi) en mélange avec le substrat de configuration (S) qui n'a pas réagi. L'inconvénient majeur de cette méthode est le rendement maximal qui ne peut atteindre que 50 %. De plus, le cas où le substrat de configuration (S) ne réagit pas est un cas idéal. En fait, pour des raisons cinétiques, l'excès énantiomérique du produit diminue lorsque l'on s'approche de 50 % de conversion car la réactivité du substrat de configuration (S) est alors augmentée (Schéma 113).

¹²⁷ a) Kagan, H. B.; Fiaud, J. C. *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249-330. b) Vedejs, E.; Jure, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3974-4001.

¹²⁸ Pasteur, L. *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1858**, *46*, 615-618.

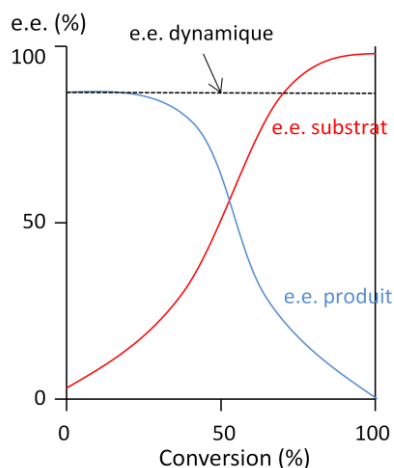


Schéma 113. Excès énantiomérique en fonction de la conversion pour un dédoublément cinétique

Afin de surmonter ces limitations, l'ajout d'un agent de racémisation permettrait de transformer le substrat de configuration (*S*) qui n'a pas réagi en substrat de configuration (*R*) qui pourra alors réagir et être transformé en produit de configuration (*R*) (Schéma 114). Ce principe est celui du dédoublément cinétique dynamique (DCD).¹²⁹

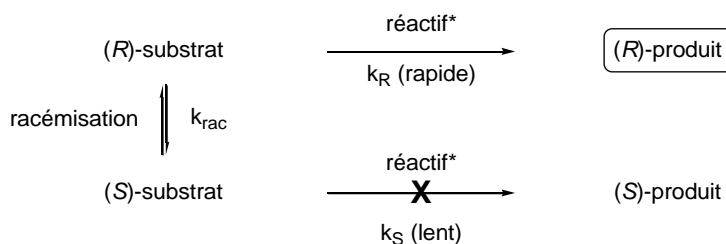


Schéma 114. Principe du dédoublément cinétique dynamique

Avec ce processus "dynamique" de racémisation simultanée du substrat, théoriquement, toute la matière peut être convertie en un produit énantiopur. De plus, la réaction de racémisation permet de garder constant l'excès énantiomérique du produit quelque soit la conversion (Schéma 113).

1.2. Conditions requises pour un DCD efficace

Pour réaliser un DCD il faut donc qu'il y ait racémisation du substrat. Pour cela, ce dernier doit posséder un centre stéréogène épimérisable. Il existe de nombreuses techniques de racémisation (conditions thermiques, conditions basiques ou acides, *via* une base de Schiff, méthode enzymatique, ou *via* une réaction redox)¹³⁰ dont la force motrice est l'augmentation d'entropie due au mélange des deux énantiomères.

¹²⁹ Revues sur le DCD : a) Ward, R. S. *Tetrahedron : Asymmetry* **1995**, *6*, 1475-1490. b) Caddick, S.; Jenkins, K. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 447-456. c) Stecher, H.; Faber, K. *Synthesis* **1997**, 1-16. d) Huerta, F. F.; Minidis, A. B. E.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 321-331. e) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1563-1601. f) Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 659-676.

¹³⁰ Ebbers, E. J.; Ariaans, G. J. A.; Houbiers, J. P. M.; Bruggink, A.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9417-9476.

En plus de cette réaction de racémisation certaines conditions cinétiques doivent être remplies pour avoir un DCD efficace :

- $k_R \gg k_S$ (au moins 20 fois) : le réactif chiral doit être suffisamment sélectif vis-à-vis d'un des deux énantiomères du mélange racémique de départ.
- $k_{rac} > k_R$ (au moins 10 fois) : la racémisation du substrat doit être plus rapide que la réaction des substrats avec le réactif chiral.
- La réaction avec le réactif chiral doit être irréversible et les produits formés doivent être suffisamment stables pour éviter une racémisation due à un contrôle thermodynamique.

Si ces conditions sont remplies, le DCD permet alors d'obtenir un produit avec un excès énantiomérique proche de 100 % et un rendement également proche de 100 %.

Nous allons maintenant voir les différents types de DCD existants.

I.3. Différents types de DCD

I.3.a. Substrats énantiomères sans création de nouveau centre stéréogène

Il s'agit du cas le plus simple dans lequel le substrat comporte un centre stéréogène racémisable et la réaction n'entraîne pas la création d'un nouveau centre stéréogène. Les réactions d'hydrolyse, de transestérification ou encore d'acylation en constituent des exemples (Schéma 115).

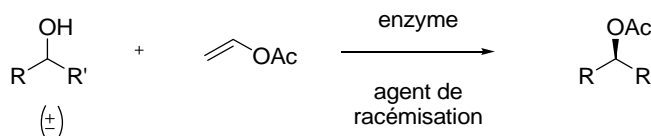


Schéma 115. Exemple de DCD par acylation

I.3.b. Substrats énantiomères avec création d'un nouveau centre stéréogène

Dans le cas présent, la réaction impliquant l'agent chiral crée un nouveau centre stéréogène. Il est donc possible, a priori, d'obtenir quatre stéréoisomères mais des conditions efficaces de DCD permettront de n'en obtenir qu'un seul (Schéma 116).

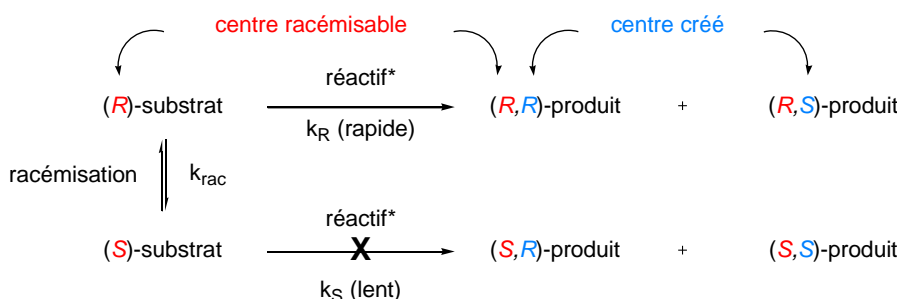


Schéma 116. DCD où un centre stéréogène est créé

I.3.c. Substrats diastéréoisomères

Dans ce cas, le substrat possède plusieurs centres stéréogènes dont l'un est épimérisable et la réaction n'entraîne pas la création d'un nouveau centre stéréogène. Lorsqu'il y a épimérisation du substrat, deux diastéréoisomères sont obtenus. Par conséquent, il n'est pas nécessaire que le réactif soit chiral et c'est la différence de réactivité des deux diastéréoisomères avec le réactif qui va permettre le contrôle du centre stéréogène épimérisable (Schéma 117). Si un réactif chiral est utilisé, il y a alors une double induction qui peut être "matched" ou "mismatched".

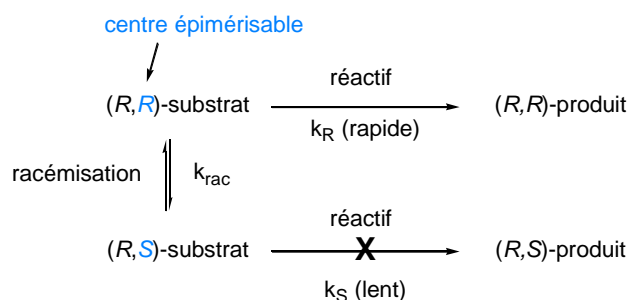


Schéma 117. DCD de deux diastéréoisomères sans création de nouveau centre stéréogène

Comme dans le cas de substrats énantiomères, la réaction peut créer un nouveau centre stéréogène. Si le DCD est efficace, un seul des quatre stéréoisomères possibles sera obtenu (Schéma 118).

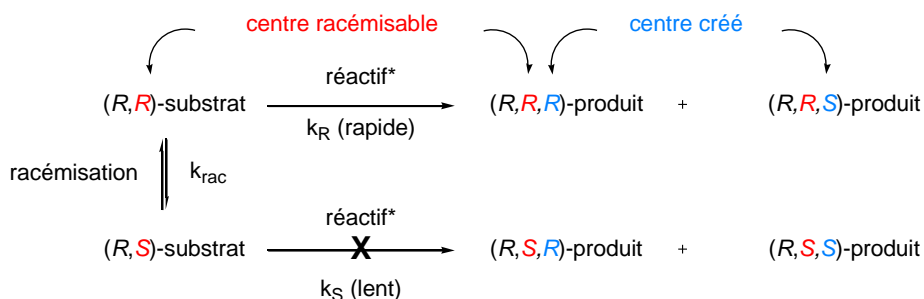


Schéma 118. DCD de deux diastéréoisomères avec création de centre stéréogène

Nous venons de voir une présentation théorique qui montre le grand intérêt du DCD car cette méthode permet le contrôle de un ou deux centres stéréogènes en une seule étape. Dans la suite du chapitre, différents exemples de DCD seront détaillés ainsi que le DCD de β -cétoesters α -substitués par hydrogénation asymétrique.

II. Exemples de DCD

II.1. Utilisation d'auxiliaires chiraux

II.1.a. Substitution nucléophile de dérivés d'acide α -halogénés

Une méthode pour induire de l'asymétrie *via* un processus de DCD consiste en l'utilisation d'un auxiliaire chiral. Ce dernier peut être soit présent sur le substrat, et dans ce

cas on est en présence d'un DCD de deux diastéréoisomères, soit être utilisé en tant que réactif chiral.

La réaction de S_N2 sur des dérivés d'acide α -halogénés fait partie de la première catégorie. Le centre stéréogène épimérisable portant l'atome d'halogène X permet la racémisation et l'utilisation d'auxiliaires chiraux sur le dérivé d'acide permet d'induire l'asymétrie (Schéma 119).

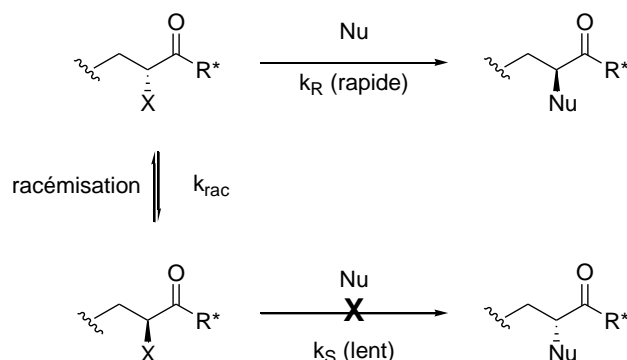


Schéma 119. DCD par réaction de S_N2

Dans un premier temps, différentes amines ont été utilisées comme nucléophiles. Un des premiers exemples a été décrit par K. Nunami avec des carboxylates d'oxoimidazolidine comme agents chiraux et une base comme agent de racémisation. Ainsi, en présence de benzylamine, en utilisant du carbonate de potassium et de l'hexaméthylphosphoramide comme additif, le produit est obtenu avec un rendement de 98% et un bon excès diastéréomérique de 86% (Schéma 120).¹³¹

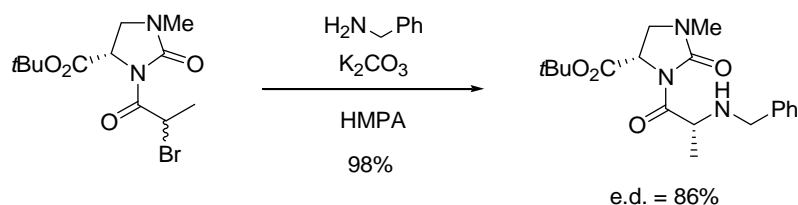


Schéma 120. DCD d' α -bromo imidazolidinones

L'utilisation d'amines comme nucléophiles pour cette réaction a été très étudiée¹³² mais d'autres nucléophiles, comme les alcoolates, ont également été employés.¹³³

Y. S. Park a utilisé cette méthodologie pour la synthèse de dipeptides et tripeptides. En utilisant des acides aminés comme auxiliaires chiraux, la substitution nucléophile du brome

¹³¹ Nunami, K.; Kubota, H.; Kubo, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8639-8642.

¹³² a) Ben, R. N.; Durst, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7700-7706. b) Caddick, S.; Afonso, C. A. M.; Candeias, S. X.; Hitchcock, P. B.; Jenkins, K.; Murtagh, L.; Pardoe, D.; Gil Santos, A.; Treweeke, N. R.; Weaving, R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6589-6605. c) Gil Santos, A.; Candeias, S. X.; Afonso, C. A. M.; Jenkins, K.; Caddick, S.; Treweeke, N. R.; Pardoe, D. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6607-6614.

¹³³ a) Devine, P. N.; Dolling, U.-H.; Heid, R. M.; Tschäen, D. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2683-2686. b) Ammazalorso, A.; Amoroso, R.; Bettoni, G.; De Filippis, B.; Fantacuzzi, M.; Giampetro, L.; Maccallini, C.; Tricca, M. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4088-4091.

par une amine permet d'obtenir des peptides (Schéma 121).¹³⁴ L'ajout d'iodure de tétrabutylammonium (ou d'iodure de potassium) permet d'augmenter la sélectivité (e.d. = 48-99%) ce qui suggère le passage par le dérivé iodé dont la racémisation est plus rapide.

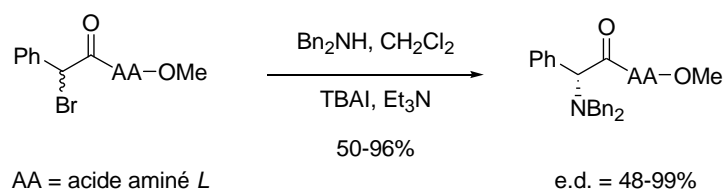


Schéma 121. Synthèse de peptides par DCD

En 2001, A. Gil Santos a suggéré un état de transition afin d'expliquer la stéréosélectivité observée lors de cette réaction de S_N2 .^{132c} A l'aide de calculs *ab initio*, un état de transition où l'amine est engagée dans une liaison hydrogène avec la fonction carbonyle du cycle a été postulé. La stéréosélectivité de la réaction est alors guidée par les répulsions stériques et électroniques entre l'atome de brome et le substituant phényle de l'auxiliaire chiral. L'épimère (*S*) conduit à l'état de transition qui minimise ces interactions (**I**) et donc au produit majoritaire (Schéma 122).

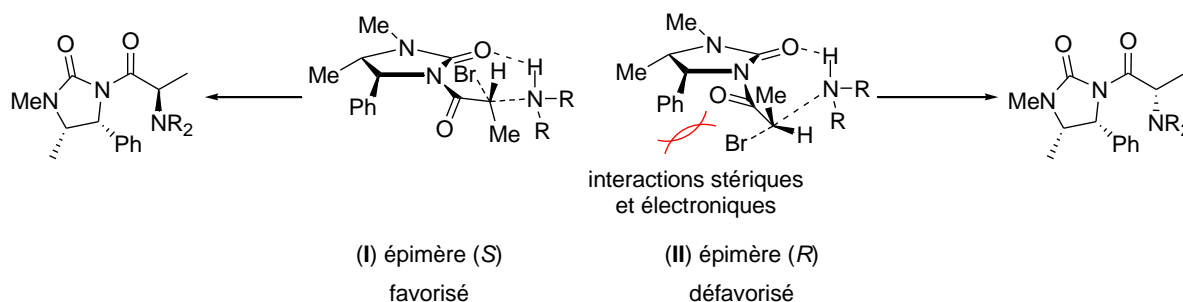
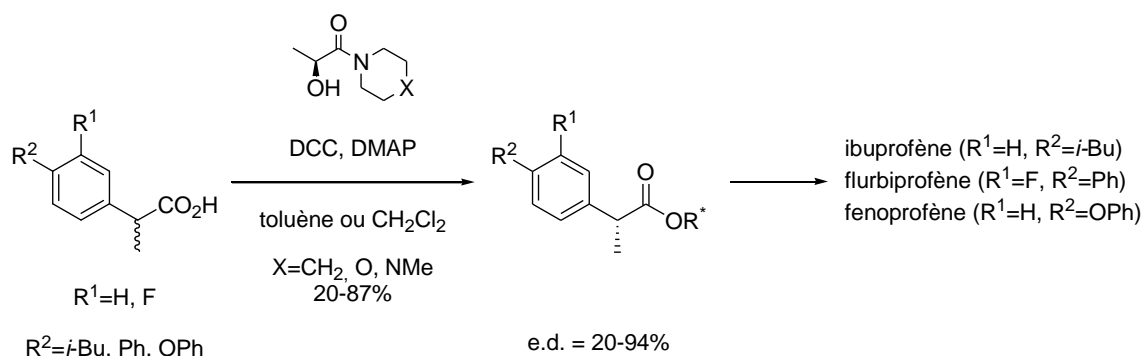


Schéma 122. Etats de transitions lors de la S_N2 par une amine

Les exemples précédents impliquent des auxiliaires chiraux présents sur le substrat épimérisable, mais l'asymétrie peut également être induite par un réactif chiral externe. En 2006, une méthode de DCD d'acides α -méthylés a été décrite par R. Amoroso.^{133b} L'utilisation de lactamides chiraux en présence d'agents de couplage a permis de réaliser le DCD d'acides carboxyliques α -méthylés pour conduire à l'ibuprofène, au flurbiprofène et au fenoprofène avec des excès diastéréomériques variant de 20 à 94% (Schéma 123).

¹³⁴ a) Nam, J.; Chang, J.-Y.; Hahm, K.-S.; Park, Y. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7727-7730. b) Nam, J.; Chang, J.-Y.; Shin, E.-K.; Kim, H. J.; Kim, Y.; Jang, S.; Park, Y. S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6311-6318.

Schéma 123. DCD d'acides α -méthylés à l'aide d'un auxiliaire chiral externeII.1.b. DCD d'anions labiles

Un autre exemple d'utilisation d'auxiliaires chiraux externes est le DCD d'anions labiles. L'utilisation d'un agent chiral tel que la (-)-spartéine en présence d'une base permet de générer un anion qui, s'il n'est pas stable configurationnellement, peut être engagé dans un processus de DCD. Un des premiers exemples, décrit par H. Nozaki, est la lithiation de l'éthylbenzène en présence de (-)-spartéine suivie par la neutralisation avec du CO_2 pour former l'acide 2-phénylpropanoïque avec un excès énantiomérique de 30%.¹³⁵ Depuis ce résultat, plusieurs groupes se sont intéressés à cette séquence lithiation/substitution dont le groupe de P. Beak qui a décrit la réaction entre l'anion lithié du 2-éthylbenzamide de *N,N*-diisopropyle avec différents électrophiles pour conduire aux produits alkylés correspondants avec de bons excès énantiomériques (Schéma 124).¹³⁶

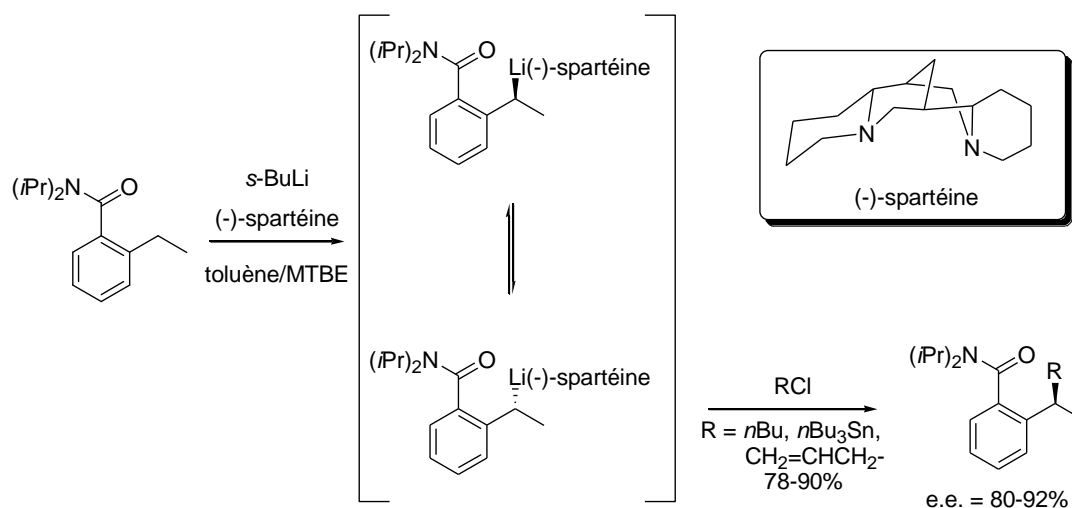


Schéma 124. DCD d'anions labile à l'aide de spartéine

Cette technique a été aussi appliquée pour la synthèse de phosphine-boranes chiraux. Une déprotonation de la phosphine en présence de (-)-spartéine a permis à T. Livinghouse de

¹³⁵ Nozaki, H.; Aratani, T.; Toraya, T.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 905- 913.

¹³⁶ Thayumanavan, S.; Basu, A.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8209-8216.

synthétiser des phosphines portant la chiralité sur l'atome de phosphore avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques (Schéma 125).¹³⁷

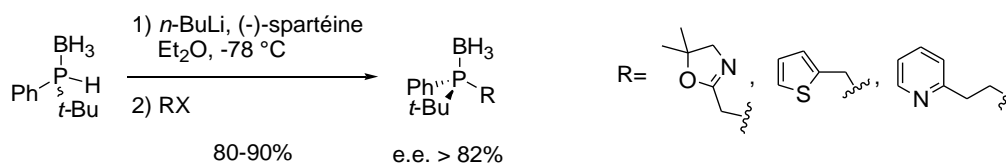


Schéma 125. Synthèse de phosphine-boranes par DCD

Suite à ces exemples de DCD réalisés à l'aide d'un auxiliaire chiral, nous allons maintenant faire une brève présentation de DCD *via* une réaction organocatalysée.

II.2. Réactions organocatalysées

De nombreux organocatalyseurs ont été utilisés pour réaliser des DCD^{129f} et notamment les dérivés de *Cinchona*. En 2002, il a été montré par L. Deng que ce type de catalyseurs pouvait à la fois induire l'énantiosélectivité de la réaction et effectuer la racémisation du substrat. Un dérivé de *Cinchona* lui a permis de synthétiser des α -hydroxyacides optiquement actifs par ouverture énantiosélective de 5-aryl-1,3-dioxolane-2,4-diones par des alcools (Schéma 126).¹³⁸

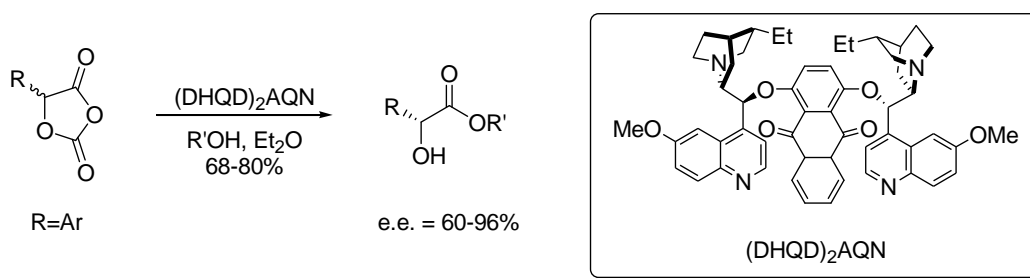


Schéma 126. DCD catalysé par un dérivé de *Cinchona*

Un autre organocatalyseur très couramment utilisé est la *L*-proline qui permet d'activer les groupements carbonyles par la formation d'énamines. Dans le cadre du DCD, la proline a notamment été utilisée par D. E. Ward lors d'une réaction d'aldolisation. En plus de la sélectivité imposée lors de la réaction, la proline permet la racémisation de l'aldéhyde ce qui conduit au produit d'aldolisation avec une très bonne sélectivité (Schéma 127).¹³⁹

¹³⁷ Wolfe, B.; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5116-5117.

¹³⁸ Tang, L.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2870-2871.

¹³⁹ Ward, D. E.; Jheengut, V.; Akinnusi, O. T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1181-1184.

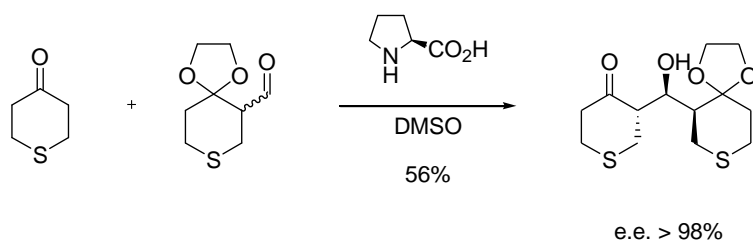


Schéma 127. DCD par réaction d'aldolisation organocatalysée

Enfin les hydroxyacides constituent une autre catégorie d'organocatalyseurs utilisés pour effectuer un DCD. Un exemple de ce type de DCD a été décrit par T. C. Nugent qui a réalisé un DCD catalysé par l'acide *L*-tartrique pour la synthèse d'un précurseur d'un antagoniste de la substance P qui est obtenu avec un excellent excès énantiomérique de 96% (Schéma 128).¹⁴⁰

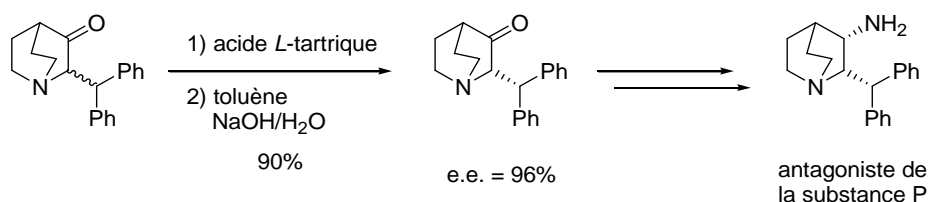


Schéma 128. DCD réalisé à l'aide d'acide tartrique

Les organocatalyseurs sont donc une famille de catalyseurs efficaces pour la réalisation de DCD mais les complexes organométalliques peuvent également être utilisés dans ce cadre.

II.3. Réactions catalysées par des métaux de transition

De nombreuses réactions, comme l'hydrogénation, le transfert d'hydrure ou la substitution nucléophile, catalysées par des métaux de transitions ont été accompagnées d'un processus de DCD. Nous verrons plus en détail dans le paragraphe suivant (§III) que l'hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes chiraux de ruthénium a été très utilisée pour le DCD de β -cétoesters α -substitués.

L'équipe de B. List a rapporté en 2007 le DCD d'aldéhydes α -substitués par hydrogénation qui s'effectue avec des excès énantiomériques supérieurs à 90% (Schéma 129).¹⁴¹ Cette réaction a pu être appliquée avec succès pour la synthèse de l'ibuprofène.

¹⁴⁰ Nugent, T. C.; Seemayer, R. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 142-148.

¹⁴¹ Li, X.; List, B. *Chem. Commun.* **2007**, 1739-1741.

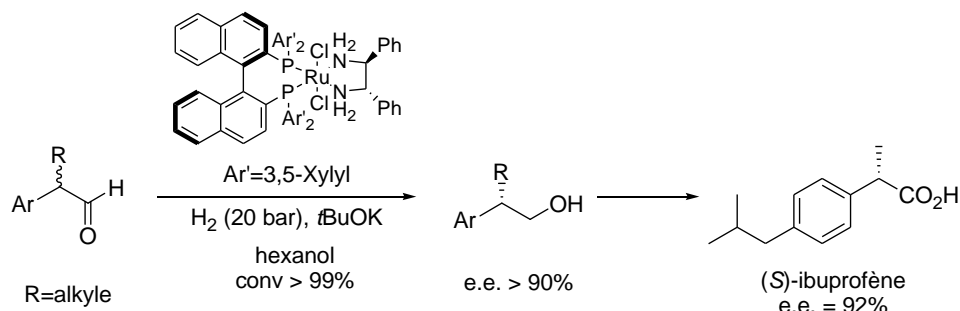


Schéma 129. DCD d' α -arylaldéhydes

Les complexes chiraux de ruthénium ont également été utilisés pour réaliser des DCD par réaction de transfert d'hydrure. Ainsi, en 1999, l'équipe de T. Ikariya a réalisé une réduction efficace de dicétones-1,2 en diols *dl* avec de très bon excès énantiomériques en utilisant le complexe $[\text{RuCl}((S,S)\text{-TsDPEN})(p\text{-cymène})]$ et un mélange acide formique/triéthylamine comme source d'hydrure (Schéma 130).¹⁴²

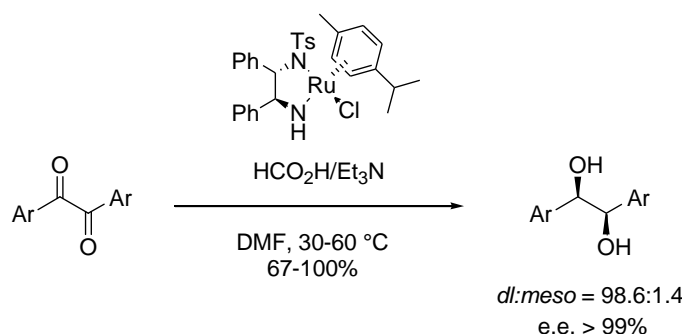


Schéma 130. DCD de dicétones par transfert d'hydrure

En utilisant les mêmes conditions, le groupe de J. M. Lassaletta a réalisé la réduction d'imines *via* un processus de DCD (Schéma 131).¹⁴³

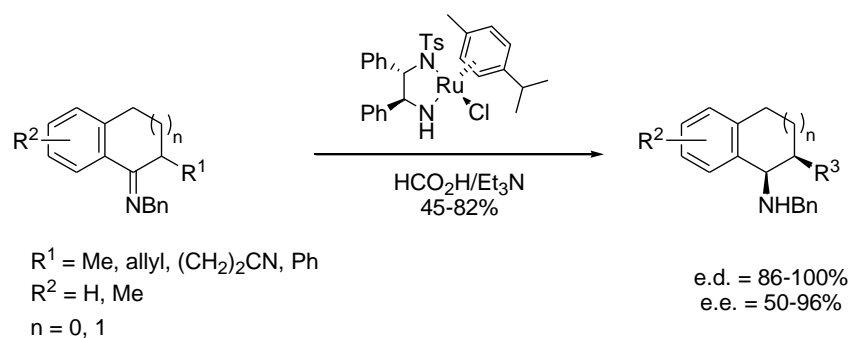


Schéma 131. Réduction d'imines par transfert d'hydrure

Cette réaction reste néanmoins encore relativement peu étudiée notamment en ce qui concerne les β -cétoesters α -substitués. Un des premiers exemples de réaction de transfert

¹⁴² Murata, K.; Okano, K.; Miyagi, M.; Iwane, H.; Noyori, R.; Ikariya, T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1119-1121.

¹⁴³ Ros, A.; Magriz, A.; Dietrich, H.; Ford, M.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1917-1920.

d'hydrure sur ces composés a été publié en 2001 par C. Mioskowski qui a étudié l'influence du pK_a de la diamine chirale pour la synthèse d' α -amino β -hydroxyesters de configuration *syn*. Il a montré que plus le pK_a du ligand est faible et meilleure est l'énantiosélectivité. Ainsi, la *N*-nonaflate-1,2-diphényléthylènediamine s'est avérée être la plus efficace pour cette réaction conduisant à de très bons excès énantio- et diastéréomérique (Schéma 132).¹⁴⁴

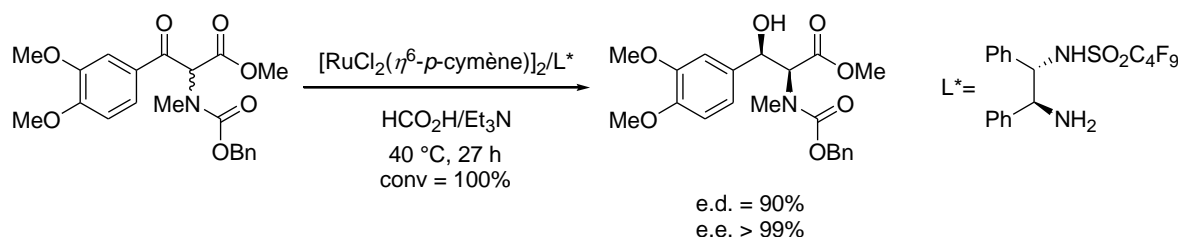


Schéma 132. DCD d'un β -cétoester α -aminé par transfert d'hydrure

Au laboratoire, la réaction de transfert d'hydrure sur des α -alkoxy β -cétoesters a été étudiée en 2010. Ainsi, la synthèse d' α -alkoxy β -hydroxyesters a été réalisée pour la première fois par transfert d'hydrure *via* un DCD et permet d'accéder à des diols-1,2 de configuration *syn* monodifférenciés avec des excès diastéréomériques compris entre 40 et 100% et d'excellents excès énantiomériques (Schéma 133).¹⁴⁵

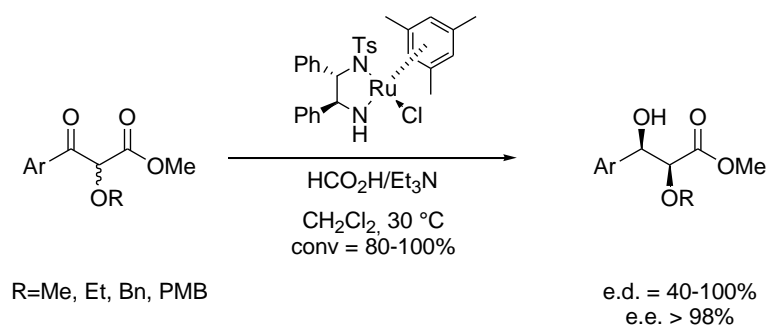


Schéma 133. DCD d' α -alkoxy β -cétoesters

D'autres métaux de transition que le ruthénium ont été employés dans des réactions de DCD. Ainsi B. M. Trost a utilisé des complexes chiraux de palladium pour la formation stéréosélective de buténolides qui ont été utilisés pour la synthèse des (-)-aflatoxines B₁ et B_{2a} (Schéma 134).¹⁴⁶

¹⁴⁴ Mohar, B.; Valleix, A.; Desmurs, J.-R.; Felemez, M.; Wagner, A.; Mioskowski C. *Chem. Commun.* **2001**, 2572-2573.

¹⁴⁵ Cartigny, D.; Püntener, K.; Ayad, T.; Scalone, M.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3788-3791.

¹⁴⁶ Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3090-3100.

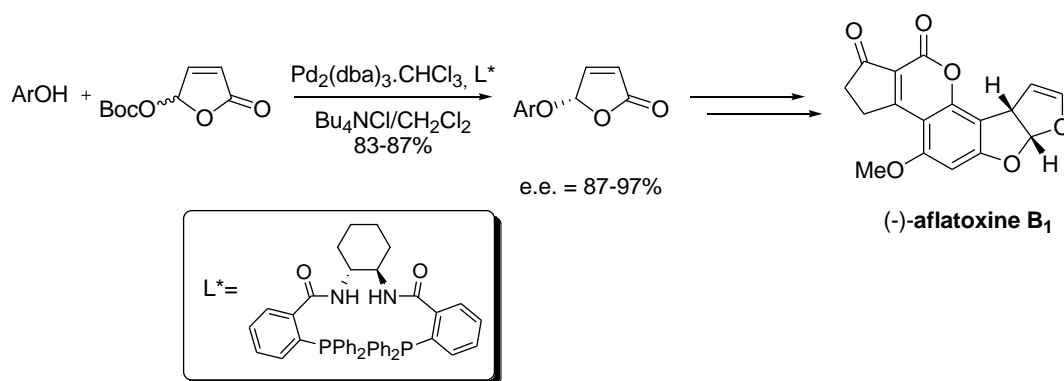


Schéma 134. Synthèse de buténolides par DCD et application à la synthèse de la (-)-afatoxine B₁

Des complexes de rhodium, d'iridium, de cobalt ou encore de cuivre ont également permis de réaliser des DCD.^{129e}

II.4. Réactions enzymatiques

Ces dernières années, l'attrait pour la biocatalyse a fortement augmenté et notamment l'utilisation d'enzymes pour réaliser des DCD s'est développée.¹⁴⁷ Dans ce contexte, la méthode la plus commune pour réaliser un DCD est la combinaison d'une enzyme et d'une base comme agent de racémisation. Cependant le problème de stabilité de certaines enzymes à des pH différents de 7 peut s'avérer être une contrainte importante. La recherche de nouvelles enzymes a permis de réaliser des progrès majeurs dans le DCD.

L'un des premiers exemples de DCD biocatalysés a été décrit par C. J. Sih en 1987.¹⁴⁸ A l'aide de la protéase *Streptomyces griseus*, un ester racémique a été hydrolysé en l'acide carboxylique correspondant avec un très bon excès énantiomérique (Schéma 135).

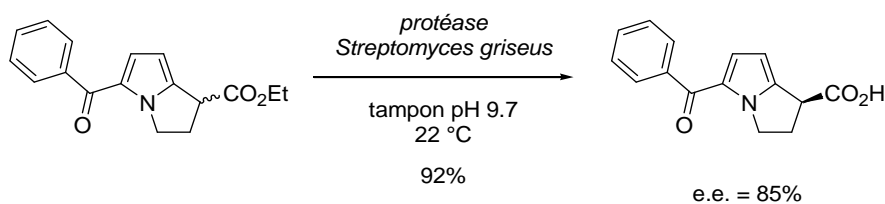


Schéma 135. DCD par hydrolyse d'un ester à l'aide d'une enzyme

La réaction inverse a également été très étudiée pour la réalisation de DCD. Ainsi, la réaction d'acylation d'alcool racémique a fait l'objet de nombreuses recherches et, c'est généralement l'acétate de vinyle qui est utilisé comme agent d'acylation. Il a l'avantage de rendre la réaction d'acylation irréversible en libérant de l'acétaldéhyde lors de la réaction. L'équipe de B. L. Feringa a notamment réalisée le DCD d'hydroxy-furanone et d'hydroxypyrronone à l'aide de lipases (Schéma 136).¹⁴⁹

¹⁴⁷ Schnell, B.; Faber, K.; Kroutil, W. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 653-666.

¹⁴⁸ Fülling, G.; Sih, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2845-2846.

¹⁴⁹ van der Deen, H.; Cuiper, A. D.; Hof, R. P.; van Oeveren, A.; Feringa, B. L.; Kellogg, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3801-3803.

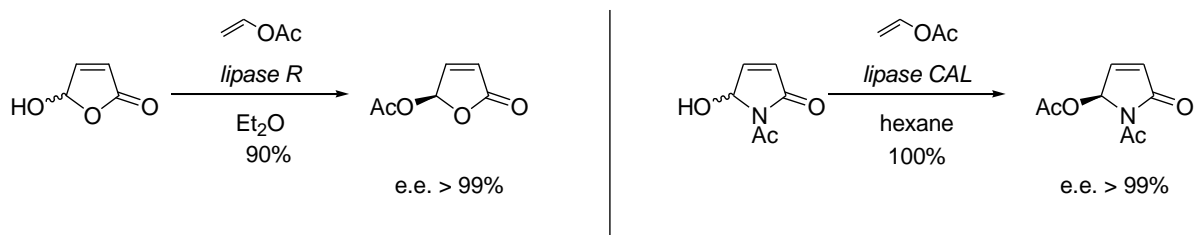


Schéma 136. DCD par acylation biocatalysée

En 2003, le DCD enzymatique par réaction d'acylation a été décrit par H. Kaga qui a réalisé le DCD d'hémiaminals à l'aide d'acétate d'isoprène comme donneur d'acyle combiné avec différentes lipases. Dans ces conditions, des rendements quantitatifs et d'excellents excès énantiomériques sont obtenus (Schéma 137).¹⁵⁰

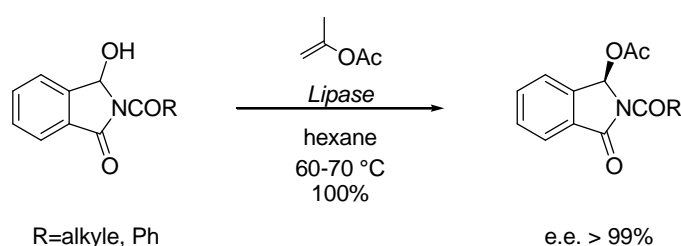


Schéma 137. DCD d'hémiaminals

En 2006, une méthode de synthèse d'acides aminés optiquement actifs à partir de l'ester racémique correspondant a été mise au point par U. Kragl. L'utilisation d'une enzyme lui a ainsi permis de synthétiser la *L*-phénylalanine avec un excès énantiomérique de 96% (Schéma 138).¹⁵¹

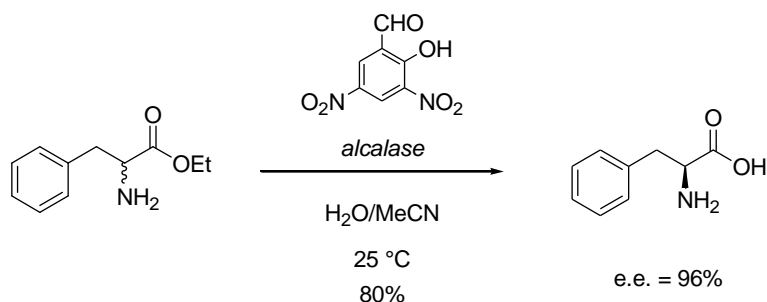


Schéma 138. Synthèse de la *L*-phénylalanine par DCD enzymatique

Les réactions de réduction de cétones impliquant un DCD, et notamment de réduction de β -cétoesters, ont également fait l'objet de nombreuses études. Ainsi, en 2003, la synthèse de la statine, de la phénylstatine et d'analogues a été décrite par DCD biocatalysé par le groupe de S. Kambourakis (Schéma 139).¹⁵²

¹⁵⁰ Sharfuddin, M.; Narumi, A.; Iwai, Y.; Miyazawa, K.; Yamada, S.; Kakuchi, T.; Kaga, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1581-1585.

¹⁵¹ Zimmermann, V.; Beller, M.; Kragl, U. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 622-627.

¹⁵² Kambourakis, S.; Rozell, J. D. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 699-705.

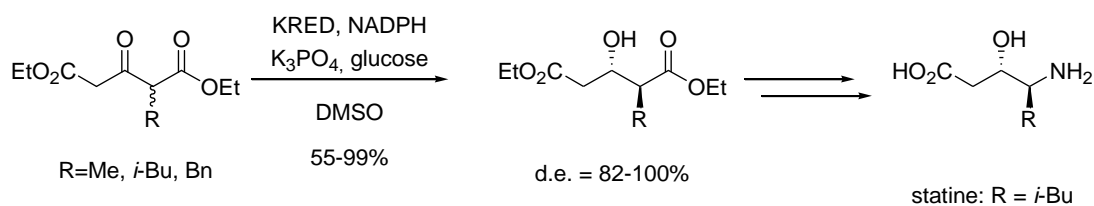


Schéma 139. Synthèse de la statine et d'analogues par DCD enzymatique

Ce même groupe s'est intéressé au DCD de β-cétoesters α-alkylés et de 1,3-dicétones α-alkylées. Les hydroxycétones et hydroxyesters correspondants ont été obtenus avec d'excellents rendements et excès énantio- et diastéréomériques.¹⁵³

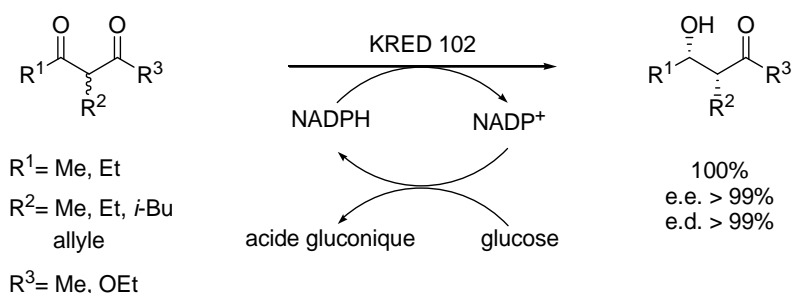


Schéma 140. DCD de dicétones α-alkylées et de β-cétoesters α-alkylés

L'utilisation d'enzymes pour la réalisation de DCD a donc fait l'objet de nombreuses études ces dernières années. Cependant, il y a une dizaine d'années, est apparu un concept très élégant alliant un catalyseur enzymatique et un catalyseur organométallique permettant la réalisation de DCD.

II.5. Réactions chimio-enzymatiques

A la fin des années 90, J. M. J. Williams a combiné une enzyme et un complexe de palladium afin de réaliser le DCD d'acétates allyliques par réaction d'hydrolyse (Schéma 141). Cette réaction constitue le premier exemple de DCD chimio-enzymatique.¹⁵⁴

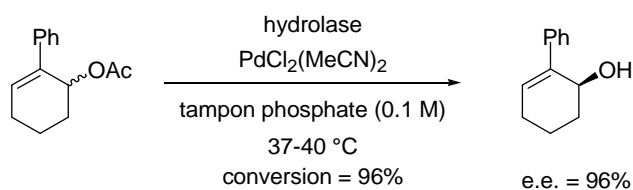


Schéma 141. Premier DCD chimio-enzymatique

La même année, J. M. J. Williams a utilisé la combinaison d'une enzyme avec différents complexes organométalliques pour réaliser le DCD d'alcools racémiques (Schéma 142).¹⁵⁵

¹⁵³ Kalaitzakis, D.; Rozzell, J. D.; Kambourakis, S.; Smonou, I. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4799-4801.

¹⁵⁴ Allen, J. V.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1859-1862.

¹⁵⁵ Dinh, P. M.; Howarth, J. A.; Hudnott, A. R.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7623-7626.

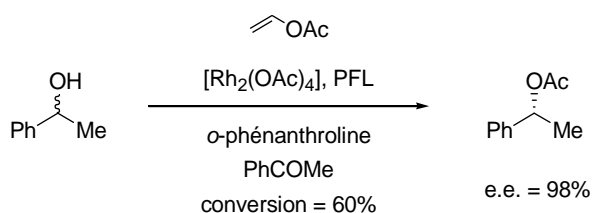


Schéma 142. DCD chimio-enzymatique d'alcools

Depuis ces exemples prouvant la compatibilité entre une enzyme et un complexe organométallique, ce concept a fait l'objet de nombreuses recherches.¹⁵⁶ Dans cette méthode l'enzyme permet d'apporter l'énantiosélectivité alors que le métal sert d'agent de racémisation. La difficulté réside dans le choix du complexe métallique pour réaliser cette racémisation. En effet, il ne doit pas influencer la sélectivité ni modifier l'activité de l'enzyme. La racémisation doit également être réalisée à des températures généralement inférieures à 80 °C pour ne pas dénaturer l'enzyme. Afin de respecter toutes ces conditions, la combinaison la plus utilisée est une lipase associée à un complexe de ruthénium, qui a notamment permis à l'équipe de J.-E. Bäckvall d'effectuer le DCD d'alcools secondaires par réaction d'acylation (Schéma 143).¹⁵⁷ Le catalyseur binucléaire de ruthénium utilisé est très efficace pour ce type de réaction¹⁵⁸ notamment parce que l'un des oxygènes présents sur les cyclopentadiényles joue le rôle de base et permet la racémisation des substrats.

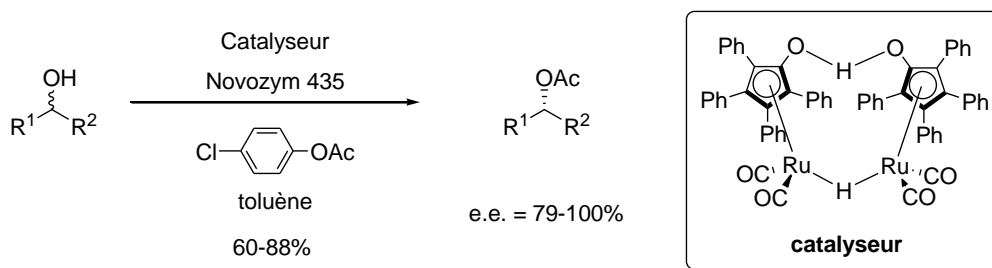


Schéma 143. DCD d'alcools secondaires à l'aide d'une lipase et d'un complexe de ruthénium

Le système enzyme/complexe binucléaire de ruthénium, a également été utilisé par le groupe de J.-E. Bäckvall pour la synthèse énantiosélective de β -hydroxyesters qui sont obtenus en un seul pot par une réaction d'aldolisation suivie du DCD du β -hydroxyester formé (Schéma 144).¹⁵⁹

¹⁵⁶ Pàmies, O.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3247-3261.

¹⁵⁷ Persson, B. A.; Larsson, A. L. E.; Le Ray, M.; Bäckvall, J.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1645-1650.

¹⁵⁸ a) El Gihani, M. T.; Williams, J. M. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 11-15. b) Kim, M.-J.; Choi, Y. K.; Choi, M. Y.; Kim, M. J.; Park, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4736-4738. c) Pàmies, O.; Bäckvall, J.-E. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2003**, *14*, 407-413. d) Karvembu, R.; Prabhakaran, R.; Natarajan, K. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 911-918.

¹⁵⁹ Huerta, F. F.; Bäckvall, J.-E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1209-1212.

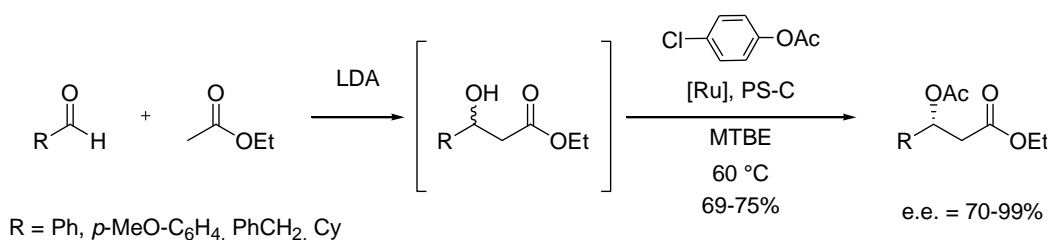


Schéma 144. Synthèse énantiosélective de β-hydroxyesters

Suite à ces différents exemples de DCD, nous allons maintenant nous intéresser plus précisément au DCD de β-cétoesters α-substitués par hydrogénation asymétrique, et notamment au DCD d'α-amino β-cétoesters.

III. DCD de β-cétoesters α-substitués par réaction d'hydrogénation asymétrique

A priori, l'hydrogénation d'un β-cétoester α-substitué racémique, possédant un centre stéréogène épimérisable en α, peut conduire à quatre stéréoisomères (Schéma 145). Cependant, si le DCD est efficace, il est possible d'obtenir très majoritairement un seul de ces quatre stéréoisomères. Pour cela plusieurs conditions doivent être respectées :

- $k_{\text{rac}} > k_{\text{R}}$, k_{S} : la racémisation doit être plus rapide que la réaction d'hydrogénation.
- $k_{\text{R}} \gg k_{\text{S}}$ (ou $k_{\text{S}} \gg k_{\text{R}}$): un des deux énantiomères du β-cétoester doit être hydrogéné préférentiellement afin de contrôler le centre stéréogène en α.
- Le catalyseur chiral doit avoir une haute discrimination énantiofaciale vis-à-vis du substrat pour contrôler efficacement le centre créé en β.

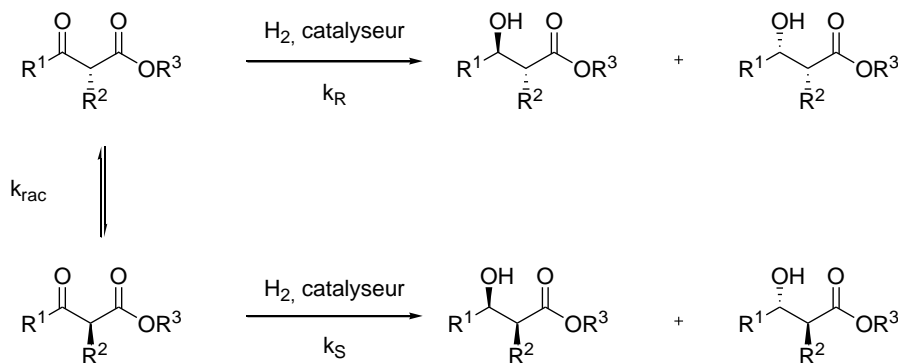


Schéma 145. DCD d'un β-cétoester α-substitué par hydrogénation asymétrique

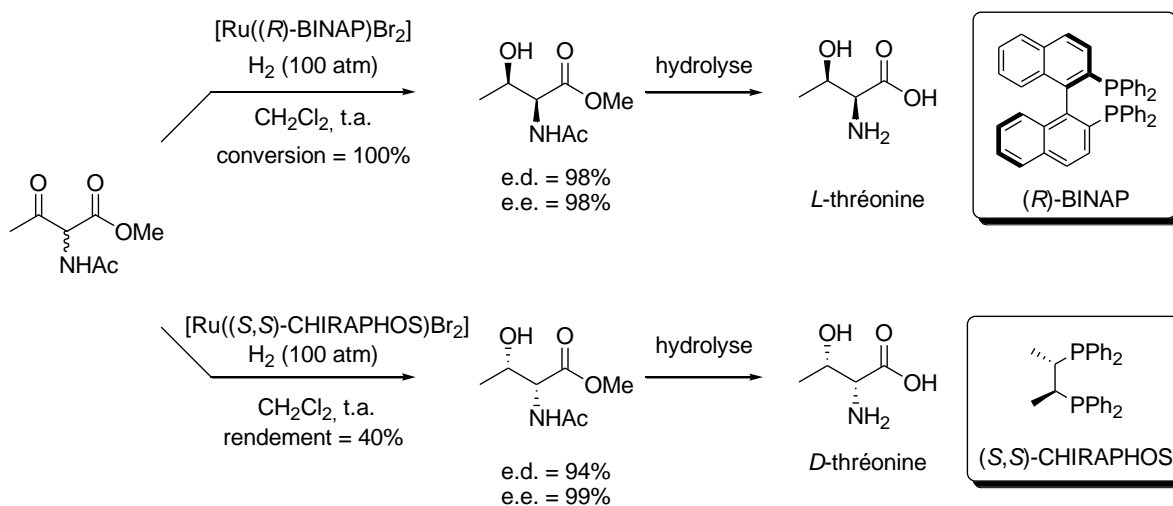
Le groupe de R. Noyori a réalisé une étude cinétique théorique du DCD de β-cétoesters α-substitués et a pu montrer que, si $k_{\text{rac}} = 10 k_{\text{R}}$ et si $k_{\text{R}} = 100 k_{\text{S}}$, alors le stéréoisomère ciblé est obtenu avec une sélectivité de 98%.¹⁶⁰ Le DCD de β-cétoesters α-substitués est donc une méthode de choix pour contrôler deux centres stéréogènes en une seule étape. Dans la suite, des exemples de DCD de β-cétoesters α-substitués par des groupements amines, halogénures ou alkyles seront présentés.

¹⁶⁰ Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 144-152.

III.1. DCD de β -cétosters α -substitués par hydrogénation asymétriqueIII.1.a. DCD d' α -amino β -cétosters

- Hydrogénation catalysée par des complexes de ruthénium :

En 1989, les équipes de R. Noyori¹⁶¹ et J.-P. Genêt¹⁶² ont décrit indépendamment le premier exemple de DCD d'un α -acétamido β -cétosters par hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes chiraux de ruthénium, respectivement [Ru((*R*)-BINAP)Br₂] et [Ru((*S,S*)-CHIRAPHOS)Br₂] (Schéma 146). Les β -hydroxyesters correspondants de configuration *syn* ont été obtenus avec d'excellents excès diastéréomériques (BINAP : 98%, CHIRAPHOS : 94%) et énantiomériques (BINAP : 98%, CHIRAPHOS : 99%).

Schéma 146. Synthèse de la *syn* thréonine par hydrogénation asymétrique

Afin d'expliquer la diastéréosélectivité *syn* observée, les deux groupes ont émis des hypothèses différentes. R. Noyori¹⁶¹ a proposé un modèle de type Felkin-Anh avec chélation sur le métal de la cétone et de la fonction carbonyle de l'ester, une liaison hydrogène entre l'amine et l'ester pouvant éventuellement stabiliser cet état de transition. L'approche de l'hydrure en *anti* du substituant en position α explique la configuration *syn* observée. J.-P. Genêt^{162b} a, quant à lui, proposé un état de transition de type chaise où le ruthénium est chélaté à la cétone et à l'oxygène de la fonction amide, et dans lequel le groupement ester est en position pseudo équatoriale (Schéma 147).

¹⁶¹ Noyori, R.; Ikeda, T.; Ohkuma, T.; Widhalm, M.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Akutagawa, S.; Sayo, N.; Saito, T.; Taketomi, T.; Kumobayashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134-9135.

¹⁶² a) Genêt, J.-P.; Mallart, S.; Jugé, S. Brevet Français 8911159, **1989**. b) Genêt, J.-P.; Pinel, C.; Mallart, S.; Jugé, S.; Thorimbert, S.; Laffitte, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 555-567.

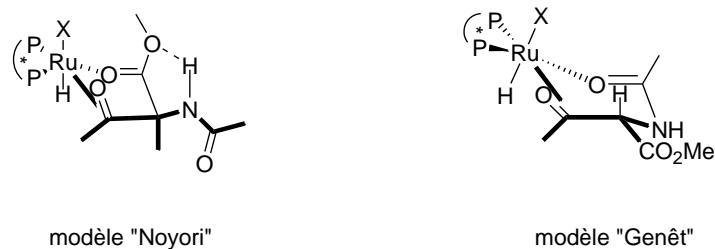


Schéma 147. Etats de transitions proposés pour expliquer la diastéréosélectivité *syn*

Lors du DCD, la racémisation du β -cétoester se fait par le passage par la forme énol. Afin de déterminer la forme tautomère (cétone ou énol) qui est réduite, R. Noyori s'est intéressé à l'hydrogénation du substrat **X** deutéré en position α . En effet, si c'est la forme cétone qui est hydrogénée, le produit attendu devrait encore posséder un deutérium en α (voie a) alors que si c'est la forme énol qui est hydrogénée, le β -hydroxyester résultant ne devrait plus porter d'atome de deutérium en α (voie b) (Schéma 148).

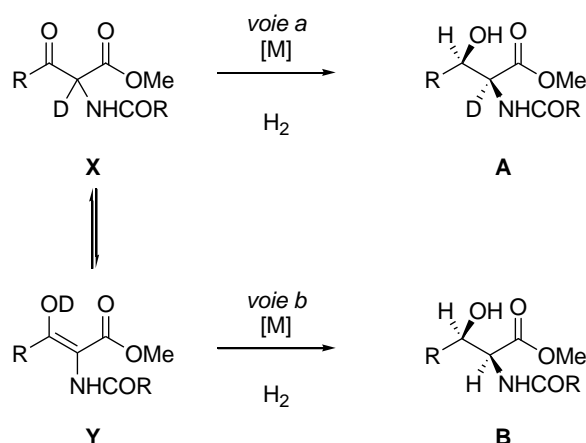


Schéma 148. Principe de l'hydrogénation d'un substrat deutéré

A une conversion de 1,3%, l'hydrogénation du β -cétoester α -deutééré **149** conduit à un mélange 80:20 des produits **150** et **151** en faveur de celui possédant encore l'atome de deutérium en α (Schéma 149). Cette expérience permet de penser que c'est la forme cétone qui est hydrogénée.¹⁶¹

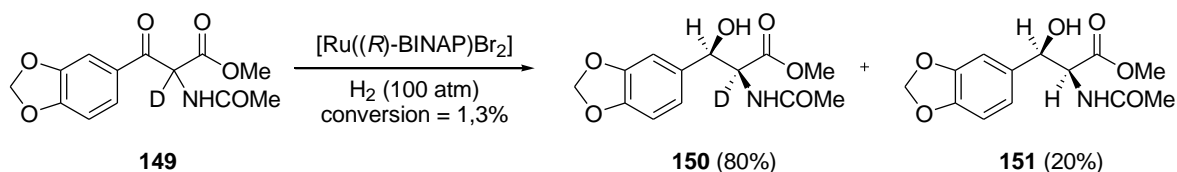


Schéma 149. Détermination de la forme tautomère hydrogénée pour les α -amido β -cétoesters

En 2004, l'équipe de X. Zhang a décrit le premier exemple de DCD d' α -amino β -cétoester conduisant au produit de configuration *anti*. L'hydrogénation asymétrique d'un α -phtalimido β -cétoester en présence du complexe $[\{\text{RuCl}((S)\text{-C}_3\text{-TunaPhos})\}_2(\mu\text{-$

$\text{Cl}_3][\text{Me}_2\text{NH}_2]$ a permis d'obtenir le β -hydroxyester correspondant de configuration *anti* avec d'excellents excès énantio- et diastéréomérique (Schéma 150).¹⁶³

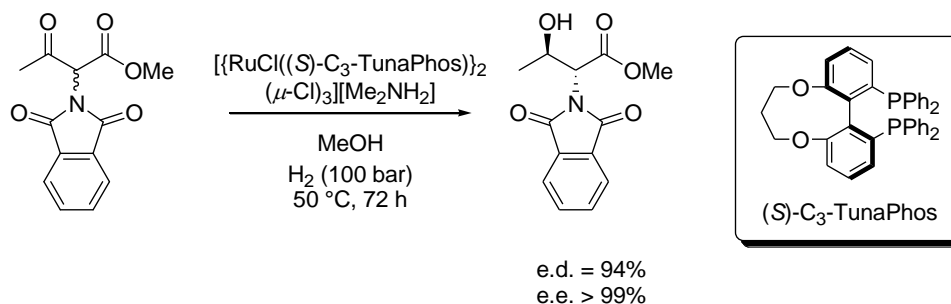


Schéma 150. DCD d' α -phthalimido β -cétoester conduisant au produit de configuration *anti*

La même année, les équipes de Y. Hamada¹⁶⁴ et de J.-P. Genêt et V. Vidal¹⁶⁵ ont montré qu'il était possible de préparer des α -amino β -hydroxyesters de configuration *anti* par hydrogénation asymétrique en remplaçant la fonction amide par un groupement ammonium. Différents α -amino β -hydroxyesters de configuration *anti* ont ainsi été synthétisés par hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes chiraux de ruthénium avec des excès énantio- et diastéréomériques pouvant atteindre respectivement 97 et 100% (Schéma 151).

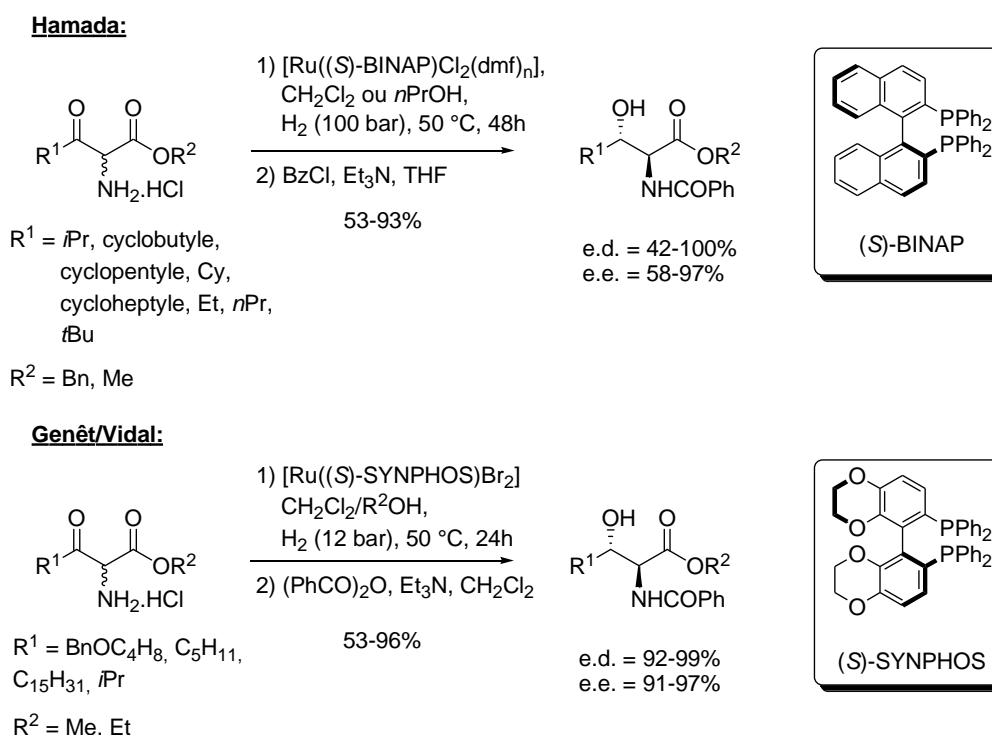


Schéma 151. Synthèse d' α -amino β -hydroxyesters de configuration *anti*

¹⁶³ Lei, A.; Wu, S.; He, M.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1626-1627.

¹⁶⁴ Makino, K.; Goto, T.; Hiroki, Y.; Hamada, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 882-883.

¹⁶⁵ a) Mordant, C.; Dünkelfmann, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Chem. Commun.* **2004**, 1296-1297.
b) Mordant, C.; Dünkelfmann, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3017-3026.

Par ailleurs, des expériences avec des substrats deutérés ont été menées dans le but d'identifier la forme tautomère qui est hydrogénée.¹⁶⁶ Ainsi, à une conversion de 46%, l'hydrogénation du substrat **152**, deutéré en position α , conduit majoritairement au produit **153** ne comportant pas de deutérium ce qui tend à montrer que c'est la forme énol qui est hydrogénée (Schéma 152).

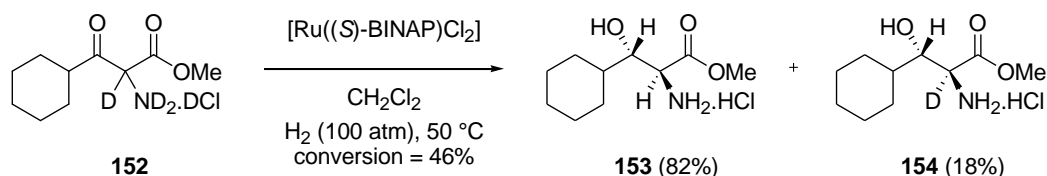


Schéma 152. Détermination de la forme tautomère hydrogénée pour les α -ammoniums β -cétoesters

- Hydrogénation catalysée par des complexes d'iridium :

Suite à ces résultats avec des complexes de ruthénium, plusieurs autres métaux de transition ont été utilisés pour effectuer un DCD d' α -ammonium β -cétoester par hydrogénation asymétrique. En 2005, l'équipe de Y. Hamada a décrit la synthèse d' α -amino β -hydroxyesters aromatiques de configuration *anti* grâce à une réaction d'hydrogénation asymétrique catalysée par un complexe d'iridium (Schéma 153).¹⁶⁷

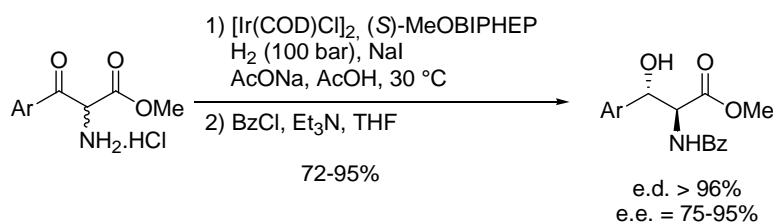


Schéma 153. DCD d' α -ammonium β -cétoesters par hydrogénation catalysée par un complexe d'iridium

Le groupe de Y. Hamada a ensuite utilisé un nouveau complexe d'iridium [Ir((S)-MeOBIPHEP)(COD)][BAR_F] afin d'améliorer les sélectivités et d'étendre cette réaction à des composés aliphatiques (Schéma 154).¹⁶⁸ Des expériences réalisées sur un substrat deutéré ont permis de supposer que cette fois-ci c'est la forme cétone qui est hydrogénée.

¹⁶⁶ a) Hamada, Y.; Makino, K. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2008**, *66*, 1056-1065. b) Makino, K.; Goto, T.; Hiroki, Y.; Hamada, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2816-2828.

¹⁶⁷ Makino, K.; Hiroki, Y.; Hamada, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5784-5785.

¹⁶⁸ a) Makino, K.; Iwasaki, M.; Hamada, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4573-4576. b) Maeda, T.; Makino, K.; Iwasaki, M.; Hamada, Y. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11954-11962.

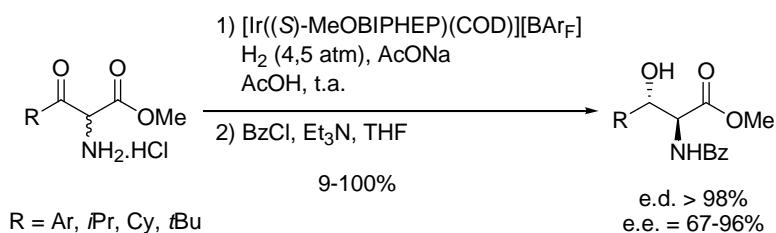


Schéma 154. Extension du DCD par hydrogénation catalysée par un complexe d'iridium

• Hydrogénation catalysée par des complexes de rhodium :

Parallèlement à ces résultats, l'équipe de Y. Hamada s'est également intéressée à l'hydrogénation asymétrique d' α -amino β -cétoesters aromatiques catalysée par des complexes de rhodium.¹⁶⁹ Ainsi, en 2006, des α -amino β -hydroxyesters de configuration *anti* ont été synthétisés par hydrogénation asymétrique catalysée par un complexe de rhodium associé au ligand (*R,S*)-PPF-P*t*Bu₂ (Schéma 155).

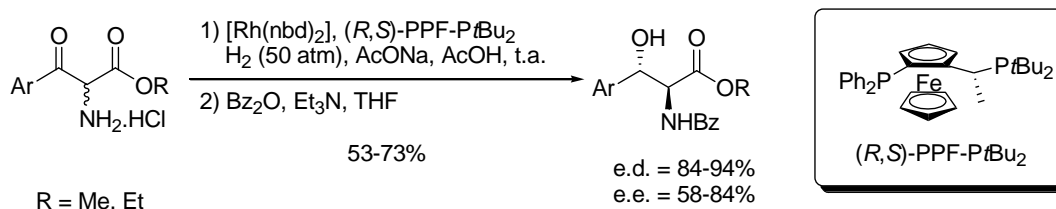


Schéma 155. DCD d' α -ammonium β -cétoesters par hydrogénation catalysée par un complexe de rhodium

• Hydrogénation catalysée par des complexes de nickel :

En 2008, le groupe de Y. Hamada a également effectué ce DCD d' α -ammonium β -cétoesters par hydrogénation asymétrique catalysée par un complexe de nickel.¹⁷⁰ Cette synthèse d' α -amino β -hydroxyesters de configuration *anti* est le premier exemple de DCD catalysé par un complexe de nickel (Schéma 156).

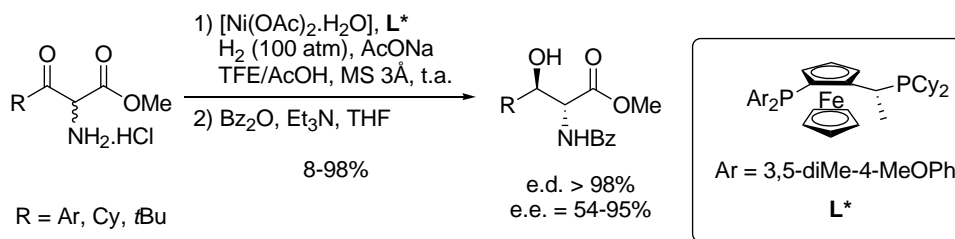


Schéma 156. DCD d' α -ammonium β -cétoesters par hydrogénation catalysée par un complexe de nickel

¹⁶⁹ Makino, K.; Fujii, T.; Hamada, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 481-485.

¹⁷⁰ Hamada, Y.; Koseki, Y.; Fujii, T.; Maeda, T.; Hibino, T. *Chem. Commun.* **2008**, 6206-6208.

L'hydrogénation asymétrique d' α -amino β -cétoesters peut donc conduire aux α -amino β -hydroxyesters correspondants de configuration *syn* ou *anti* en fonction de la nature du groupement aminé. Ce DCD a été étendu à d'autres β -cétoesters α -substitués et notamment aux β -cétoesters portant un halogène en α .

III.1.b. DCD d' α -halogéno β -cétoesters

Le DCD d' α -chloro β -cétoesters a été étudié précédemment par l'équipe de N. Sayo¹⁷¹ et au laboratoire.¹⁷² Il a été montré que l'hydrogénation asymétrique de ces composés à l'aide de complexes chiraux du ruthénium conduisait aux α -chloro β -hydroxyesters de configuration *syn* ou *anti* selon le solvant utilisé pour la réaction. Ainsi, lorsque l'hydrogénation est réalisée dans le dichlorométhane, les composés *anti* sont obtenus avec de très bons excès énantio- et diastéréomériques. En revanche, lorsque le méthanol est utilisé comme solvant de réaction, ce sont les produits de configuration *syn* qui sont obtenus avec de bons excès diastéréomériques mais des excès énantiomériques faibles (Schéma 157). Ces α -chloro β -hydroxyesters optiquement actifs sont intéressants car leur traitement par une base permet la synthèse des époxydes correspondants, qui constituent une classe de composés importante pour la synthèse de produits biologiquement actifs.

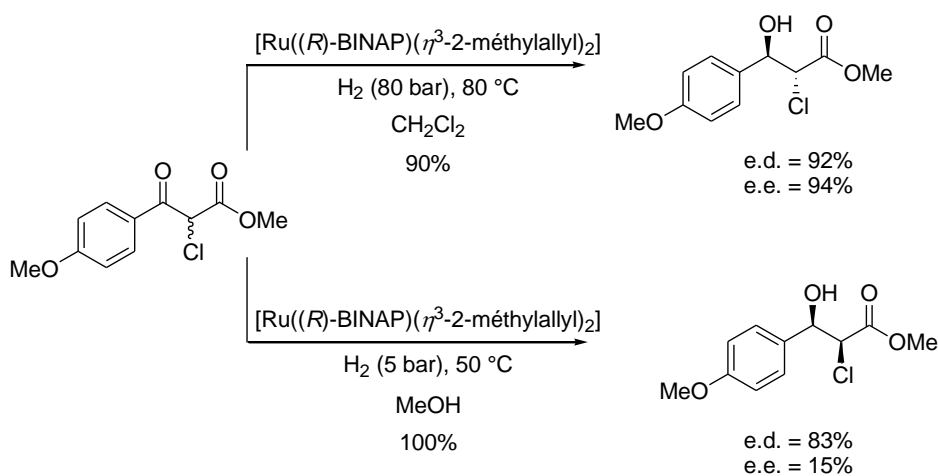


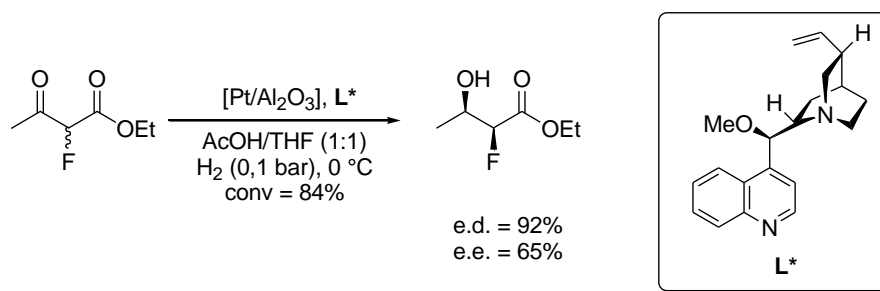
Schéma 157. DCD d' α -chloro β -cétoesters par hydrogénation asymétrique

En 2006, le groupe de G. Szöllösi a réalisé le DCD du 2-fluoroacétoacétate d'éthyle par hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes de platine avec de bons excès énantio- et diastéréomérique (Schéma 158).¹⁷³

¹⁷¹ Sayo, N.; Sano, N.; Kumobayashi, H. *US Patent* **1995**, US 5442105.

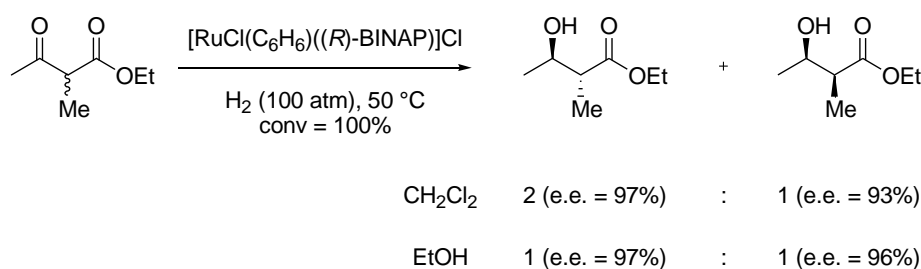
¹⁷² Genêt, J.-P.; Caño de Andrade, M. C.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2063-2066.

¹⁷³ Szöri, K.; Szöllösi, G.; Bartók, M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 515-522.


 Schéma 158. DCD d'un α -fluoro β -cétoester par hydrogénation asymétrique

III.1.c. DCD d' α -alkyl β -cétoesters

Dès 1987, R. Noyori et son équipe ont réalisé l'hydrogénation asymétrique du 2-méthyl-3-oxobutanoate d'éthyle dans le but de réaliser un DCD. Dans le dichlorométhane, un mélange 2:1 en faveur du produit de configuration *anti* est observé alors qu'aucune diastéréosélectivité n'est obtenue dans l'éthanol (Schéma 159).^{13b,174}


 Schéma 159. Premiers essais de DCD d' α -alkyl β -cétoesters par hydrogénation asymétrique

Le groupe de M. J. Burk a également étudié le DCD du 2-méthyl-3-oxobutanoate d'éthyle par hydrogénation asymétrique.¹⁷⁵ L'hydrogénation, réalisée dans un mélange MeOH/H₂O (9/1), conduit à un mélange 1,4:1 en faveur du composé *syn* (Schéma 160).

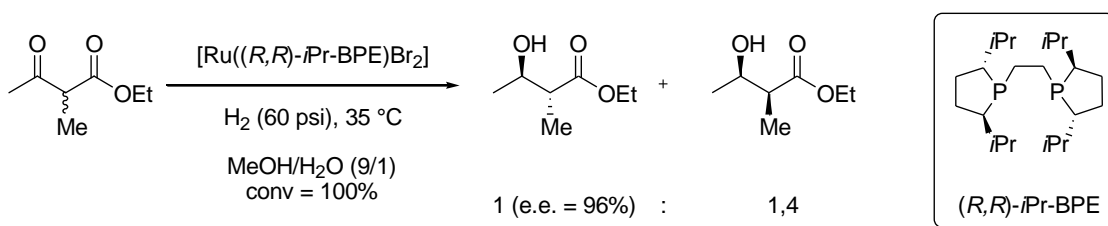


Schéma 160. Essai de DCD du 2-méthyl-3-oxobutanoate d'éthyle

Un exemple efficace de DCD de β -cétoesters α -méthylés a été décrit au laboratoire dans le cadre de la synthèse de la dolaproine. Ainsi, les (2*S*,3*R*)-dolaproine et (2*S*,3*S*)-Boc-dolaproine ont été synthétisés avec de bons excès diastéréomériques par hydrogénation des β -

¹⁷⁴ Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 1-4.

¹⁷⁵ Burk, M. J.; Harper, T. G. P.; Kalberg, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4423-4424.

cétoesters correspondants (Schéma 161). En fonction du groupement protecteur présent sur l'azote, les produits de configuration *syn* ou *anti* ont pu être sélectivement préparés. Par ailleurs, la configuration absolue du centre stéréogène en γ a une influence sur la sélectivité.¹⁷⁶

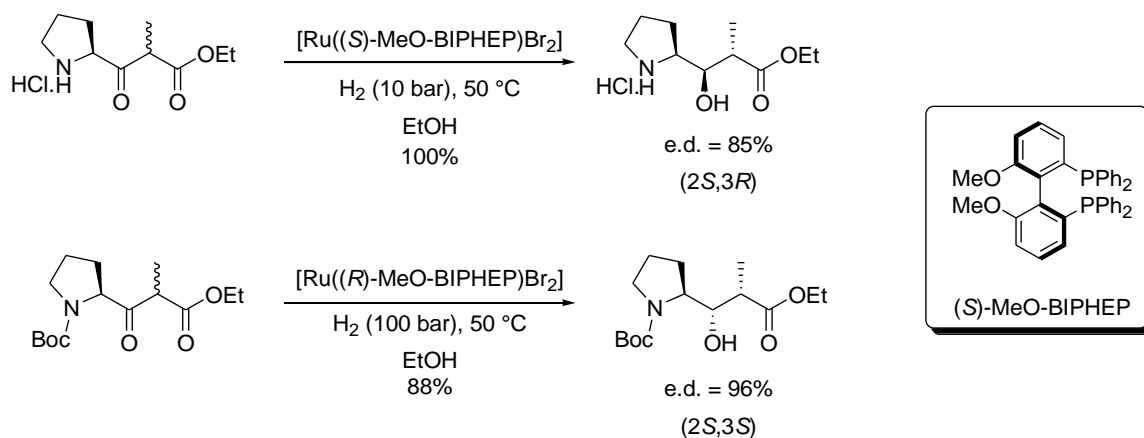


Schéma 161. Synthèse des dolaproines de configuration *syn* et *anti* par DCD

R. Noyori a montré que l'hydrogénation asymétrique de cétones cycliques conduisait aux produits de configuration *anti* avec de très bonnes sélectivités dans le dichlorométhane tandis qu'une chute de la diastéréosélectivité est observée dans un solvant alcoolique (Schéma 162).¹⁷⁴

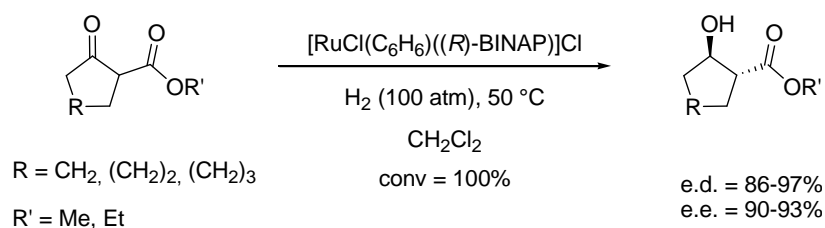


Schéma 162. DCD de cétoesters cycliques

Au cours de cette étude, il a également montré que l'hydrogénation asymétrique de la γ -lactone **A**, catalysée par le même complexe [RuCl(C₆H₆)(*R*)-BINAP]Cl, conduit quant à elle au γ -lactol de configuration *cis* avec de bons excès énantio- et diastéréomérique (Schéma 163).¹⁷⁴

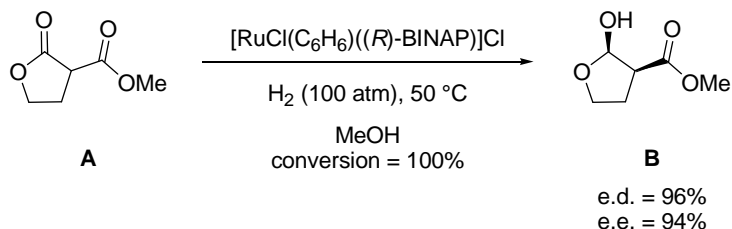


Schéma 163. DCD d'une γ -lactone

¹⁷⁶ a) Lavergne, D.; Mordant, C.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1909-1912. b) Mordant, C.; Reymond, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9715-9723.

Afin d'expliquer la stéréosélectivité observée, R. Noyori a proposé des modèles dans lesquels la cétone et la fonction carbonyle de l'ester sont chélatées au ruthénium. Ces deux états de transitions tricycliques, contraints stériquement, permettent de justifier la sélectivité observée (Schéma 164).

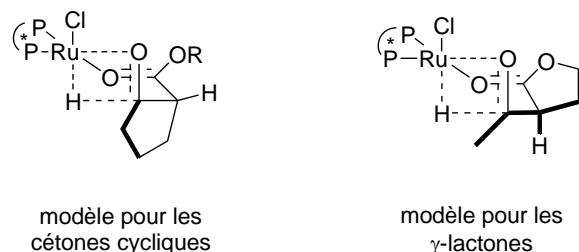


Schéma 164. États de transitions permettant d'expliquer la diastéréosélectivité

III.1.d. DCD de β -cétophosphonates α -substitués

Très peu d'exemples de DCD de β -cétophosphonates α -substitués ont été rapportés dans la littérature à ce jour. Ainsi, le DCD d' α -amido β -cétophosphonates par hydrogénation catalysée par le complexe $[\text{RuCl}_2((R)\text{-BINAP})(\text{dmf})_n]$ permet d'accéder aux α -amido β -hydroxyesters de configuration *syn* avec de très bonnes sélectivités (Schéma 165).¹⁷⁷

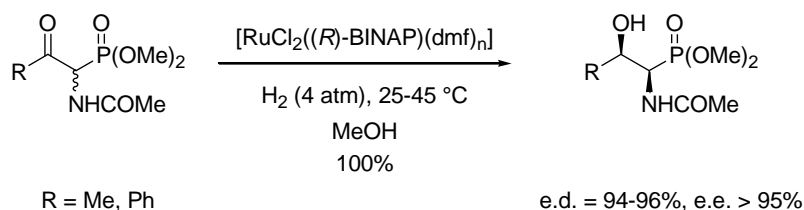


Schéma 165. DCD d' α -amido β -cétophosphonates

Le DCD de l' α -bromo- β -cétophosphonate **155** a été étudié par R. Noyori.¹⁷⁸ Ainsi, la réduction catalysée par le complexe $[\text{RuCl}_2((S)\text{-BINAP})(\text{dmf})_n]$ conduit à l' α -bromo β -hydroxyphosphonate **157** de configuration *syn*, précurseur de la fosfomycine, avec de très bons excès énantio- et diastéréomérique. Il est à noter que le produit réduit débromé **156** est également isolé (Schéma 166).

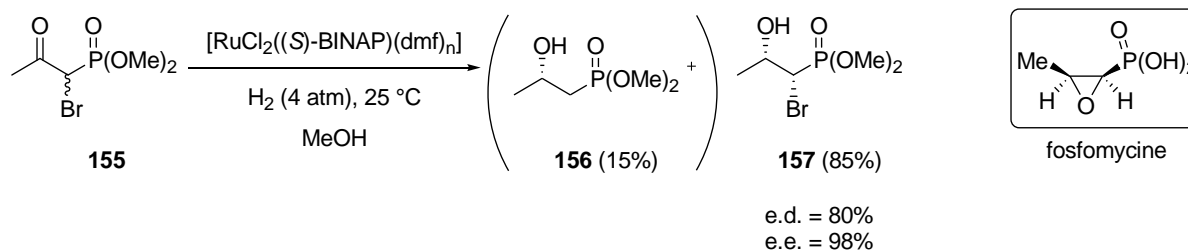


Schéma 166. DCD d'un α -bromo β -cétophosphonate

¹⁷⁷ Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Pham, T.; Lubell, W. D.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5769-5772.

¹⁷⁸ Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2931-2932.

III.2. Applications du DCD de β -cétoesters α -substitués à la synthèse de produits naturels

Le DCD de β -cétoesters α -substitués par hydrogénation asymétrique, méthode élégante et efficace permettant de contrôler deux centres stéréogènes en une étape, a rapidement été appliqué à la synthèse de produits naturels. Tout d'abord au niveau industriel, la société Takasago a développé un procédé de DCD du 2-benzamido-3-oxobutanoate de méthyle par hydrogénation catalysée par le complexe $[\{\text{RuCl}((R)\text{-BINAP})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{Et}_2]$. Le β -hydroxyester α -substitué obtenu permet la préparation d'une acétoxyazétidinone chirale, précurseur d'antibiotiques de la famille des carbapénèmes (Schéma 167).¹⁷⁹

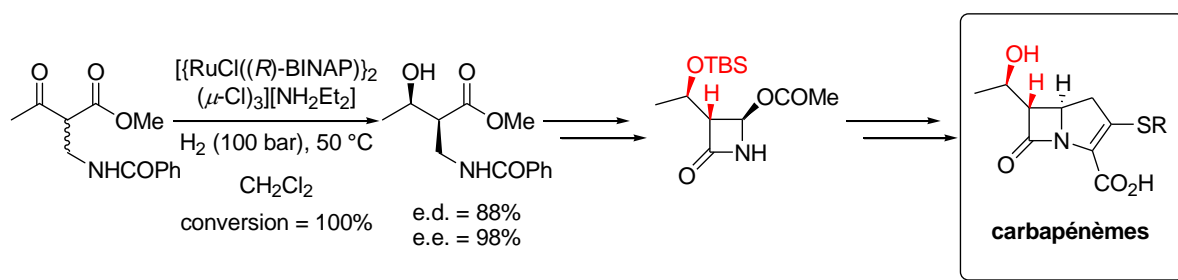


Schéma 167. Synthèse industrielle d'une acétoxyazétidinone par DCD

Le DCD de β -cétoesters α -substitués a également été exploité pour de nombreuses synthèses totales.¹⁸⁰ En 2003, une hydrogénation asymétrique de la γ -lactone **159** catalysée par un complexe de ruthénium a conduit à l'alcool B avec de très bons excès énanti- et diastéréomérique et a permis à l'équipe de S. Katsumura de réaliser la synthèse d'un analogue de la sphingomyeline (Schéma 168).¹⁸¹

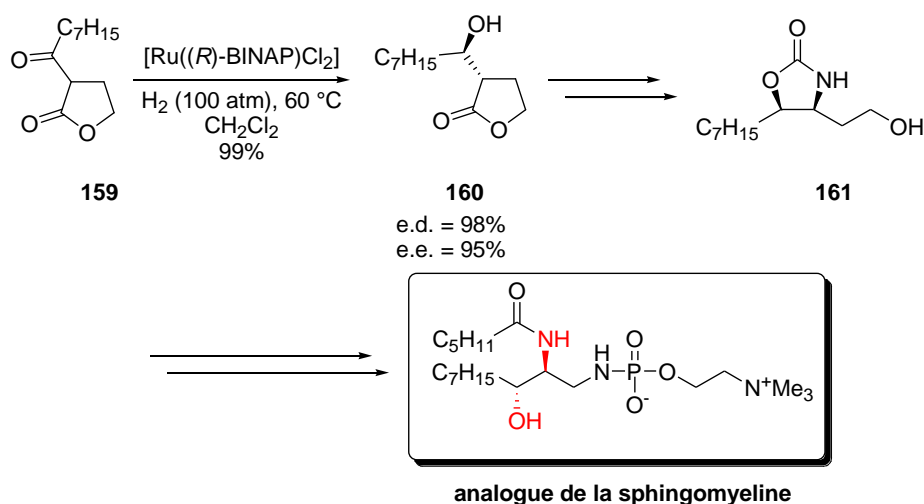


Schéma 168. Synthèse d'un analogue de la sphingomyeline

¹⁷⁹ Mashima, K.; Matsumura, Y.; Kusano, K.; Kumobayashi, H.; Sayo, N.; Hori, Y.; Ishizaki, T.; Akutagawa, S.; Takaya, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 609-610.

¹⁸⁰ a) Noyori, R.; Tokunaga, M.; Kitamura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 36-56. b) Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Can. J. Chem.* **2000**, 78, 846-851.

¹⁸¹ Hakogi, T.; Taichi, M.; Katsumura, S. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2801-2804.

En 2008, le groupe de B. M. Trost a effectué une synthèse de l'acide pseudolarique **B**¹⁸² dans laquelle la première étape est un DCD de la γ -lactone **162** qui conduit à l'hydroxylactone **163** avec de très bons excès énantio- et diastéréomérique. Après plusieurs étapes, le composé **165** est obtenu puis une cycloaddition [5+2] permet de former le bicyclic **166** (Schéma 169).

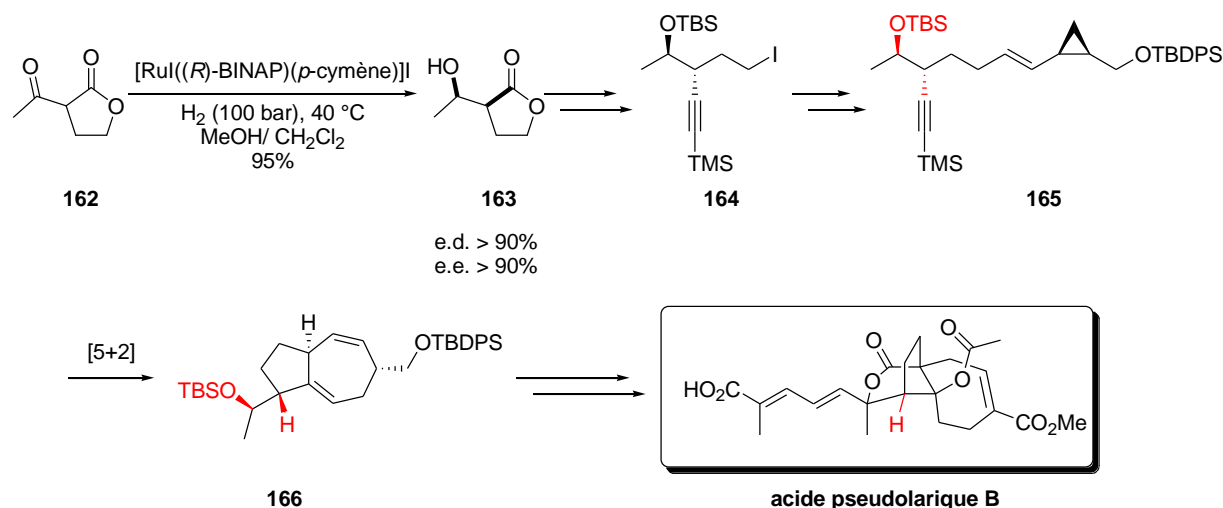


Schéma 169. Synthèse de l'acide pseudolarique B

Au laboratoire, une synthèse formelle du (-)-balanol a été réalisée en 2000.¹⁸³ Une étape clé d'hydrogénation asymétrique de l' α -amido β -cétoester **167** a permis d'obtenir l' α -amido β -hydroxyester **168** de configuration *syn* avec de très bonnes énantio- et diastéréosélectivité. Suite à des étapes de protection, déprotection et cyclisation l'intermédiaire **169** a été obtenu (Schéma 170).

¹⁸² Trost, B. M.; Waser, J.; Meyer, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16424-16434.

¹⁸³ a) Coulon, E.; Caño de Andrade, M. C.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6467-6470. b) Phansavath, P.; Duprat de Paule, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3903-3907.

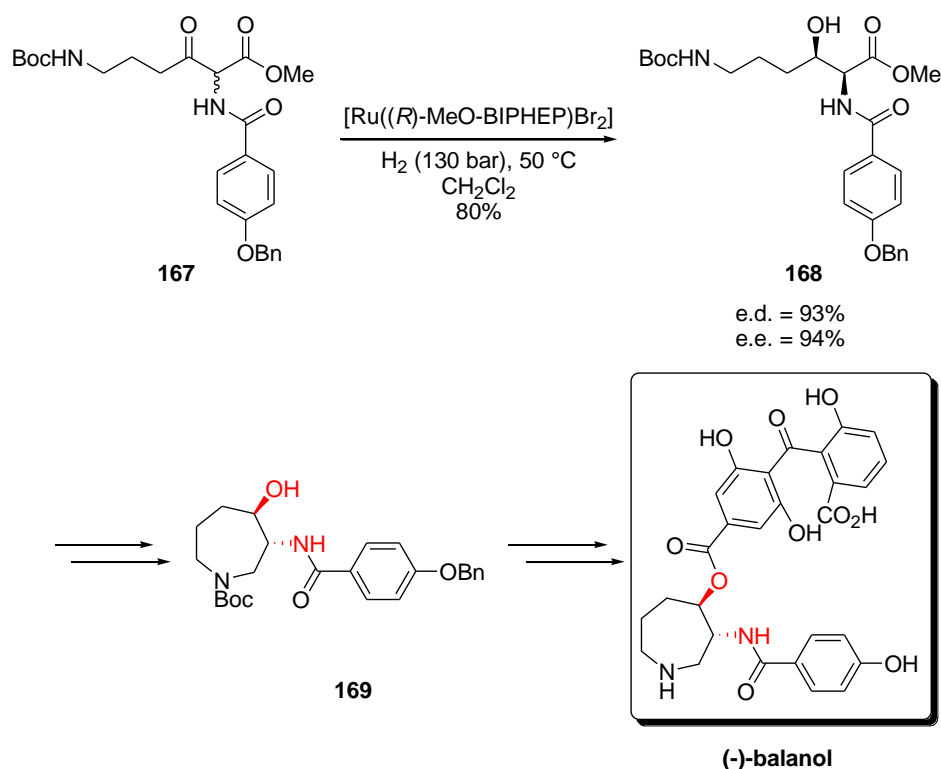


Schéma 170. Synthèse formelle du (-)-balanol

En 2004, la synthèse totale de la sulfobacine A a été réalisée en utilisant comme étape clé le DCD de l' α -amino β -cétoester **170**. L' α -amino β -hydroxyester **171** de configuration *anti* a été obtenu avec de très bonnes sélectivités par hydrogénation asymétrique catalysée par le complexe [Ru((R)-SYNPHOS)Br₂] puis une réaction de couplage peptidique entre ce fragment et le β -hydroxyacide **172** a permis d'obtenir la sulfobacine A (Schéma 171).¹⁸⁴

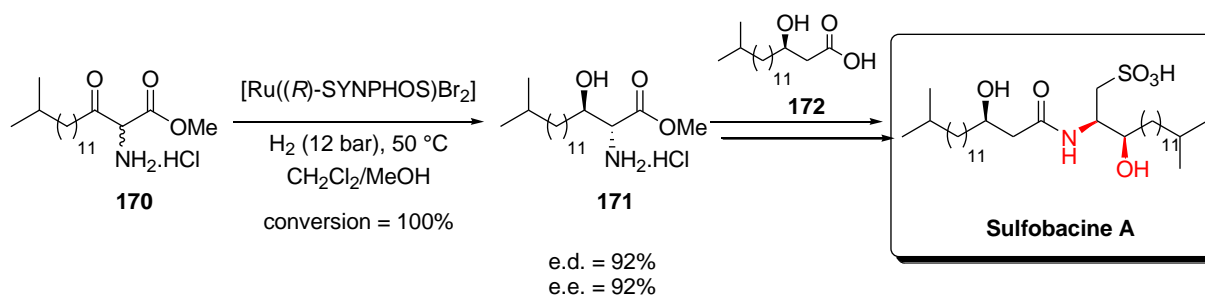


Schéma 171. Synthèse de la sulfobacine A

La première synthèse du gymnangiamide, réalisée au laboratoire, repose quant à elle sur le DCD des β -cétoesters α -substitués **173** et **175** pour la préparation des hydroxyesters **174** et **176** dont les couplages peptidiques avec des dérivés de la sérine et de l'isoleucine permettent ensuite d'accéder à la molécule naturelle (Schéma 172).¹⁸⁵

¹⁸⁴ Labeeuw, O.; Phansavath, P.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1899-1908.

¹⁸⁵ Tone, H.; Buchotte, M.; Mordant, C.; Guittet, E.; Ayad, T.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1995-1997.

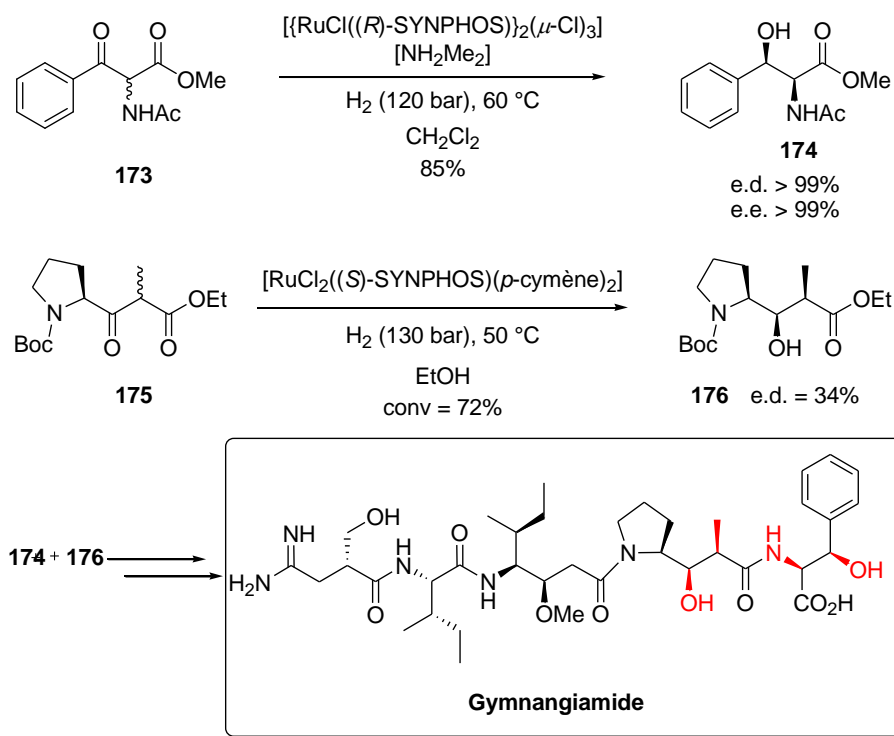


Schéma 172. Synthèse du gymnangiamide

Cette stratégie de DCD de β -cétoesters α -substitués par hydrogénation asymétrique a également permis d'accéder à la biphénomycine A,¹⁸⁶ au diltiazem¹⁸⁷ ou encore à l'hydroxyleucine¹⁸⁸ (Schéma 173).

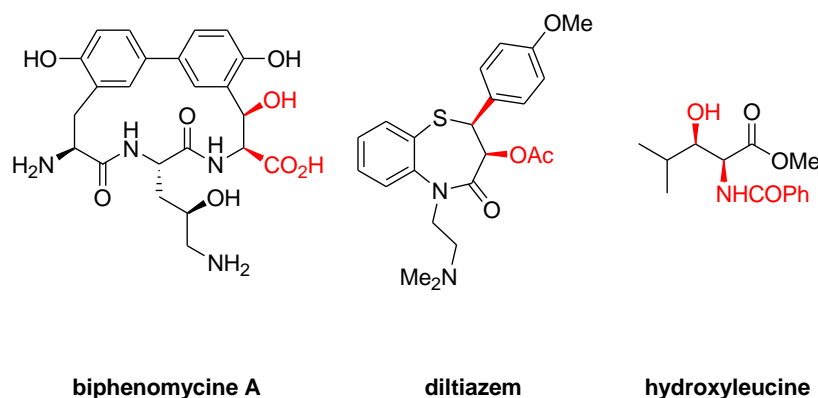


Schéma 173. Produits naturels synthétisés à l'aide d'un DCD

Ce troisième chapitre a permis de rappeler l'intérêt et l'importance du DCD et notamment du DCD de β -cétoesters α -substitués et son utilisation dans la synthèse totale de produits naturels. Dans la suite de ce manuscrit, nous présenterons le travail réalisé au cours de cette thèse concernant la mirabaline et le symbioramide.

¹⁸⁶ Schmidt, U.; Leitenberger, V.; Griesser, H.; Schmidt, J.; Meyer, R. *Synthesis* **1992**, 1248-1254.

¹⁸⁷ Mordant, C.; Caño de Andrade, C.; Touati, R.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Ben Hassine, B.; Genêt, J.-P. *Synthesis* **2003**, 2405-2409.

¹⁸⁸ Makino, K.; Okamoto, N.; Hara, O.; Hamada, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1757-1762.

Partie D
**Approche synthétique d'un isomère
de la mirabaline**

Partie D. Approche synthétique d'un isomère de la mirabaline

I. Présentation de la mirabaline

I.1. Généralités sur la mirabaline

Dans le cadre de la recherche de nouvelles molécules bioactives provenant des organismes marins, l'équipe de C. A. Bewley a rapporté en 2008 la découverte d'un nouveau macrocycle isolé de l'éponge marine *Siliquariaspongia mirabilis*: la mirabaline.¹⁸⁹ Ce composé a été isolé avec un rendement en masse de 0,0025% (1,5 mg à partir de 6 g d'éponge congelée). Du point de vue biologique, la mirabaline inhibe le développement des cellules tumorales HCT-116 avec une valeur d'IC₅₀ de 0,27 μ M (Schéma 174).

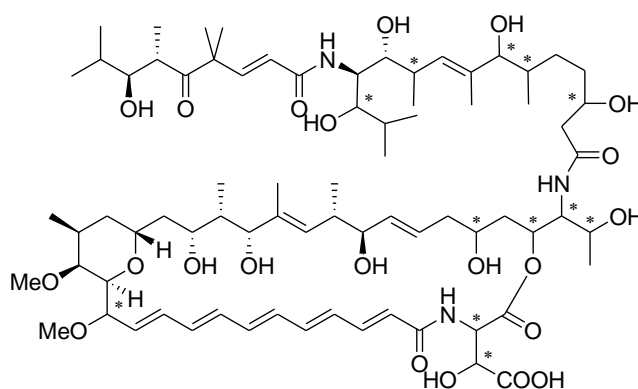


Schéma 174. Structure de la mirabaline

D'un point de vue structural, la mirabaline comporte un macro-lactame à 35 chaînons composé d'un système pentaénique conjugué, d'un tétrahydropyrane tétrasubstitué, ainsi que d'une chaîne linéaire à 23 chaînons liée par une fonction amide. La mirabaline possède 25 centres stéréogènes dont 12 sont encore non déterminés.

Grâce à l'étude de l'activité biologique des fragments issus de la dégradation de la mirabaline, C. A. Bewley et son équipe ont montré l'importance du macrolactame dans l'activité anti-tumorale de la molécule.

La mirabaline est un nouveau membre de la famille des chondropsines qui comprend les chondropsines A-D,¹⁹⁰ la 73-déoxychondropsine^{190b} et les poecillastrines A-C (Schéma 175).¹⁹¹ Aucune synthèse totale d'un de ces composés n'a encore été rapportée et leur stéréochimie absolue n'a pas encore été déterminée.

¹⁸⁹ a) Plaza, A.; Baker, H. L.; Bewley, C. A. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 473-477. b) Corrigendum: Plaza, A.; Baker, H. L.; Bewley, C. A. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 324.

¹⁹⁰ a) Cantrell, C. L.; Gustafson, K. R.; Cecere, M. R.; Pannell, L. K.; Boyd, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8825-8829. b) Rashid, M. A.; Gustafson, K. R.; Boyd, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1623-1626. c) Rashid, M. A.; Cantrell, C. L.; Gustafson, K. R.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1341-1344.

¹⁹¹ a) Rashid, M. A.; Gustafson, K. R.; Crouch, R. C.; Groweiss, A.; Pannell, L. K.; Van, Q. N.; Boyd, M. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3293-3296. b) Takada, K.; Choi, B. W.; Rashid, M. A.; Gamble, W. R.; Cardellina, J. H.; Van, Q. N.; Loyd, J. R.; McMahon, J. B.; Gustafson, K. R. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 428-431.

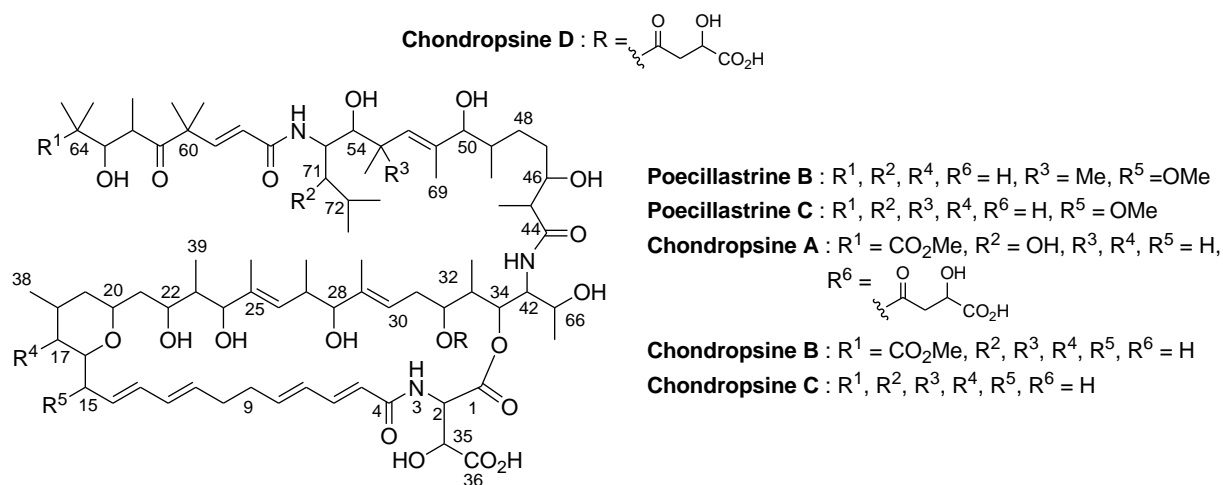
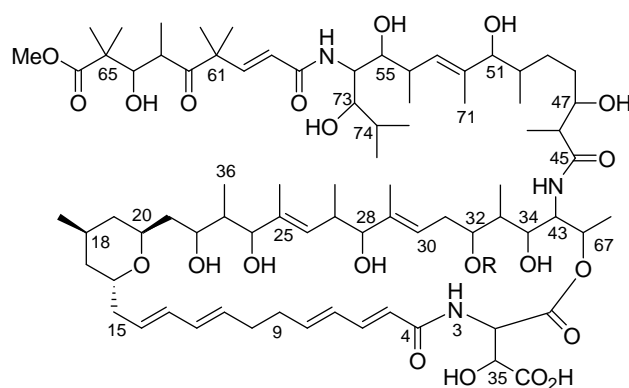
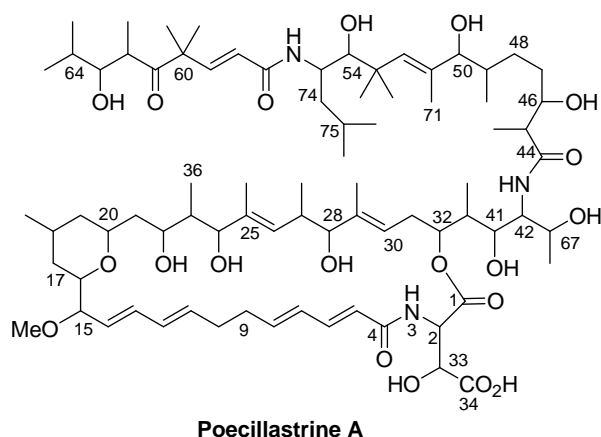
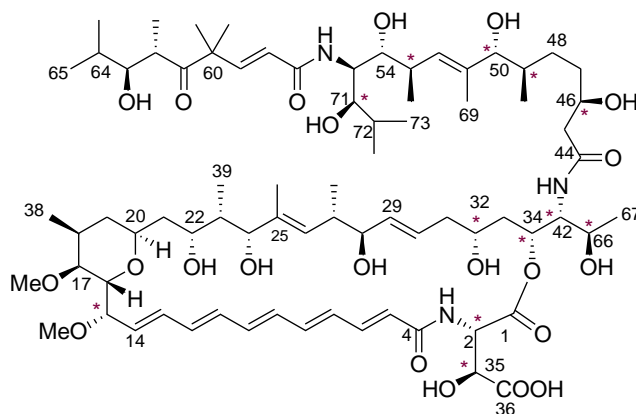


Schéma 175. Structures des poecillastrines A-C et des chondropsines A-D

1.2. Rétrosynthèse de la mirabaline

De par la complexité structurale de la mirabaline, la synthèse totale de cette molécule constitue un défi synthétique de taille pour le chimiste organicien. Etant donné que plusieurs centres stéréogènes de la mirabaline n'ont pas encore été déterminés, un isomère **177** a été choisi arbitrairement en vue de la synthèse totale (Schéma 176). Afin de pouvoir modifier

facilement la stéréochimie des différents centres stéréogènes non déterminés, l'approche envisagée devra être suffisamment flexible.



177

Schéma 176. Isomère ciblé de la mirabaline

D'un point de vue rétrosynthétique, la mirabaline peut être découpée en six fragments, **A-F**, qui seraient assemblés par couplage peptidique, oléfination de Julia-Kocienski, estérification et macrolactamisation (Schéma 177). Ce projet est réalisé en collaboration avec l'équipe du Professeur J. Cossy (Dr S. Reymond, Dr C. Knoop, ESPCI, Paris) qui s'est attachée à la synthèse des fragments **A**, **E** et **F** et dont le travail ne sera pas détaillé dans ce manuscrit. Pour notre part, nous avons travaillé sur la synthèse des fragments **B**, **C** et **D**. La particularité de ces trois fragments est la présence de motifs 1,2-aminoalcool. Nous avons vu dans le chapitre précédent l'efficacité du DCD d' α -amino β -cétoesters par hydrogénation asymétrique pour la formation de motifs 1,2-aminoalcool, c'est donc pour cette raison que nous avons envisagé une synthèse des fragments **B**, **C** et **D** basée sur ce principe.

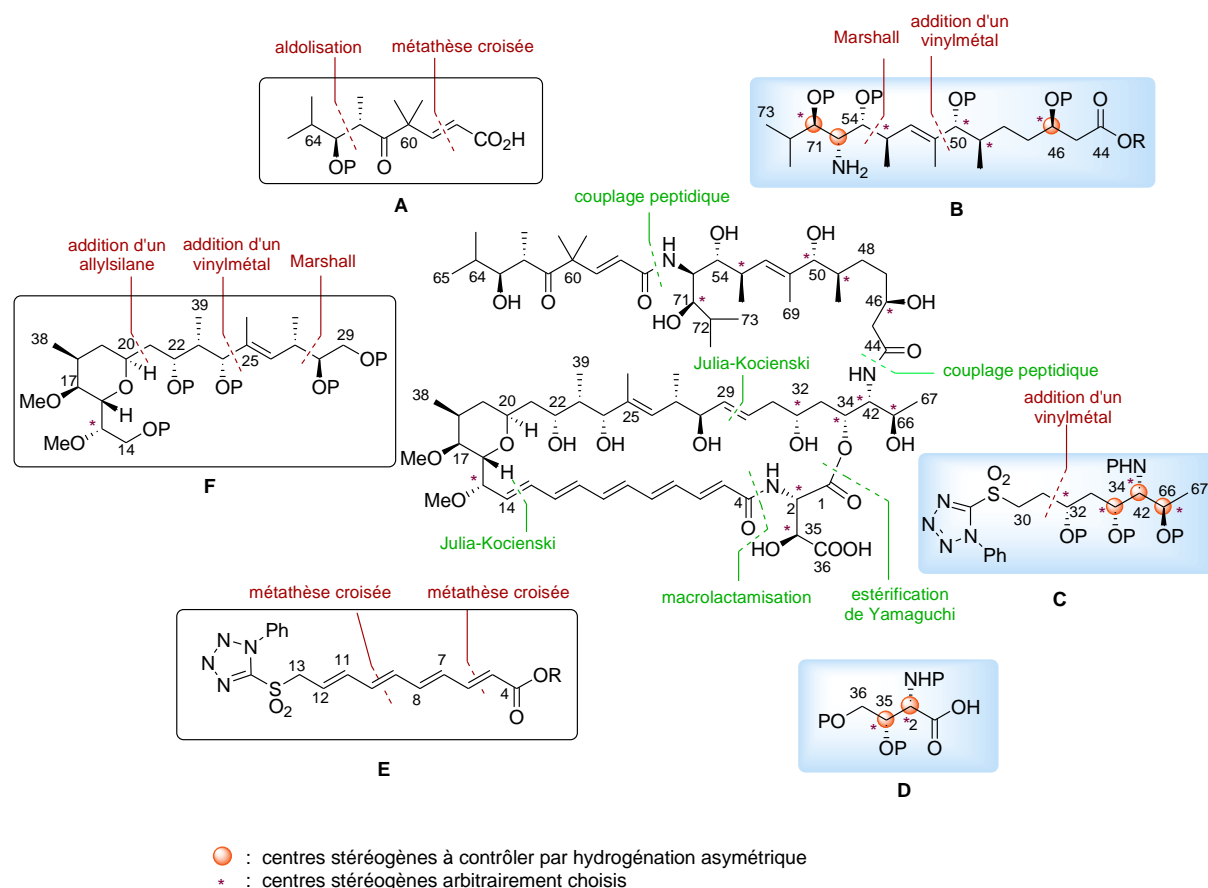


Schéma 177. Schéma rétrosynthétique de la mirabaline

Nous allons maintenant détailler nos travaux sur la synthèse des différents fragments de la mirabaline étudiés (**B**, **C** et **D**) en commençant par le fragment **B**.

II. Synthèse du fragment **B**

Le fragment **B** envisagé, comportant des groupements *tert*-butyldiméthylsilyles comme groupements protecteurs des quatre fonctions hydroxyles en C⁴⁶, C⁵⁰, C⁵⁴ et C⁷¹, pourrait être synthétisé par une réaction de couplage entre l'iodure vinylique **B**₁ et l'aldéhyde **B**₂ pour créer la liaison C⁵⁰-C⁵¹ (Schéma 178).

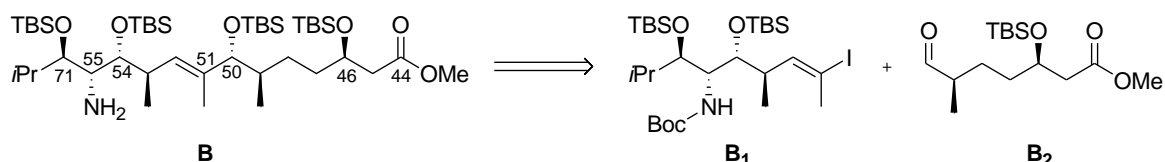
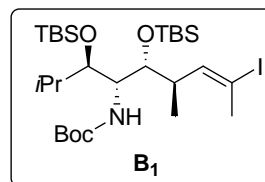


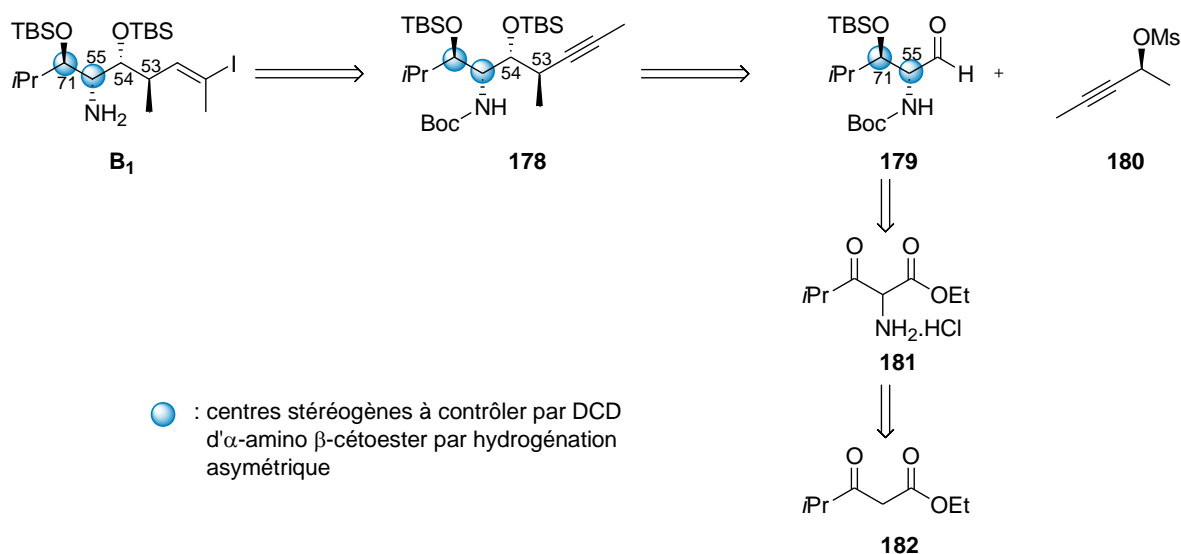
Schéma 178. Schéma rétrosynthétique du fragment **B**

II.1. Synthèse de la sous-unité **B₁**

II.1.a. Schéma rétrosynthétique

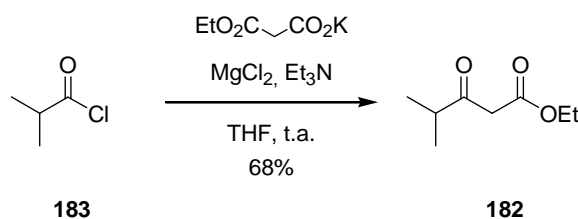


Dans notre approche rétrosynthétique, l'iodure vinylique **B₁** pourrait être obtenu à partir de l'alcyne **178** par une réaction d'hydrométallation suivie d'un piégeage par un atome d'iode. Le composé **178** serait obtenu grâce à une réaction de Marshall¹⁹² entre le mésylate propargylique **180** et l'aldéhyde **179**. Cette étape permettrait d'introduire les deux centres stéréogènes en C⁵³ et C⁵⁴. Enfin l'aldéhyde **179** résulterait du DCD de l' α -amino β -cétoester **181** qui permettrait le contrôle des deux centres stéréogènes C⁵⁵ et C⁷¹. Le composé **181** proviendrait quant à lui du β -cétoester **182** (Schéma 179).


 Schéma 179. Schéma rétrosynthétique du fragment **B₁**

 II.1.b. Travaux réalisés pour la synthèse de la sous-unité **B₁**

La synthèse de la sous-unité **B₁** a débuté par la formation du β -cétoester **182** à partir du chlorure d'isobutyryle et du sel de potassium de monomalonate d'éthyle selon des conditions décrites par J. Wemple (Schéma 180).¹²³


 Schéma 180. Synthèse du β -cétoester **182**

¹⁹² a) Marshall, J. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3163-3185. b) Marshall, J. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8153-8166.

Ensuite l'objectif a été la synthèse du chlorhydrate d'ammonium **181** afin de réaliser un DCD basé sur les résultats présentés dans la partie C. Pour cela le β -cétoester **182** est converti en l'oxime **184** à l'aide de nitrite de sodium dans un mélange AcOH/H₂O avec un rendement de 96% puis celle-ci est réduite par hydrogénolyse en présence de Pd/C en milieu acide pour former le chlorhydrate d'ammonium **181** (Schéma 181).

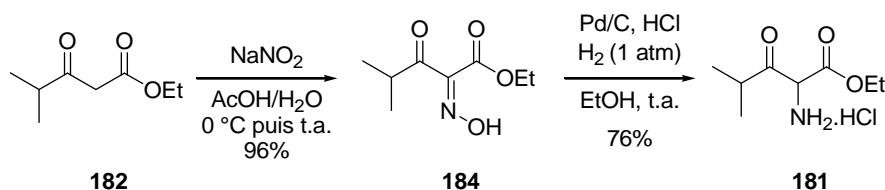


Schéma 181. Synthèse de l' α -amino β -cétoester **181**

La suite de la synthèse de la sous-unité **B**₁ est basée sur le DCD de l' α -amino β -cétoester **181**. Afin de déterminer les excès diastéréomériques et énantiomériques pour cette réaction, les quatre isomères de l'amidoalcool **186** ont été préparés à partir du chlorhydrate d'ammonium **181** (Schéma 182). Le groupement benzoyle a été choisi car il permet une bonne séparation en HPLC des quatre isomères de l'amidoalcool **186**.

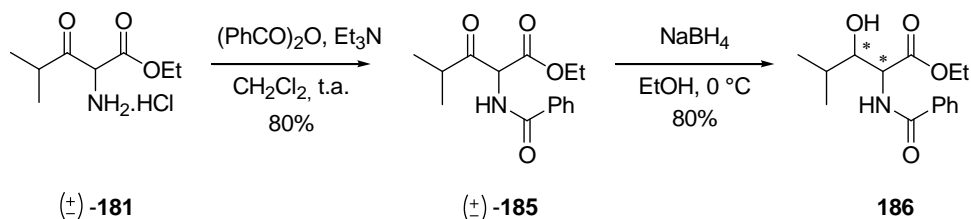


Schéma 182. Synthèse du composé **186** pour le dosage HPLC

L' α -amino β -cétoester **181** est alors soumis au DCD par hydrogénation asymétrique selon des conditions préalablement mises au point au laboratoire.¹⁶⁵ Ainsi, le composé **181** est hydrogéné à l'aide d'un complexe de ruthénium [Ru((*R*)-SYNPHOS)Br₂] généré *in situ*,²⁹ sous une pression d'hydrogène de 13 bar, à 50 °C pendant 24 heures et dans un mélange de solvants CH₂Cl₂/EtOH (9:1). Le CH₂Cl₂ est choisi comme solvant principal car la réaction d'hydrogénation procède lentement dans ce solvant ce qui permet en général d'obtenir de bonnes sélectivités. Cependant, pour maintenir l'homogénéité du système, un solvant alcoolique est ajouté car le chlorhydrate d'ammonium **181** n'est que peu soluble dans le CH₂Cl₂ seul. Afin de mesurer les excès énantio- et diastéréomérique obtenus, un échantillon du composé (*2R,3R*)-**187** est converti en amide (*2R,3R*)-**186** correspondant. L'analyse HPLC de ce dernier montre que l'aminoalcool (*2R,3R*)-**187** issu du DCD de l' α -amino β -cétoester **181** a été obtenu avec un excès diastéréomérique supérieur à 99% et un excès énantiomérique de 98% (Schéma 183).

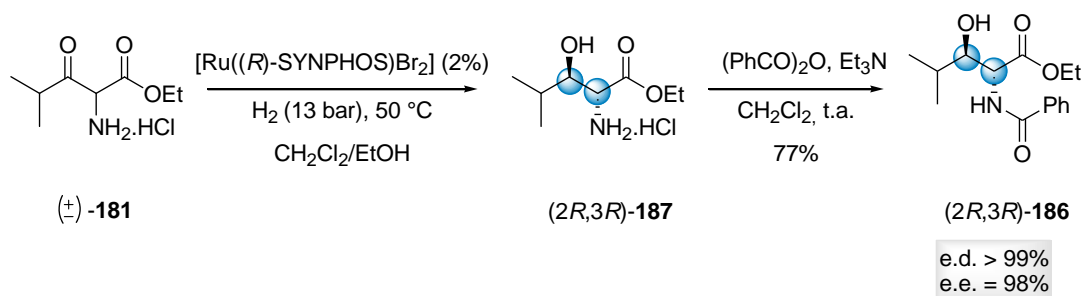


Schéma 183. DCD de l'α-amino β-cétoester **181** par hydrogénation asymétrique

Pour la suite de la synthèse de la sous-unité **B₁**, la fonction amine du composé $(2R,3R)$ -**187** a été protégée sous forme de carbamate à l'aide de dicarbonate de di-*tert*-butyle en présence d'hydrogénocarbonate de sodium sous ultrasons. L'alcool **188** est ainsi obtenu avec un rendement de 77% sur les deux étapes d'hydrogénation et de protection (Schéma 184).

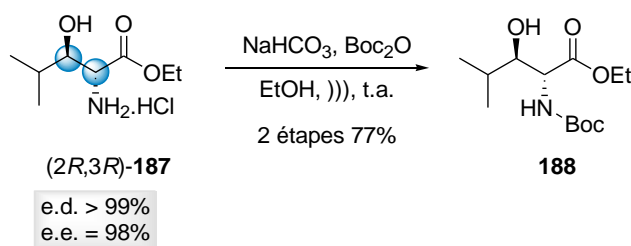


Schéma 184. Synthèse de l'aminoalcool **188**

Sur le composé **188**, l'alcool a été protégé par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle puis l'ester éthylique est réduit en aldéhyde à l'aide de Dibal-H à -78 °C (Schéma 185).

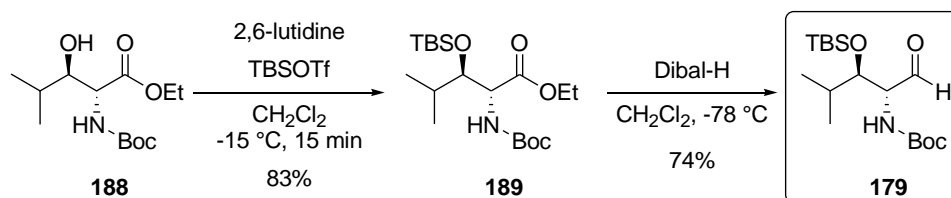


Schéma 185. Synthèse de l'aldéhyde **179**

L'aldéhyde **179** a ainsi été synthétisé en sept étapes à partir du chlorure d'isobutyryle avec un rendement global de 23%.

- Réaction de Marshall :

Afin d'obtenir la sous-unité **B₁**, une réaction de Marshall a été envisagée pour l'introduction des deux nouveaux centres stéréogènes contigus en C⁵³ et C⁵⁴ par l'addition sur l'aldéhyde **179** d'un allénymétal, généré *in situ* à partir du mésylate propargylique **180** (Schéma 186).

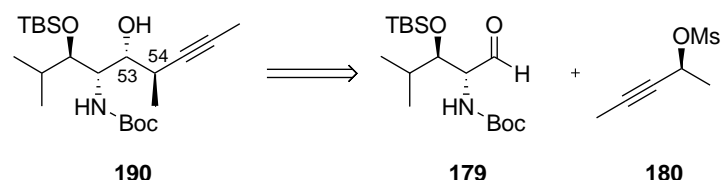


Schéma 186. Réaction de Marshall envisagée pour le contrôle des centres stéréogènes en C⁵³ et C⁵⁴

En 1990, J. A. Marshall a montré que l'addition d'un allénylstannane racémique sur un aldéhyde en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ conduisait, presque exclusivement, au produit de stéréochimie *syn* (Schéma 187).¹⁹³

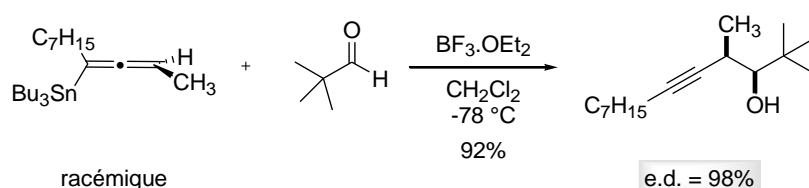


Schéma 187. Addition d'un allénylstannane racémique sur un aldéhyde en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

La stéréochimie observée avec ces conditions (allénylstannane, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) peut s'expliquer par un contrôle basé sur le modèle de Felkin-Anh. Parmi les deux états de transition antipériplanaires **A** et **B** possibles, celui où les interactions stériques sont minimales (**B**) conduit au produit *syn* majoritaire (Schéma 188).¹⁹⁴

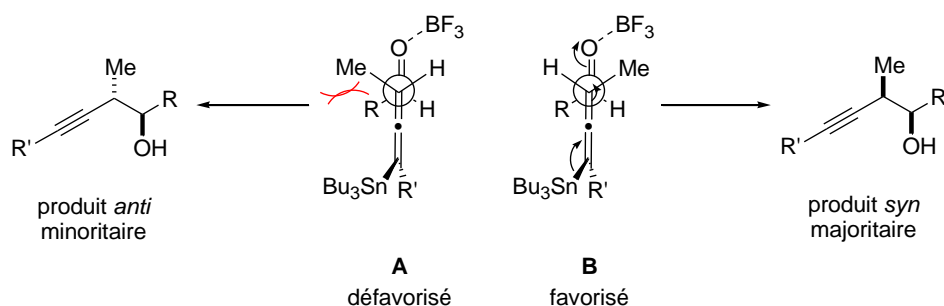


Schéma 188. Etats de transition proposés en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

J. A. Marshall a ensuite montré qu'il était possible d'obtenir le produit de stéréochimie *anti* grâce à l'addition de tétrachlorure d'étain et en réalisant la réaction sans ajout d'acide de Lewis externe. En effet, l'ajout de tétrachlorure d'étain permet le passage de l'allényltributylstannane **191** à l'allényltrichlorostannane **193**, via le trichlorostannane propargylique **192**, en deux étapes de substitution *anti* et d'isomérisation *syn* (Schéma 189).¹⁹⁵

¹⁹³ Marshall, J. A.; Wang, X. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6246-6248.

¹⁹⁴ Marshall, J. A.; Wang, X. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1242-1252.

¹⁹⁵ Marshall, J. A.; Perkins, J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3509-3511.

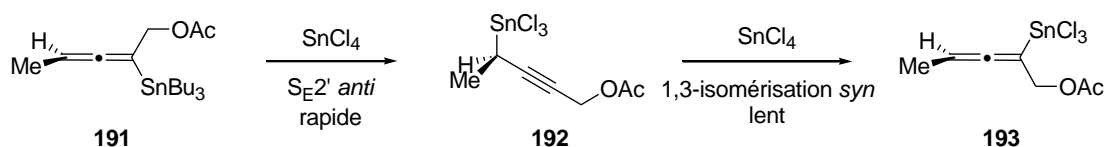


Schéma 189. Passage d'un allényltributylstannane à un allényltrichlorostannane

Lorsqu'un aldéhyde est additionné à l'allényltrichlorostannane **193**, le produit de configuration *anti* est obtenu majoritairement, ce qui peut s'expliquer par le passage par un état de transition cyclique **C** où les interactions stériques entre le groupement isopropyle de l'aldéhyde et le groupement méthyle de l'allényle sont minimales (Schéma 190).

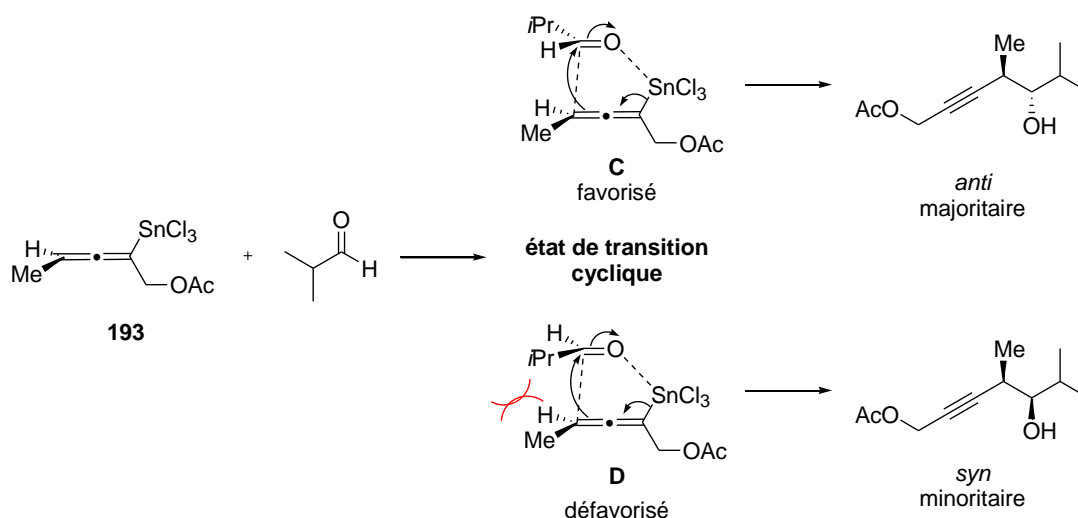


Schéma 190. Addition d'un aldéhyde sur un allényltrichlorostannane

Si la réaction précédente est réalisée à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ au lieu de $0\text{ }^\circ\text{C}$, il est possible de s'arrêter au trichlorostannane propargylique **192** dont la réaction avec un aldéhyde conduit à un allénylcarbinol.

Suite à ces travaux sur les allénylstannanes,¹⁹⁶ J. A. Marshall s'est intéressé à l'addition sur des aldéhydes, d'allénylzinciques¹⁹⁷ ou d'allénylindiums,¹⁹⁸ générés *in situ* à partir de mésylates propargyliques chiraux. La réaction mise en jeu dans ce cas est similaire à celle avec les allénylstannanes puisque, en présence de palladium (0), le mésylate propargylique est d'abord converti en allénylpalladium **F** par une addition oxydante. Après addition de diéthylzinc et échange de ligands entre le palladium et le zinc, une transmétallation a lieu et transforme l'allénylpalladium **G** en l'allénylzincique **H** qui est l'espèce active. Une dernière étape de régénération du palladium (0) a lieu grâce à la présence de triphénylphosphine (Schéma 191).¹⁹⁹

¹⁹⁶ Marshall, J. A.; Perkins, J. F.; Wolf, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5556-5559.

¹⁹⁷ a) Marshall, J. A.; Adams, N. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3812-3813. b) Marshall, J. A.; Schaaf, G. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7825-7831. c) Marshall, J. A.; Mulhearn, J. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1593-1596.

¹⁹⁸ a) Marshall, J. A.; Palovich, M. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6001-6005. b) Marshall, J. A.; Grant, C. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 696-697. c) Marshall, J. A.; Chobanian, H. R.; Yanik, M. M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3369-3372.

¹⁹⁹ Marshall, J. A.; Adams, N. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5201-5204.

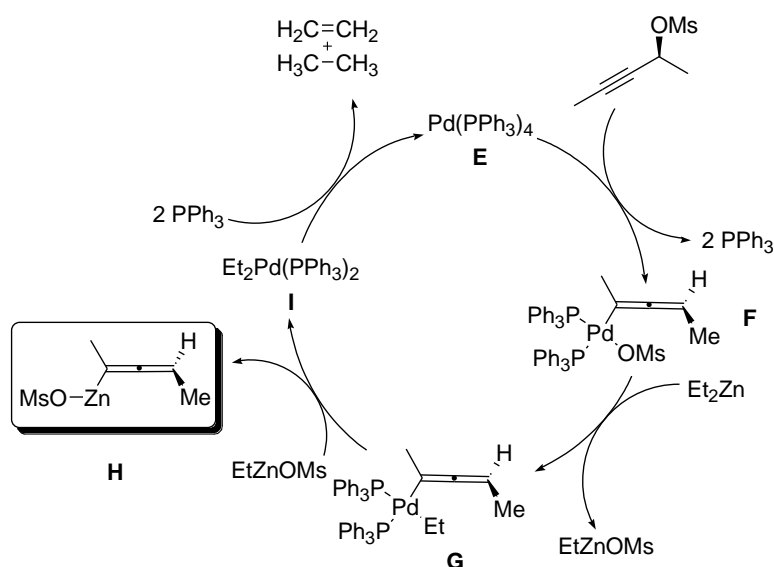


Schéma 191. Cycle catalytique en présence de Pd (0) et de Zn

Lors de l'addition d'un aldéhyde sur l'allénylzincique **H**, un état de transition cyclique similaire à celui postulé pour l'allényltrichlorostannane expliquerait la formation majoritaire du produit de configuration *anti* (Schéma 192).¹⁹⁹

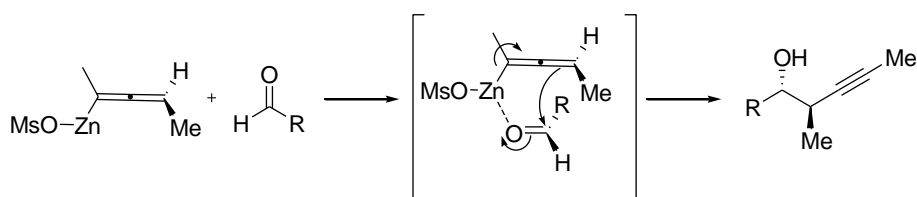


Schéma 192. Stéréochimie observée lors de la réaction entre un allénylzincique et un aldéhyde

Cette réaction a été appliquée à la synthèse de produits naturels comme le (+)-discodermolide ou la (-)-callystatine A (Schéma 193).²⁰⁰

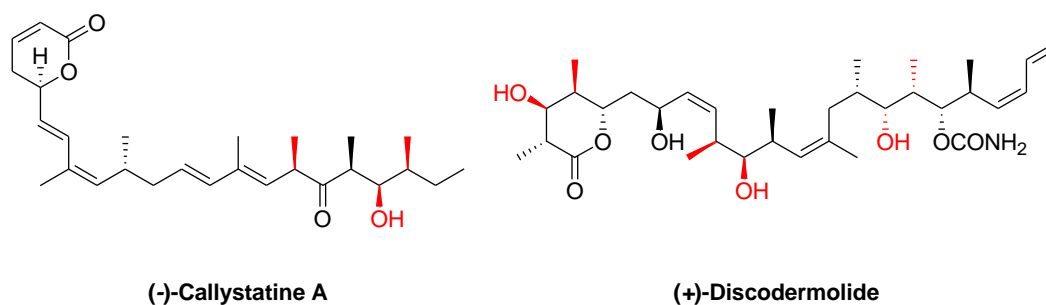


Schéma 193. (-)-Callystatine et (+)-Discodermolide

En ce qui concerne la synthèse de la sous-unité **B**₁ de la mirabaline, nous allons utiliser la réaction de Marshall pour contrôler les centres stéréogènes en C⁵³ et C⁵⁴ (Schéma 194). Pour cela, il faut, dans un premier temps, synthétiser le mésylate propargylique

²⁰⁰ a) Marshall, J. A.; Johns, B. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7885-7892. b) Marshall, J. A.; Bourbeau, M. P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2751-2754.

énantiomériquement pur **180**, qui peut être obtenu soit par dédoublement cinétique de l'acétate racémique correspondant,²⁰¹ soit par réduction stéréosélective de la pent-3-yn-2-one.^{194,202} C'est cette dernière voie que nous avons choisie pour la préparation du mésylate propargylique **180**.

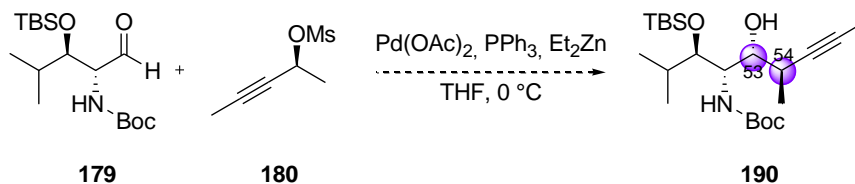


Schéma 194. Réaction de Marshall envisagée pour la synthèse de la sous-unité B₁

- Synthèse du mésylate propargylique énantiomériquement pur **180** :

Dans un premier temps, nous avons préparé la pent-3-yn-2-one **197**. Pour cela, l'alcool propargylique racémique **196** a tout d'abord été obtenu par addition du bromure de propynylmagnésium **194** sur l'acétaldéhyde. Il est à noter que le rendement modéré de cette réaction (66%) est principalement dû au caractère volatil de l'alcool formé. Ensuite, cet alcool a été oxydé en présence de dioxyde de manganèse pour conduire à la cétone propargylique **197** (Schéma 195).

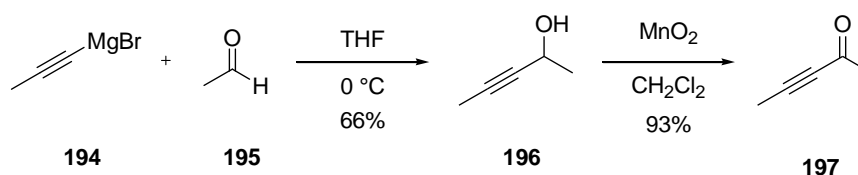


Schéma 195. Synthèse de l'alcool racémique **196** et de la cétone **197**

En 1992, J. A. Marshall a décrit la synthèse de différents alcools propargyliques énantiomériquement purs **199** par réduction des cétones **198** à l'aide d'un complexe dérivé du LiAlH₄ et de l'alcool issu de la Darvon. Les alcools **199** ont été obtenus avec des excès énantiomériques de 90% (Schéma 196).¹⁹⁴

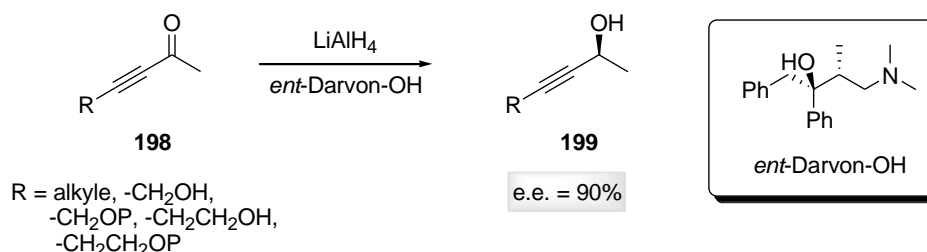


Schéma 196. Réduction des cétones propargyliques a à l'aide d'un hydrure chiral

²⁰¹ Lowe, J. T.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1529-1532.

²⁰² Coleman, R. S.; Lu, X.; Modolo, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3826-3827.

Nous avons choisi de réduire énantiosélectivement la cétone propargylique **197** par transfert d'hydrure asymétrique à l'aide d'un complexe chiral de ruthénium dans des conditions établies précédemment.²⁰³ La réaction est réalisée avec 1 mol % du complexe [RuCl((*S,S*)-TsDPEN)(*p*-cymène)] et 1,4 équivalent d'un mélange HCO₂H/Et₃N (5:2). Afin de mesurer l'excès énantiomérique obtenu pour l'alcool propargylique (*S*)-**196** formé, ce dernier a été protégé par un groupement benzoyle et l'analyse HPLC montre que la réaction de transfert d'hydrure a conduit à l'alcool (*S*)-**196** avec un excès énantiomérique de 95%. Comme précédemment, le rendement modéré (47%) est dû au caractère volatil de l'alcool (*S*)-**196** (Schéma 197).

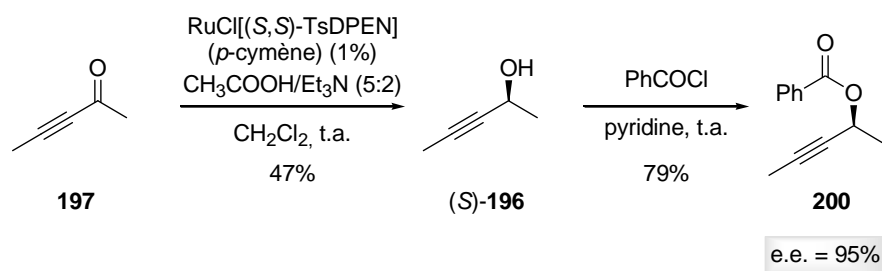


Schéma 197. Synthèse de l'alcool propargylique énantiosélectivement pur (*S*)-**196**

Une réaction de méssylation permet finalement d'obtenir le méssylate propargylique **180** visé (Schéma 198).

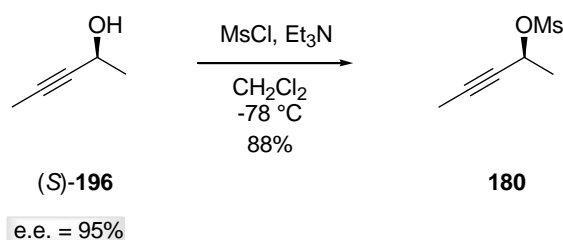


Schéma 198. Synthèse du méssylate propargylique énantiosélectivement pur **180**

Ce dernier est mis en réaction avec l'aldéhyde **179** en présence de diacétate de palladium, de triphénylphosphine et de diéthylzinc à 0 °C. Le produit **190** attendu est obtenu avec un rendement de 69% (un seul isomère observé en RMN ¹H et ¹³C). Par ailleurs, un sous-produit **201**, résultant de l'addition d'un groupement éthyle provenant du diéthylzinc, sur l'aldéhyde **179**, est également observé. Grâce à une addition très lente du diéthylzinc, la formation de ce sous-produit a été limitée à 21% (Schéma 199).²⁰⁴

²⁰³ Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738-8739.

²⁰⁴ Marshall, J. A.; Chobanian, H. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8357-8360.

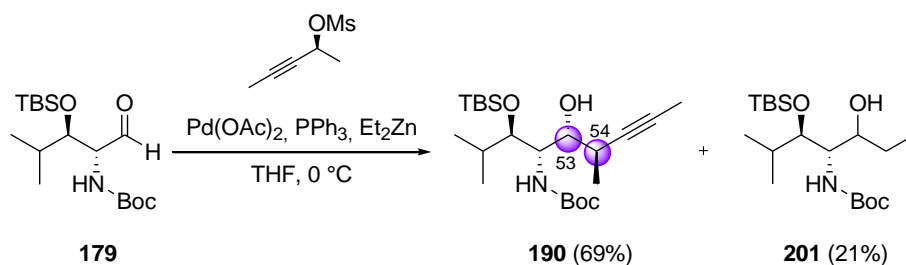


Schéma 199. Synthèse du composé 190 par réaction de Marshall

La formation majoritaire de l'isomère **190** peut s'expliquer par un état de transition cyclique, pour lequel le groupement R de l'aldéhyde se place à l'opposé du groupement méthyle du mésylate (Schéma 192).

Pour finir la synthèse de la sous-unité **B₁**, il reste à convertir l'alcyne en iodure vinylique. Pour cela, l'alcool formé lors de la réaction de Marshall a d'abord été protégé par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle (Schéma 200).

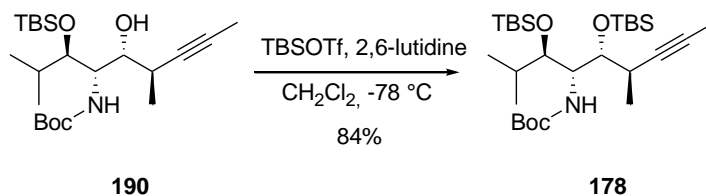


Schéma 200. Protection en éther silylé du composé 190

Pour la formation de l'iodure vinylique **202**, une réaction d'hydrozirconation utilisant le réactif de Schwartz, Cp_2ZrHCl ,²⁰⁵ a été envisagée afin de former le vinylzirconocène correspondant qui serait ensuite piégé par de l'iode.²⁰⁶ Néanmoins, les différents essais réalisés sur le composé **179** (Cp_2ZrHCl , 70 °C, 1 nuit puis I_2 à t.a., -30 °C ou -78 °C) ne nous ont pas permis d'isoler l'iodure vinylique **202** désiré avec des rendements acceptables. En effet, à -78 °C, le produit de départ est majoritairement récupéré (56%) et de faibles quantités des produits **202** et **203** sont observées, alors qu'à plus haute température des produits de dégradation sont majoritairement observés. (Schéma 201).

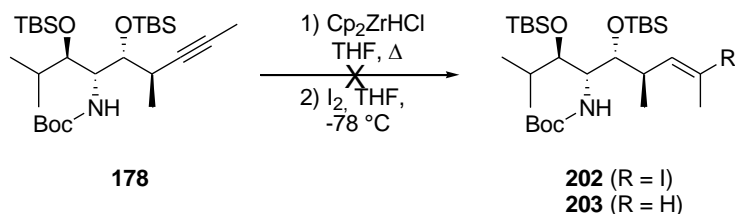


Schéma 201. Essai d'hydrozirconation

Pour vérifier que la présence du carbamate n'était pas incompatible avec la réaction d'hydrozirconation, nous avons choisi de protéger l'azote du composé **190** sous forme

²⁰⁵ Hart, D. W.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115-8116.

²⁰⁶ Etudes préliminaires réalisées par Thomas Buyck, Master de Chimie de Paris Centre : spécialité Chimie Moléculaire, **2009-2010**.

d'oxazolidine **204**. Cette dernière a été engagée dans une réaction d'hydrozirconation (Cp_2ZrHCl puis I_2) qui n'a cependant pas permis d'isoler l'iodure vinylique **205** souhaité. Comme précédemment le produit de départ est majoritairement récupéré (50%) (Schéma 202).

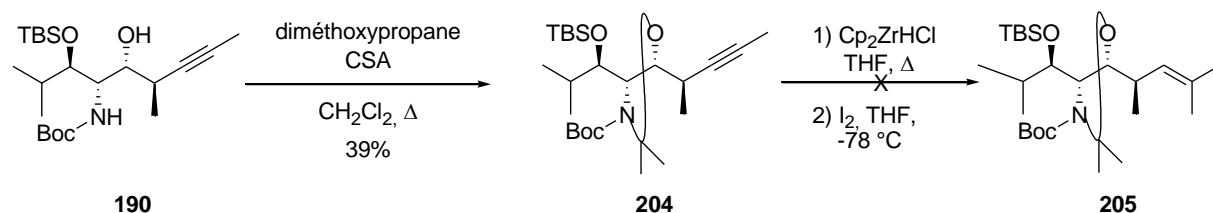


Schéma 202. Essai d'hydrozirconation avec un autre groupe protecteur

Afin de convertir la triple liaison en vinylborane correspondant, un essai d'hydroboration du composé **178**, à l'aide de catécholborane et de 9-BBN, a également été réalisé mais aucune conversion n'a été observée dans ce cas (Schéma 203).

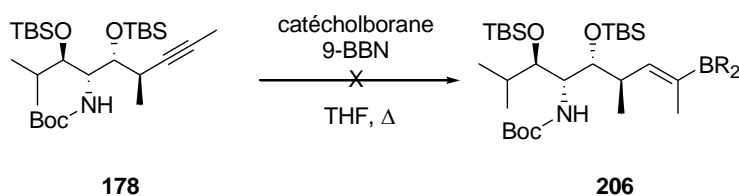


Schéma 203. Essai d'hydroboration

En résumé, un intermédiaire avancé de la sous-unité **B₁** a été synthétisé en neuf étapes à partir du chlorure d'isobutyryle avec un rendement global de 14%. Les quatre centres stéréogènes contigus ont été contrôlés, grâce à un DCD d' α -amino β -cétoester par hydrogénation asymétrique et à une réaction de Marshall (Schéma 204). Néanmoins, il reste à mettre au point la transformation de l'alcyne en iodure vinylique trisubstitué (*E*). Pour cela, une réaction de stannylcupration suivie d'un piègeage à l'iode pourrait être envisagée.²⁰⁷

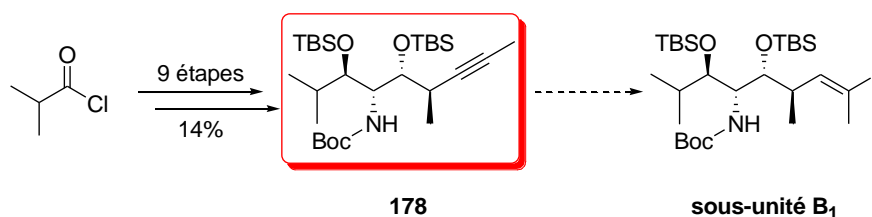


Schéma 204. Résumé des travaux sur la sous-unité **B₁**

²⁰⁷ a) Piers, E.; Morton, H. E. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4263-4264. b) Betzer, J.-F.; Delalogue, F.; Muller, B.; Pancrazi, A.; Prunet, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7768-7780.

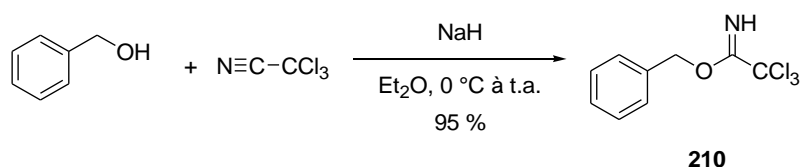


Schéma 207. Synthèse de l'acétimide de benzyle

Pour la suite de la synthèse de la sous-unité **B₂**, l'ester méthylique **209** est réduit en l'alcool correspondant à l'aide de tétrahydroaluminate de lithium avec un rendement de 77%. L'alcool **211** obtenu est ensuite converti en dérivé iodé **212** avec un rendement de 80% en présence de diiode, de triphénylphosphine et d'imidazole (Schéma 208).

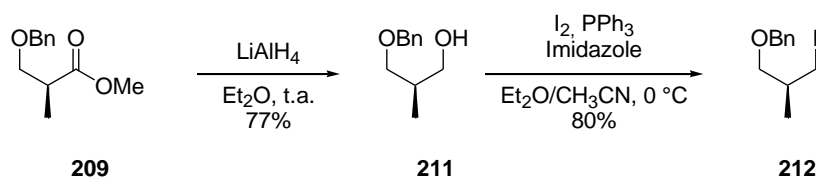


Schéma 208. Synthèse du dérivé iodé **212**

La monoalkylation du dianion de l'acétoacétate de méthyle (obtenu par addition de NaH puis de *n*BuLi) par l'iodure **212** permet ensuite de former le β-cétoester **207** avec un rendement de 72% (Schéma 209).

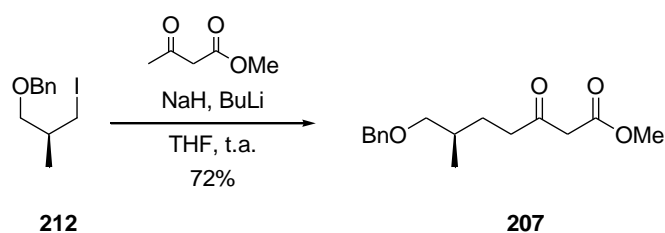


Schéma 209. Synthèse du β-cétoester **207**

Le β-cétoester **207** est ensuite engagé dans une réaction d'hydrogénation asymétrique catalysée par le complexe de ruthénium [Ru((*R*)-SYNPHOS)Br₂], généré *in situ*.²⁹ La réaction, effectuée sous une pression d'hydrogène de 11 bar, à 50 °C, dans le méthanol conduit au β-hydroxyester **213** avec un rendement de 95% et un excès diastéréomérique supérieur à 99% (Schéma 210).

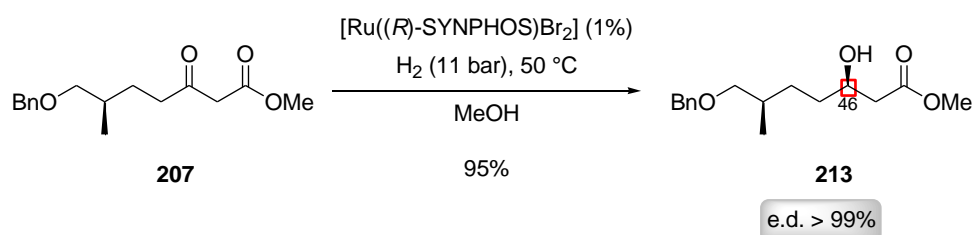


Schéma 210. Synthèse du β-hydroxyester **213** par hydrogénation asymétrique

L'alcool **213** est finalement protégé par un groupement TBS à l'aide de triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle en présence de 2,6-lutidine. Le groupement benzyle est ensuite déprotégé pour former l'alcool primaire **215** qui est oxydé en aldéhyde grâce au réactif de Dess-Martin pour conduire à la sous-unité **B₂** avec un rendement non optimisé de 67% (Schéma 211).

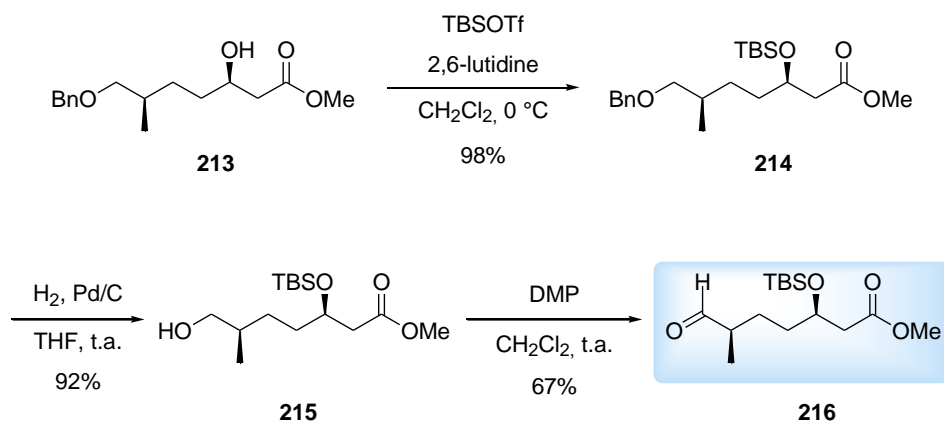


Schéma 211. Synthèse de la sous-unité **B₂**

En résumé, la sous-unité **B₂** a été synthétisée en huit étapes à partir de l'ester de Roche de configuration (*S*) et avec un rendement global de 22%. Le centre stéréogène méthylé en C⁴⁹ a été apporté par l'ester de Roche alors que le centre stéréogène hydroxylé en C⁴⁶ a été contrôlé par une réaction d'hydrogénation asymétrique de β -cétoester avec un excès diastéréomérique supérieur à 99% (Schéma 212).

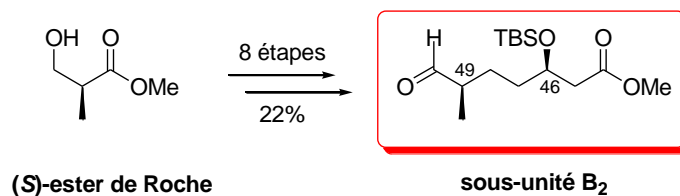
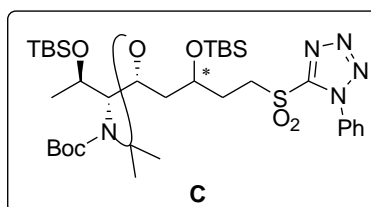


Schéma 212. Résumé de la synthèse de la sous-unité **B₂**

III. Synthèse du fragment C



III.1. Schéma rétrosynthétique du fragment C

Concernant le fragment **C**, il pourrait résulter de l'aldéhyde **217** par addition diastéréosélective d'un vinylmétal qui pourrait permettre le contrôle du centre stéréogène oxygéné en C³² et d'introduire le groupement sulfone par la suite. L'aldéhyde **217** serait synthétisé par une réaction d'homologation de l'ester méthylique **218** suivie d'une réaction

d'hydrogénation asymétrique permettant l'introduction du centre stéréogène hydroxylé C³⁴. Enfin, le composé **218** pourrait être obtenu *via* un DCD de l' α -amino β -cétoester **219** par hydrogénation asymétrique qui permettrait le contrôle des deux centres stéréogènes en C⁴² et C⁶⁶ (Schéma 213).

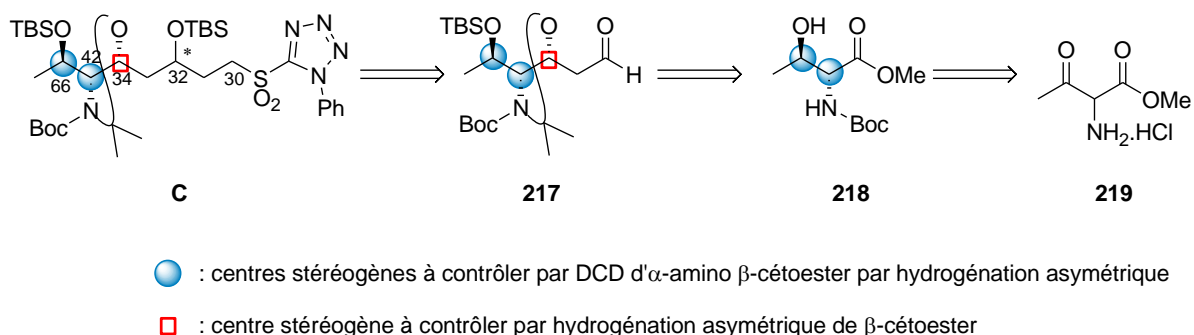


Schéma 213. Schéma rétrosynthétique du fragment C

La synthèse du fragment **C** a débuté par la formation du chlorhydrate d'ammonium **219**. Pour cela, l'acétoacétate de méthyle est converti en oxime **221** à l'aide de nitrite de sodium en milieu acide. L'oxime est ensuite réduite avec du dihydrogène en présence d'acide chlorhydrique et conduit quantitativement au chlorhydrate d'ammonium **219** (Schéma 214).

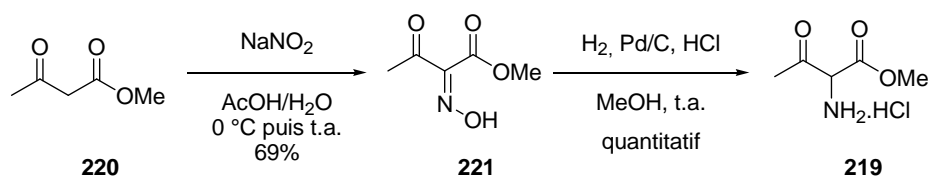


Schéma 214. Synthèse du chlorhydrate 219

Comme précédemment, afin de déterminer les excès diastéréomérique et énantiomérique par analyse par HPLC, un échantillon contenant les quatre isomères de l' α -benzamido β -hydroxyester **223** a été préparé en deux étapes (protection de l'amine avec un groupement benzoyle et réduction à l'aide de borohydrure de sodium) à partir du chlorhydrate d'ammonium **219** (Schéma 215).

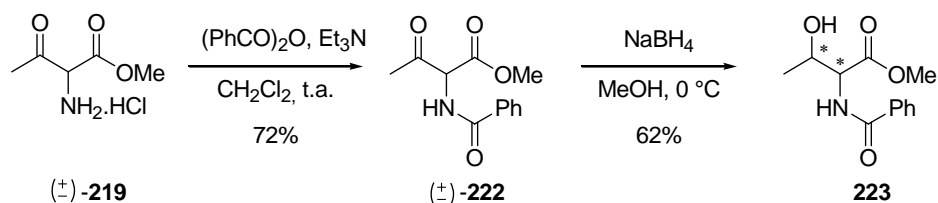
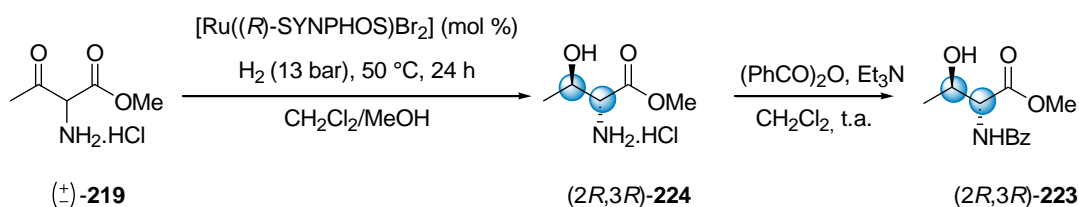


Schéma 215. Synthèse de l'aminoalcool 223 pour le dosage HPLC

Pour le DCD de l' α -amino β -cétoester **219** par hydrogénation asymétrique (Tableau 3), les conditions utilisées pour le composé **181** lors de la synthèse de la sous-unité **B**₁ (2 mol % de [Ru(*R*)-SYNPHOS)Br₂], 13 bar, 50 °C, CH₂Cl₂/MeOH 9/1) ont d'abord été testées mais, bien qu'elles conduisent à une conversion totale, elles ne permettent pas d'atteindre des

excès énantiomériques et diastéréomériques supérieurs à 80% (entrée 1). L'encombrement stérique moins important du groupement méthyle par rapport au groupement isopropyle explique sans doute la moins bonne sélectivité observée lors du DCD de **219**. Pour essayer d'améliorer la sélectivité, nous avons cherché à ralentir la réaction d'hydrogénation. Dans un premier temps, la diminution de la quantité de catalyseur (de 2 mol % à 1 mol %) n'a pas permis d'augmenter les excès énantio- ou diastéréomérique (entrée 2). Ensuite, la quantité de méthanol ajoutée lors de la réaction a été diminuée afin de réduire la solubilité du substrat **219** et de ralentir la méthanolyse. Lorsque la réaction est conduite avec un mélange CH₂Cl₂/MeOH : 9,5/0,5, la sélectivité n'est pas améliorée (entrée 3). Par contre, lorsque la réaction est effectuée sans MeOH, les excès diastéréo- et énantiomérique atteignent respectivement 90% et 91% (entrée 4). Nous avons cherché à améliorer ces résultats en diminuant la quantité de catalyseur (respectivement 1 mol % et 0,5 mol %, entrées 5 et 6) mais, dans ces cas-là, les conversions observées ne sont pas totales.



entrée	CH ₂ Cl ₂ /MeOH (v/v)	catalyseur (mol %)	conversion (%)	e.d. (%)	e.e. (%)
1	9/1	2	100	80	80
2	9/1	1	100	75	85
3	9,5/0,5	2	100	83	79
4	10/0	2	100	90	91
5	10/0	1	78	-	-
6	10/0	0,5	31	-	-

Excès mesurés par HPLC : colonne AS-H, Hex/ iPrOH (94/06), débit = 1 mL/min, λ = 215 nm; t_R = 33.8 min (*syn*), 37.3 min (*anti*), 41.4 min (*syn*), 50.4 min (*anti*).

Tableau 3. Etude du DCD de l' α -amino β -cétoester **219**

Les conditions conduisant aux meilleurs résultats (2 mol % de catalyseur dans le CH₂Cl₂) sont utilisées pour préparer l'aminoalcool (2*R*,3*R*)-**224**, qui est obtenu avec des excès diastéréomérique de 90% et énantiomérique de 91%. La protection de l'amine sous forme de carbamate conduit à l'alcool **218** qui est synthétisé avec un rendement de 80% depuis le β -cétoester **219** (Schéma 216).

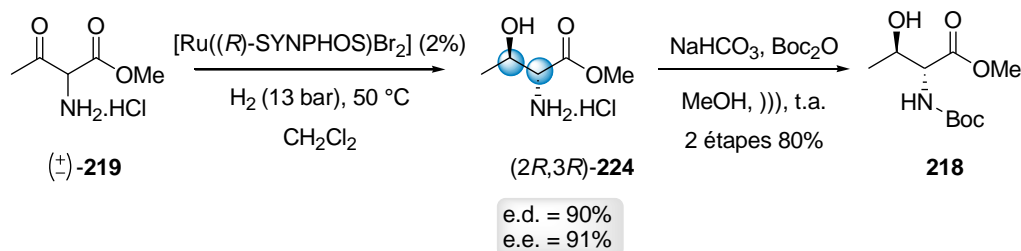


Schéma 216. Synthèse du composé **218**

Dans la suite de la synthèse, l'alcool **218** est protégé avec un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle puis le β -cétoester **226** est obtenu par condensation de Claisen²⁰⁹ de l'acétate de *tert*-butyle sur l'ester méthylique **225** (Schéma 217).

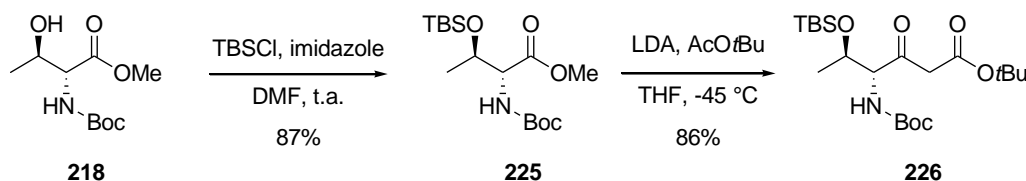


Schéma 217. Synthèse du β -cétoester **226**

Le β -cétoester **226** est ensuite hydrogéné à l'aide du complexe binucléaire de ruthénium $[\{\text{RuCl}((S)\text{-SYNPHOS})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{Me}_2\text{NH}_2]$.^{18,19,210} La réaction d'hydrogénation est menée sous 70 bar d'hydrogène, à 50 °C, dans l'éthanol pour conduire à l'alcool **227** sous forme d'un unique diastéréoisomère avec un rendement de 80% (Schéma 218).

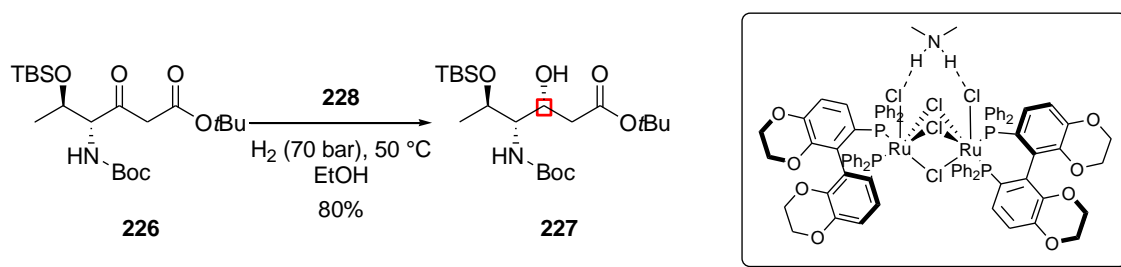


Schéma 218. Hydrogénation asymétrique du β -cétoester **226**

La suite de la synthèse nécessite la réduction de l'ester *tert*-butylique en aldéhyde. Pour cela l'alcool **227** est d'abord protégé par un groupement TES puis l'ester *tert*-butylique **229** est mis en réaction avec du Dibal-H à -78 °C. Cependant, bien qu'observé dans le brut réactionnel, l'aldéhyde **230** n'a pas pu être isolé, car il est en équilibre avec l'hémiacétal **231**, équilibre totalement déplacé vers la forme **231** après purification sur gel de silice (Schéma 219).

²⁰⁹ Claisen, L.; Lowman, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 651-653.

²¹⁰ Jeulin, S.; Champion, N.; Dellis, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Synthesis* **2005**, 3666-3671.

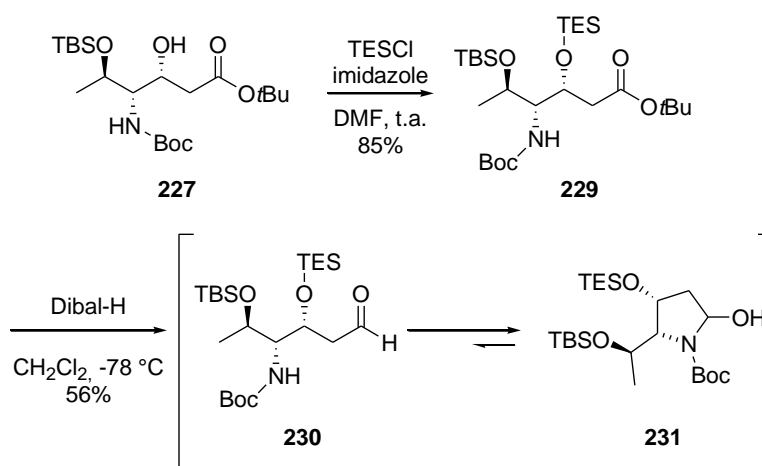


Schéma 219. Essai de synthèse de l'aldéhyde 230

Pour éviter la formation de l'hémiaminal, des essais de protection de l'atome d'azote du composé **229** avec soit un deuxième groupement Boc, soit un groupement benzyle ont été réalisés mais n'ont pas permis d'obtenir les produits souhaités. Nous avons ensuite choisi de protéger directement le composé **227** sous forme d'oxazolidine **233**. La réaction, réalisée avec du diméthoxypropane en présence d'acide camphorsulfonique, au reflux du dichlorométhane, conduit bien au composé **233** attendu avec un rendement de 37% mais accompagné de l'alcool **232** à hauteur de 26% ainsi que de 28% de produit de départ. Néanmoins, le composé **232** est facilement reprotégé avec un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle et, finalement, l'oxazolidine **233** est obtenue avec un rendement corrigé de 87% (Schéma 220).

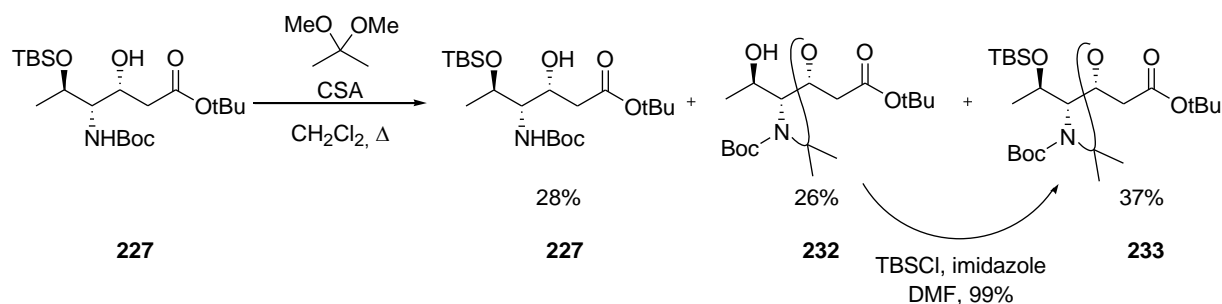


Schéma 220. Protection de l'azote sous forme d'oxazolidine

L'oxazolidine **233** est ensuite réduite en aldéhyde **217** à l'aide de Dibal-H à -78 °C avec un rendement de 74%. Il est à noter que l'alcool **234** est obtenu à hauteur de 15% (Schéma 221) mais est néanmoins facilement réoxydé en aldéhyde avec le réactif de Dess-Martin.

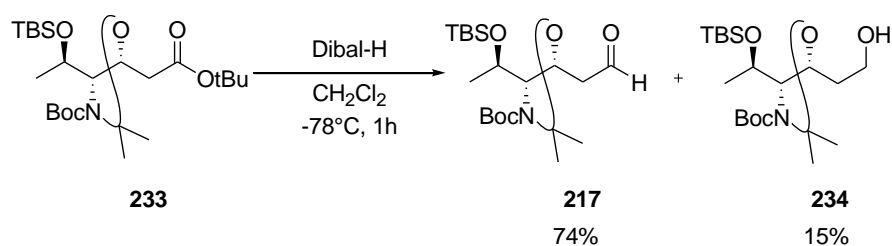


Schéma 221. Synthèse de l'aldéhyde 217

Le bromure de vinylmagnésium a ensuite été additionné sur l'aldéhyde **217** pour donner l'alcool allylique **235** sous forme d'un mélange 65:35 des deux diastéréoisomères, facilement séparables par chromatographie sur gel de silice (Schéma 222). La suite de la synthèse du fragment C a été réalisée sur le diastéréoisomère majoritaire, dont la stéréochimie n'a pas pu être établie pour le moment.

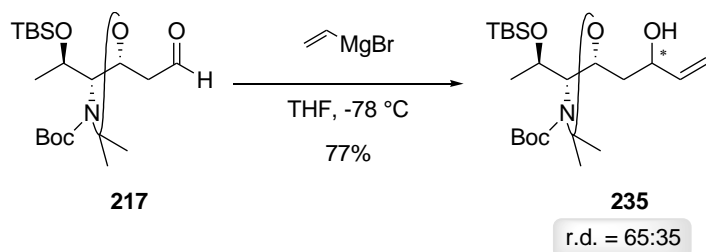


Schéma 222. Synthèse de l'alcool allylique 235

L'alcool allylique est ensuite protégé par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle avec un rendement de 87%. Une réaction d'hydroboration oxydante à l'aide de $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ puis d'un mélange $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ conduit à l'alcool primaire **237** avec un rendement de 85% (Schéma 223). Il est à noter que d'autres agents d'hydroboration, comme le 9-BBN ou le catécholborane, ont également été testés mais n'ont permis aucune conversion.

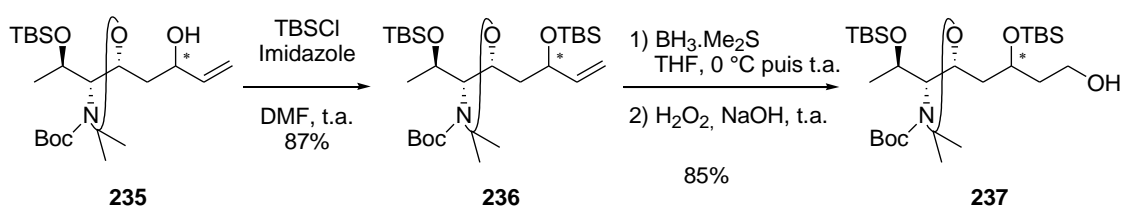


Schéma 223. Synthèse de l'alcool primaire 237

L'alcool primaire **237** est ensuite transformé en thioéther **238** via une réaction de Mitsunobu.²¹¹ Pour cela, le 1-phényl-1*H*-tétrazole-5-thiol est additionné sur l'alcool primaire **237** en présence de triphénylphosphine et de diisopropyldiazodicarboxylate pour conduire au thioéther **238** avec un rendement de 63% (Schéma 224).

²¹¹ Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380-2382.

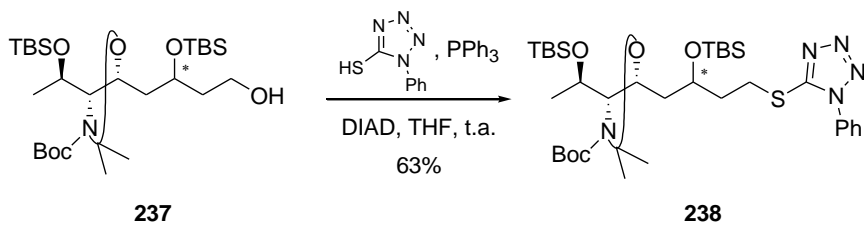


Schéma 224. Synthèse du thioéther **238**

Enfin, le thioéther **238** a été oxydé en sulfone **239** à l'aide d'acide *m*-chloroperbenzoïque avec un rendement de 76% sur cette dernière étape (Schéma 225).

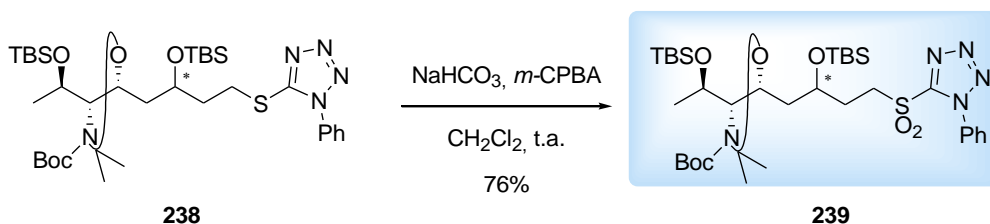


Schéma 225. Synthèse du fragment **C**

En résumé, le fragment **C** a été synthétisé en quatorze étapes à partir de l'acétoacétate de méthyle avec un rendement global de 7%. Les trois centres stéréogènes contigus ont été contrôlés par hydrogénation asymétrique dont deux via un processus de DCD (Schéma 226).

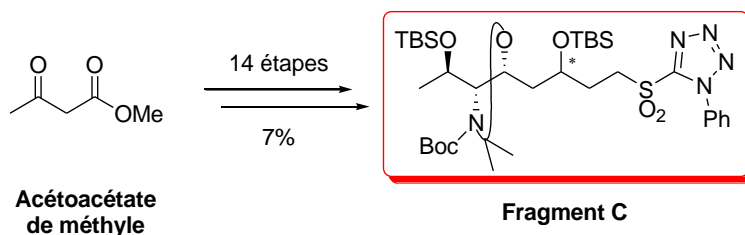
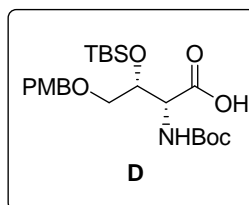
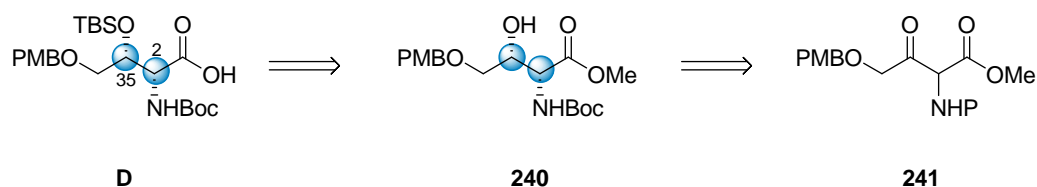


Schéma 226. Résumé de la synthèse du fragment **C**

IV. Synthèse du fragment **D**



La stratégie de synthèse du fragment **D** est basée sur le DCD de l' α -amino β -cétoester **241** par hydrogénation asymétrique qui permettrait le contrôle des centres stéréogènes C^2 et C^{35} du composé **240**, ce dernier pouvant être facilement converti en fragment **D** visé (Schéma 227).



● : centres stéréogènes à contrôler par DCD d' α -amino β -cétoester par hydrogénation asymétrique

Schéma 227. Schéma rétrosynthétique du fragment D

Le premier objectif est donc la synthèse de l' α -amino β -cétoester **241**. Pour cela plusieurs voies synthétiques ont été envisagées (Schéma 228). Une première voie possible (voie a) est de réaliser la condensation de la base de Schiff **243** sur le chlorure d'acyle **242**, suivie d'une hydrolyse en milieu acide pour conduire au chlorhydrate d'ammonium correspondant.²¹² Par ailleurs, la réduction de l'oxime **244** en milieu acide, en présence de zinc et de Boc_2O donnerait l' α -amino β -cétoester **241** protégé par un groupement Boc (voie b).^{162b} Une autre possibilité consiste à obtenir l' α -amino β -cétoester **241** protégé par un groupement acétate *via* le diazo **246** par une réaction d'insertion d'un carbénoïde de rhodium dans la liaison azote-hydrogène d'un amide (voie c).²¹³ Enfin, la dernière voie envisagée est l'addition du dérivé de la glycine **248** sur l'aldéhyde **247** pour former le β -hydroxyester correspondant qui serait ensuite oxydé en β -cétoester **241** (voie d).²¹⁴

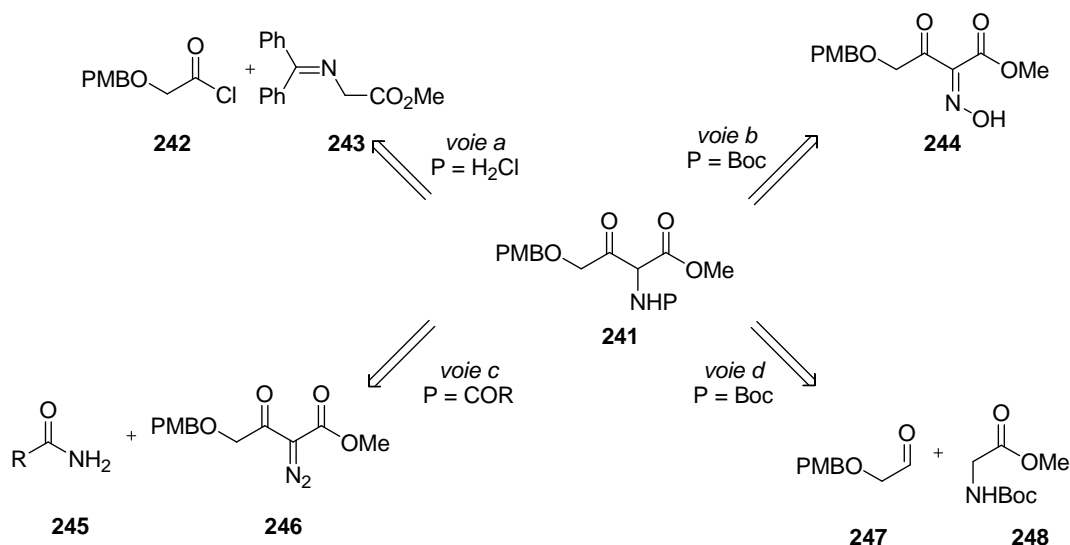


Schéma 228. Voies rétrosynthétiques possibles pour l' α -amino β -cétoester 241

- Voie a :

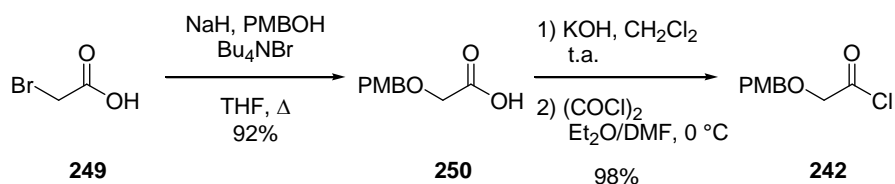
La synthèse du chlorure d'acyle **242** débute par la réaction de substitution nucléophile de l'alcool *para*-méthoxybenzylique sur le dérivé bromé **249**. L'acide carboxylique **250** est

²¹² Pinter, A.; Haberbauer, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2375-2387.

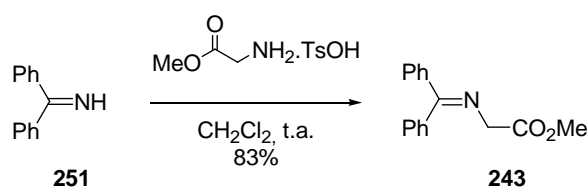
²¹³ Bertelsen, S.; Nielsen, M.; Bachmann, S.; Jørgensen, K.A. *Synthesis* **2005**, 2234-2238.

²¹⁴ Bravin, F. M.; Busnelli, G.; Colombo, M.; Gatti, F.; Manzoni, L. *Synthesis* **2004**, 353-358.

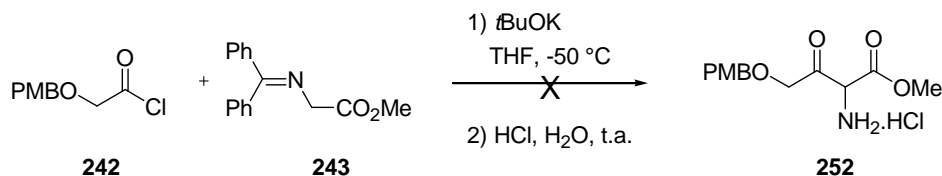
ainsi obtenu avec un rendement de 92% puis converti en chlorure d'acyle **242** après traitement avec de la potasse et du chlorure d'oxalyle²¹⁵ (Schéma 229).

Schéma 229. Synthèse du chlorure d'acyle **242**

Pour la préparation de la base de Schiff **243**, l'imine **251**²¹⁶ est mise en présence du sel de *p*-toluènesulfonate de l'ester méthylique de la glycine dans le dichlorométhane.²¹⁷ Dans ces conditions, le composé **243** est obtenu avec un rendement de 83% (Schéma 230).

Schéma 230. Synthèse de la base de Schiff **243**

Cependant, l'addition de l'anion de **243** sur le chlorure d'acyle **242** suivie d'une hydrolyse acide n'a pas permis d'isoler le chlorhydrate d'ammonium **252** souhaité. Seuls des produits de dégradation ont été observés dont la formation est probablement liée à l'instabilité du groupement OPMB dans les conditions de la réaction (Schéma 231).

Schéma 231. Essai de synthèse du chlorhydrate **252**

- Voie b :

Dans la deuxième stratégie, le β -cétoster **255** a d'abord été synthétisé, par substitution nucléophile de l'alcool *para*-méthoxybenzylique sur le chloroacétoacétate d'éthyle avec un rendement de 85%. Ce dernier est ensuite mis en réaction avec le nitrite de sodium en milieu acide pour former l'oxime **244** correspondante. Puis une réduction de l'oxime avec du zinc en milieu acide en présence de Boc₂O n'a pas permis d'accéder au carbamate **256** correspondant. Uniquement de l'alcool *para*-méthoxybenzylique et du β -cétoster **255** ont été récupérés (Schéma 232).

²¹⁵ Beeby, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 3379-3382.

²¹⁶ Pickard, P. L.; Tolbart, T. L. *Org. Synth.* **1973**, Coll. Vol. 5, 520-522.

²¹⁷ Allwein, S. P.; Secord, E. A.; Martins, A.; Mitten, J. V.; Nelson, T. D.; Kress, M. H.; Dolling, U. H. *Synlett* **2004**, 2489-2492.

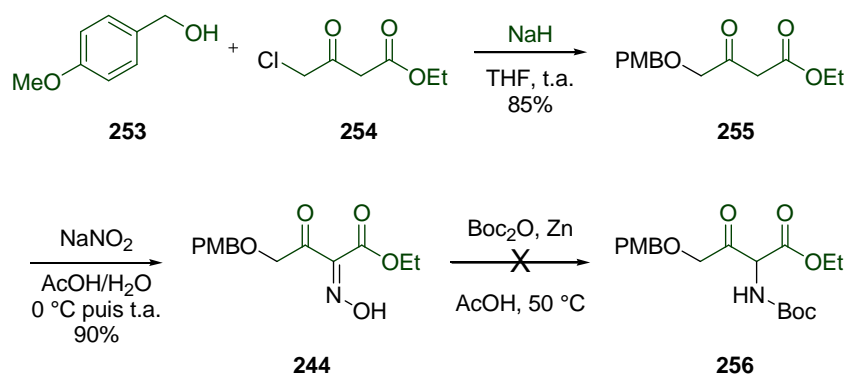


Schéma 232. Essai de synthèse de l'α-amino β-cétoester 256 via l'oxime 244

• Voie c :

Une autre possibilité pour former l'α-amido β-cétoester 257 est l'insertion d'un carbénoïde de rhodium dans la liaison azote-hydrogène d'un amide.²¹³ Le β-cétoester 255 préparé précédemment est mis en réaction avec l'azoture d'acétamidobenzènesulfonyle pour former le composé diazo 246 avec un rendement de 81%. La réaction entre le diazo et l'acétamide en présence d'un catalyseur de rhodium a ensuite été réalisée à 40 °C. Cependant, le produit attendu 257 n'a pas été isolé et uniquement du réactif 246 ainsi que des produits de dégradation ont été observés (Schéma 233).

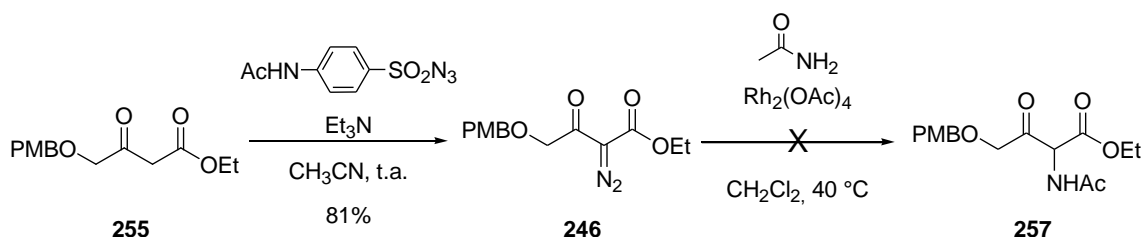


Schéma 233. Essai de synthèse de l'α-amino β-cétoester 257 via le diazo 246

Voie d :

Finalement, la stratégie qui a permis d'accéder à l'α-amino β-cétoester souhaité est basée sur le couplage entre l'aldéhyde 247 et le dérivé de la glycine 248. Pour la préparation du composé 247, l'éthylène glycol est d'abord monoprotégé avec un groupement PMB. Puis l'alcool primaire 259 est oxydé en aldéhyde 247 selon les conditions de Swern (Schéma 234).

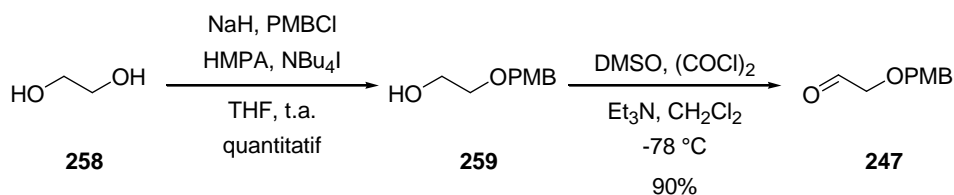
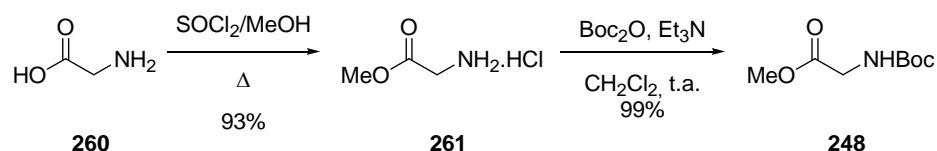
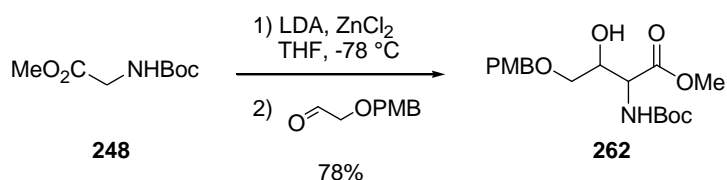


Schéma 234. Synthèse de l'aldéhyde 247

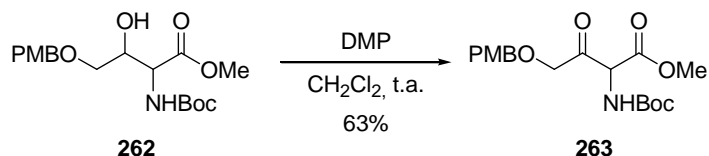
Par ailleurs, l'ester **248** a été synthétisé en deux étapes à partir de la glycine. Cette dernière est d'abord estérifiée en présence de chlorure de thionyle dans le méthanol. L'ester méthylique **261** est ainsi obtenu sous sa forme chlorhydrate avec un rendement de 93% puis l'amine est protégée sous forme de carbamate **248** avec un rendement de 99% (Schéma 235).

Schéma 235. Synthèse du dérivé de la glycine **248**

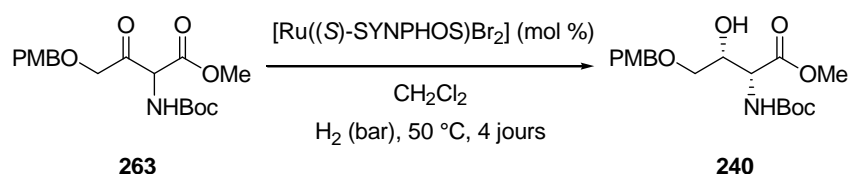
Le dérivé **248** de la glycine est ensuite déprotoné à l'aide de LDA pour former l'énolate de zinc en présence de ZnCl_2 .²¹⁴ Ce dernier est additionné sur l'aldéhyde **247** pour conduire à l' α -amino β -hydroxyester **262** obtenu sous forme d'un mélange 1:1 des deux diastéréoisomères (Schéma 236).

Schéma 236. Formation de l' α -amino β -hydroxyester **262**

Finalement, le β -cétoester **263** nécessaire à la réaction d'hydrogénation asymétrique est obtenu par oxydation du β -hydroxyester **262** avec le réactif de Dess-Martin (Schéma 237).

Schéma 237. Synthèse de l' α -amino β -cétoester **263**

L' α -amino β -cétoester **263** est ensuite soumis au DCD par hydrogénation asymétrique (Tableau 4). L'hydrogénation a tout d'abord été menée avec 1 mol % du complexe $[\text{Ru}((S)\text{-SYNPHOS})\text{Br}_2]$ sous 120 bar d'hydrogène dans le dichlorométhane pendant quatre jours et conduit à l'alcool **240** avec des excès énantio- et diastéréomérique de 73% et 70% respectivement (entrée 1). Une diminution de la pression d'hydrogène à 50 bar ne permet pas d'améliorer la sélectivité (entrée 2). Lorsque l'hydrogénation est réalisée avec un taux catalytique plus faible (0,5 mol%), des excès diastéréo- et énantiomérique de 72% et 80% sont respectivement obtenus (entrée 3). Dans les mêmes conditions mais à une pression d'hydrogène de 13 bar, la conversion n'est que de 32% (entrée 4). Les conditions [0,5 mol% de catalyseur sous 50 bar d'hydrogène] ont été conservées pour la suite de la synthèse du fragment **D**.



entrée	H ₂ (bar)	catalyseur (mol %)	conversion (%)	rendement (%)	e.d. (%) ^a	e.e. (%) ^a
1	120	1	100	67	70	73
2	50	1	100	70	67	69
3	50	0,5	100	73	72	80
4	13	0,5	32	26	60	70

^a mesurés par HPLC : colonne AD-H, Hex/ iPrOH (90/10), débit = 1 mL/min, λ = 215 nm; t_R = 33.4 min (*syn*), 36.8 min (*anti*), 43.2 min (*syn*), 50.8 min (*anti*).

Tableau 4. Etude du DCD de l' α -amino β -cétoester 263

Dans la fin de la synthèse du fragment **D**, l'alcool **240** est d'abord protégé avec un groupement TBS pour donner le composé **264** avec un rendement de 87%. Enfin l'ester méthylique est saponifié avec de l'hydroxyde de potassium dans un mélange méthanol/eau à 40 °C. L'acide carboxylique **265** correspondant est ainsi obtenu avec un rendement de 43% (Schéma 238).

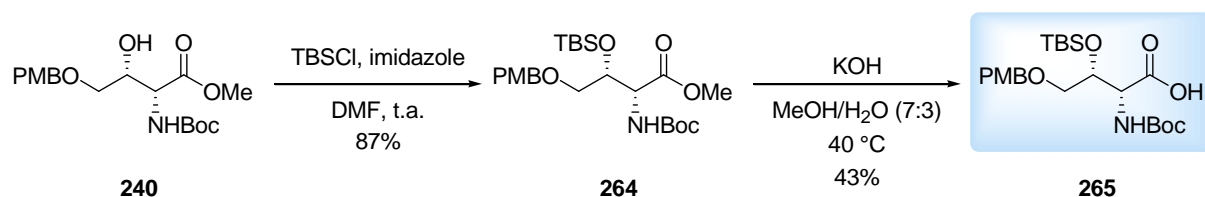


Schéma 238. Synthèse de l'acide carboxylique 265

Sachant que les configurations absolues des deux centres stéréogènes en C² et C³⁵ du fragment **D** ne sont pas connues dans la molécule naturelle, nous avons par ailleurs essayé de synthétiser le chlorhydrate d' α -ammonium β -cétoester à partir du composé **263** afin d'obtenir l' α -ammonium β -hydroxyester *anti* correspondant par DCD. Pour cela, une méthode de déprotection du groupement Boc à l'aide d'un triflate silylé a été utilisée dans le but de former le carbamate silylé correspondant qui peut ensuite être converti en amine.²¹⁸ Le carbamate **263** est donc mis en réaction avec du triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle en présence de 2,6-lutidine mais le composé attendu **267** n'a pas été observé (Schéma 239). En effet, dans ces conditions seule l'aziridine **266** est obtenue, suite à l'addition de l'azote sur la cétone qui est activée par le TBSOTf.

²¹⁸ Chandrasekhar, S.; Rao, C. L.; Seenaiiah, M.; Naresh, P.; Jagadeesh, B.; Manjeera, D.; Sarkar, A.; Bahdra, M. *P. J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 401-404.

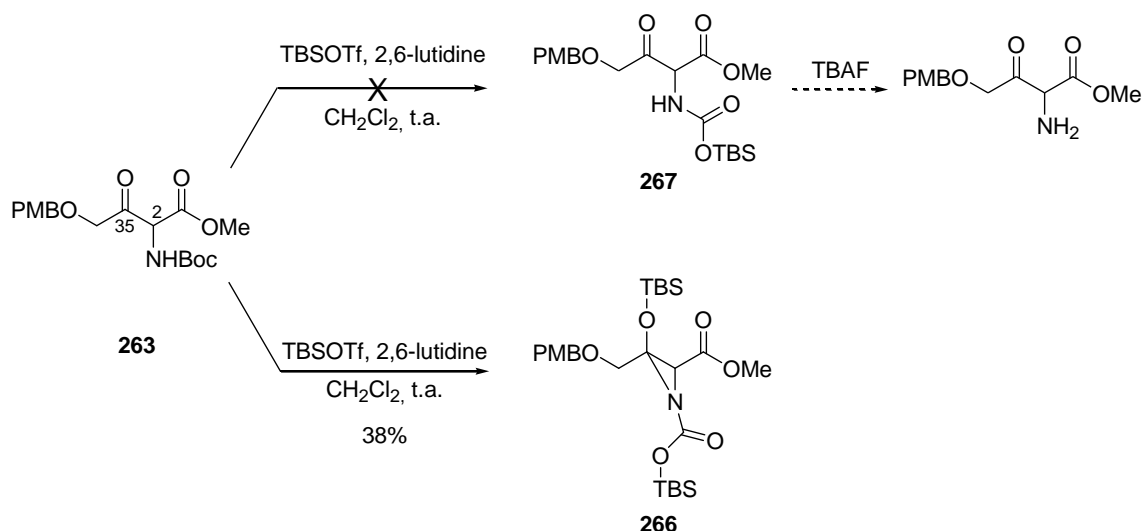
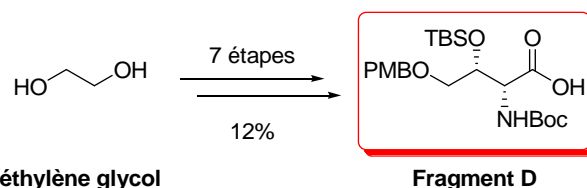


Schéma 239. Essai de déprotection du groupement Boc

En résumé, le fragment **D** a été synthétisé en sept étapes avec un rendement global de 12% à partir de l'éthylène glycol. Les deux centres stéréogènes ont été contrôlés par un DCD d' α -amino β -cétoster par hydrogénation asymétrique (Schéma 240).

Schéma 240. Résumé de la synthèse du fragment **D**

V. Conclusion et perspectives

Concernant les travaux réalisés sur la mirabaline (Schéma 241), un intermédiaire avancé de la sous-unité **B**₁ a été synthétisé en neuf étapes avec un rendement global de 14% à partir du chlorure d'*isobutyryle*. Les quatre centres stéréogènes ont été contrôlés, notamment C⁵⁵ et C⁷¹ qui ont été introduits par DCD d' α -amino β -cétoster avec de très bons excès énantio- et diastéréomérique. Afin d'obtenir la sous-unité **B**₁, l'alcyne devra être converti en iodure vinylique. La sous-unité **B**₂ a été synthétisée en huit étapes avec un rendement global de 22% à partir de l'ester de Roche de configuration (*S*). Le centre stéréogène hydroxylé a été contrôlé (e.d. > 99%) par une réaction d'hydrogénation asymétrique.

Le fragment **C** a été synthétisé en quatorze étapes à partir de l'acétoacétate de méthyle avec un rendement global de 7%. Trois centres stéréogènes ont été contrôlés par une réaction d'hydrogénation asymétrique. Le quatrième n'a pas encore été contrôlé mais les deux diastéréoisomères ont pu être facilement séparés par chromatographie sur gel de silice. Le contrôle de ce centre stéréogène C³² pourrait être envisagé par l'ajout d'un acide de Lewis

chiral lors de la réaction d'addition du bromure de vinylmagnésium ou alors par oxydation de l'alcool allylique formé puis réduction diastéréosélective.

Enfin le fragment **D** a été synthétisé en sept étapes à partir de l'éthylène glycol avec un rendement global de 12%. Les deux centres stéréogènes ont été générés par un DCD d' α -amino β -cétoester par hydrogénation asymétrique. Une variation du groupement porté par l'azote lors du DCD pourrait permettre d'améliorer les excès obtenus.

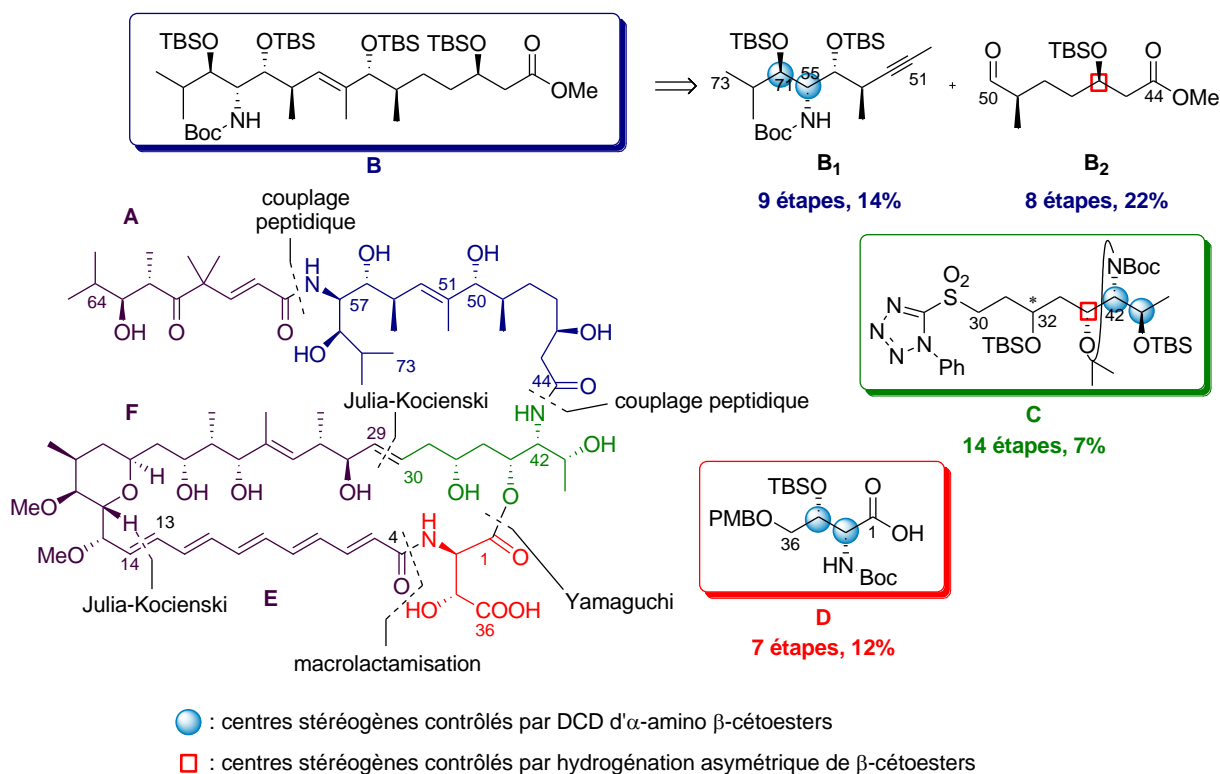
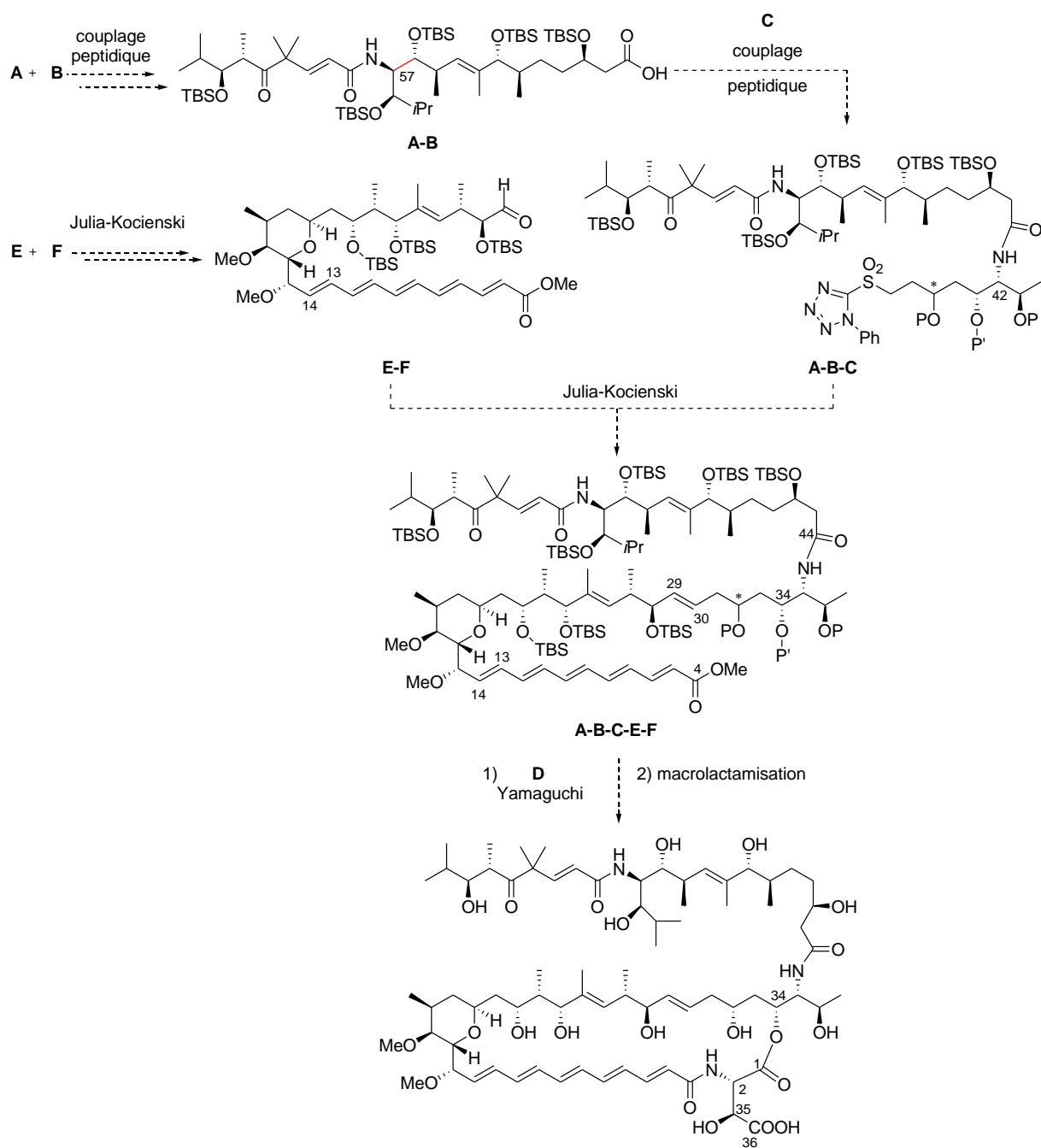


Schéma 241. Résumé des travaux réalisés sur la mirabaline

Lorsque tous les fragments de la mirabaline seront synthétisés, nous envisagerons ensuite leur assemblage. Dans un premier temps, les fragments **A** et **B** seront couplés pour créer la fonction amide en C⁵⁷. Le fragment **A-B** ainsi formé sera ensuite assemblé avec le fragment **C**, toujours par couplage peptidique. D'autre part, les fragments **E** et **F** seront couplés par oléfination de Julia-Kocienski pour former la double liaison (*E*) C¹³-C¹⁴. Après la synthèse des deux unités **A-B-C** et **E-F**, celles-ci seront couplées pour créer la double liaison C²⁹-C³⁰ à l'aide d'une oléfination de Julia-Kocienski puis, afin d'achever la synthèse de la mirabaline, le fragment **D** sera incorporé par estérification de Yamaguchi de l'alcool en C³⁴ pour réaliser la macrolactamisation finale (Schéma 242).



Isomère 177 ciblé de la Mirabaline

Schéma 242. Réactions envisagées pour l'assemblage des fragments

Partie E
Synthèse du symbioramide et de ses
isomères

Partie E. Synthèse du symbioramide et de ses isomères

I. Présentation du symbioramide

Isolé en 1988 du dinoflagellé *Symbiodinium sp.* (Figure 2), le symbioramide²¹⁹ présente une activité anti-leucémique contre les cellules L-1210 ($IC_{50} = 9,5 \mu\text{g/mL}$).²²⁰ Il a également montré une augmentation de l'activité du réticulum sarcoplasmique Ca^{2+} -ATPase. Il a été isolé avec un rendement en masse de 0,026%.

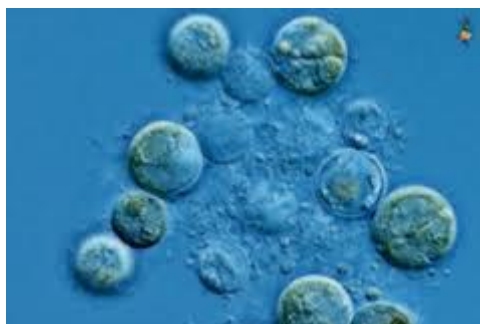


Figure 2. Dinoflagellé *symbiodinium sp.*

Le symbioramide (Schéma 243) a été identifié comme étant un nouveau dérivé de la sphingosine. A l'aide d'expériences RMN, infra-rouge et de masse, la structure du symbioramide a pu être élucidée comme étant composée de deux longues chaînes alkyle liées par une fonction amide. Le symbioramide présente une double liaison de configuration (*E*) et trois centres stéréogènes. Lors de son isolement, la configuration du centre stéréogène en C^{2'} n'a pas pu être déterminée.

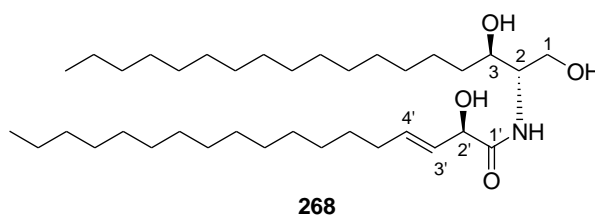


Schéma 243. Structure du symbioramide

²¹⁹ Kobayashi, J.; Ishibashi, M.; Nakamura, H.; Hirata, Y.; Yamasu, T.; Sasaki, T.; Ohizumi, Y. *Experientia* **1988**, *44*, 800-802.

²²⁰ Kobayashi, J. *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 225-238.

II. Rappels bibliographiques : synthèses totales du symbioramideII.1. Synthèse de Nakagawa

Plusieurs synthèses du symbioramide ont déjà été rapportées dans la littérature. La première synthèse réalisée par l'équipe de M. Nakagawa en 1990²²¹ a permis de déterminer la configuration absolue du carbone C^{2'} portant le groupement hydroxyle comme étant de configuration (*R*). La synthèse du symbioramide a été envisagée par le couplage peptidique entre le dérivé de la dihydrosphingosine **269** et l'acide carboxylique **270** (Schéma 244).

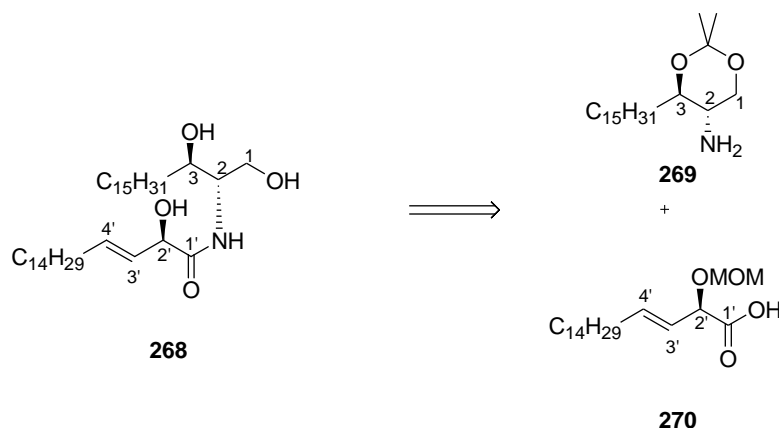


Schéma 244. Rétrosynthèse envisagée par M. Nakagawa

Afin de déterminer la configuration absolue du carbone C^{2'}, l'équipe de M. Nakagawa a synthétisé les deux énantiomères de la molécule **270** à partir du pool chiral. Ainsi, les énantiomères de configuration (*R*) et (*S*) ont été respectivement préparés à partir d'un dérivé du *D*-mannitol et d'un dérivé de l'acide *L*-ascorbique (Schéma 245). Une coupure oxydante de ces deux réactifs a d'abord permis d'obtenir les deux énantiomères de l'aldéhyde **273**. L'aldéhyde énantiomériquement pur obtenu a ensuite été converti en alcynure par une réaction de Corey-Fuchs puis la chaîne tétradécyle est insérée par l'addition de l'alcynure de lithium correspondant sur le tosylate de tétradécyle. Le produit **274** ainsi obtenu est déprotégé pour former le diol et la triple liaison est réduite en alcène de configuration (*E*) à l'aide de tétrahydroaluminate de lithium. Enfin les deux énantiomères du fragment **270** ont été obtenus après protection orthogonale des deux alcools, déprotection sélective de l'alcool primaire et oxydation de ce dernier en acide carboxylique correspondant. Le composé (*R*)-**270** a ainsi été obtenu en onze étapes à partir d'un dérivé du *D*-mannitol avec un rendement global de 6%. Afin de déterminer la configuration absolue du carbone C^{2'} du symbioramide, les deux énantiomères de l'acide carboxylique **270** ont été convertis en esters méthyliques et le groupement MOM a été déprotégé. La comparaison des pouvoirs rotatoires spécifiques de ces composés avec l'ester méthylique résultant de la méthanolyse du symbioramide a permis de conclure que le carbone C^{2'} du symbioramide était de configuration (*R*).

²²¹ a) Nakagawa, M.; Yoshida, J.; Hino, T. *Chem. Lett.* **1990**, 1407-1410. b) Yoshida, J.; Nakagawa, M.; Seki, H.; Hino, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 343-350.

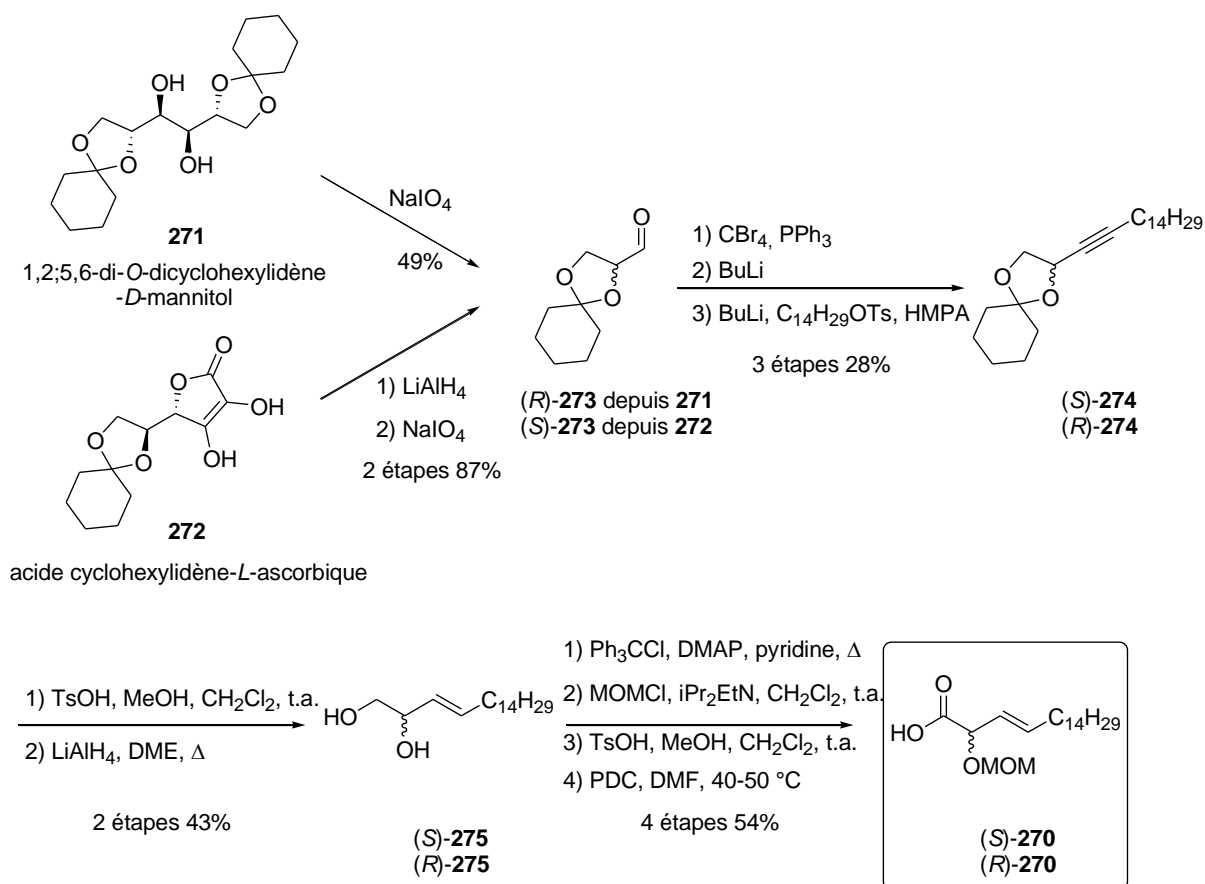


Schéma 245. Synthèse des deux énantiomères de l'acide carboxylique 270

Pour synthétiser le fragment **269**, l'équipe de M. Nakagawa a repris la synthèse stéréosélective de la *D*-érythro-dihydrosphingosine développée par D. Liotta.²²² La synthèse débute par l'estérification de la *N*-Boc-*L*-sérine suivie de la protection en oxazolidine. L'ester méthylique est ensuite réduit en aldéhyde **277** puis l'addition du pentadécynure de lithium permet d'obtenir l'alcool **278** avec un rapport diastéréomérique de 9:1. Après réduction de la triple liaison et déprotection de l'aminoalcool, la formation de l'acétonide permet ensuite d'obtenir le fragment **269** en huit étapes avec un rendement global de 40% (Schéma 246).

²²² Nimkar, S.; Menaldino, A.; Merrill, A. H.; Liotta, D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3037-3040.

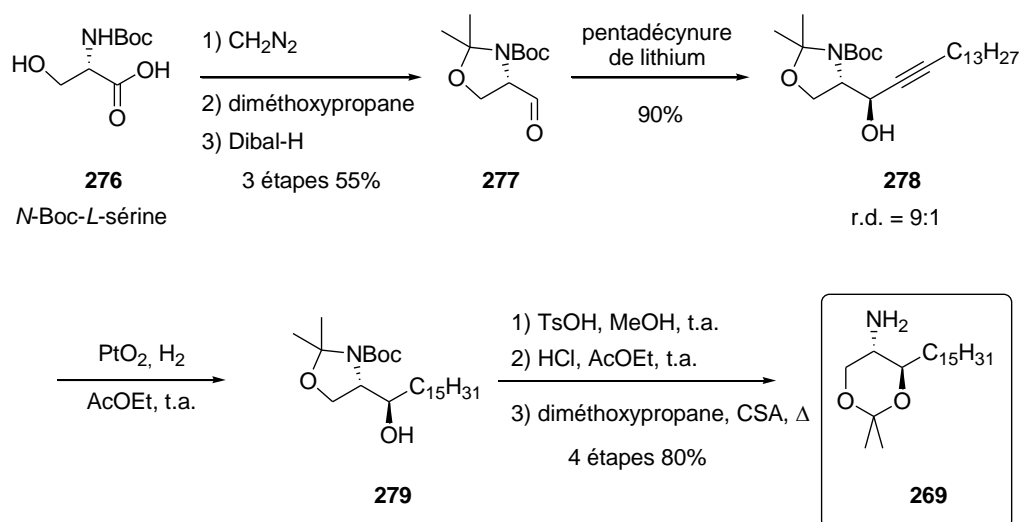


Schéma 246. Synthèse du fragment 269

Finalement le couplage peptidique entre les fragments **269** et (*R*)-**270** suivi de la déprotection de tous les groupements hydroxyles permet d'obtenir le symbioramide avec un rendement de 24% sur ces trois dernières étapes (Schéma 247).

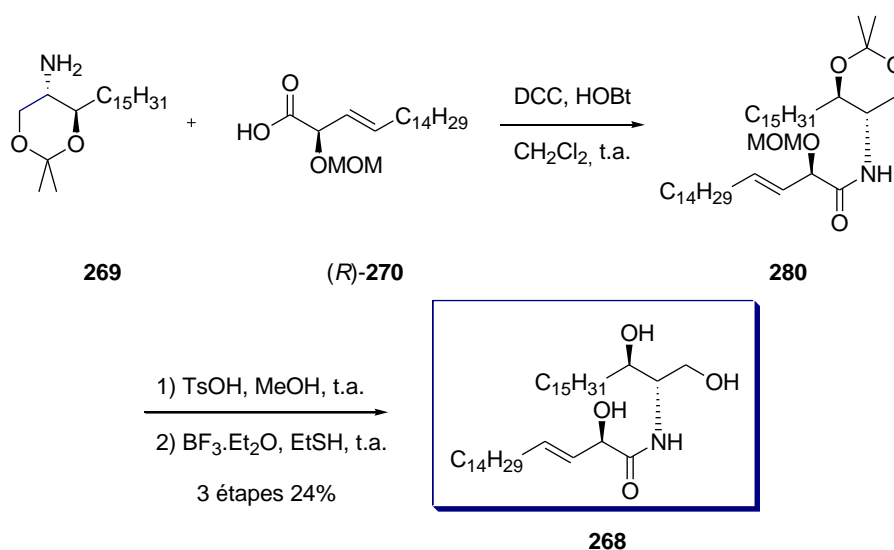


Schéma 247. Couplage peptidique permettant l'obtention du symbioramide

Ce travail constitue la première synthèse du symbioramide qui a été réalisée en quatorze étapes avec un rendement global de 1,4% sur la séquence linéaire la plus longue. Cette synthèse a également permis la caractérisation totale du symbioramide.

II.2. Synthèse de Mori

Par la suite, d'autres groupes se sont intéressés au symbioramide. Ainsi, en 1994, l'équipe de K. Mori a réalisé une seconde synthèse du symbioramide.²²³ Dans leur approche,

²²³ Mori, K.; Uenishi, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 41-48.

seule la synthèse du fragment **281** diffère par rapport à la synthèse décrite par M. Nakagawa et met en jeu une époxydation asymétrique de Sharpless (Schéma 248).

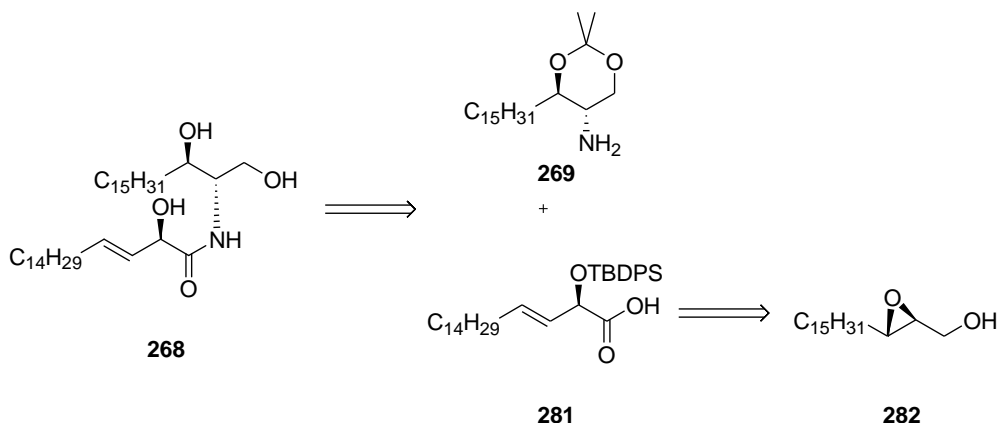


Schéma 248. Rétrosynthèse du symbioramide envisagée par K. Mori

La synthèse du fragment **281** débute par la formation de l'alcool allylique **284** de configuration (*E*) obtenu en deux étapes par addition de l'alcool propargylique sur le bromure de pentadécyle **283** suivie de la réduction de l'alcyne en alcène de configuration (*E*) par le tétrahydruroaluminat de lithium. Une époxydation de Sharpless permet ensuite d'obtenir l'époxyde énantiomériquement pur **285** après recristallisation. L'ouverture de l'époxyde par le diphenyl-diséleniure, suivie d'une séquence oxydation/élimination avec de l'eau oxygénée, et de la protection de l'alcool secondaire, conduit au produit **287** comportant une double liaison de configuration (*E*) avec un excès énantiomérique supérieur à 99%. Enfin, la déprotection de l'alcool primaire puis son oxydation en l'acide carboxylique correspondant permet la synthèse du fragment **281** qui a été obtenu en neuf étapes avec un rendement global de 15% (Schéma 249).

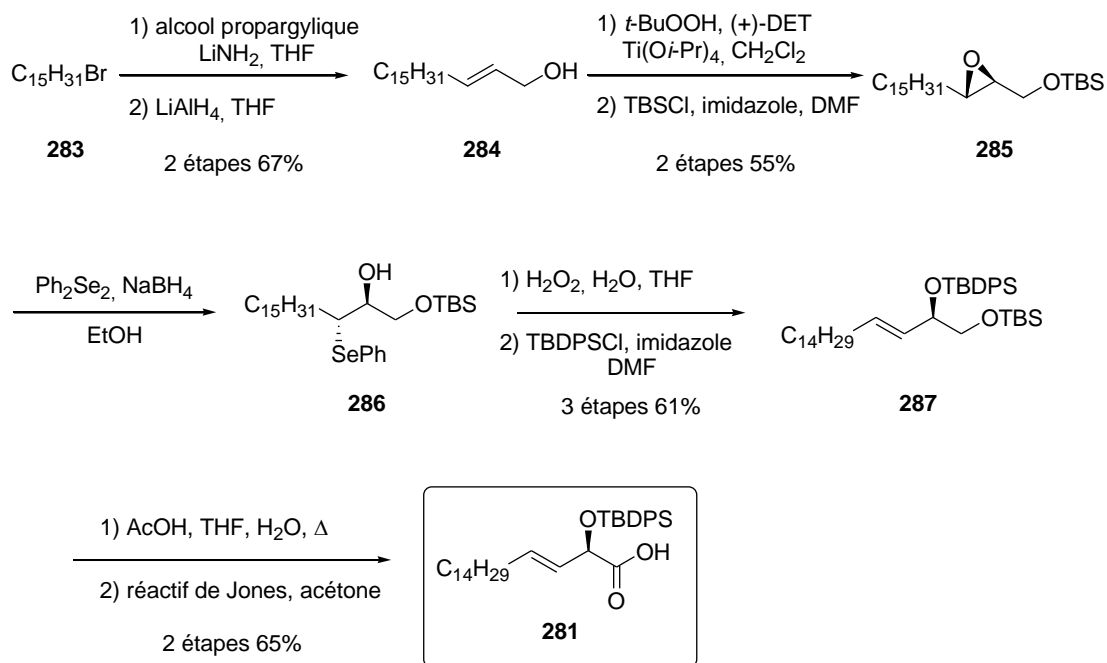


Schéma 249. Synthèse de l'acide carboxylique **281**

La réaction de couplage entre les fragments **269** et **281** selon les mêmes conditions que celles utilisées par M. Nakagawa (DCC, HOBT), suivie de la déprotection des groupements hydroxyles conduit au symbioramide avec un rendement de 29% sur ces trois dernières étapes (Schéma 250).

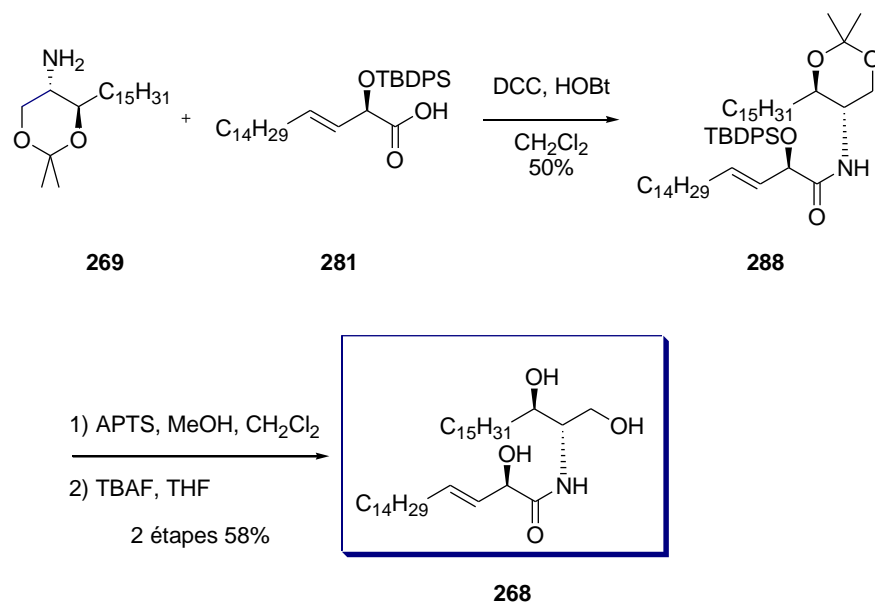


Schéma 250. Couplage peptidique permettant l'obtention du symbioramide

Lors de cette seconde synthèse du symbioramide, le centre stéréogène du fragment **281** a été contrôlé par une réaction stéréosélective. Le symbioramide a été obtenu en douze étapes avec un rendement global de 4% sur la séquence linéaire la plus longue.

II.3. Synthèse d'Azuma

Plus récemment, l'équipe de H. Azuma a décrit une nouvelle synthèse du symbioramide et de trois de ses diastéréoisomères (Schéma 251).²²⁴ Les deux fragments **269** et **270** visés sont les mêmes que lors de la synthèse de M. Nakagawa (Schéma 244) et ont été obtenus à partir de la *L*-sérine et du *D*-mannitol.

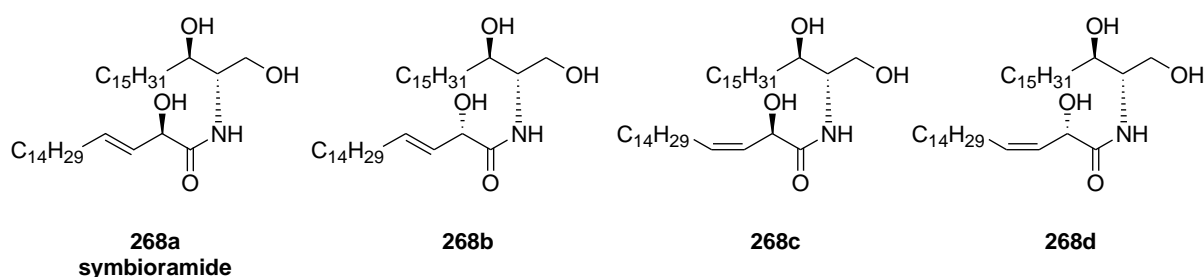
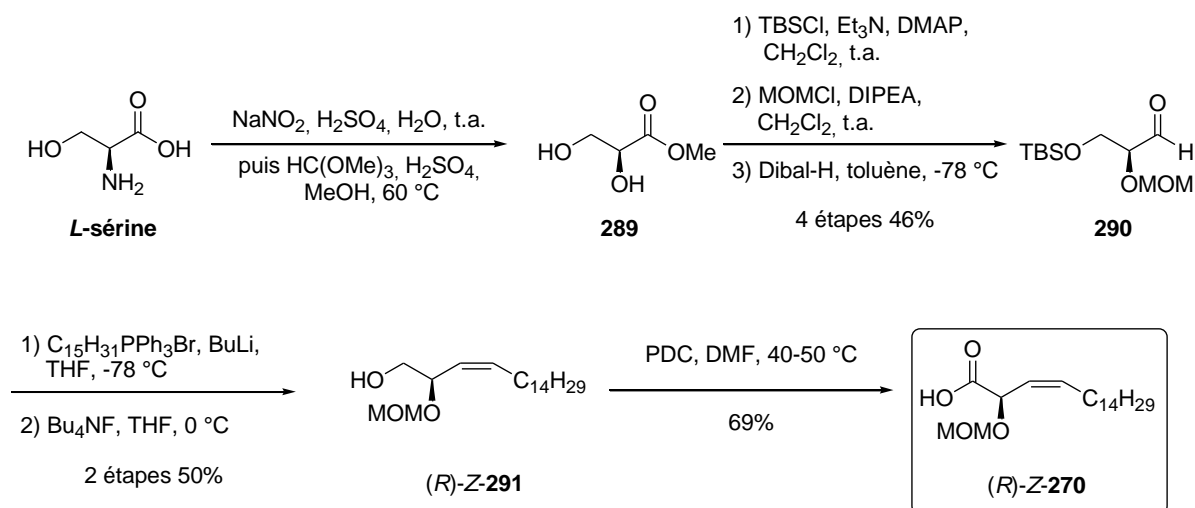


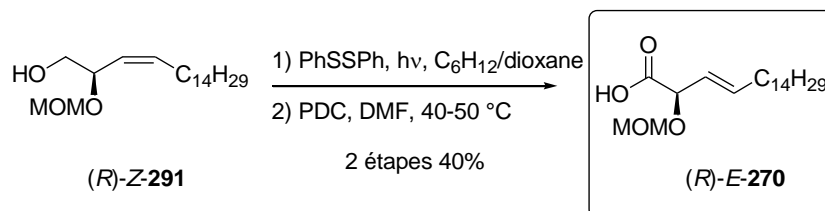
Schéma 251. Stéréoisomères du symbioramide synthétisés par H. Azuma

²²⁴ Azuma, H.; Takao, R.; Niuro, H.; Shikata, K.; Tamakagi, S.; Tachibana, T.; Ogino, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2790-2797.

Afin de synthétiser les quatre diastéréoisomères du symbioramide ciblés, tous les diastéréoisomères du fragment **270** ont été préparés. Pour cela, la *L*-sérine a d'abord été convertie en diol **289** correspondant *via* une réaction de désamination nitreuse avec rétention de configuration et une estérification de l'acide carboxylique. Après protection du diol et réduction de l'ester, l'aldéhyde **290** est obtenu avec un rendement de 46% sur ces quatre premières étapes. L'alcène **291** de configuration (*Z*) a ensuite été préparé par une réaction de Wittig suivie de la déprotection de l'alcool primaire. Ce dernier est oxydé en acide carboxylique à l'aide de PDC pour conduire au stéréoisomère (*R*)-*Z*-**270** qui a été synthétisé en sept étapes à partir de la *L*-sérine avec un rendement global de 16% (Schéma 252).

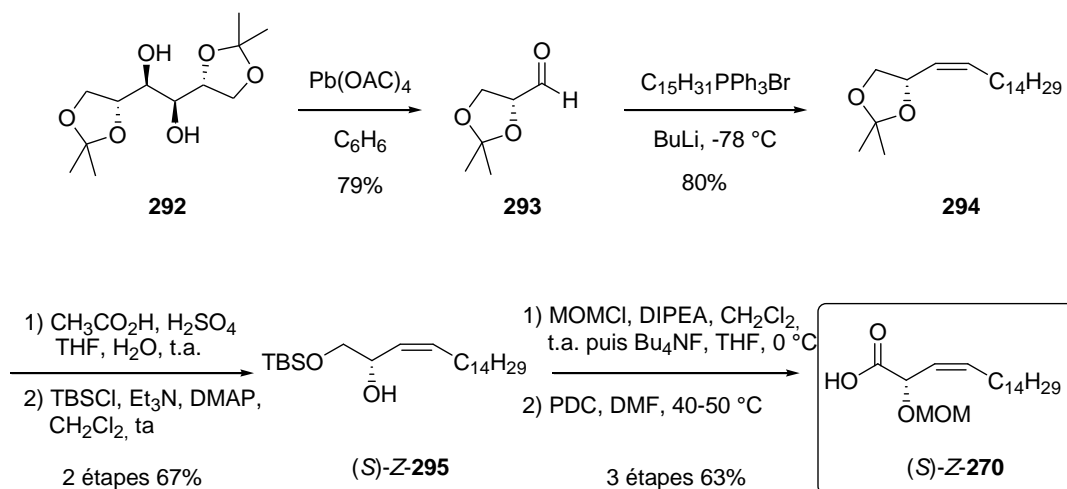
Schéma 252. Synthèse du stéréoisomère (*R*)-*Z*-**270**

Les auteurs ont également préparé le stéréoisomère comportant la double liaison de configuration (*E*). Pour cela, l'alcène (*R*)-*Z*-**291** a été isomérisé par voie photochimique en alcène (*R*)-*E*-**291** correspondant avec un rapport 74:26 en faveur de ce dernier. Néanmoins, après purification et recristallisation, le produit de configuration (*E*) a pu être isolé. Enfin, l'alcool primaire a été oxydé en acide carboxylique correspondant. Ce second stéréoisomère (*R*)-*E*-**270** a été synthétisé en huit étapes à partir de la *L*-sérine avec un rendement global de 9% (Schéma 253).

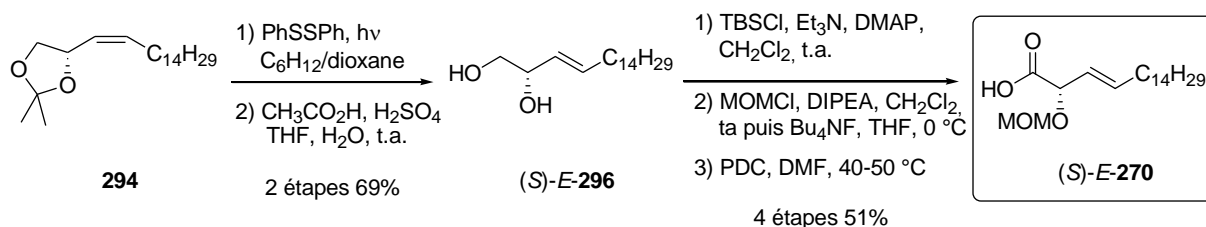
Schéma 253. Synthèse du stéréoisomère (*R*)-*E*-**270**

Pour l'obtention des deux autres stéréoisomères, un dérivé du *D*-mannitol **292** a d'abord été converti en aldéhyde **293** par coupure oxydante. Une réaction de Wittig a ensuite permis d'obtenir l'alcène **294** de configuration (*Z*). Après des étapes de protection,

déprotection et oxydation de l'alcool primaire, l'acide carboxylique (*S*)-**Z-270** a été obtenu en sept étapes avec un rendement global de 27% (Schéma 254).



Comme précédemment, l'alcène (*Z*) a été isomérisé par voie photochimique en alcène (*E*) avec un rapport 91:9 en faveur de ce dernier. Ce n'est qu'après déprotection du diol que les deux diastéréoisomères ont pu être séparés par recristallisation. Des étapes finales de protection, déprotection et oxydation permettent ensuite l'obtention de l'acide carboxylique (*S*)-**E-270** en huit étapes avec un rendement global de 22% (Schéma 255).



Dans son approche, H. Azuma a synthétisé le fragment **269** à partir de la *L*-sérine.²²⁵ L'aldéhyde **297** a été synthétisé en quatre étapes à partir de la *L*-sérine *via* des réactions de protection, estérification et réduction.²²⁶ Une réaction de Wittig puis une époxydation à l'aide de *m*-CPBA permettent d'obtenir le composé **298** avec un rendement de 55%. Une réduction régiosélective de l'époxyde a été effectuée par l'addition d'un hydrure sur le carbone le moins encombré et permet d'obtenir l'alcool **299**. Enfin, la libération de l'aminoalcool suivie de la protection du diol-1,3 sous forme d'acétonide conduit au fragment **269** en neuf étapes avec un rendement global de 16% (Schéma 256).

²²⁵ Azuma, H.; Tamagaki, S.; Ogino, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3538-3541.

²²⁶ Garner, P.; Park, J. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361-2364.

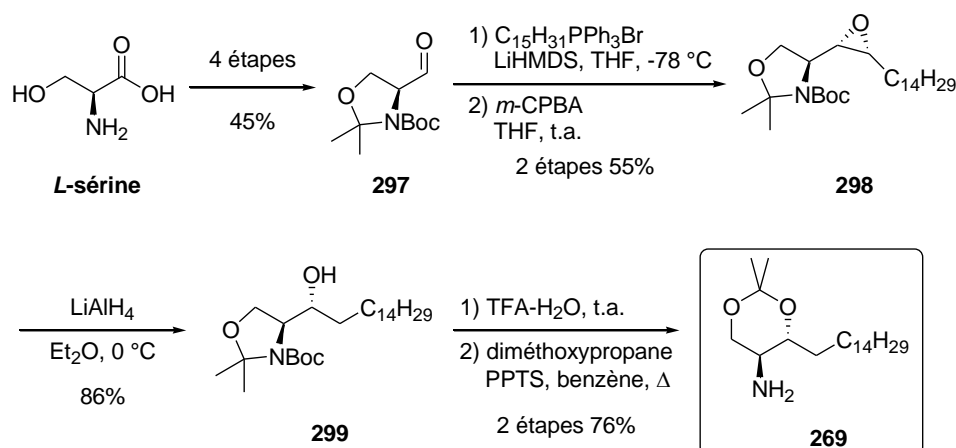


Schéma 256. Synthèse du fragment 269

Les quatre stéréoisomères visés ont ensuite été obtenus après couplage des fragments **269** et **270** en utilisant la même séquence réactionnelle que celle décrite par l'équipe de M. Nakagawa (Schéma 257).

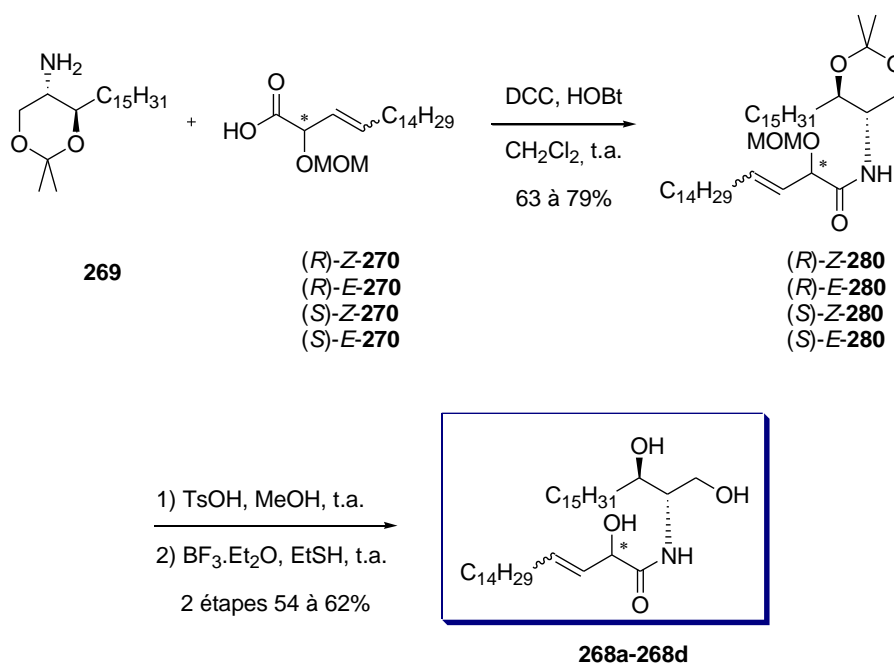


Schéma 257. Synthèse de quatre stéréoisomères du symbioramide

L'activité antileucémique de ces composés contre les cellules L-1210 a ensuite été évaluée. Les cellules ont été traitées avec 10 μM de chaque stéréoisomère du symbioramide et le pourcentage de cellules tuées après six heures a été mesuré. Alors que le symbioramide (**268a**) conduit à 31% de cellules tuées, les stéréoisomères **268b** et **268d** ont montré une activité plus importante en conduisant respectivement à 70% et 88% de cellules tuées (Figure 3).

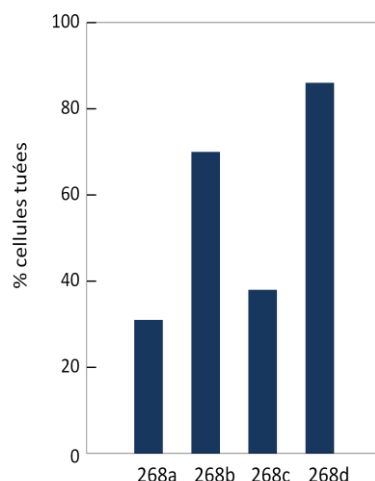


Figure 3. Test biologique des dérivés du symbioramide sur les cellules L-1210

H. Azuma a réalisé une synthèse du symbioramide et de plusieurs stéréoisomères à partir de la L-sérine et du D-mannitol. L'évaluation de leur activité antileucémique contre les cellules L-1210 a montré que les stéréoisomères **268b** et **268d** étaient plus actifs que le symbioramide lui-même.

II.4. Synthèse de Sugai

Une synthèse du symbioramide a été réalisée par l'équipe de T. Sugai en utilisant des réactions enzymatiques pour le contrôle des centres stéréogènes.²²⁷ Lors de cette approche, deux stéréoisomères du symbioramide ont été synthétisés par couplage entre les fragments (\pm) **300** et (*R*)-**301**, tous deux obtenus à partir du même époxyde **302** (Schéma 258).

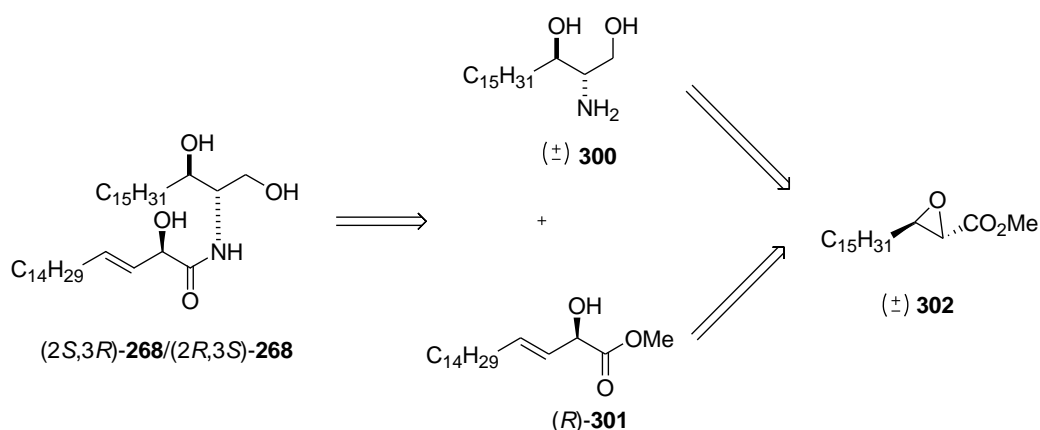
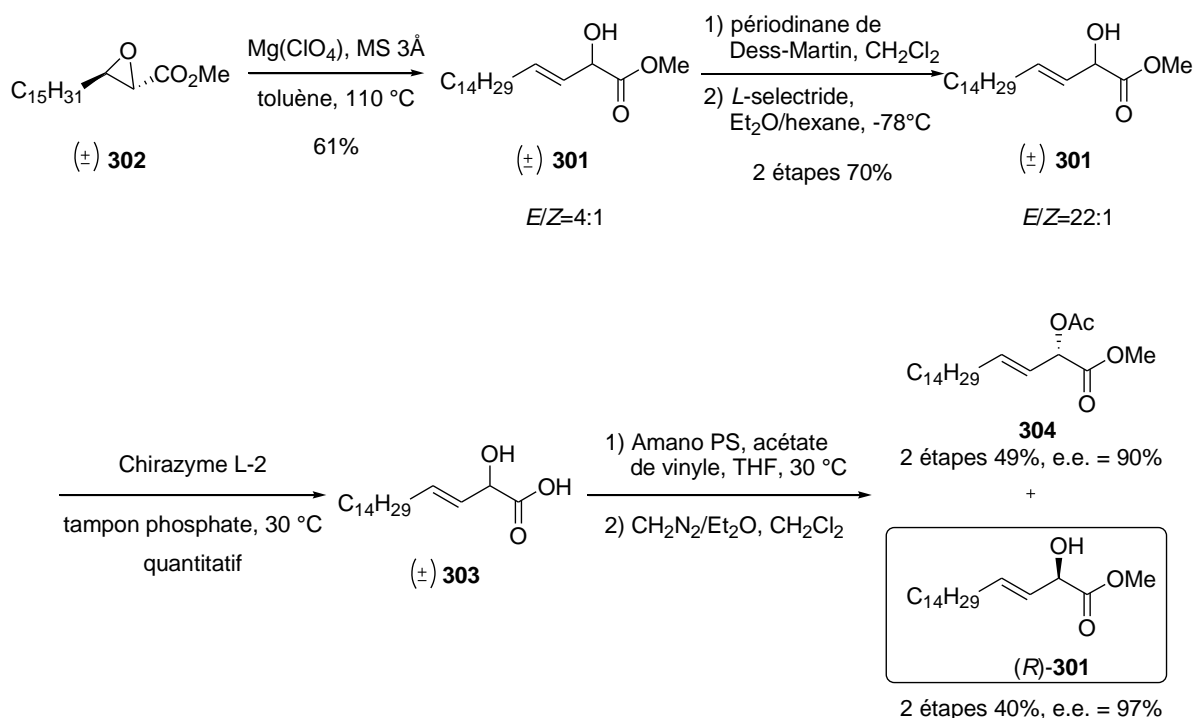


Schéma 258. Rétrosynthèse envisagée par T. Sugai

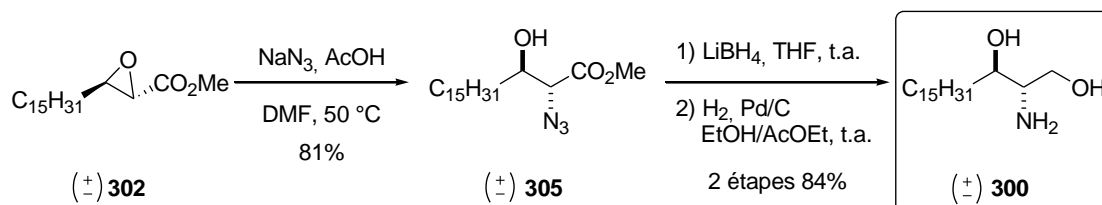
Pour la synthèse du fragment (*R*)-**301**, l'époxyde **302** a d'abord été transformé en l' α -hydroxyester β,γ -insaturé correspondant (\pm)-**301** avec un rapport *E/Z* de 4:1. Ce mélange

²²⁷ Takanami, T.; Tokoro, H.; Kato, D.; Nishiyama, S.; Sugai, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3291-3295.

inséparable a été oxydé pour conduire uniquement à l'énone (*E*) correspondante qui est réduite ensuite à l'aide de *L*-sélectride avec un rapport *E/Z* de 22:1. Puis, l'ester méthylique a été hydrolysé à l'aide d'une enzyme mais sans donner aucune sélectivité. L'acide carboxylique **303** a été obtenu de façon racémique puis a été dédoublé par voie enzymatique et estérifié pour conduire au composé (*R*)-**301** avec un excès énantiomérique de 97%, en six étapes et avec un rendement global de 17% (Schéma 259).



La synthèse du fragment (\pm)-**300** a débuté par l'ouverture régiosélective de l'époxyde **302** par l'azoture de sodium en milieu acide pour conduire majoritairement au régioisomère **305** (rapport 6:1) qui a été isolé après recristallisation. Ce dernier est ensuite réduit à l'aide de LiBH_4 puis hydrogéné pour conduire au fragment **300** qui est obtenu en trois étapes avec un rendement global de 68% (Schéma 260).



Le mélange racémique **300** est ensuite couplé avec l'ester (*R*)-**301** à l'aide d'une enzyme sous pression réduite dans le but de réaliser un dédoublement enzymatique lors de la création de la fonction amide. Cependant la réaction s'est déroulée de façon non-sélective et un mélange de deux diastéréoisomères du symbioramide a été obtenu. Afin de séparer les

deux composés, les fonctions alcool ont été acétylées puis, après séparation par chromatographie, les groupements acétate ont été déprotégés pour conduire au symbioramide et à un stéréoisomère avec des rendements respectivement de 38% et 37% pour ces trois étapes (Schéma 261).

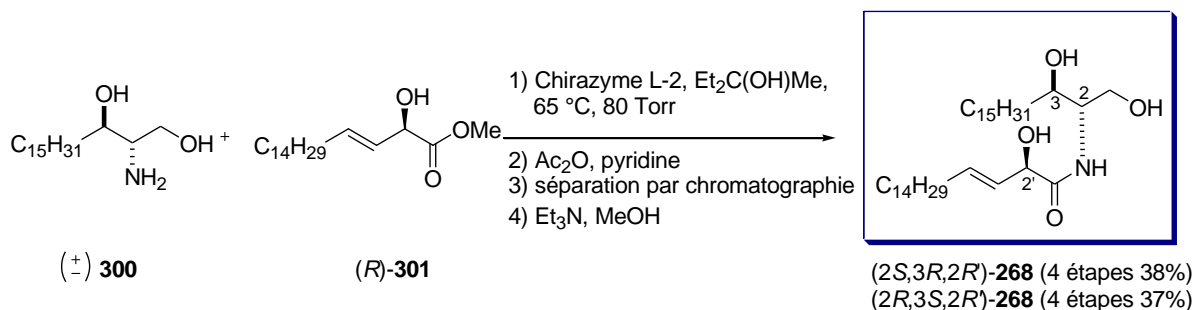


Schéma 261. Synthèse de deux stéréoisomères du symbioramide

T. Sugai a réalisé une synthèse chimio-enzymatique du symbioramide et d'un diastéréoisomère. Cette approche utilise un dédoublement cinétique dont une limitation est de conduire à un rendement maximal de 50%. Par ailleurs, le couplage enzymatique final ne s'effectue pas de manière stéréosélective et conduit à un mélange 1:1 de deux diastéréoisomères.

II.5. Autres travaux réalisés sur le symbioramide: synthèse formelle

En 2010, G. H. Posner a développé une méthode de préparation d' α -hydroxyesters-*(E)*- β,γ -insaturés qu'il a appliquée à la synthèse formelle du symbioramide.²²⁸ Ainsi, une sélénylation énantiosélective en position α de l'aldéhyde **306** à l'aide d'un organocatalyseur **310** dérivé de la proline, suivie d'une réaction de Wittig, permet d'obtenir le composé **307** avec un excès énantiomérique de 95% (Schéma 262). Le sélénium est ensuite oxydé par de l'eau oxygénée puis un réarrangement [2,3]-sigmatropique a lieu spontanément et conduit à l' α -hydroxyester **308** sans modification de l'excès énantiomérique. Après protection de l'alcool secondaire avec un groupement MOM et réduction de l'ester benzylique en alcool primaire, l'alcool **309** est obtenu en cinq étapes avec un rendement global de 28%. Ce composé a été utilisé dans les synthèses du symbioramide de M. Nakagawa²²¹ et H. Azuma²²⁴ précédemment décrites.

²²⁸ Hess, L. C.; Posner, G. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2120-2122.

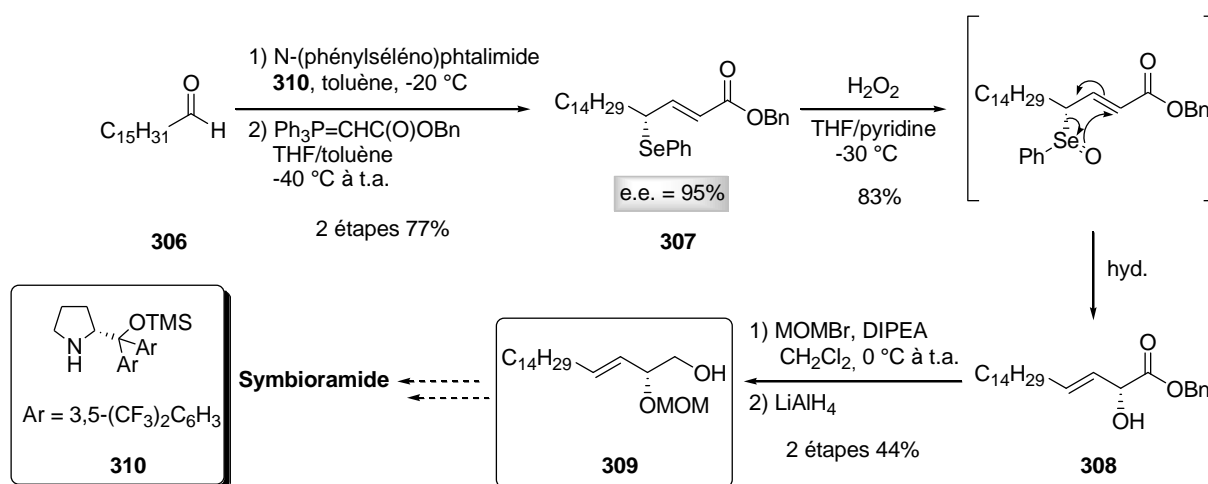


Schéma 262. Synthèse formelle du symbioramide

Dans ce paragraphe, nous avons pu voir les différentes synthèses du symbioramide, en majorité réalisées à partir du pool chiral. Etant donné qu'il a été montré par H. Azuma que certains isomères du symbioramide étaient plus actifs que la molécule naturelle elle-même, nous avons décidé de synthétiser le symbioramide et plusieurs de ses isomères en utilisant des réactions énantiosélectives pour le contrôle des centres stéréogènes.

III. Synthèse du symbioramide et de ses stéréoisomères

III.1. Rétrosynthèse envisagée

Comme pour les synthèses précédemment décrites, nous envisageons la synthèse du symbioramide par couplage peptidique entre la D-érythro-dihydrosphingosine **311** et l'acide 2-hydroxy-3-octadécénoïque **312** (Schéma 263). Etant donné que nous souhaitons préparer plusieurs stéréoisomères de la molécule naturelle, la stratégie envisagée doit permettre de contrôler aisément les trois centres stéréogènes C², C³ et C^{2'} ainsi que la configuration de la double liaison.

Ainsi, la préparation du fragment **311** reposerait sur le DCD d'un α-amino β-cétoester **313** par hydrogénation asymétrique pour la formation stéréocontrôlée du motif 1,2-aminoalcool dont les quatre isomères pourraient être facilement obtenus en fonction du groupement protecteur de l'azote.

Le fragment **312** pourrait quant à lui résulter d'une réduction énantiosélective de la fonction cétone de l'α-cétoester β,γ-insaturé **314** suivie d'une réduction stéréosélective de l'alcyne. La réduction énantiosélective de la cétone pourrait fournir les deux énantiomères de l'alcool correspondant alors que la réduction stéréosélective de l'alcyne conduirait aux alcènes (*E*) et (*Z*) correspondants.

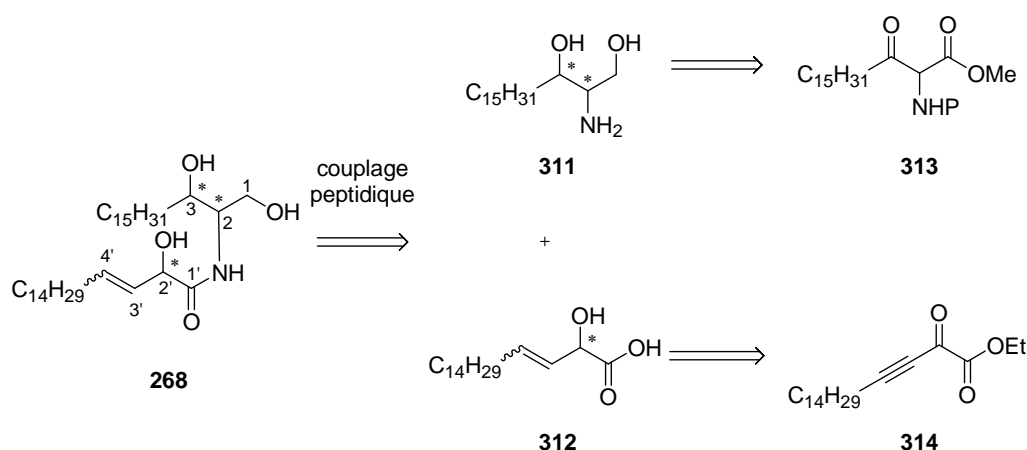


Schéma 263. Schéma rétrosynthétique du symbioramide et de ses stéréoisomères

En appliquant cette stratégie flexible, la synthèse du symbioramide et de sept stéréoisomères représentés ci-dessous sera décrite (Schéma 264).

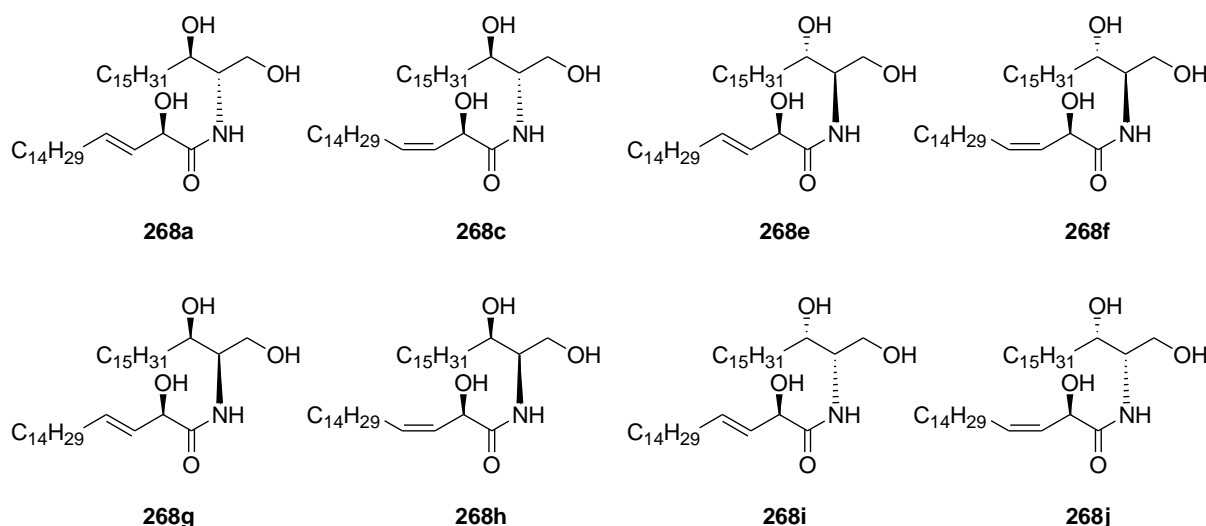


Schéma 264. Stéréoisomères du symbioramide visés

III.2. Synthèse du fragment 269

Afin de synthétiser les huit stéréoisomères ciblés du symbioramide, les quatre stéréoisomères (*2S,3R*)-**269**, (*2R,3S*)-**269**, (*2R,3R*)-**269** et (*2S,3S*)-**269** ont d'abord été préparés. Pour cela, nous avons, dans un premier temps, synthétisé le β-cétoester **317** à partir d'acétoacétate de méthyle dont la monoalkylation du dianion sur le dérivé bromé **316** conduit au composé **317** attendu avec un rendement de 57%. Puis ce dernier est traité par du nitrite de sodium en milieu acide afin d'obtenir l'oxime **318** avec un rendement de 85% (Schéma 265).

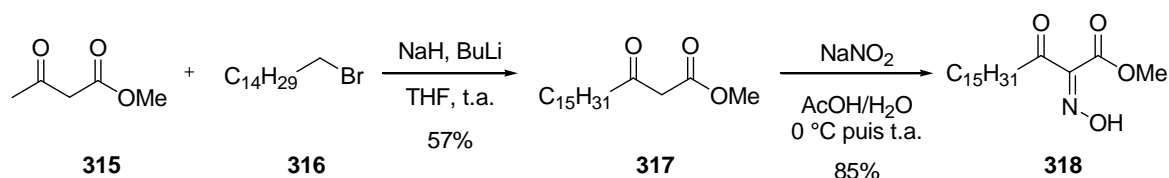


Schéma 265. Synthèse de l'oxime 318

III.2.a. Synthèse des énantiomères (2*S*,3*R*)-**269** et (2*R*,3*S*)-**269**

Pour la préparation des isomères de configuration *anti* du fragment **269**, la réaction d'hydrogénation asymétrique devra être réalisée sur un chlorhydrate d' α -ammonium β -cétoester. Pour cela, le composé **319** a été préparé avec un rendement de 85% par hydrogénolyse de l'oxime **318** en présence de Pd/C et d'acide chlorhydrique (Schéma 266).

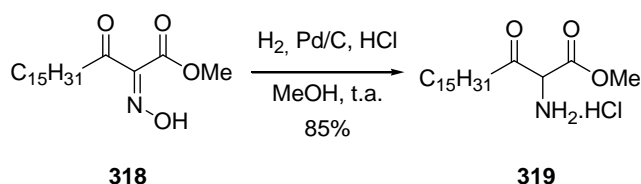
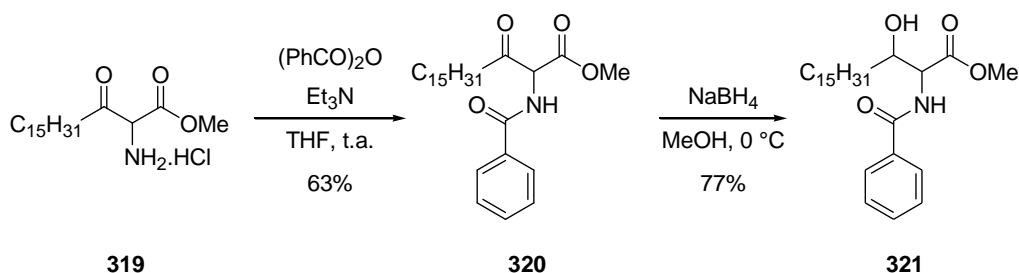
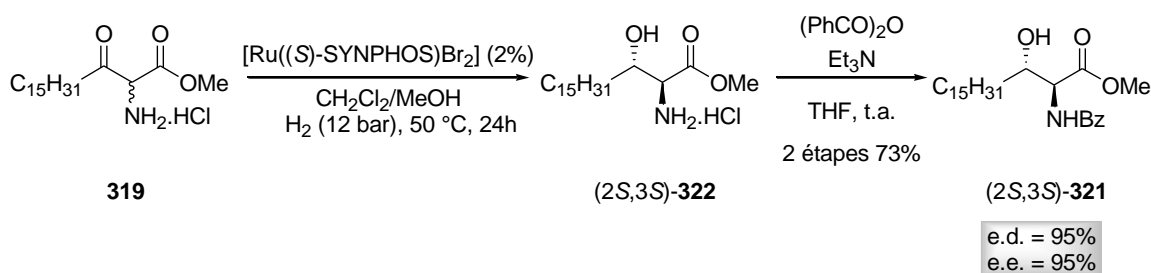


Schéma 266. Synthèse du chlorhydrate d'ammonium 319

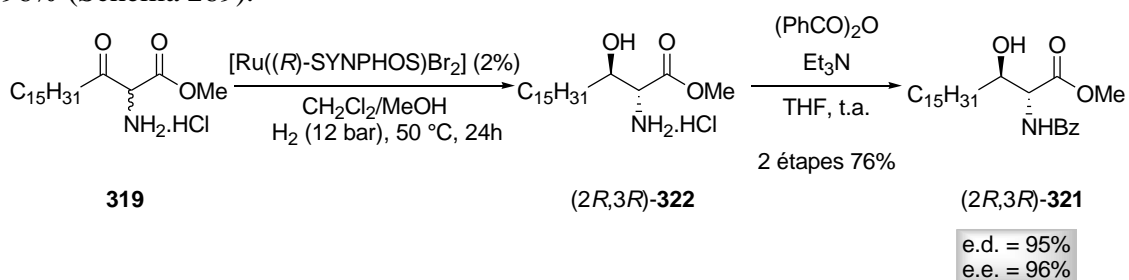
Avant de réaliser la réaction d'hydrogénation, les quatre stéréoisomères de l' α -amino β -hydroxyester **321** ont été préparés pour pouvoir effectuer les dosages HPLC. Pour cela, le chlorhydrate **319** a d'abord été protégé par un groupement benzoyle puis la cétone a été réduite avec du tétraborohydruure de sodium (Schéma 267).


 Schéma 267. Synthèse des quatre stéréoisomères de l' α -amido β -hydroxyester **321**

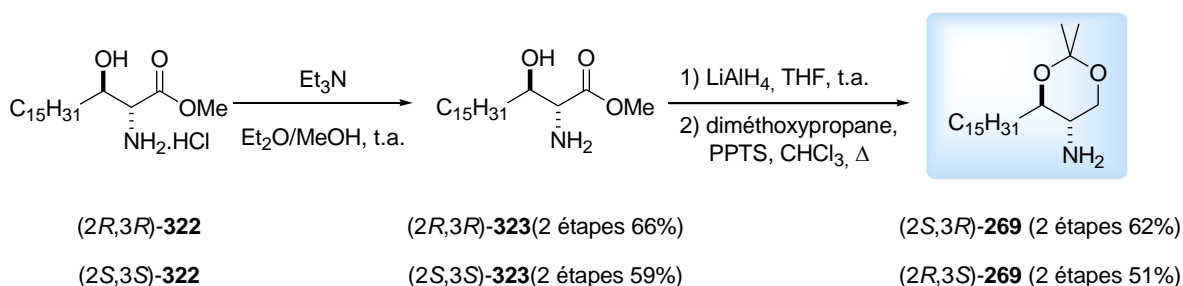
Le chlorhydrate d'ammonium **319** a ensuite été hydrogéné à l'aide du complexe de ruthénium [Ru((*S*)-SYNPHOS)Br₂] généré *in situ*. L'hydrogénation est effectuée sous 12 bar d'hydrogène, à 50 °C pendant 24 heures et conduit à une conversion totale. Afin de mesurer les excès énanti- et diastéréomérique obtenus lors du DCD de **319**, le composé **322** a été converti en amide **321** dont l'analyse HPLC indique des excès diastéréomérique et énantiomérique de 95% (Schéma 268).


 Schéma 268. DCD du chlorhydrate d'ammonium 319 : synthèse du produit *anti* (2S,3S)-322

L'énantiomère (2R,3R)-322 a également été préparé dans les mêmes conditions en utilisant le ligand (R)-SYNPHOS, avec des excès diastéréomérique de 95% et énantiomérique de 96% (Schéma 269).


 Schéma 269. Synthèse de l'énantiomère *anti* (2R,3R)-322

Le traitement des composés (2R,3R)-322 et (2S,3S)-322 par de la triéthylamine dans un mélange Et₂O/MeOH permet d'obtenir les aminoalcools (2R,3R)-323 et (2S,3S)-323 correspondants. L'ester méthylique est ensuite réduit en alcool primaire à l'aide de LiAlH₄ puis le diol est protégé en acétonide avec du diméthoxypropane en présence de PPTS. Les deux énantiomères *anti* du fragment 269 ont ainsi été synthétisés en sept étapes avec des rendements globaux de 17% et 12% (Schéma 270).


 Schéma 270. Synthèse des deux énantiomères de configuration *anti* (2S,3R)-269 et (2R,3S)-269

III.2.b. Synthèse des énantiomères de configuration *syn*

Pour la préparation des isomères de configuration *syn* du fragment 269, la réaction d'hydrogénation doit être réalisée sur un α-amido β-cétoester. Le α-benzamido β-cétoester 320, précédemment synthétisé, a donc été hydrogéné en présence du complexe [Ru((R)-SYNPHOS)Br₂] ou [Ru((S)-SYNPHOS)Br₂] dans le dichlorométhane, sous 60 bar d'hydrogène, à 80 °C pendant quatre jours. Dans ces conditions, les produits de configuration

syn ont été obtenus avec de très bons rendements et d'excellents excès énantio- et diastéréomériques (Schéma 271).

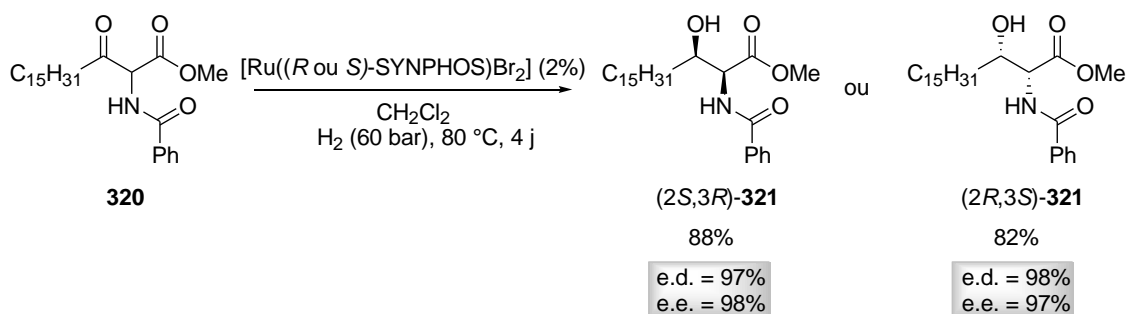


Schéma 271. DCD de l' α -amido β -cétoester **320**

Dans la suite de la synthèse, la réduction de l'ester méthylique et de l'amide benzoylée **321** à l'aide de LiAlH_4 au reflux du THF, conduit aux aminodiols **(2R,3R)-324** et **(2S,3S)-324** (Schéma 272).

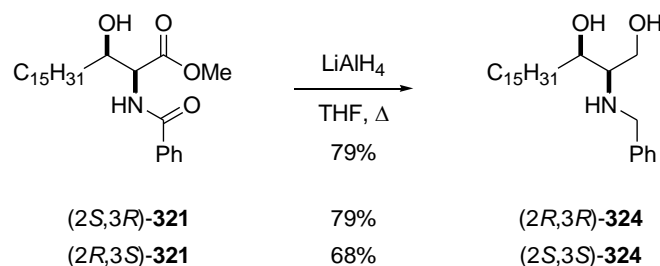


Schéma 272. Synthèse du diol **324**

Enfin, le groupement benzyle est déprotégé avec du dihydrogène (1 bar) en présence de Pd/C, puis le diol est protégé sous forme d'acétonide à l'aide de diméthoxypropane et de PPTS au reflux du chloroforme. Les deux énantiomères *syn* **(2R,3R)-269** et **(2S,3S)-269** ont ainsi été synthétisés en huit étapes avec des rendements globaux de 10% (Schéma 273).

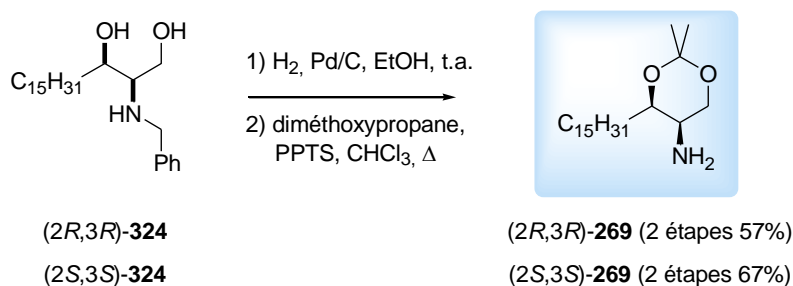


Schéma 273. Synthèse des énantiomères de configuration *syn* **(2R,3R)-269** et **(2S,3S)-269**

En résumé, les quatre stéréoisomères du fragment **269** ont été synthétisés. Les deux centres stéréogènes présents sur la molécule ont été contrôlés avec d'excellents excès énantio- et diastéréomériques grâce à un dédoublement cinétique dynamique d' α -amino β -cétoester par hydrogénation asymétrique (Schéma 274).

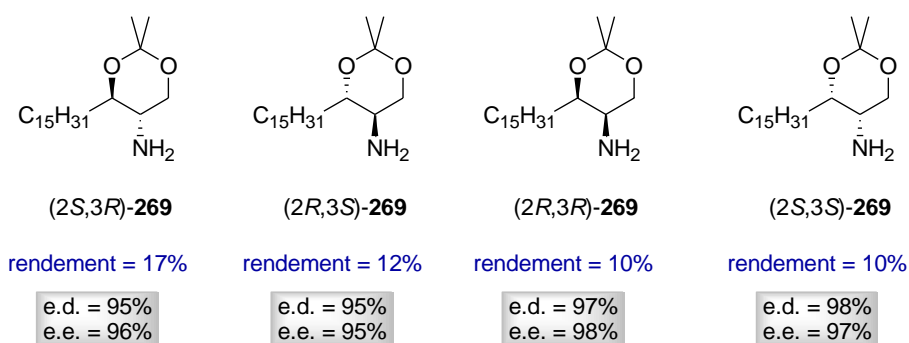


Schéma 274. Résumé de la synthèse des quatre stéréoisomères du fragment 269

III.3. Synthèse du fragment 312

L'étape clé de cette synthèse est la réduction énantiosélective de l' α -cétoester ci-dessous afin de contrôler le centre stéréogène en C^{2'} (Schéma 275).

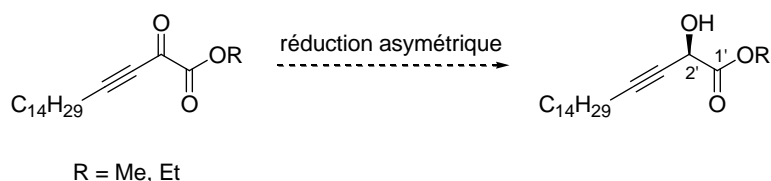


Schéma 275. Etape clé de réduction énantiosélective

Dans un premier temps, nous avons préparé l'ester méthylique **327** ainsi que son homologue éthylique **329**. Pour la synthèse de l' α -cétoester méthylique **327**, l'amide de Weinreb **326** a d'abord été obtenu à partir du méthylchloro(oxo)acétate **325** en présence du sel de *N,O*-diméthylhydroxylamine et de triéthylamine. Ensuite l'addition d'alcynure de lithium sur l'amide de Weinreb **326** conduit à l' α -cétoester **327** avec un rendement de 30% sur ces deux étapes (Schéma 276).²²⁹

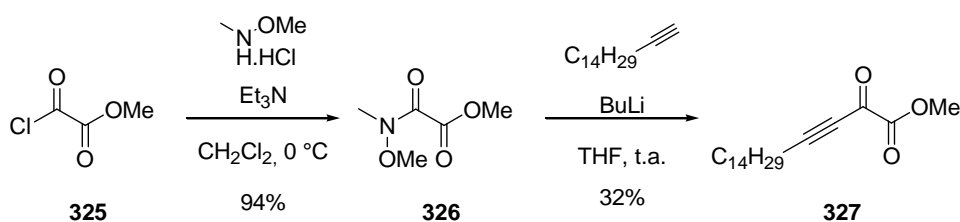


Schéma 276. Synthèse de l' α -cétoester méthylique **327**

Compte-tenu du faible rendement obtenu pour cette approche, nous avons choisi une autre voie reposant sur l'addition du réactif de Grignard issu du 1-hexadécyne sur le diéthyle oxalate qui permet d'accéder directement à l' α -cétoester éthylique **329**²³⁰ avec un rendement de 70% (Schéma 277).

²²⁹ Bagley, M. C.; Brace, C.; Dale, J. W.; Ohnesorge, M.; Phillips, N. G.; Xiong, X.; Bower J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1663-1671.

²³⁰ Sisido, K.; Hirowatari, N.; Tamura, H.; Kobata, H.; Takagisi, H.; Isida, T. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 350-353.

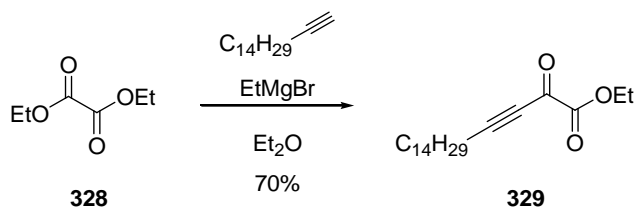


Schéma 277. Synthèse de l'α-cétoester éthylique 329

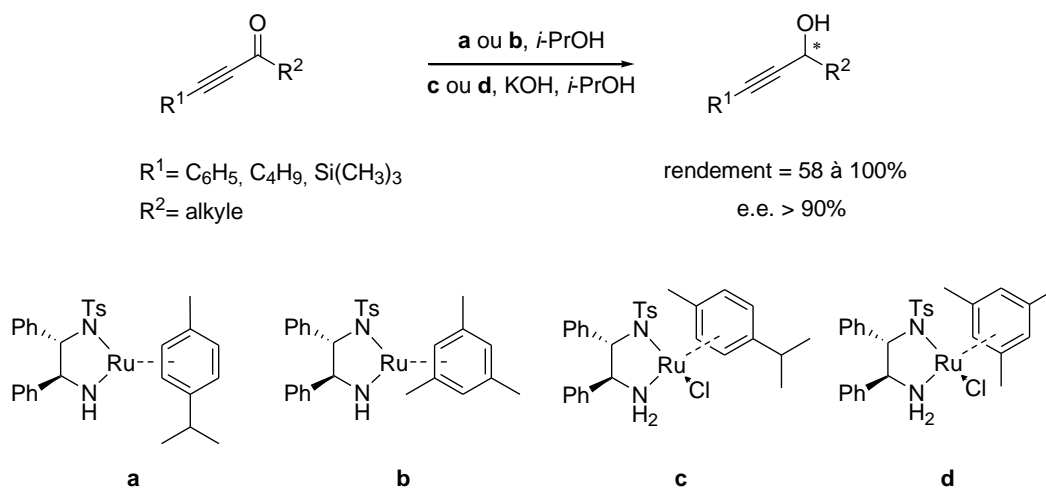
III.3.a. Réduction de la cétone par réaction de transfert d'hydrure asymétrique

- Rappels bibliographiques:

Pour la réduction énantiosélective de l'α-cétoester, nous avons tout d'abord envisagé un processus catalytique de transfert d'hydrure asymétrique.²³¹

Depuis les années 90, les complexes chiraux du ruthénium et du rhodium ont été utilisés pour la réduction asymétrique de cétones.

En 1997, R. Noyori a réalisé la première réaction de transfert d'hydrure asymétrique de cétones propargyliques²⁰³ à l'aide de différents complexes chiraux du ruthénium,²³² en présence ou non de base (KOH), dans l'isopropanol. Les alcools propargyliques correspondants ont été obtenus avec de très bons rendements et excès énantiomériques (Schéma 278).

Schéma 278. 1^{ères} réactions de transfert d'hydrure asymétrique avec des cétones propargyliques

²³¹ a) Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97-102. b) Palmer, M. J.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2045-2061. c) Everaere, K.; Mortreux, A.; Carpentier, J.-F. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 67-77. d) Gladiali, S.; Alberico, E. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 226-236. e) Samec, J. S. M.; Bäckvall, J.-E.; Andersson, P. G.; Brandt, P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 237-248.

²³² Haack, K.-J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 285-288.

Ces complexes chiraux du ruthénium ont par la suite été utilisés pour la réduction énantiosélective de cétones propargyliques lors de plusieurs synthèses totales de produits naturels.²³³

En ce qui concerne les α -cétosters, la réaction de transfert d'hydrure a principalement été étudiée sur des molécules portant un substituant aryle sur la cétone. Ainsi, le phénylglyoxylate de méthyle a été utilisé comme substrat de référence (Tableau 5). En 1995, le groupe de M. Lemaire a réalisé les premières études sur ce substrat.²³⁴ En utilisant le complexe de rhodium $[\text{Rh}(\text{C}_6\text{H}_{10})\text{Cl}]_2$ associé à la *N,N*-diméthyl-diphényléthylamine **e** comme ligand chiral, un excès énantiomérique de 99% a été atteint (entrée 1). Par la suite, les groupes de B. Mohar²³⁵ et J. Deng²³⁶ ont réalisé cette réaction de transfert d'hydrure avec des complexes chiraux du ruthénium associés à des diamines chirales, respectivement **f** et **g**, en utilisant un mélange d'acide formique et de triéthylamine (5:2) comme source d'hydrure (entrées 2 et 3). Plus récemment, le groupe de J. Y. Ying a réalisé cette réaction à l'aide d'un catalyseur supporté sur silice²³⁷ (entrée 4) et le groupe de A. S. C. Chan a étudié cette réaction dans l'eau grâce à l'ajout de surfactant²³⁸ (entrée 5). La réaction de transfert d'hydrure pour la réduction énantiosélective du phénylglyoxylate de méthyle a donc conduit à l' α -cétostere correspondant avec de très bons excès énantiomériques et dans tous les cas avec des conversions proches de 100%.

²³³ a) Huh, C. W.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3371-3374. b) Gao, Z.; Li, Y.; Cooksey, J. P.; Snaddon, T. N.; Schunk, S.; Viseux, E. M. E.; McAteer, S. M.; Kocienski, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5022-5025.

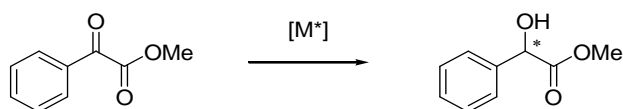
²³⁴ Gamez, P.; Fache, F.; Lemaire, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 705-718.

²³⁵ Sterk, D.; Stephan, M. S.; Mohar, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2605-2608.

²³⁶ Liu, W.; Cui, X.; Cun, L.; Zhu, J.; Deng, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2525-2530.

²³⁷ Huang, X.; Ying, J. Y. *Chem. Commun.* **2007**, 1825-1827.

²³⁸ Yin, L.; Jia, X.; Li, X.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2033-2037.



entrée	complexe	ligand	additif	solvant	e.e. (%)
1	[Rh(C ₆ H ₁₀)Cl] ₂	e	KOH	<i>i</i> PrOH	≥ 99 (<i>R</i>)
2	[Ru(<i>p</i> -cymène)Cl ₂] ₂	f	HCO ₂ H/Et ₃ N	DMF	85 (<i>R</i>)
3	[Ru(<i>p</i> -cymène)Cl ₂] ₂	g	HCO ₂ H/Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	92 (<i>R</i>)
4	[Ru(<i>p</i> -cymène)Cl ₂] ₂	h	HCO ₂ H/Et ₃ N	<i>i</i> PrOH	72 (<i>R</i>)
5	[Ru(<i>p</i> -cymène)Cl ₂] ₂	i	HCO ₂ Na, DTAB	H ₂ O	91 (<i>S</i>)

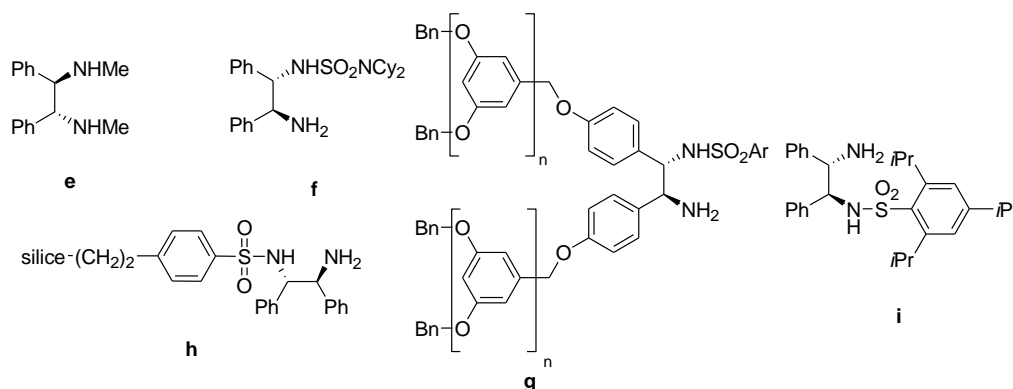
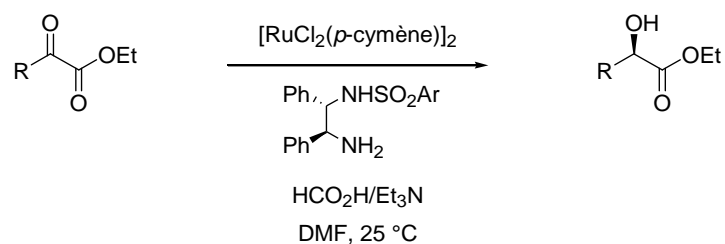


Tableau 5. Transfert d'hydrure sur le phénylgyoxylate de méthyle

En 2004, le groupe de B. Mohar a étendu cette réaction à une plus large gamme de substrats.²³⁹ La réaction a été réalisée sur des α -cétoesters comportant des substituants R aromatiques, hétérocycliques et alkyles (Tableau 6). Cependant, les excès énantiomériques obtenus pour des groupements alkyles sont généralement plus faibles (entrées 1 à 4, e.e. = 44-86%) que dans le cas des groupements aryles ou hétérocycliques (entrées 5 à 7, e.e. = 84-95%).

²³⁹ Sterk, D.; Stephan, M. S.; Mohar, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 535-537.

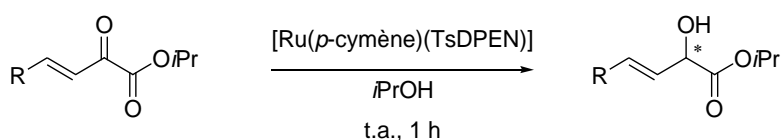


entrée	R	e.e. (%)
1		80
2	Me	86
3		44
4		65
5		84
6		95
7		94

Tableau 6. Réaction de transfert d'hydrure sur différents α -cétoesters

En 2004, le groupe de Z. Zhang s'est intéressé à des α -cétoesters β,γ -insaturés (Tableau 7).²⁴⁰ La réaction a été réalisée avec le complexe de ruthénium $[\text{Ru}(\textit{p}\text{-cymène})(\text{TsDPEN})]$ et dans tous les cas les produits ont été obtenus avec de très bons rendements (supérieurs à 92%) mais avec des excès énantiomériques modérés (e.e. = 6-65%).

²⁴⁰ Guo, M.; Li, D.; Sun, Y.; Zhang, Z. *Synlett* **2004**, 741-744.

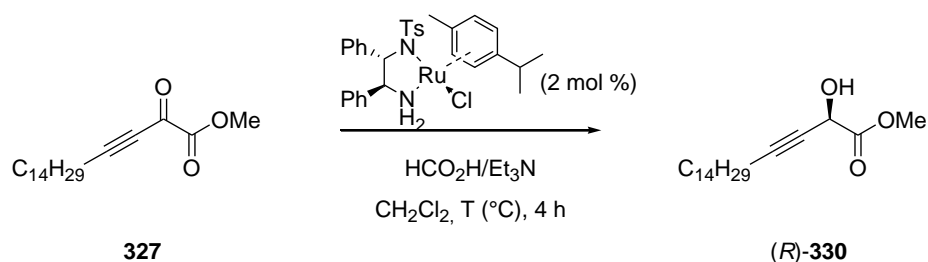


entrée	R	rendement (%)	e.e. (%)
1		94	8
2		92	6
3		99	7
4		99	59
5		95	65

Tableau 7. Réaction de transfert d'hydrure sur différents α -cétocesters

- Application à la synthèse du fragment 312 du symbioramide:

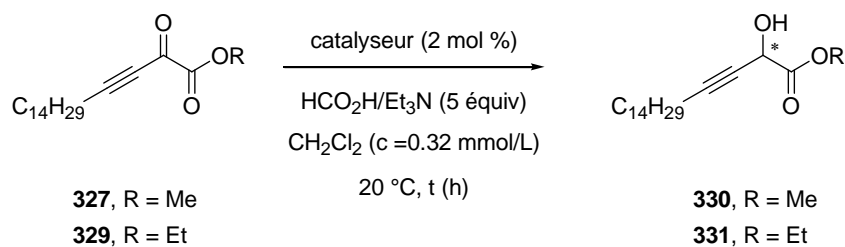
Nous avons décidé d'utiliser cette réaction de transfert d'hydrure asymétrique sur l' α -cétocester **327** pour la préparation de l' α -hydroxyester β,γ -insaturé énantiomériquement enrichi (*R*)-**330**, bien qu'elle n'ait jamais été réalisée sur ce type de substrat. La réaction a d'abord été étudiée en utilisant un mélange acide formique/triéthylamine (5:2), 0,02 équivalent d'un catalyseur de ruthénium associé à une diamine chirale [RuCl((*S,S*)-TsDPEN)(*p*-cymène)] et à température ambiante (Tableau 8). En présence de 2,5 équivalents d'acide formique et à une concentration de 0,1 mol.L⁻¹, une conversion de 43% après 4 heures est observée et l'alcool (*R*)-**330** est obtenu avec un excès énantiomérique de 58% (entrée 1). Lorsque la réaction est réalisée à plus haute concentration (0,32 mol.L⁻¹), la conversion est plus importante après 4 heures ou 24 heures (89% ou 95% respectivement) mais le rendement n'est pas amélioré (27% ou 25%) à cause de la dégradation du produit de départ (entrée 2). Lorsque la réaction est effectuée avec 5 équivalents d'acide formique, un meilleur rendement est observé (44%) mais sans modification de l'énantiosélectivité (entrée 3). La réaction a également été réalisée à 35 °C mais dans ce cas l'alcool (*R*)-**330** a été obtenu avec un faible rendement de 16% dû à une importante dégradation du produit de départ (entrée 4). Dans tous les cas, le rendement obtenu est limité par une dégradation importante du réactif **327** tandis que les excès énantiomériques sont modestes (54 à 58%).



entrée	équivalent en HCO_2H	concentration (mol/L)	T (°C)	conversion (%)	rendement (%)	ee (%) ^c
1	2,5	0,1	20	43	30	58
2	2,5	0,32	20	89 (95) ^a	27 (25) ^b	55
3	5	0,32	20	97	44	55
4	5	0,32	35	60	16	54

^a Conversion après 24 h.^b Rendement après 24 h.^c Excès mesurés par SFC : colonne AD-H, CO_2/MeOH (94/6), 100 bar, débit = 5 mL/min, $\lambda = 215$ nm; $t_R = 2.00$ min (R), 2.12 min (S).**Tableau 8. Etude des conditions opératoires pour la réaction de transfert d'hydrure**

Suite à ces premiers résultats, d'autres complexes organométalliques ont été testés pour cette réaction de transfert d'hydrure (Tableau 9). Deux complexes de ruthénium **B** et **C**, associés au *trans*-1,2-diaminocyclohexane (CYDA) ont été utilisés mais comme précédemment le produit attendu n'a été obtenu qu'avec de très faibles rendements (< 6%) que ce soit après 4 heures ou 15 heures de réaction, même lorsque la conversion était correcte (entrées 2, 3, 6 et 7). La réaction a également été conduite avec des complexes d'iridium **D** [$\text{IrCl}((R,R)\text{-TsCYDA})(\text{C}_{10}\text{H}_{15})$] et de rhodium **E** [$\text{RhCl}((R,R)\text{-TsCYDA})(\text{C}_{10}\text{H}_{15})$] (entrées 4, 5, 8 et 9). Dans ces conditions, de faibles rendements et énantiosélectivités ont été observés. Une conversion totale et un rendement satisfaisant (87%) ont finalement été obtenus en utilisant le complexe **F** [$\text{RhCl}((R,R)\text{-TsDPEN})(\text{C}_{10}\text{H}_{15})$] après seulement une heure de réaction. Néanmoins, l'énantiosélectivité observée pour l'alcool (*S*)-**330** n'est que de 14% dans ce cas (entrée 10).



entrée	R	catalyseur	t (h)	conversion (%)	rendement (%)	ee (%) ^a
1	Me	A	4	97	44	55 (R)
2	Et	B	4	7	2	-
3	Et	C	4	28	0	-
4	Et	D	4	20	12	-
5	Et	E	4	38	9	-
6	Me	B	15	59	6	30 (S)
7	Me	C	15	90	0	-
8	Me	D	15	91	18	47 (S)
9	Me	E	15	67	12	14 (S)
10	Me	F	1	100	87	14 (S)

^a Excès mesurés par SFC : colonne AD-H, CO_2/MeOH (94/6), 100 bar, débit = 5 mL/min, $\lambda = 215$ nm; R = Me: $t_R = 2.00$ min (R), 2.12 min (S); R = Et: $t_R = 1.75$ min (R), 2.03 min (S).

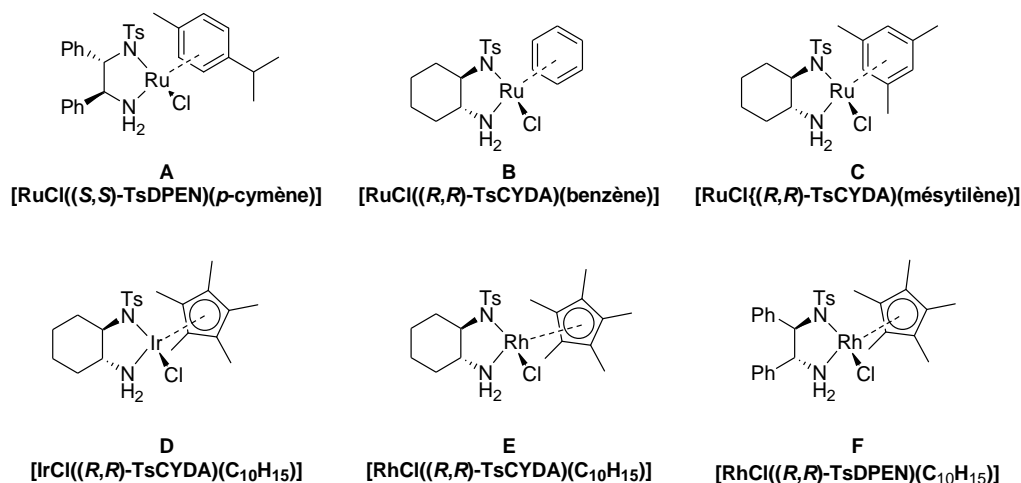


Tableau 9. Etude de différents complexes pour la réaction de transfert d'hydrure asymétrique

Ces premiers essais de transfert d'hydrure asymétrique sur un α -cétoester β,γ -insaturé ont finalement conduit à des résultats décevants que ce soit au niveau du rendement qu'au niveau de l'excès énantiomérique. Nous avons donc décidé d'utiliser d'autres méthodes de réduction énantiosélective de fonctions cétone.

III.3.b. Réduction énantiosélective stoechiométrique de la cétone

Parmi les méthodes de réductions de cétones propargyliques, l'oxazaborolidine de Corey-Bakshi-Shibata²⁴¹ est souvent utilisée lors de synthèses totales de produits naturels. Cette oxazaborolidine chirale, associée à un borane, permet l'obtention d'alcools propargyliques avec de très bons excès énantiomériques. Cependant, l'utilisation de cette méthode sur l' α -cétoester **327** n'a pas permis d'obtenir un excès énantiomérique supérieur à 34% (Schéma 279).

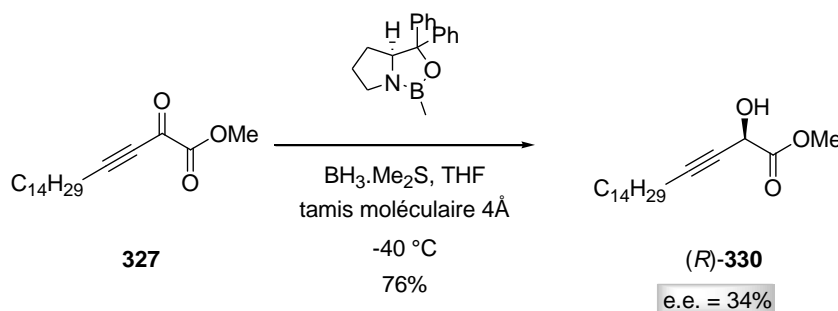


Schéma 279. Réduction énantiosélective à l'aide du (S)-CBS

Une autre méthode de réduction énantiosélective de cétones est l'utilisation du *B*-3-pinanyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonane (alpine borane). Cette méthode développée par M. M. Midland²⁴² et H. C. Brown²⁴³ à la fin des années 70 permet d'obtenir des alcools avec de bons excès énantiomériques.

Dans le cas du composé **327**, l'utilisation de (*S*)-alpine borane nous a permis d'obtenir l'alcool (*R*)-**330** souhaité mais avec des rendements non reproductibles (0 à 51%) et des excès énantiomériques variant de 70 à 93%. Suite à ces premiers résultats, nous avons optimisé les conditions opératoires en jouant notamment sur la manière d'évaporer les solvants afin d'effectuer la réaction à sec car il est connu que le fait de réaliser la réaction à très forte concentration permet de minimiser la réaction de dissociation de l'alpine borane en 9-BBN qui devient alors un donneur d'hydrure achiral.²⁴³ Ainsi, lorsque les solvants sont évaporés directement à la rampe, l'excès énantiomérique obtenu (97%) est meilleur que lorsque l'évaporation est effectuée à l'évaporateur rotatif. Par ailleurs, nous avons modifié les méthodes généralement utilisées pour le traitement de cette réaction (acétaldéhyde puis éthanolamine ou acétaldéhyde puis soude et eau oxygénée) et qui dans notre cas conduisaient à une dégradation partielle du mélange réactionnel. Ainsi, en additionnant simplement de la silice au milieu réactionnel en fin de réaction, les α -hydroxyesters (*R*)-**330** et (*R*)-**331** ont été obtenus avec de bons rendements, respectivement 71% et 83%, et de façon reproductible (Schéma 280).

²⁴¹ a) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553. b) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; Chen, C. P.; Singh, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925-7926.

²⁴² a) Midland, M. M.; Tramontano, A.; Zderic, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5211-5213. b) Midland, M. M.; McDowell, D. C.; Hatch, R. L.; Tramontano, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 867-869.

²⁴³ a) Brown, H. C.; Pai, G. G. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1606-1608. b) Brown, H. C.; Pai, G. G. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1384-1394. c) Brown, H. C.; Pai, G. G.; Jadhav, P. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1531-1533.

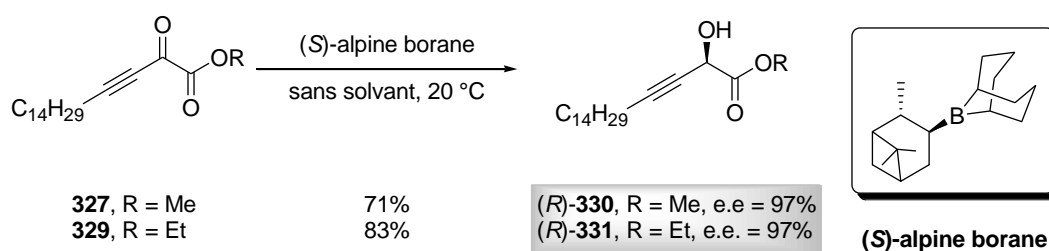


Schéma 280. Réduction énantiosélective par l'alpine borane

Pour expliquer la sélectivité observée lors de la réduction avec l'alpine borane, M. M. Midland a proposé un modèle d'état de transition.²⁴⁴ La réaction passerait par un état de transition à six chaînons dans lequel les différences d'interactions stériques expliqueraient la sélectivité observée. Ainsi, l'état de transition **A**, conduisant à l'alcool de configuration (*S*), est défavorisé par la forte gêne stérique entre le groupement R volumineux de la cétone et le méthyle du pinène. Par contre, dans l'état de transition **B**, c'est le motif acétylénique, peu encombrant, qui est proche du méthyle du pinène. Le passage par l'état de transition **B**, conduisant à l'alcool de configuration (*R*), est donc favorisé (Schéma 281).

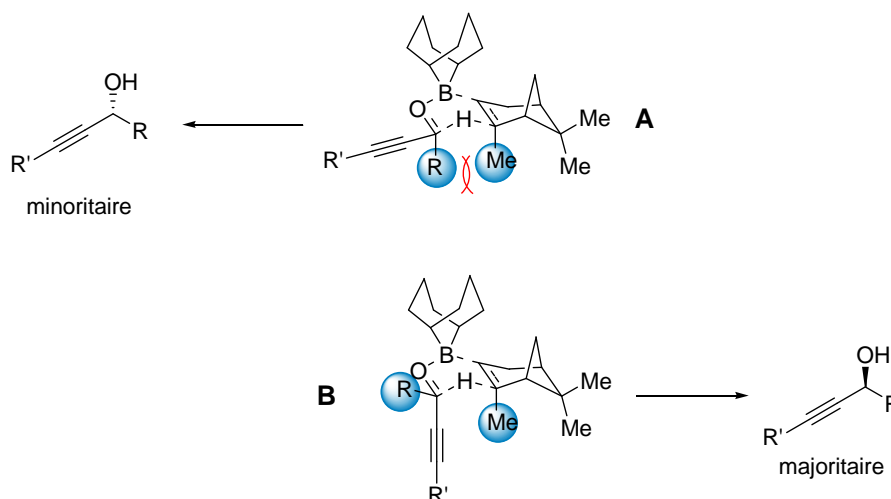


Schéma 281. Etat de transition expliquant l'énantiosélectivité observée

III.3.c. Synthèse du fragment (*R*)-Z-312

Pour achever la synthèse du fragment **312** comportant l'alcène de configuration (*Z*), le composé (*R*)-**331** a été hydrogéné avec le catalyseur de Lindlar qui permet d'obtenir sélectivement l'alcène (*R*)-Z-**332** avec un rendement de 86%. Enfin, l'ester éthylique est saponifié à l'aide de lithine pour conduire à l'acide carboxylique correspondant (*R*)-Z-**312** qui a été synthétisé en quatre étapes avec un rendement global de 47% (Schéma 282).

²⁴⁴ Midland, M. M. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1553-1561.

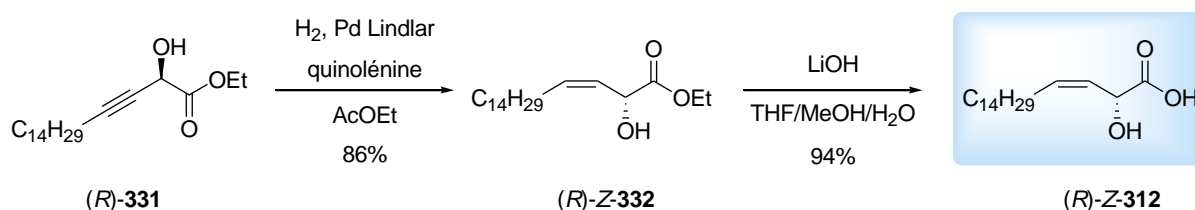


Schéma 282. Synthèse du fragment **(R)-Z-312**

III.3.d. Synthèse du fragment **(R)-E-312**

Pour obtenir l'alcène de configuration (*E*) à partir de l'alcyne **(R)-331**, l'utilisation de Red-Al a d'abord été envisagée. Cependant, quelque soit la température de réaction et le nombre d'équivalents de Red-Al utilisé, l'alcool allylique **(R)-E-332** souhaité n'a pas été observé et seul le diol **333** résultant de la réduction de l'ester éthylique a été isolé (Schéma 283).

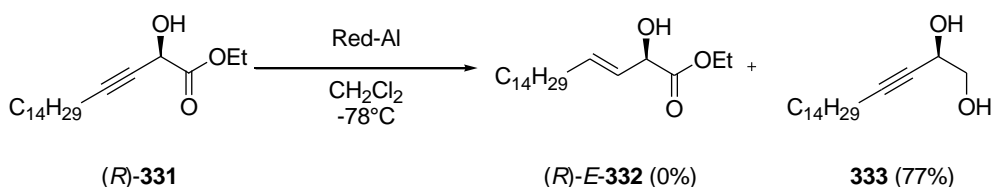


Schéma 283. Essai de réduction à l'aide de Red-Al

Suite à ces résultats, nous avons envisagé d'utiliser une réaction d'hydrosilylation suivie d'une protodésilylation pour la formation de l'alcène **(R)-E-332**. En effet, la réaction d'hydrosilylation d'alcools propargyliques catalysée par un complexe de ruthénium permet de convertir la fonction alcyne en vinylsilane (*Z*) correspondant dont le traitement par TBAF/CuI conduit ensuite à l'alcène (*E*) (Schéma 284).²⁴⁵

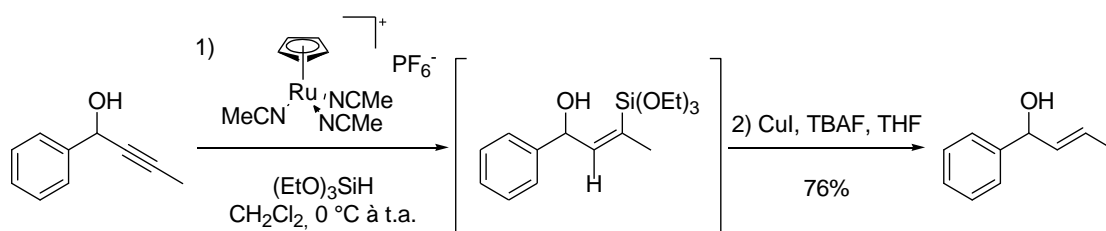


Schéma 284. Exemple de réduction d'alcyne en alcène de configuration (*E*)

Cette réaction a pu être appliquée lors de plusieurs synthèses totales de produits naturels.²⁴⁶

Nous avons donc essayé d'utiliser cette méthode sur le substrat **(R)-331**. Un premier essai, réalisé dans les conditions développées par B. M. Trost, a conduit à l'alcène **332** sous forme d'un mélange *E/Z* = 41/59 et avec un rendement de 12% (Schéma 285).

²⁴⁵ a) Trost, B. M.; Ball, Z. T.; Jöge, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7922- 7923. b) Trost, B. M.; Ball, Z. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17644-17655.

²⁴⁶ a) Kleinbeck, F.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 578-581. b) Micoine, K.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14064-14066.

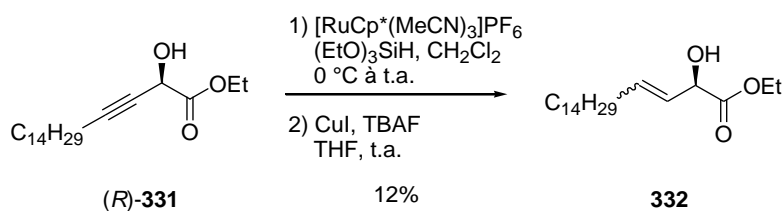
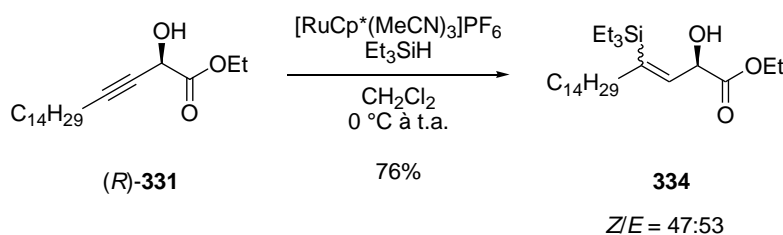
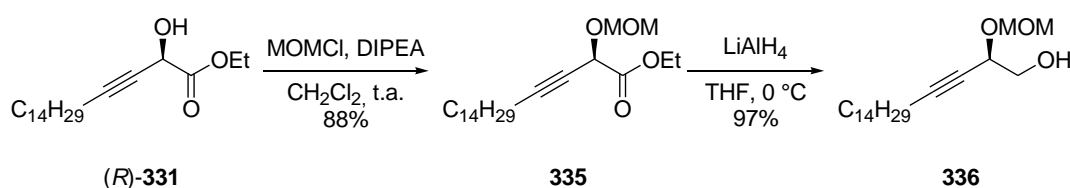


Schéma 285. Essai d'hydrosilylation

Il est à noter que, lorsqu'un autre dérivé silylé a été utilisé (Et_3SiH à la place de $(\text{EtO})_3\text{SiH}$), le produit d'hydrosilylation correspondant a pu être isolé mais sous forme d'un mélange 53:47 en faveur du produit **334** de configuration (*E*) (Schéma 286).

Schéma 286. Hydrosilylation avec Et_3SiH

Suite à ces premiers résultats, nous avons pensé que la fonction ester pouvait diminuer la sélectivité de la réaction d'hydrosilylation en se liant au métal. Nous avons donc décidé de synthétiser, à partir de l'ester (*R*)-**331**, le diol **336** sur lequel l'alcool secondaire est protégé par un groupement MOM. Par rapport aux résultats décrits dans la littérature, la fonction alcool libre est compatible avec la séquence hydrosilylation/désilylation. De plus, si cette séquence conduit au produit attendu, il suffira d'oxyder l'alcool primaire en acide carboxylique pour obtenir directement le fragment **312**. Ainsi l'ester **335** a été obtenu après protection avec un groupement MOM de l'alcool (*R*)-**331** puis est réduit jusqu'à l'alcool primaire **336** à l'aide de LiAlH_4 (Schéma 287).

Schéma 287. Synthèse du substrat **336**

L'alkyne **336** a ensuite été engagé dans la séquence hydrosilylation/désilylation mais a conduit à l'alcène **337** de configuration (*Z*), opposée à celle attendue, avec un rendement de 29% (Schéma 288).

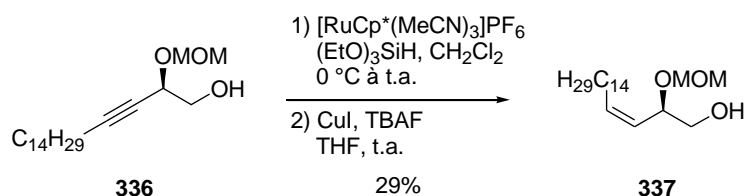


Schéma 288. Nouvel essai d'hydro-silylation

Devant les difficultés rencontrées pour obtenir le composé (*R*)-*E*-**332** par cette voie, nous avons choisi de réduire le composé (*R*)-**331** à l'aide de LiAlH_4 au reflux du THF en diol (*R*)-*E*-**338** correspondant qui a été obtenu avec un rendement de 60% (Schéma 289).

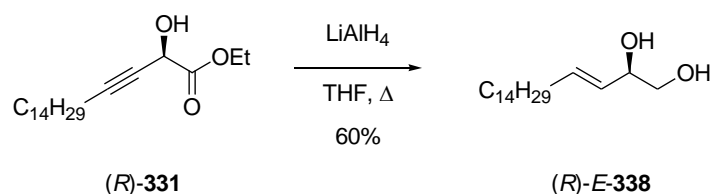


Schéma 289. Réduction à l'aide de LiAlH_4

Afin d'oxyder sélectivement l'alcool primaire en acide carboxylique, les deux fonctions alcool du composé (*R*)-*E*-**338** ont été différenciées. L'alcool primaire est protégé par un groupement TBS puis l'alcool secondaire par un groupement TBDPS pour conduire au composé (*R*)-*E*-**340** avec un rendement de 80% sur ces deux étapes (Schéma 290).

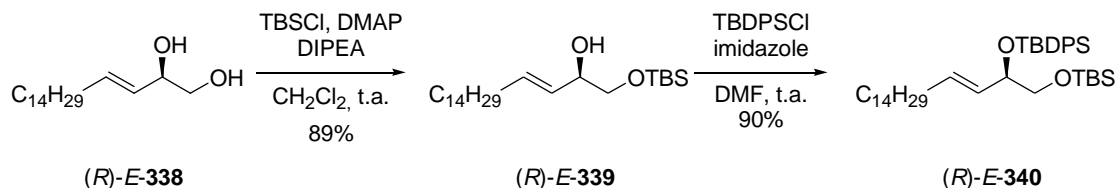


Schéma 290. Protections du diol (*R*)-*E*-**340**

Enfin, après déprotection sélective de l'alcool primaire à l'aide d'acide acétique, une oxydation de Jones conduit à l'acide carboxylique (*R*)-*E*-**342** qui est obtenu en sept étapes avec un rendement global de 14% (Schéma 291).

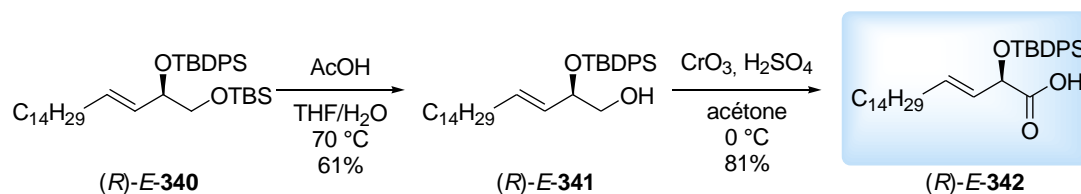


Schéma 291. Synthèse du fragment (*R*)-*E*-**342**

Finalemnt, les fragments (*R*)-*Z*-**312** et (*R*)-*E*-**342** ont été synthétisés avec de bons rendements en quatre et sept étapes respectivement. De plus, le centre stéréogène hydroxylé a été contrôlé avec un très bon excès énantiomérique (*e.e.* = 97%) grâce à une réduction avec le (*S*)-*alpine borane* (Schéma 292).

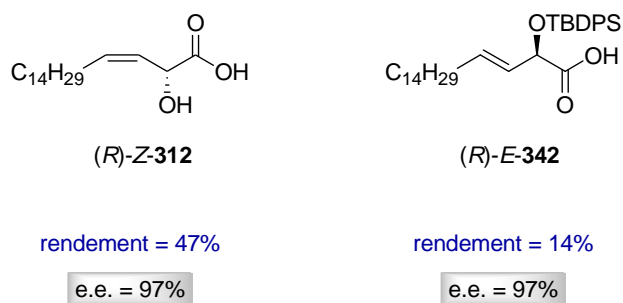


Schéma 292. Résumé de la synthèse du fragment 312

III.4. Synthèse du symbioramide et de ses stéréoisomères

III.4.a. Synthèse des stéréoisomères *(2R,3S,2'R,Z)*-268, *(2S,3R,2'R,Z)*-268, *(2R,3R,2'R,Z)*-268 et *(2S,3S,2'R,Z)*-268.

Dans un premier temps, nous avons préparé les quatre isomères **268c**, **268f**, **268h** et **268j** du symbioramide possédant une stéréochimie (*Z*) au niveau de l'alcène. Ainsi les amines *(2S,3R)*-269, *(2R,3S)*-269, *(2R,3R)*-269 et *(2S,3S)*-269 ont été mises en réaction avec l'acide carboxylique *(R)*-Z-312 en présence de HATU et de diisopropyléthylamine pour conduire aux produits de couplage **343c**, **343f**, **343h** et **343j** (Schéma 293).

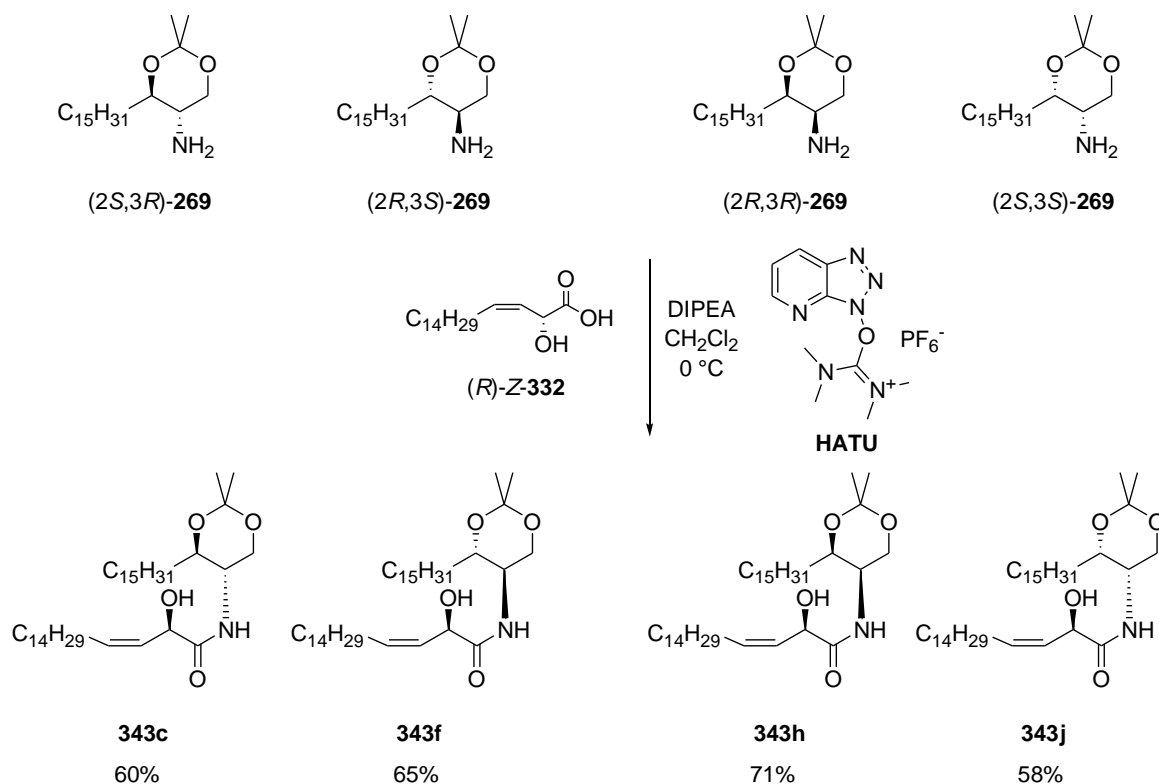


Schéma 293. Couplage peptidique entre les deux fragments

Une étape finale de déprotection de l'acétone permet ensuite d'obtenir quatre stéréoisomères comportant l'alcène de configuration (*Z*) avec des rendements compris entre 64 et 83% sur cette dernière étape (Schéma 294).

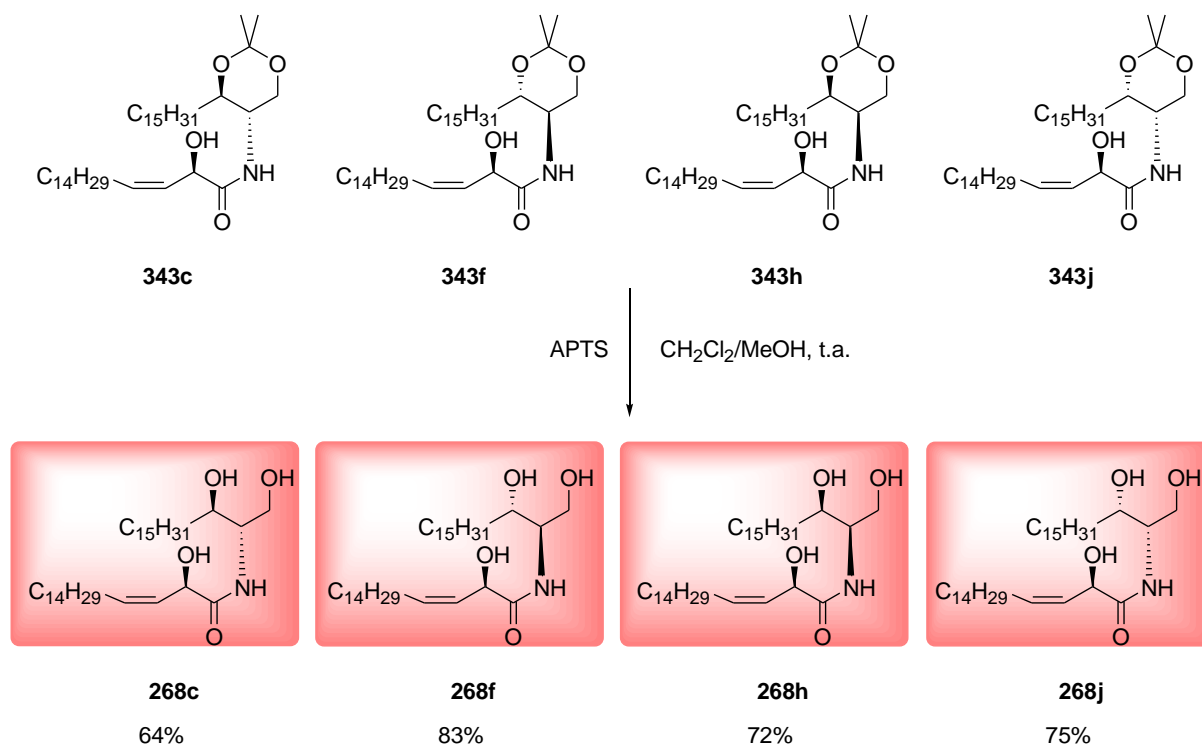


Schéma 294. Synthèse de quatre stéréoisomères 268c, 268f, 268h et 268j du symbioramide

III.4.b. Synthèse des stéréoisomères (2*R*,3*S*,2'*R*,*E*)-268, (2*S*,3*R*,2'*R*,*E*)-268, (2*R*,3*R*,2'*R*,*E*)-268 et (2*S*,3*S*,2'*R*,*E*)-268.

En ce qui concerne les stéréoisomères du symbioramide comportant la fonction alcène de configuration (*E*), les amines (2*S*,3*R*)-**269**, (2*R*,3*S*)-**269**, (2*R*,3*R*)-**269** et (2*S*,3*S*)-**269** ont été couplés avec l'acide carboxylique (*R*)-**E-342**, toujours en présence de HATU et de diisopropyléthylamine pour conduire aux amides **344a**, **344e**, **344g** et **344i** avec des rendements compris entre 64 et 75% (Schéma 295).

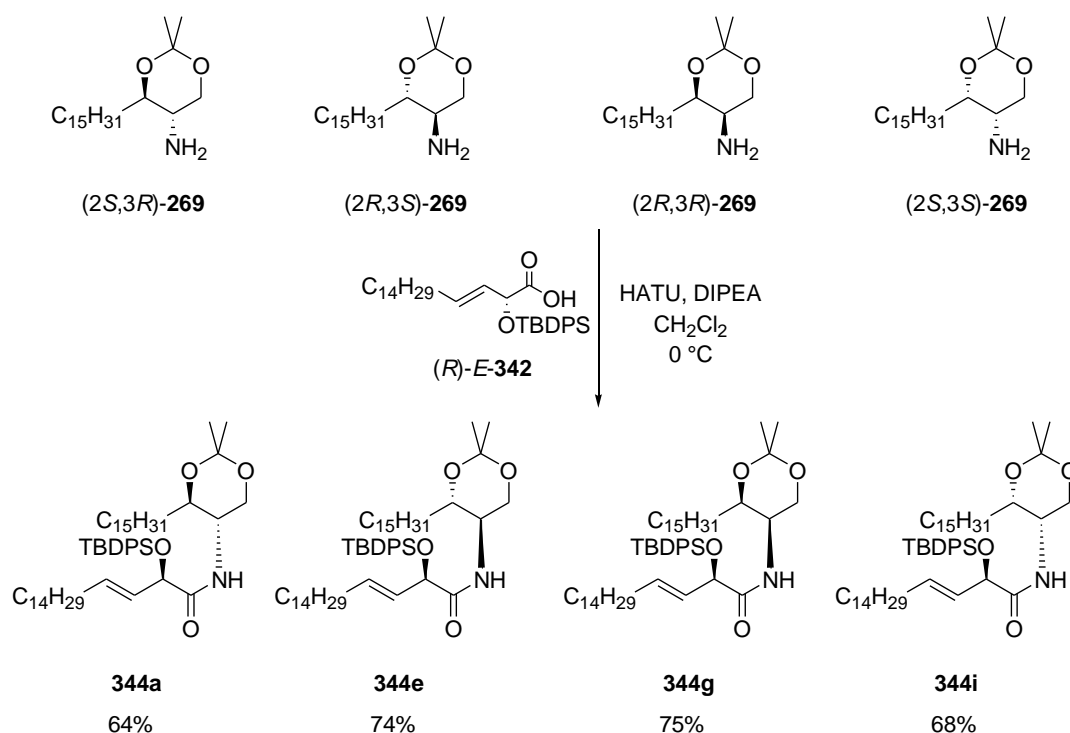
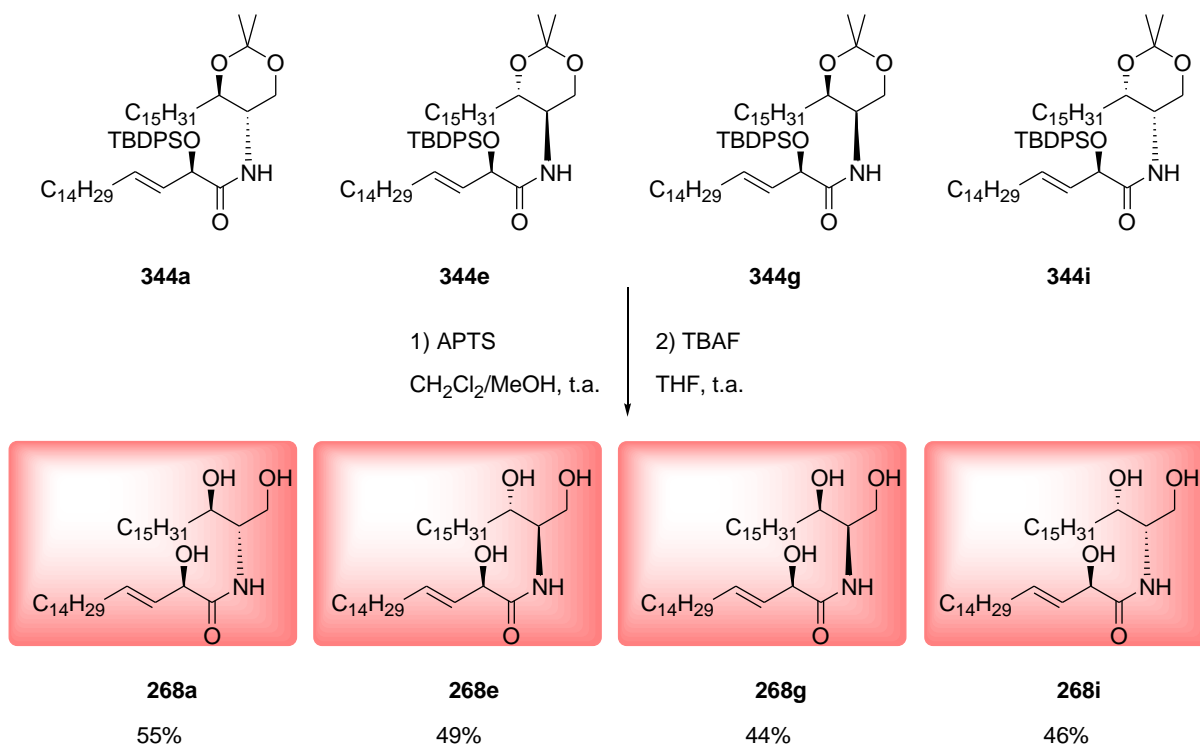


Schéma 295. Couplage peptidique entre les deux fragments

Enfin, deux étapes de déprotection du motif acétone à l'aide d'APTS dans un mélange $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, puis du groupement TBDPS en présence de TBAF ont conduit au symbioramide **268a** ainsi qu'à trois de ses stéréoisomères **268e**, **268g** et **268i** avec des rendements compris entre 44 et 55% sur ces deux étapes (Schéma 296).


 Schéma 296. Synthèse du symbioramide **268a** et des stéréoisomères **268e**, **268g** et **268i**

IV. Conclusion

En résumé, une synthèse rapide et efficace du symbioramide et de sept de ses stéréoisomères a été réalisée (Schéma 297).²⁴⁷ Les centres stéréogènes en C² et C³ ont été contrôlés par DCD d' α -amino β -cétoster par hydrogénation asymétrique avec de très bons excès énantio- et diastéréomérique (e.d. > 95%, e.e. > 96%). Le centre stéréogène en C^{2'} a, quant à lui, été contrôlé par une réduction énantiosélective d' α -cétoster à l'aide du (*S*)-alpine borane (e.e. = 97%). Enfin, en ce qui concerne la configuration de la double liaison, l'alcène de configuration (*Z*) a été obtenu par hydrogénation de triple liaison à l'aide du catalyseur de Lindlar alors qu'une réduction d'alcyne à l'aide de LiAlH₄ a permis d'obtenir l'alcène de configuration (*E*). Après un couplage peptidique entre les deux fragments à l'aide de HATU et une ou deux étapes de déprotection, le symbioramide et sept de ses stéréoisomères ont été synthétisés avec de bons rendements compris entre 31 et 54% sur ces dernières étapes.

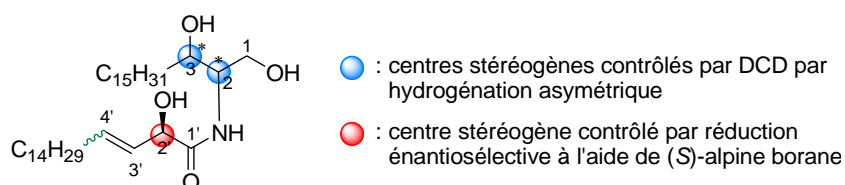


Schéma 297. Bilan sur la synthèse du symbioramide et de ses isomères

²⁴⁷ Prévost, S.; Ayad, T.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Adv. Synth. Catal* **2011**, sous presse.

Conclusion générale

Conclusion générale

Au cours de cette thèse, nous avons présenté les approches synthétiques de deux molécules naturelles d'origine marine, le dolabélide A et la mirabaline, ainsi qu'une synthèse totale du symbioramide et de ses stéréoisomères. Lors de ces approches, des réactions d'hydrogénation asymétrique ont permis l'introduction stéréosélective des groupements hydroxyles ainsi que des motifs 1,2-aminoalcool.

En ce qui concerne le dolabélide A, la synthèse des deux fragments C¹-C¹⁴ et C¹⁵-C³⁰, contenant tous les centres stéréogènes présents dans la molécule naturelle, a été accomplie. Lors de cette synthèse, sept des huit groupements hydroxyles ont été introduits par des réactions d'hydrogénation asymétrique avec des sélectivités supérieures à 95%. Après une réaction de couplage entre les deux fragments, un intermédiaire avancé dans la synthèse du dolabélide A a été obtenu (Schéma 298). Cependant, les difficultés rencontrées pour la déprotection des deux groupements MOM en C¹¹ et C²⁷ nous ont conduits à modifier légèrement notre approche. Ainsi, la synthèse de deux nouveaux fragments, possédant les groupements OAc présents sur le dolabélide A, est en cours.

Lors de cette synthèse, des séquences hydrogénation asymétrique/méthylation de Fráter-Seebach nous ont permis d'introduire les motifs polypropionate, ce qui constitue une alternative aux méthodes classiques qui reposent généralement sur des réactions d'aldolisation, d'allylation et de crotylation.

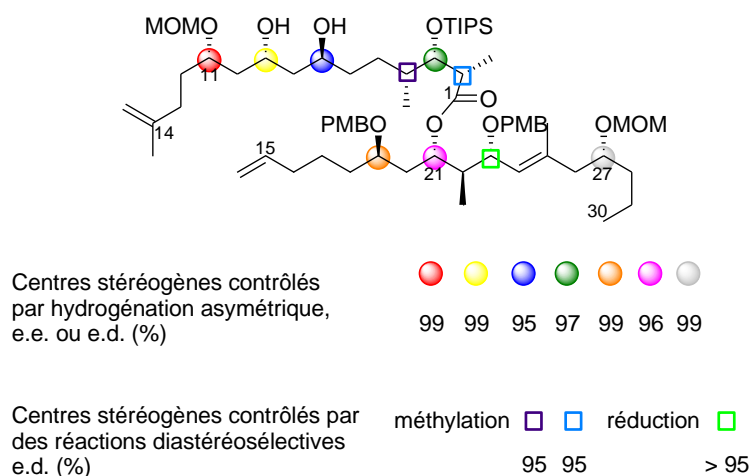


Schéma 298. Dolabélide A : bilan

Dans le cas de la mirabaline, les synthèses de la sous-unité B₂, d'un intermédiaire avancé de la sous-unité B₁ ainsi que des fragments C et D ont été achevées. Pour ces trois derniers, un processus de DCD d' α -amino β -cétocesters par hydrogénation asymétrique a permis l'introduction des motifs 1,2-aminoalcool avec de bonnes sélectivités (Schéma 299).

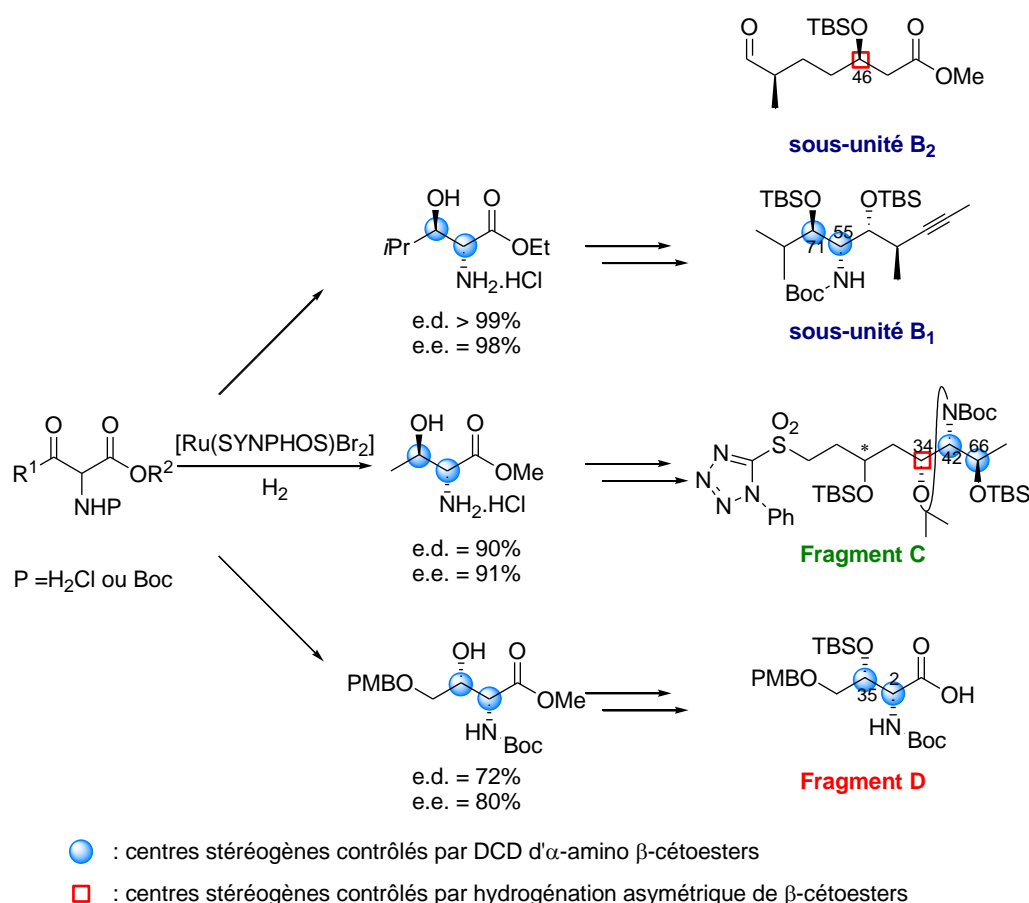


Schéma 299. Mirabaline : bilan

Enfin, la synthèse totale du symbioramide et de sept stéréoisomères a été réalisée. A nouveau, le motif 1,2-aminoalcool a été contrôlé par un DCD *via* une réaction d'hydrogénation asymétrique.

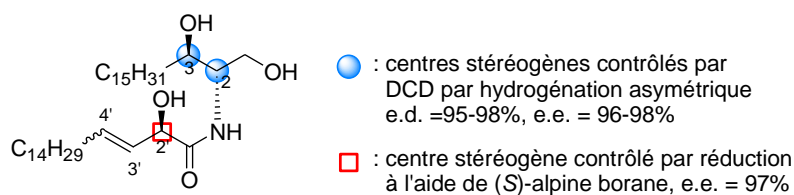


Schéma 300. Symbioramide : bilan

Ces deux synthèses illustrent l'intérêt du DCD d'α-amino β-cétoester par hydrogénation asymétrique qui permet d'introduire des motifs 1,2-aminoalcool en une seule étape de manière hautement stéréocontrôlée.

Annexes

Parallèlement à mon travail sur la synthèse du dolabélide A, de la mirabaline et du symbioramide, j'ai participé à une hémisynthèse du Taxotère®, initiée préalablement au laboratoire, ainsi qu'à la synthèse totale du (+)-L-733,060.

Annexe 1. Hémisynthèse du Taxotère®

I. Présentation du Taxotère®

Le Taxotère® (marque déposée par Rhône-Poulenc Rorer en 1993), ou Docétaxel, est un médicament interférant dans la division cellulaire, qui est utilisé pour le traitement du cancer du sein, des ovaires ou encore du poumon. Le Taxotère® est un analogue semisynthétique du Taxol® dérivé de la baccatine III. Il est composé d'une chaîne latérale, la (2*R*,3*S*)-*N*-(*t*-butyloxycarbonyl)-3-phénylisosérine, qui est couplée au niveau du carbone C¹³ à la 10-désacétylbaccatine III (Schéma 301). L'alcool libre en position C¹⁰ permet une meilleure solubilité dans l'eau du Taxotère® par rapport au Taxol®.

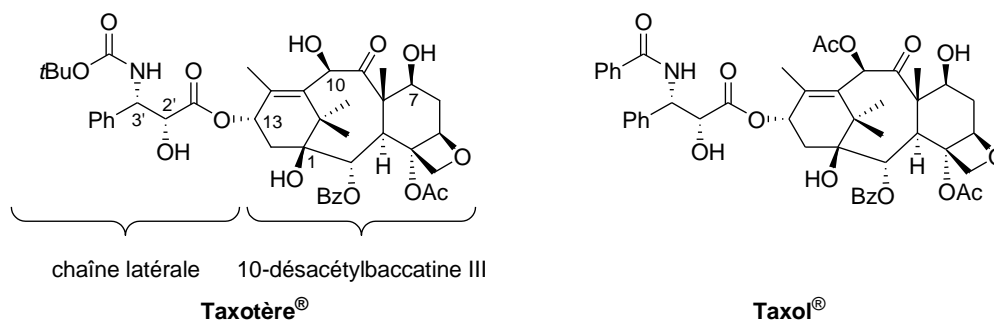


Schéma 301. Structures du Taxotère® et du Taxol®

Le Taxotère® a été découvert en 1986 à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles en collaboration avec la société Rhône-Poulenc Santé S.A.²⁴⁸ et s'est révélé être deux fois plus actif que le Taxol® tout en étant moins toxique que ce dernier. Un autre avantage du Taxotère® est que son unité principale, la 10-désacétylbaccatine III, est présente en quantité importante dans les feuilles de l'if européen *Taxus baccata* qui sont une source renouvelable (Figure 4).²⁴⁹

²⁴⁸ a) Colin, M.; Guénard, D.; Guéritte-Voegelein, F.; Potier, P.; (Rhône-Poulenc Santé) Brevet Européen EP 253,738 (Cl. C07D305/14), 20 Jan 1988, Brevet Français 86/10,400, 17 Jul 1986; *Chem. Abstr.*, **1988**, 109, 22762w. b) Mangatal, L.; Adeline, M. T.; Guénard, D.; Guéritte-Voegelein, F.; Potier, P. *Tetrahedron* **1989**, 45, 4177-4190.

²⁴⁹ Denis, J.-N.; Greene, A. E.; Guénard, D.; Guéritte-Voegelein, F.; Mangatal, L.; Potier, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5917-5919.



Figure 4. L'if européen *Taxus baccata*

En 2010, le chiffre d'affaire du Taxotère® a représenté plus de deux milliards d'euros pour Sanofi-Aventis.

II. Préparation de la chaîne latérale : rappels bibliographiques

De nombreuses stratégies ont été appliquées pour la synthèse du motif α -hydroxy β -aminoester de la chaîne latérale (*2R,3S*)-*N*-(*t*-butyloxycarbonyl)-3-phénylisosérine (Schéma 302). Une des stratégies les plus directes est l'aminohydroxylation asymétrique d'un ester α,β -insaturé (voie **A**).²⁵⁰ D'autres méthodes relativement proches comme la dihydroxylation asymétrique (voie **B**)²⁵¹ ou l'époxydation asymétrique (voie **C**)²⁵² ont également été utilisées. Une autre voie passant par un intermédiaire β -lactame chiral (voie **D**),²⁵³ obtenu par une réaction de cyclocondensation, a été décrite. Des réactions de Henry (voie **E**), soit catalysées par un complexe chiral,²⁵⁴ soit effectuées avec un aldéhyde chiral,²⁵⁵ ont été réalisées pour la synthèse de la chaîne latérale. Enfin des réactions d'addition de composés carbonylés sur des imines (voie **F**)²⁵⁶ ou d'organométalliques sur des aldéhydes chiraux (voie **G**)²⁵⁷ ont également été utilisées.

²⁵⁰ Lee, S.-H.; Yoon, J.; Chung, S.-H.; Lee, Y.-S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2139-2145.

²⁵¹ a) Koskinen, A. M. P.; Karvinen, E. K.; Siirilä, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 21-22. b) Wang, Z.-M.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5104-5105.

²⁵² a) Deng, L.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4320-4323. b) Bonini, C.; Righi, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2767-2768. c) Pastó, M.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 243-262.

²⁵³ a) Ojima, I.; Habus, I.; Zhao, M.; Zucco, M.; Park, Y. H.; Sun, C. M.; Brigaud, T. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6985-7012. b) Ojima, I.; Zucco, M.; Duclos, O.; Kuduk, S. D.; Sun, C. M.; Park, Y. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2479-2482.

²⁵⁴ Borah, J. C.; Gogoi, S.; Boruwa, J.; Kalita, B.; Barua, N. C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3689-3691.

²⁵⁵ Kudyba, I.; Raczko, J.; Jurczak, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2844-2850.

²⁵⁶ a) Kanazawa, A. M.; Denis, J.-N.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1238-1240. b) Gennari, C.; Carcano, M.; Donghi, M.; Mongelli, N.; Vanotti, E.; Vulpetti, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4746-4755.

²⁵⁷ a) Denis, J.-N.; Correa, A.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6939-6942. b) Dondoni, A.; Perrone, D.; Semola, T. *Synthesis* **1995**, 181-186.

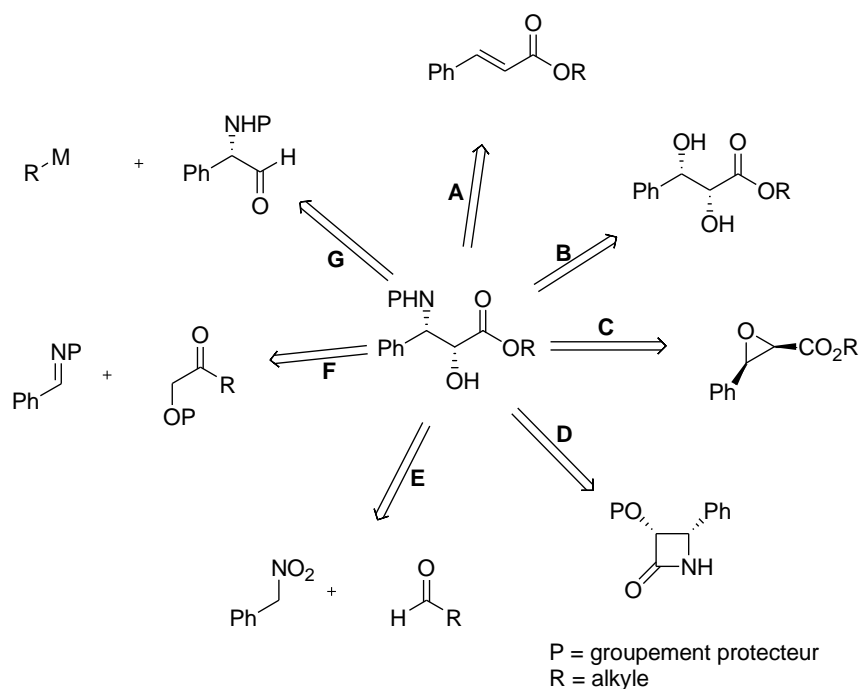


Schéma 302. Différentes voies de synthèse de la chaîne latérale

D'autres groupes ont utilisé une voie enzymatique pour le contrôle des centres en 2' ou 3'.²⁵⁸

Nous allons maintenant détailler quelques une des ces approches.

II.1. Voie C : utilisation d'un époxyde chiral

En 1992, E. N. Jacobsen a réalisé une synthèse énantiosélective de la phénylisosérine *via* un époxyde chiral.^{252a} Le phénylpropynoate d'éthyle **346** a d'abord été partiellement réduit en alcène de configuration (*Z*). L'étape clé de cette synthèse a été l'époxydation asymétrique de l'alcène **347** à l'aide d'un complexe [Mn(salen)] chiral (*R,R*)-**349**. L'ajout de *N*-oxyde de 4-phényl-pyridine permet d'améliorer la conversion et la sélectivité en jouant le rôle de ligand avec le manganèse et en empêchant ainsi la décomposition du catalyseur. L'époxyde de configuration *cis* a été obtenu avec un rendement de 56% et un excès énantiomérique de 96%. L'époxyde de configuration *trans* a été obtenu à hauteur de 13% et séparé par chromatographie (Schéma 303).

²⁵⁸ a) Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Tolomelli, A.; Tomasini, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2351-2353. b) Lee, D.; Kim, M.-J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2163-2166. c) Hamamoto, H.; Mamedov, V. A.; Kitamoto, M.; Hayashi, N.; Tsuboi, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4485-4497.

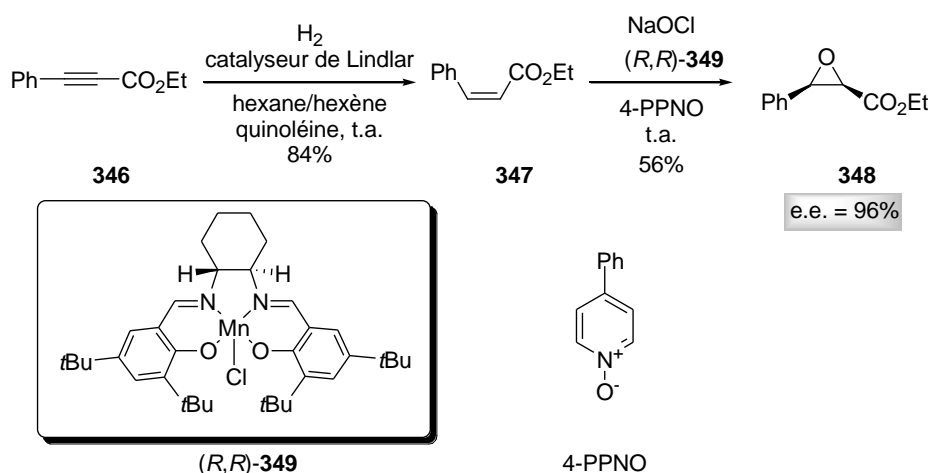
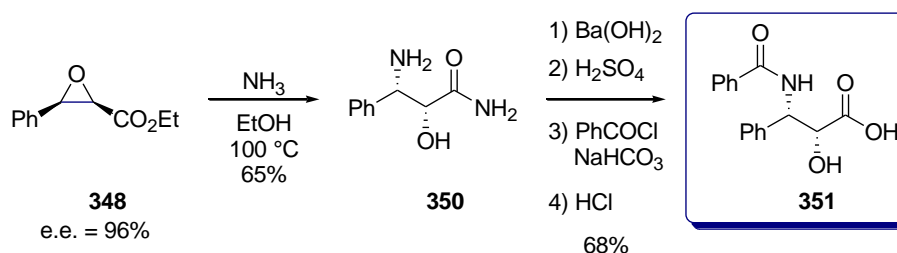


Schéma 303. Epoxydation asymétrique à l'aide d'un complexe de manganèse

Afin de finir la synthèse de la chaîne latérale, l'époxyde a été ouvert régiosélectivement par de l'ammoniac. Finalement l'acide carboxylique **351** a été synthétisé avec un rendement de 44% pour ces cinq étapes (Schéma 304).

Schéma 304. Synthèse de la chaîne latérale *via* un époxyde chiral

II.2. Voie **B** : dihydroxylation de Sharpless

K. B. Sharpless a lui utilisé une étape clé de dihydroxylation asymétrique pour la synthèse de la chaîne latérale du Taxol.^{251b} Le cinnamate de méthyle **352** a été dihydroxylé à l'aide du ligand (DHQ)₂-PHAL, d'un sel d'osmium et de *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine. Après recristallisation, le diol **353** a été obtenu avec un rendement de 72% et un excès énantiomérique de 99%. Dans la suite, le diol **353** a été converti en acétoxy-bromo ester **354** par réaction avec l'orthoacétate de triméthyle en présence d'APTS suivie d'un traitement avec le bromure d'acétyle. Finalement le groupement azoté a été introduit à l'aide d'azoture de sodium puis la chaîne latérale du Taxol® a été obtenue à l'échelle de soixante grammes (Schéma 305).

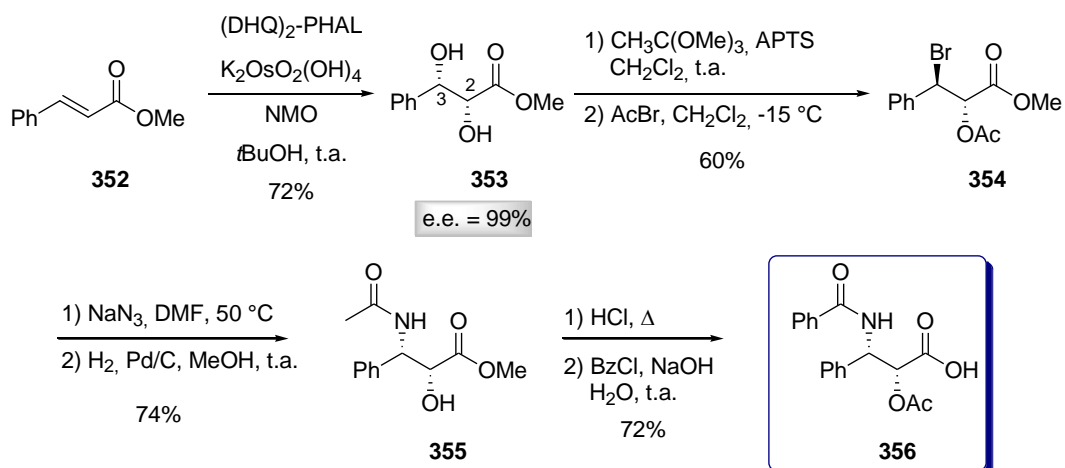


Schéma 305. Synthèse de la chaîne latérale par dihydroxylation de Sharpless

II.3. Voie F

Récemment A. Córdova a mis au point une synthèse de la chaîne latérale du Taxotère® avec comme étape clé une réaction d'addition d'aldéhyde sur une imine, organocatalysée par la proline.²⁵⁹ Une réaction de Mannich asymétrique entre l'imine **357** et l'aldéhyde **358** a permis d'obtenir l' α -hydroxy β -aminoaldéhyde protégé **359** avec un rapport diastéréomérique supérieur à 19:1 et un excès énantiomérique de 99%. Une simple oxydation de l'aldéhyde en acide carboxylique a permis la synthèse de la chaîne latérale du Taxotère® en deux étapes (Schéma 306).

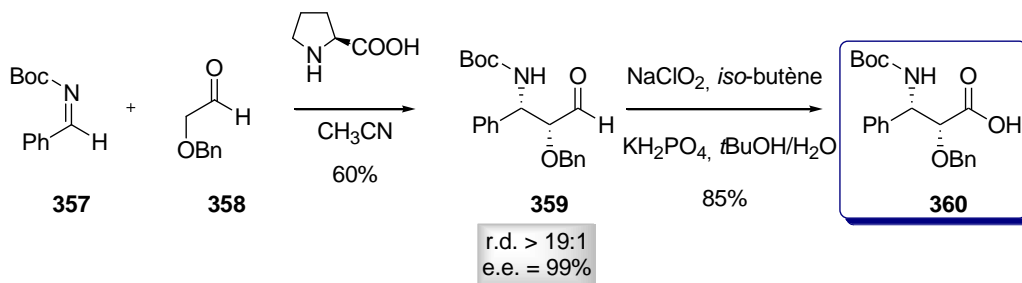


Schéma 306. Synthèse de la chaîne latérale par organocatalyse

III. Stratégie envisagée pour l'hémisynthèse du Taxotère®

En 1994, A. E. Greene a observé que, lors de l'estérification de la phénylisosérine avec la 10-désacétylbaccatine III, un phénomène d'épimérisation du carbone C² avait lieu.²⁶⁰ En effet, le couplage entre l'isomère *anti* de la phénylisosérine protégée (sous forme isopropylidène ou *p*-méthoxybenzylidène) et la 10-désacétylbaccatine III a conduit au produit d'estérification avec une configuration *syn* au niveau de la chaîne latérale. Une épimérisation

²⁵⁹ Dziejdzic, P.; Vesely, J.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6631-6634.

²⁶⁰ Denis, J.-N.; Kanazawa, A. M.; Greene, A. E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 105-108.

complète en faveur du composé *syn* a lieu car ce dernier est plus stable que le produit de configuration *anti*.

Nous nous sommes basés sur cette observation pour notre approche rétrosynthétique. Le Taxotère® pourrait donc être obtenu par une réaction d'estérification entre le dérivé *anti* de la phénylisosérine **361** et la forme protégée de la 10-désacétylbaccatine III. Le composé **361** serait synthétisé par ouverture régiosélective du phénylglycidate **362**, ce dernier pouvant être obtenu à partir de l' α -chloro β -hydroxyester **363** dont les deux centres stéréogènes seraient contrôlés par un processus de DCD de l' α -chloro β -cétoester **364** *via* hydrogénation asymétrique (Schéma 307).

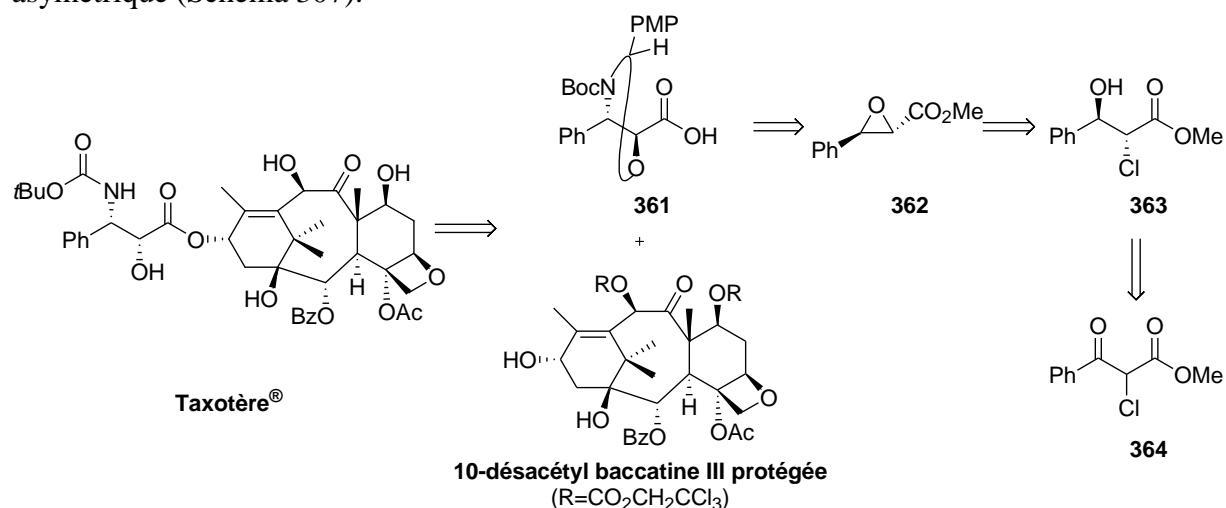


Schéma 307. Schéma rétrosynthétique du Taxotère®

III.1. Synthèse de la chaîne latérale

La synthèse de la chaîne latérale, préalablement effectuée au laboratoire,²⁶¹ a été reproduite et optimisée.

La première étape a consisté en la formation de l' α -chloro β -cétoester racémique **364**. Pour cela l'acétophénone **365** a été converti en β -cétoester à l'aide d'hydrure de sodium et de carbonate de diméthyle. Le β -cétoester a ensuite été chloré en position α à l'aide de chlorure de sulfuryle pour former l' α -chloro β -cétoester racémique **364** (Schéma 308).

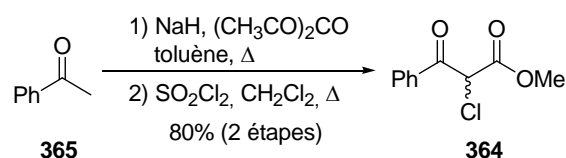
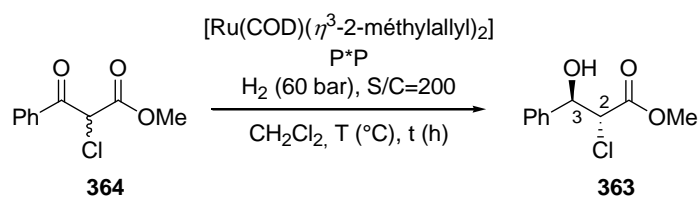


Schéma 308. Synthèse de l' α -chloro β -cétoester 364

L' α -chloro β -cétoester **364** a ensuite été soumis au DCD par hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes chiraux de ruthénium (Tableau 10). Dans un premier temps, la réaction a été conduite dans le dichlorométhane, sous 60 bar d'hydrogène, à 80 °C et en utilisant le complexe $[\text{Ru}(\text{COD})(\eta^3\text{-2-méthylallyl})_2]$ associée à différentes diphosphines

²⁶¹ Mordant, C., Thèse de doctorat, Université Pierre et Marie Curie (France), 2004.

atropoisomères (MeO-BIPHEP, SYNPHOS, BINAP et DIFLUORPHOS) (entrées 1 à 4). Dans ces conditions, l' α -chloro β -hydroxyester **363** est obtenu avec de bonnes conversions (80 à 100%) et des excès énanti- et diastéréomérique compris entre 69 et 90%. Une conversion totale est atteinte avec le DIFLUORPHOS lorsque la réaction est laissée 36 heures mais dans ce cas l'excès diastéréomérique n'est que de 61% (entrée 5). Les hydrogénations ont ensuite été menées à 50 °C pendant 48 heures avec les quatre diphosphines utilisées précédemment. Dans tous les cas une chute de la conversion est observée, ainsi qu'une diminution des excès diastéréomériques pour le MeO-BIPHEP, le SYNPHOS et le BINAP (e.d. = 26-67%, entrées 6 à 8), tandis que pour le DIFLUORPHOS de très bons excès énantiomérique (92%) et diastéréomérique (96%) ont été obtenus (entrée 9).



entrée	P*P	T (°C)	t (h)	conversion (%)	e.d. (%) ^a	e.e. (%) ^a
1	MeO-BIPHEP	80	26	100	69	87
2	SYNPHOS	80	26	100	75	90
3	BINAP	80	26	100	82	76
4	DIFLUORPHOS	80	26	80	87	82
5	DIFLUORPHOS	80	36	100	61	82
6	MeO-BIPHEP	50	48	89	57	-
7	SYNPHOS	50	48	90	26	90
8	BINAP	50	48	88	67	73
9	DIFLUORPHOS	50	48	58	96	92

^a mesuré par HPLC : colonne OJ, Hex/ iPrOH (80/20), débit = 1 mL/min, λ = 215 nm; t_R = 11.4 min (2*R*,3*R*), 15.3 min (2*S*,3*S*), 17.7 min (2*R*,3*S*), 20.6 min (2*S*,3*R*).

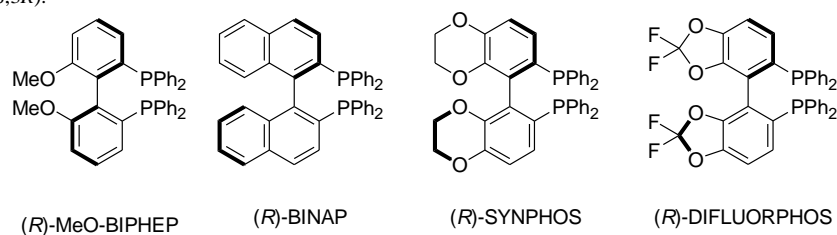
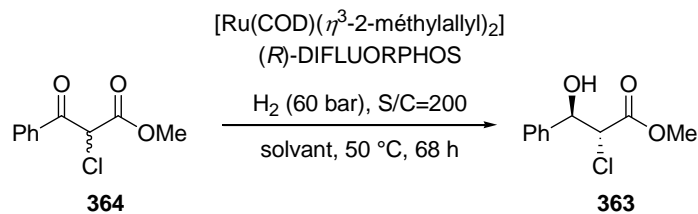


Tableau 10. Hydrogénation asymétrique de l' α -chloro β -cétoster 364

Suite à ces résultats, nous avons décidé de conserver le DIFLUORPHOS comme ligand et d'étudier l'influence du solvant pour essayer d'améliorer la conversion (Tableau 11). Lorsque l'hydrogénation est réalisée dans le dioxane ou dans le chloroforme une très faible conversion est observée (< 5%, entrées 1 et 2). Elle est légèrement améliorée dans le toluène ou dans le THF (21-25%, entrées 3 et 4). Des conversions de 73-75% sont obtenues dans les solvants Et₂O ou hexane, mais dans ces cas, la réaction conduit également au β -cétoster

déchloré ce qui explique les rendements de 55-57% (entrées 5 et 6). L'utilisation de dichloroéthane comme solvant (entrée 7) conduit à des sélectivités comparables à celles obtenues avec le dichlorométhane bien que la conversion soit nettement plus faible.



entrée	solvant	conversion (%)	rendement (%)	e.d. (%) ^a	e.e. (%) ^a
1	dioxane	< 5	-	-	-
2	CHCl ₃	< 5	-	-	-
3	toluène	21	21	83	76
4	THF	25	24	50	86
5	Et ₂ O	73	57	22	85
6	hexane	75	55	10	85
7	Cl(CH ₂) ₂ Cl	35	27	94	93
8	CH ₂ Cl ₂	58 ^b	55	96	92

^a mesurés par HPLC : colonne OJ, Hex/ iPrOH (80/20), débit = 1 mL/min, λ = 215 nm; t_R = 11.4 min (2*R*,3*R*), 15.3 min (2*S*,3*S*), 17.7 min (2*R*,3*S*), 20.6 min (2*S*,3*R*).

^b le substrat de départ qui n'a pas réagi peut être recyclé.

Tableau 11 . Etude de l'influence du solvant sur le DCD de 364

Suite à cette étude nous avons choisi de réaliser l'hydrogénation asymétrique dans le dichlorométhane, à 50 °C, sous 60 bar d'hydrogène et avec le (R)-DIFLUORPHOS comme ligand chiral. En effet, dans ces conditions la chlorhydrine **7** est obtenue avec de très bons excès énantio- et diastéréomérique (e.d. = 96%, e.e. = 92%) et aucun produit de déchloration n'est observé. Par ailleurs, le rendement modéré de 55% n'est pas problématique car le réactif **364** est facilement récupéré et réutilisé.

Les conditions de formation de la chlorhydrine **363** étant mises au point, cette dernière est ensuite convertie en époxyde **362** par un traitement au DBU qui s'effectue sans perte de sélectivité. Le glycidate de configuration *trans* **362** est ouvert régiosélectivement par de l'azoture de sodium pour former le composé **366** qui est obtenu avec un rendement de 81% sur les deux étapes. Pour cette dernière réaction, l'ajout de chlorure d'ammonium permet de piéger l'alcoolate formé intermédiairement et d'éviter la formation de produits secondaires (Schéma 309).

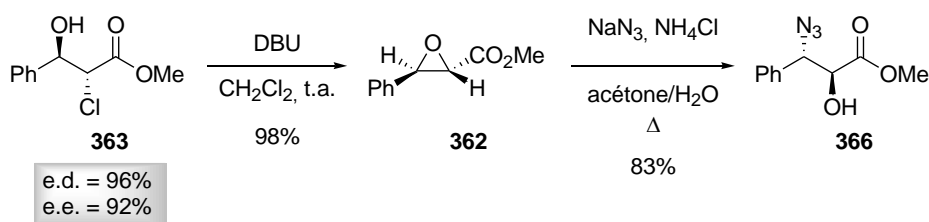
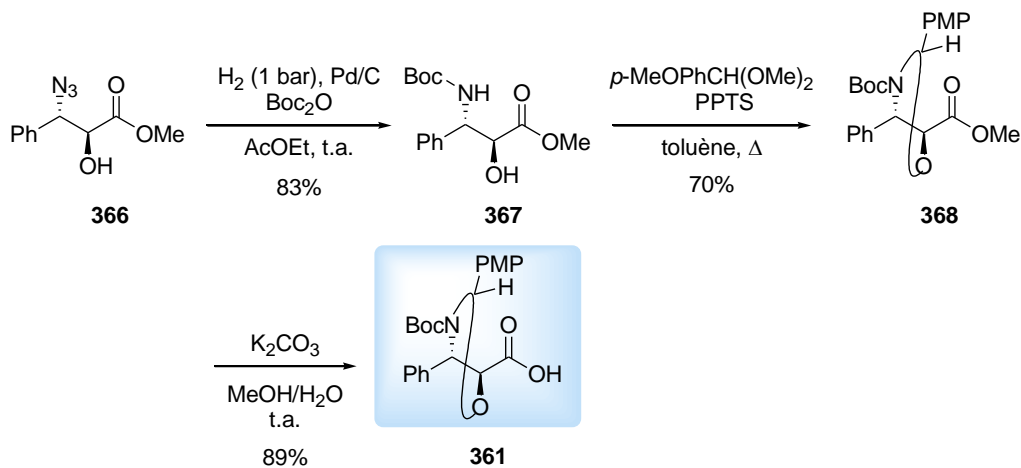


Schéma 309. Synthèse du β-azido α-hydroxyester 366

Le groupement azoture est ensuite réduit à l'aide de dihydrogène en présence de Pd/C et l'amine formée est directement protégée *in situ* avec un groupement Boc conduisant ainsi au composé **367** avec un rendement de 83%. Ce dernier est converti en oxazolidine **368** à l'aide de (*para*-méthoxyphényl)diméthoxyméthane en présence de PPTS puis l'ester méthylique est saponifié en utilisant du carbonate de potassium dans un mélange MeOH/H₂O pour conduire à l'acide carboxylique **361** correspondant (Schéma 310).

Schéma 310. Synthèse de la phénylisosérine *N,O*-protégée 361

La chaîne latérale du Taxotère® a donc été synthétisée en huit étapes à partir de l'acétophénone avec un rendement global de 19%. Les deux centres stéréogènes contigus C² et C³ ont été contrôlés avec d'excellentes énantio- et diastéréosélectivité grâce à un DCD d'α-chloro β-cétoester par hydrogénation asymétrique.

III.2. Synthèse du Taxotère®

Pour finir la synthèse du Taxotère®, l'estérification entre l'acide carboxylique **361** et la forme protégée de la 10-désacétylbaccatine III a été réalisée en présence de DCC et de DMAP à 72°C. Dans ces conditions, le produit de couplage, totalement épimérisé au niveau du centre C^{2'} comme attendu, a été obtenu avec un rendement de 60% (Schéma 311).

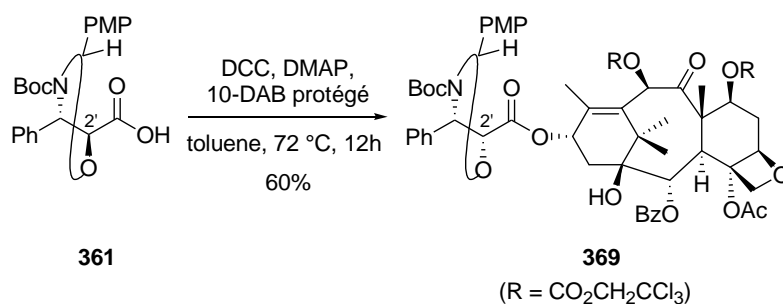


Schéma 311. Estérification pour la synthèse du Taxotère® protégé 369

Enfin le motif oxazolidine a été déprotégé à l'aide d'acide *para*-toluènesulfonique pour former le composé **370** avec un rendement de 25%, la conversion n'étant que de 45%. La déprotection finale des deux groupements 2,2,2-trichloroéthoxycarbonyle a déjà été décrite dans la littérature²⁶² pour conduire au Taxotère® (Schéma 312).

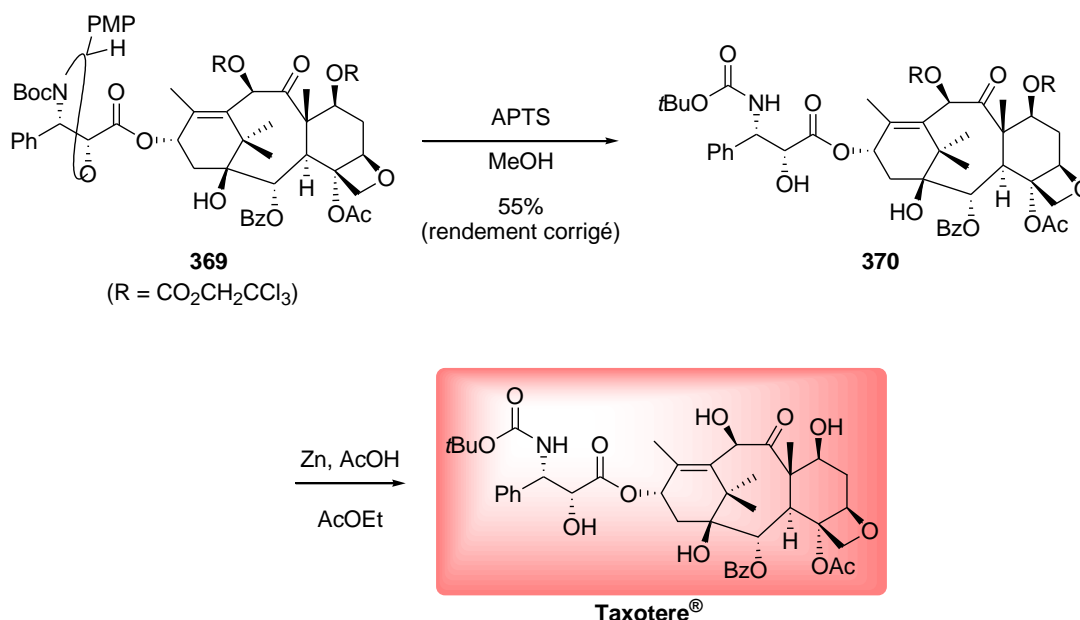


Schéma 312. Synthèse du Taxotère®

IV. Conclusion

L'hémisynthèse du Taxotère® a été réalisée²⁶³ en faisant intervenir une étape clé d'hydrogénation asymétrique de l' α -chloro β -cétoester **364** qui a permis le contrôle des deux centres stéréogènes en C² et C³ avec d'excellentes énantio- et diastéréosélectivité (e.d. = 96%, e.e. = 92%). Suite à ce DCD, l'acide carboxylique **361** a été obtenu en six étapes et avec un rendement global de 23% puis a été engagé dans une réaction d'estérification avec un dérivé de la baccatine pour achever la synthèse du Taxotère® (Schéma 313).

²⁶² Didier, E.; Fouque, E.; Taillepiéd, I.; Commerçon, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2349-2352.

²⁶³ Prévost, S.; Gauthier, S.; Cano de Andrade, M.C.; Mordant, C.; Touati, A.R.; Lesot, P.; Savignac, P.; Ayad, T.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1436-1446.

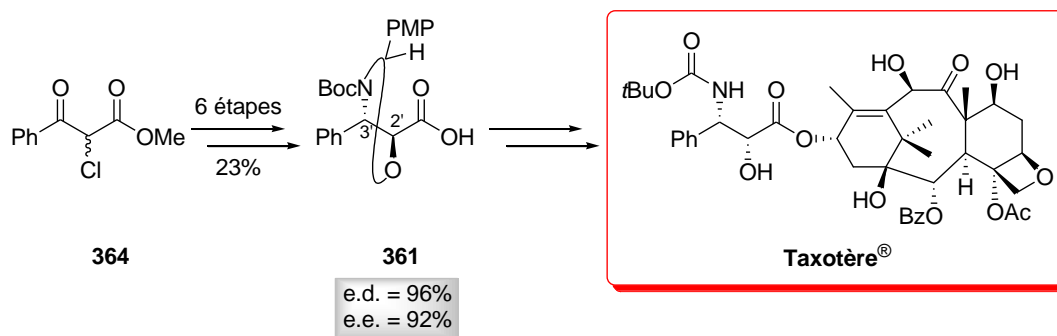


Schéma 313. Résumé de la synthèse du Taxotère®

Annexe 2. Synthèse du (+)-L-733,060

I. Présentation du (+)-L-733,060

Le (+)-L-733,060 (Schéma 314) est un antagoniste des récepteurs de la substance P ainsi qu'un antiémétique. Cette pipéridine 2,3-substituée a été synthétisée pour la première fois en version racémique par T. Harrison qui a réalisé les premières études sur l'activité biologique du composé.²⁶⁴

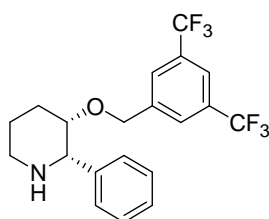


Schéma 314. Structure du (+)-L-733,060

Le motif pipéridine 2,3-substitué se retrouve dans de nombreux produits biologiquement actifs dont trois exemples sont représentés ci-dessous (Schéma 315). Tout comme le (+)-L-733,060, le (-)-L-733,061 et le (+)-CP-99,994 sont des antagonistes des récepteurs de la substance P alors que la (+)-fébrifugine est un agent antimalarique.

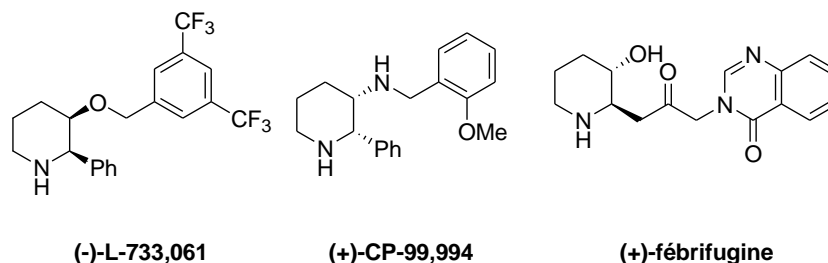


Schéma 315. Pipéridines 2,3-substituées biologiquement actives

²⁶⁴ a) Baker, R.; Harrison, T.; Hollingworth, G. J.; Swain, C. J.; Williams, B. J. EP 0 528, 495A1, **1993**. b) Harrison, T.; Williams, B. J.; Swain, C. J.; Ball, R. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 2545-2550.

II. Synthèse du (+)-L-733,060 : rappels bibliographiques

Suite à la synthèse racémique du (+)-L-733,060 réalisée par T. Harrison, de nombreux groupes se sont intéressés à ce composé et en ont effectué une synthèse énantiosélective.²⁶⁵

II.1. Synthèse via un 3-pipéridinol chiral

En 2003, P.-Q. Huang a réalisé la synthèse du (+)-L-733,060 via le 3-pipéridinol **373** (Schéma 316).^{265b} La synthèse débute par la conversion de l'acide (*S*)-glutamique en lactone à l'aide de nitrite de sodium et d'acide sulfurique. Après avoir obtenu l'amide **372**, celui-ci est converti en glutarimide **373** à l'aide de *tert*-butylate de potassium. Après la réduction de la fonction carbonyle en position 2, une migration d'un groupement phényle provenant du TBDPS a lieu en présence de BF₃.OEt₂ pour donner le composé **374** avec une sélectivité *cis* supérieure à 95%. Enfin, après réduction de l'amide puis des étapes de protection et déprotection, le (+)-L-733,060 a été obtenu en onze étapes avec un rendement global de 16%.

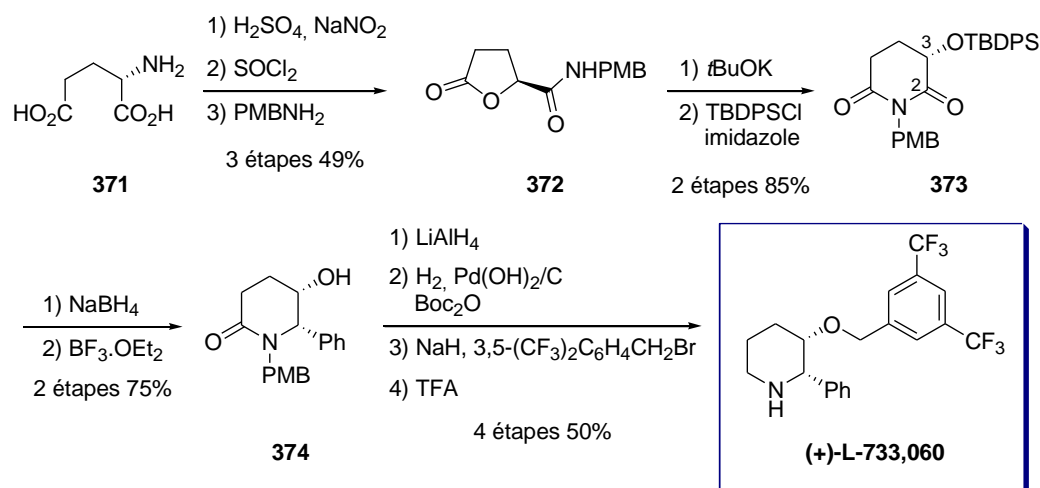


Schéma 316. Synthèse de P.-Q. Huang

II.2. Synthèse via une époxydation de Shi

En 2008, A. Sudalai a synthétisé le (+)-L-733,060 grâce à une étape clé d'époxydation de Shi (Schéma 317).^{265h} L'alcool allylique **375** a d'abord été soumis à un réarrangement [3,3]-sigmatropique de Johnson-Claisen pour donner le carboxylate **376** après un traitement basique. Ensuite, à l'aide d'oxone et d'un dérivé du *D*-fructose comme catalyseur chiral, l'hydroxylactone **377** est obtenue via une époxydation de Shi avec un excès énantiomérique de 92%. Ensuite, un groupement azoture est introduit puis réduit dans les conditions de

²⁶⁵ a) Bhaskar, G.; Rao, B. V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 915-917. b) Huang, P.-Q.; Liu, L.-X.; Wei, B.-G.; Ruan, Y.-P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1927-1929. c) Yoon, Y.-J.; Joo, J.-E.; Lee, K.-Y.; Kim, Y.-H.; Oh, C.-Y.; Ham, W.-H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 739-741. d) Kandula, S. R. V.; Kumar, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3579-3583. e) Cherian, S. K.; Kumar, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 982-987. f) Liu, R.-H.; Fang, K.; Wang, B.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3307-3310. g) Davis, F. A.; Ramachandar, T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 870-872. h) Emmanuvel, L.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5736-5738. i) Bilke, J. L.; Moore, S. P.; O'Brien, P.; Gilday, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1935-1938.

Staudinger pour conduire au composé **378** après expansion de cycle. Enfin, le lactame est réduit puis des étapes de protection et déprotection permettent d'obtenir le (+)-L-733,060 en dix étapes avec un rendement global de 25%.

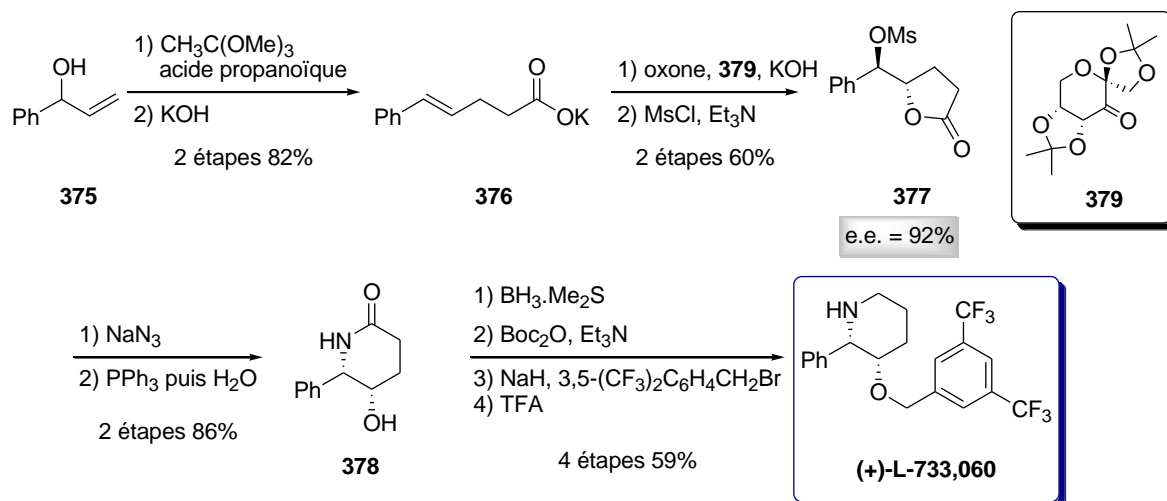


Schéma 317. Synthèse de A. Sudalai

II.3. Synthèse via une pyrrolidine chirale

La synthèse du (+)-L-733,060 réalisée par P. O'Brien²⁶⁵ⁱ débute par la déprotonation énantiosélective de la pyrrolidine **380** à l'aide de (-)-spartéine. L'anion formé est ensuite piégé par le benzaldéhyde pour conduire au composé **381** avec un excès énantiomérique de 80%. Après déprotection du groupement Boc et protection avec un groupement allyle, une expansion de cycle est réalisée en présence d'anhydride trifluoroacétique, suivie d'une hydrolyse basique pour obtenir la pipéridine **382**. Enfin l'alcool est étherifié puis le groupement allyle est déprotégé pour conduire au (+)-L-733,060 en sept étapes avec un rendement global de 30% (Schéma 318).

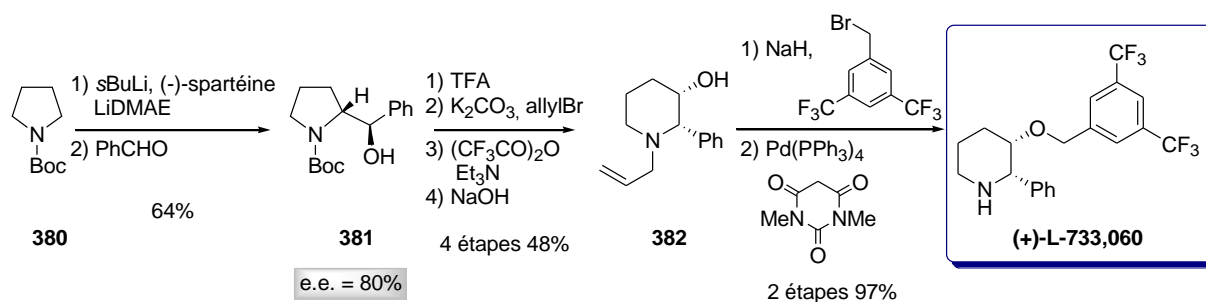


Schéma 318. Synthèse de P. O'Brien

III. Synthèse du (+)-L-733,060 réalisée

III.1. Rétrosynthèse envisagée

Dans notre approche rétrosynthétique (Schéma 319), le (+)-L-733,060 serait obtenu par cyclisation de l'aminoester **383** suivie de la réduction du lactame formé. L'aminoester **383** proviendrait quant à lui de l'aldéhyde **384** via une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons. Enfin, l'aldéhyde **384** serait obtenu par amination réductrice diastéréosélective de la cétone **385** suivie de l'ouverture de l'époxyde.

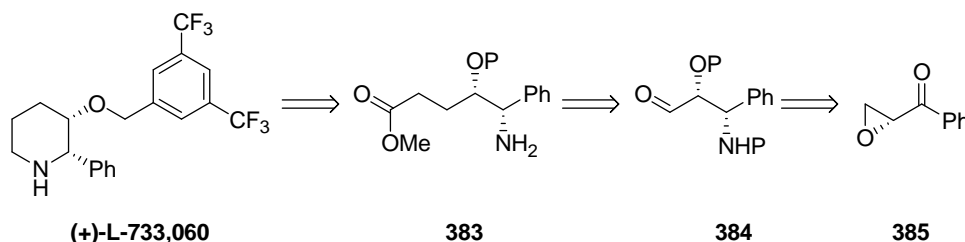
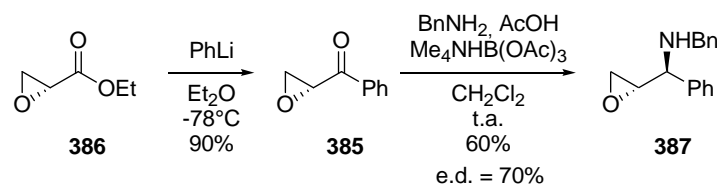


Schéma 319. Schéma rétrosynthétique du (+)-L-733,060

III.2. Synthèse

La synthèse débute par l'addition du phényllithium sur le glycidate d'éthyle **386** à -78°C . La cétone **385** est obtenue avec un rendement de 90% puis est soumise à une réaction d'amination réductrice à l'aide de benzylamine en présence de triacétoxyborohydrure de tétraméthylammonium.²⁶⁶ La réaction conduit à l'aminoépoxyde **387** de configuration *anti* avec un excès diastéréomérique de 70%, puis celui-ci est isolé sous la forme d'un seul diastéréoisomère après chromatographie sur silice (Schéma 320).

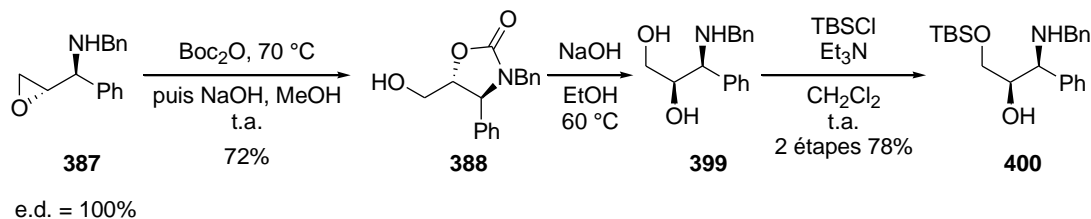
Schéma 320. Synthèse de l'aminoépoxyde **387**

Dans la suite de la synthèse, l'aminoépoxyde **387** est ouvert régiosélectivement à l'aide de dicarbonate de di-*tert*-butyle pour conduire à l'oxazolidinone **388** avec un rendement de 72%.²⁶⁷ Lors de cette réaction, l'azote est d'abord protégé avec un groupement Boc qui s'additionne ensuite régiosélectivement sur l'époxyde puis l'alcoolate formé permet l'élimination d'une molécule d'isobutène et la formation de l'oxazolidinone. Après déprotection du motif oxazolidinone puis protection de l'alcool primaire avec un groupement

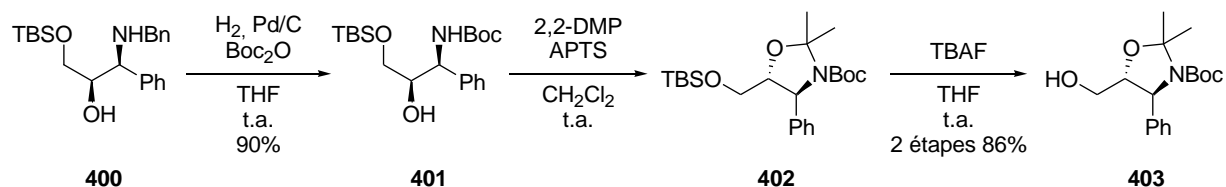
²⁶⁶ Pégorier, L.; Petit, Y.; Larchevêque, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 633-634.

²⁶⁷ Haddad, M.; Larchevêque, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4525-4528.

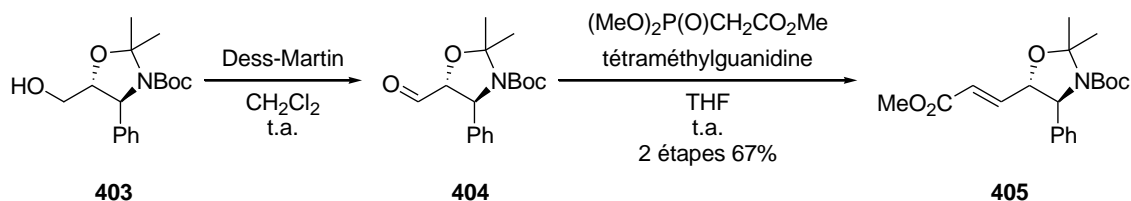
tert-butyldiméthylsilyle, le composé **400** est obtenu avec un rendement de 78% sur les deux étapes (Schéma 321).



Ensuite, le groupement benzyle, incompatible avec l'étape d'oxydation, est déprotégé et remplacé par un groupement Boc en une étape d'hydrogénolyse en présence de Boc_2O pour conduire au composé **401**. Après la formation de l'oxazolidine **402**, l'alcool primaire est libéré à l'aide de fluorure de tétrabutylammonium pour conduire au composé **403** (Schéma 322).



A ce niveau, l'alcool **403** est oxydé en aldéhyde **404** à l'aide du réactif de Dess-Martin, puis ce dernier est converti en ester α,β -insaturé **405** via une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (Schéma 323).



Le motif oxazolidine est ensuite déprotégé à l'aide d'acide chlorhydrique dans le méthanol puis l'hydrogénation de la double liaison permet la cyclisation et la formation de la pipéridinone **407** avec un rendement de 68% sur ces deux étapes (Schéma 324).

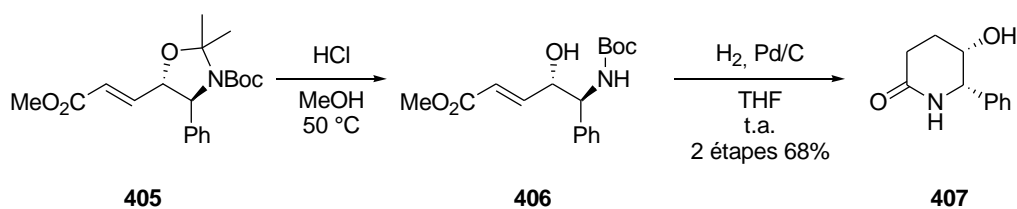


Schéma 324. Synthèse de la pipéridinone 407

L'étape suivante est la réduction du lactame à l'aide de tétrahydroaluminat de lithium puis la protection de l'azote avec un groupement Boc pour obtenir la pipéridine protégée **409** avec un rendement de 81% sur ces deux étapes (Schéma 325).

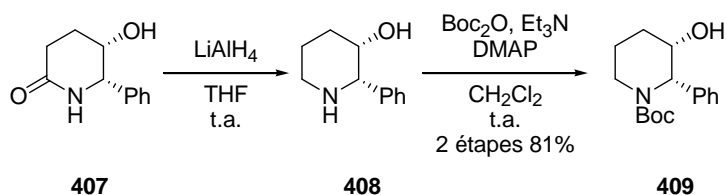


Schéma 325. Synthèse de la pipéridine 409

Enfin, la fonction alcool est étherifiée pour conduire au composé **410**. La déprotection du groupement Boc permet ensuite d'obtenir le (+)-L-733,060²⁶⁸ avec un rendement de 52% sur ces deux dernières étapes (Schéma 326).

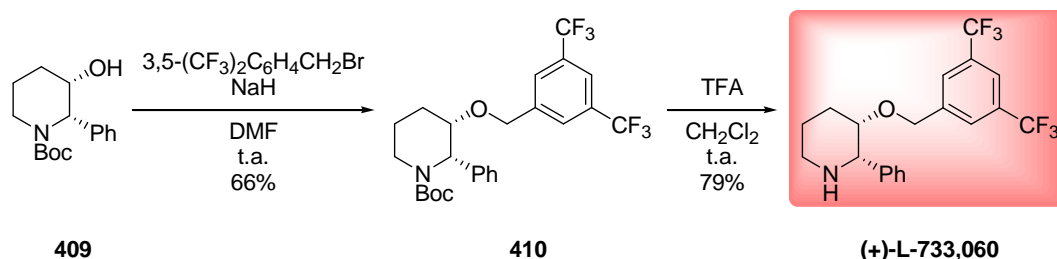


Schéma 326. Synthèse du (+)-L-733,060

IV. Conclusion

La synthèse du (+)-L-733,060 a été réalisée en seize étapes avec un rendement global de 5% à partir du glycidate d'éthyle énantioériquement pur (Schéma 327). Le second centre stéréogène a été introduit par une amination réductrice diastéréosélective à l'aide de triacétoxyborohydrure de tétraméthylammonium.

²⁶⁸ Prévost, S.; Phansavath, P.; Haddad, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 16-20.

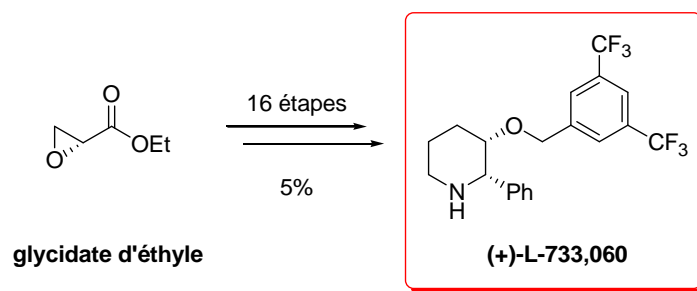


Schéma 327. Résumé de la synthèse du (+)-L-733,060

Partie expérimentale

Partie expérimentale

I. Généralités

La nomenclature de l'Union Internationale de Chimie et Physique Appliquée (UICPA) est utilisée pour la dénomination des différents composés synthétisés.

Pour plus de lisibilité et pour permettre la comparaison des spectres RMN ^1H et ^{13}C des différents composés, la numérotation des atomes de carbone ne suit pas nécessairement la nomenclature UIPAC.

I.1. Matériel

Les réactifs sont disponibles commercialement auprès d'Acros, Aldrich ou Alfa Aesar. Sauf indication contraire, ils sont utilisés sans autre purification.

Toutes les réactions sensibles à l'air ou à l'humidité ont été effectuées avec de la verrerie séchée, des solvants anhydres et sous atmosphère d'argon. Les solvants ont été dégazés, si nécessaire, par plusieurs purges vide/argon avant leur utilisation.

Les solvants utilisés lors des réactions ont tous été purifiés au préalable. L'éther diéthylique et le tétrahydrofurane ont été purifiés par distillation sur sodium et benzophénone. Le dichlorométhane, le dichloroéthane, le toluène, le méthanol, l'acétonitrile et le *N,N*-diméthylformamide ont été purifiés par distillation sur hydrure de calcium.

Les solvants utilisés lors des extractions et des purifications par chromatographie éclair sont de qualité « pure pour synthèse ».

La triéthylamine, la diisopropylamine (DIPA) et la diisopropyléthylamine (DIPEA) ont été purifiées sur hydrure de calcium. Les autres solvants ou réactifs commerciaux ont été, si nécessaire, purifiés selon des méthodes décrites dans la littérature.²⁶⁹

I.2. Chromatographies

Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur des plaques de silice prêtes à l'emploi : gel de silice 60F₂₅₄ art. 5554 sur support aluminium (Merck).

Les produits de migration ont été révélés à l'aide d'une lampe UV (254 nm) et/ou d'un des révélateurs suivants :

- KMnO_4 : solution violette composée de permanganate de potassium (3 g), de carbonate de potassium (20 g), d'acide acétique (0.25 mL) et d'eau (300 mL).
- Kagi-Mosher : solution rosâtre composée de para-anisalaldéhyde (8 mL), d'acide sulfurique (16 mL) et d'acide acétique glacial (800 mL).

²⁶⁹ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of laboratory chemicals 3rd Ed.*, Pergamon Press, Oxford, 1988.

- Ninhydrine : solution jaune composée de ninhydrine (1 g) et d'une solution d'éthanol/acide sulfurique 95/5 (100 mL).

Les séparations par chromatographie éclair ont été réalisées sur gel de silice 0.040-0.063mm Art. 11567 (Merck).

I.3. Analyses

I.3.a. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H) ont été enregistrés à 300 MHz ou 400 MHz respectivement sur des appareils Brüker AV 300 ou AV 400. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (référence externe).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du carbone (RMN ^{13}C) ont été enregistrés à 75 MHz ou à 100 MHz respectivement sur des appareils Brüker AV 300 ou AV 400. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (référence externe).

La multiplicité des signaux est indiquée comme suit : s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, m = multiplet. Les constantes de couplage J sont exprimées en Hz.

I.3.b. Spectroscopie d'absorption infrarouge

Les spectres d'absorption infrarouge ont été réalisés sur un appareil Nicolet 210 à transformée de Fourier ou sur un appareil JACSO FT/IR 4100 à transformée de Fourier. Les échantillons ont été déposés sous la forme d'un film entre deux pastilles de chlorure de sodium.

I.3.c. Polarimètre

Les pouvoirs rotatoires spécifiques $[\alpha]_D^{20}$ ont été mesurés sur un polarimètre Perkin-Elmer 241 à 20 °C avec une lampe à vapeurs de sodium (longueur d'onde de 589 nm) et du chloroforme pour analyses spectroscopiques comme solvant.

I.3.d. Spectrométrie de masse et Analyse élémentaire

Les spectres de masse ont été réalisés par le laboratoire de spectrométrie de masse à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris par introduction directe sur un spectromètre Nermag R10-10C en ionisation chimique (IC) ou en impact électronique (IE). Les analyses par électrospray (ESI) ont été réalisées sur un appareil API 3000 PE Sciex. Les résultats sont exprimés en fonction du rapport m/z .

Les spectres de masse à haute résolution (HRMS) ont été réalisés sur un appareil LTQ-orbitrap (Thermo Fischer Scientific) à l'Université Pierre et Marie Curie (Paris VI).

I.3.e. Point de fusion

Les points de fusion ont été mesurés sur un banc Köfler ou un appareil à fusion lente Stuart Scientific SMP1, préalablement étalonnés.

I.3.f. Dosage HPLC

Les analyses de chromatographie liquide à haute performance ont été réalisées sur un appareil Waters e2695, relié à un détecteur UV Waters 2489 à longueur d'onde réglable (215 et 254 nm) équipé de colonnes chirales Daicel Chiralcel OD-H, OJ, OA ou OB et Chiralpak AD-H ou AS-H. Les solvants utilisés sont de qualité HPLC.

I.3.g. Dosage SFC

Les analyses de chromatographie en phase supercritique ont été réalisées sur un appareil Berger instruments équipé de colonnes chirales Daicel Chiralcel OD-H, OJ, OA ou OB et Chiralpak AD-H ou AS-H. Les solvants utilisés sont de qualité HPLC.

I.4. Modes opératoires généraux

I.4.a. Dosage d'une solution commerciale de *n*-butyllithium

A une solution incolore d'acide diphénylacétique (100 mg, 1 équiv) dans du THF (5 mL) à 0 °C, est ajoutée goutte à goutte la solution de *n*-butyllithium. L'équivalence est atteinte lorsque la solution prend une couleur jaune persistante. Pour plus de précision, le dosage est réalisé une seconde fois.

I.4.b. Préparation d'une solution de diisopropylamide de lithium (LDA)

A une solution de diisopropylamine (1.05 équiv) dans du THF à 0 °C est ajoutée goutte-à-goutte une solution de *n*-butyllithium (1 équiv) préalablement dosée par la méthode précédente. Le mélange est ensuite placé sous agitation à 0°C pendant 30 min.

I.4.c. Réactions d'hydrogénation

Le substrat à hydrogéner, préalablement dégazé par trois cycles vide/argon est dilué dans le solvant d'hydrogénation, lui aussi dégazé. La solution obtenue est canulée dans le tube rodé contenant le catalyseur dégazé.

- *Hydrogénations se déroulant à température ambiante et pression atmosphérique :*

Le tube rodé contenant le milieu réactionnel est surmonté d'un ballon de baudruche rempli de dihydrogène et purgé par trois cycles vide/dihydrogène. A la fin de la réaction, l'hydrogène est évacué, le solvant est évaporé sous vide et le brut est purifié par chromatographie éclair.

- *Hydrogénations se déroulant dans un autoclave :*

Le tube rodé contenant le milieu réactionnel est placé dans un autoclave. Après trois purges avec du dihydrogène, les conditions opératoires souhaitées sont appliquées (pression de dihydrogène puis température à l'aide d'un bain thermostaté). A la fin de la réaction, le réacteur est refroidi puis l'hydrogène est évacué, le solvant est évaporé et le brut réactionnel est purifié par chromatographie éclair.



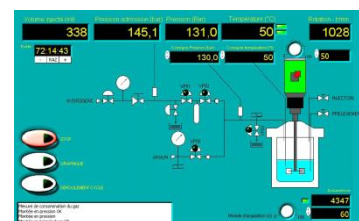
- *Hydrogénations effectuées sur l'installation de Chimie Parallèle :*

Pour réaliser des réactions d'hydrogénation, le laboratoire dispose d'une installation Top 1 590 000 composée de 5 autoclaves de petite taille (10, 20 ou 45 mL) et d'un autoclave de plus grande capacité (jusqu'à 500 mL) munis d'une agitation mécanique centrale. Chaque réacteur dispose d'un système indépendant de contrôle de température (0 à 150°C), de pression (1 à 140 bar) et de vitesse d'agitation (jusqu'à 2000 tr.min⁻¹).



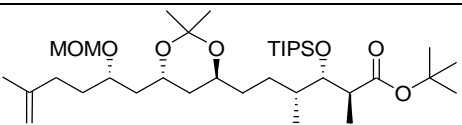
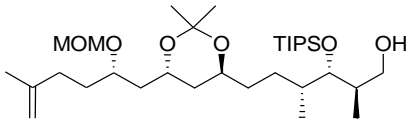
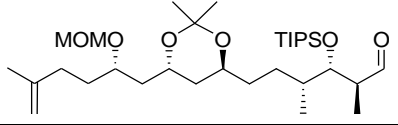
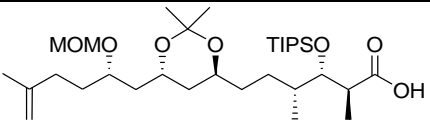
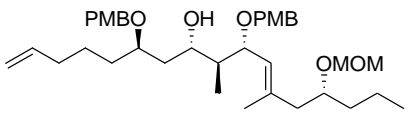
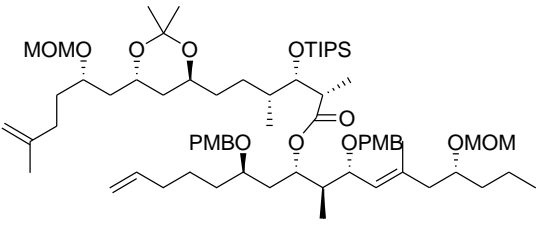
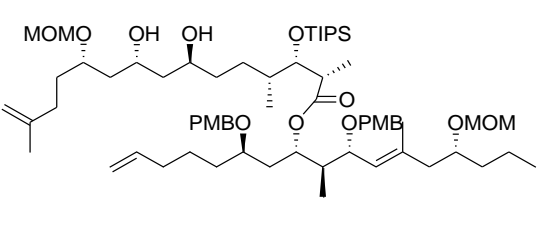
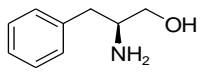
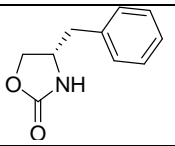
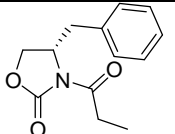
Le contenu du tube rodé précédemment préparé est transféré dans un réacteur en Téflon[®] adapté à l'autoclave utilisé et installé dans ce dernier.

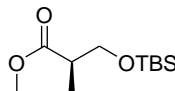
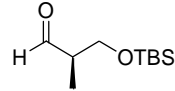
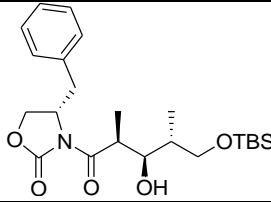
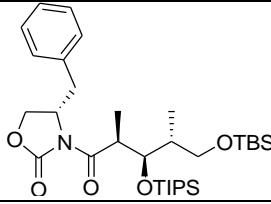
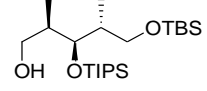
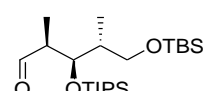
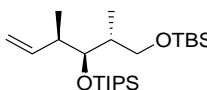
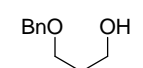
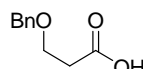
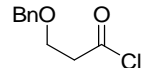
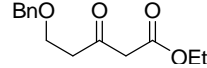
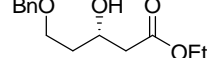
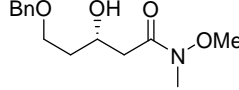
Le système est relié à un circuit d'argon qui permet l'inertage du système avant l'hydrogénation (3 balayages sous 5 bar d'argon). La température, la pression d'hydrogène et la vitesse d'agitation sont ensuite ajustées en fonction des consignes fixées par l'utilisateur. Un système de mesure interne de la pression dans chaque réacteur permet d'estimer précisément la consommation de dihydrogène au sein du système réactionnel et de suivre son évolution cinétique (volume de dihydrogène consommé en fonction du temps). Le logiciel de visualisation *Top View* enregistre les différents paramètres de la réaction dans chaque autoclave (température, pression, volume de dihydrogène consommé, vitesse d'agitation) à intervalles réguliers (une mesure toutes les 5 à 60 secondes).

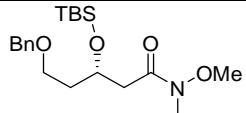
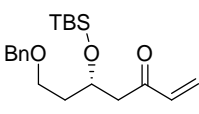
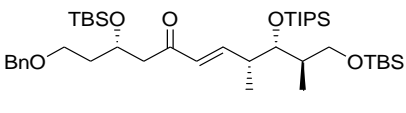
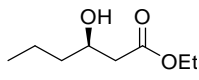
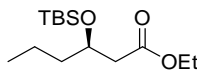
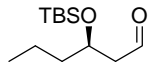
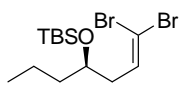
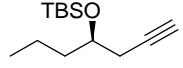
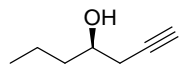
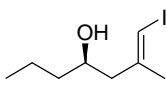
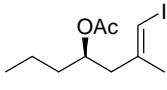
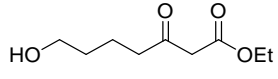
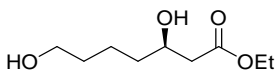
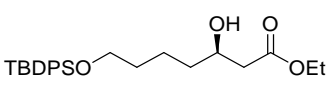


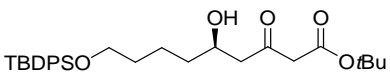
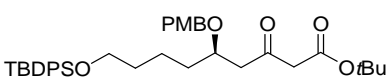
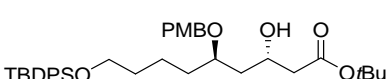
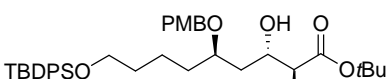
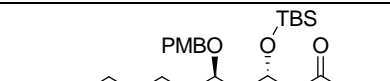
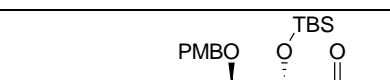
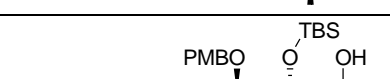
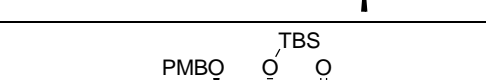
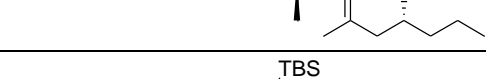
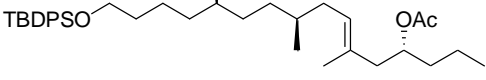
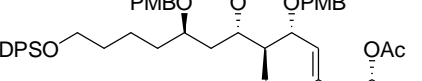
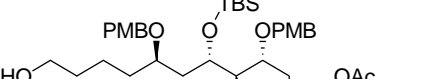
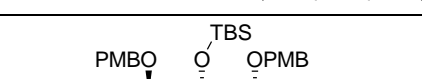
A la fin de la réaction, le réacteur est refroidi, l'hydrogène évacué, le solvant évaporé et le brut réactionnel purifié par chromatographie éclair.

II. Description des produitsII.1. Index des produits synthétisés• *Dolabélide A* :

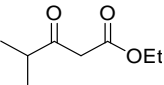
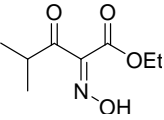
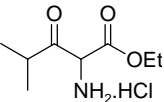
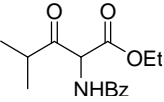
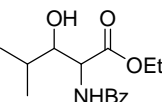
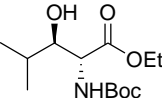
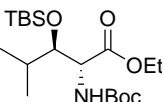
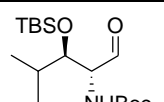
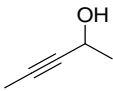
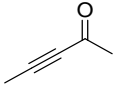
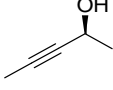
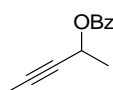
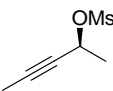
n°	structure	page
106		224
107		225
108		226
109		227
124		228
125		229
126		231
134		233
135		234
132		235

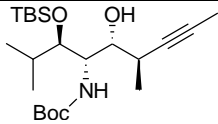
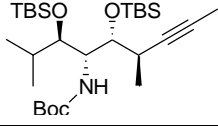
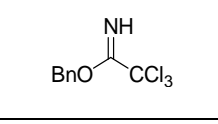
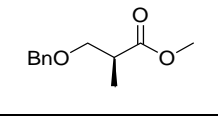
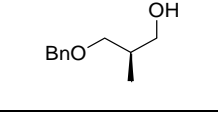
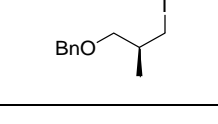
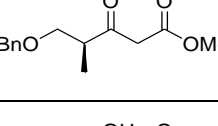
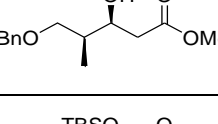
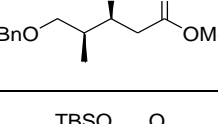
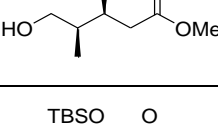
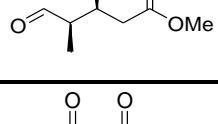
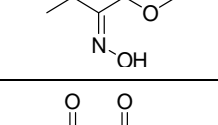
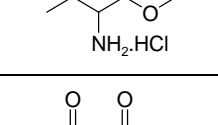
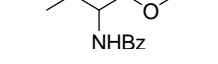
136		236
133		237
131		238
137		239
138		240
139		241
130		242
143		243
144		244
145		245
141		246
146		247
147		248

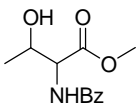
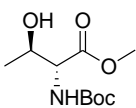
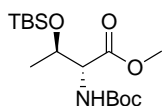
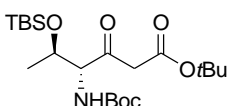
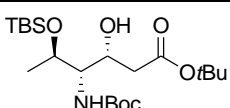
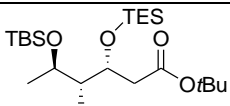
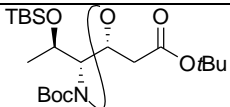
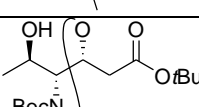
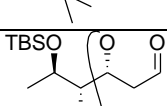
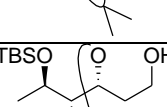
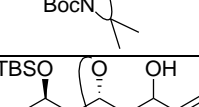
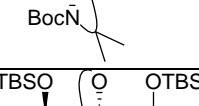
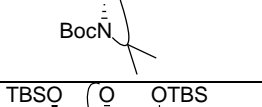
140		249
129		250
148		251
117		252
117'		253
118		254
118'		255
118''		256
119		257
120		258
150		259
112'		260
114		261
114'		262

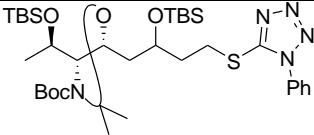
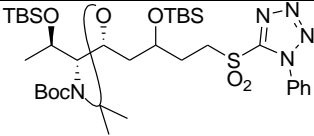
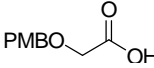
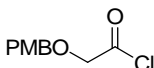
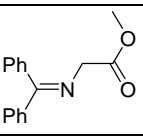
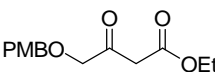
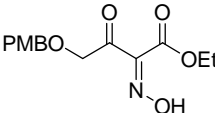
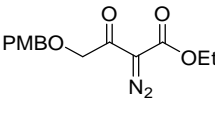
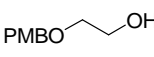
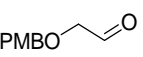
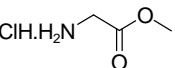
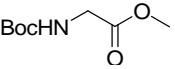
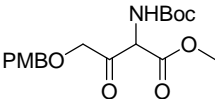
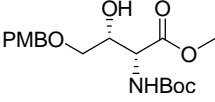
114''		263
115		264
115'		265
116		266
116'		368
110		269
116''		271
152		272
153		274
153		275
155		276
156		277
158		278

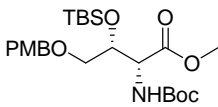
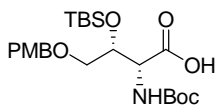
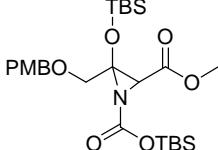
• *Mirabaline* :

182		280
184		281
181		282
185		283
186		284
188		285
189		286
179		287
196		288
197		289
(S)-196		290
200		291
180		292

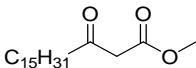
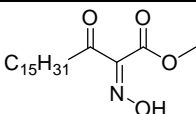
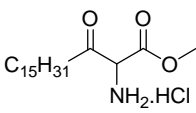
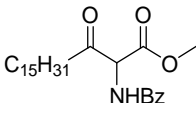
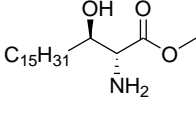
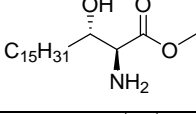
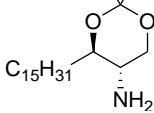
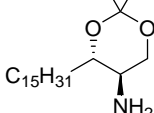
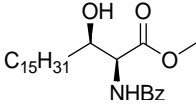
190		293
178		294
210		295
209		296
211		297
212		298
207		299
213		300
214		301
215		302
216		303
221		304
219		305
222		306

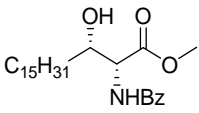
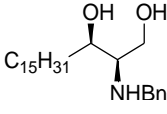
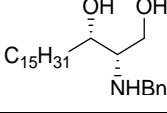
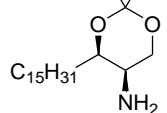
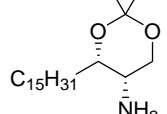
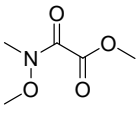
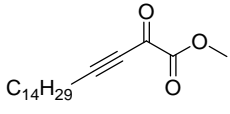
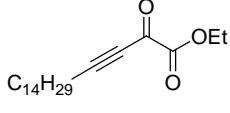
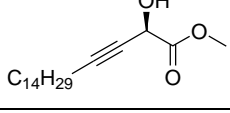
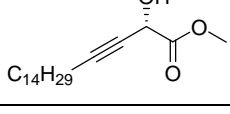
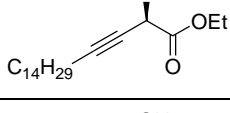
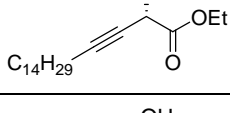
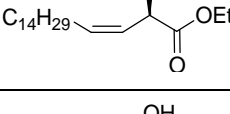
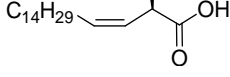
223		307
218		308
225		309
226		310
227		311
229		312
233		313
232		314
217		315
234		316
235		317
236		318
237		319

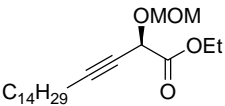
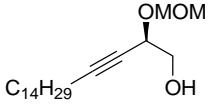
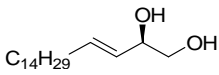
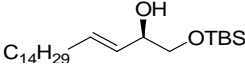
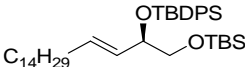
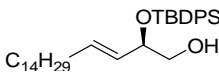
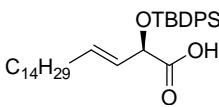
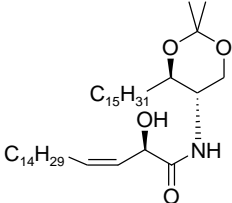
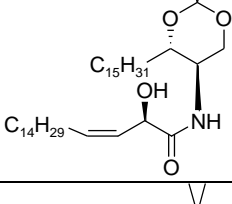
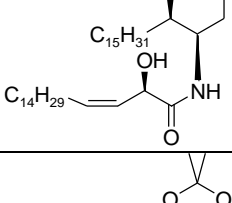
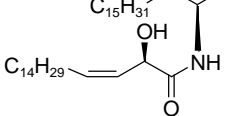
238		320
239		321
250		322
242		323
243		324
255		325
244		326
246		327
259		328
247		329
261		330
248		331
263		332
240		333

264		334
265		335
266		336

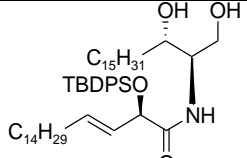
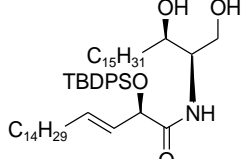
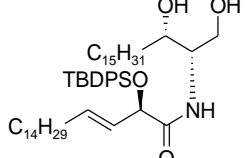
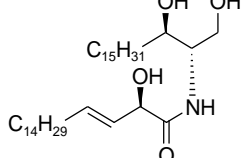
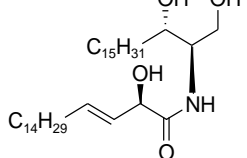
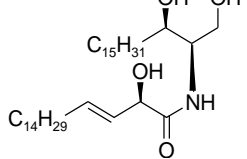
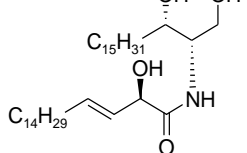
- Symbioramide :**

317		337
318		338
319		339
320		340
323a		341
323b		342
269a		343
269b		344
321a		345

321b		346
324a		347
324b		348
269c		349
269d		350
326		351
327		352
329		353
330a		354
330b		355
331a		356
331b		357
332		358
312		359

335		360
336		361
338		362
339		363
340		364
341		365
342		366
343c		367
343f		368
343h		369
343j		370

268c		371
268f		372
268h		373
268j		374
344a		375
344e		376
344g		377
344i		378
345a		379

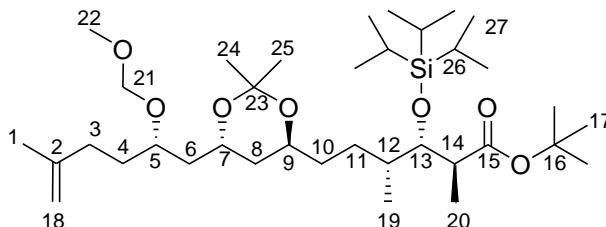
345e		380
345g		381
345i		382
268a		383
268e		384
268g		385
268i		386

II.1. Analyses des produits synthétisés

(2*S*,3*S*,4*R*,4'*S*,6'*R*,2''*S*)-6-{6''-[2''-Méthoxyméthoxy-5''-méthyl-hex-5''-ényl]-2',2'-diméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl}-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhexanoate de *tert*-butyle (106)

Formule brute : C₃₆H₇₀O₇Si

Masse moléculaire : 643.02 g.mol⁻¹

**Mode opératoire :**

A du iodure de cuivre (23 mg, 0.12 mmol, 0.5 équiv) sont ajoutés une solution de **95** (175 mg, 0.24 mmol, 1 équiv) dans 0.5 mL de THF puis le bromure d'isopropénylmagnésium (2.18 mL, 0.96 mmol, 0.44 M dans THF, 4 équiv) à 0 °C. Le mélange est agité pendant 2 h à température ambiante. Une solution aqueuse saturée en NH₄Cl est ajoutée à 0 °C puis le mélange est filtré sur célite et la phase aqueuse est extraite à l'AcOEt. Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 93/7) pour obtenir **106** (120 mg, 78%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.43 (Cy/AcOEt, 9:1, KMnO₄).

[α]_D²⁰ : 43.0 (c 0.59, CHCl₃).

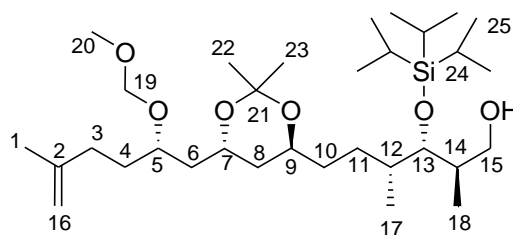
RMN ¹H (C₆D₆, 300 MHz) : δ = 4.87-4.80 (m, 2H, H₁₈), 4.60 (d, 1H, J = 6.9 Hz, H₂₁), 4.56 (d, 1H, J = 6.9 Hz, H_{21'}), 4.40-4.32 (m, 1H, H₇), 4.14-4.01 (m, 1H, H₁₃), 3.90-3.72 (m, 2H, H₅, H₉), 3.22 (s, 3H, H₂₂), 2.84-2.71 (m, 1H, H₁₄), 2.18 (t, 2H, J = 7.8 Hz, H₃), 2.03 (ddd, 1H, J = 13.9, 8.3, 5.5 Hz, H₁₂), 1.87-1.73 (m, 2H, H₄), 1.69 (s, 3H, H₁), 1.66-1.47 (m, 8H, H₆, H₈, H₁₀, H₁₁), 1.40 (s, 15H, H₁₇, H₂₄, H₂₅), 1.24 (d, 3H, J = 7.2 Hz, H₂₀), 1.19 (s, 3H, H₂₆), 1.19 (s, 18H, H₂₇), 1.06 (d, 3H, J = 6.7 Hz, H₁₉).

RMN ¹³C (C₆D₆, 75 MHz) : δ = 173.6 (C₁₅), 145.9 (C₂), 110.4 (C₁₈), 100.3 (C₂₃), 95.9 (C₂₁), 79.8 (C₁₆), 77.1 (C₁₃), 74.7 (C₅), 67.1 (C₉), 63.8 (C₇), 55.3 (C₂₂), 47.6 (C₁₄), 41.2 (C₈), 39.6 (C₆), 37.3 (C₁₂), 34.9 (C₃), 33.8 (C₄), 32.8 (C₁₀), 30.8 (C₁₁), 28.1 (C₁₇), 25.1 (C₂₄), 24.9 (C₂₅), 22.7 (C₁), 18.7 (C₂₇), 15.7 (C₁₉), 13.6 (C₂₆), 11.9 (C₂₀).

(2*S*,3*S*,4*R*,4'*S*,6'*R*,2''*S*)-6-{6'-[2''-Méthoxyméthoxy-5''-méthyl-hex-5''-ényl]-2',2'-diméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl}-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhexan-1-ol (107)

Formule brute : C₃₂H₆₄O₆Si

Masse moléculaire : 572.93 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de **106** (108 mg, 0.17 mmol, 1 équiv) dans le CH₂Cl₂ (1.5 mL) est ajoutée une solution de Dibal-H (1 M dans toluène, 419 µL, 0.42 mmol, 2.5 équiv) à -78 °C. Le mélange est agité pendant 2 h à -78 °C. Une solution aqueuse saturée de sel de Rochelle est ajoutée à -78 °C puis le mélange est agité 30 min à température ambiante. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt puis la phase organique est séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut est ensuite purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 85/15) pour obtenir **107** (75 mg, 78%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.59 (Cy/AcOEt, 7:3, KMnO₄).

[α]_D²⁰ : 33.4 (*c* 0.66, CHCl₃).

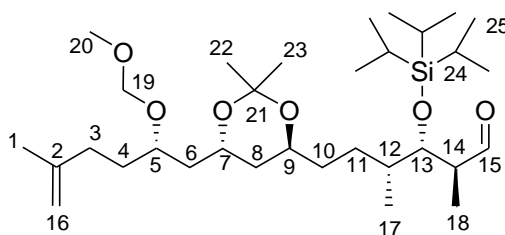
RMN ¹H (C₆D₆, 300 MHz) : δ = 4.84 (d 1, 2H, *J* = 8.1 Hz, H₁₆), 4.60 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, H₁₉), 4.56 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, H_{19'}), 4.14-4.01 (m, 1H, H₇), 3.87 (dd, 1H, *J* = 2.7, 5.2 Hz, H₁₃), 3.84-3.70 (m, 2H, H₅, H₉), 3.57 (dd, 1H, *J* = 10.5, 6.3 Hz, H₁₅), 3.48 (dd, 1H, *J* = 10.5, 5.6 Hz, H_{15'}), 3.23 (s, 3H, H₂₀), 2.17 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, H₃), 2.03 (ddd, 1H, *J* = 13.9, 8.2, 5.6 Hz, H₁₂), 1.94-1.82 (m, 2H, H₁₄, H_{alcoo}l), 1.84-1.71 (m, 2H, H₄), 1.69 (s, 3H, H₁), 1.68-1.46 (m, 8H, H₆, H₈, H₁₀, H₁₁), 1.41 (s, 3H, H₂₂), 1.40 (s, 3H, H₂₃), 1.17 (s, 3H, H₂₄), 1.16 (s, 18H, H₂₅), 0.97 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H₁₈), 0.94 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, H₁₇).

RMN ¹³C (C₆D₆, 75 MHz) : δ = 145.8 (C₂), 110.4 (C₁₆), 100.3 (C₂₁), 95.9 (C₁₉), 79.2 (C₁₃), 74.7 (C₅), 67.2 (C₉), 65.9 (C₁₅), 63.9 (C₇), 55.3 (C₂₀), 41.2 (C₈), 40.1 (C₁₄), 39.6 (C₆), 37.8 (C₁₂), 35.0 (C₃), 33.8 (C₄), 32.8 (C₁₀), 30.0 (C₁₁), 25.0 (C₂₂), 24.9 (C₂₃), 22.7 (C₁), 18.7 (C₂₅), 15.5 (C₁₇), 15.2 (C₁₈), 13.7 (C₂₄).

(2*S*,3*S*,4*R*,4'*S*,6'*R*,2''*S*)-6-{6'-[2''-Méthoxyméthoxy-5''-méthyl-hex-5''-ényl]-2',2'-diméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl}-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhexanal (108**)**

Formule brute : C₃₂H₆₂O₆Si

Masse moléculaire : 570.92 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une suspension de périodine de Dess-Martin (84 mg, 0.20 mmol, 1.5 équiv) et d'hydrogencarbonate de sodium (78 mg, 0.93 mmol, 7 équiv) dans 3 mL de CH₂Cl₂ est ajoutée goutte-à-goutte une solution de **107** (76 mg, 0.13 mmol, 1 équiv) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ à 0 °C. Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 h. Une solution aqueuse saturée en bisulfite de sodium est ensuite additionnée à 0 °C puis la phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/*i*Pr₂O : 8/2) pour obtenir **108** (67 mg, 88%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.76 (Cy/AcOEt, 7:3, KMnO₄).

[α]_D²⁰ : 53.7 (*c* 0.63, CHCl₃).

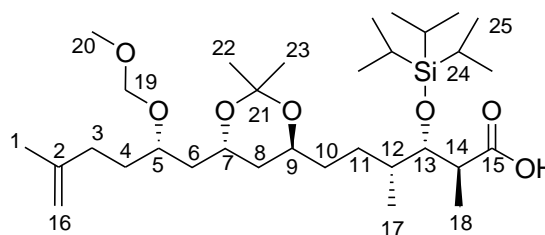
RMN ¹H (C₆D₆, 300 MHz) : δ = 9.79 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H₁₅), 4.85 (d 1, 2H, *J* = 8.9 Hz, H₁₆), 4.61 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz, H₁₉), 4.57 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz, H_{19'}), 4.15-4.03 (m, 1H, H₇), 3.97 (t *app*, 1H, *J* = 4.1 Hz, H₁₃), 3.88-3.68 (m, 2H, H₅, H₉), 3.23 (s, 3H, H₂₀), 2.47-2.34 (m, 1H, H₁₄), 2.19 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, H₃), 2.04 (ddd, 1H, *J* = 13.9, 8.3, 5.5 H₁₂), 1.90-1.72 (m, 2H, H₄), 1.70 (s, 3H, H₁), 1.68-1.44 (m, 8H, H₆, H₈, H₁₀, H₁₁), 1.41 (s, 3H, H₂₂), 1.40 (s, 3H, H₂₃), 1.11 (s, 3H, H₂₄), 1.10 (s, 18H, H₂₅), 0.99 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, H₁₈), 0.87 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H₁₇).

RMN ¹³C (C₆D₆, 75 MHz) : δ = 202.8 (C₁₅), 145.8 (C₂), 110.4 (C₁₆), 100.3 (C₂₁), 95.9 (C₁₉), 78.8 (C₁₃), 74.7 (C₅), 67.1 (C₉), 63.8 (C₇), 55.3 (C₂₀), 50.5 (C₁₄), 41.2 (C₈), 39.6 (C₆), 39.1 (C₁₂), 34.8 (C₃), 33.8 (C₄), 32.8 (C₁₀), 28.9 (C₁₁), 25.0 (C₂₂), 24.9 (C₂₃), 22.7 (C₁), 18.5 (C₂₅), 15.5 (C₁₇), 13.4 (C₂₄), 12.1 (C₁₈).

(2*S*,3*S*,4*R*,4'*S*,6'*R*,2''*S*)-Acide-6-{6'-[2''-méthoxyméthoxy-5''-méthyl-hex-5''-ényl]-2',2'-diméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl}-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhexanoïque (109)

Formule brute : C₃₂H₆₂O₇Si

Masse moléculaire : 586.92 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de **108** (60 mg, 0.11 mmol, 1 équiv) dans 1.25 mL d'un mélange *t*BuOH/H₂O (4:1) sont ajoutés du dihydrogénophosphate de sodium (15 mg, 0.11 mmol, 1 équiv), du 2-méthyl-2-butène (49 µL, 0.46 mmol, 4.4 équiv) et du chlorite de sodium (40 mg, 0.37 mmol, 3.5 équiv) à 0 °C. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 h. De l'eau est ensuite additionnée puis la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 85/15) pour obtenir **109** (52 mg, 85%) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0.33 (Cy/AcOEt, 8:2, KMnO₄).

[α]²⁰_D : 42.1 (*c* 1.04, CHCl₃).

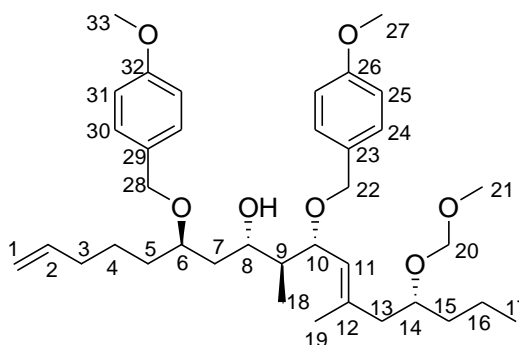
RMN ¹H (C₆D₆, 300 MHz) : δ = 4.84 (d 1, 2H, *J* = 6.7 Hz, H₁₆), 4.61 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, H₁₉), 4.56 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, H_{19'}), 4.30 (t *app*, 1H, *J* = 4.6 Hz, H₁₃), 4.16-4.01 (m, 1H, H₇), 3.88-3.72 (m, 2H, H₅, H₉), 3.23 (s, 3H, H₂₀), 2.91-2.78 (m, 1H, H₁₄), 2.17 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, H₃), 2.09-1.96 (m, 1H, H₁₂), 1.85-1.72 (m, 2H, H₄), 1.69 (s, 3H, H₁), 1.65-1.47 (m, 6H, H₆, H₈, H₁₀), 1.43 (s, 6H, H₂₂, H₂₃), 1.38-1.26 (m, 2H, H₁₁), 1.21 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz, H₁₈), 1.18 (s, 3H, H₂₄), 1.17 (s, 18H, H₂₅), 0.99 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H₁₇).

RMN ¹³C (C₆D₆, 75 MHz) : δ = 179.7 (C₁₅), 145.8 (C₂), 110.4 (C₁₆), 100.3 (C₂₁), 95.8 (C₁₉), 77.7 (C₁₃), 75.0 (C₅), 67.1 (C₉), 63.9 (C₇), 55.3 (C₂₀), 45.7 (C₁₄), 41.3 (C₈), 39.3 (C₆), 37.4 (C₁₂), 34.2 (C₃), 33.8 (C₄), 33.1 (C₁₀), 30.5 (C₁₁), 25.1 (C₂₂), 24.9 (C₂₃), 22.7 (C₁), 18.6 (C₂₅), 15.5 (C₁₇), 13.5 (C₂₄), 12.6 (C₁₈).

(6*R*,8*S*,9*R*,10*R*,14*R*)-6,10-(Di-*para*-méthoxybenzyloxy)-14-méthoxyméthoxy-9,12-diméthylheptadeca-1,11*E*-dièn-8-ol (124)

Formule brute : C₃₇H₅₆O₇

Masse moléculaire : 612.84 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de **123** (119 mg, 0.16 mmol, 1 équiv) dans du THF (5 mL) est ajouté goutte-à-goutte le complexe HF.pyridine (70%, 993 µL, 38.1 mmol, 233 équiv) à 0 °C. Le mélange est agité pendant 2 h 30 à température ambiante puis 993 µL du complexe HF.pyridine sont à nouveau ajoutés à 0 °C. Après 2 h à température ambiante, une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ est ajoutée à 0 °C. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt, les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1 M) et avec une solution aqueuse saturée en NaCl puis séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 8/2) pour obtenir **124** (90 mg, 90%) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0.19 (Cy/AcOEt, 8:2, KMnO₄, UV).

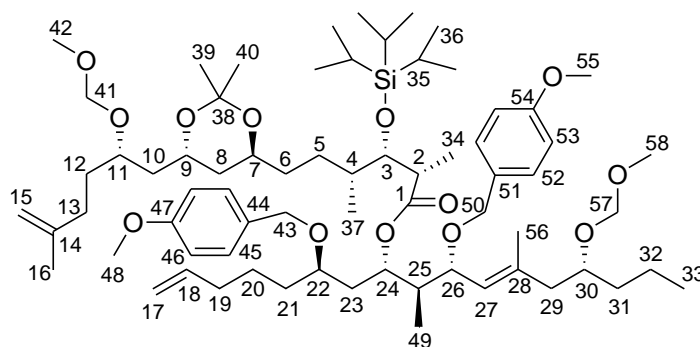
[α]_D²⁰ : - 0.31 (c 0.38, CHCl₃).

IR (film) : 3416, 1612, 1513, 1250 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.20 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H₂₄), 7.19 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H₃₀), 6.74 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H₂₅), 6.72 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H₃₁), 5.79 (ddt, 1H, *J* = 16.8, 10.2, 6.6 Hz, H₂), 5.16 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, H₁₁), 5.03-4.91 (m, 2H, H₁), 4.69 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, H₂₀), 4.63 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, H_{20'}), 4.51 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz, H₂₂), 4.50 (s, 2H, H₂₈), 4.23 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz, H₂₂), 4.09 (dd, 1H, 9.2, 8.2 Hz, H₁₀), 4.03-3.97 (m, 1H, H₆), 3.70-3.90 (m, 2H, H₈, H₁₄), 3.79 (s, 3H, H₂₇), 3.77 (s, 3H, H₃₃), 3.38 (s, 3H, H₂₁), 2.38 (dd, 1H, *J* = 13.6, 5.7 Hz, H₁₃), 2.23 (dd, 1H, *J* = 13.6, 7.0 Hz, H_{13'}), 2.04 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz, H₃), 1.68 (s, 3H, H₁₉), 1.30-1.80 (m, 11H, H₄, H₅, H₇, H₉, H₁₅ et H₁₆), 0.90 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, H₁₇), 0.74 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, H₁₈).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 159.1 (C₂₆, C₃₂), 138.8 (C₂), 137.8 (C₁₂), 131.2 (C₂₃), 130.6 (C₂₉), 129.4 (C₂₄), 129.2 (C₃₀), 127.3 (C₁₁), 114.5 (C₁), 113.8 (C₂₅, C₃₁), 95.5 (C₂₀), 79.1 (C₆), 76.0, (C₁₀), 75.6 (C₁₄), 71.4 (C₂₂), 71.2 (C₈), 69.4 (C₂₈), 55.5 (C₂₁), 55.3 (C₂₇, C₃₃), 45.1 (C₁₃), 44.0 (C₉), 38.5, 36.6, 34.0 et 33.9 (C₃, C₅, C₇ et C₁₅), 24.7 (C₄), 18.4 (C₁₆), 17.5 (C₁₉), 14.2 (C₁₇), 12.2 (C₁₈).

Composé 125

Formule brute : C₆₉H₁₁₆O₁₃SiMasse moléculaire : 1181.74 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

A une solution d'acide carboxylique **109** (25 mg, 0.043 mmol, 1 équivalent) dans 0.75 mL de toluène sont ajoutés de la triéthylamine (12 µL, 0.089 mmol, 2.09 équivalent) et du chlorure de trichlorobenzoyl (7 µL, 0.046 mmol, 1.07 équivalent). Le mélange est agité pendant 2 h à température ambiante puis une solution d'alcool **124** (26 mg, 0.043 mmol, 1 équivalent) et de DMAP (13 mg, 0.11 mmol, 2.49 équivalent) dans 1 mL de toluène est ajoutée goutte-à-goutte. Le mélange est agité pendant 4 h à température ambiante puis est transféré dans une solution aqueuse tampon phosphate pH = 7 à 0 °C. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt, les phases organiques sont réunies et séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 85/15) pour obtenir **125** (26 mg, 52%) sous forme d'une huile incolore.

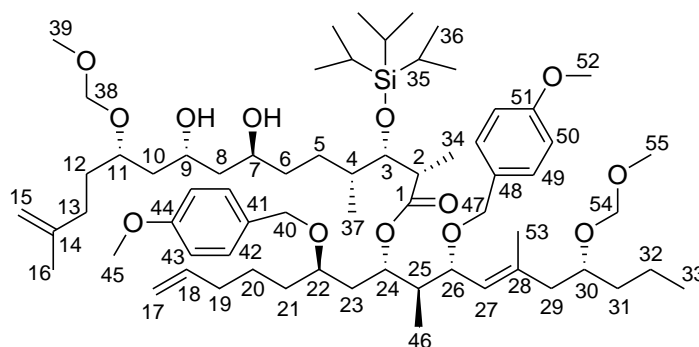
Analyses :**R_f** : 0.61 (Cy/AcOEt, 7:3, KMnO₄, UV).**[α]_D²⁰** : - 1.7 (c 1.04, CHCl₃).

RMN ¹H (C₆D₆, 400 MHz) : δ = 7.45 (d, 2H, J = 8.6 Hz, H₄₅), 7.40 (d, 2H, J = 8.6 Hz, H₅₂), 6.89 (d, 2H, J = 8.6 Hz, H₄₆), 6.80 (d, 2H, J = 8.6 Hz, H₅₃), 6.29-6.21 (m, 1H, H₂₄), 5.81 (ddt, 1H, J = 16.9, 10.1, 6.7 Hz, H₁₈), 5.33 (d l, 1H, J = 9.0 Hz, H₂₇), 5.08 (ddd, 1H, J = 17.1, 3.4, 1.5 Hz, H₁₇), 5.05-4.99 (m, 1H, H_{17'}), 4.87 (s l, 1H, H₁₅), 4.83 (s l, 1H, H_{15'}), 4.70-4.53 (m, 7H, H₄₁, H₄₃, H₅₀, H₅₇), 4.51-4.47 (m, 1H, H₃), 4.31 (d, 1H, J = 11.6 Hz, H_{50'}), 4.14-4.05 (m, 1H, H₇), 4.03 (t, 1H, J = 9.0 Hz, H₂₆), 3.86-3.71 (m, 3H, H₉, H₁₁, H₂₂), 3.65-3.55 (m, 1H, H₃₀), 3.34 (s, 3H, H₄₈), 3.33 (s, 3H, H₅₅), 3.24 (s, 3H, H₄₂), 3.23 (s, 3H, H₅₈), 3.00-2.91 (m, 1H, H₂), 2.50-2.35 (m, 2H, H₂₅, H₂₉), 2.27-2.15 (m, 3H, H₁₃, H_{29'}), 2.09-1.95 (m, 3H, H₄, H₁₉), 1.85-1.73 (m, 6H, H₈, H₁₀, H₂₃), 1.70 (s, 3H, H₁₆), 1.64-1.48 (m, 12H, H₅, H₆, H₁₂, H₂₀, H₂₁, H₃₁), 1.62 (s, 3H, H₅₆), 1.46-1.38 (m, 2H, H₃₂), 1.43 (s, 3H, H₃₉), 1.42 (s, 3H, H₄₀), 1.38 (d, 3H, J = 7.2 Hz, H₃₄), 1.22 (s l, 21H, H₃₅, H₃₆), 1.12 (d, 3H, J = 6.6 Hz, H₃₇), 1.07 (d, 3H, J = 7.1 Hz, H₄₉), 0.96 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H₃₃).

RMN ^{13}C (C_6D_6 , 100 MHz) : $\delta = 173.6$ (C_1), 159.7(C_{47}), 159.6 (C_{54}), 146.9 (C_{14}), 138.9 (C_{18}), 138.1 (C_{28}), 131.6 (C_{44}), 131.4 (C_{51}), 129.9 (C_{45}), 129.7 (C_{52}), 128.4 (C_{27}), 115.0 (C_{17}), 114.1 (C_{46}), 114.0 (C_{53}), 110.4 (C_{15}), 100.3 (C_{38}), 95.9 (C_{41}), 95.8 (C_{57}), 77.1 (C_3), 76.2 (C_{26}), 75.9 (C_{11}), 75.8 (C_{30}), 74.7 (C_{22}), 72.1 (C_{24}), 71.7 (C_{43}), 69.4 (C_{50}), 67.2 (C_9), 63.8 (C_7), 55.3 (C_{42} , C_{58}), 54.8 (C_{48} , C_{55}), 47.2 (C_2), 45.5 (C_{29}), 42.0 (C_{25}), 41.2 (C_{21}), 39.7 (C_{12}), 37.3 (C_4), 37.1 (C_{21}), 34.8 (C_{19}), 34.6 (C_{31}), 34.4 (C_{13} , C_5), 34.3 (C_8), 33.8 (C_{10}), 32.8 (C_{23}), 31.1 (C_6), 25.1 (C_{39}), 25.0 (C_{40}), 24.9 (C_{32}), 22.7 (C_{16}), 19.0 (C_{20}), 18.7 (C_{36}), 17.6 (C_{56}), 15.7 (C_{37}), 14.5 (C_{33}), 13.6 (C_{35}), 12.1 (C_{34}), 11.0 (C_{49}).

MS (ESI) : $m/z = 1205.2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Composé 126

Formule brute : $C_{66}H_{112}O_{13}Si$ Masse moléculaire : $1141.67 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ **Mode opératoire :**

A une solution de **125** (26 mg, 0.022 mmol, 1 équivalent) dans l'isopropanol (0.5 mL) est ajoutée une solution d'acide chlorhydrique dans l'isopropanol (1 M, 5 μL , 0.005 mmol, 0.23 équivalent). Le mélange est agité pendant 4 h à température ambiante puis de l'eau distillée est ajoutée à 0 °C. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt, les phases organiques sont réunies et séchées sur MgSO_4 . Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO_2 ; cyclohexane/AcOEt : 7/3) pour obtenir **126** (20 mg, 80%) sous forme d'une huile incolore.

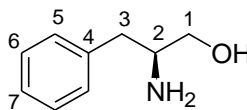
Analyses : R_f : 0.30 (Cy/AcOEt, 7:3, KMnO_4 , UV). $[\alpha]_D^{20}$: 5.6 (c 0.85, CHCl_3).

RMN ^1H (C_6D_6 , 300 MHz) : δ = 7.45 (d, 2H, J = 8.6 Hz, H_{42}), 7.40 (d, 2H, J = 8.6 Hz, H_{49}), 6.82 (d, 2H, J = 8.6 Hz, H_{43}), 6.80 (d, 2H, J = 8.6 Hz, H_{50}), 6.31-6.20 (m, 1H, H_{24}), 5.82 (ddt, 1H, J = 16.9, 10.1, 6.7 Hz, H_{18}), 5.36 (d, 1H, J = 9.0 Hz, H_{27}), 5.14-4.97 (m, 2H, H_{17}), 4.85-4.76 (m, 2H, H_{15}), 4.71-4.47 (m, 7H, H_{38} , H_{40} , H_{47} , H_{54} , H_3), 4.43 (d, 1H, J = 6.8 Hz, $\text{H}_{40'}$), 4.31 (d, 1H, J = 11.5 Hz, $\text{H}_{47'}$), 4.20-4.09 (m, 1H, H_7), 4.07-3.93 (m, 2H, H_{22} , H_{26}), 3.84-3.68 (m, 2H, H_9 , H_{11}), 3.67-3.57 (m, 1H, H_{30}), 3.52 (s, 1H, H_{alcool}), 3.34 (s, 3H, H_{45}), 3.33 (s, 3H, H_{52}), 3.24 (s, 3H, H_{39}), 3.17 (s, 3H, H_{55}), 3.10-2.92 (m, 2H, H_2 , H_{alcool}), 2.55-2.44 (m, 1H, H_{25}), 2.40 (dd, 1H, J = 13.5, 5.9 Hz, H_{29}), 2.22 (dd, 1H, J = 13.6, 6.7 Hz, $\text{H}_{29'}$), 2.12-1.96 (m, 5H, H_4 , H_{13} , H_{19}), 1.94-1.78 (m, 6H, H_8 , H_{10} , H_{23}), 1.78-1.30 (m, 14H, H_5 , H_6 , H_{12} , H_{20} , H_{21} , H_{31} , H_{32}), 1.66 (s, 3H, H_{16}), 1.63 (s, 3H, H_{53}), 1.43 (d, 3H, J = 7.1 Hz, H_{34}), 1.21 (s, 21H, H_{35} , H_{36}), 1.15 (d, 3H, J = 6.5 Hz, H_{37}), 1.08 (d, 3H, J = 7.0 Hz, H_{46}), 0.97 (t, 3H, J = 7.0 Hz, H_{33}).

RMN ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) : δ = 173.6 (C_1), 159.7 (C_{44}), 159.6 (C_{51}), 145.6 (C_{14}), 139.0 (C_{18}), 138.2 (C_{28}), 131.6 (C_{41}), 131.3 (C_{48}), 130.0 (C_{42}), 129.8 (C_{49}), 128.4 (C_{27}), 115.0 (C_{17}), 114.1 (C_{43} , C_{50}), 110.3 (C_{15}), 95.8 (C_{38}), 95.5 (C_{54}), 77.6 (C_3), 77.5 (C_{26}), 76.3 (C_{11}), 76.1 (C_{30}), 75.6

(C₂₂), 72.0 (C₂₄), 71.3 (C₄₀), 69.5 (C₄₇), 69.3 (C₉), 68.9 (C₇), 55.6 (C₃₉), 55.3 (C₅₅), 54.8 (C₄₅, C₅₂), 47.2 (C₂), 45.4 (C₂₉), 43.8 (C₂₅), 42.0 (C₂₁), 41.9 (C₁₂), 37.5 (C₄), 37.2 (C₂₁), 36.5 (C₁₉), 34.4 (C₃₁), 34.2 (C₁₃), 33.2 (C₅), 32.8 (C₈), 31.2 (C₁₀), 30.5 (C₂₃), 27.3 (C₆), 24.9 (C₃₂), 22.7 (C₁₆), 19.0 (C₂₀), 18.7 (C₃₆), 17.7 (C₅₃), 16.2 (C₃₇), 14.5 (C₃₃), 13.5 (C₃₅), 11.5 (C₃₄), 11.0 (C₄₉).

MS (ESI) : $m/z = 1164.3$ [M+Na]⁺.

2-Amino-3-phényl-propan-1-ol²⁷⁰ (134)**Formule brute :** C₉H₁₃NO**Masse moléculaire :** 151.21 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

A une solution de *L*-phénylalanine (20.0 g, 121 mmol, 1 équiv) et de NaBH₄ (11.4 g, 303 mmol, 2.5 équiv) dans du THF (120 mL) est ajoutée goutte-à-goutte une solution d'acide sulfurique concentré (8 mL, 151 mmol, 1.25 équiv) dans de l'ether (16 mL) à une température inférieure à 15 °C. Le mélange est ensuite agité pendant 16 h à température ambiante. Du méthanol est ajouté à 0 °C puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Une solution aqueuse de soude (5 M, 120 mL) est ajoutée puis le mélange est porté à reflux pendant 3 h et la phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par recristallisation (AcOEt) pour obtenir **134** (9.03 g, 53%) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :**F :** 91 °C.**[α]_D²⁰ :** -19.1 (*c* 0.96, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.35-7.17 (m, 5H, H₅, H₆, H₇), 3.64 (dd, 1H, *J* = 10.5, 4.0 Hz, H₁), 3.38 (dd, 1H, *J* = 10.5, 7.2 Hz, H₁'), 3.17-3.07 (m, 1H, H₂), 2.80 (dd, 1H, *J* = 13.4, 5.3 Hz, H₃), 2.53 (dd, 1H, *J* = 13.5, 8.6 Hz, H₃'), 1.59 (s 1, 2H, H_{amine}).

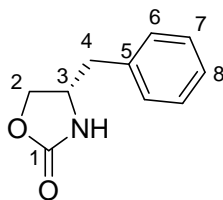
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 139.0 (C₄), 129.3 (C₆), 128.6 (C₅), 126.4 (C₇), 66.1 (C₁), 54.3 (C₂), 40.7 (C₃).

²⁷⁰ CAS = 3182-95-4

4-Benzyl-oxazolidin-2-one¹²¹ (135)

Formule brute : C₁₀H₁₁NO₂

Masse moléculaire : 177.20 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

Dans un ballon surmonté d'un montage de distillation sont introduits **134** (8.97 g, 59.32 mmol, 1 équiv), du carbonate de diéthyle (14.4 mL, 118.6 mmol, 2 équiv) et du carbonate de potassium (820 mg, 5.93 mmol, 0.1 équiv). Le mélange est agité à 135 °C tout en distillant l'éthanol formé lors de la réaction. Lorsque l'éthanol ne distille plus, du CH₂Cl₂ et de l'eau sont ajoutés à température ambiante. La phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂ puis les phases organiques sont réunies et séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le brut est purifié par recristallisation (AcOEt/hexane, 2:1) pour obtenir **135** (7.26 g, 69%) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :

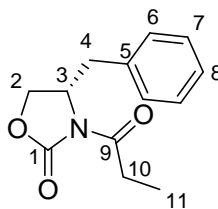
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.42-7.25 (m, 3H, H₆, H₈), 7.22-7.14 (m, 2H, H₇), 6.31 (s 1, 1H, H_{carbamate}), 4.53-4.40 (m, 1H, H₂), 4.25-4.09 (m, 2H, H_{2'}, H₃), 3.04-2.85 (m, 2H, H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 159.8 (C₁), 136.0 (C₅), 129.1 (C₇), 129.0 (C₆), 127.3 (C₈), 69.6 (C₂), 53.8 (C₃), 41.4 (C₄).

4-Benzyl-3-propionyl-oxazolidin-2-one¹²² (132)
--

Formule brute : C₁₃H₁₅NO₃

Masse moléculaire : 233.26 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de **135** (6.73 g, 40.50 mmol, 1 équiv) dans du THF (110 mL) est ajoutée goutte-à-goutte une solution de *n*-butyllithium (2.3 M dans hexane, 21.1 mL, 48.59 mmol, 1.2 équiv) puis du chlorure de propanoyle (4.60 mL, 52.64 mmol, 1.3 équiv) à -78 °C. Le mélange est agité pendant 30 min à -78 °C puis 1 h 30 à température ambiante. Une solution aqueuse saturée en NH₄Cl est ajoutée, le THF est évaporé sous pression réduite puis la phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse de soude (1 M), puis une solution aqueuse saturée en NaCl et séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est placé une nuit au congélateur. Après trituration dans l'hexane froid, **132** (6.52 g, 69%) est obtenu sous forme d'un solide blanc.

Analyses :

F : 41 °C.

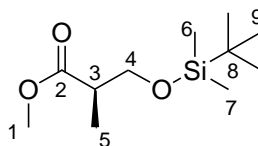
R_f : 0.62 (Cy/AcOEt, 6:4, KMnO₄, UV).

[α]_D²⁰ : 56.5 (*c* 0.91, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.38-7.18 (m, 5H, H₆, H₇, H₈), 4.72-4.63 (m, 1H, H₃), 4.22 (dd, 1H, *J* = 9.1, 0.7 Hz, H₂), 4.17 (dd, 1H, *J* = 9.1, 3.5 Hz, H_{2'}), 3.31 (dd, 1H, *J* = 13.3, 3.2 Hz, H₄), 2.85-3.07 (m, 2H, H₁₀), 2.77 (dd, 1H, *J* = 13.3, 9.6 Hz, H_{4'}), 1.21 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H₁₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 174.1 (C₉), 153.6 (C₁), 135.4 (C₅), 129.5 (C₇), 129.1 (C₆), 127.4 (C₈), 66.3 (C₂), 55.3 (C₃), 38.0 (C₄), 29.3 (C₁₀), 8.4 (C₁₁).

3-(<i>tert</i>-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-2-méthyl-propanoate de méthyle²⁷¹ (136)

Formule brute : C₁₁H₂₄O₃SiMasse moléculaire : 232.39 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

A une solution d'ester de Roche de configuration (*R*) (500 mg, 4.23 mmol, 1 équiv) dans du DMF (5 mL) sont ajoutés de l'imidazole (518 mg, 7.61 mmol, 1.8 équiv) et du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (892 mg, 5.92 mmol, 1.4 équiv). Le mélange est agité pendant 16 h à température ambiante puis une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt, les phases organiques sont réunies, lavées avec de l'eau et séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 95/5) pour obtenir **136** (953 mg, 97%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :**R_f** : 0.60 (Cy/AcOEt, 95:5, KMnO₄).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 3.77 (dd, 1H, *J* = 9.7, 6.9 Hz, H₄), 3.67 (s, 3H, H₁), 3.64 (dd, 1H, *J* = 9.7, 6.1 Hz, H₄'), 2.72-2.58 (m, 1H, H₃), 1.14 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, H₅), 0.87 (s, 9H, H₉), 0.04 (s, 3H, H₆), 0.03 (s, 3H, H₇).

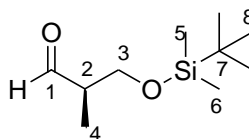
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 175.5 (C₂), 65.4 (C₄), 51.7 (C₁), 42.7 (C₃), 25.9 (C₉), 18.4 (C₈), 13.6 (C₅), -5.4 (C₆, C₇).

²⁷¹ Burke, S. D.; Cobb, J. E.; Takeuchi, T. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2138-2151.

3-(<i>tert</i>-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-2-méthyl-propanal²⁷¹ (133)
--

Formule brute : C₁₀H₂₂O₂Si

Masse moléculaire : 202.37 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de **136** (1.77 g, 7.6 mmol, 1 équiv) dans du CH₂Cl₂ (76 mL) est ajoutée goutte-à-goutte une solution de Dibal-H (1 M dans toluène, 8.6 mL, 8.6 mmol, 1.13 équiv) à -78 °C. Le mélange est agité pendant 1 h à -78 °C. Une solution aqueuse saturée de sel de Rochelle est ajoutée puis le mélange est laissé remonter à température ambiante. La phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂, les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl et séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 98/2 puis 9/1) pour obtenir **133** (1.37 g, 89%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.41 (Cy/AcOEt, 95:5, KMnO₄).

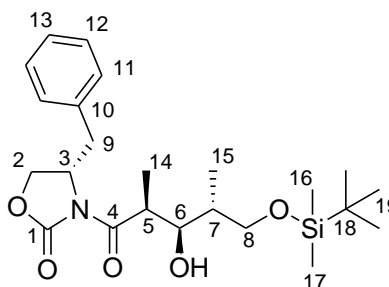
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 9.74 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz, H₁), 3.86 (dd, 1H, *J* = 11.1, 6.2 Hz, H₃), 3.80 (dd, 1H, *J* = 11.1, 7.3 Hz, H_{3'}), 2.60-2.46 (m, 1H, H₂), 1.09 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, H₄), 0.87 (s, 9H, H₈), 0.05 (s, 6H, H₅, H₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 204.9 (C₁), 63.6 (C₃), 48.9 (C₂), 25.9 (C₈), 18.4 (C₇), 10.4 (C₄), -5.4 (C₅, C₆).

(2*S*,3*R*,4*R*)-4-Benzyl-3-[5-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-3-hydroxy-2,4-diméthyl-pentanoyl]-oxazolidin-2-one⁸⁹ (131**)**

Formule brute : C₂₃H₃₇NO₅Si

Masse moléculaire : 435.63 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution d'oxazolidinone **132** (143 mg, 0.64 mmol, 1.3 équiv) et de *n*Bu₂BOTf (1 M dans CH₂Cl₂, 690 μL, 0.69 mmol, 1.4 équiv) dans du CH₂Cl₂ (2.5 mL) est ajoutée de la diisopropyléthylamine (140 μL, 0.79 mmol, 1.6 équiv) à 0 °C. Le mélange est agité pendant 30 min à 0 °C puis une solution de **133** (100 mg, 0.44 mmol, 1 équiv) dans 1.2 mL de CH₂Cl₂ est ajouté à -78 °C. Le mélange est agité pendant 10 min à -78 °C et 1 h à 0 °C. A 0 °C, une solution aqueuse de tampon phosphate pH = 7 (830 μL) est additionnée puis 1.2 mL de MeOH. Ensuite, de l'eau oxygénée (30%, 830 μL) et du MeOH (1.6 mL) sont additionnés et le mélange est agité pendant 1 h à 0 °C. La phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂, les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl et séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié deux fois par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/CH₂Cl₂ : 2/8 + acétone 1% puis cyclohexane/CH₂Cl₂ : 1/1 + acétone 1%) pour obtenir **131** (148 mg, 69%) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :

R_f : 0.71 (Cy/AcOEt, 6:4, KMnO₄, UV).

[α]_D²⁰ : 22.0 (*c* 1.02, CHCl₃).

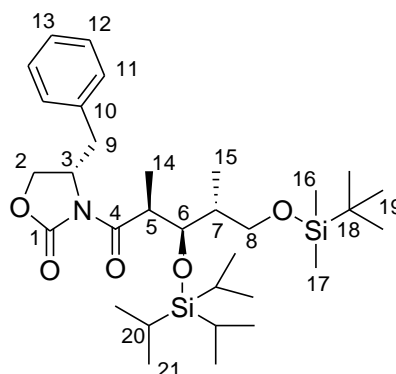
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.37-7.17 (m, 5H, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 4.75-4.65 (m, 1H, H₃), 4.26-4.14 (m, 2H, H₂), 4.13-4.09 (m, 1H, H₆), 3.98-3.85 (m, 2H, H₅, H_{alcohol}), 3.77 (dd, 1H, *J* = 10.0, 4.3 Hz, H₈), 3.64 (dd, 1H, *J* = 10.0, 7.5 Hz, H_{8'}), 3.34 (dd, 1H, *J* = 13.2, 3.1 Hz, H₉), 2.76 (dd, 1H, *J* = 13.2, 9.8 Hz, H_{9'}), 1.88-1.75 (m, 1H, H₇), 1.26 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H₁₄), 0.90 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H₁₅), 0.89 (s, 9H, H₁₉), 0.08 (s, 3H, H₁₆), 0.07 (s, 3H, H₁₇).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 176.2 (C₄), 153.3 (C₁), 135.5 (C₁₀), 129.5 (C₁₂), 129.0 (C₁₁), 127.4 (C₁₃), 76.0 (C₆), 68.3 (C₂), 66.2 (C₈), 55.8 (C₃), 40.9 (C₅), 37.8 (C₉), 37.5 (C₇), 25.9 (C₁₉), 18.3 (C₁₈), 13.1 (C₁₄), 9.4 (C₁₅), -5.5 (C₁₆, C₁₇).

(2*S*,3*R*,4*R*)-4-Benzyl-3-[5-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-3-triisopropylsilanyloxy-2,4-diméthyl-pentanoyl]-oxazolidin-2-one (137)

Formule brute : C₃₂H₅₇NO₅Si₂

Masse moléculaire : 591.97 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de **131** (250 mg, 0.58 mmol, 1 équiv) dans CH₂Cl₂ (1.25 mL) sont ajoutés de la 2,6-lutidine (270 µL, 2.30 mmol, 4 équiv) et du TIPSOTf (315 µL, 1.16 mmol, 2 équiv) à -30 °C. Le mélange est agité pendant 3 h à 0 °C puis 20 h à température ambiante. Une solution aqueuse saturée en NH₄Cl est ajoutée puis la phase aqueuse extraite avec du CH₂Cl₂. Les phases organiques sont réunies et séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/*i*Pr₂O : 9/1) pour obtenir **137** (243 mg, 71%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.73 (Cy/AcOEt, 7:3, KMnO₄, UV).

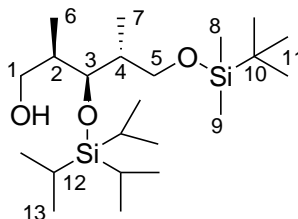
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.42-7.17 (m, 5H, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 4.70-4.58 (m, 1H, H₃), 4.45 (t *app*, 1H, *J* = 4.8 Hz, H₆), 4.23-4.11 (m, 2H, H₂), 4.08-3.96 (m, 1H, H₅), 3.62 (dd, 1H, *J* = 10.1, 6.2 Hz, H₈), 3.44 (dd, 1H, *J* = 10.1, 6.8 Hz, H₈'), 3.30 (dd, 1H, *J* = 13.3, 3.1 Hz, H₉), 2.81 (dd, 1H, *J* = 13.3, 9.5 Hz, H₉'), 2.05-1.92 (m, 1H, H₇), 1.33 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, H₁₄), 1.16 (s l, 21H, H₂₀, H₂₁), 1.02 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, H₁₅), 0.92 (s, 9H, H₁₉), 0.06 (s, 3H, H₁₆), 0.05 (s, 3H, H₁₇).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 176.0 (C₄), 152.9 (C₁), 135.4 (C₁₀), 129.6 (C₁₂), 129.0 (C₁₁), 127.4 (C₁₃), 73.6 (C₆), 65.9 (C₂), 65.2 (C₈), 55.6 (C₃), 42.6 (C₅), 40.3 (C₇), 37.8 (C₉), 26.0 (C₁₉), 18.5 (C₂₁), 18.4 (C₁₈), 13.7 (C₁₄), 13.5 (C₂₀), 12.8 (C₁₅), -5.4 (C₁₆, C₁₇).

(2*S*,3*R*,4*R*)- 5-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilanyloxy-pentan-1-ol (138)

Formule brute : C₂₂H₅₀O₃Si₂

Masse moléculaire : 418.80 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une suspension de NaBH₄ (54 mg, 1.42 mmol, 4 équiv) et de LiCl (60 mg, 1.42 mmol, 4 équiv) dans un mélange EtOH/THF (5.7 mL/5.7 mL) est ajoutée une solution de **137** (210 mg, 0.36 mmol, 1 équiv) dans un mélange EtOH/THF (1.4 mL/1.4 mL) à 0 °C. Le mélange est agité pendant 15 h à température ambiante puis de l'acétone et de l'eau sont ajoutées. Les solvants organiques sont évaporés sous pression réduite puis la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt. Les phases organiques sont réunies et séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/*i*Pr₂O : 9/1) pour obtenir **138** (75 mg, 50%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.43 (Cy/AcOEt, 9:1, KMnO₄).

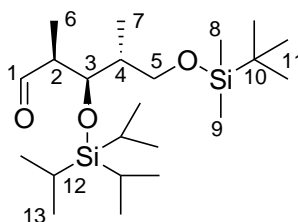
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 4.07 (dd, 1H, *J* = 4.5, 2.6 Hz, H₃), 3.61 (dd, 2H, *J* = 10.2, 7.6 Hz, H₁, H₅), 3.50 (dd, 2H, *J* = 10.2, 6.3 Hz, H_{1'}, H_{5'}), 2.22 (s l, 1H, H_{alcohol}), 2.07-1.83 (m, 2H, H₂, H₄), 1.08 (s l, 21H, H₁₂, H₁₃), 0.92 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, H₆), 0.91 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, H₇), 0.88 (s, 9H, H₁₁), 0.04 (s, 6H, H₈, H₉).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 74.3 (C₃), 67.1 (C₅), 65.8 (C₁), 41.2 (C₄), 38.3 (C₂), 26.0 (C₁₁), 18.5 (C₁₀, C₁₃), 13.3 (C₇, C₁₂), 12.7 (C₆), -5.3 (C₈), -5.4 (C₉).

(2*S*,3*R*,4*R*)- 5-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilanyloxy-pentanal (139**)**

Formule brute : C₂₂H₄₈O₃Si₂

Masse moléculaire : 416.79 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

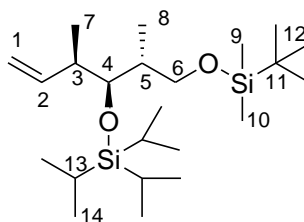
A une solution de chlorure d'oxalyde (45 μ L, 0.54 mmol, 3 équiv) dans du CH₂Cl₂ (2 mL) est ajouté du DMSO (76 μ L, 1.07 mmol, 6 équiv) à -78 °C. Après 15 min à -78 °C, une solution de **138** (75 mg, 0.18 mmol, 1 équiv) dans 0.5 mL de CH₂Cl₂ est ajoutée. Après 45 min à -78 °C, est ajoutée de la triéthylamine (349 μ L, 2.51 mmol, 14 équiv) puis le mélange est agité pendant 20 min à -78 °C et 2 h à température ambiante. Une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ est additionnée puis la phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂. Les phases organiques sont réunies et séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/*i*Pr₂O : 97/3) pour obtenir **139** (63 mg, 84%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.77 (Cy/AcOEt, 9:1, KMnO₄).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 9.77 (t, 1H, *J* = 1.0 Hz, H₁), 4.54 (dd, 1H, *J* = 5.0, 3.3 Hz, H₃), 3.55 (dd, 1H, *J* = 10.4, 6.0 Hz, H₅), 3.49 (dd, 1H, *J* = 10.4, 7.3 Hz, H_{5'}), 2.51 (qdd, 1H, *J* = 6.9, 3.3, 0.9 Hz, H₂), 2.11-1.94 (m, 1H, H₄), 1.14 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, H₆), 1.06 (s l, 21H, H₁₂, H₁₃), 0.91 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, H₇), 0.88 (s, 9H, H₁₁), 0.02 (s, 6H, H₈, H₉).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 206.2 (C₁), 71.8 (C₃), 65.2 (C₅), 49.7 (C₂), 41.8 (C₄), 26.0 (C₁₁), 18.4 (C₁₀, C₁₃), 13.1 (C₁₂), 12.7 (C₇), 9.0 (C₆), -5.3 (C₈), -5.4 (C₉).

(2R,3S,4R)- 6-(tert-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-3,5-diméthyl-4-triisopropylsilanyloxy-hex-1-ène (130)
Formule brute : C₂₃H₅₀O₂Si₂
Masse moléculaire : 414.81 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

A une suspension de bromure de méthyltriphenylphosphonium (124 mg, 0.35 mmol, 2.3 équiv) dans 0.5 mL de THF est ajouté à 0 °C du *n*-butyllithium (136 µL, 2.3 M dans l'hexane, 10.31 mmol, 2.07 équiv). Le mélange réactionnel, ayant pris une teinte jaune-orangée, est laissé remonter à température ambiante puis agité pendant 50 min. Une solution d'aldéhyde **139** (63 mg, 0.15 mmol, 1 équiv) dans 1 mL de THF est alors ajoutée à température ambiante, entraînant un éclaircissement de la solution. Après 30 min, la réaction est stoppée par addition d'une solution aqueuse saturée en NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt, les phases organiques sont réunies et séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane) pour obtenir **130** (49 mg, 78%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :
R_f : 0.55 (Cy, KMnO₄).

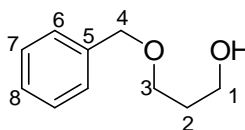
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 5.92 (ddd, 1H, *J* = 17.5, 10.4, 7.3 Hz, H₂), 5.05-4.91 (m, 2H, H₁), 3.85 (*t app*, 1H, *J* = 4.6 Hz, H₄), 3.67 (dd, 1H, *J* = 9.9, 6.4 Hz, H₆), 3.44 (dd, 1H, *J* = 9.9, 7.3 Hz, H_{6'}), 2.47-2.32 (m, 1H, H₃), 1.97-1.83 (m, 1H, H₅), 1.08 (s l, 21H, H₁₃, H₁₄), 1.03 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H₇), 0.93 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, H₈), 0.89 (s, 9H, H₁₂), 0.02 (s, 6H, H₉, H₁₀).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 142.8 (C₂), 113.4 (C₁), 77.4 (C₄), 65.6 (C₆), 41.7 (C₃), 41.5 (C₅), 26.1 (C₁₂), 18.5 (C₁₄), 18.4 (C₁₁), 16.0 (C₇), 13.7 (C₈), 13.4 (C₁₃), -5.2 (C₉), -5.3 (C₁₀).

3-Benzyloxy-propan-1-ol (143)

Formule brute : C₁₀H₁₄O₂

Masse moléculaire : 166.22 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une suspension de NaH (huile minérale à 60%, 3.32 g, 83 mmol, 1 équiv) dans le THF (17 mL) sont ajoutés du propane-1,3-diol (70 mL, 966 mmol, 11.6 équiv), de l'HMPA (1.7 mL, 9.96 mmol, 0.12 équiv), du iodure de tétrabutylammonium (3.37 g, 9.13 mmol, 0.11 équiv) et du bromure de benzyle (11.8 mL, 99.6 mmol, 1.2 équiv) à 0 °C. Le mélange est agité à température ambiante pendant 18 h puis une solution aqueuse saturée en NH₄Cl est additionnée. La phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂, les phases organiques sont réunies, lavées avec de l'eau et une solution aqueuse saturée en NaCl et séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 7/3) pour obtenir **143** (13.24 g, 96%) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0.62 (Cy/AcOEt, 6:4, KMnO₄, UV).

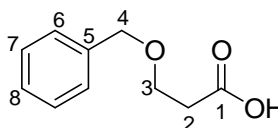
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.32-7.17 (m, 5H, H₆, H₇, H₈), 4.45 (s, 2H, H₄), 3.70 (t, 2H, J = 5.7 Hz, H₃), 3.58 (t, 2H, J = 5.8 Hz, H₁), 2.47 (s 1, 1H, H_{alcool}), 1.84-1.74 (m, 2H, H₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 138.2 (C₅), 128.6 (C₇), 127.9 (C₈), 127.8 (C₆), 73.4 (C₄), 69.6 (C₃), 62.2 (C₁), 32.2 (C₂).

Acide 3-benzyloxy-propanoïque (144)

Formule brute : C₁₀H₁₂O₃

Masse moléculaire : 180.20 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

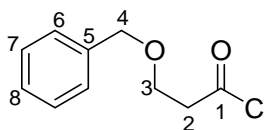
A une solution de **143** (500 mg, 3.02 mmol, 1 équiv) dans de l'acétone (18 mL) est ajouté goutte-à-goutte du réactif de Jones (0.85 N, 4.62 mL, 3.93 mmol, 1.3 équiv) à 0 °C. Le mélange est agité pendant 2 h à 0 °C puis est filtré sur célite et rincé avec de l'AcOEt. La phase organique est extraite avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃. Les phases aqueuses sont réunies puis acidifiées avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1 M). La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt, les phases organiques sont réunies et séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour obtenir **144** (370 mg, 68%) sous la forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.26 (Cy/AcOEt, 4:6, KMnO₄, UV).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.40-7.26 (m, 5H, H₆, H₇, H₈), 4.56 (s, 2H, H₄), 3.76 (t, 2H, J = 6.3 Hz, H₃), 2.68 (t, 2H, J = 6.3 Hz, H₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 177.8 (C₁), 137.9 (C₅), 130.3 (C₈), 128.6 (C₇), 127.9 (C₆), 73.3 (C₄), 65.3 (C₃), 35.1 (C₂).

Chlorure 3-benzyloxy-propanoyle (145)**Formule brute :** $C_{10}H_{11}ClO_2$ **Masse moléculaire :** $198.65 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ **Mode opératoire :**

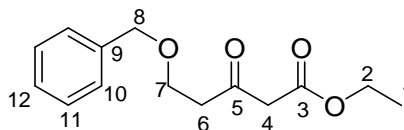
A une solution de **144** (330 mg, 1.83 mmol, 1 équiv) dans du CH_2Cl_2 (6 mL) est ajouté de l'hydroxyde de potassium (103 mg, 1.83 mmol) et le mélange est agité pendant 15 h à température ambiante. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le résidu est mis en suspension dans 6 mL d' Et_2O . A $0^\circ C$, du chlorure d'oxalyle ($470 \mu L$, 5.49 mmol, 3 équiv) et une goutte de DMF sont ajoutés. Le mélange est agité pendant 2 h à $0^\circ C$ puis le solvant est évaporé sous pression réduite. De l' Et_2O est ajouté au résidu puis le mélange est filtré sur fritté. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner **145** (336 mg, 93%) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) : $\delta = 7.41-7.27$ (m, 5H, H_6, H_7, H_8), 4.55 (s, 2H, H_4), 3.78 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz, H_3), 3.15 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz, H_2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : $\delta = 172.0$ (C_1), 137.6 (C_5), 128.6 (C_7), 128.1 (C_8), 127.9 (C_6), 73.5 (C_4), 64.9 (C_3), 47.5 (C_2).

5-Benzyloxy-3-oxo-pentanoate d'éthyle²⁷² (141)
--

Formule brute : C₁₄H₁₈O₄Masse moléculaire : 250.29 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

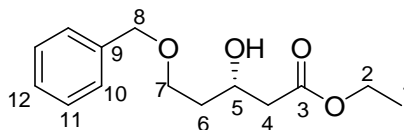
A une solution de sel de potassium du malonate d'éthyle (11.11 g, 65.4 mmol, 2 équiv) dans de l'acétonitrile (100 mL) sont ajoutés de la triéthylamine (9.2 mL, 65.4 mmol, 2 équiv) et du chlorure de magnésium (7.78 g, 81.8 mmol, 2.5 équiv) à 10 °C. Le mélange est agité pendant 1 h 30 à température ambiante. A 0 °C, une solution de **145** (6.5 g, 32.7 mmol, 1 équiv) dans 10 mL d'acétonitrile puis de la triéthylamine (920 µL, 6.54 mmol, 0.2 équiv) sont additionnées goutte-à-goutte et le mélange est agité pendant 3 h à température ambiante. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le résidu est repris dans du toluène et le solvant est à nouveau évaporé sous pression réduite. Une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1 M) est ajoutée jusqu'à dissolution du précipité marron puis la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1 M) et avec de l'eau et séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 85/15) pour obtenir **141** (6.57 g, 80%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :**R_f** : 0.52 (Cy/AcOEt, 4:6, KMnO₄, UV).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.40-7.27 (m, 5H, H₁₀, H₁₁, H₁₂), 4.53 (s, 2H, H₈), 4.19 (q, 2H, J = 7.1 Hz, H₂), 3.75 (t, 2H, J = 6.2 Hz, H₇), 3.49 (s, 2H, H₄), 2.83 (t, 2H, J = 6.2 Hz, H₆), 1.27 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 201.5 (C₅), 167.2 (C₃), 138.0 (C₉), 128.5 (C₁₁), 127.8 (C₁₀, C₁₂), 73.3 (C₈), 65.1 (C₇), 61.4 (C₂), 49.9 (C₄), 43.2 (C₆), 14.2 (C₁).

²⁷² Taylor, E. C.; LaMattina, J. L. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1200-1204.

(3S)-5-Benzyloxy-3-hydroxy-pentanoate d'éthyle²⁷³ (146)**Formule brute :** C₁₄H₂₀O₄**Masse moléculaire :** 252.31 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

A une solution de **141** (315 mg, 1.26 mmol, 1 équiv) dans de l'éthanol dégazé (2 mL) sont ajoutés du trichlorure de ruthénium (3 mg, 0.013 mmol, 0.01 équiv) et du (*S*)-SYNPHOS (8 mg, 0.013 mmol, 0.01 équiv). La réaction est réalisée au robot d'hydrogénation à 80 °C, sous 30 bar de dihydrogène. Après 48 h, le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 7/3) pour obtenir **146** (300 mg, 95%) sous forme d'une huile incolore.

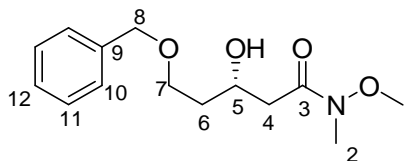
Analyses :**R_f** : 0.63 (Cy/AcOEt, 4:6, KMnO₄, UV).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.39-7.27 (m, 5H, H₁₀, H₁₁, H₁₂), 4.52 (s, 2H, H₈), 4.30-4.20 (m, 1H, H₅), 4.16 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H₂), 3.75-3.60 (m, 2H, H₇), 3.39 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz, H_{alcohol}), 2.49 (d, 2H, *J* = 6.3 Hz, H₄), 1.84-1.76 (m, 2H, H₆), 1.27 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 172.6 (C₃), 138.1 (C₉), 128.6 (C₁₁), 127.8 (C₁₀, C₁₂), 73.4 (C₈), 68.1 (C₇), 67.1 (C₅), 60.7 (C₂), 41.7 (C₄), 36.1 (C₆), 14.3 (C₁).

HPLC : Chiralpak OD-H, 90:10 hexane:*iso*-propanol, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, t_R (*R*) 7.54 min, t_R (*S*) 10.22 min ; e.e. 97%.

²⁷³ Graetz, B. R.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3357-3360.

(3S)-N-méthoxy-N-méthyl-5-benzyloxy-3-hydroxy-pentanamide (147)**Formule brute :** C₁₄H₂₁NO₄**Masse moléculaire :** 267.32 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

A une solution du chlorhydrate de *N,O*-diméthylhydroxylamine (7.19 g, 73.8 mmol, 3 équiv) dans 100 mL de THF est ajoutée goutte-à-goutte une solution de *n*-butyllithium (2 M dans l'hexane, 73.8 mL, 147.6 mmol, 6 équiv) à -78 °C. Le mélange est laissé remonter à température ambiante pendant 15 min puis une solution de **146** (6.19 g, 24.6 mmol, 1 équiv) dans 30 mL de THF est additionnée goutte-à-goutte à -78 °C. Le mélange est agité pendant 2 h à -78 °C puis une solution aqueuse saturée en NH₄Cl est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt puis les phases organiques sont réunies et séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 4/6) pour obtenir **147** (4.54 g, 69%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :**R_f** : 0.25 (Cy/AcOEt, 4:6, KMnO₄, UV).

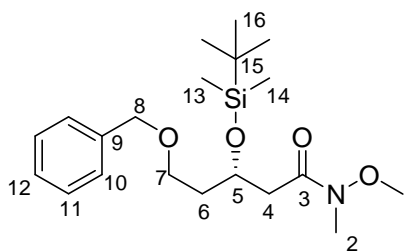
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.36-7.23 (m, 5H, H₁₀, H₁₁, H₁₂), 4.52 (s, 2H, H₈), 4.31-4.19 (m, 1H, H₅), 3.73-3.64 (m, 2H, H₇), 3.66 (s, 3H, H₁), 3.19 (s, 3H, H₂), 2.67 (dd, 1H, *J* = 16.7, 2.6 Hz, H₄), 2.56 (dd, 1H, *J* = 16.5, 8.7 Hz, H₄'), 1.90-1.76 (m, 2H, H₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 173.5 (C₃), 138.3 (C₉), 128.3 (C₁₁), 127.6 (C₁₀), 127.5 (C₁₂), 73.1 (C₈), 67.7 (C₇), 66.3 (C₅), 61.2 (C₁), 38.4 (C₄), 36.4 (C₆), 31.8 (C₂).

**(3S)-N-Méthoxy-N-méthyl-5-benzyloxy-3-(tert-butyl-diméthyl-silanoxy)-pentanamide
(140)**

Formule brute : C₂₀H₃₅NO₄Si

Masse moléculaire : 381.58 g.mol⁻¹



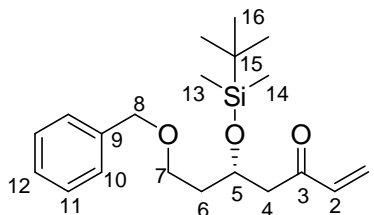
Mode opératoire :

A une solution de **147** (365 mg, 1.37 mmol, 1 équiv) dans du DMF (750 µL) sont ajoutés de l'imidazole (540 mg, 7.95 mmol, 5.8 équiv) et du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (480 mg, 3.21 mmol, 2.34 équiv). Le mélange est agité pendant 5 h 30 à température ambiante puis une solution aqueuse saturée en NH₄Cl est additionnée. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt, les phases organiques sont réunies et séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 9/1) pour obtenir **140** (520 mg, 99%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.55 (Cy/AcOEt, 6:4, KMnO₄, UV).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.37-7.23 (m, 5H, H₁₀, H₁₁, H₁₂), 4.51 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz, H₈), 4.46 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz, H_{8'}), 4.43-4.33 (m, 1H, H₅), 3.65 (s, 3H, H₁), 3.62-3.50 (m, 2H, H₇), 3.16 (s, 3H, H₂), 2.76 (dd, 1H, *J* = 14.8, 7.4 Hz, H₄), 2.46 (dd, 1H, *J* = 14.9, 5.6 Hz, H_{4'}), 1.94-1.79 (m, 2H, H₆), 0.85 (s, 9H, H₁₆), 0.06 (s, 3H, H₁₃), 0.03 (s, 3H, H₁₄).

(5S)-7-Benzoyloxy-5-(tert-butyl-diméthyl-silanoxy)-hept-1-èn-3-one (129)**Formule brute :** C₂₀H₃₂O₃Si**Masse moléculaire :** 348.55 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

A une solution de **140** (125 mg, 0.33 mmol, 1 équiv) dans du THF (4 mL) est ajoutée une solution de bromure de vinyle magnésium (1 M dans le THF, 970 µL, 0.97 mmol, 2.95 équiv) à 0 °C. Le mélange est agité pendant 5 h à 0 °C puis une solution aqueuse saturée en NH₄Cl est additionnée. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt, les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl et séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/*i*Pr₂O : 9/1) pour obtenir **129** (60 mg, 52%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :**R_f** : 0.77 (Cy/AcOEt, 6:4, KMnO₄, UV).

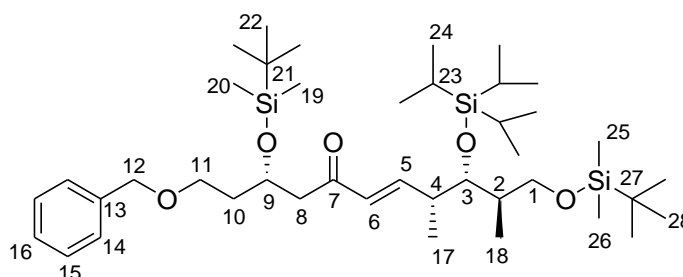
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.36-7.24 (m, 5H, H₁₀, H₁₁, H₁₂), 6.34 (dd, 1H, *J* = 17.6, 10.4 Hz, H₂), 6.18 (dd, 1H, *J* = 17.6, 1.3 Hz, H_{1trans}), 5.81 (dd, 1H, *J* = 10.4, 1.3 Hz, H_{1cis}), 4.50 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz, H₈), 4.45 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz, H_{8'}), 4.43-4.33 (m, 1H, H₅), 3.62-3.49 (m, 2H, H₇), 2.82 (dd, 1H, *J* = 15.3, 6.9 Hz, H₄), 2.68 (dd, 1H, *J* = 15.3, 5.5 Hz, H_{4'}), 1.86-1.77 (m, 2H, H₆), 0.84 (s, 9H, H₁₆), 0.06 (s, 3H, H₁₃), 0.00 (s, 3H, H₁₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 196.6 (C₃), 138.6 (C₉), 137.5 (C₂), 128.6 (C₁), 128.5 (C₁₁), 127.8 (C₁₀), 127.6 (C₁₂), 73.0 (C₈), 66.9 (C₅), 66.7 (C₇), 47.4 (C₄), 37.7 (C₆), 26.0 (C₁₆), 18.1 (C₁₅), -4.5 (C₁₃), -4.6 (C₁₄).

(3*S*,8*R*,9*S*,10*R*)- 1-Benzyloxy-3,11-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-8,10-diméthyl-9-triisopropylsilanyloxy-undec-6-èn-5-one (148)

Formule brute : C₄₁H₇₈O₅Si₃

Masse moléculaire : 735.31 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

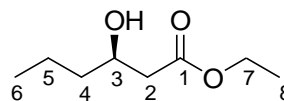
A une solution d'énone **129** (38 mg, 0.11 mmol, 1 équiv) et d'alcène **130** (45 mg, 0.11 mmol, 1 équiv) dans 1 mL de CH₂Cl₂ est ajouté du complexe d'Hoveyda-Grubbs de seconde génération (7 mg, 0.011 mmol, 0.1 équiv). Le mélange est agité pendant 48 h à température ambiante puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/*i*Pr₂O : 97/3 puis 95/5) pour obtenir **148** (40 mg, 50%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.40 (Cy/*i*Pr₂O, 9:1, KMnO₄, UV).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.37-7.22 (m, 5H, H₁₄, H₁₅, H₁₆), 6.94 (dd, 1H, *J* = 16.1, 7.3 Hz, H₅), 6.07 (dd, 1H, *J* = 16.1, 1.2 Hz, H₆), 4.50 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz, H₁₂), 4.46 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz, H_{12'}), 4.43-4.33 (m, 1H, H₉), 3.97 (t *app*, 1H, *J* = 4.5 Hz, H₃), 3.60-3.50 (m, 3H, H₁, H₁₁), 3.46 (dd, 1H, *J* = 10.0, 6.7 Hz, H_{1'}), 2.76 (dd, 1H, *J* = 15.6, 6.5 Hz, H₈), 2.65 (dd, 1H, *J* = 15.6, 5.9 Hz, H_{8'}), 2.62-2.50 (m, 1H, H₄), 1.97-1.70 (m, 3H, H₂, H₁₀), 1.09 (d, 3H, *J* = 5.9 Hz, H₁₇), 1.08 (s, 1, 21H, H₂₃, H₂₄), 0.92 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, H₁₈), 0.88 (s, 9H, H₂₈), 0.84 (s, 9H, H₂₂), 0.05 (s, 3H, H₁₉), 0.02 (s, 6H, H₂₅, H₂₆), 0.00 (s, 3H, H₂₀).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 199.0 (C₇), 151.5 (C₅), 138.6 (C₁₃), 130.1 (C₆), 128.5 (C₁₅), 127.7 (C₁₄), 127.6 (C₁₆), 76.5 (C₃), 73.0 (C₁₂), 66.9 (C₁₁), 66.8 (C₉), 65.3 (C₁), 47.8 (C₈), 41.7 (C₄), 40.7 (C₂), 37.7 (C₁₀), 26.1 (C₂₈), 26.0 (C₂₂), 18.5 (C₂₄), 18.4 (C₂₇), 18.1 (C₂₁), 15.1 (C₁₇), 13.5 (C₁₈), 13.4 (C₂₃), -4.5 (C₁₉), -4.7 (C₂₀), -5.3 (C₂₅, C₂₆).

(3*R*)-3-Hydroxyhexanoate d'éthyle²⁷⁴ (117)**Formule brute :** C₈H₁₆O₃**Masse moléculaire :** 160.21 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

Dans un ballon sont placés du butyrylacétate d'éthyle (11 mL, 69.6 mmol, 1 équiv) dans 30 mL d'éthanol avec du trichlorure de ruthénium (65.5 mg, 0.32 mmol, 0.0045 équiv) et le ligand (*R*)-SYNPHOS (202 mg, 0.32 mmol, 0.0045 équiv). Le mélange est hydrogéné dans un autoclave sous une pression de dihydrogène de 10 bar à 80 °C pendant 24 h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 8/2) pour obtenir **117** (10.25 g, 98 %) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :**R_f** : 0.51 (Cy/AcOEt, 7:3, KMnO₄).**[α]_D²⁰** : - 26.9 (*c* 1.14, CHCl₃).**IR** (film) : 3503, 1735 cm⁻¹.

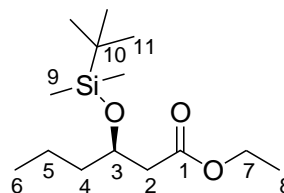
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 4.16 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H₇), 4.05-3.95 (m, 1H, H₃), 2.94 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz, H_{alcohol}), 2.49 (dd, 1H, *J* = 16.4, 3.4 Hz, H₂), 2.38 (dd, 1H, *J* = 16.4, 8.8 Hz, H_{2'}), 1.56-1.30 (m, 4H, H₄, H₅), 1.26 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H₈), 0.92 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H₆).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 173.1 (C₁), 67.7 (C₃), 60.6 (C₇), 41.3 (C₂), 38.6 (C₄), 18.6 (C₅), 14.1 (C₈), 13.9 (C₆).

Analyse élémentaire : Calculée : C 59.97% ; H 10.07%. Trouvée : C 59.42% ; H 10.09%.

HPLC : Chiralcel OD-H, 95:5 hexane:*i*-PrOH, 1mL/min, λ = 215 nm, t_R (*R*) 6.7 min, t_R (*S*) 8.8 min ; e.e. 99%.

²⁷⁴ Deng, L.-S.; Huang, X.-P.; Zhao, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4625-4635.

(3*R*)-3-*tert*-Butyldiméthylsilyloxyhexanoate d'éthyle²⁷⁴ (**117'**)**Formule brute :** C₁₄H₃₀O₃Si**Masse moléculaire :** 274.47 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

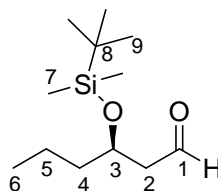
A température ambiante, à une solution de l'hydroxyester **117** (10.7 g, 67 mmol, 1 équiv) dans 20 mL de DMF sont ajoutés de l'imidazole (13.3 g, 196 mmol, 2.9 équiv) et du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (11.8 g, 78 mmol, 1.17 équiv). Le mélange réactionnel est agité durant 2 h 30, puis neutralisé par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extrait avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées sur fritté et concentrées sous vide. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 98/2) permet de recueillir **117'** (18.4 g, 100%) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :**R_f** : 0.78 (Cy/AcOEt, 9:1, KMnO₄, UV).**[α]_D²⁰** : - 14.4 (*c* 1.0 ; CHCl₃).**IR** (film) : 1738, 1255, 827 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 4.15-4.05 (m, 3H, H₃, H₇), 2.44 (dd, 1H, *J* = 12.5, 4.7 Hz, H₂), 2.39 (dd, 1H, *J* = 12.5, 3.8 Hz, H_{2'}), 1.52-1.30 (m, 4H, H₄, H₅), 1.25 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H₈), 0.90 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H₆), 0.86 (s, 9H, H₁₁), 0.05 (s, 3H, H₉), 0.03 (s, 3H, H₉).

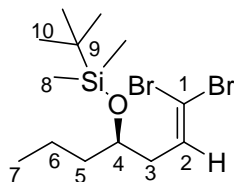
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 171.9 (C₁), 69.3 (C₃), 60.2 (C₇), 42.8 (C₂), 39.9 (C₄), 25.8 (C₁₁), 18.2 (C₅), 18.0 (C₁₀), 14.2 (C₆, C₈), -4.6 et -4.8 (C₉).

MS (IC : NH₃) : *m/z* = 217 [M-*t*Bu]⁺, 275 [M+H]⁺, 292 [M+NH₄]⁺.

(3R)-3-tert-Butyldiméthylsilyloxyhexanal²⁷⁴ (118)**Formule brute :** C₁₂H₂₆O₂Si**Masse moléculaire :** 230.42 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

A une solution de l'ester silylé **117'** (500 mg, 1.82 mmol, 1 équiv) dans 13 mL de dichlorométhane, à -78 °C, est ajoutée une solution d'hydruure de diisobutylaluminium dans du toluène (3.65 mL, 1.0 M, 3.65 mmol, 2 équiv). Le mélange réactionnel est agité durant 1 h 30 à -78 °C, puis 8 mL d'acétone sont ajoutés et la température est laissée remonter à 25 °C. La réaction est neutralisée avec une solution d'acide tartrique (1 M), diluée dans du dichlorométhane et lavée avec de l'eau. Les phases aqueuses sont rassemblées et extraites avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 8/2) permet de recueillir 400 mg l'aldéhyde **118** (400 mg, 95 %) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :**R_f** : 0.67 (Cy/AcOEt, 9:1, KMnO₄).**[α]_D²⁰** : 1.0 (c 1.0, CHCl₃).**IR** (film) : 2721, 1727, 1257, 837 cm⁻¹.**RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) : δ = 9.81 (t, 1H, J = 2.5 Hz, H₁), 4.18 (qn, 1H, J = 5.8 Hz, H₃), 2.50 (dd, 2H, J = 5.6, 2.5 Hz, H₂), 1.60-1.26 (m, 4H, H₄, H₅), 0.91 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H₆), 0.87 (s, 9H, H₉), 0.07 (s, 3H, H₇), 0.05 (s, 3H, H₇).**RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ = 202.5 (C₁), 68.1 (C₃), 50.8 (C₂), 40.1 (C₄), 25.7 (C₉), 18.4 (C₅), 17.9 (C₈), 14.1 (C₆), -4.5 et -4.7 (C₇).**MS** (IC : NH₃) : m/z = 187 [M-CH₃CHO]⁺, 231 [M+H]⁺, 248 [M+NH₄]⁺.

(4R)-tert-Butyldiméthylsilyloxy-1,1-dibromohept-1-ène (118')**Formule brute :** C₁₆H₂₆Br₂OSi**Masse moléculaire :** 386.24 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

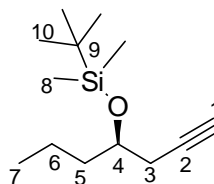
A une suspension de triphénylphosphine (27.4 g, 104 mmol, 4 équiv) dans 24 mL de dichlorométhane est ajoutée par canulation, à 0°C, une solution de tétrabromure de carbone (17.3 g, 52 mmol, 2 équiv) dans 24 mL de dichlorométhane. Le mélange réactionnel, qui prend alors une coloration orange est agité 30 min à 0 °C. Ensuite, une solution de l'aldéhyde **118** (6.0 g, 26 mmol, 1 équiv) dans 20 mL de dichlorométhane est à son tour ajoutée à la même température. Une coloration vert-kaki est observée. Après 2 h d'agitation, un grand volume de pentane froid est ajouté pour faire précipiter l'oxyde de triphénylphosphine puis la suspension est filtrée sur célite. Le filtrat est évaporé sous pression réduite puis une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane) permet d'isoler le composé dibromé **118'** (9.24 g, 92%) ayant l'aspect d'une huile jaune pâle.

Analyses :**R_f** : 0.51 (Cy, KMnO₄).**[α]_D²⁰** : 10.4 (c 1.0, CHCl₃).**IR** (film) : 1255, 837 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 6.47 (t, 1H, J = 7.2 Hz, H₂), 3.77 (qn, 1H, J = 5.6 Hz, H₄), 2.24 (dd, 2H, J = 7.2, 5.6 Hz, H₃), 1.49-1.23 (m, 4H, H₅, H₆), 0.91 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H₇), 0.89 (s, 9H, H₁₀), 0.06 (s, 3H, H₈), 0.05 (s, 3H, H₉).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 135.9 (C₂), 89.4 (C₁), 70.4 (C₄), 40.7 (C₃), 39.5 (C₅), 25.8 (C₁₀), 18.6 (C₆), 18.0 (C₉), 14.2 (C₇), -4.6 (C₈).

MS (IC : NH₃) : m/z = 387 [M+H]⁺.

(4*R*)-tert-Butyldiméthylsilyloxyhept-1-yne²⁷⁵ (118'')**Formule brute :** C₁₃H₂₆OSi**Masse moléculaire :** 226.43 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

A une solution du composé dibromé **118'** (9.0 g, 23 mmol, 1 équiv) dans 190 mL de THF est ajouté du *n*-butyllithium (25 mL, 2.5 M dans l'hexane, 62.5 mmol, 2.7 équiv) à -78 °C. Le mélange réactionnel est agité durant 2 h à -78 °C, puis neutralisé avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extrait avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur MgSO₄, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 98/2) permet d'isoler **118''** (5.28 g, 100 %) sous la forme d'une huile jaune pâle.

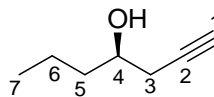
Analyses :**R_f** : 0.28 (Cy, KMnO₄).**[α]_D²⁰** : 29.0 (c 1.0, CHCl₃).**IR** (film) : 3315, 1255, 837 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3.80 (m, 1H, H₄), 2.32 (dd, 1H, *J* = 2.7, 0.7 Hz, H₃), 2.30 (dd, 1H, *J* = 2.7, 1.6 Hz, H_{3'}), 1.97 (t, 1H, *J* = 2.7 Hz, H₁), 1.70-1.20 (m, 4H, H₅, H₆), 0.91 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H₇), 0.89 (s, 9H, H₁₀), 0.09 (s, 3H, H₈), 0.07 (s, 3H, H₈).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 81.9 (C₁), 70.7 (C₄), 69.7 (C₂), 38.9 (C₃), 27.4 (C₅), 25.8 (C₁₀), 18.4 (C₆), 18.1 (C₉), 14.1 (C₇), -4.5 et -4.7 (C₈).

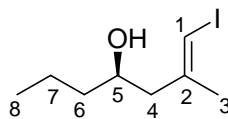
MS (IC : NH₃) : *m/z* = 187 [M-CH₃CCH]⁺, 227 [M+H]⁺.

²⁷⁵ Schwartz, B. D.; Hayes, P. Y.; Kitching, W.; De Voss, J. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3054-3065.

(4*R*)-Hept-1-yn-4-ol²⁷⁵ (119)**Formule brute :** C₇H₁₂O**Masse moléculaire :** 112.17 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

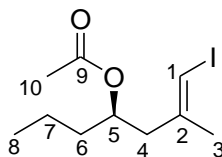
A une solution d'alcyne vrai **118''** (3.2 g, 14 mmol, 1 équiv) dans 80 mL de THF est ajoutée une solution de fluorure de tétrabutylammonium (27 mL, 1.0 M dans le THF, 27 mmol, 1.9 équiv) à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité pendant une nuit à température ambiante, puis est neutralisé par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et est extrait avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées avec MgSO₄, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 8/2) permet d'isoler l'alcool **119** (2.2 g, quantitatif) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :**R_f**: 0.32 (Cy/AcOEt, 9:1, KMnO₄).**[α]_D²⁰**: 0.1 (c 1.0, CHCl₃).**IR** (film) : 3377, 3311 cm⁻¹.**RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3.71 (qn, 1H, *J* = 4.8 Hz, H₄), 2.67 (s 1, 1H, H_{alcohol}), 2.40 (ddd, 1H, *J* = 16.7, 5.1, 2.6 Hz, H₃), 2.27 (ddd, 1H, *J* = 16.7, 6.4, 2.7 Hz, H_{3'}), 2.00 (t, 1H, *J* = 2.7 Hz, H₁), 1.53-1.23 (m, 4H, H₅, H₆), 0.95 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, H₇).**RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ = 81.0 (C₁), 70.6 (C₄), 69.5 (C₂), 38.2 (C₃), 27.2 (C₅), 18.7 (C₆), 13.8 (C₇).

(4*R*)-1-iodo-2-méthylhept-1*E*-èn-4-ol^{103a} (120)**Formule brute :** C₈H₁₅IO**Masse moléculaire :** 254.11 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

Dans un bicol sec surmonté d'un réfrigérant contenant une solution de dicyclopentadiényldichlorozirconium (910 mg, 3.1 mmol, 0.25 équiv) dans 20 mL de dichloroéthane est ajouté du triméthylaluminium (18.8 mL, 2.0 M dans le toluène, 37.5 mmol, 3 équiv) à température ambiante. Le mélange réactionnel, prenant une teinte jaune, est agité pendant 30 min, puis une solution d'alcyne **119** (1.4 g, 12.5 mmol, 1 équiv) dans 10 mL de dichloroéthane est canulée dessus. Le milieu réactionnel devenu alors orange, est chauffé à 60 °C puis agité pendant 18 h à cette température. Il est alors refroidi à -30 °C, puis une solution de diiode (9.5 g, 37.5 mmol, 3 équiv) dans 10 mL de THF est ajoutée. La température est laissée remonter à 0 °C et le milieu est agité durant 1 h 30 à cette température puis est neutralisé par un mélange eau/éther (1/1). Il est ensuite lavé par une solution saturée de thiosulfate de sodium et extrait avec une solution d'éther diéthylique. Les phases organiques sont alors rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt : 9/1) permet d'isoler **120** (2.8 g, 88 %) sous la forme d'une huile jaune pâle

Analyses :**R_f** : 0.48 (Cy/AcOEt, 9:1, KMnO₄).**[α]_D²⁰** = -13.2 (*c* 1.14, CHCl₃).**IR** (film) : 3392, 1614 cm⁻¹.**RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) : δ = 5.99 (q, 1H, *J* = 1.0 Hz, H₁), 3.78-3.65 (m, 1H, H₅), 2.35 (dd, 1H, *J* = 13.8, 3.7 Hz, H₄), 2.28 (dd, 1H, *J* = 13.8, 8.1 Hz, H_{4'}), 1.85 (d, 3H, *J* = 1.0 Hz, H₃), 1.50-1.30 (m, 4H, H₆, H₇), 0.92 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H₈).**RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ = 145.1 (C₂), 77.1 (C₁), 68.7 (C₅), 47.6 (C₄), 39.1 (C₆), 24.1 (C₃), 18.8 (C₇), 14.0 (C₈).**MS** (IC : NH₃) : *m/z* = 272 [M+NH₄]⁺.

(4R)-1-Iodo-4-acétoxy-2-méthylhept-1E-ène (150)**Formule brute :** C₁₀H₁₇IO₂**Masse moléculaire :** 296.15 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

A une solution de l'alcool **120** (1.0 g, 3.94 mmol, 1 équiv) dans 40 mL de dichlorométhane, sont ajoutés, à 0 °C, de la DMAP (48 mg, 0.39 mmol, 0.1 équiv), de la triéthylamine (1.7 mL, 11.82 mmol, 3 équiv) et de l'anhydride acétique (820 µL, 8.67 mmol, 2.2 équiv). Le mélange est agité pendant 2 h 30 à température ambiante puis neutralisé par une solution aqueuse saturée en NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/*i*Pr₂O : 98/2) pour obtenir **150** (1.12 g, 96%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :**R_f** : 0.76 (Cy/AcOEt, 8:2, KMnO₄, UV).

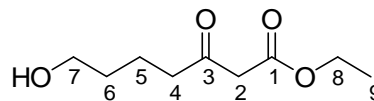
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 5.95 (q, 1H, *J* = 1.1 Hz, H₁), 5.06-4.98 (m, 1H, H₅), 2.45 (ddd, 1H, *J* = 13.8, 7.8, 0.9 Hz, H₄), 2.35 (ddd, 1H, *J* = 13.8, 5.2, 1.0 Hz, H₄'), 2.02 (s, 3H, H₁₀), 1.86 (d, 3H, *J* = 1.0 Hz, H₃), 1.55-1.20 (m, 4H, H₆, H₇), 0.91 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H₈).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 170.7 (C₉), 144.3 (C₂), 76.7 (C₁), 71.3 (C₅), 44.5 (C₄), 36.2 (C₆), 24.2 (C₁₀), 21.3 (C₃), 18.7 (C₇), 14.0 (C₈).

7-Hydroxy-3-oxoheptanoate d'éthyle (112')
--

Formule brute : C₉H₁₆O₄

Masse moléculaire : 188.22 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de diisopropylamine (13.6 mL, 97.3 mmol, 1.03 équiv) dans 68 mL de THF est ajoutée à 0 °C une solution de *n*-butyllithium (45 mL, 94.5 mmol, 2.1 M dans l'hexane, 1 équiv). Le mélange est placé sous agitation magnétique à 0 °C pendant 30 min, puis une solution d'acétate d'éthyle distillée (9.4 mL, 96.4 mmol, 1.02 équiv) dans 50 mL de THF est additionnée à -78 °C. Après 1 h, une solution de δ -valérolactone (8.8 mL, 94.5 mmol, 1 équiv) dans 40 mL de THF est ajoutée lentement. Le mélange est agité à -78 °C pendant 3 h puis est neutralisé avec 7 mL d'acide acétique. Après dilution dans l'éther diéthylique, la phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium. Les phases aqueuses sont alors rassemblées puis extraites avec de l'éther diéthylique. Les phases étherées réunies sont ensuite séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 7/3) permet d'isoler **112'** (15.6 g, 88%) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0.27 (Cy/Et₂O, 1:1, KMnO₄).

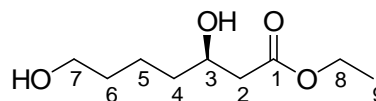
IR (film) : 3463, 1736, 1716 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 4.19 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H₈), 3.62-3.56 (m, 2H, H₇), 3.43 (s, 2H, H₂), 2.64-2.56 (m, 2H, H₄), 2.00-1.35 (m, 4H, H₅, H₆), 1.27 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H₉).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 202.6 (C₃), 167.0 (C₁), 61.8 (C₇), 61.0 (C₈), 49.0 (C₂), 42.4 (C₄), 31.6 (C₅), 19.5 (C₆), 13.8 (C₉).

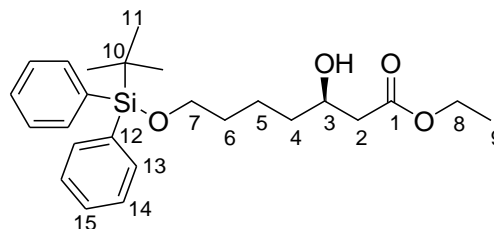
MS (IC : NH₃) : *m/z* = 171 [M-H₂O+H]⁺, 188 [M-H₂O+NH₄]⁺, 206 [M+NH₄]⁺.

Analyse élémentaire : Calculée : C 57.43%, H 8.57%. Mesurée : C 57.19%, H 8.77%.

(3R)-3,7-Dihydroxyheptanoate d'éthyle (114)**Formule brute :** C₉H₁₈O₄**Masse moléculaire :** 190.24 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

Un mélange de **112'** (1.0 g, 5.3 mmol, 1 équiv), de trichlorure de ruthénium (5.5 mg, 0.027 mmol, 0.005 équiv) et de (*R*)-SYNPHOS (17 mg, 0.027 mmol, 0.005 équiv), dans 10 mL d'éthanol est placé dans un autoclave sous une pression de dihydrogène de 10 bar à 80 °C durant 24 h. Après évaporation du solvant, le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; Cy/AcOEt : 3/7) pour conduire au diol **114** (1.0 g, 98 %) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :**R_f** : 0.24 (Cy/AcOEt, 3:7, KMnO₄).**[α]_D²⁰** : -19.4 (*c* 1.0, CHCl₃).**IR** (film) : 3399, 1731 cm⁻¹.**RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) : δ = 4.14 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H₈), 4.01-3.96 (m, 1H, H₃), 3.60 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz, H₇), 2.49 (dd, 1H, *J* = 16.5, 3.7 Hz, H₂), 2.38 (dd, 1H, *J* = 16.5, 8.4 Hz, H_{2'}), 1.56-1.35 (m, 6H, H₄, H₅, H₆), 1.27 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H₉).**RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ = 173.0 (C₁), 67.9 (C₃), 62.4 (C₇), 60.7 (C₈), 41.4 (C₂), 36.1 (C₄), 32.3 (C₆), 21.6 (C₅), 14.1 (C₉).**MS** (IC : NH₃) : *m/z* = 191 [M+H]⁺, 208 [M+NH₄]⁺.**Analyse élémentaire** : Calculée : C 56.82%, H 9.54%. Trouvée : C 56.57%, H 9.80%.

(3R)-7-(tert-Butyldiphénylsilyloxy)-3-hydroxyheptanoate d'éthyle (114')**Formule brute :** C₂₅H₃₆O₄Si**Masse moléculaire :** 428.64 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

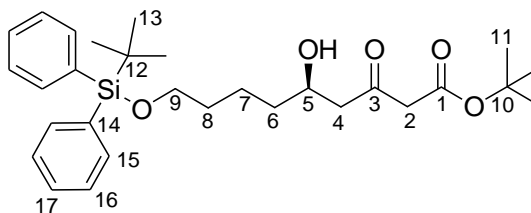
A une solution de diol **114** (2.15 g, 11.3 mmol, 1 équiv) dans 5.6 mL de dichlorométhane sont ajoutés à température ambiante de la 4-diméthylaminopyridine (55 mg, 0.45 mmol, 0.04 équiv), de la triéthylamine (1.8 mL, 12.9 mmol, 1.14 équiv) et du chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle (3.22 mL, 12.4 mmol, 1.1 équiv). Le mélange réactionnel est agité durant 20 h, puis est neutralisé avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 9/1) permet de recueillir **114'** (4.77 g, 98%) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :**R_f** : 0.66 (Cy/AcOEt, 6:4, KMnO₄, UV).**[α]_D²⁰** : - 9.2 (*c* 1.04, CHCl₃).**IR** (film) : 3450, 1731, 823 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.69-7.64 (m, 4H, H₁₃), 7.45-7.33 (m, 6H, H₁₄, H₁₅), 4.19 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H₈), 4.02-3.92 (m, 1H, H₃), 3.70 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, H₇), 3.04 (s l, 1H, H_{alcohol}), 2.50 (dd, 1H, *J* = 16.4, 3.6 Hz, H₂), 2.40 (dd, 1H, *J* = 16.4, 8.5 Hz, H_{2'}), 1.67-1.36 (m, 6H, H₄, H₅, H₆), 1.29 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H₉), 1.08 (s, 9H, H₁₁).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 172.9 (C₁), 135.5 (C₁₃), 134.0 (C₁₂), 129.5 (C₁₅), 127.5 (C₁₄), 67.9 (C₃), 63.6 (C₇), 60.5 (C₈), 41.2 (C₂), 36.1 (C₄), 32.3 (C₆), 26.8 (C₁₁), 21.7 (C₅), 19.1 (C₁₀), 14.1 (C₉).

MS (IC : NH₃) : *m/z* = 429 [M+H]⁺, 446 [M+NH₄]⁺.**Analyse élémentaire** : Calculée : C 70.05%, H 8.47%. Trouvée : C 69.92%, H 8.52%.**HPLC** : Chiralcel OD-H, 95:5 hexane:*i*-PrOH, 1 mL/min, λ = 215 nm, *t_R* (R) 7.1 min, *t_R* (S) 9.1 min ; e.e. 99%.

(5*R*)-9-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-5-hydroxy-3-oxononanoate de *tert*-butyle (114'')**Formule brute :** C₂₉H₄₂O₅Si**Masse moléculaire :** 498.72 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

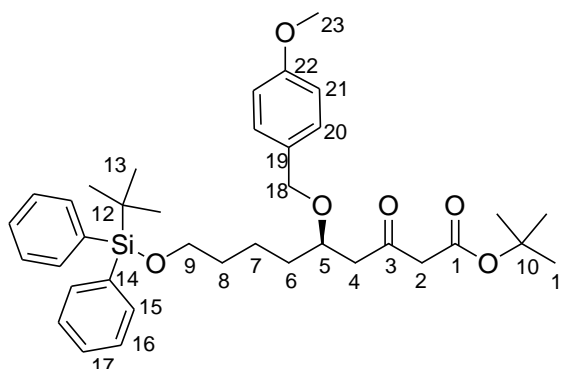
A une solution de diisopropylamine (6.3 mL, 45 mmol, 4.28 équiv) dans 15 mL de THF est ajoutée à 0 °C une solution de *n*-butyllithium (17.5 mL, 43.8 mmol, 2.5 M dans l'hexane, 4.17 équiv). Le mélange est placé sous agitation magnétique à 0 °C pendant 30 min, puis de l'acétate de *tert*-butyle (5.87 mL, 43 mmol, 4.14 équiv) est additionné à -78 °C. Après 1 h d'agitation, une solution de l'ester **114'** (4.5 g, 10.5 mmol, 1 équiv) dans 10 mL de THF est ajoutée lentement. Le mélange est agité à -78 °C pendant 5 h 30 puis est neutralisé avec une solution saturée de chlorure d'ammonium. Les phases aqueuses sont rassemblées puis extraites avec de l'éther diéthylique. Les phases étherées réunies sont ensuite lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 8/2) permet d'isoler **114''** (4.12 g, 79%) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :**R_f** : 0.43 (Cy/AcOEt, 8:2, KMnO₄, UV).**[α]_D²⁰** : - 13.0 (*c* 0.86, CHCl₃).**IR** (film) : 3488, 1732, 1712, 1646, 824 cm⁻¹.**RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.70-7.65 (m, 4H, H₁₅), 7.46-7.34 (m, 6H, H₁₆, H₁₇), 4.10-4.00 (m, 1H, H₅), 3.68 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, H₉), 3.38 (s, 2H, H₂), 2.70 (dd, 1H, *J* = 15.0, 7.1 Hz, H₄), 2.60 (dd, 1H, *J* = 15.0, 5.4 Hz, H_{4'}), 1.70-1.25 (m, 6H, H₆, H₇, H₈), 1.48 (s, 9H, H₁₁), 1.08 (s, 9H, H₁₃).**RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ = 204.2 (C₃), 166.1 (C₁), 135.5 (C₁₅), 134.0 (C₁₄), 129.5 (C₁₇), 127.5 (C₁₆), 82.2 (C₁₀), 67.4 (C₅), 63.7 (C₉), 51.1 (C₂), 49.5 (C₄), 36.1 (C₆), 32.3 (C₈), 27.9 (C₁₁), 26.8 (C₁₃), 21.7 (C₇), 19.2 (C₁₂).**MS** (IC : NH₃) : *m/z* = 499 [M+H]⁺, 516 [M+NH₄]⁺.**Analyse élémentaire** : Calculée : C 69.84%, H 8.49%. Trouvée : C 69.52%, H 8.81%.

(5*R*)-9-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-5-(*para*-méthoxybenzyloxy)-3-oxononanoate de *tert*-butyle (115)

Formule brute : C₃₇H₅₀O₆Si

Masse moléculaire : 618.87 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

Dans un ballon sont introduits successivement l'alcool **114''** (125 mg, 0.25 mmol, 1 équivalent), du trichloroacétimidate de *para*-méthoxybenzyle (124 mg, 0.44 mmol, 1.75 équivalent), 5.9 mL de toluène et du triflate de lanthane (III) (7.3 mg, 12.4 μmol, 0.05 équivalent). Après 10 min d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué avec de l'acétate d'éthyle et concentré sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 85/15) permet d'isoler **115** (127 mg, 82%) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0.66 (Cy/AcOEt, 7:3, KMnO₄, UV).

[α]_D²⁰ : - 9.1 (c 1.46, CHCl₃).

IR (film) : 1732, 1716, 1613, 1514, 823 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.75-7.66 (m, 4H, H₁₅), 7.45-7.35 (m, 6H, H₁₆, H₁₇), 7.23 (d, 2H, *J* = 9.6 Hz, H₂₀), 6.85 (d, 2H, *J* = 9.6 Hz, H₂₁), 4.43 (s, 2H, H₁₈), 3.96-3.88 (m, 1H, H₅), 3.79 (s, 3H, H₂₃), 3.66 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz, H₉), 3.37 (s, 2H, H₂), 2.80 (dd, 1H, *J* = 16.0, 7.4 Hz, H₄), 2.59 (dd, 1H, *J* = 16.0, 4.7 Hz, H_{4'}), 1.47 (s, 9H, H₁₁), 1.70-1.35 (m, 6H, H₆, H₇, H₈), 1.06 (s, 9H, H₁₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 202.3 (C₃), 166.3 (C₁), 159.2 (C₂₂), 135.5 (C₁₅), 134.0 (C₁₄), 130.5 (C₁₉), 129.5 (C₁₇), 129.4 (C₂₀), 127.6 (C₁₆), 113.8 (C₂₁), 81.9 (C₁₀), 75.1 (C₅), 71.3 (C₁₈), 63.7 (C₉), 55.2 (C₂₃), 51.6 (C₂), 47.8 (C₄), 34.2 (C₆), 32.5 (C₈), 28.1 (C₁₁), 26.9 (C₁₃), 21.6 (C₇), 19.2 (C₁₂).

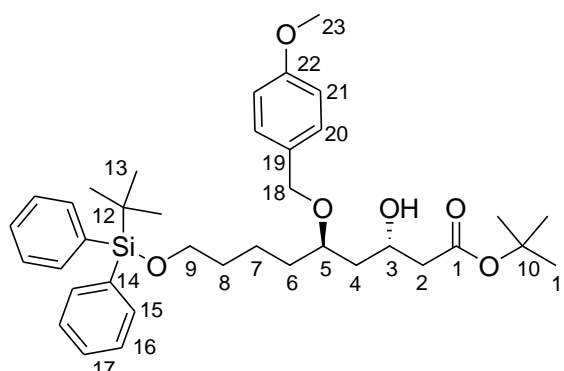
MS (IC : NH₃) : *m/z* = 636 [M+NH₄]⁺.

Analyse élémentaire : Calculée : C 71.81%, H 8.14%. Trouvée : C 71.40%, H 8.47%.

(3*S*,5*R*)-9-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-3-hydroxy-5-(*para*-méthoxybenzyloxy)-nonanoate de *tert*-butyle (115')

Formule brute : C₃₇H₅₂O₆Si

Masse moléculaire : 620.89 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

Dans un réacteur sont introduits du β -cétoester **115** (102 mg, 0.16 mmol, 1 équiv), du catalyseur [$\{\text{RuCl}((S)\text{-SYNPHOS})\}_2(\mu\text{-Cl})_3\text{[NH}_2\text{Me}_2\text{]}$] (2.8 mg, 1.6 μmol , 0.01 équiv) et 3 mL de méthanol. Le mélange est hydrogéné au robot sous une pression de dihydrogène de 80 bar, à 25 °C durant 7 h. Après évaporation du solvant, une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 85/15) conduit à l'alcool **115'** (83 mg, 81%) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0.60 (Cy/AcOEt, 7:3, KMnO₄, UV).

[α]_D²⁰ : - 9.5 (*c* 1.18, CHCl₃).

IR (film) : 3492, 1727, 1613, 1514, 822 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.73-7.62 (m, 4H, H₁₅), 7.45-7.31 (m, 6H, H₁₆, H₁₇), 7.23 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H₂₀), 6.84 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H₂₁), 4.50 (d, 1H, *J* = 10.9 Hz, H₁₈), 4.43 (d, 1H, *J* = 10.9 Hz, H_{18'}), 4.35-4.20 (m, 1H, H₃), 3.77 (s, 3H, H₂₃), 3.80-3.70 (m, 1H, H₅), 3.66 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, H₉), 3.35 (m, 1H, H_{alcohol}), 2.36 (d, 2H, *J* = 6.4 Hz, H₂), 1.45 (s, 9H, H₁₁), 1.70-1.45 (m, 8H, H₄, H₆, H₇, H₈), 1.05 (s, 9H, H₁₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 172.0 (C₁), 159.2 (C₂₂), 135.5 (C₁₅), 134.0 (C₁₄), 130.7 (C₁₉), 129.5 (C₂₀, C₁₇), 127.6 (C₁₆), 113.8 (C₂₁), 80.9 (C₁₀), 76.0 (C₅), 71.2 (C₁₈), 65.3 (C₃), 63.7 (C₉), 55.2 (C₂₃), 42.9 (C₂), 40.4 (C₄), 33.7 (C₆), 32.7 (C₈), 28.1 (C₁₁), 26.9 (C₁₃), 21.6 (C₇), 19.2 (C₁₂).

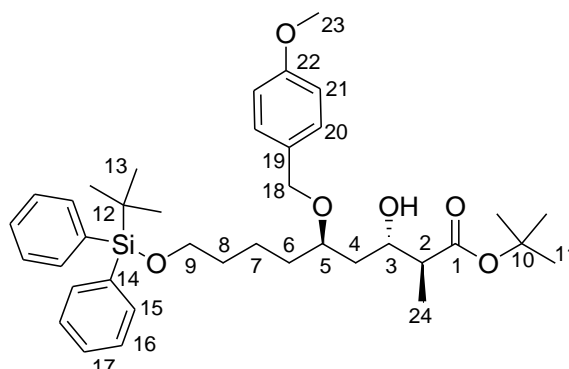
MS (IC : NH₃) : Calculée : 621.3611. Trouvée : 621.3615 (C₃₇H₅₃O₆Si).

HPLC : Chiralcel OD-H, 99 :1 hexane/*i*-PrOH, 1 mL/min, λ = 215 nm, *t_R* (3*S*,5*R*) 19.7 min, *t_R* (3*R*,5*R*) 23.1 min ; e.e. 97%.

(2*S*,3*S*,5*R*)-9-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-3-hydroxy-5-(*para*-méthoxybenzyloxy)-2-méthylnonanoate de *tert*-butyle (116)

Formule brute : C₃₈H₅₄O₆Si

Masse moléculaire : 643.92 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

Dans un ballon contenant du tamis moléculaire 4Å activé et une solution de diisopropylamine (2.8 mL, 20 mmol, 5.5 équiv) dans 6.7 mL de tétrahydrofurane, est ajoutée une solution de *n*-butyllithium (7.4 mL, 18.4 mmol, 2.5 M dans l'hexane, 5 équiv) à 0 °C. Après 30 min d'agitation, une solution de l'hydroxyester **115'** (2.29 g, 3.7 mmol, 1 équiv) dans 11.7 mL de THF est ajoutée à -40 °C. La température de la solution, devenue orange, est laissée remonter à -15 °C pendant 2 h puis est ramenée à -40 °C. De l'hexaméthylphosphorotriamide (1.6 mL, 9.2 mmol, 2.5 équiv) et de l'iodométhane (2.3 mL, 37 mmol, 10 équiv) sont alors ajoutés. La solution, qui s'éclaircit est remontée à -10 °C, puis agitée 2 h 30. Le mélange réactionnel est neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis est dilué avec de l'acétate d'éthyle et lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 9/1) permet de recueillir le composé **116** (2.00 g, 85 %) ayant l'aspect d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0.68 (Cy/AcOEt, 7:3, KMnO₄, UV).

[α]²⁰_D : - 10.5 (*c* 1.10, CHCl₃).

IR (film) : 3491, 1726, 1613, 1514, 822 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.70-7.66 (m, 4H, H₁₅), 7.45-7.34 (m, 6H, H₁₆, H₁₇), 7.26 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H₂₀), 6.86 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H₂₁), 4.51 (d, 1H, *J* = 10.9 Hz, H₁₈), 4.44 (d, 1H, *J* = 10.9 Hz, H_{18'}), 4.00-3.92 (m, 1H, H₃), 3.79 (s, 3H, H₂₃), 3.75-3.65 (m, 1H, H₅), 3.68 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, H₉), 3.16 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz, H_{alcoo}l), 2.40 (qn, 1H, *J* = 7.1 Hz, H₂), 1.47 (s, 9H, H₁₁), 1.35-1.75 (m, 8H, H₄, H₆, H₇, H₈), 1.16 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, H₂₄), 1.06 (s, 9H, H₁₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 175.2 (C₁), 159.2 (C₂₂), 135.5 (C₁₅), 134.0 (C₁₄), 130.7 (C₁₉), 129.5 (C₂₀ ou C₁₇), 129.4 (C₂₀ ou C₁₇), 127.6 (C₁₆), 113.8 (C₂₁), 80.7 (C₁₀), 76.2 (C₅), 71.2 (C₁₈), 70.3 (C₃), 63.7 (C₉), 55.4 (C₂₃), 46.4 (C₂), 38.3 (C₄), 33.7 (C₆), 32.7 (C₈), 28.0 (C₁₁), 26.9 (C₁₃), 21.7 (C₇), 19.2 (C₁₂), 13.9 (C₂₄).

MS (IC : NH₃) : $m/z = 579$ [M-C₄H₈+H]⁺ ; 635 [M+H]⁺ ; 652 [M+NH₄]⁺.

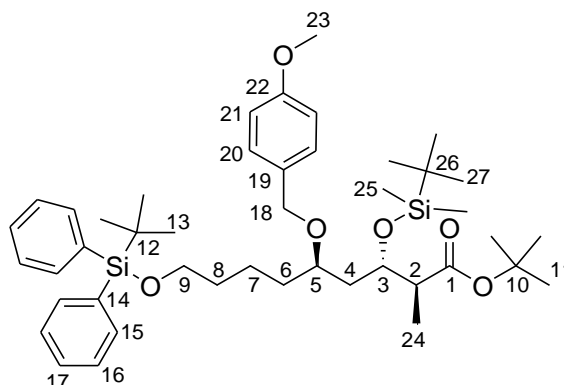
Analyse élémentaire : Calculée : C 71.88%, H 8.57%. Trouvée : C 71.63%, H 8.86%.

HPLC : Chiralcel OD-H, 99:1 hexane/*i*-PrOH, 1 mL/min, $\lambda = 215$ nm, t_R (2*S*,3*S*,5*R*) 10.4 min, t_R (2*R*,3*R*,5*R*) 10.6 min, t_R (2*S*,3*R*,5*R*) 15.4 min, t_R (2*R*,3*S*,5*R*) 15.6 min.

(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-9-(*tert*-butyldiphénylesilyloxy)-5-(*para*-méthoxybenzyloxy)-2-méthylnonanoate de *tert*-butyle (116')

Formule brute : C₄₄H₆₈O₆Si₂

Masse moléculaire : 749.18 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de l'alcool **116** (680 mg, 1.07 mmol, 1 équiv) dans 6.2 mL de dichlorométhane sont introduits à 0 °C de la 2,6-lutidine (498 µL, 4.28 mmol, 4 équiv) puis du triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle (492 µL, 2.14 mmol, 2 équiv). Après 1 h 15 d'agitation à 0 °C, le mélange réactionnel est neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 9/1) permet d'isoler **116'** (827 mg, 100%) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0.50 (Cy/AcOEt, 9:1, KMnO₄, UV).

[α]_D²⁰ : - 2.5 (c 1.08, CHCl₃).

IR (film) : 1729, 1613, 1514, 824 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.73-7.65 (m, 4H, H₁₅), 7.49-7.32 (m, 6H, H₁₆, H₁₇), 7.25 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H₂₀), 6.86 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H₂₁), 4.49 (d, 1H, *J* = 10.9 Hz, H₁₈), 4.31 (d, 1H, *J* = 10.9 Hz, H_{18'}), 4.30 (m, 1H, H₃), 3.79 (s, 3H, H₂₃), 3.66 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz, H₉), 3.52 (m, 1H, H₅), 2.60 (qd, 1H, *J* = 3.8, 7.0 Hz, H₂), 1.38 (s, 9H, H₁₁), 1.65-1.30 (m, 8H, H₄, H₆, H₇, H₈), 1.08-1.03 (m, 12H, H₁₃, H₂₄), 0.89 (s, 9H, H₂₇), 0.07 (s, 3H, H₂₅), 0.05 (s, 3H, H_{25'}).

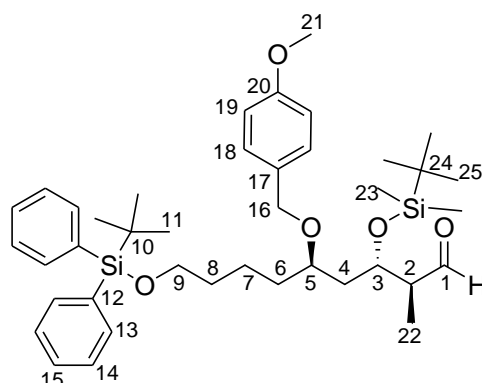
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 173.1 (C₁), 158.9 (C₂₂), 135.5 (C₁₅), 134.1 (C₁₄), 131.4 (C₁₉), 129.5 (C₂₀ ou C₁₇), 129.0 (C₂₀ ou C₁₇), 127.6 (C₁₆), 113.6 (C₂₁), 80.1 (C₁₀), 75.7 (C₅), 70.2 (C₃), 69.6 (C₁₈), 63.8 (C₉), 55.2 (C₂₃), 46.6 (C₂), 37.9 (C₄), 33.6 (C₆), 32.8 (C₈), 28.1 (C₁₁), 26.9 (C₁₃), 25.9 (C₂₇), 21.2 (C₇), 19.2 (C₁₂), 18.0 (C₂₆), 9.3 (C₂₄), -4.5 (C₂₅), -4.8 (C_{25'}).

HRMS (IC : NH₃) : calculée pour C₄₄H₆₉O₆NSi₂ : 749.4633, trouvée : 749.4642.

(2*S*, 3*S*, 5*R*)-3-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-9-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-5-(*para*-méthoxybenzyloxy)-2-méthylnonanal (110**)**

Formule brute : C₄₀H₆₀O₅Si₂

Masse moléculaire : 677.07 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

Réduction :

A une solution de l'ester *tert*-butylique **116'** (384 mg, 0.51 mmol, 1 équiv) dans 17 mL de toluène est ajoutée goutte à goutte une solution de Dibal-H (765 µL, 1.0 M dans le toluène, 765 µmol, 1.5 équiv) à -78 °C. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 h 30 à -78 °C, puis du méthanol (1 mL) est ajouté pour neutraliser l'excédent de Dibal-H. Le mélange est alors agité 1 h à -78 °C. Une solution d'acide chlorhydrique à 1 M est ensuite ajoutée puis la température est laissée remonter à l'ambiante. Les phases sont alors séparées et la phase aqueuse est extraite avec l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur du sulfate de magnésium. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 93/7) permet d'isoler de l'aldéhyde **110** (128 mg, 37%) et de l'alcool **116''** (213 mg, 61%) ayant tous les deux l'aspect d'une huile jaune pâle.

Oxydation :

A une solution de l'alcool **116''** (1.47 g, 2.16 mmol, 1 équiv) dans 7 mL de dichlorométhane, à 0 °C, est additionné du périodinate de Dess-Martin (8.56 mL, 15 % en masse dans le dichlorométhane, 4.11 mmol, 1.9 équiv). Le mélange est agité 4 h à température ambiante, puis le solvant est évaporé. Le résidu est dilué dans du dichlorométhane, neutralisé par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 93/7) permet d'isoler l'aldéhyde **110** (1.27 g, 87%) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0.40 (Cy/AcOEt, 9:1, KMnO₄, UV).

[α]_D²⁰ : 1.6 (c 1.08, CHCl₃).

IR (film) : 2791, 1723, 1613, 1514, 824 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 9.73 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz, H₁), 7.68-7.70 (m, 4H, H₁₃), 7.44-7.37 (m, 6H, H₁₄, H₁₅), 7.25 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H₁₈), 6.87 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H₁₉), 4.49 (d,

1H, $J = 11.5$ Hz, H₁₆), 4.31 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, H_{16'}), 4.25-4.19 (m, 1H, H₃), 3.80 (s, 3H, H₂₁), 3.68 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, H₉), 3.59-3.53 (m, 1H, H₅), 2.57-2.51 (m, 1H, H₂), 1.68-1.38 (m, 8H, H₄, H₆, H₇, H₈), 1.11 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, H₂₂), 1.06 (s, 9H, H₁₁), 0.89 (s, 9H, H₂₅), 0.06 (s, 6H, H₂₃).

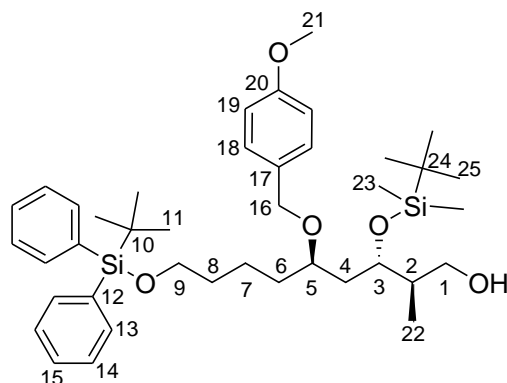
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : $\delta = 204.3$ (C₁), 159.1 (C₂₀), 135.6 (C₁₃), 134.0 (C₁₂), 131.0 (C₁₇), 129.5 (C₁₅ ou C₁₈), 129.0 (C₁₅ ou C₁₈), 127.6 (C₁₄), 113.8 (C₁₉), 75.6 (C₅), 70.5 (C₃), 69.7 (C₁₆), 63.7 (C₉), 55.3 (C₂₁), 52.4 (C₂), 40.0 (C₄), 33.5 (C₆ ou C₈), 32.7 (C₆ ou C₈), 26.9 (C₁₁), 25.8 (C₂₅), 21.3 (C₇), 19.2 (C₁₀), 18.0 (C₂₄), 9.6 (C₂₂), -4.3 (C₂₃), -4.8 (C_{23'}).

HRMS (IC : NH₃) : calculée pour C₄₀H₆₄O₅NSi₂ : 694.4323, trouvée : 694.4340.

(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-9-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-5-(*para*-méthoxy-benzyloxy)-2-méthyl-nonan-1-ol (116'')

Formule brute : C₄₀H₆₂O₅Si₂

Masse moléculaire : 679.09 g.mol⁻¹



Analyses :

R_f : 0.07 (Cy/AcOEt, 9:1, KMnO₄, UV).

[α]²⁰_D : -17.7 (c 1.54, CHCl₃).

IR (film) : 3442, 1613, 1514, 824 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.72-7.66 (m, 4H, H₁₃), 7.45-7.35 (m, 6H, H₁₄, H₁₅), 7.25 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H₁₈), 6.87 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H₁₉), 4.49 (d, 1H, J = 11.0 Hz, H₁₆), 4.35 (d, 1H, J = 11.0 Hz, H_{16'}), 3.96-3.89 (m, 1H, H₃), 3.80 (s, 3H, H₂₁), 3.85-3.70 (m, 1H, H₁), 3.69 (t, 2H, J = 6.1 Hz, H₉), 3.52-3.45 (m, 2H, H₁, H₅), 1.90-1.40 (m, 9H, H₂, H₄, H₆, H₇, H₈), 1.07 (s, 9H, H₁₁), 0.97 (d, 3H, J = 7.0 Hz, H₂₂), 0.90 (s, 9H, H₂₅), 0.07 (s, 3H, H₂₃), 0.05 (s, 3H, H_{23'}).

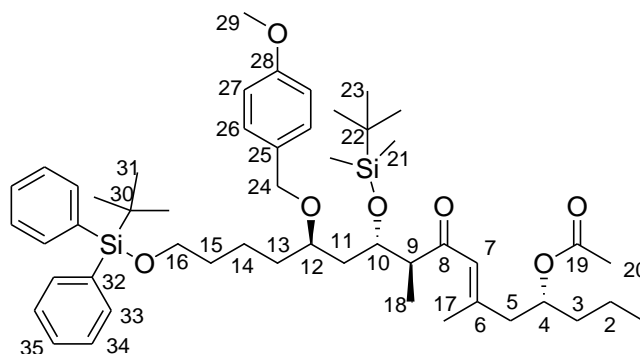
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 159.2 (C₂₀), 135.6 (C₁₃), 134.0 (C₁₂), 130.7 (C₁₇), 129.5 (C₁₅ ou C₁₈), 129.3 (C₁₅ ou C₁₈), 127.6 (C₁₄), 113.8 (C₁₉), 76.3 (C₅), 73.3 (C₃), 70.1 (C₁₆), 64.9 (C₁), 63.7 (C₉), 55.2 (C₂₁), 39.8 (C₂), 39.0 (C₄), 33.5 (C₆ ou C₈), 32.7 (C₆ ou C₈), 26.9 (C₁₁), 25.9 (C₂₅), 21.3 (C₇), 19.2 (C₁₀), 18.0 (C₂₄), 13.0 (C₂₂), -4.3 (C₂₃), -4.4 (C_{23'}).

MS (IC : NH₃) : m/z = 679 [M+H]⁺, 696 [M+NH₄]⁺.

(4*R*,9*S*,10*S*,12*R*)-10-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-16-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-12-(*para*-méthoxybenzyloxy)-4-acétoxy-6,9-diméthylhexadec-6*E*-èn-8-one (152)

Formule brute : C₅₀H₇₆O₇Si₂

Masse moléculaire : 844.51 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

Couplage :

Dans un ballon contenant l'aldéhyde **110** (500 mg, 0.74 mmol, 1 équiv) et l'iodeure vinylique **150** (263 mg, 0.89 mmol, 1.2 équiv) en solution dans 22 mL de DMSO fraîchement distillé et dégazé, sont introduits successivement du CrCl₂ (635 mg, 5.2 mmol, 7 équiv) et du NiCl₂(dppe)₂ (23 mg, 0.044 mmol, 0.06 équiv). Le mélange est agité à température ambiante pendant 36 h puis une solution aqueuse de sérinate de sodium (1 M) est additionnée. Le mélange est dilué avec de l'AcOEt et agité pendant 1 h. La phase aqueuse est extraite à l'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en NaCl. Après séchage sur MgSO₄, le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 85/15) pour obtenir un mélange de deux diastéréoisomères **153/153'** (488 mg, 78%) sous forme d'une huile incolore.

Oxydation :

Dans un ballon contenant le mélange des deux diastéréoisomères **153/153'** (332 mg, 0.39 mmol, 1 équiv) en solution dans 4.5 mL de dichlorométhane, sont introduits successivement à 0 °C de l'hydrogénocarbonate de sodium (230 mg, 2.73 mmol, 7 équiv) et du périodinate de Dess-Martin (333 mg, 0.79 mmol, 2 équiv). Après 5 h 30 d'agitation, de l'eau est additionnée. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 95/5) pour obtenir **152** (277 mg, 84%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.49 (Cy/AcOEt, 8:2, KMnO₄, UV).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.69-7.62 (m, 4H, H₃₃), 7.45-7.33 (m, 6H, H₃₄, H₃₅), 7.22 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H₂₆), 6.84 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H₂₇), 6.14 (s, 1H, H₇), 5.10-4.99 (m, 1H, H₄), 4.42 (d, 1H, *J* = 11.1 Hz, H₂₄), 4.30 (d, 1H, *J* = 11.1 Hz, H_{24'}), 4.29-4.21 (m, 1H, H₁₀), 3.79 (s,

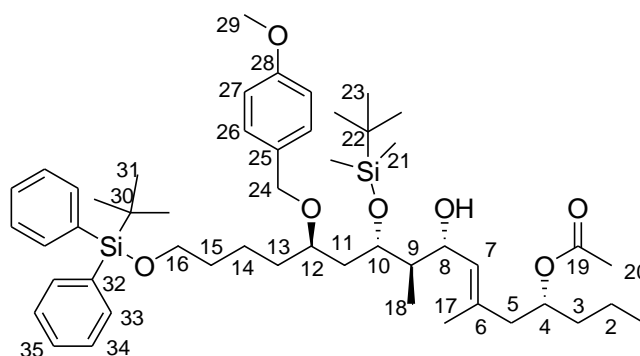
3H, H₂₉), 3.64 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz, H₁₆), 3.57-3.48 (m, 1H, H₁₂), 2.75-2.66 (m, 1H, H₉), 2.32 (dd, 1H, $J = 13.7, 7.2$ Hz, H₅), 2.21 (dd, 1H, $J = 13.7, 5.7$ Hz, H_{5'}), 2.09 (s, 3H, H₂₀), 1.98 (s, 3H, H₁₇) ; 1.60-1.15 (m, 12H, H₂, H₃, H₁₁, H₁₃, H₁₄ et H₁₅), 1.08-1.01 (m, 12H, H₁₈, H₃₁), 0.92-0.85 (m, 12H, H₁, H₂₃), 0.07 (s, 6H, H₂₁).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : $\delta = 202.1$ (C₈), 170.7 (C₁₉), 159.0 (C₂₈), 154.0 (C₆), 135.7 (C₃₃), 134.2 (C₃₂), 131.5 (C₂₅), 129.7 (C₃₅), 128.9 (C₂₆), 127.7 (C₃₄), 125.6 (C₇), 113.7 (C₂₇), 75.7 (C₁₂), 71.8 (C₄), 70.0 (C₁₀), 69.4 (C₂₄), 63.9 (C₁₆), 55.4 (C₂₉), 54.1 (C₉), 46.0 (C₅), 38.4, 36.3, 33.8, 32.9 (C₃, C₁₁, C₁₃ et C₁₅), 27.0 (C₃₁), 26.0 (C₂₃), 21.6 (C₁₄), 21.3 (C₂₀), 19.9 (C₁₇), 19.4 (C₃₀), 18.7 (C₂), 18.2 (C₂₂), 14.0 (C₁), 10.1 (C₁₈), -4.2 (C₂₁), -4.4 (C_{21'}).

(4*R*,8*R*,9*R*,10*S*,12*R*)-10-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-16-(*tert*-butyldiphénylesilyloxy)-12-(*para*-méthoxybenzyloxy)-4-acétoxy-6,9-diméthylhexadec-6*E*-èn-8-ol (153)

Formule brute : C₅₀H₇₈O₇Si₂

Masse moléculaire : 847.32 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution d'énone **152** (565 mg, 0.67 mmol, 1 équiv) dans 40 mL de THF est ajouté à -78 °C, du *L*-sélectride (1.34 mL, 1 M dans le THF, 1.34 mmol, 2 équiv). Après 20 h d'agitation à -78 °C, du méthanol est additionné. La température est laissée remonter à l'ambiante puis le mélange réactionnel est neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite à l'AcOEt. Après séchage sur MgSO₄, le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 9/1) pour obtenir l'alcool **153** (427 g, 75%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.34 (Cy/AcOEt, 8:2, KMnO₄, UV).

[α]_D²⁰ : -14.9 (*c* 1.17, CHCl₃).

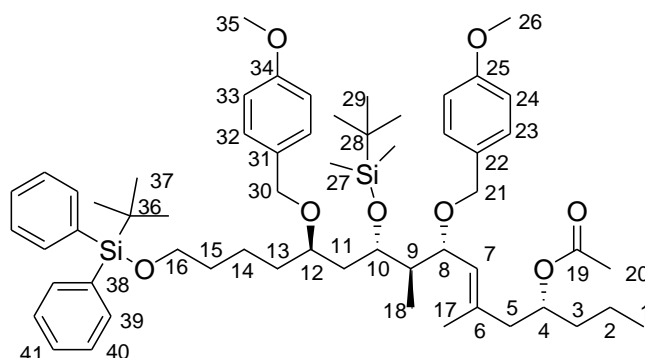
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.65-7.69 (m, 4H, H₃₃), 7.33-7.43 (m, 6H, H₃₄, H₃₅), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H₂₆), 6.84 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H₂₇), 5.16 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H₇), 5.06-4.96 (m, 1H, H₄), 4.52 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, H₂₄), 4.34 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, H_{24'}), 4.22-4.17 (m, 1H, H₁₀), 4.06 (t *app*, 1H, *J* = 9.1 Hz, H₈), 3.78 (s, 3H, H₂₉), 3.67 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, H₁₆), 3.56-3.45 (m, 1H, H₁₂), 2.29 (d, 1H, *J* = 3.1 Hz, H_{alcool}), 2.20 (t *app*, 2H, *J* = 7.3 Hz, H₅), 2.00 (s, 3H, H₂₀), 1.67 (s, 3H, H₁₇), 1.65-1.20 (m, 13H, H₂, H₃, H₉, H₁₁, H₁₃, H₁₄ et H₁₅), 1.04 (s, 9H, H₃₁), 0.89 (t, 3H, *J* = 5.3 Hz, H₁), 0.87 (s, 9H, H₂₃), 0.70 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, H₁₈), 0.03 (s, 3H, H₂₁), 0.02 (s, 3H, H_{21'}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 171.1 (C₁₉), 159.2 (C₂₈), 135.7 (C₃₃), 135.6 (C₆), 134.2 (C₃₂), 130.8 (C₂₅), 130.5 (C₇), 129.6 (C₂₆ ou C₃₅), 129.5 (C₂₆ ou C₃₅), 127.7 (C₃₄), 113.9 (C₂₇), 76.7 (C₁₂), 72.1 (C₄), 70.5 (C₈ ou C₁₀), 70.3 (C₈ ou C₁₀), 70.1 (C₂₄), 63.8 (C₁₆), 55.3 (C₂₉), 45.6 (C₉), 44.9 (C₅), 37.7, 36.2, 33.6, 32.8 (C₃, C₁₁, C₁₃ et C₁₅), 27.0 (C₃₁), 26.0 (C₂₃), 21.5 (C₁₄), 21.3 (C₂₀), 19.3 (C₃₀), 18.7 (C₂), 18.1 (C₂₂), 17.3 (C₁₇), 14.0 (C₁), 10.1 (C₁₈), -4.1 (C₂₁), -4.4 (C_{21'}).

(4*R*,8*R*,9*R*,10*S*,12*R*)-10-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-16-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-8,12-(*di-para*-méthoxybenzyloxy)-4-acétoxy-6,9-diméthylhexadec-6*E*-ène (154)

Formule brute : C₅₈H₈₆O₈Si₂

Masse moléculaire : 966.59 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

Dans un ballon sont introduits successivement l'alcool **153** (425 mg, 0.50 mmol, 1 équiv), du trichloroacétimidate de *para*-méthoxybenzyle (242 mg, 0.86 mmol, 1.7 équiv), 13 mL de toluène et du triflate de lanthane (III) (15 mg, 25 μmol, 0.05 équiv). Après 2 h 45 d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué avec de l'acétate d'éthyle et concentré sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt : 9/1) permet d'obtenir **154** (419 mg, 87%) sous la forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.56 (Cy/AcOEt, 8:2, KMnO₄, UV).

[α]_D²⁰ : -13.7 (c 1.12, CHCl₃).

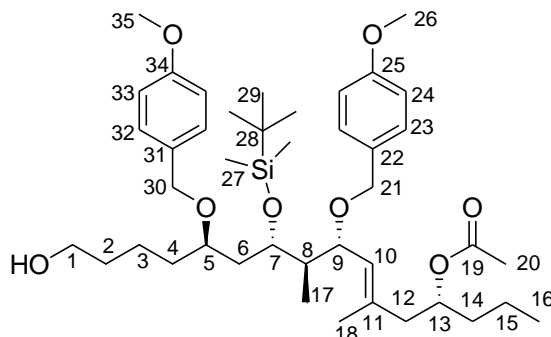
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.52-7.56 (m, 4H, H₃₉), 7.30-7.20 (m, 6H, H₄₀, H₄₁), 7.07 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H₂₃ ou H₃₂), 7.05 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H₂₃ ou H₃₂), 6.58 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H₂₄ ou H₃₃), 6.57 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H₂₄ ou H₃₃), 5.01-4.91 (m, 2H, H₄, H₇), 4.40-4.31 (m, 1H, H₁₀), 4.33 (d, 1H, *J* = 10.9 Hz, H₂₁ ou H_{21'} ou H₃₀ ou H_{30'}), 4.28 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz, H₂₁ ou H_{21'} ou H₃₀ ou H_{30'}), 4.20 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, H₂₁ ou H_{21'} ou H₃₀ ou H_{30'}), 4.05 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz, H₂₁ ou H_{21'} ou H₃₀ ou H_{30'}), 3.70-3.62 (m, 1H, H₈), 3.60 (s, 3H, H₂₆ ou H₃₅), 3.58 (s, 3H, H₂₆ ou H₃₅), 3.55 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, H₁₆), 3.50-3.41 (m, 1H, H₁₂), 2.19 (dd, 1H, *J* = 13.6, 7.9 Hz, H₅), 2.10 (dd, 1H, *J* = 13.6, 5.1 Hz, H₅), 1.82 (s, 3H, H₂₀), 1.79-1.67 (m, 1H, H₉), 1.57-0.95 (m, 12H, H₂, H₃, H₁₁, H₁₃, H₁₄ et H₁₅), 1.53 (s, 3H, H₁₇), 0.92 (s, 9H, H₃₇), 0.81-0.74 (m, 3H, H₁), 0.76 (s, 9H, H₂₉), 0.61 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, H₁₈), -0.06 (s, 3H, H₂₇), -0.09 (s, 3H, H₂₇).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 170.8 (C₁₉), 158.8 (C₂₅, C₃₄), 136.0 (C₆), 135.7 (C₃₉), 134.2 (C₃₈), 131.6 (C₂₂), 131.3 (C₃₁), 129.6 (C₄₁), 129.1 (C₇), 129.0 (C₂₃), 128.9 (C₃₂), 127.7 (C₄₀), 113.7 (C₂₄), 113.6 (C₃₃), 76.5 (C₈), 76.3 (C₁₂), 71.9 (C₄), 70.1 (C₁₀), 69.2 (C₂₁, C₃₀), 63.9 (C₁₆), 55.3 (C₂₆), 55.2 (C₃₅), 44.9 (C₅), 44.4 (C₉), 36.5, 34.2, 32.9, 30.3 (C₃, C₁₁, C₁₃ et C₁₅), 27.0 (C₃₇), 26.1 (C₂₉), 21.6 (C₁₄), 21.3 (C₂₀), 19.3 (C₂), 18.7 (C₃₆), 18.2 (C₁₇), 17.3 (C₂₈), 14.1 (C₁), 9.8 (C₁₈), -3.9 (C₂₇), -4.4 (C₂₇).

(5*R*,7*S*,8*R*,9*R*,13*R*)-7-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-5,9-(di-*para*-méthoxybenzyloxy)-13-acétoxy-8,11-diméthylhexadec-10*E*-èn-1-ol (155)

Formule brute : C₄₂H₆₈O₈Si

Masse moléculaire : 728.47 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution du composé **154** (419 mg, 0.43 mmol, 1 équiv) dans 6.5 mL de méthanol est ajouté du fluorure d'ammonium (418 mg, 11.3 mmol, 26 équiv). Le mélange réactionnel est placé sous agitation pendant 4 jours à température ambiante. Le mélange est concentré sous pression réduite puis le résidu est repris dans l'AcOEt et filtré sur célite. Le filtrat est concentré puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 9/1) pour obtenir **155** (313 mg, 99%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.14 (Cy/AcOEt, 8:2, KMnO₄, UV).

[α]_D²⁰ : -18.6 (c 1.09, CHCl₃).

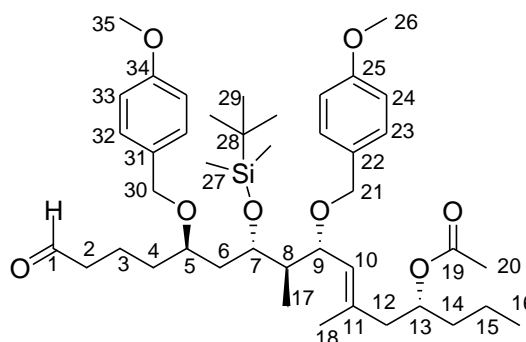
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.19 (d, 4H, *J* = 8.6 Hz, H₂₃, H₃₂), 6.72 (d, 4H, *J* = 8.6 Hz, H₂₄, H₃₃), 5.14-5.04 (m, 2H, H₁₀, H₁₃), 4.51-4.41 (m, 1H, H₇), 4.46 (d, 1H, *J* = 11.1 Hz, H₂₁ ou H₃₀), 4.41 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, H₂₁ ou H₃₀), 4.34 (d, 1H, *J* = 11.1 Hz, H₂₁ ou H₃₀), 4.16 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, H₂₁ ou H₃₀), 3.82-3.73 (m, 1H, H₉), 3.74 (s, 3H, H₃₅), 3.73 (s, 3H, H₂₆), 3.63 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, H₁), 3.62-3.55 (m, 1H, H₅), 2.32 (dd, 1H, *J* = 13.7, 7.9 Hz, H₁₂), 2.23 (dd, 1H, *J* = 13.7, 5.1 Hz, H_{12'}), 1.96 (s, 3H, H₂₀), 1.91-1.81 (m, 1H, H₈), 1.66 (d, 3H, *J* = 0.8 Hz, H₁₈), 1.64-1.30 (m, 12H, H₂, H₃, H₄, H₆, H₁₄ et H₁₅), 0.94-0.86 (m, 3H, H₁₆), 0.88 (s, 9H, H₂₉), 0.72 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, H₁₇), 0.06 (s, 3H, H₂₇), 0.04 (s, 3H, H_{27'}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 170.9 (C₁₉), 158.9 (C₂₅), 158.7 (C₃₄), 136.0 (C₁₁), 131.5 (C₂₂), 131.2 (C₃₁), 129.0, 128.9 (C₁₀, C₂₃ et C₃₂), 113.7 (C₂₄), 113.6 (C₃₃), 76.4 (C₅), 76.2 (C₉), 71.9 (C₁₃), 70.0 (C₂₁), 69.1 (C₃₀), 69.2 (C₇), 63.0 (C₁), 55.3 (C₂₆, C₃₅), 44.9 (C₁₂), 44.4 (C₈), 36.6, 36.5, 34.1, 33.1 (C₂, C₄, C₆ et C₁₄), 26.1 (C₂₉), 21.3 (C₃), 18.7 (C₁₅), 18.2 (C₂₈), 17.3 (C₁₈), 14.0 (C₁₆), 9.9 (C₁₇), -3.9 (C₂₇), -4.4 (C_{27'}).

(5*R*,7*S*,8*R*,9*R*,13*R*)-7-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-5,9-(di-*para*-méthoxybenzyloxy)-13-acétoxy-8,11-diméthylhexadec-10*E*-èn-1-al (156)

Formule brute : C₄₂H₆₆O₈Si

Masse moléculaire : 726,45 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de l'alcool **155** (313 mg, 0.43 mmol, 1 équiv) dans 7 mL de dichlorométhane sont ajoutés successivement à 0 °C, de l'hydrogénocarbonate de sodium (255 mg, 3.04 mmol, 7 équiv) puis du périodinate de Dess-Martin (1.7 mL, 0.5 M dans le dichlorométhane, 0.87 mmol, 2 équiv). Après 1 h 15 d'agitation à température ambiante, de l'eau est additionnée. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt. Après séchage sur MgSO₄, le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 9/1) pour obtenir **156** (223 mg, 71%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.70 (Cy/AcOEt, 6:4, KMnO₄, UV).

[α]_D²⁰ : -15.4 (c 1, CHCl₃).

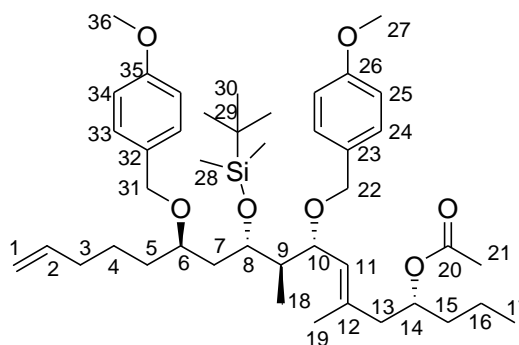
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 9.75 (t, 1H, *J* = 1.7 Hz, H₁), 7.19 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H₂₃ ou H₃₂), 7.18 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H₂₃ ou H₃₂), 6.73 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H₂₄ ou H₃₃), 6.72 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H₂₄ ou H₃₃), 5.13-5.04 (m, 2H, H₁₀, H₁₃), 4.49-4.42 (m, 1H, H₇), 4.43 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, H₂₁ ou H₃₀), 4.41 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz, H₂₁ ou H₃₀), 4.34 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, H₂₁ ou H₃₀), 4.15 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz, H₂₁ ou H₃₀), 3.81-3.73 (m, 1H, H₉), 3.75 (s, 3H, H₂₆ ou H₃₅), 3.73 (s, 3H, H₂₆ ou H₃₅), 3.64-3.53 (m, 1H, H₅), 2.46-2.38 (m, 2H, H₂), 2.32 (dd, 1H, *J* = 13.7, 7.9 Hz, H₁₂), 2.23 (dd, 1H, *J* = 13.7, 5.2 Hz, H₁₂'), 1.96 (s, 3H, H₂₀), 1.90-1.80 (m, 1H, H₈), 1.66 (d, 3H, *J* = 1.2 Hz, H₁₈), 1.75-1.20 (m, 10H, H₃, H₄, H₆, H₁₄ et H₁₅), 0.94-0.87 (m, 3H, H₁₆), 0.88 (s, 9H, H₂₉), 0.72 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, H₁₇), 0.06 (s, 3H, H₂₇), 0.03 (s, 3H, H₂₇').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 202.7 (C₁), 170.9 (C₁₉), 159.0, 158.8 (C₂₅, C₃₄), 136.1 (C₁₁), 131.4, 131.2 (C₂₂, C₃₁), 129.0 (C₂₃, C₃₂, C₁₀), 113.7, 113.6 (C₂₄, C₃₃), 76.5, 75.9 (C₅, C₉), 71.9 (C₁₃), 70.1, 69.3 (C₂₁, C₃₀), 69.1 (C₇), 55.3 (C₂₆, C₃₅), 45.0 (C₁₂), 44.4 (C₈), 44.1 (C₂), 36.5 (C₄, C₆), 33.8 (C₁₄), 26.1 (C₂₉), 21.4 (C₁₈), 18.7 (C₃), 18.2 (C₂₈), 17.8 (C₁₅), 17.3 (C₂₀), 14.1 (C₁₇), 9.9 (C₁₆), -3.9 (C₂₇), -4.4 (C₂₇').

(6*R*,8*S*,9*R*,10*R*,14*R*)-8-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-6,10-(di-*para*-méthoxybenzyloxy)-14-acétoxy-9,12-diméthyl-heptadec-1,11*E*-diène (158)

Formule brute : C₄₃H₆₈O₇Si

Masse moléculaire : 724,47 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une suspension de bromure de méthyltriphenylphosphonium (238 mg, 0.67 mmol, 2.3 équiv) dans 890 μ L de THF est ajouté à 0 °C du *n*-butyllithium (275 μ L, 2.2 M dans l'hexane, 1.05 mmol, 2.07 équiv). Le mélange réactionnel, ayant pris une teinte jaune-orangée, est laissé remonter à température ambiante puis est agité pendant 50 min. Une solution d'aldéhyde **156** (210 mg, 0.29 mmol, 1 équiv) dans 1.7 mL de THF est alors canulée dessus entraînant un éclaircissement de la solution. Après 20 min, la réaction est stoppée par addition d'une solution saturée de NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt. Après séchage sur MgSO₄, le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 9/1) pour obtenir **158** (111 mg, 53%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

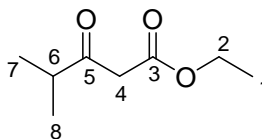
R_f : 0.63 (Cy/AcOEt, 8:2, KMnO₄, UV).

[α]_D²⁰ : -18.2 (c 1.35, CHCl₃).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.19 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H₂₃ ou H₃₂), 7.18 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H₂₃ ou H₃₂), 6.73 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H₂₄ ou H₃₃), 6.72 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H₂₄ ou H₃₃), 5.82 (ddt, 1H, *J* = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, H₂), 5.13-5.06 (m, 2H, H₁₀, H₁₃), 5.10-4.93 (m, 2H, H₁), 4.51-4.42 (m, 1H, H₈), 4.47 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, H₂₂ ou H₃₁), 4.41 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz, H₂₂ ou H₃₁), 4.34 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, H₂₂ ou H₃₁), 4.18 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz, H₂₂ ou H₃₁), 3.84-3.75 (m, 1H, H₁₀), 3.75 (s, 3H, H₂₇ ou H₃₆), 3.74 (s, 3H, H₂₇ ou H₃₆), 3.65-3.55 (m, 1H, H₆), 2.33 (dd, 1H, *J* = 13.5, 7.8 Hz, H₁₃), 2.24 (dd, 1H, *J* = 13.7, 5.1 Hz, H₁₃'), 2.12-2.02 (m, 2H, H₃), 1.96 (s, 3H, H₂₁), 1.93-1.80 (m, 1H, H₉), 1.67 (s, 3H, H₁₉), 1.70-1.25 (m, 10H, H₄, H₅, H₇, H₁₅ et H₁₆), 0.95-0.87 (m, 3H, H₁₇), 0.89 (s, 9H, H₃₀), 0.74 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, H₁₈), 0.07 (s, 3H, H₂₈), 0.04 (s, 3H, H₂₈').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 170.9 (C₂₀), 158.8, 158.7 (C₂₆, C₃₅), 139.1 (C₂), 136.0 (C₁₂), 131.6, 131.3 (C₂₃, C₃₂), 129.1, 129.0 (C₂₄, C₃₃), 128.9 (C₁₁), 114.6 (C₁), 113.7, 113.6 (C₂₅, C₃₄), 76.5, 76.1 (C₆, C₁₀), 71.9 (C₁₄), 70.0, 69.1 (C₂₂, C₃₁), 69.3 (C₈), 55.3 (C₂₇, C₃₆), 45.0

(C₁₃), 44.4 (C₉), 36.8, 36.5, 34.1 et 33.8 (C₃, C₅, C₇ et C₁₅), 26.1 (C₃₀), 24.5 (C₄), 21.4 (C₂₁), 18.7 (C₁₆), 18.2 (C₂₉), 17.3 (C₁₉), 14.1 (C₁₇), 9.9 (C₁₈), -3.9 (C₂₈), -4.4 (C_{28'}).

4-Méthyl-3-oxo-pentanoate d'éthyle²⁷⁶ (182)**Formule brute :** C₈H₁₄O₃**Masse moléculaire :** 158.19 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

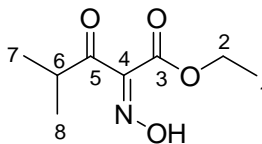
A une solution de sel de potassium de monomalonate d'éthyle (56.54 g, 332 mmol, 2 équiv) dans l'acétonitrile (520 mL) sont ajoutés de la triéthylamine (45 mL, 322 mmol, 1.94 équiv) et du chlorure de magnésium (38.00 g, 399 mmol, 2.4 équiv) à 10 °C. Le mélange est agité pendant 2 h 30 à température ambiante puis du chlorure d'isobutyryle (17.5 mL, 166 mmol, 1 équiv) et de la triéthylamine (4.6 mL, 33 mmol, 0.2 équiv) sont ajoutés à 0 °C. Le mélange est agité à température ambiante pendant la nuit. Le solvant est évaporé sous pression réduite, du toluène est ajouté (300 mL) puis une solution d'HCl à 10% est ajoutée à 0 °C jusqu'à dissolution du précipité. La phase aqueuse est ensuite extraite avec du toluène. Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution d'HCl à 10%, avec de l'eau puis avec une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par distillation sous pression réduite (100 °C, 25 mmHg) pour obtenir **182** (18.00 g, 68%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :**R_f :** 0.51 (Cy/AcOEt, 85:15, KMnO₄, UV).**RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 4.12 (q, 2H, J = 7.1 Hz, H₂), 3.49 (s, 2H, H₄), 2.72 (sept, 1H, J = 6.9 Hz, H₆), 1.27 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H₁), 1.14 (s, 3H, H₇), 1.12 (s, 3H, H₈).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 206.6 (C₅), 167.4 (C₃), 61.3 (C₂), 47.1 (C₂), 41.2 (C₆), 17.9 (C₇, C₈), 14.1 (C₁).²⁷⁶ CAS = 7152-15-0

2-Hydroxyimino-4-méthyl-3-oxo-pentanoate d'éthyle¹⁶⁵ (184)
--

Formule brute : C₈H₁₃O₄N

Masse moléculaire : 187.19 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de **182** (3.92 g, 24.8 mmol, 1 équiv) dans l'acide acétique (25 mL) est ajoutée goutte-à-goutte une suspension de NaNO₂ (4.27 g, 61.9 mmol, 2.5 équiv) dans de l'eau (15 mL) à 0 °C. Le mélange est agité pendant 2 h à 0 °C puis 1 h 30 à température ambiante. La phase aqueuse est ensuite extraite avec Et₂O. Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ puis avec une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 8/2) pour obtenir **184** (4.43 g, 96%) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :

R_f : 0.20 (Cy/AcOEt, 8:2, KMnO₄, UV).

F : 45 °C.

IR (film) : 3257, 3224, 2982, 1709, 1691, 1308, 1223, 1024, 1009, 962, 861, 677 cm⁻¹.

Diastéréoisomère majoritaire :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 9.39 (s, 1H, H_{oxime}), 4.38 (q, 2H, J = 7.1 Hz, H₂), 3.40 (sept, 1H, J = 6.9 Hz, H₆), 1.35 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H₁), 1.15 (d, 6H, J = 6.9 Hz, H₇, H₈).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 199.8 (C₅), 161.8 (C₃), 149.8 (C₄), 62.4 (C₂), 35.6 (C₆), 18.3 (C₇, C₈), 14.0 (C₁).

Diastéréoisomère minoritaire :

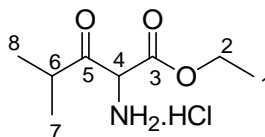
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 9.56 (s, 1H, H_{oxime}), 4.14 (q, 2H, J = 7.1 Hz, H₂), 2.93 (sept, 1H, J = 7.0 Hz, H₆), 1.26 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H₁), 1.19 (d, 6H, J = 7.0 Hz, H₇, H₈).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 203.7 (C₅), 160.8 (C₃), 150.5 (C₄), 62.6 (C₂), 35.6 (C₆), 18.3 (C₇, C₈), 13.9 (C₁).

2-Amino-4-méthyl-3-oxo-pentanoate d'éthyle.HCl¹⁶⁵ (181)

Formule brute : C₈H₁₆O₃NCl

Masse moléculaire : 209.67 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de **184** (3.27 g, 17.4 mmol, 1 équiv) dans le MeOH dégazé (50 mL) sont ajoutés du Pd/C à 10% (370 mg, 0.35 mmol, 0.02 équiv) puis une solution de HCl 2 N dans Et₂O (26.1 mL, 52.2 mmol, 3 équiv). Le mélange est purgé par trois cycles vide/dihydrogène puis placé sous atmosphère de dihydrogène à pression atmosphérique et agité pendant 20 h à température ambiante. Le mélange est ensuite filtré sur célite et lavé avec de l'EtOH. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le solide jaune obtenu est lavé avec de l'acétate d'éthyle. Le produit **181** est obtenu (2.77 g, 76%) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :

F : 116 °C.

IR (film) : 3414, 2979, 2950, 2888, 1739, 1723, 1517, 1467, 1270, 1138, 1104, 1009 cm⁻¹.

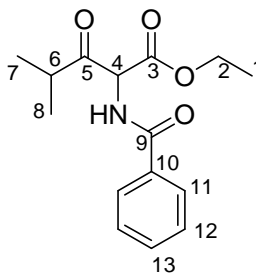
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ = 9.12 (s 1, 3H, H_{ammonium}), 5.37 (s, 1H, H₄), 4.33-4.15 (m, 2H, H₂), 3.11 (sept, 1H, *J* = 6.8 Hz, H₆), 1.22 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, H₁), 1.12 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H₇), 1.01 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H₈).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ = 203.1 (C₅), 163.8 (C₃), 62.8 (C₂), 59.1 (C₄), 38.2 (C₆), 18.4 (C₇), 17.3 (C₈), 13.7 (C₁).

2-Benzoylamino-4-méthyl-3-oxo-pentanoate d'éthyle¹⁶⁵ (185)
--

Formule brute : C₁₅H₁₉O₄N

Masse moléculaire : 277.32 g.mol⁻¹



Mode opératoire:

A une solution de **181** (300 mg, 1.43 mmol, 1 équiv) dans le CH₂Cl₂ (8 mL) est ajouté de l'anhydride benzoïque (356 mg, 1.57 mmol, 1.1 équiv) puis de la triéthylamine (241 μL, 1.72 mmol, 1.2 équiv) à 0 °C. Le mélange est agité 18 h à température ambiante puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Du THF est ajouté et le mélange est agité pendant 15 min puis filtré sur célite et lavé avec du THF. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 9/1) pour obtenir **185** (316 mg, 80%) sous forme d'un solide blanc.

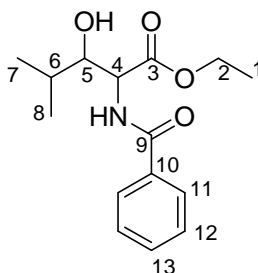
Analyses:

R_f: 0.22 (Cy/AcOEt, 9:1, KMnO₄, UV).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.88-7.80 (m, 2H, H_{ar}), 7.62-7.40 (m, 3H, H_{ar}), 7.35 (d, 1H, J = 6.3 Hz, H_{amide}), 5.60 (d, 1H, J = 6.7 Hz, H₄), 4.28 (dq, 2H, J = 7.1, 1.3 Hz, H₂), 3.16 (sept, 1H, J = 6.9 Hz, H₆), 1.30 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H₁), 1.25 (d, 3H, J = 7.0 Hz, H₇), 1.14 (d, 3H, J = 6.7 Hz, H₈).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 205.2 (C₅), 166.8 (s, C₃), 166.4 (C₉), 133.1 (C₁₀), 132.0 (C₁₃), 128.6 (C₁₁), 127.2 (C₁₂), 62.6 (C₄), 61.2 (C₂), 38.8 (C₆), 18.8 (C₇), 17.6 (C₈), 14.0 (C₁).

2-Benzoylamino-3-hydroxy-4-méthyl-pentanoate d'éthyle (186)
--

Formule brute : C₁₅H₂₁O₄NMasse moléculaire : 279.33 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

A une solution de **185** (248 mg, 0.89 mmol, 1 équiv) dans l'EtOH (5 mL) est ajouté NaBH₄ (16.9 mg, 0.45 mmol, 0.5 équiv) en une fois à 0 °C. Le mélange est agité pendant 2 h à 0 °C. De l'acide acétique (1 mL) dans de l'eau (9 mL) est ajouté puis la phase aqueuse est extraite avec Et₂O. Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution aqueuse saturée en Na₂CO₃ puis avec une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, le solvant est évaporé sous pression réduite puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 7/3) pour obtenir **186** (198 mg, 80%) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :**R_f** : 0.26 (Cy/AcOEt, 6:4, KMnO₄, UV).**Diastéréoisomère anti :**

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.85-7.78 (m, 2H, H_{ar}), 7.56-7.36 (m, 3H, H_{ar}), 7.24 (d, 1H, J = 7.4 Hz, H_{amide}), 4.93 (dd, 1H, J = 7.4, 3.2 Hz, H₄), 4.24 (dq, 2H, J = 7.1, 2.6 Hz, H₂), 3.61 (dd, 1H, J = 8.7, 3.2 Hz, H₅), 3.14 (s l, 1H, H_{alcool}), 1.85-1.70 (m, 1H, H₆), 1.30 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H₁), 1.04 (d, 3H, J = 6.6 Hz, H₇), 1.01 (d, 3H, J = 6.7 Hz, H₈).

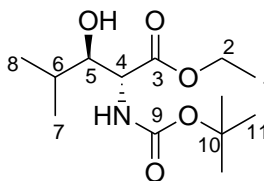
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 170.9 (C₃), 167.4 (C₈), 133.4 (C₉), 131.9 (C₁₂), 128.6 (C₁₀), 127.2 (C₁₁), 78.8 (C₅), 61.8 (C₂), 56.1 (C₄), 31.5 (C₆), 19.0 (C₇), 14.1 (C₁).

Diastéréoisomère syn :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.85-7.78 (m, 2H, H_{ar}), 7.56-7.36 (m, 3H, H_{ar}), 6.99 (d, 1H, J = 9.1 Hz, H_{amide}), 5.01 (dd, 1H, J = 8.9, 2.0 Hz, H₄), 4.24 (dq, 2H, J = 7.1, 2.6 Hz, H₂), 3.81 (dd, 1H, J = 8.9, 2.0 Hz, H₅), 3.14 (s l, 1H, H_{alcool}), 1.84-1.70 (m, 1H, H₆), 1.27 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H₁), 1.04 (d, 3H, J = 6.6 Hz, H₇), 1.00 (d, 3H, J = 6.7 Hz, H₈).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 171.8 (C₃), 167.7 (C₈), 133.9 (C₉), 131.7 (C₁₂), 128.6 (C₁₀), 127.2 (C₁₁), 78.8 (C₅), 61.7 (C₂), 54.6 (C₄), 31.1 (C₆), 18.9 (C₇), 14.1 (C₁).

HPLC : Chiralpak OJ, 96:4 hexane:*i*-PrOH, 0.5 mL/min, λ = 254 nm; t_R (*syn*) 29.5 min, t_R (*anti*) 35.6 min, t_R (*syn*) 41.3 min, t_R (*anti*) 44.8 min.

(2R,3R)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-hydroxy-4-méthyl-pentanoate d'éthyle (188)Formule brute : C₁₃H₂₅O₅NMasse moléculaire : 275.35 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

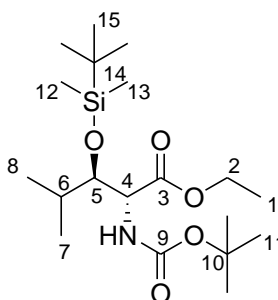
Dans un tube rodé sont placés [Ru(COD)(η^3 -2-méthylallyl)₂] (102 mg, 0.32 mmol, 0.02 équiv) et le (*R*)-SYNPHOS (224 mg, 0.35 mmol, 0.022 équiv). Trois purges vide/argon sont effectuées. De l'acétone dégazée (20 mL) est ajoutée puis une solution de HBr dans le MeOH (3.34 mL, 0.21 N, 0.044 équiv). Le mélange est agité pendant 30 min à température ambiante puis le solvant est évaporé sous vide pour obtenir le complexe [Ru((*R*)-SYNPHOS)Br₂] sous forme d'un solide orange. **181** (3.34 g, 15.9 mmol, 1 équiv), 20 mL de CH₂Cl₂ et 2 mL d'EtOH sont ajoutés puis le tube est placé sous argon dans un autoclave. La réaction est réalisée à 50 °C sous 13 bar de dihydrogène. Après 24 h le solvant est évaporé sous pression réduite puis le brut est dissout dans 50 mL d'EtOH dégazé. NaHCO₃ (5.34 g, 63.6 mmol, 4 équiv) et du di-*tert*-butyl dicarbonate (3.47 g, 15.9 mmol, 1 équiv) sont ajoutés puis le mélange est mis sous ultrasons pendant 4 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 9/1 puis 7/3) pour obtenir **188** (3.37 g, 77%) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :**R_f** : 0.58 (Cy/AcOEt, 6:4, KMnO₄).**[α]_D²⁰** : -16.7 (*c* 1.12, CHCl₃).**F** : 41 °C.**IR** (film) : 3389, 3340, 2983, 2937, 2975, 2875, 1713, 1677, 1522, 1329, 1270, 1164, 1045 cm⁻¹.**RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 5.48 (d, 1H, *J* = 6.3 Hz, H_{carbamate}), 4.49-4.38 (m, 1H, H₄), 4.30-4.17 (m, 2H, H₂), 3.47 (dd, 1H, *J* = 8.2, 3.6 Hz, H₅), 2.37 (s l, 1H, H_{alcool}), 1.73 (qd, 1H, *J* = 13.8, 6.8 Hz, H₆), 1.44 (s, 9H, H₁₁), 1.29 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H₁), 1.01 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H₇), 1.00 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H₈).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 171.2 (C₃), 155.6 (C₉), 80.2 (C₁₀), 78.7 (C₅), 61.5 (C₂), 56.3 (C₄), 31.3 (C₆), 28.3 (C₁₁), 19.1 (C₇), 18.7 (C₈), 14.1 (C₁).**HRMS** (ESI) : calculé pour C₁₃H₂₅O₅NNa [M + Na]⁺ : 298.1625, trouvé : 298.1622.

(2*R*,3*R*)-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-4-méthyl-pentanoate d'éthyle (189)

Formule brute : C₁₉H₃₉O₅NSi

Masse moléculaire : 389.60 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de **188** (2.29 g, 8.32 mmol, 1 équiv) dans CH₂Cl₂ (70 mL) sont ajoutés de la 2,6-lutidine (2.91 mL, 25.0 mmol, 3 équiv) puis du TBDMSOTf (2.87 mL, 3.22 mmol, 1.5 équiv) à -15 °C. Le mélange est agité pendant 15 min à -15 °C puis une solution aqueuse saturée en NH₄Cl est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec Et₂O. Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 97/3) pour obtenir **189** (2.74 g, 83%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.27 (Cy/AcOEt, 95:5, Ninhydrine).

[α]_D²⁰ : -19.0 (c 1.13, CHCl₃).

IR (film) : 2963, 2932, 2858, 1719, 1496, 1368, 1253, 1167, 1081, 1058, 837, 775 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 5.32 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, H_{amide}), 4.46 (dd, 1H, *J* = 7.8, 2.7 Hz, H₄), 4.27-4.12 (m, 2H, H₂), 3.57 (dd, 1H, *J* = 7.9, 2.7 Hz, H₅), 1.93 (dq, 1H, *J* = 13.9, 6.8 Hz, H₆), 1.44 (s, 9H, H₁₁), 1.28 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H₁), 1.00 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H₇), 0.94 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H₈), 0.88 (s, 9H, H₁₅), 0.09 (s, 3H, H₁₂), 0.04 (s, 3H, H₁₃).

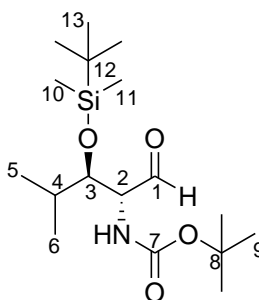
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 170.2 (C₃), 154.9 (C₉), 80.0 (C₅), 79.6 (C₁₀), 61.1 (C₂), 56.8 (C₄), 31.6 (C₆), 28.4 (C₁₁), 25.9 (C₁₅), 19.7 (C₇), 19.4 (C₈), 18.2 (C₁₄), 14.2 (C₁), -4.1 (C₁₂), -4.3 (C₁₃).

HRMS (ESI) : calculé pour C₁₉H₃₉O₅NSiNa [M + Na]⁺ : 412.2490, trouvé : 412.2489.

(1*R*,2*R*)-2-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-1-formyl-3-méthyl-butyl]-carbamate de *tert*-butyle (179)

Formule brute : C₁₇H₃₅O₄NSi

Masse moléculaire : 345.55 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de **189** (200 mg, 0.51 mmol, 1 équiv) dans le CH₂Cl₂ (2 mL) est ajoutée une solution de Dibal-H dans le toluène (1.03 mL, 1 M, 1.02 mmol, 2 équiv) à -78 °C. Le mélange est agité pendant 2 h à -78 °C. Du MeOH (0.5 mL) est ajouté à -78 °C puis une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (3 mL) est additionnée à 0 °C. Le mélange est agité 15 min à température ambiante puis est filtré. La phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ puis la phase organique est séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut est ensuite purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 96/4) pour obtenir **179** (130 mg, 74%) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :

R_f : 0.46 (Cy/AcOEt, 9:1, Ninhydrine).

[α]_D²⁰ : -116.0 (*c* 1.43, CHCl₃).

IR (film) : 3447, 2958, 2930, 2864, 1705, 1495, 1252, 1170, 1077, 838, 777 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 9.74 (s, 1H, H₁), 5.46 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz, H_{carbamate}), 4.45 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz, H₂), 3.76 (dd, 1H, *J* = 7.2, 1.7 Hz, H₃), 2.05 (qd, 1H, *J* = 13.7, 6.8 Hz, H₄), 1.44 (s, 9H, H₉), 1.11 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H₅), 1.05 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H₆), 0.85 (s, 9H, H₁₃), 0.03 (s, 6H, H₁₀, H₁₁).

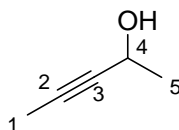
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 198.3 (C₁), 155.2 (C₇), 80.2 (C₃), 79.8 (C₈), 62.8 (C₂), 32.6 (C₄), 28.3 (C₉), 25.9 (C₁₃), 19.5 (C₅, C₆), 18.2 (C₁₂), -4.4 (C₁₀, C₁₁).

HRMS (ESI) : calculé pour C₁₇H₃₅O₄NSiNa [M + Na]⁺ : 368.2228, trouvé : 368.2227.

Pent-3-yn-2-ol²⁷⁷ (196)

Formule brute : C₅H₈O

Masse moléculaire : 84.12 g.mol⁻¹



Mode opératoire:

A une solution de bromure de propynylmagnésium dans le THF (30 mL, 0.5 M, 15 mmol, 1.25 équiv) est ajouté de l'acétaldéhyde (673 μ L, 12 mmol, 1 équiv) à 0 °C. Le mélange est agité à 0 °C pendant 30 minutes puis à température ambiante pendant 18 h. A 0 °C, une solution aqueuse saturée en NH₄Cl et de la glace sont ajoutées. La phase aqueuse est extraite avec Et₂O, les phases organiques sont réunies et séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé puis le brut est distillé au four à boules (T = 140 °C) pour obtenir **196** (666 mg, 66%) sous forme d'une huile incolore.

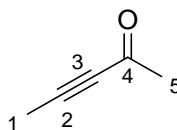
Analyses :

R_f : 0.43 (Cy/AcOEt, 7:3, KMnO₄).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 4.57-4.41 (m, 1H, H₄), 2.16 (s, 1H, H_{alcohol}), 1.83 (d, 3H, J = 2.1 Hz, H₁), 1.42 (d, 3H, J = 6.5 Hz, H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 81.4 (C₂), 80.1 (C₃), 58.6 (C₄), 24.7 (C₅), 3.4 (C₁).

²⁷⁷ CAS = 58072-60-9.

Pent-3-yn-2-one²⁰² (197)**Formule brute :** C₅H₆O**Masse moléculaire :** 82.10 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

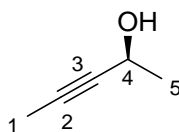
A une solution de **196** (1.1 g, 13.03 mmol, 1 équiv) dans du CH₂Cl₂ (100 mL) est ajouté du MnO₂ (22.7 g, 260.6 mmol, 20 équiv). Le mélange est agité 12 h à température ambiante puis est filtré sur célite. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le produit est purifié par distillation au four à boules et **197** est obtenu (1.0 g, 93%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :**R_f :** 0.64 (Cy/AcOEt, 7/3, KMnO₄).**RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 2.31 (s, 3H, H₅), 2.01 (s, 3H, H₁).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 184.9 (C₄), 89.8 (C₂), 80.7 (C₃), 32.6 (C₅), 4.0 (C₁).

(S)-Pent-3-yn-2-ol²⁰² ((S)-196)

Formule brute : C₅H₈O

Masse moléculaire : 84.12 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de **197** (1.0 g, 12.2 mmol, 1 équiv) dans du CH₂Cl₂ (35 mL) sont ajoutés du [RuCl((S,S)-TsDPEN)(*p*-cymène)] (75.5 mg, 0.122 mmol, 0.01 équiv) et le mélange CH₃COOH/Et₃N (5 :2) (2.44 mL, 17.1 mmol, 1.4 équiv). Le milieu est dégazé trois fois puis est agité à température ambiante pendant 24 h. Une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ est ajoutée puis la phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂. Les phases organiques sont réunies et séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé puis le produit est purifié par distillation au four à boules et **(S)-196** est obtenu (484 mg, 47%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.43 (Cy/AcOEt, 7:3, KMnO₄).

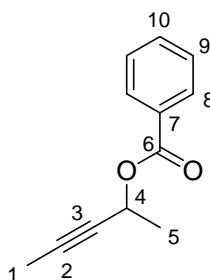
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 4.57-4.41 (m, 1H, H₄), 2.16 (s, 1H, H_{alcohol}), 1.83 (d, 3H, *J* = 2.1 Hz, H₁), 1.42 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 81.4 (C₂), 80.1 (C₃), 58.6 (C₄), 24.7 (C₅), 3.4 (C₁).

2-Benzoylhydroxy-pent-3-yne (200)
--

Formule brute : C₁₂H₁₂O₂

Masse moléculaire : 188.22 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de **196** (20 mg, 0.24 mmol, 1 équiv) dans la pyridine (0.5 mL) est ajouté, à 0 °C, du chlorure de benzoyle (28 µL, 0.24 mmol, 1 équiv). Le mélange est agité 1 h à température ambiante puis une solution aqueuse saturée en NaCl est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques sont réunies puis lavées avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1 M), une solution aqueuse saturée en NaCl, une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ et à nouveau une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/*i*Pr₂O : 95/5) pour obtenir **200** (32 mg, 71%) sous forme d'une huile incolore.

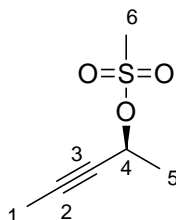
Analyses :

R_f : 0.82 (Cy/AcOEt, 6:4, KMnO₄, UV).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 8.12-8.02 (m, 2H, H₈), 7.55 (tt, 1H, *J* = 7.4, 2.1 Hz, H₁₀), 7.48-7.39 (m, 2H, H₉), 5.66 (qq, 1H, *J* = 6.6, 2.2 Hz, H₄), 1.85 (d, 3H, *J* = 2.1 Hz, H₁), 1.59 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 165.6 (C₆), 133.0 (C₁₀), 130.1 (C₇), 129.7 (C₈), 128.3 (C₉), 81.2 (C₂), 77.8 (C₃), 61.3 (C₄), 21.7 (C₅), 3.6 (C₁).

HPLC : Chiralpak AD-H, 99:1 hexane:*i*-PrOH, 0.5 mL/min, λ = 215 nm ; t_R (*R*) 12.09 min, t_R (*S*) 14.75 min.

(S)-Acide 1-méthyl-but-2-ynyle méthanesulfonique²⁰² (180)**Formule brute :** C₆H₁₀O₃S**Masse moléculaire :** 162.21 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

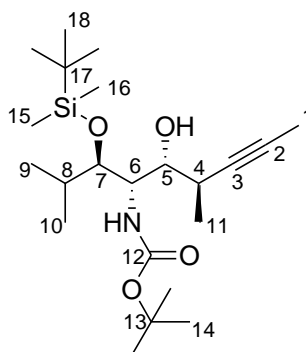
A une solution de **(S)-196** (100 mg, 1.19 mmol, 1 équiv) dans du CH₂Cl₂ (15 mL) sont ajoutés de la triéthylamine (334 μL, 2.38 mmol, 2 équiv) à température ambiante puis du chlorure de mésyle (138 μL, 1.78 mmol, 1.5 équiv) à -78 °C. Le mélange est agité à -78 °C pendant 1 heure. A 0 °C une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ est ajoutée puis la phase aqueuse est extraite avec Et₂O. Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite pour obtenir **200** (170 mg, 88%) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :**R_f** : 0.44 (Cy/AcOEt, 7:3, KMnO₄).**RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 5.26 (qq, 1H, *J* = 6.6, 2.2 Hz, H₄), 3.08 (s, 3H, H₆), 1.89 (d, 3H, *J* = 2.1 Hz, H₁), 1.61 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H₅).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 84.9 (C₂), 76.0 (C₃), 68.9 (C₄), 39.1 (C₆), 22.9 (C₅), 3.5 (C₁).

(1*S*,2*R*,3*R*){1-[(1*R*)-(tert-Butyl-diméthyl-silyloxy)-2-méthyl-propyl]-2-hydroxy-3-méthyl-hex-4-ynyl}-carbamate de tert-butyle (190)

Formule brute : C₂₂H₄₃NO₄Si

Masse moléculaire : 413.67 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une suspension de Pd(OAc)₂ (8.4 mg, 0.037 mmol, 0.05 équiv) dans le THF (15 mL) sont additionnés à -78 °C de la triphénylphosphine (9.6 mg, 0.037 mmol, 0.05 équiv), une solution de mésylate **180** (300 mg, 1.85 mmol, 2.5 équiv) dans le THF (3 mL) puis une solution d'aldéhyde **179** (255 mg, 0.738 mmol, 1 équiv) dans le THF (3 mL). Une solution 1 M de Et₂Zn dans le THF (2.37 mL, 2.37 mmol, 3.2 équiv) est ensuite additionnée au pousse seringue sur 40 minutes et le milieu est agité à 0 °C pendant 15 h puis versé sur un mélange Et₂O/NH₄Cl saturée/glace et extrait avec Et₂O. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (jusqu'à pH~7), séchée sur MgSO₄ puis évaporée sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂, cyclohexane/*i*Pr₂O : 92/8 puis cyclohexane/AcOEt : 9/1) pour obtenir l'alcyne **190** (210 mg, 69%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.42 (Cy/AcOEt, 9:1, Ninhydrine).

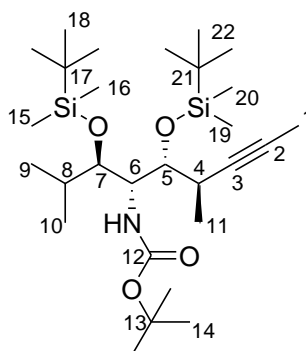
RMN ¹H (C₆D₆, 300 MHz) : δ = 5.12 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz, H_{carbamate}), 4.07 (dd, 1H, *J* = 9.4, 6.4 Hz, H₇), 3.95 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H₅), 3.73 (dd, 1H, *J* = 6.4, 4.8 Hz, H₆), 2.86 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz, H_{alcool}), 2.81-2.66 (m, 1H, H₄), 1.84 (dq, 1H, *J* = 11.5, 6.8 Hz, H₈), 1.46 (d, 3H, *J* = 2.3 Hz, H₁), 1.42 (s, 9H, H₁₄), 1.38 (d, 3H, *J* = 5.9 Hz, H₁₁), 1.29 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H₉), 1.03 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H₁₀), 0.95 (s, 9H, H₁₈), 0.21 (s, 3H, H₁₅), 0.07 (s, 3H, H₁₆).

RMN ¹³C (C₆D₆, 75 MHz) : δ = 155.7 (C₁₂), 81.2 (C₃), 79.1 (C₁₃), 78.8 (C₇), 78.4 (C₂), 72.8 (C₅), 52.5 (C₆), 31.4 (C₈), 28.4 (C₁₄), 26.4 (C₁₈), 19.9 (C₄), 18.6 (C₁₇), 17.9 (C₉, C₁₀), 17.6 (C₁₁), 3.3 (C₁), -3.9 (C₁₅, C₁₆).

(1*R*,2*R*,3*R*){2-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxy)1-[(1*R*)-(tert-butyl-diméthyl-silanyloxy)-2-méthyl-propyl]-3-méthyl-hex-4-ynyl}-carbamate de *tert*-butyle (178)

Formule brute : C₂₈H₅₇NO₄Si₂

Masse moléculaire : 527.93 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de **190** (114 mg, 0.28 mmol, 1 équiv) dans du CH₂Cl₂ (3.8 mL) sont ajoutés du triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle (130 µL, 0.55 mmol, 2 équiv) et de la 2,6-lutidine (130 µL, 1.12 mmol, 4 équiv) à -78 °C. Le mélange est agité pendant 8 h 30 à -78 °C puis une solution aqueuse saturée en NH₄Cl est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec Et₂O, les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée en NH₄Cl et séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂, cyclohexane/*i*Pr₂O : 98/2) pour obtenir l'alcyne **178** (126 mg, 84%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.72 (Cy/AcOEt, 9:1, Ninhydrine).

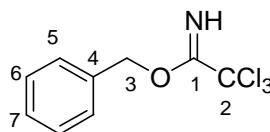
RMN ¹H (C₆D₆, 300 MHz) : δ = 5.19 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, H_{carbamate}), 4.35 (dd, 1H, *J* = 9.2, 7.9 Hz, H₅), 4.22 (dd, 1H, *J* = 5.4, 0.7 Hz, H₇), 3.73 (dd, 1H, *J* = 7.7, 2.3 Hz, H₆), 2.84-2.71 (m, 1H, H₄), 2.20-2.08 (m, 1H, H₈), 1.56 (d, 3H, *J* = 2.4 Hz, H₁), 1.44 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, H₁₁), 1.43 (s, 9H, H₁₄), 1.24 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H₉), 1.14 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, H₁₀), 1.06 (s, 9H, H₂₂), 0.95 (s, 9H, H₁₈), 0.28 (s, 3H, H₁₅), 0.18 (s, 3H, H₁₆), 0.14 (s, 3H, H₁₉), 0.12 (s, 3H, H₂₀).

RMN ¹³C (C₆D₆, 75 MHz) : δ = 155.4 (C₁₂), 81.7 (C₃), 78.9 (C₇), 78.7 (C₂, C₁₃), 74.3 (C₅), 54.3 (C₆), 31.5 (C₈), 28.6 (C₁₄), 26.5 (C₁₈), 26.2 (C₂₂), 20.3 (C₄), 18.9 (C₁₇), 18.6 (C₂₁), 17.3 (C₉, C₁₀), 15.9 (C₁₁), 3.6 (C₁), -3.3 (C₁₉, C₂₀), -3.5 (C₁₅), -3.8 (C₁₆).

2,2,2-Trichloroacétimide de benzyle (210)
--

Formule brute : C₉H₈Cl₃NO

Masse moléculaire : 252.52 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

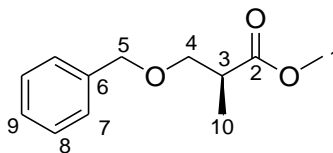
A une suspension d'hydrure de sodium (838 mg, 21 mmol, 60 % en masse, 0.1 équiv) préalablement lavé au pentane, dans de l'éther diéthylique (20 mL), est additionnée à 0 °C une solution d'alcool benzylique (21.7 mL, 209 mmol, 1.05 équiv) dans de l'éther (30 mL). Le mélange est remonté à température ambiante pendant 20 minutes puis du trichloroacétonitrile (20 mL, 200 mmol, 1 équiv) est lentement ajouté à 0 °C. Après 2 h d'agitation magnétique à température ambiante, le mélange réactionnel, devenu orange, est concentré puis une solution de méthanol (850 µL, 21 mmol, 0.1 équiv) dans du pentane (20 mL) est ajoutée. La solution est isolée par filtration d'un précipité marron apparu qui est rincé avec du pentane. Après évaporation du solvant, le 2,2,2-trichloroacétimide de benzyle **210** (42.6 g, 85%) est isolé sous la forme d'une huile marron.

Analyses :

R_f : 0.82 (Cy/AcOEt/Et₃N, 80:20:1, KMnO₄, UV).

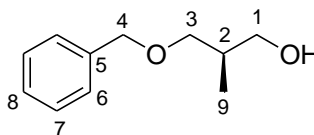
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 8.42 (s 1, 1H, H_{imidate}), 7.47-7.34 (m, 5H, H₅, H₆, H₇), 5.37 (s, 2H, H₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 162.7 (C₁), 135.8 (C₄), 128.6 (C₆), 128.4 (C₅), 127.8 (C₇), 91.5 (C₂), 70.8 (C₃).

(S)-3-Benzyloxy-2-méthylpropanoate de méthyle²⁷⁸ (209)**Formule brute :** C₁₂H₁₆O₃**Masse moléculaire :** 208.25 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

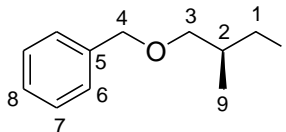
A une solution de (S)-3-hydroxy-2-méthylpropanoate de méthyle (5.85 mL, 53.0 mmol, 1 équiv) dans du CH₂Cl₂ (80 mL) sont ajoutés une solution de 2,2,2-trichloroacétimide de benzyle (14.8 mL, 79.4 mmol, 1.5 équiv) dans du CH₂Cl₂ (40 mL) et de l'acide trifluorométhanesulfonique (235 μL, 2.70 mmol, 0.05 équiv) à 0 °C. Après 1 h d'agitation à température ambiante, un précipité blanc apparaît dans la solution jaune. Le mélange est laissé sous agitation pendant 3 h 30 puis est filtré et le précipité est rincé avec du pentane froid. Une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ est ajoutée puis la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 8/2) pour obtenir **209** (9.40 g, 85%) sous forme d'une huile jaune.

Analyses :**R_f** : 0.33 (Cy/AcOEt, 9:1, KMnO₄, UV).**[α]_D²⁰** : 12.2 (c 1.0, CHCl₃).**IR** (film) : 1743, 1518, 1496, 1454, 1435 cm⁻¹.**RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.39-7.24 (m, 5H, H_{ar}), 4.53 (s, 2H, H₅), 3.70 (s, 3H, H₁), 3.67 (dd, 1H, J = 9.0, 7.3 Hz, H₄), 3.50 (dd, 1H, J = 9.0, 5.8 Hz, H_{4'}), 2.80-2.72 (m, 1H, H₃), 1.18 (d, 3H, J = 7.0 Hz, H₁₀).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 175.4 (C₂), 138.3 (C₆), 128.5 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 73.2 (C₅), 72.1 (C₄), 51.8 (C₁), 40.3 (C₃), 14.1 (C₁₀)²⁷⁸ Patersonn, I.; Yeung, K.-S.; Watson, C.; Ward, R. A.; Wallace, P. A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11935-11954.

(S)-3-Benzoyloxy-2-méthyl-propan-1-ol²⁷⁹ (211)**Formule brute :** C₁₁H₁₆O₂**Masse moléculaire :** 180.24 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

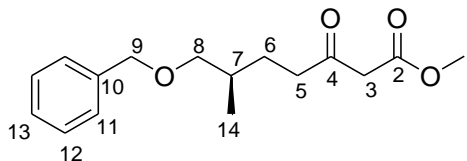
A une suspension de LiAlH₄ (1.37 g, 36.0 mmol, 1.5 équiv) dans l'éther (25 mL) est ajoutée goutte-à-goutte une solution de **209** (5.0 g, 24.0 mmol, 1 équiv) dans l'éther (25 mL) à 0 °C. Le mélange est agité pendant 4 h à température ambiante puis de l'eau (70 mL) est ajoutée à 0 °C. La phase aqueuse est ensuite extraite avec Et₂O. Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution aqueuse de soude à 15% puis avec de l'eau. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 8/2) pour obtenir **211** (3.34 g, 77%) sous forme d'une huile jaune.

Analyses :**R_f** : 0.37 (Cy/AcOEt, 7:3, KMnO₄, UV).**[α]_D²⁰** : 15.7 (*c* 1.2, CHCl₃).**IR** (film) : 3397, 2962, 2871, 1455, 1094, 1038, 699 cm⁻¹.**RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.40-7.27 (m, 5H, H_{ar}), 4.52 (s, 2H, H₄), 3.67-3.61 (m, 2H, H₁), 3.57 (dd, 1H, *J* = 9.0, 8.1 Hz, H₃), 3.45 (dd, 1H, *J* = 9.0, 4.8 Hz, H_{3'}), 2.37 (s l, 1H, H_{alcohol}), 2.15-2.00 (m, 1H, H₂), 0.89 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, H₉).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 138.0 (C₅), 128.4 (C₇), 127.7 (C₈), 127.6 (C₆), 75.4 (C₄), 73.4 (C₃), 67.8 (C₁), 35.6 (C₂), 13.4 (C₉).²⁷⁹ Keck, G. E.; Palani, A.; McHardy, S. F. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3113-3122.

(S)-(3-Iodo-2-méthyl-propoxyméthyl)-benzène²⁷⁹ (212)**Formule brute :** C₁₁H₁₅OI**Masse moléculaire :** 290.14 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

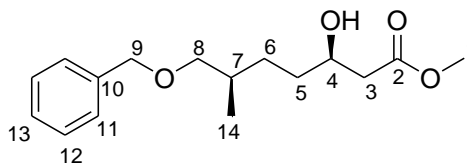
A une solution de **211** (3.31 g, 18.4 mmol, 1 équiv), de triphénylphosphine (5.20 g, 19.8 mmol, 1.08 équiv) et d'imidazole (1.35 g, 19.8 mmol, 1.08 équiv) dans un mélange éther (35 mL)/acétonitrile (20 mL) est ajoutée goutte-à-goutte une solution de diiode (4.99 g, 19.6 mmol, 1.07 équiv) dans de l'éther (30 mL) à 0 °C. Le mélange est agité pendant 4 h à 0 °C. De l'éther est ajouté puis la phase organique est lavée successivement avec une solution aqueuse saturée en Na₂S₂O₃, une solution aqueuse saturée en Cu₂SO₄ et une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite. Du pentane est ajouté à 0 °C pour faire précipiter l'oxyde de triphénylphosphine puis la suspension est filtrée et évaporée. Le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 98/2) pour obtenir **212** (4.27 g, 80%) sous forme d'une huile jaune.

Analyses :**R_f** : 0.20 (Cy, KMnO₄, UV).**[α]_D²⁰** : 10.0 (*c* 1.1, CHCl₃).**IR** (film) : 2924, 2853, 1455, 1102, 735, 697 cm⁻¹.**RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.40-7.27 (m, 5H, H_{ar}), 4.52 (s, 2H, H₄), 3.41 (dd, 1H, *J* = 9.3, 5.4 Hz, H₃), 3.37-3.30 (m, 3H, H_{3'}, H₁, H_{1'}), 1.86-1.73 (m, 1H, H₂), 1.00 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H₉).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 138.3 (C₅), 128.4 (C₇), 127.6 (C₆, C₈), 74.1 (C₄), 73.2 (C₃), 35.2 (C₂), 17.7 (C₉), 13.9 (C₁).

(S)-7-Benzyloxy-6-méthyl-3-oxo-heptanoate de méthyle (207)**Formule brute :** C₁₆H₂₂O₄**Masse moléculaire :** 278.34 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

A une suspension de NaH (huile minérale à 60%, 155 mg, 3.87 mmol, 1.5 équiv) dans du THF (6.5 mL) est ajouté goutte-à-goutte l'acétoacétate de méthyle (300 mg, 2.58 mmol, 1 équiv) à 0 °C. Le mélange est agité pendant 10 min à 0 °C puis une solution de *n*BuLi (1.24 mL, 2.84 mmol, 2.3 M dans l'hexane, 1.1 équiv.) est ajoutée goutte-à-goutte. Après 10 min à 0 °C, une solution de **212** (823 mg, 2.84 mmol, 1.1 équiv.) dans du THF (1 mL) est ajoutée goutte-à-goutte, à 0 °C. Après 12 h à température ambiante, une solution aqueuse de HCl à 10% (10 mL) puis 15 mL de Et₂O sont ajoutés. La phase aqueuse est ensuite extraite avec Et₂O. Les phases organiques sont réunies et lavées avec de l'eau puis avec une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 98/2 puis 9/1) pour obtenir **207** (515 mg, 72%) sous forme d'une huile jaune.

Analyses :**R_f** : 0.50 (Cy/AcOEt, 7:3, KMnO₄, UV).**[α]_D²⁰** : 2.1 (*c* 1.07, CHCl₃).**RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.36-7.26 (m, 5H, H_{ar}), 4.48 (s, 2H, H₉), 3.72 (s, 3H, H₁), 3.43 (s, 2H, H₃), 3.29 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, H₈), 2.62-2.51 (m, 2H, H₅), 1.84-1.69 (m, 2H, H₆), 1.55-1.40 (m, 1H, H₇), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₁₄).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 202.7 (C₄), 167.7 (C₂), 138.5 (C₁₀), 128.3 (C₁₂), 127.6 (C₁₁), 127.5 (C₁₃), 75.4 (C₉), 73.0 (C₈), 52.3 (C₁), 48.9 (C₃), 40.7 (C₅), 32.9 (C₇), 27.4 (C₆), 16.9 (C₁₄).**HRMS** (ESI) : calculé pour C₁₆H₂₂O₄Na [M + Na]⁺ : 301.1410, trouvé : 301.1404.

(3*R*,6*S*)-7-Benzoyloxy-3-hydroxy-6-méthyl-heptanoate de méthyle (213)Formule brute : C₁₆H₂₄O₄Masse moléculaire : 280.36 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

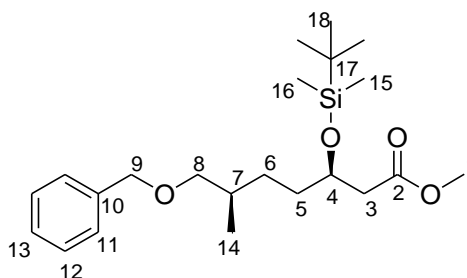
Dans un tube rodé sont placés du [Ru(COD)(η^3 -2-méthylallyl)₂] (3.2 mg, 0.01 mmol, 0.01 équiv) et le (*R*)-SYNPHOS (7.7 mg, 0.011 mmol, 0.011 équiv). Trois purges vide/argon sont effectuées. De l'acétone dégazée (1.5 mL) puis une solution de HBr dans le MeOH (157 μ L, 0.14 N, 0.022 équiv) sont ajoutées. Le mélange est agité pendant 30 min à température ambiante puis le solvant est évaporé sous vide pour obtenir le complexe [Ru((*R*)-SYNPHOS)Br₂] sous forme d'un solide orange. Une solution de **207** (278 mg, 1 mmol, 1 équiv) dans 1.5 mL de MeOH dégazé est ajoutée puis le tube rodé contenant le milieu réactionnel est placé sous argon dans un autoclave. Après trois purges vide/dihydrogène, l'autoclave est mis sous 11 bar de dihydrogène et chauffé à 50 °C à l'aide d'un bain thermostaté. Après 24 h le réacteur est refroidi puis le dihydrogène est évacué. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 7/3) pour obtenir **213** (266 mg, 95%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :**R_f** : 0.54 (Cy/AcOEt, 6:4, KMnO₄, UV).**[α]_D²⁰** : -14.0 (*c* 0.96, CHCl₃).**IR** (film) : 3481, 2951, 2931, 2860, 1732, 1169, 1097, 1075, 741, 697 cm⁻¹.**RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.42-7.29 (m, 5H, H_{ar}), 4.52 (s, 2H, H₉), 4.07-3.94 (m, 1H, H₄), 3.73 (s, 3H, H₁), 3.39-3.25 (m, 2H, H₈), 2.84 (s, 1H, H_{alcohol}), 2.53 (dd, 1H, *J* = 16.5, 3.4 Hz, H₃), 2.43 (dd, 1H, *J* = 16.5, 8.7 Hz, H_{3'}), 1.87-1.78 (m, 1H, H₇), 1.68-1.22 (m, 4H, H₅, H₆), 0.93 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H₁₄).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 173.4 (C₂), 138.6 (C₁₀), 128.3 (C₁₂), 127.5 (C₁₁), 127.4 (C₁₃), 75.7 (C₉), 73.0 (C₈), 68.2 (C₄), 51.7 (C₁), 41.1 (C₃), 33.9 (C₅), 33.3 (C₇), 29.4 (C₆), 17.0 (C₁₄).**HRMS** (ESI) : calculé pour C₁₆H₂₄O₄Na [M + Na]⁺ : 303.1567, trouvé : 301.1563.

**(3*R*,6*S*)-7-Benzyloxy-3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-6-méthyl-heptanoate de méthyle
(214)**

Formule brute : C₂₂H₃₈O₄Si

Masse moléculaire : 394.62 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de **213** (226 mg, 0.81 mmol, 1 équiv) dans CH₂Cl₂ (5 mL) sont ajoutés de la 2,6-lutidine (657 μL, 5.64 mmol, 7 équiv) puis du TBDMSOTf (740 μL, 3.22 mmol, 4 équiv) à 0 °C. Le mélange est agité pendant 2 h à 0 °C. Une solution aqueuse saturée en NH₄Cl est ajoutée puis la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂. Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 97/3) pour obtenir **214** (313 mg, 98%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.79 (Cy/AcOEt, 6:4, KMnO₄, UV).

[α]_D²⁰ : -15.4 (*c* 1.08, CHCl₃).

IR (film) : 2952, 2930, 2857, 1740, 1253, 1092, 837, 776, 699 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.36-7.27 (m, 5H, H_{ar}), 4.49 (s, 2H, H₉), 4.17-4.05 (m, 1H, H₄), 3.66 (s, 3H, H₁), 3.31 (dd, 1H, *J* = 9.1, 6.2 Hz, H₈), 3.25 (dd, 1H, *J* = 9.0, 6.5 Hz, H_{8'}), 2.47 (dd, 1H, *J* = 12.6, 4.9 Hz, H₃), 2.40 (dd, 1H, *J* = 12.6, 3.8 Hz, H_{3'}), 1.82-1.67 (m, 1H, H₇), 1.63-1.12 (m, 4H, H₅, H₆), 0.92 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H₁₄), 0.86 (s, 9H, H₁₈), 0.05 (s, 3H, H₁₅), 0.03 (s, 3H, H₁₆).

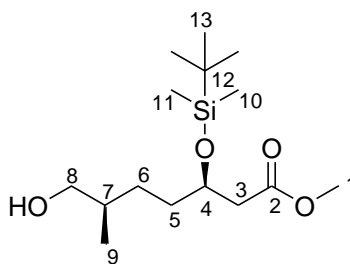
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 172.3 (C₂), 138.7 (C₁₀), 128.3 (C₁₂), 127.5 (C₁₁), 127.4 (C₁₃), 75.8 (C₉), 73.0 (C₈), 69.6 (C₄), 51.4 (C₁), 42.5 (C₃), 34.9 (C₅), 33.5 (C₇), 28.8 (C₆), 25.7 (C₁₈), 18.0 (C₁₇), 17.1 (C₁₄), -4.5 (C₁₅), -4.9 (C₁₆).

HRMS (ESI) : calculé pour C₂₂H₃₈O₄SiNa [M + Na]⁺ : 417.2432, trouvé : 417.2425.

**(3*R*,6*S*)-3-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-7-hydroxy-6-méthyl-heptanoate de méthyle
(215)**

Formule brute : C₁₅H₃₂O₄Si

Masse moléculaire : 304.50 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de **214** (1.14 g, 2.88 mmol, 1 équiv) dans du THF (15 mL) est ajouté du Pd/C à 10% (215 mg, 0.20 mmol, 0.07 équiv). Le mélange est purgé par trois cycles vide/dihydrogène puis est placé sous atmosphère de dihydrogène (1 atm) et agité pendant 15 h à température ambiante. La réaction n'étant pas totalement finie, du Pd/C à 10% (215 mg, 0.20 mmol, 0.07 équiv) est ajouté puis le mélange est placé à nouveau sous atmosphère de dihydrogène. Après 5 h le mélange est filtré sur célite et lavé avec du CH₂Cl₂. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 8/2) pour obtenir **215** (812 mg, 92%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

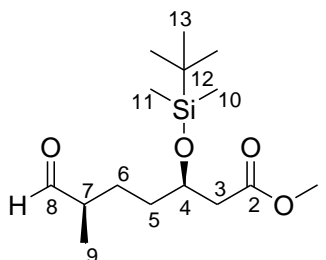
R_f : 0.17 (Cy/AcOEt, 8:2, KMnO₄).

[α]_D²⁰ : -10.6 (c 1.05, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 4.16-4.06 (m, 1H, H₄), 3.64 (s, 3H, H₁), 3.49 (dd, 1H, J = 10.5, 5.8 Hz, H₈), 3.42 (dd, 1H, J = 10.5, 6.4 Hz, H₈'), 2.47 (dd, 1H, J = 13.0, 5.3 Hz, H₃), 2.41 (dd, 1H, J = 13.0, 4.3 Hz, H₃'), 1.66-1.06 (m, 5H, H₅, H₆, H₇), 0.90 (d, 3H, J = 6.7 Hz, H₉), 0.84 (s, 9H, H₁₃), 0.04 (s, 3H, H₁₀), 0.01 (s, 3H, H₁₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 172.2 (C₂), 69.5 (C₄), 68.0 (C₈), 51.4 (C₁), 42.3 (C₃), 35.7 (C₇), 34.7 (C₅), 28.1 (C₆), 25.7 (C₁₃), 17.9 (C₁₂), 16.5 (C₉), -4.6 (C₁₀), -4.9 (C₁₁).

HRMS (ESI) : calculé pour C₁₅H₃₂O₄SiNa [M + Na]⁺ : 327.1962, trouvé : 327.1958.

(3*R*,6*S*)-3-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-7-oxo-6-méthyl-heptanoate de méthyle (216)**Formule brute :** C₁₅H₃₀O₄Si**Masse moléculaire :** 302.48 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

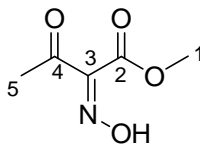
A une solution de périodinanane de Dess-Martin (104 mg, 0.25 mmol, 1.5 équiv) dans le CH₂Cl₂ (2.5 mL) est ajoutée une solution de **215** (50 mg, 0.16 mmol, 1 équiv) dans 0.5 mL de CH₂Cl₂ à 0 °C. Le mélange est agité pendant 3 h à température ambiante puis une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂, les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl et séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/*i*Pr₂O : 8/2) pour obtenir **216** (33 mg, 67%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :**R_f** : 0.60 (Cy/AcOEt, 7:3, KMnO₄).**IR** (film) : 2953, 2933, 2854, 2710, 1738, 1702, 1463, 1438, 1376, 1252, 1170, 1092, 838, 776 cm⁻¹.**RMN ¹H** (C₆D₆, 300 MHz) : δ = 9.27 (s, 1H, H₈), 4.16-4.04 (m, 1H, H₄), 3.37 (s, 3H, H₁), 2.39 (dd, 1H, *J* = 14.9, 7.3 Hz, H₃), 2.19 (dd, 1H, *J* = 14.8, 5.1 Hz, H₃'), 1.85-1.71 (m, 1H, H₇), 1.58-1.40 (m, 1H, H₇), 1.40-1.26 (m, 3H, H₅, H₆), 1.20-1.05 (m, 1H, H₆'), 0.95 (s, 9H, H₁₃), 0.75 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, H₉), 0.08 (s, 3H, H₁₀), 0.06 (s, 3H, H₁₁).**RMN ¹³C** (C₆D₆, 75 MHz) : δ = 203.0 (C₈), 171.5 (C₂), 69.5 (C₄), 51.1 (C₁), 46.1 (C₇), 42.3 (C₃), 34.8 (C₅), 26.0 (C₁₃), 25.9 (C₆), 18.2 (C₁₂), 13.2 (C₉), -4.4 (C₁₀), -4.6 (C₁₁).

2-Hydroxyimino-3-oxo-butanoate de méthyle (221)

Formule brute : C₅H₇O₄N

Masse moléculaire : 145.11 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de méthyl acétoacétate (15.0 g, 129.2 mmol, 1 équiv) dans l'acide acétique (100 mL) est ajoutée goutte-à-goutte une suspension de NaNO₂ (22.3 g, 323 mmol, 2.5 équiv) dans de l'eau (75 mL) à 0 °C. Le mélange est agité pendant 2 h à 0 °C puis 1 h 30 à température ambiante. La phase aqueuse est ensuite extraite avec Et₂O. Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ puis avec une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, et le solvant est évaporé sous pression réduite puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 6/4) pour obtenir **221** (12.9 g, 69%) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :

F : 39 °C.

R_f : 0.17 (Cy/AcOEt, 8:2, KMnO₄, UV).

IR (film) : 3353, 1742, 1681, 1415, 1317, 1244, 1070, 1000 cm⁻¹.

Diastéréoisomère majoritaire :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 9.33 (s, 1H, H_{oxime}), 3.91 (s, 3H, H₁), 2.41 (s, 3H, H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 193.9 (C₄), 162.1 (C₂), 151.0 (C₃), 52.8 (C₁), 25.3 (C₅).

Diastéréoisomère minoritaire :

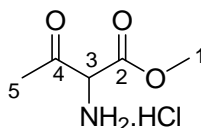
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 9.35 (s, 1H, H_{oxime}), 3.89 (s, 3H, H₁), 2.49 (s, 3H, H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 193.9 (C₄), 162.1 (C₂), 151.0 (C₃), 53.1 (C₁), 25.3 (C₅).

2-Amino-3-oxo-butanoate de méthyle.HCl (219)

Formule brute : C₅H₁₀O₃NCl

Masse moléculaire : 167.59 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de **221** (6.56 g, 45.2 mmol, 1 équiv) dans le MeOH dégazé (125 mL) sont ajoutés du Pd/C à 10% (962 mg, 0.90 mmol, 0.02 équiv) puis une solution d'acide chlorhydrique à 2 M dans Et₂O (68 mL, 135.6 mmol, 3 équiv). Le mélange est dégazé puis placé sous atmosphère de dihydrogène à pression atmosphérique et agité pendant 20 h à température ambiante. Le mélange est ensuite filtré sur célite et lavé avec du MeOH. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le solide jaune obtenu est lavé avec de l'acétate d'éthyle pour obtenir quantitativement **219** sous forme d'un solide blanc.

Analyses :

F : 148 °C.

IR (film) : 3419, 2986, 1745, 1727, 1469, 1279, 1241, 1164, 1131, 1089, 878 cm⁻¹.

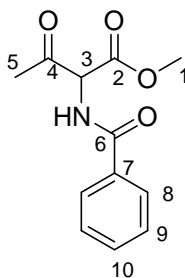
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ = 9.08 (s, 3H, H_{ammonium}), 5.26 (s, 1H, H₃), 3.79 (s, 3H, H₁), 2.38 (s, 3H, H₅).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ = 196.7 (C₄), 164.2 (C₂), 61.2 (C₃), 53.6 (C₁), 28.2 (C₅).

2-Benzoylamino-3-oxo-butanoate de méthyle (222)

Formule brute : C₁₂H₁₃O₄N

Masse moléculaire : 235.24 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de **219** (300 mg, 1.79 mmol, 1 équiv) dans le CH₂Cl₂ (10 mL) est ajouté de l'anhydride benzoïque (445 mg, 1.97 mmol, 1.1 équiv) puis de la triéthylamine (302 μL, 2.15 mmol, 1.2 équiv) à 0 °C. Le mélange est agité 20 h à température ambiante puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Du THF est ajouté et le mélange est agité pendant 15 min puis filtré sur célite et lavé avec du THF. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 7/3) pour obtenir **222** (305 mg, 72%) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :

R_f : 0.19 (Cy/AcOEt, 7:3, KMnO₄, UV).

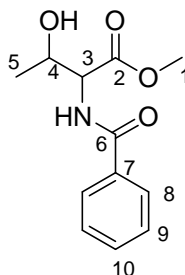
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.90-7.78 (m, 2H, H_{ar}), 7.58-7.40 (m, 3H, H_{ar}), 7.39-7.30 (m, 1H, H_{amide}), 5.45 (d, 1H, J = 6.3 Hz, H₃), 3.84 (s, 3H, H₁), 2.45 (s, 3H, H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 198.4 (C₄), 166.8 (C₂), 166.6 (C₆), 132.8 (C₇), 132.1 (C₁₀), 128.6 (C₈), 127.2 (C₉), 63.3 (C₃), 53.4 (C₁), 28.1 (C₅).

2-Benzoylamino-3-hydroxy-butanoate de méthyle (223)
--

Formule brute : C₁₂H₁₅O₄N

Masse moléculaire : 237.25 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de **222** (278 mg, 1.18 mmol, 1 équiv) dans le MeOH (5 mL) est ajouté du NaBH₄ (22.3 mg, 0.59 mmol, 0.5 équiv) en une fois à 0 °C. Le mélange est agité pendant 2 h à 0 °C. De l'acide acétique (1 mL) dans de l'eau (9 mL) est ajouté puis la phase aqueuse est extraite avec Et₂O. Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution aqueuse saturée en Na₂CO₃ puis avec une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 4/6) pour obtenir **223** (118 mg, 42%) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :

R_f : 0.27, (Cy/AcOEt, 4:6, KMnO₄, UV).

Diastéréoisomère anti :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.87-7.78 (m, 2H, H_{ar}), 7.56-7.37 (m, 3H, H_{ar}), 7.19 (d, 1H, J = 6.4 Hz, H_{amide}), 4.86 (dd, 1H, J = 7.2, 3.3 Hz, H₃), 4.28 (dq, 1H, J = 6.5, 3.4 Hz, H₄), 3.80 (s, 3H, H₁), 3.18 (s, 1H, H_{alcool}), 1.23 (d, 3H, J = 6.5 Hz, H₅).

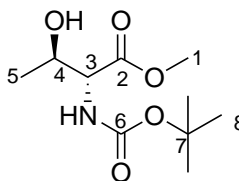
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 170.8 (C₂), 168.1 (C₆), 133.2 (C₇), 132.1 (C₁₀), 128.6 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 69.1 (C₃), 58.7 (C₄), 52.7 (C₁), 18.9 (C₅).

Diastéréoisomère syn :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.87-7.78 (m, 2H, H_{ar}), 7.56-7.37 (m, 3H, H_{ar}), 7.05 (d, 1H, J = 8.7 Hz, H_{amide}), 4.81 (dd, 1H, J = 8.9, 2.5 Hz, H₃), 4.40 (dq, 1H, J = 6.4, 2.4 Hz, H₄), 3.76 (s, 3H, H₁), 3.18 (s, 1H, H_{alcool}), 1.27 (d, 3H, J = 6.4 Hz, H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 171.6 (C₂), 167.9 (C₆), 133.7 (C₇), 131.8 (C₁₀), 128.5 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 68.1 (C₃), 57.7 (C₄), 52.6 (C₁), 20.0 (C₅).

HPLC : Chiralpak AS-H, 94:6 hexane:*i*-PrOH, 1 mL/min, λ = 254 nm ; t_R (*syn*) 33.8 min, t_R (*anti*) 37.3 min, t_R (*syn*) 41.4 min, t_R (*anti*) 50.4 min.

(2*R*,3*R*)-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-hydroxy-butanoate de méthyle²⁸⁰ (218)**Formule brute :** C₁₀H₁₉O₅N**Masse moléculaire :** 233.26 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

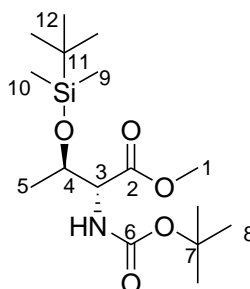
Dans un tube rodé sont placés [Ru(COD)(η^3 -2-méthylallyl)₂] (114 mg, 0.36 mmol, 0.02 équiv) et le (*R*)-SYNPHOS (252 mg, 0.39 mmol, 0.022 équiv). Trois purges vide/argon sont effectuées. De l'acétone dégazée (20 mL) est ajoutée puis une solution de HBr dans le MeOH (4.60 mL, 0.17 N, 0.044 équiv) est ajoutée. Le mélange est agité pendant 30 min à température ambiante puis le solvant est évaporé sous vide pour obtenir le complexe [Ru((*R*)-SYNPHOS)Br₂] sous forme d'un solide orange. **219** (3.0 g, 17.9 mmol, 1 équiv), 20 mL de CH₂Cl₂ et 2 mL de MeOH sont ajoutés puis le tube est placé sous argon dans un autoclave. La réaction est réalisée à 50 °C sous 13 bar de dihydrogène. Après 24 h le solvant est évaporé sous pression réduite puis le brut est dissout dans 50 mL de MeOH dégazé. NaHCO₃ (6.0 g, 71.6 mmol, 4 équiv) et du di-*tert*-butyl dicarbonate (4.1 g, 17.9 mmol, 1 équiv) sont ajoutés puis le mélange est mis sous ultrasons pendant 4 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis de l'AcOEt et une solution aqueuse d'acide citrique (1 M) sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt puis les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 9/1 puis 6/4) pour obtenir **218** (3.34 g, 80%) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :**R_f** : 0.28 (Cy/AcOEt, 6:4, Anisaldéhyde).**[α]_D²⁰** : -19.0 (c 0.63, CHCl₃).**RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 5.46 (s, 1H, H_{carbamate}), 4.36 (s, 1H, H₃), 4.17-4.05 (m, 1H, H₄), 3.76 (s, 3H, H₁), 2.55 (s, 1H, H_{alcool}), 1.43 (s, 9H, H₈), 1.20 (dd, 3H, *J* = 17.0, 6.3 Hz, H₅).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 171.0 (C₂), 156.1 (C₆), 80.5 (C₇), 68.9 (C₄), 59.0 (C₃), 52.4 (C₁), 28.2 (C₈), 18.8 (C₅).²⁸⁰ Morell, J. L.; Fleckenstein, P.; Gross, E. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 355-356.

(2*R*,3*R*)-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-(*tert*-butyl-diméthyl-silyloxy)-butanoate de méthyle (225)

Formule brute : C₁₆H₃₃O₅NSi

Masse moléculaire : 347.52 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de **218** (2.12 g, 9.11 mmol, 1 équiv) dans du DMF (10 mL) sont ajoutés de l'imidazole (1.86 g, 27.3 mmol, 3 équiv) et du TBSCl (3.43 g, 22.8 mmol, 2.5 équiv). Le mélange est agité pendant 16 h à température ambiante puis une solution aqueuse saturée en NaCl est additionnée. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt, les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 96/4) pour obtenir **225** (2.75 g, 87%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.26 (Cy/AcOEt, 95:5, Ninhydrine).

[α]_D²⁰ : -27.6 (*c* 0.78, CHCl₃).

IR (film) : 2955, 2935, 2858, 1721, 1498, 1365, 1253, 1168, 834, 778 cm⁻¹.

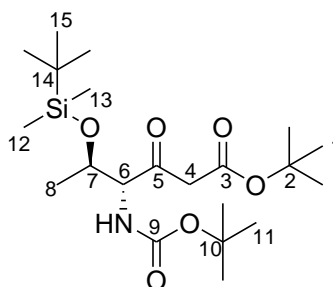
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 5.26 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H_{carbamate}), 4.23 (dd, 1H, *J* = 8.2, 3.4 Hz, H₃), 4.12-4.02 (m, 1H, H₄), 3.74 (s, 3H, H₁), 1.44 (s, 9H, H₈), 1.23 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, H₅), 0.86 (s, 9H, H₁₂), 0.04 (s, 6H, H₉, H₁₀).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 170.7 (C₂), 155.1 (C₆), 79.7 (C₇), 69.9 (C₄), 59.6 (C₃), 51.9 (C₁), 28.3 (C₈), 25.6 (C₁₂), 20.4 (C₅), 17.9 (C₁₁), -4.6 (C₉), -5.1 (C₁₀).

(4*R*,5*R*)-4-*tert*-Butoxycarbonylamino-5-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-3-oxo-hexanoate de *tert*-butyle (226)

Formule brute : C₂₁H₄₁O₆NSi

Masse moléculaire : 431.64 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de diisopropylamine (4.57 mL, 32.60 mmol, 3.6 équiv) dans le THF (60 mL) est ajouté du butyllithium (17.6 mL, 31.69 mmol, 1.8 M, 3.5 équiv) à 0 °C. Le mélange est agité pendant 30 min à 0 °C puis de l'acétate de *tert*-butyle (4.88 mL, 36.20 mmol, 4 équiv) est ajouté à -45 °C. Après une heure à -45 °C, une solution de **225** (3.15 g, 9.05 mmol, 1 équiv) dans 25 mL de THF est additionnée au mélange à -45 °C. La solution est agitée pendant 24 heures à -45 °C puis, une solution aqueuse saturée en NH₄Cl est ajoutée à 0 °C. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ puis avec une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, et le solvant est évaporé sous pression réduite puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 92/08) pour obtenir **226** (3.36 g, 86%) sous forme d'une huile orangée.

Analyses :

R_f : 0.49 (Cy/AcOEt, 9:1, Ninhydrine, UV).

[α]_D²⁰ : -13.2 (c 2.05, CHCl₃).

IR (film) : 2979, 2931, 2859, 1714, 1500, 1367, 1253, 1161, 833 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 5.22 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H_{carbamate}), 4.29 (dd, 1H, *J* = 7.1, 6.4 Hz, H₆), 4.02 (td, 1H, *J* = 12.4, 6.2 Hz, H₇), 3.59 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, H₄), 3.45 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz, H_{4'}), 1.46 (s, 9H, H₁), 1.43 (s, 9H, H₁₁), 1.23 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, H₈), 0.87 (s, 9H, H₁₅), 0.06 (s, 3H, H₁₂), 0.04 (s, 3H, H₁₃).

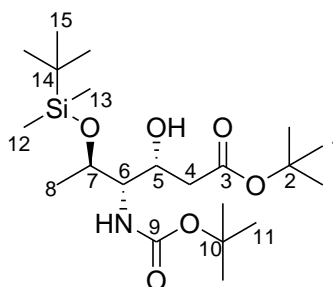
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 201.5 (C₅), 165.9 (C₃), 155.2 (C₉), 82.0 (C₂), 79.9 (C₁₀), 70.2 (C₇), 64.3 (C₆), 50.4 (C₄), 28.3 (C₁), 27.9 (C₁₁), 25.7 (C₁₅), 20.7 (C₈), 17.9 (C₁₄), -4.7 (C₁₂), -5.0 (C₁₃).

HRMS (ESI) : calculé pour C₂₁H₄₁O₆NSiNa [M + Na]⁺ : 454.2595, trouvé : 454.2592.

(3*R*, 4*R*, 5*R*)-4-*tert*-Butoxycarbonylamino-5-(*tert*-butyl-diméthyl-silyloxy)-3-hydroxy-hexanoate de *tert*-butyle (227)

Formule brute : C₂₁H₄₃O₆NSi

Masse moléculaire : 433.65 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

Dans un tube rodé est introduit le complexe $[\{\text{RuCl}((S)\text{-SYNPHOS})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{Me}_2\text{NH}_2]$ (17 mg, 0.01 mmol, 0.04 équiv). Une solution de **226** (105 mg, 0.24 mmol, 1 équiv) dans l'EtOH dégazé (4 mL) est ajoutée. Le mélange est placé au robot d'hydrogénation sous 70 bar de dihydrogène, à 50 °C pendant 6 h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/*i*Pr₂O : 8/2) pour obtenir **227** (84 mg, 80%) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :

R_f : 0.41 (Cy/AcOEt, 9:1, Ninhydrine).

[α]_D²⁰ : -25.0 (*c* 0.88, CHCl₃).

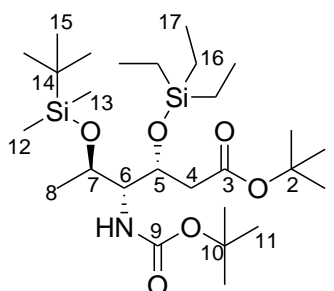
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 5.22 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, H_{carbamate}), 4.61 (dd, 1H, *J* = 4.8, 8.5 Hz, H₅), 4.13 (dq, 1H, *J* = 3.6, 6.4 Hz, H₇), 3.57 (s, 1H, H_{alcool}), 3.31 (dd, 1H, *J* = 3.5, 9.3 Hz, H₆), 2.40 (dd, 1H, *J* = 8.5, 16.0 Hz, H₄), 2.33 (dd, 1H, *J* = 4.9, 16.1 Hz, H_{4'}), 1.46 (s, 9H, H₁), 1.44 (s, 9H, H₁₁), 1.27 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, H₈), 0.88 (s, 9H, H₁₅), 0.08 (s, 3H, H₁₂), 0.08 (s, 3H, H₁₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 171.1 (C₃), 155.7 (C₉), 80.9 (C₂), 79.3 (C₁₀), 71.8 (C₅), 66.0 (C₇), 56.9 (C₆), 40.0 (C₄), 28.4 (C₁), 28.1 (C₁₁), 25.7 (C₁₅), 20.7 (C₈), 17.8 (C₁₄), -4.7 (C₁₂), -5.1 (C₁₃).

(3R,4S,5R)-4-tert-Butoxycarbonylamino-5-(tert-butyl-diméthyl-silanyloxy)-3-triéthylsilanyloxy-hexanoate de tert-butyle (229)

Formule brute : C₂₇H₅₇NO₆Si₂

Masse moléculaire : 547.92 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de **227** (199 mg, 0.46 mmol, 1 équiv) dans le DMF (1.5 mL) sont ajoutés du chlorure de triéthylsilyle (231 µL, 1.38 mmol, 3 équiv) et de l'imidazole (187 mg, 2.76 mmol, 6 équiv). Le mélange est agité pendant 15 h à température ambiante puis de l'AcOEt et une solution aqueuse saturée en NaCl sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt, les phases organiques sont réunies et séchées sur MgSO₄. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/*i*Pr₂O : 95/5) pour obtenir **229** (213 mg, 85%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.75 (Cy/AcOEt, 8:2, Ninhydrine).

IR (film) : 3451, 2958, 2933, 2880, 1723, 1494, 1365, 833, 742 cm⁻¹.

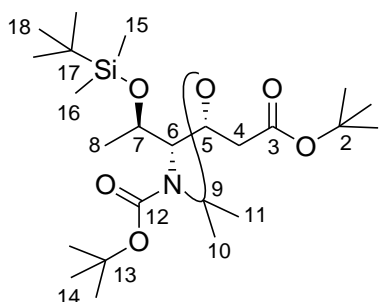
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 4.84 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz, H_{carbamate}), 4.52 (t *app*, 1H, *J* = 6.4 Hz, H₅), 3.85-3.70 (m, 1H, H₇), 3.38 (t *app*, 1H, *J* = 8.8 Hz, H₆), 2.43 (dd, 1H, *J* = 17.7, 10.5 Hz, H₅), 2.36 (dd, 1H, *J* = 14.9, 5.8 Hz, H₅), 1.44 (s, 18H, H₁, H₁₁), 1.19 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, H₈), 0.94 (t, 9H, *J* = 7.9 Hz, H₁₇), 0.88 (s, 9H, H₁₅), 0.72-0.52 (m, 6H, H₁₆), 0.07 (s, 3H, H₁₂), 0.07 (s, 3H, H₁₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 170.1 (C₃), 156.0 (C₉), 80.7 (C₂), 79.0 (C₁₀), 69.3 (C₇), 67.8 (C₇), 59.6 (C₆), 42.1 (C₄), 28.5 (C₁), 28.2 (C₁₁), 26.1 (C₁₅), 20.7 (C₈), 18.2 (C₁₄), 7.1 (C₁₇), 5.4 (C₁₆), -4.7 (C₁₂), -5.1 (C₁₃).

(4*S*,5*R*)-tert-Butyl 5-(2-tert-butoxy-2-oxoéthyl)-4-((*R*)-1-(tert-butyl)diméthylsilyloxy)éthyl)-2,2-diméthylloxazolidine-3-carboxylate (233)

Formule brute : C₂₄H₄₇NO₆Si

Masse moléculaire : 473.72 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de l'ester **227** (500 mg, 1.15 mmol, 1 équiv) dans le CH₂Cl₂ (20 mL) sont ajoutés du diméthoxypropane (750 μL, 6.1 mmol, 5.3 équiv) et de l'acide camphorsulphonique (51 mg, 0.22 mmol, 0.19 équiv). Le milieu est agité à reflux pendant 1 h 30, puis refroidi à température ambiante et une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ est ajoutée. La phase aqueuse est extraite par du CH₂Cl₂, les phases organiques sont réunies, lavées par une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, séchées sur MgSO₄ puis évaporées sous pression réduite. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (SiO₂, Cyclohexane/AcOEt : 93/7 → 80/20) pour obtenir l'oxazolidine silylée **233** (200 mg, 37%), du départ **227** (143 mg, 28%) et l'oxazolidine désilylée **232** (107 mg, 26%).

Analyses :

R_f : 0.68 (Cy/AcOEt, 8:2, Ninhydrine).

[α]_D²⁰ : -21.5 (c 0.79, CHCl₃).

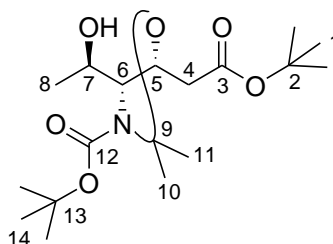
¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) : δ = 5.00-4.77 (m, 1H, H₅), 4.60 (s, 1H, H₇), 3.72 (s, 1H, H₆), 2.77-2.05 (m, 2H, H₄), 1.59 (s l, 6H, H_{10,11}), 1.38 (s, 9H, H₁), 1.35 (s, 9H, H₁₄), 1.06 (s l, 3H, H₈), 0.94 (s, 9H, H₁₈), 0.09 (s, 3H, H₁₅), 0.03 (s, 3H, H₁₆).

¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) : δ = 169.2 (C₃), 152.3 (C₁₂), 79.9 (C₉), 79.4 (C₂, C₁₃), 72.2 (C₅), 67.5 (C₇), 66.5 (C₆), 42.7 (C₄), 28.5 (C₁), 28.2 (C₁₄), 28.0 (C₁₀), 27.3 (C₁₁), 26.2 (C₁₈), 21.2 (C₈), 18.3 (C₁₇), -4.4 (C₁₅), -4.5 (C₁₄).

(4*S*,5*R*)-*tert*-Butyl 5-(2-*tert*-butoxy-2-oxoéthyl)-4-((*R*)-1-(hydroxy)éthyl)-2,2-diméthylloxazolidine-3-carboxylate (232)

Formule brute : C₁₈H₃₃NO₆

Masse moléculaire : 359.46 g.mol⁻¹



Analyses :

R_f : 0.19 (Cy/AcOEt, 8:2, Ninhydrine).

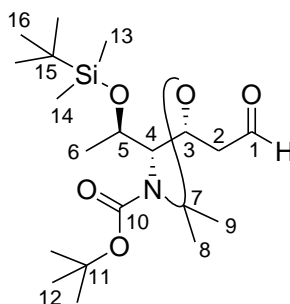
¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) : δ = 4.97 (s 1, 1H, H₅), 4.22 (s 1, 1H, H₇), 3.88 (s 1, 2H, H₆, H_{alcool}), 2.44 (dd, 1H, *J* = 15.4, 7.6 Hz, H₄), 2.44 (dd, 1H, *J* = 15.4, 4.9 Hz, H_{4'}), 1.50 (s 1, 3H, H₁₀), 1.42 (s 1, 3H, H₁₁), 1.35 (s, 9H, H₁), 1.30 (s, 9H, H₁₄), 1.16 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, H₈).

¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) : δ = 169.5 (C₃), 154.4 (C₁₂), 94.8 (C₉), 80.5 (C₂, C₁₃), 74.2 (C₅), 69.1 (C₇), 67.4 (C₆), 40.8 (C₄), 28.6 (C₁₁), 28.2 (C₁), 28.1 (C₁₄), 27.3 (C₁₀), 26.6 (C₂), 18.4 (C₈).

(4*S*,5*R*)-tert-butyl 4-((*R*)-1-(tert-butyl-diméthylsilyloxy)éthyl)-2,2-diméthyl-5-(2-oxoéthyl)oxazolidine-3-carboxylate (217)

Formule brute : C₂₀H₃₉NO₅Si

Masse moléculaire : 401.61 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de l'ester **233** (200 mg, 0.422 mmol, 1 équiv) dans le CH₂Cl₂ (6 mL) est additionnée à -78°C une solution de Dibal-H (650 µL, 1 M dans le toluène, 650 mmol, 1.5 équiv). La réaction est complète après 50 minutes. Une solution aqueuse saturée de sel de rochelle est ajoutée puis la phase aqueuse est extraite par du CH₂Cl₂. Les phases organiques sont lavées successivement avec une solution aqueuse saturée de sel de rochelle puis par une solution aqueuse saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂, cyclohexane/AcOEt : 9/1 → 8/2) pour obtenir 119 mg (74%) de produit **217** et 24 mg (15%) d'alcool **234** correspondant.

Analyses :

R_f : 0.41 (Cy/AcOEt, 8:2, Ninhydrine).

[α]_D²⁰ : -35.4 (c 0.79, CHCl₃).

IR (film) : 3439, 2978, 2937, 2856, 1697, 1463, 1376, 1257, 1079, 838, 777, 741 cm⁻¹.

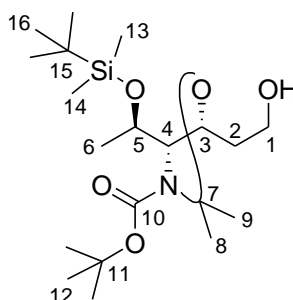
¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) : δ = 9.44 (dd, 1H, *J* = 2.9, 1.5 Hz, H_{aldéhyde}), 4.76 (ddd, 1H, *J* = 8.4, 5.6, 4.3 Hz, H₃), 4.70 (s l, 1H, H₅), 3.50 (s l, 1H, H₄), 2.27 (ddd, 1H, *J* = 16.0, 8.4, 2.9 Hz, H₂), 2.13 (ddd, 1H, *J* = 16.0, 4.3, 1.5 Hz, 1H, H_{2'}), 1.58 (s l, 6H, H₈, H₉), 1.41 (s, 9H, H₁₂), 0.96 (s, 9H, H₁₆), 0.95 (s l, 3H, H₆), 0.10 (s, 3H, H₁₃), 0.05 (s, 3H, H₁₄).

¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) : δ = 198.5 (C₁), 152.2 (C₁₀), 94.5 (C₇), 79.5 (C₁₁), 69.8 (C₃), 67.6 (C₅), 65.4 (C₄), 49.6 (C₂), 28.3 (C₁₂), 27.2 (C₈), 27.1 (C₉), 26.0 (C₁₆), 20.9 (C₆), 18.1 (C₁₅), -4.3 (C₁₃), -4.7 (C₁₄).

(4*S*,5*R*)-*tert*-butyl 4-((*R*)-1-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)éthyl)-5-(2-hydroxyéthyl)-2,2-diméthylloxazolidine-3-carboxylate (234)

Formule brute : C₂₀H₄₁NO₅Si

Masse moléculaire : 403.63 g.mol⁻¹



Analyses :

R_f : 0.17 (Cy/AcOEt, 8:2, Ninhydrine).

[α]_D²⁰ : -42.3 (c 0.76, CHCl₃).

IR (film) : 3460, 2933, 2854, 1692, 1462, 1367, 1257, 1175, 1083, 836, 777 cm⁻¹.

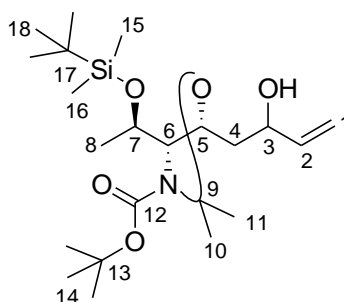
¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) : δ = 4.76 (s 1, 1H, H₃), 4.60-4.46 (m, 1H, H₅), 3.63 (s 1, 3H, H₄, H₁), 1.85-1.51 (m, 8H, H₂, H₈, H₉), 1.43 (s, 9H, H₁₂), 1.01 (s, 3H, H₆), 0.97 (s, 9H, H₁₆), 0.12 (s, 3H, H₁₃), 0.07 (s, 3H, H₁₄).

¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) : δ = 152.3 (C₁₀), 94.2 (C₇), 79.4 (C₁₁), 73.5 (C₃), 68.0 (C₅), 65.4 (C₄), 60.2 (C₁), 39.0 (C₂), 28.3 (C₁₂), 27.4 (C_{8,9}), 26.1 (C₁₆), 20.9 (C₆), 18.1 (C₁₅), -4.2 (C₁₃), -4.7 (C₁₄).

(4*S*, 5*R*)-*tert*-butyl 4-((*R*)-1-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)éthyl)-5-(2-hydroxybut-3-ényl)-2,2-diméthylazolidine-3-carboxylate (235)

Formule brute : C₂₂H₄₃NO₅Si

Masse moléculaire : 429.67 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

Dans un ballon de 5 mL, l'aldéhyde **217** (120 mg, 0.30 mmol, 1 équiv) est mis en solution dans 0.5 mL de THF puis une solution de bromure de vinyl magnésium (1 M dans THF, 900 µL, 0.90 mmol, 3 équiv) est ajoutée à -78 °C. Après 2 h, à cette température une solution aqueuse saturée de NH₄Cl est ajoutée. La phase aqueuse est extraite par AcOEt, les phases organiques sont réunies, lavées à l'aide d'une solution aqueuse saturée en NH₄Cl puis séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂, cyclohexane/*i*Pr₂O : 80/20) pour obtenir 43 mg (33%) d'un diastéréoisomère et 57 mg (44%) du second.

Analyses :

Diastéréoisomère 235a :

R_f : 0.46 (Cy/AcOEt, 8:2, Ninhydrine).

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) : δ = 5.80 (ddd, 1H, *J* = 17.1, 10.5, 5.0 Hz, H₂), 5.28 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz, H₁), 5.00 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz, H_{1'}), 4.87-4.62 (m, 2H, H₃, H₅), 4.40 (s l, 1H, H₇), 3.62 (s l, 1H, H₆), 2.27 (s l, 1H, H_{alcohol}), 1.85-1.50 (m, 8H, H₄, H₁₀, H₁₁), 1.43 (s, 9H, H₁₄), 1.05 (d, 3H, *J* = 5.5 Hz, H₈), 0.97 (s, 9H, H₁₈), 0.13 (s, 3H, H₁₅), 0.07 (s, 3H, H₁₆).

¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) : δ = 152.2 (C₁₂), 141.7 (C₂), 113.4 (C₁), 94.2 (C₉), 79.4 (C₁₃), 72.0 (C₅), 69.8 (C₇), 67.9 (C₃), 65.6 (C₆), 43.1 (C₄), 28.3 (C₁₄), 27.4 (C₁₀), 27.1 (C₁₁), 26.1 (C₁₈), 21.0 (C₈), 18.1 (C₁₇), -4.2 (C₁₅), -4.7 (C₁₆).

Diastéréoisomère 235b :

R_f : 0.37 (Cy/AcOEt, 8:2, Ninhydrine).

[α]_D²⁰ : -35.8° (*c* 0.74, CHCl₃).

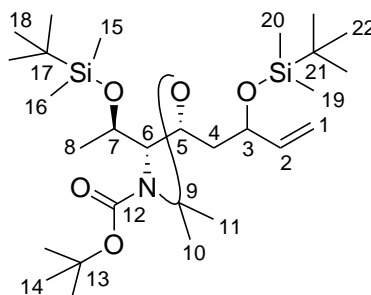
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 5.82 (ddd, 1H, *J* = 17.2, 10.4, 5.6 Hz, H₂), 5.35 (dd, 1H, *J* = 17.2, 1.7 Hz, H₁), 5.06-4.99 (m, 1H, H_{1'}), 4.72 (s l, 1H, H₃), 4.56 (ddd, 1H, *J* = 9.9, 5.5, 3.3 Hz, H₅), 4.38 (m, 1H, H₇), 3.60 (s l, 1H, H₆), 2.69 (s, 1H, H_{alcohol}), 2.02-1.48 (m, 8H, H₄, H₁₀, H₁₁), 1.41 (s, 9H, H₁₄), 1.01 (d, 3H, *J* = 5.2 Hz, H₈), 0.96 (s, 9H, H₁₈), 0.11 (s, 3H, H₁₅), 0.06 (s, 3H, H₁₆).

¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) : δ = 150.2 (C₁₂), 141.2 (C₂), 114.1 (C₁), 94.4 (C₉), 79.4 (C₁₃), 74.1 (C₅), 71.4 (C₇), 68.3 (C₃), 65.4 (C₆), 43.9 (C₄), 28.3 (C₁₄), 27.4 (C₁₀), 27.1 (C₁₁), 26.0 (C₁₈), 21.0 (C₈), 18.1 (C₁₇), -4.3 (C₁₅), -4.7 (C₁₆).

(4*S*,5*R*)-*tert*-Butyl-5-(2-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)but-3-ényl)-4-((*R*)-1-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)éthyl)-2,2-diméthylloxazolidine-3-carboxylate (236)

Formule brute : C₂₈H₅₇NO₅Si₂

Masse moléculaire : 543.93 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de **235b** (400 mg, 0.93 mmol, 1 équiv) dans le DMF (2.5 mL) sont ajoutés du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (350 mg, 2.33 mmol, 2.5 équiv) et de l'imidazole (190 mg, 2.79 mmol, 3 équiv). Le milieu est agité pendant 17 h puis une solution aqueuse saturée de NaCl est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt, les phases organique sont réunies, lavées par une solution aqueuse saturée de NaCl et séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂, cyclohexane/*i*Pr₂O : 95/5) pour obtenir le produit **236** (440 mg, 87%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.79 (Cy/AcOEt, 85:15, Ninhydrine).

[α]_D²⁰ : -11.7° (*c* 0.74, CHCl₃).

IR (film) : 2957, 2930, 2858, 1695, 1471, 1464, 1364, 1256, 1082, 836, 776 cm⁻¹.

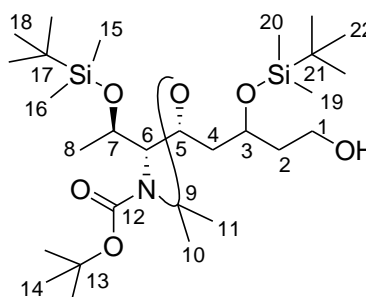
¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) : δ = 5.95 (ddd, 1H, *J* = 17.2, 10.3, 6.8 Hz, H₂), 5.29 (d 1, 1H, *J* = 17.1 Hz, H₁), 5.05 (d 1, 1H, *J* = 10.3 Hz, H_{1'}), 4.90-4.21 (m, 3H, H₃, H₅, H₇), 3.63 (s 1, 1H, H₆), 2.17-1.54 (m, 8H, H₄, H₁₀, H₁₁), 1.43 (s, 9H, H₁₄), 1.01 (s 1, 12H, H₈, H₂₂), 0.96 (s, 9H, H₁₈), 0.14 (s, 3H, H₁₉), 0.12 (s, 3H, H₂₀), 0.11 (s, 3H, H₁₅), 0.06 (s, 3H, H₁₆).

¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) : δ = 152.2 (C₁₂), 141.2 (C₁), 114.8 (C₂), 93.8 (C₉), 79.2 (C₁₃), 72.1 (C₅), 71.2 (C₇), 68.1 (C₃), 65.4 (C₆), 45.4 (C₄), 28.3 (C₁₄), 27.4 (C₁₀), 27.1 (C₁₁), 26.1 (C₁₈), 26.0 (C₂₂), 21.1 (C₈), 18.3 (C₁₇), 18.1 (C₂₁), -4.2 (C₁₉), -4.6 (C₂₀), -4.6 (C₁₅), -4.7 (C₁₆).

(4*S*,5*R*)-*tert*-Butyl-4-[(*R*)-1-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-éthyl]-5-[2-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-4-hydroxy-butyl]-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate (237**)**

Formule brute : C₂₈H₅₉NO₆Si₂

Masse moléculaire : 561.94 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de **236** (361 mg, 0.66 mmol, 1 équiv) dans le THF (3.7 mL) est ajoutée une solution de BH₃.Me₂S (2 M dans le THF, 665 µL, 1.33 mmol, 2 équiv) à 0 °C. Le mélange est agité pendant 1 h à 0 °C puis laissé remonter à température ambiante. A 0 °C, une solution aqueuse de soude (3 M, 3.32 mL, 9.96 mmol, 15 équiv) et une solution d'eau oxygénée (35%, 10 mL 9.96 mmol, 15 équiv) sont ajoutées goutte-à-goutte à 0 °C. Après 30 min à température ambiante, une solution aqueuse saturée en NH₄Cl est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂, les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée en NH₄Cl et séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂, cyclohexane/AcOEt : 95/5 puis 9/1 puis 8/2) pour obtenir le produit **237** (316 mg, 85%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.41 (Cy/AcOEt, 8:2, Ninhydrine).

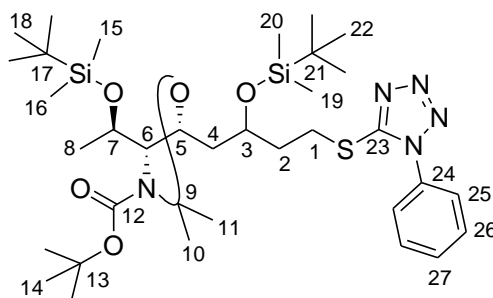
¹H NMR (400 MHz, C₆D₆, 50 °C) : δ = 4.74-4.60 (m, 1H, H₃), 4.52 (ddd, 1H, *J* = 9.8, 5.7, 3.0 Hz, H₅), 4.27 (ddt, 1H, *J* = 8.6, 6.6, 4.3 Hz, H₇), 3.82-3.63 (m, 2H, H₁), 3.58 (dd, 1H, *J* = 5.7, 3.1 Hz, H₆), 2.04-1.85 (m, 2H, H₂), 1.82-1.67 (m, 2H, H₄), 1.62 (s l, 3H, H₁₀), 1.44 (s, 9H, H₁₄), 1.43 (s l, 3H, H₁₁), 1.11 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, H₈), 0.97 (s, 9H, H₂₂), 0.97 (s, 9H, H₁₈), 0.13 (s, 6H, H₁₉, H₂₀), 0.12 (s, 3H, H₁₅), 0.09 (s, 3H, H₁₆).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆, 50 °C) : δ = 152.6 (C₁₂), 94.7 (C₉), 79.6 (C₁₃), 72.3 (C₅), 69.2 (C₇), 69.0 (C₃), 66.6 (C₆), 59.8 (C₁), 44.9 (C₄), 38.9 (C₂), 28.6 (C₁₄), 27.7 (C₁₀), 27.3 (C₁₁), 26.3 (C₁₈), 26.2 (C₂₂), 21.4 (C₈), 18.3 (C₁₇), 18.3 (C₂₁), -3.9 (C₁₉), -4.1 (C₂₀), -4.4 (C₁₅), -4.5 (C₁₆).

(4*S*,5*R*)-tert-Butyl-4-[(*R*)-1-(tert-butyl-diméthyl-silanyloxy)-éthyl]-5-[2-(tert-butyl-diméthyl-silanyloxy)-4-(1-phényl-1*H*-tétrazol-5-ylsulfanyl)-butyl]-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate (238**)**

Formule brute : C₃₅H₆₃N₅O₅SSi₂

Masse moléculaire : 722.14 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de **237** (45 mg, 0.080 mmol, 1 équiv) dans le THF (0.5 mL) sont ajoutés de la triphénylphosphine (63 mg, 0.24 mmol, 3 équiv), du 1-phényl-1*H*-tétrazole-5-thiol (29 mg, 0.16 mmol, 2 équiv), puis du DIAD (47 μ L, 0.24 mmol, 3 équiv) goutte-à-goutte. Le mélange est agité pendant 2 h à température ambiante puis une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt, les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ et séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂, cyclohexane/*i*Pr₂O : 9/1) pour obtenir le produit **238** (37 mg, 63%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.63 (Cy/AcOEt, 8:2, Ninhydrine, UV)

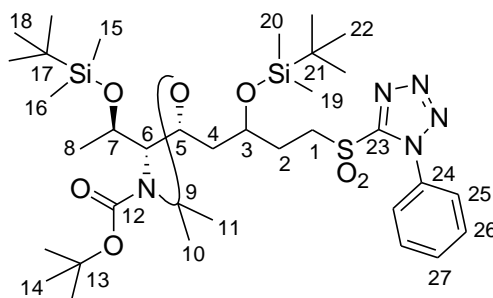
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 50 °C) : δ = 7.62-7.48 (m, 5H, H₂₅, H₂₆, H₂₇), 4.46 (s 1, 1H, H₃), 4.33 (ddd, 1H, *J* = 10.0, 5.7, 2.9 Hz, H₅), 4.15-4.06 (m, 1H, H₇), 3.58-3.40 (m, 3H, H₁, H₆), 2.24-2.13 (m, 1H, H₄), 2.06-1.86 (m, 2H, H₂), 1.84-1.74 (m, 1H, H_{4'}), 1.56 (s, 3H, H₁₀), 1.49 (s, 9H, H₁₄), 1.46 (s, 3H, H₁₁), 1.11 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, H₈), 0.91 (s, 9H, H₂₂), 0.89 (s, 9H, H₁₈), 0.09 (s, 6H, H₁₉, H₂₀), 0.07 (s, 3H, H₁₅), 0.04 (s, 3H, H₁₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 50 °C) : δ = 154.6 (C₂₃), 152.7 (C₁₂), 134.4 (C₂₄), 130.1 (C₂₇), 129.9 (C₂₆), 124.2 (C₂₅), 94.6 (C₉), 80.1 (C₁₃), 71.7 (C₅), 69.0 (C₇), 68.7 (C₃), 66.3 (C₆), 44.2 (C₄), 35.8 (C₁), 29.9 (C₂), 28.7 (C₁₄), 27.4 (C₁₀), 27.2 (C₁₁), 26.2 (C₁₈), 26.1 (C₂₂), 21.4 (C₈), 18.2 (C₁₇, C₂₁), -4.0 (C₁₉), -4.1 (C₂₀), -4.3 (C₁₅, C₁₆).

(4*S*,5*R*)-*tert*-Butyl-4-[(*R*)-1-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-éthyl]-5-[2-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-4-(1-phényl-1*H*-tétrazol-5-ylsulfonyle)-butyl]-2,2-diméthyl-oxazolidine-3-carboxylate (239**)**

Formule brute : C₃₅H₆₃N₅O₇SSi₂

Masse moléculaire : 754.14 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de **238** (33 mg, 0.046 mmol, 1 équivalent) dans du CH₂Cl₂ (0.45 mL) sont ajoutés de l'hydrogencarbonate de sodium (12 mg, 0.14 mmol, 3 équivalent) et du *m*-CPBA (24 mg, 0.14 mmol, 3 équivalent) à 0 °C. Le mélange est agité pendant 15 h à température ambiante puis une solution aqueuse saturée en Na₂S₂O₃ est additionnée à 0 °C. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt, les phases organiques sont réunies et séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂, cyclohexane/*i*Pr₂O : 9/1) pour obtenir le produit **239** (26 mg, 76%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.58 (Cy/AcOEt, 8:2, Ninhydrine, UV)

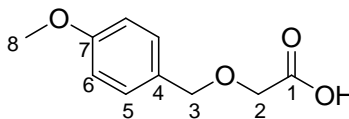
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.74-7.65 (m, 2H, H₂₆), 7.65-7.55 (m, 3H, H₂₅, H₂₇), 4.54 (s 1, 1H, H₃), 4.41-4.24 (m, 1H, H₅), 4.18-4.05 (m, 1H, H₇), 3.94-3.74 (m, 2H, H₁), 3.43 (s 1, 1H, H₆), 2.36-2.21 (m, 1H, H₄), 2.19-2.05 (m, 1H, H_{4'}), 1.80-1.60 (m, 2H, H₂), 1.55 (s 1, 3H, H₁₀), 1.47 (s, 9H, H₁₄), 1.44 (s 1, 3H, H₁₁), 1.08 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H₈), 0.89 (s, 9H, H₂₂), 0.86 (s, 9H, H₁₈), 0.09 (s, 3H, H₁₉), 0.07 (s, 3H, H₂₀), 0.05 (s, 3H, H₁₅), 0.01 (s, 3H, H₁₆).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ = 153.7 (C₂₃), 152.7 (C₁₂), 133.3 (C₂₄), 131.6 (C₂₇), 129.9 (C₂₆), 125.2 (C₂₅), 94.4 (C₉), 80.2 (C₁₃), 70.3 (C₅), 68.1 (C₇), 67.7 (C₃), 64.7 (C₆), 52.8 (C₁), 43.4 (C₄), 30.3 (C₂), 28.6 (C₁₄), 27.0 (C₁₀, C₁₁), 26.1 (C₁₈), 26.0 (C₂₂), 21.2 (C₈), 18.1 (C₁₇), 18.1 (C₂₁), -4.1 (C₁₉), -4.3 (C₂₀), -4.6 (C₁₅, C₁₆).

Acide (4-méthoxy-benzyloxy)-acétique (250)

Formule brute : C₁₀H₁₂O₄

Masse moléculaire : 196.20 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une suspension de NaH (huile minérale à 60%, 7.20 g, 180.0 mmol, 2.5 équiv) dans du THF (75 mL) sont ajoutés l'acide bromoacétique (10.0 g, 72.0 mmol, 1 équiv), de l'alcool *para*-métoxybenzylique (10.0 g, 72.0 mmol, 1 équiv) dans 100 mL de THF et du bromure de tétrabutylammonium (1.16 g, 3.6 mmol, 0.05 équiv) à 0 °C. Le mélange est agité à reflux pendant 4 heures. A 0 °C de l'éthanol est ajouté puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le mélange est dilué dans l'éther et la phase organique est extraite avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃. La phase aqueuse est acidifiée jusqu'à pH = 1 avec de l'acide chlorhydrique concentré puis la phase aqueuse est extraite avec Et₂O. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, et le solvant est évaporé sous pression réduite pour obtenir **250** (12.9 g, 92%) sous forme d'un solide jaune.

Analyses :

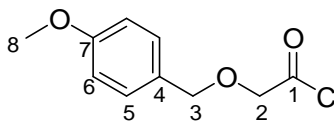
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 9.35 (s, 1H, H_{acide}), 7.29 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H₅), 6.89 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H₆), 4.57 (s, 2H, H₃), 4.10 (s, 2H, H₂), 3.80 (s, 3H, H₈).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 175.1 (C₁), 159.5 (C₇), 129.8 (C₅), 128.6 (C₄), 113.9 (C₆), 73.0 (C₃), 66.1 (C₂), 55.2 (C₈).

Chlorure d'acide (4-méthoxy-benzyloxy)-acétique (242)
--

Formule brute : $C_{10}H_{11}ClO_3$

Masse moléculaire : $214.65 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$



Mode opératoire :

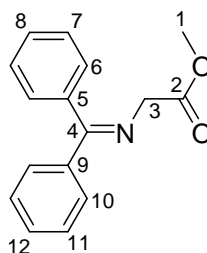
A une solution de **250** (4.99 g, 25.5 mmol, 1 équiv) dans 100 mL de CH_2Cl_2 est ajouté de l'hydroxyde de potassium (1.43 g, 25.5 mmol, 1 équiv). Le mélange est agité à température ambiante pendant 20 h puis le solvant est évaporé sous pression réduite pour obtenir un solide blanc. 100 mL de Et_2O sont ajoutés puis du chlorure d'oxalyle (6.66 mL, 76.4 mmol, 3 équiv) et une goutte de DMF sont ajoutés à $0^\circ C$. Le mélange est agité 2 heures à $0^\circ C$ puis filtré et le solvant est évaporé sous pression réduite pour obtenir **242** (5.33 g, 98%) sous forme d'une huile jaune.

Analyses :

IR (film) : 2958, 2838, 1765, 1610, 1515, 1247, 1176, 1031, 825 cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) : $\delta = 7.28$ (d, 2H, $J = 8.7 \text{ Hz}$, H_5), 6.90 (d, 2H, $J = 8.7 \text{ Hz}$, H_6), 4.60 (s, 2H, H_3), 4.40 (s, 2H, H_2), 3.82 (s, 3H, H_8).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : $\delta = 171.9$ (C_1), 159.8 (C_7), 129.9 (C_5), 128.0 (C_4), 114.0 (C_6), 74.4 (C_2), 73.2 (C_3), 55.3 (C_8).

(Benzhydrylidène-amino)-acétate de méthyle²¹⁷ (243)**Formule brute :** C₁₆H₁₅O₂N**Masse moléculaire :** 253.30 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

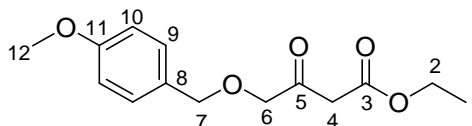
Un mélange contenant de la benzhydrylidèneamine (2.00 g, 11.04 mmol, 1 équiv) et du sel de *p*-toluènesulfonate de l'ester de la glycine (2.88 g, 11.04 mmol, 1 équiv) dans 40 mL de CH₂Cl₂ est agité pendant 15 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré puis le solvant est évaporé sous pression réduite. De l'éther (40 mL) est ajouté, le mélange est filtré puis la phase organique est lavée avec de l'eau et séchée sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le brut est purifié par recristallisation (Et₂O/hexane : 1/1) pour conduire à **243** (2.32 g, 83%) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :**R_f** : 0.45 (Cy/AcOEt, 7:3, KMnO₄, UV).**IR** (film) : 3049, 1754, 1624, 1386, 1199, 1174, 689 cm⁻¹.**RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.71-7.63 (m, 2H, H_{ar}), 7.52-7.28 (m, 6H, H_{ar}), 7.21-7.14 (m, 2H, H_{ar}), 4.22 (s, 2H, H₃), 3.74 (s, 3H, H₁).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 171.8 (C₂), 171.0 (C₄), 139.1 (C₅), 135.8 (C₉), 130.4 (C_{ar}), 128.8 (C_{ar}), 128.7 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 55.5 (C₃), 51.9 (C₁).

4-(4-Méthoxy-benzyloxy)-3-oxo-butanoate d'éthyle²⁸¹ (255)

Formule brute : C₁₄H₁₈O₅

Masse moléculaire : 266.29 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une suspension de NaH (huile minérale à 60%, 6.51 g, 162.8 mmol, 2.25 équiv), préalablement rincé avec du pentane, est ajoutée une solution d'alcool *para*-métoxybenzylique (10.0 g, 72.4 mmol, 1 équiv) dans 100 mL de THF. Le mélange est agité 2 h à température ambiante puis de l'éthylchloroacétoacétate (9.84 mL, 72.4 mmol, 1 équiv) est ajouté goutte-à-goutte. Après 12 h une solution aqueuse d'acide citrique (2 N, 40 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec du toluène puis la phase organique est séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 8/2) pour obtenir **255** (16.45 g, 85%) sous forme d'un solide jaune.

Analyses :

R_f : 0.41 (Cy/AcOEt, 7:3, KMnO₄, UV).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.26 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H₉), 6.89 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H₁₀), 4.51 (s, 2H, H₇), 4.17 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H₂), 4.10 (s, 2H, H₆), 3.81 (s, 3H, H₁₂), 3.51 (s, 2H, H₄), 1.25 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H₁).

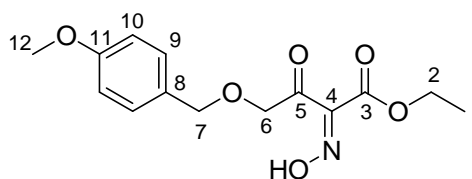
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 201.9 (C₅), 167.0 (C₃), 159.5 (C₁₁), 129.6 (C₉), 128.9 (C₈), 113.9 (C₁₀), 74.5 (C₆), 73.1 (C₇), 61.4 (C₂), 55.3 (C₁₂), 46.0 (C₄), 14.0 (C₁).

²⁸¹ Inman, M.; Moody, C. J. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6023-6026.

2-Hydroxyimino-4-(4-méthoxy-benzyloxy)-3-oxo-butanoate d'éthyle (244)
--

Formule brute : C₁₄H₁₇O₆N

Masse moléculaire : 295.29 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de **255** (16.4 g, 61.6 mmol, 1 équiv) dans l'acide acétique (50 mL) est ajoutée goutte-à-goutte une suspension de NaNO₂ (10.62 g, 154.0 mmol, 2.5 équiv) dans de l'eau (35 mL) à 0 °C. Le mélange est agité pendant 2 h à 0 °C puis 1 h 30 à température ambiante. La phase aqueuse est ensuite extraite avec Et₂O. Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ puis avec une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 6/4) pour obtenir **244** (16.40 g, 90%) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :

F: 50 °C.

R_f: 0.10 (Cy/AcOEt, 8:2, KMnO₄, UV).

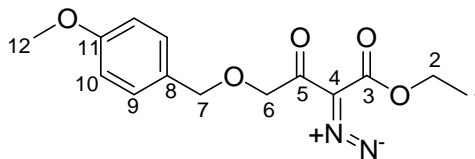
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 9.88 (s, 1H, H_{oxime}), 7.28 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H₉), 6.88 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H₁₀), 4.56 (s, 2H, H₇), 4.54 (s, 2H, H₆), 4.38 (q, 2H, J = 7.1 Hz, H₂), 3.80 (s, 3H, H₁₂), 1.35 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 191.4 (C₅), 160.6 (C₃), 159.5 (C₁₁), 148.9 (C₄), 129.8 (C₉), 128.9 (C₈), 113.9 (C₁₀), 73.1 (C₆), 70.7 (C₇), 62.6 (C₂), 55.3 (C₁₂), 14.0 (C₁).

2-Diazo-4-(4-méthoxy-benzyloxy)-3-oxo-butanoate d'éthyle (246)

Formule brute : C₁₄H₁₆N₂O₅

Masse moléculaire : 292.29 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de **255** (2.00 g, 7.51 mmol, 1 équiv) dans l'acétonitrile (30 mL) sont ajoutés de la triéthylamine (1.27 mL, 9.01 mmol, 1.2 équiv) puis de l'azoture de 4-acétylamino-benzènesulfonyle (2.16 g, 9.01 mmol, 1.2 équiv) à 0 °C. Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 h. Une solution aqueuse saturée en NH₄Cl est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂. Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution aqueuse de KOH à 10%, une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ et une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 8/2) pour obtenir **246** (1.784 g, 81%) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :

R_f : 0.40 (Cy/AcOEt, 8:2, KMnO₄, UV).

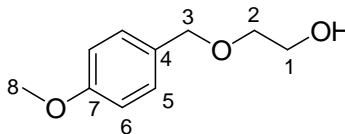
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.36-7.27 (m, 2H, H₉), 6.92-6.84 (m, 2H, H₁₀), 4.57 (s, 2H, H₇), 4.56 (s, 2H, H₆), 4.27 (q, 2H, J = 7.1 Hz, H₂), 3.80 (s, 3H, H₁₂), 1.31 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 189.1 (C₅), 161.2 (C₃), 159.4 (C₁₁), 129.7 (C₉), 129.4 (C₈), 113.8 (C₁₀), 77.5 (C₄), 73.1 (C₇), 73.0 (C₆), 61.6 (C₂), 55.2 (C₁₂), 14.3 (C₁).

2-(4-Méthoxy-benzyloxy)-éthanol (259)

Formule brute : C₁₀H₁₄O₃

Masse moléculaire : 182.22 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

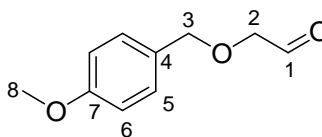
A une suspension de NaH (huile minérale à 60 %, 106 mg, 2.65 mmol, 1 équiv) dans le THF (0.6 mL) sont ajoutés goutte-à-goutte de l'éthylène glycol (2.5 mL), de l'HMPA (56 µL, 0.32 mmol, 0.12 équiv), de l'iodure de tétrabutylammonium (108 mg, 0.29 mmol, 0.11 équiv) et du chlorure de *para*-méthoxybenzyle (500 mg, 3.19 mmol, 1.2 équiv) à 0 °C. Le mélange est agité pendant 3 h à température ambiante puis une solution aqueuse saturée en NH₄Cl est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂. Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 6/4) pour obtenir **259** quantitativement sous forme d'une huile jaune.

Analyses :

R_f : 0.29 (Cy/AcOEt, 6:4, KMnO₄, UV).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.32-7.22 (m, 2H, H₅), 6.92-6.85 (m, 2H, H₆), 4.50 (s, 2H, H₃), 3.81 (s, 3H, H₈), 3.77-3.71 (m, 2H, H₂), 3.61-3.54 (m, 2H, H₁), 1.96 (s 1, 1H, H_{alcoo}l).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 159.3 (C₇), 130.0 (C₄), 129.4 (C₅), 113.9 (C₆), 72.9 (C₃), 71.0 (C₂), 61.9 (C₁), 55.3 (C₈).

(4-Méthoxy-benzyloxy)-acétaldehyde²⁸² (**247**)**Formule brute :** C₁₀H₁₂O₃**Masse moléculaire :** 180.20 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

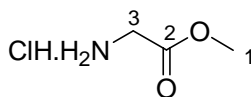
A une solution de chlorure d'oxalyle (10.7 mL, 126.9 mmol, 1.8 équiv) dans du CH₂Cl₂ (260 mL) est ajouté du DMSO (18 mL, 253.8 mmol, 3.6 équiv) à -78 °C. Après 15 min à -78 °C, est ajouté **259** (12.85 g, 70.5 mmol, 1 équiv) dans 35 mL de CH₂Cl₂ à -78 °C. Le mélange est agité 30 min à -78 °C puis de la triéthylamine (54 mL, 387.8 mmol, 5.5 équiv) est ajoutée à -78 °C. Le mélange est agité pendant 20 min à -78 °C puis pendant 20 min à température ambiante. Une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ est ensuite additionnée puis la phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 6/4) pour obtenir **247** (11.4 g, 90%) sous forme d'une huile jaune.

Analyses :**R_f :** 0.59 (Cy/AcOEt, 4:6, KMnO₄, UV).**RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 9.70 (t, 1H, *J* = 0.8 Hz, H₁), 7.32-7.26 (m, 2H, H₅), 6.93-6.86 (m, 2H, H₆), 4.56 (s, 2H, H₃), 4.07 (d, 2H, *J* = 0.9 Hz, H₂), 3.81 (s, 3H, H₈).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 200.6 (C₁), 159.6 (C₇), 129.8 (C₅), 128.8 (C₄), 114.0 (C₆), 75.0 (C₂), 73.3 (C₃), 55.3 (C₈).²⁸² Chênevert, R.; Dasser, M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4529-4531.

2-Amino-éthanoate de méthyle.HCl (261)

Formule brute : C₃H₈ClNO₂

Masse moléculaire : 125.55 g.mol⁻¹



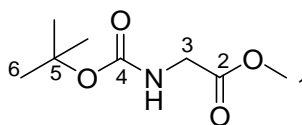
Mode opératoire :

A une solution de glycine (4.04 g, 53.8 mmol, 1 équiv) dans 22 mL de MeOH (10 équiv) est ajouté goutte-à-goutte du chlorure de thionyle (11.8 mL, 161.5 mmol, 3 équiv) à 0 °C. Le mélange est agité à reflux pendant 20 h. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le brut est recristallisé dans l'isopropanol pour obtenir **261** (6.28 g, 93%) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :

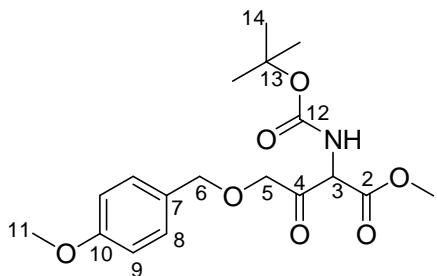
RMN ¹H (DMSO, 300 MHz) : δ = 8.64 (s 1, 3H, H_{ammonium}), 3.75 (s, 2H, H₃), 3.72 (s, 3H, H₁).

RMN ¹³C (DMSO, 75 MHz) : δ = 168.1 (C₂), 52.6 (C₁), 25.6 (C₃).

tert-Butoxycarbonylamino-éthanote de méthyle (248)**Formule brute :** C₈H₁₅NO₄**Masse moléculaire :** 189.21 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

A une solution de **261** (4.66 g, 37.1 mmol, 1 équiv) dans 130 mL de CH₂Cl₂ est ajoutée de la triéthylamine (5.73 mL, 40.8 mmol, 1.1 équiv) à 0 °C. Le mélange est agité à 0 °C pendant 20 minutes puis du di-*tert*-butyl dicarbonate (8.90 g, 40.8 mmol, 1.1 équiv) est ajouté à température ambiante. Le mélange est agité à cette température pendant 24 h. De l'eau est ajoutée puis la phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂. Les phases organiques sont réunies puis lavées avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1 M), une solution aqueuse saturée en Na₂CO₃ et une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 7/3) pour obtenir **248** (7.022 g, 99%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses:**R_f** : 0.63 (Cy/AcOEt, 1:1, KMnO₄).**RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 5.00 (s 1, 1H, H_{carbamate}), 3.90 (d, 2H, J = 5.5 Hz, H₃), 3.74 (s, 3H, H₁), 1.44 (s, 9H, H₆).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 170.8 (C₂), 155.7 (C₄), 80.0 (C₅), 52.2 (C₁), 42.2 (C₃), 28.3 (C₆).

2-tert-Butoxycarbonylamino-4-(4-méthoxy-benzyloxy)-3-oxo-butanoate de méthyle (263)Formule brute : C₁₈H₂₅NO₇Masse moléculaire : 367.39 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

A une solution de diisopropylamine (2.45 mL, 17.40 mmol, 3.8 équiv) dans 50 mL de THF est ajouté du *n*BuLi (7.91 mL, 17.4 mmol, 3.8 équiv) à 0 °C. Le mélange est agité à 0 °C pendant 20 min puis une solution de **248** (1.56 g, 8.24 mmol, 1.8 équiv) dans 3 mL de THF est ajoutée à -78 °C. Après 20 min à -78 °C, du dichlorure de zinc (1.31 g, 9.62 mmol, 2.1 équiv) est ajouté. Le mélange est agité pendant 15 min à -78 °C puis une solution de **247** (826 mg, 4.58 mmol, 1 équiv) dans 10 mL de THF est ajoutée. Le mélange est agité 1 h à -78 °C puis une solution tampon phosphate (Na₂HPO₄/NaH₂PO₄) est ajoutée à température ambiante. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 7/3) pour obtenir **240** (1.32 g, 78%) sous forme d'une huile jaune.

A une solution de périodine de Dess-Martin (3.03 g, 7.15 mmol, 2 équiv) dans 30 mL de CH₂Cl₂ est ajoutée goutte-à-goutte une solution de **240** (1.32 g, 3.58 mmol, 1 équiv) dans 5 mL de CH₂Cl₂. Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 h. Une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ est ensuite additionnée puis la phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 8/2) pour obtenir **263** (829 mg, 63%) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0.65 (Cy/AcOEt, 1:1, KMnO₄, UV).

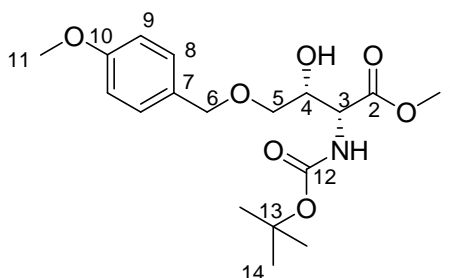
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.31-7.23 (m, 2H, H₈), 6.92-6.84 (m, 2H, H₉), 5.65 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz, H_{carbamate}), 5.17 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz, H₃), 4.53 (d, 2H, *J* = 2.1 Hz, H₆), 4.32 (d, 2H, *J* = 5.9 Hz, H₅), 3.80 (s, 3H, H₁₁), 3.74 (s, 3H, H₁), 1.43 (s, 9H, H₁₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 199.8 (C₄), 166.8 (C₂), 159.6 (C₁₀), 154.8 (C₁₂), 129.7 (C₈), 128.8 (C₇), 113.9 (C₉), 80.8 (C₁₃), 73.1 (C₆), 73.0 (C₅), 60.1 (C₃), 55.2 (C₁₁), 53.2 (C₁), 28.2 (C₁₄).

(3*R*,4*R*) 2-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-(4-méthoxy-benzyloxy)-3-oxo-butanoate de méthyle (240)

Formule brute : C₁₈H₂₇NO₇

Masse moléculaire : 369.41 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

Dans un tube rodé sont placés [Ru(COD)(*η*³-2-méthylallyl)₂] (1.3 mg, 0.0041 mmol, 0.01 équiv) et le (*S*)-SYNPHOS (2.9 mg, 0.0045 mmol, 0.011 équiv). Trois purges vide/argon sont effectuées. De l'acétone dégazée (1.5 mL) puis une solution de HBr dans le MeOH (47 μL, 0.19 N, 0.009 équiv) sont additionnées. Le mélange est agité pendant 30 min à température ambiante puis le solvant est évaporé sous vide pour obtenir le complexe [Ru((*S*)-SYNPHOS)Br₂] sous forme d'un solide orange. Une solution de **263** (150 mg, 0.41 mmol, 1 équiv) dans 1.5 mL de CH₂Cl₂ est ajoutée puis le mélange est placé au robot d'hydrogénation. La réaction est réalisée à 50 °C sous 120 bar de dihydrogène. Après 96 h le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 6/4) pour obtenir **240** (110 mg, 73%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.47 (Cy/AcOEt, 1:1, KMnO₄, UV).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.27-7.18 (m, 2H, H₈), 6.90-6.82 (m, 2H, H₉), 5.40 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H_{carbamate}), 4.45 (s, 2H, H₆), 4.39 (dd, 1H, *J* = 16.1, 6.2 Hz, H₅), 4.23 (s, 1H, H_{5'}), 3.78 (s, 3H, H₁₁), 3.72 (s, 3H, H₁), 3.51 (dd, 1H, *J* = 8.9, 5.4 Hz, H₃), 3.43 (dd, 1H, *J* = 9.6, 7.5 Hz, H₄), 2.98 (s, 1H, H_{alcool}), 1.43 (s, 9H, H₁₄).

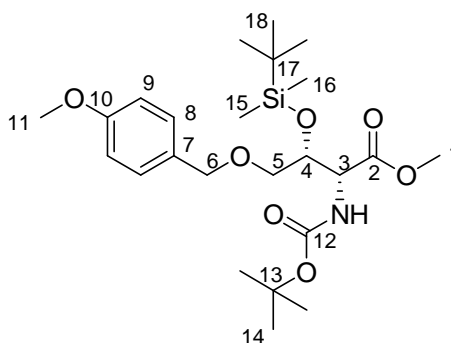
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 171.4 (C₂), 159.3 (C₁₀), 155.8 (C₁₂), 129.6 (C₇), 129.4 (C₈), 113.8 (C₉), 80.3 (C₁₃), 73.1 (C₆), 70.7 (C₅), 70.3 (C₄), 55.2 (C₁₁), 52.5 (C₁), 52.3 (C₃), 28.2 (C₁₄).

HPLC : Chiralpak AD-H, 90:10 hexane:*i*-PrOH, 1 mL/min, λ = 215 nm; t_R 50.8 min.

(3*R*,4*R*) 2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-4-(4-méthoxybenzyloxy)-butanoate de méthyle (264)

Formule brute : C₂₄H₄₁NO₇Si

Masse moléculaire : 483.67 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de **240** (97 mg, 0.26 mmol, 1 équiv) dans le DMF (0.5 mL) sont ajoutés de l'imidazole (54 mg, 0.79 mmol, 3 équiv) et du TBSCl (99 mg, 0.66 mmol, 2.5 équiv). Le mélange est agité pendant 18 h à température ambiante. Du diisopropyléther et une solution aqueuse saturée en NaCl sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec du diisopropyléther puis la phase organique est séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut est ensuite purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 9/1) pour obtenir **264** (111 mg, 87%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.67 (Cy/AcOEt, 7:3, Ninhydrine, UV).

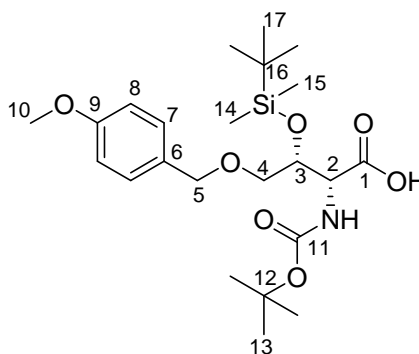
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.26 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H₈), 6.91-6.83 (m, 2H, H₉), 5.13 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz, H_{carbamate}), 4.55 (dd, 1H, *J* = 10.0, 1.4 Hz, H₃), 4.43 (s, 2H, H₆), 4.41-4.32 (m, 1H, H₄), 3.80 (s, 3H, H₁₁), 3.71 (s, 3H, H₁), 3.43 (dd, 1H, *J* = 9.7, 6.4 Hz, H₅), 3.35 (dd, 1H, *J* = 9.3, 5.8 Hz, H_{5'}), 1.47 (s, 9H, H₁₄), 0.82 (s, 9H, H₁₈), 0.01 (s, 3H, H₁₅), -0.03 (s, 3H, H₁₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 171.8 (C₂), 159.2 (C₁₀), 156.0 (C₁₂), 130.0 (C₇), 129.4 (C₈), 113.7 (C₉), 79.8 (C₁₃), 73.1 (C₆), 71.5 (C₄), 70.7 (C₅), 55.7 (C₃), 55.2 (C₁₁), 52.2 (C₁), 28.3 (C₁₄), 25.6 (C₁₈), 17.9 (C₁₇), -4.5 (C₁₅), -5.4 (C₁₆).

(3*R*,4*R*) Acide 2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-4-(4-méthoxy-benzyloxy)-butanoïque (265)

Formule brute : C₂₃H₃₉NO₇Si

Masse moléculaire : 469.64 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de **264** (48 mg, 0.099 mmol, 1 équiv) dans un mélange eau/MeOH (0.2 mL : 1.4 mL) est ajoutée une solution aqueuse de potasse (400 µL, 0.20 mmol, 2 équiv, 0.5 M). Le mélange est agité pendant 4 h à 40 °C puis une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1M) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt puis les phases organiques sont réunies et séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 8/2) pour obtenir **265** (20 mg, 43%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

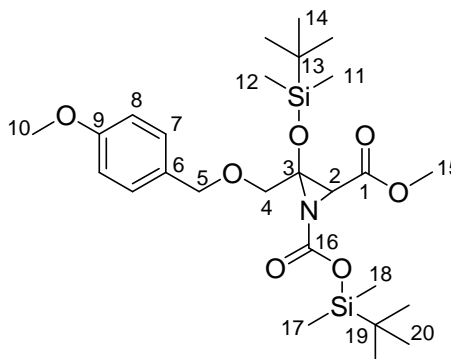
R_f : 0.15 (Cy/AcOEt, 8:2, Ninhydrine, UV).

[α]_D²⁰ : -7.3 (*c* 0.78, CHCl₃).

RMN ¹H (MeOD, 300 MHz) : δ = 7.30-7.22 (m, 2H, H₇), 6.92-6.85 (m, 2H, H₈), 4.44 (s 1, 2H, H₅), 4.39 (s 1, 2H, H₄), 3.78 (s, 3H, H₁₀), 3.43-3.34 (m, 2H, H₂, H₃), 1.47 (s, 9H, H₁₃), 0.85 (s, 9H, H₁₇), 0.04 (s, 3H, H₁₄), 0.03 (s, 3H, H₁₅).

RMN ¹³C (MeOD, 75 MHz) : δ = 174.4 (C₁), 160.8 (C₉), 157.9 (C₁₁), 131.3 (C₆), 130.6 (C₇), 114.7 (C₈), 80.9 (C₁₂), 74.0 (C₅), 72.9 (C₃), 71.6 (C₄), 56.8 (C₂), 55.6 (C₁₀), 28.7 (C₁₃), 26.3 (C₁₇), 18.9 (C₁₆), -4.3 (C₁₄), -5.0 (C₁₅).

Composé 266

Formule brute : $C_{26}H_{45}NO_7Si_2$ Masse moléculaire : $367.51 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ **Mode opératoire :**

A une solution de **263** (198 mg, 0.54 mmol, 1 équivalent) dans le CH_2Cl_2 (7 mL) sont ajoutés de la 2,6-lutidine (382 μL , 3.23 mmol, 6 équivalent) et du triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle (495 μL , 2.16 mmol, 4 équivalent). Le mélange est agité pendant 1 h à température ambiante puis une solution aqueuse saturée en NH_4Cl est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 , les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée en $NaCl$ et séchées sur $MgSO_4$. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le brut est dissout dans du CH_2Cl_2 (5 mL). De la silice (1 g) est ajoutée et, après une heure à température ambiante, le mélange est filtré. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO_2 ; cyclohexane/ $AcOEt$: 9/1) pour obtenir **266** (110 mg, 38%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.84 (Cy/ $AcOEt$, 1:1, Ninhydrine, UV).

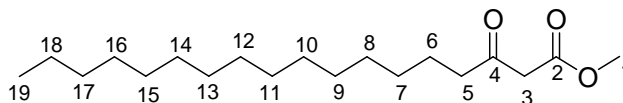
RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ = 7.26-7.20 (m, 2H, H_7), 6.90-6.84 (m, 2H, H_8), 4.57 (d, 1H, J = 11.5 Hz, H_5), 4.53 (s, 1H, H_2), 4.48 (d, 1H, J = 11.5 Hz, H_5'), 3.81 (s, 3H, H_{10}), 3.73 (s, 3H, H_{15}), 3.54 (d, 1H, J = 10.5 Hz, H_4), 3.50 (d, 1H, J = 10.6 Hz, H_4'), 0.91 (s, 9H, H_{20}), 0.82 (s, 9H, H_{14}), 0.33 (s, 3H, H_{17}), 0.15 (s, 3H, H_{18}), 0.14 (s, 3H, H_{11}), 0.04 (s, 3H, H_{12}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ = 169.4 (C_1), 159.3 (C_9), 158.9 (C_{16}), 129.6 (C_7), 129.3 (C_6), 113.7 (C_8), 102.5 (C_3), 73.3 (C_5), 72.8 (C_4), 65.9 (C_2), 55.2 (C_{10}), 52.1 (C_{15}), 26.6 (C_{20}), 25.4 (C_{14}), 19.4 (C_{19}), 17.6 (C_{13}), -3.5 (C_{11}), -3.6 (C_{12}), -5.5 (C_{17}), -5.7 (C_{18}).

3-Oxo-octadécanoate de méthyle (317)

Formule brute : C₁₉H₃₆O₃

Masse moléculaire : 312.49 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une suspension de NaH (huile minérale à 60%, 3.41 g, 85.3 mmol, 1.1 équiv) dans du THF (230 mL) est ajoutée goutte-à-goutte une solution d'acétoacétate de méthyle (9.0 g, 77.5 mmol, 1 équiv) dans 40 mL de THF à 0 °C. Le mélange est agité pendant 30 min à température ambiante puis 15 min à 0 °C. Une solution de *n*BuLi (38.7 mL, 81.4 mmol, 2.1 M dans l'hexane, 1.05 équiv) est ensuite ajoutée goutte-à-goutte à 0 °C. Le mélange est agité pendant 45 min à 0 °C puis une solution du dérivé bromé (25.9 mL, 85.3 mmol, 1.1 équiv) est ajoutée goutte-à-goutte à 0 °C. Après 1 h à température ambiante, une solution de HCl à 10% (300 mL) puis 50 mL d'Et₂O sont ajoutés. La phase aqueuse est ensuite extraite avec Et₂O. Les phases organiques sont réunies et lavées avec de l'eau puis avec une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; pentane/AcOEt : 98/2 puis 9/1) pour obtenir **317** (13.84 g, 57%) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :

F : 45 °C.

R_f : 0.56 (Cy/AcOEt, 8:2, KMnO₄, UV).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 3.73 (s, 3H, H₁), 3.44 (s, 2H, H₃), 2.52 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, H₅), 1.67-1.50 (m, 2H, H₆), 1.24 (s, 24H, H₇₋₁₈), 0.87 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H₁₉).

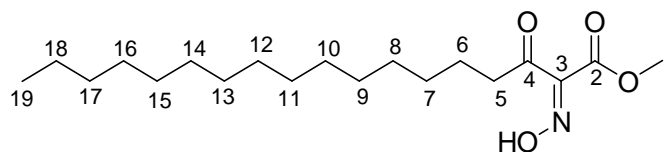
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 203.0 (C₄), 167.8 (C₂), 52.4 (C₁), 49.1 (C₃), 43.2 (C₅), 32.1 (C₁₇), 29.8 (C₉₋₁₅), 29.6 (C₁₆), 29.5 (C₈), 29.1 (C₇), 23.6 (C₆), 22.8 (C₁₈), 14.2 (C₁₉).

MS (DCI, NH₃) : *m/z* 330 (100%, [M+NH₄]⁺), 313 (5%, [M+H]⁺).

2-Hydroxyimino-3-oxo-octadécanoate de méthyle¹⁶⁵ (318)
--

Formule brute : C₁₉H₃₅NO₄

Masse moléculaire : 341.49 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de **317** (13.61 g, 43.6 mmol, 1 équiv) dans l'acide acétique (35 mL) est ajoutée goutte-à-goutte une suspension de nitrite de sodium (7.51 g, 108.9 mmol, 2.5 équiv) dans de l'eau (25 mL) à 0 °C. Le mélange est agité pendant 2 h à 0 °C puis 1 h 30 à température ambiante. La phase aqueuse est ensuite extraite avec Et₂O. Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ puis avec une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 83/17) pour obtenir **318** (12.02 g, 85%) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :

F : 49 °C.

R_f : 0.37 (Cy/*i*Pr₂O, 7:3, KMnO₄, UV).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 9.0 (s 1, 1H, H_{oxime}), 3.90 (s, 3H, H₁), 2.78 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, H₅), 1.65-1.52 (m, 2H, H₆), 1.26 (s, 24H, H₇₋₁₈), 0.87 (t, 3H, *J* = 6.8 Hz, H₁₉).

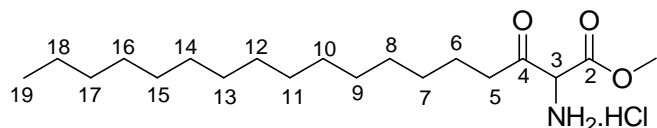
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 196.1 (C₄), 162.0 (C₂), 150.6 (C₃), 52.8 (C₁), 37.8 (C₅), 31.9 (C₁₇), 29.5 (C₈₋₁₆), 29.1 (C₇), 23.7 (C₆), 23.68 (C₁₈), 14.1 (C₁₉).

MS (DCI, NH₃) : *m/z* 359 (100%, [M+NH₄]⁺).

2-Amino-3-oxo-octadécanoate de méthyle chlorhydrate¹⁶⁵ (319)
--

Formule brute : C₁₉H₃₈ClNO₃

Masse moléculaire : 363.96 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de **318** (10.63 g, 31.1 mmol, 1 équiv) dans du MeOH dégazé (100 mL) sont ajoutés du Pd/C à 10% (663 mg, 0.62 mmol, 0.02 équiv) puis une solution de HCl 2 N dans Et₂O (46.7 mL, 93.3 mmol, 3 équiv). Le mélange est purgé par trois cycles vide/dihydrogène puis placé sous atmosphère de dihydrogène à pression atmosphérique et agité pendant 20 h à température ambiante. Le mélange est ensuite filtré sur célite et lavé avec du MeOH. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le solide jaune obtenu est lavé avec de l'acétate d'éthyle. Le produit **319** est obtenu (9.44 g, 83%) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :

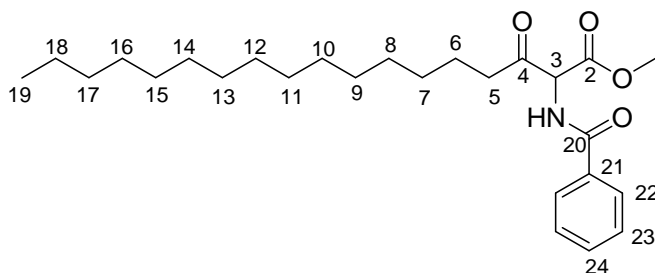
F : 109 °C.

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz) : δ = 8.81 (s 1, 3H, H_{ammonium}), 5.31 (s, 1H, H₃), 3.81 (s, 3H, H₁), 2.85-2.67 (m, 2H, H₅), 1.59-1.40 (m, 2H, H₆), 1.23 (s, 24H, H₇₋₁₈), 0.85 (t, 3H, J = 6.7 Hz, H₁₉).

RMN ¹³C (DMSO, 75 MHz) : δ = 199.1 (C₄), 164.4 (C₂), 60.7 (C₃), 53.7 (C₁), 40.0 (C₅), 31.3 (C₁₇), 29.1 (C₉₋₁₅), 28.9 (C₁₆), 28.7 (C₈), 28.2 (C₇), 22.6 (C₆), 22.1 (C₁₈), 14.0 (C₁₉).

HRMS (DCI⁺) : calculé pour C₁₉H₃₈O₃N : 328.2852, trouvé : 328.2862.

2-Benzoylamino-3-oxo-octadécanoate de méthyle¹⁶⁵ (320)
--

Formule brute : C₂₆H₄₁NO₄Masse moléculaire : 431.61 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

A une solution de **319** (706 mg, 1.94 mmol, 1 équiv) dans du CH₂Cl₂ (10 mL) sont ajoutés à 0 °C de l'anhydride benzoïque (483 mg, 2.13 mmol, 1.1 équiv) puis de la triéthylamine (327 μL, 2.33 mmol, 1.2 équiv). Le mélange est agité pendant 12 h à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Du THF (10 mL) est ajouté puis le mélange est agité pendant 30 min à température ambiante, filtré sur célite, concentré sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 9/1) pour obtenir **320** (528 mg, 63%) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :

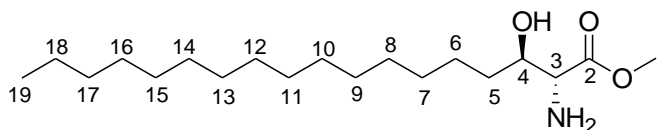
F: 53 °C.

R_f: 0.16 (Cy/AcOEt, 9:1, KMnO₄, UV).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.87-7.82 (m, 2H, H₂₂), 7.57-7.41 (m, 3H, H₂₃, H₂₄), 7.34 (d 1, 1H, J = 6.4 Hz, H_{amide}), 5.44 (d, 1H, J = 6.4 Hz, H₃), 3.81 (s, 3H, H₁), 2.87-2.67 (m, 2H, H₅), 1.72-1.57 (m, 2H, H₆), 1.25 (s, 24H, H₇₋₁₈), 0.87 (t, 3H, J = 6.7 Hz, H₁₉).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 201.3 (C₄), 167.0 (C₂), 166.9 (C₂₀), 133.1 (C₂₁), 132.3 (C₂₄), 128.8 (C₂₃), 127.4 (C₂₂), 62.9 (C₃), 53.5 (C₁), 41.0 (C₅), 32.1 (C₁₇), 29.8 (C₁₀₋₁₄), 29.7 (C₁₅), 29.6 (C₉), 29.5 (C₁₆), 29.4 (C₈), 29.1 (C₇), 23.6 (C₆), 22.8 (C₁₈), 14.3 (C₁₉).

HRMS (DCI⁺) : calculé pour C₂₆H₄₂O₄N : 432.3114, trouvé : 432.3109.

(2*R*,3*R*)-2-Amino-3-hydroxy-octadécanoate de méthyle (323a)**Formule brute :** C₁₉H₃₉NO₃**Masse moléculaire :** 329.52 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

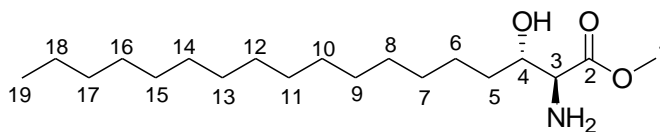
Dans un ballon sont placés [Ru(COD)(η^3 -2-méthylallyl)₂] (44 mg, 0.14 mmol, 0.02 équiv) et le (*R*)-SYNPHOS (97 mg, 0.15 mmol, 0.022 équiv). Trois purges vide/argon sont effectuées. De l'acétone dégazée (15 mL) puis une solution de HBr dans le MeOH (1.68 mL, 0.18 N, 0.044 équiv) sont ajoutées. Le mélange est agité pendant 30 min à température ambiante puis le solvant est évaporé sous vide pour obtenir le complexe [Ru((*R*)-SYNPHOS)Br₂] sous forme d'un solide orange. **319** (2.5 g, 6.87 mmol, 1 équiv), 18 mL de CH₂Cl₂ et 2 mL de MeOH sont ajoutés puis le ballon est placé sous argon dans un autoclave. La réaction est réalisée à 50 °C sous 12 bar de dihydrogène. Après 24 h le solvant est évaporé sous pression réduite puis le brut est dissout dans un mélange Et₂O/MeOH (80 mL/8 mL). De la triéthylamine (6.76 mL, 48.08 mmol, 7 équiv) est ajoutée puis le mélange est agité pendant 2 h à température ambiante. Le mélange est ensuite filtré, concentré sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; CH₂Cl₂/MeOH : 95/5) pour obtenir **323a** (1.50 g, 66%) sous forme d'un solide rosé.

Analyses :**F:** 56 °C.**R_f:** 0.34 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, KMnO₄).**[α]_D²⁰:** -31.3 (*c* 0.46, CHCl₃).**RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 3.81-3.74 (m, 1H, H₄), 3.73 (s, 3H, H₁), 3.56 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, H₃), 2.52 (s l, 3H, H_{amine}, H_{alcohol}), 1.55-1.36 (m, 2H, H₅), 1.24 (s, 26H, H₆₋₁₈), 0.86 (t, 3H, *J* = 6.7 Hz, H₁₉).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 174.5 (C₂), 72.5 (C₄), 58.7 (C₃), 52.2 (C₁), 32.5 (C₁₇), 32.0 (C₅), 29.8 (C₈₋₁₅), 29.7 (C₁₆), 29.5 (C₇), 25.9 (C₆), 22.8 (C₁₈), 14.2 (C₁₉).

(2*S*,3*S*)-2-Amino-3-hydroxy-octadécanoate de méthyle (323b)

Formule brute : C₁₉H₃₉NO₃

Masse moléculaire : 329.52 g.mol⁻¹

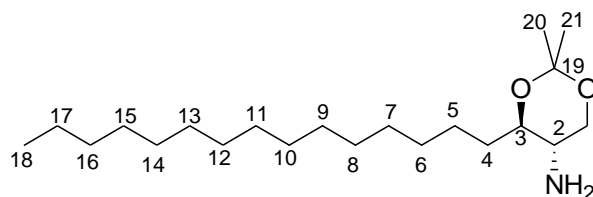


Mode opératoire :

La réaction est réalisée comme précédemment à partir de **319** (1.0 g, 2.75 mmol, 1 équiv) pour obtenir **323b** (535 mg, 59%) sous la forme d'un solide rosé.

Analyses :

$[\alpha]_D^{20}$: 30.5 (*c* 0.85, CHCl₃).

(2*S*,3*R*)-1,3-O-Isopropylidène-[2-amino-1,3-dihydroxyoctadécane]²²⁴ (269a)**Formule brute :** C₂₁H₄₃NO₂**Masse moléculaire :** 341.57 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

A une suspension de LiAlH₄ (87 mg, 2.30 mmol, 1.5 équiv) dans 4 mL de THF est ajoutée goutte-à-goutte une solution de **323a** (505 mg, 1.53 mmol, 1 équiv) dans 4 mL de THF à 0 °C. Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 h. A 0 °C, de la silice (90 mg), de l'eau (90 µL), une solution aqueuse à 10 % en hydroxyde de sodium (90 µL) et de l'eau (270 µL) sont successivement ajoutés. Le mélange est filtré et le solvant est évaporé sous pression réduite pour obtenir l'amino-diol sous forme d'un solide blanc. Le brut est dissout dans du CHCl₃ (14 mL). Du diméthoxypropane (2.83 mL, 22.30 mmol, 15 équiv) et du *p*-toluènesulfonate de pyridinium (384 mg, 1.53 mmol, 1 équiv) sont ajoutés et le mélange est chauffé à reflux pendant 2 h. Lorsque le mélange est revenu à température ambiante, du CHCl₃ et une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂. Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; CH₂Cl₂/MeOH : 96/4) pour obtenir **269a** (325 mg, 62 %) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :**F :** 32 °C.**R_f :** 0.54 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, Ninhydrine).**[α]_D²⁰ :** 29.2 (*c* 1.3, CHCl₃).

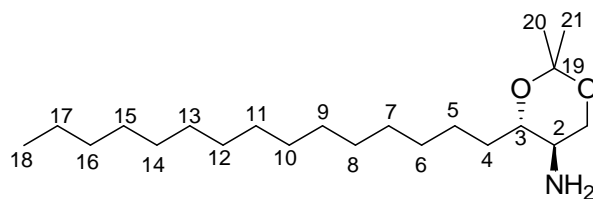
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 3.80 (dd, 1H, *J* = 11.3, 5.3 Hz, H₁), 3.44 (dd, 1H, *J* = 11.3, 9.9 Hz, H₁'), 3.43-3.33 (m, 1H, H₃), 2.62 (td, 1H, *J* = 9.7, 5.3 Hz, H₂), 1.78-1.64 (m, 1H, H₄), 1.56-1.43 (m, 1H, H₄'), 1.42 (s, 3H, H₂₀), 1.37 (s, 3H, H₂₁), 1.24 (s, 26H, H₅₋₁₇), 1.06 (s 1, 2H, H_{amine}), 0.86 (t, 3H, *J* = 6.7 Hz, H₁₈).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 98.5 (C₁₉), 75.8 (C₃), 66.4 (C₁), 49.9 (C₂), 32.4 (C₄), 32.1 (C₁₆), 29.8 (C₆₋₁₄), 29.5 (C₁₅), 29.2 (C₂₀), 25.2 (C₅), 22.8 (C₁₇), 19.4 (C₂₁), 14.3 (C₁₈).

(2*R*,3*S*)-1,3-O-Isopropylidène-[2-amino-1,3-dihydroxyoctadécane] (269b)

Formule brute : C₂₁H₄₃NO₂

Masse moléculaire : 341.57 g.mol⁻¹

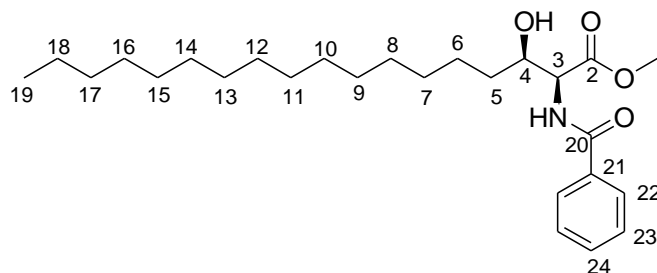


Mode opératoire :

La réaction est réalisée comme précédemment à partir de **323b** (300 mg, 0.91 mmol, 1 équiv) pour obtenir **269b** (159 mg, 51%) sous la forme d'un solide blanc.

Analyses :

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -32.0 (*c* 0.84, CHCl₃).

(2*S*,3*R*)-2-Benzoylamino-3-hydroxy-octadécanoate de méthyle¹⁶⁵ (321a)Formule brute : C₂₆H₄₃NO₄Masse moléculaire : 433.62 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

Dans un tube rodé sont placés [Ru(COD)(η^3 -2-méthylallyl)₂] (3.0 mg, 0.009 mmol, 0.02 équiv) et le (*R*)-SYNPHOS (6.5 mg, 0.010 mmol, 0.022 équiv). Trois purges vide/argon sont effectuées. De l'acétone dégazée (2 mL) puis une solution de HBr dans le MeOH (76 μ L, 0.27 N, 0.044 équiv) sont ajoutées. Le mélange est agité pendant 30 min à température ambiante puis le solvant est évaporé sous vide pour obtenir le complexe [Ru((*R*)-SYNPHOS)Br₂] sous forme d'un solide orange. Ce solide est dissout dans 3 mL de CH₂Cl₂ puis cannulé vers **320** (200 mg, 0.46 mmol, 1 équiv). La réaction est réalisée au robot d'hydrogénation à 80 °C sous 60 bar de dihydrogène. Après 4 jours le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 8/2) pour obtenir **321a** (176 mg, 88%) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :

F: 72 °C.

R_f: 0.59 (Cy/AcOEt, 4:6, KMnO₄, UV).[α]_D²⁰: 6.0 (*c* 1.0, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.89-7.80 (m, 2H, H₂₂), 7.56-7.39 (m, 3H, H₂₃, H₂₄), 6.94 (d 1, 1H, *J* = 8.8 Hz, H_{amide}), 4.88 (dd, 1H, *J* = 8.9, 1.8 Hz, H₃), 4.29-4.18 (m, 1H, H₄), 3.79 (s, 3H, H₁), 1.60-1.42 (m, 2H, H₅), 1.25 (s, 26H, H₆₋₁₈), 0.87 (t, 3H, *J* = 6.6 Hz, H₁₉).

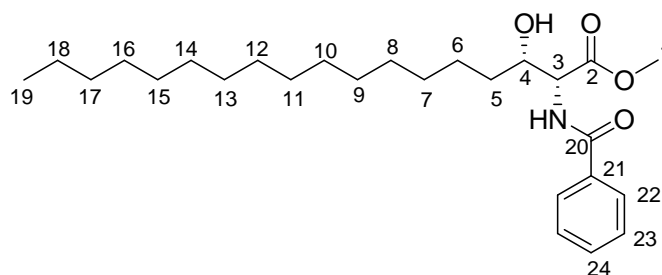
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 172.1 (C₂), 167.9 (C₂₀), 133.9 (C₂₁), 132.0 (C₂₄), 128.8 (C₂₃), 128.4 (C₂₂), 72.3 (C₄), 56.5 (C₃), 52.8 (C₁), 34.0 (C₁₇), 32.1 (C₅), 29.8 (C₈₋₁₅), 29.7 (C₇), 29.5 (C₁₆), 25.8 (C₆), 22.8 (C₁₈), 14.3 (C₁₉).

HPLC : Chiralpak AS-H, 98:2 hexane:*i*-PrOH, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, t_R (2*R*,3*S*) 24.13 min, t_R (2*R*,3*R*) 26.37 min, t_R (2*S*,3*R*) 29.59 min, t_R (2*S*,3*S*) 32.31 min ; d.e. 97%, e.e. 98%.

(2*R*,3*S*)-2-Benzoylamino-3-hydroxy-octadécanoate de méthyle¹⁶⁵ (321b)

Formule brute : C₂₆H₄₃NO₄

Masse moléculaire : 433.62 g.mol⁻¹



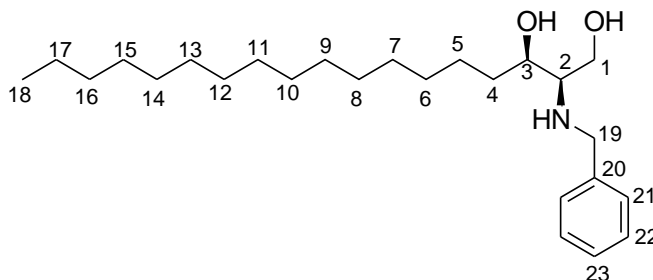
Mode opératoire :

La réaction est réalisée comme précédemment à partir de **320** (400 mg, 0.93 mmol, 1 équiv) pour obtenir **321b** (331 mg, 82%) sous la forme d'un solide blanc.

Analyses :

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -7.0 (c 1.0, CHCl₃).

HPLC : Chiralpak AS-H, 98:2 hexane:*i*-PrOH, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, t_{R} (2*R*,3*S*) 24.13 min, t_{R} (2*R*,3*R*) 26.37 min, t_{R} (2*S*,3*R*) 29.59 min, t_{R} (2*S*,3*S*) 32.31 min ; d.e. 98%, e.e. 97%.

(2*R*,3*R*)-2-Benzylamino-3-hydroxy-octadécane-1-ol (324a)**Formule brute :** C₂₅H₄₅NO₂**Masse moléculaire :** 391.63 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

A une suspension de LiAlH₄ (136 mg, 3.58 mmol, 3.2 équiv) dans 2.5 mL de THF est ajoutée, goutte-à-goutte, une solution de **321a** (485 mg, 1.12 mmol, 1 équiv) dans 5 mL de THF à 0 °C. Le mélange est agité au reflux du THF pendant 4 h. A température ambiante de l'AcOEt (5 mL) et de l'eau (5 mL) sont ajoutés. Le mélange est filtré sur célite. La phase aqueuse est ensuite extraite avec CH₂Cl₂ puis la phase organique est séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; CH₂Cl₂/MeOH : 95/5) pour obtenir **324a** (344 mg, 79%) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :**F :** 46 °C.**R_f :** 0.09 (Cy/AcOEt, 4:6, KMnO₄, UV).**[α]_D²⁰ :** -5.6 (c 0.96, CHCl₃).

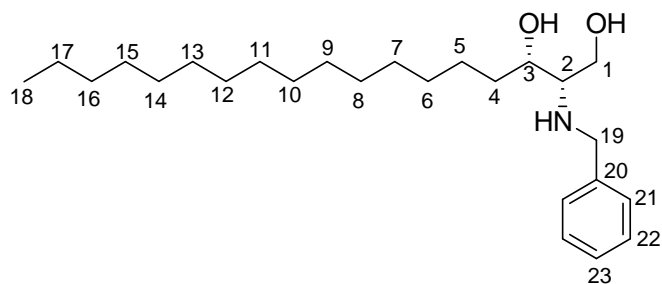
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.38-7.22 (m, 5H, H₂₁₋₂₃), 3.92 (d, 1H, *J* = 13.0 Hz, H₁₉), 3.79 (d, 1H, *J* = 13.0 Hz, H_{19'}), 3.77 (dd, 1H, *J* = 11.2, 3.9 Hz, H₁), 3.59 (dd, 1H, *J* = 11.3, 3.8 Hz, H_{1'}), 3.66-3.56 (m, 1H, H₃), 2.90 (s l, 3H, H_{alcool}, H_{amine}), 2.54 (dd, 1H, *J* = 9.2, 3.8 Hz, H₂), 1.58-1.36 (m, 2H, H₄), 1.26 (s, 26H, H₅₋₁₇), 0.87 (t, 3H, *J* = 6.7 Hz, H₁₈).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 139.7 (C₂₀), 128.7 (C₂₁), 128.4 (C₂₂), 127.5 (C₂₃), 72.0 (C₃), 61.8 (C₂), 61.4 (C₁), 52.1 (C₁₉), 34.6 (C₁₆), 32.1 (C₄), 29.8 (C₆₋₁₄), 29.5 (C₁₅), 25.9 (C₅), 22.8 (C₁₇), 14.3 (C₁₈).

(2*S*,3*S*)-2-Benzylamino-3-hydroxy-octadécane-1-ol (324b)

Formule brute : C₂₅H₄₅NO₂

Masse moléculaire : 391.63 g.mol⁻¹

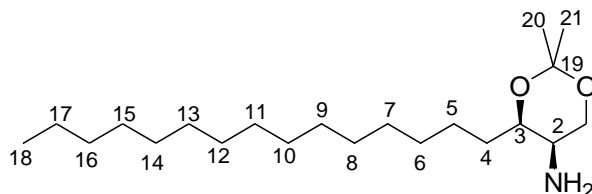


Mode opératoire :

La réaction est réalisée comme précédemment à partir de **321b** (570 mg, 1.31 mmol, 1 équiv) pour obtenir **324b** (349 mg, 68%) sous la forme d'un solide blanc.

Analyses :

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: 6.4 (*c* 1.3, CHCl₃).

(2*R*,3*R*)-1,3-O-Isopropylidène-[2-amino-1,3-dihydroxyoctadécane] (269c)**Formule brute :** C₂₁H₄₃NO₂**Masse moléculaire :** 341.57 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

A une solution de **324a** (170 mg, 0.43 mmol, 1 équiv) dans de l'EtOH dégazé (5 mL) est ajouté du Pd/C à 10% (46 mg, 0.043 mmol, 0.1 équiv). Le mélange est purgé par trois cycles vide/dihydrogène puis placé sous atmosphère de dihydrogène à pression atmosphérique et agité pendant 20 h à température ambiante. Le mélange est ensuite filtré sur célite et lavé avec du CH₂Cl₂. Le solvant est évaporé sous pression réduite et l'amino-diol est obtenu sous forme d'un solide blanc. Le brut est dissout dans du CHCl₃ (3 mL). Du diméthoxypropane (0.80 mL, 6.53 mmol, 15 équiv) et du *p*-toluènesulfonate de pyridinium (109 mg, 0.43 mmol, 1 équiv) sont ajoutés et le mélange est chauffé à reflux pendant 2 h. Lorsque le mélange est revenu à température ambiante, du CHCl₃ et une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂. Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; CH₂Cl₂/MeOH : 96/4) pour obtenir **269c** (84 mg, 57 %) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :**F :** 33 °C.**R_f :** 0.45 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, Ninhydrine).**[α]_D²⁰ :** -9.7 (*c* 0.67, CHCl₃).

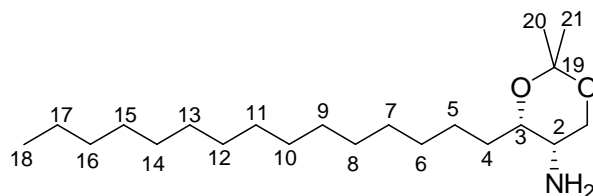
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 4.08 (dd, 1H, *J* = 11.7, 2.1 Hz, H₁), 3.84 (ddd, 1H, *J* = 7.6, 5.7, 1.7 Hz, H₃), 3.71 (dd, 1H, *J* = 11.7, 1.8 Hz, H_{1'}), 2.47 (q *app*, 1H, *J* = 1.8 Hz, H₂), 1.69 (s, 1, 2H, H_{amine}), 1.55-1.44 (m, 2H, H₄), 1.43 (s, 3H, H₂₀), 1.39 (s, 3H, H₂₁), 1.24 (s, 26H, H₅₋₁₇), 0.86 (t, 3H, *J* = 6.7 Hz, H₁₈).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 98.8 (C₁₉), 72.1 (C₃), 67.5 (C₁), 47.8 (C₂), 32.0 (C₁₆), 29.9 (C₂₀), 29.8 (C₇₋₁₄), 29.7 (C₆), 29.5 (C₁₅), 25.2 (C₅), 22.8 (C₁₇), 18.8 (C₂₁), 14.3 (C₁₈).

(2*S*,3*S*)-1,3-O-Isopropylidène-[2-amino-1,3-dihydroxyoctadécane] (269d)

Formule brute : C₂₁H₄₃NO₂

Masse moléculaire : 341.57 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

La réaction est réalisée comme précédemment à partir de **324b** (200 mg, 0.51 mmol, 1 équiv) pour obtenir **269d** (117 mg, 67%) sous la forme d'un solide blanc.

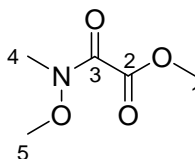
Analyses :

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: 6.9 (*c* 0.71, CHCl₃).

Acide <i>N</i>-méthoxy-<i>N</i>-méthylamide monométhyloxalique²⁸³ (326)

Formule brute : C₅H₉NO₄

Masse moléculaire : 147.13 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution du chlorhydrate de *N,O*-diméthylhydroxylamine (5.29 g, 54.23 mmol, 1 équiv) et de méthylchloro(oxo)acétate (5 mL, 54.23 mmol, 1 équiv) dans 350 mL de CH₂Cl₂ est ajoutée, à 0 °C, de la triéthylamine (15.26 mL, 108.46 mmol, 2 équiv). Le mélange est agité pendant 2 heures à 0 °C puis du méthanol (7 mL) est ajouté. Le solvant est évaporé sous pression réduite, du THF (150 mL) est ajouté puis le mélange est filtré et lavé avec du THF. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le brut est purifié par distillation au four à boules (55 °C à 20 mmHg) pour obtenir **326** (7.50 g, 94%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.45 (Cy/AcOEt, 1:1, KMnO₄, UV).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 3.84 (s, 3H, H₅), 3.72 (s, 3H, H₁), 3.19 (s, 3H, H₄).

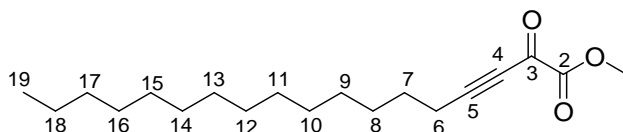
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 162.8 (C₃), 161.8 (C₂), 62.3 (C₅), 52.6 (C₁), 31.4 (C₄).

²⁸³ Bagley, M. C.; Chapaneri, K.; Dale, J. W.; Xiong, X.; Bower, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1389-1399.

2-Oxo-octadéc-3-ynoate de méthyle (327)
--

Formule brute : $C_{19}H_{32}O_3$

Masse moléculaire : $308.46 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$



Mode opératoire :

A une solution de 1-hexadécyne (2.37 mL, 8.49 mmol, 1.25 équiv) dans 15 mL de THF est ajoutée une solution de *n*BuLi (3.95 mL, 8.29 mmol, 2.1 M dans l'hexane, 1.22 équiv) à $-30 \text{ }^\circ\text{C}$. Le mélange est laissé remonter à température ambiante puis agité pendant 2 h. A $-78 \text{ }^\circ\text{C}$, cette solution est cannulée vers une solution d'amide de Weinreb **326** (1.0 g, 6.80 mmol, 1 équiv) dans 10 mL de THF. Le mélange est lentement laissé remonter à température ambiante puis agité pendant 15 h. La solution est filtrée sur silice puis concentrée sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO_2 ; pentane/*i*Pr₂O : 96/4 puis 9/1) pour obtenir **327** (662 mg, 32%) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f: 0.63 (Cy/AcOEt, 8:2, KMnO_4 , UV).

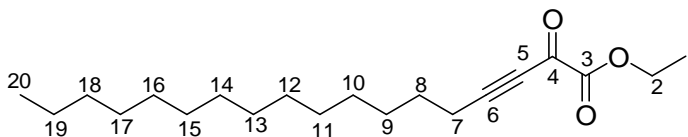
RMN ¹H (CDCl_3 , 300 MHz) : $\delta = 3.91$ (s, 3H, H₁), 2.47 (t, 2H, $J = 7.1 \text{ Hz}$, H₆), 1.68-1.55 (m, 2H, H₇), 1.48-1.36 (m, 2H, H₁₈), 1.24 (s, 20H, H₈₋₁₇), 0.88 (t, 3H, $J = 6.7 \text{ Hz}$, H₁₉).

RMN ¹³C (CDCl_3 , 75 MHz) : $\delta = 169.3$ (C₃), 159.8 (C₂), 103.0 (C₅), 79.8 (C₄), 53.6 (C₁), 32.0 (C₁₇), 29.8 (C₁₁₋₁₅), 29.7 (C₁₆), 29.5 (C₁₀), 29.1 (C₉), 29.0 (C₈), 27.5 (C₇), 22.8 (C₁₈), 19.6 (C₆), 14.2 (C₁₉).

2-Oxo-octadéc-3-ynoate d'éthyle (329)
--

Formule brute : C₂₀H₃₄O₃

Masse moléculaire : 322.48 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de 1-hexadécyne (4.6 mL, 16.48 mmol, 1 équiv) dans 50 mL d'Et₂O est ajoutée une solution de bromure d'éthylmagnésium dans l'Et₂O (23.2 mL, C = 0.78 M, 18.13 mmol, 1.1 équiv). Le mélange est chauffé à reflux pendant 6 h puis est cannulé à -30 °C vers une solution d'oxalate de diéthyle (2.48 mL, 18.13 mmol, 1.1 équiv) dans 20 mL d'Et₂O. Le mélange est agité 1 h 30 à -30 °C puis une solution aqueuse saturée en NH₄Cl est additionnée. La phase aqueuse est extraite avec *i*Pr₂O. Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/*i*Pr₂O : 95/5) pour obtenir **329** (3.72 g, 70 %) sous forme d'une huile jaune pâle.

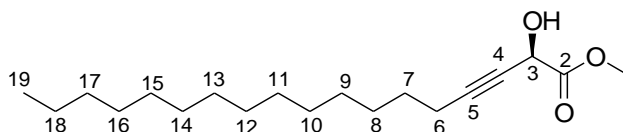
Analyses :

R_f : 0.45 (Cy/ *i*Pr₂O, 8:2, KMnO₄, UV).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 4.35 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H₂), 2.47 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, H₇), 1.70-1.55 (m, 2H, H₈), 1.49-1.34 (m, 2H, H₁₉), 1.38 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H₁), 1.25 (s, 20H, H₉₋₁₈), 0.87 (t, 3H, *J* = 6.7 Hz, H₂₀).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 169.9 (C₄), 159.5 (C₃), 102.8 (C₆), 79.9 (C₅), 63.3 (C₂), 32.1 (C₁₈), 29.8 (C₁₂₋₁₆), 29.7 (C₁₇), 29.5 (C₁₁), 29.1 (C₁₀), 29.0 (C₉), 27.5 (C₈), 22.8 (C₁₉), 19.6 (C₇), 14.2 (C₂₀), 14.1 (C₁).

HRMS (ESI) : calculé pour C₂₀H₃₄O₃Na [M + Na]⁺ : 345.2400, trouvé : 345.2401.

(2*R*)-2-Hydroxy-octadéc-3-ynoate de méthyle (330)**Formule brute :** C₁₉H₃₄O₃**Masse moléculaire :** 310.47 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

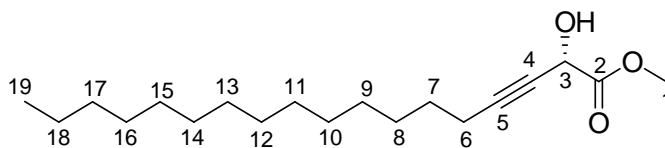
Une solution de (*S*)-alpine borane dans le THF (1.02 mL, C = 0.5 M, 0.51 mmol, 2.1 équiv) est placée dans un ballon rodé puis le THF est évaporé sous vide. Une solution de **327** (75 mg, 0.24 mmol, 1 équiv) dans 0.4 mL de CH₂Cl₂ est additionnée goutte-à-goutte à 0 °C. Le solvant est évaporé sous vide à température ambiante, le mélange est agité pendant 16 h à 20 °C puis 0.5 mL d'Et₂O et 100 mg de SiO₂ sont additionnés à 0 °C. Le mélange est agité pendant 1 h à température ambiante et filtré. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié deux fois par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/CH₂Cl₂/AcOEt : 75/20/5 puis cyclohexane/AcOEt : 95/5) pour obtenir **330** (53 mg, 71 %) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :**F :** 37 °C.**R_f :** 0.39 (Cy/AcOEt, 8:2, KMnO₄, UV).**[α]_D²⁰ :** -42.6 (c 1.02, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 4.84 (dt, 1H, *J* = 7.4, 2.2 Hz, H₃), 3.86 (s, 3H, H₁), 2.93 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, H_{alcohol}), 2.21 (td, 2H, *J* = 7.1, 2.2 Hz, H₆), 1.56-1.44 (m, 2H, H₇), 1.25 (s, 22H, H₈₋₁₈), 0.88 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H₁₉).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 171.4 (C₂), 87.2 (C₅), 75.4 (C₄), 61.7 (C₃), 53.5 (C₁), 32.1 (C₁₇), 29.8 (C₁₂₋₁₅), 29.6 (C₁₁), 29.5 (C₁₆), 29.2 (C₁₀), 29.0 (C₉), 28.4 (C₈), 27.0 (C₇), 22.8 (C₁₈), 18.8 (C₆), 14.3 (C₁₉).

SFC : Chiralpak AD-H, 94:6 CO₂:methanol, 100 bar, 5.0 mL/min, λ = 215 nm, t_R 2.00 min ; e.e. 97%.

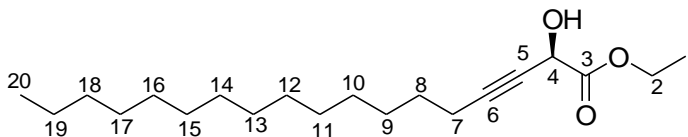
(2S)-2-Hydroxy-octadéc-3-ynoate de méthyle (330')**Formule brute :** C₁₉H₃₄O₃**Masse moléculaire :** 310.47 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

La réaction est réalisée comme précédemment à partir de **327** (100 mg, 0.32 mmol, 1 équiv) et du (*R*)-alpine borane (1.36 mL, 0.68 mmol, 2.1 équiv) pour obtenir **330'** (77 mg, 77%) sous la forme d'un solide blanc.

Analyses :

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: 40.5 (*c* 1.00, CHCl₃).

SFC : Chiralpak AD-H, 94:6 CO₂:methanol, 100 bar, 5.0 mL/min, $\lambda = 215$ nm, t_R 2.12 min ; e.e. 96%.

(2R)-2-Hydroxy-octadéc-3-ynoate d'éthyle (331)**Formule brute :** C₂₀H₃₆O₃**Masse moléculaire :** 324.50 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

Une solution de (*S*)-alpine borane dans le THF (6.51 mL, C = 0.5 M, 3.25 mmol, 2.1 équiv) est placée dans un ballon rodé puis le THF est évaporé sous vide. Une solution de **329** (500 mg, 1.55 mmol, 1 équiv) dans 2 mL de CH₂Cl₂ est additionnée goutte-à-goutte à 0 °C. Le solvant est évaporé sous vide à température ambiante, le mélange est agité pendant 16 h à 20 °C puis 3.5 mL d'Et₂O et 650 mg de SiO₂ sont additionnés à 0 °C. Le mélange est agité pendant 1 h à température ambiante et filtré. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié deux fois par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/CH₂Cl₂/AcOEt : 70/24/6 puis cyclohexane/AcOEt : 95/5) pour obtenir **331** (420 mg, 83 %) sous forme d'un solide blanc.

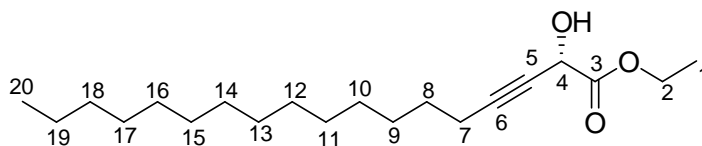
Analyses :**F :** 40 °C.**R_f :** 0.37 (Cy/ *i*Pr₂O, 7:3, KMnO₄).**[α]_D²⁰ :** -27.3 (c 0.74, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 4.80 (dt, 1H, *J* = 7.3, 2.1 Hz, H₄), 4.30 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H₁), 3.00 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz, H_{alcohol}), 2.20 (td, 2H, *J* = 7.1, 2.2 Hz, H₇), 1.56-1.43 (m, 2H, H₈), 1.33 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H₁), 1.25 (s, 22H, H₉₋₁₉), 0.87 (t, 3H, *J* = 6.7 Hz, H₂₀).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 171.0 (C₃), 86.9 (C₆), 75.7 (C₅), 62.7 (C₂), 61.7 (C₄), 32.1 (C₁₈), 29.8 (C₁₂₋₁₆), 29.6 (C₁₁), 29.5 (C₁₀), 29.2 (C₁₇), 28.9 (C₉), 28.4 (C₈), 22.8 (C₁₉), 18.8 (C₇), 14.3 (C₂₀), 14.2 (C₁).

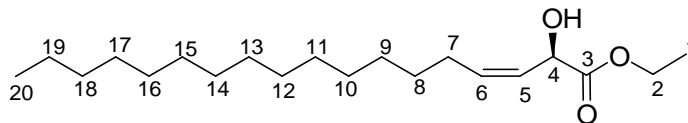
SFC : Chiralpak AD-H, 94:6 CO₂:methanol, 100 bar, 5.0 mL/min, λ = 215 nm, t_R 1.75 min ; e.e. 97%.

HRMS (ESI) : calculé pour C₂₀H₃₆O₃Na [M + Na]⁺ : 347.2557, trouvé : 347.2554.

(2S)-2-Hydroxy-octadéc-3-ynoate d'éthyle (331')**Formule brute :** C₂₀H₃₆O₃**Masse moléculaire :** 324.50 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

La réaction est réalisée comme précédemment à partir de **329** (500 mg, 1.55 mmol, 1 équiv) et du (*R*)-alpine borane (6.51 mL, 3.26 mmol, 2.1 équiv) pour obtenir **331'** (389 mg, 77%) sous la forme d'un solide blanc.

Analyses : $[\alpha]_D^{20}$: 26.1 (*c* 1.02, CHCl₃).**SFC :** Chiralpak AD-H, 94:6 CO₂:methanol, 100 bar, 5.0 mL/min, λ = 215 nm, *t_R* 2.03 min ; e.e. 97%.

(2*R*,*Z*)-2-Hydroxy-octadéc-3-énoate d'éthyle (332)**Formule brute :** C₂₀H₃₈O₃**Masse moléculaire :** 326.51 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

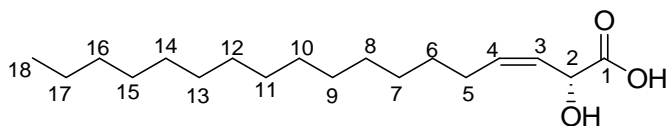
A une solution de **331** (409 mg, 1.26 mmol, 1 équiv) dans 10 mL d'AcOEt sont ajoutés du catalyseur de Lindlar (5%, 134 mg, 0.063 mmol, 0.05 équiv) et de la quinoléine (48 μ L, 0.40 mmol, 0.32 équiv). Le mélange est placé sous atmosphère d'hydrogène (1 bar) et agité pendant 2 h 30. Le mélange est ensuite filtré sur célite, le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 9/1) pour obtenir **332** (355 mg, 86 %) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :**F :** 24 °C.**R_f :** 0.37 (Cy/ *i*Pr₂O, 7:3, KMnO₄).**[α]_D²⁰ :** -140.0 (*c* 0.93, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 5.69 (dtd, 1H, *J* = 10.8, 7.5, 1.2 Hz, H₆), 5.38-5.27 (m, 1H, H₅), 4.94-4.86 (m, 1H, H₄), 4.23 (dq, 2H, *J* = 7.1, 1.2 Hz, H₂), 2.96 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, H_{alcool}), 2.24-2.12 (m, 2H, H₇), 1.47-1.34 (m, 2H, H₈), 1.28 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H₁), 1.25 (s, 22H, H₉₋₁₉), 0.87 (t, 3H, *J* = 6.7 Hz, H₂₀).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 174.3 (C₃), 136.3 (C₆), 126.2 (C₅), 67.4 (C₄), 62.1 (C₂), 32.1 (C₁₈), 29.8 (C₁₀₋₁₆), 29.7 (C₉), 29.5 (C₈), 29.4 (C₁₇), 28.1 (C₇), 22.8 (C₁₉), 14.3 (C₁, C₂₀).

HRMS (ESI) : calculé pour C₂₀H₃₈O₃Na [M + Na]⁺ : 349.2713, trouvé : 349.2711.

(2*R*,*Z*)-Acide-2- hydroxy-octadéc-3-énoïque (312)**Formule brute :** C₁₈H₃₄O₃**Masse moléculaire :** 298.46 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

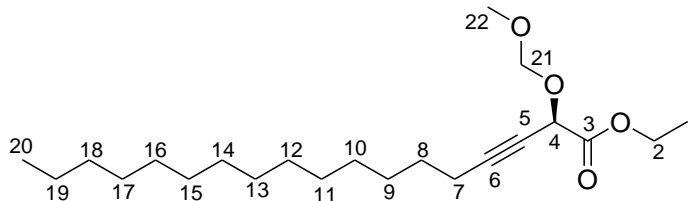
A une solution de **332** (308 mg, 0.94 mmol, 1 équiv) dans 8 mL de THF est ajouté de l'hydroxyde de lithium (434 mg, 10.34 mmol, 11 équiv) dans un mélange H₂O/MeOH (5 mL/2.5 mL) à 0 °C. Le mélange est agité pendant 2 h à température ambiante puis une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1 M) est ajoutée à 0 °C. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite pour obtenir **312** (265 mg, 94%) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :**F :** 60 °C.**R_f :** 0.31 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5, KMnO₄).**[α]_D²⁰ :** -106.4 (c 1.08, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 5.77 (dt, 1H, *J* = 10.6, 7.5 Hz, H₄), 5.44-5.32 (m, 1H, H₃), 5.02 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, H₂), 2.27-2.12 (m, 2H, H₅), 1.50-1.35 (m, 2H, H₆), 1.25 (s, 22H, H₇₋₁₇), 0.88 (t, 3H, *J* = 6.7 Hz, H₁₈).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 178.7 (C₁), 137.5 (C₄), 125.1 (C₃), 67.2 (C₂), 32.1 (C₁₆), 29.8 (C₉₋₁₄), 29.7 (C₈), 29.6 (C₇), 29.5 (C₆), 29.4 (C₁₅), 28.2 (C₅), 22.8 (C₁₇), 14.3 (C₁₈).

HRMS (ESI) : calculé pour C₁₈H₃₄O₃Na [M + Na]⁺ : 321.2400, trouvé : 321.2401.

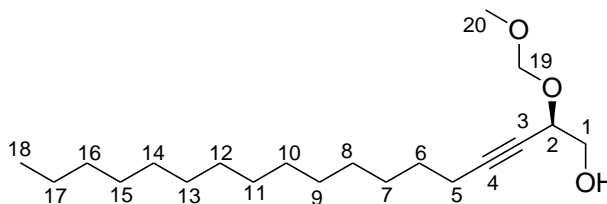
(2R)-2-Méthoxyméthoxy-octadéc-3-ynoate d'éthyle (335)**Formule brute :** C₂₂H₄₀O₄**Masse moléculaire :** 368.55 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

A une solution de **331** (276 mg, 0.85 mmol, 1 équiv) dans 1 mL de CH₂Cl₂ sont ajoutés de la diisopropyléthylamine (193 μL, 1.11 mmol, 1.3 équiv) et du MOMCl (206 μL, 2.72 mmol, 3.2 équiv) à 0 °C. Le mélange est agité pendant 5 h à température ambiante puis une solution aqueuse saturée en NH₄Cl est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, le solvant est évaporé sous pression réduite puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/*i*Pr₂O : 85/15) pour obtenir **335** (276 mg, 88%) sous la forme d'une huile incolore.

Analyses :**R_f** : 0.60 (Cy/*i*Pr₂O, 85:15, KMnO₄).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 4.90 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz, H₂₁), 4.87 (t *app*, 1H, *J* = 2.1 Hz, H₄), 4.71 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, H_{21'}), 4.27 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H₂), 3.40 (s, 3H, H₂₂), 2.20 (td, 2H, *J* = 7.0, 2.1 Hz, H₇), 1.56-1.44 (m, 2H, H₈), 1.31 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H₁), 1.25 (s, 22H, H₉₋₁₉), 0.87 (t, 3H, *J* = 6.7 Hz, H₂₀).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 168.1 (C₃), 94.6 (C₂₁), 88.7 (C₆), 73.3 (C₅), 65.6 (C₄), 62.1 (C₂), 56.2 (C₂₂), 32.1 (C₁₈), 29.8 (C₁₂₋₁₆), 29.6 (C₁₁), 29.5 (C₁₀), 29.2 (C₁₇), 28.4 (C₈), 22.8 (C₁₉), 18.9 (C₇), 14.3 (C₂₀), 14.2 (C₁).

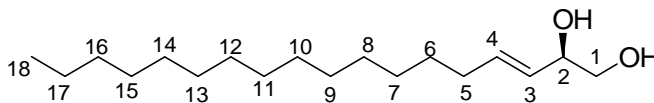
(2R)-2-Méthoxyméthoxy-octadéc-3-yn-1-ol (336)**Formule brute :** C₂₀H₃₈O₃**Masse moléculaire :** 326.51 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

A une suspension de LiAlH₄ (34 mg, 0.88 mmol, 2 équiv) dans 4 mL de THF est ajoutée une solution de **335** (164 mg, 0.44 mmol, 1 équiv) dans 1.5 mL de THF à 0 °C. Le mélange est agité pendant 1 h 30 à température ambiante puis, à 0 °C, de l'eau (40 µL), une solution aqueuse de soude à 10% (40 µL) et de l'eau (120 µL) sont successivement ajoutées. Le mélange est agité pendant 30 min à température ambiante, du MgSO₄ est ensuite ajouté et le mélange est filtré sur célite. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner **336** (140 mg, 97%) sous la forme d'une huile incolore.

Analyses :**R_f :** 0.29 (Cy/AcOEt, 8:2, KMnO₄).

RMN ¹H (C₆D₆, 300 MHz) : δ = 4.98 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz, H₁₉), 4.53 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz, H_{19'}), 4.54-4.47 (m, 1H, H₂), 3.84-3.68 (m, 2H, H₁), 3.11 (s, 3H, H₂₀), 2.12-2.03 (m, 1H, H_{alcool}), 1.99 (td, 2H, *J* = 6.9, 1.9 Hz, H₅), 1.31 (s l, 24H, H₆₋₁₇), 0.92 (t, 3H, *J* = 6.7 Hz, H₁₈).

RMN ¹³C (C₆D₆, 75 MHz) : δ = 94.4 (C₁₉), 87.7 (C₄), 76.6 (C₃), 68.5 (C₁), 66.1 (C₂), 55.3 (C₂₀), 32.4 (C₁₆), 30.1 (C₁₀₋₁₄), 30.0 (C₉), 29.9 (C₈), 29.5 (C₁₅), 29.2 (C₇), 28.9 (C₆), 23.2 (C₁₇), 18.9 (C₅), 14.4 (C₁₈).

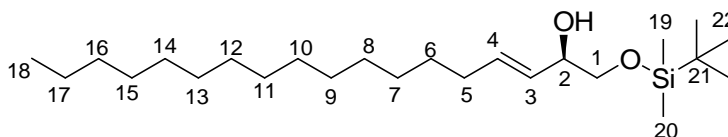
(2*R*,*E*)-Octadéc-3-ène-1,2-diol²²¹ (338)**Formule brute :** C₁₈H₃₆O₂**Masse moléculaire :** 284.48 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

A une suspension de LiAlH₄ (328 mg, 8.64 mmol, 6 équiv) dans le THF (27 mL) est ajouté une solution de **331** (467 mg, 1.44 mmol, 1 équiv) dans 5 mL de THF goutte-à-goutte à 0 °C. Le mélange est agité 1 h à température ambiante puis 4 h au reflux du THF. A 0 °C, une solution saturée de sel de Rochelle et de l'éther sont additionnés et le mélange est agité pendant 1 h. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther, les phases organiques sont réunies et lavées avec de l'eau et une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite (à température ambiante), puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; CH₂Cl₂/AcOEt : 8/2) pour obtenir **338** (245 mg, 60 %) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :**R_f**: 0.34 (Cy/AcOEt, 1:1, KMnO₄).**[α]_D²⁰**: -11.0 (c 0.83, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 5.75 (dtd, 1H, *J* = 15.3, 6.7, 1.0 Hz, H₄), 5.45 (ddt, 1H, *J* = 15.5, 6.6, 1.4 Hz, H₃), 4.23-4.12 (m, 1H, H₂), 3.60 (dd, 1H, *J* = 11.2, 2.9 Hz, H₁), 3.45 (dd, 1H, *J* = 11.2, 7.8 Hz, H_{1'}), 2.90 (s 1, 2H, H_{alcohol}), 2.02 (q *app*, 2H, 6.8 Hz, H₅), 1.40-1.28 (m, 2H, H₆), 1.24 (s 1, 22H, H₇₋₁₇), 0.87 (t, 3H, *J* = 6.7 Hz, H₁₈).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 134.5 (C₄), 128.3 (C₃), 73.4 (C₂), 66.8 (C₁), 32.5 (C₅), 32.1 (C₁₆), 29.8 (C₉₋₁₄), 29.6 (C₈), 29.5 (C₇), 29.4 (C₆), 29.2 (C₁₅), 22.8 (C₁₇), 14.2 (C₁₈).

(2*R*,*E*)- 1-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-octadéc-3-èn-2-ol²²³ (**339**)Formule brute : C₂₄H₅₀O₂SiMasse moléculaire : 398.74 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

A une solution de **338** (85 mg, 0.29 mmol, 1 équiv) dans 1 mL de CH₂Cl₂ sont ajoutés du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (68 mg, 0.46 mmol, 1.6 équiv), de la diméthylaminopyridine (3 mg, 0.029 mmol, 0.1 équiv) et de la diisopropyléthylamine (84 μL, 0.48 mmol, 1.65 équiv). Le mélange est agité pendant 15 h à température ambiante puis de l'eau est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂, les phases organiques sont réunies et séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/*i*Pr₂O : 93/7) pour obtenir **339** (100 mg, 89 %) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :**R_f** : 0.20 (Cy/ *i*Pr₂O, 95:5, KMnO₄).**[α]_D²⁰** : -13.6 (*c* 0.98, CHCl₃).

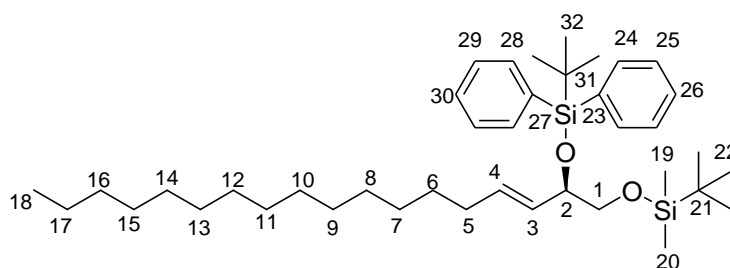
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 5.75 (dtd, 1H, *J* = 15.5, 6.8, 0.9 Hz, H₄), 5.38 (ddt, 1H, *J* = 15.4, 6.7, 1.4 Hz, H₃), 4.16-4.05 (m, 1H, H₂), 3.61 (dd, 1H, *J* = 10.0, 3.6 Hz, H₁), 3.41 (dd, 1H, *J* = 9.9, 8.1 Hz, H_{1'}), 2.56 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, H_{alcohol}), 2.02 (q *app*, 2H, 6.9 Hz, H₅), 1.40-1.28 (m, 2H, H₆), 1.25 (s l, 22H, H₇₋₁₇), 0.90 (s, 9H, H₂₂), 0.87 (t, 3H, *J* = 6.7 Hz, H₁₈), 0.07 (s, 6H, H₁₉, H₂₀).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 134.2 (C₄), 128.1 (C₃), 73.0 (C₂), 67.5 (C₁), 32.5 (C₅), 32.1 (C₁₆), 29.8 (C₉₋₁₄), 29.6 (C₈), 29.5 (C₇), 29.3 (C₆), 29.2 (C₁₅), 26.0 (C₂₂), 22.8 (C₁₇), 18.4 (C₂₁), 14.2 (C₁₈), -5.2 (C₁₉, C₂₀).

(2*R*,*E*)- 1-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-2-(*tert*-butyl-diphényl-silanyloxy)-octadéc-3-ène²²³ (340)

Formule brute : C₄₀H₆₈O₂Si₂

Masse moléculaire : 637.14 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution de **339** (430 mg, 1.08 mmol, 1 équiv) dans 4.5 mL de DMF sont ajoutés de l'imidazole (360 mg, 5.28 mmol, 4.9 équiv) et du chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle (813 µL, 3.13 mmol, 2.9 équiv). Le mélange est agité pendant 3 h à température ambiante puis une solution aqueuse saturée en NaCl est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt puis les phases organiques sont réunies et séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/*i*Pr₂O : 99/1) pour obtenir **340** (621 mg, 90 %) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.85 (Cy/ *i*Pr₂O, 95:5, KMnO₄, UV).

[α]_D²⁰ : -14.1 (*c* 0.96, CHCl₃).

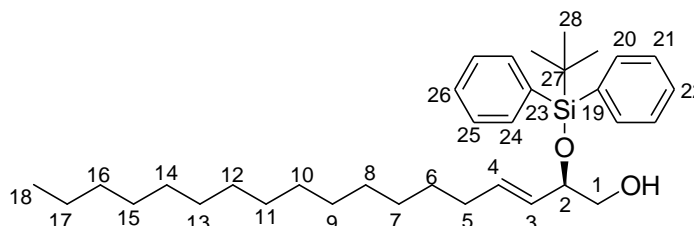
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.69 (tt, 4H, *J* = 7.9, 1.9 Hz, H₂₅, H₂₉), 7.46-7.30 (m, 6H, H₂₄, H₂₆, H₂₈, H₃₀), 5.45-5.30 (m, 2H, H₃, H₄), 4.13 (q *app*, 1H, *J* = 5.7 Hz, H₂), 3.57 (dd, 1H, *J* = 9.9, 5.8 Hz, H₁), 3.43 (dd, 1H, *J* = 9.9, 6.5 Hz, H₁'), 1.98-1.81 (m, 2H, H₅), 1.27 (s l, 24H, H₆₋₁₇), 1.07 (s, 9H, H₃₂), 0.89 (t, 3H, *J* = 6.6 Hz, H₁₈), 0.84 (s, 9H, H₂₂), -0.04 (s, 3H, H₁₉), -0.07 (s, 3H, H₂₀).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 136.2 (C₂₄), 136.1 (C₂₈), 134.6 (C₂₃), 134.5 (C₂₇), 132.8 (C₄), 130.4 (C₃), 129.6 (C₂₆), 129.5 (C₃₀), 127.5 (C₂₅), 127.4 (C₂₉), 75.2 (C₂), 67.9 (C₁), 32.4 (C₅), 32.1 (C₁₆), 29.9 (C₁₀₋₁₄), 29.8 (C₉), 29.7 (C₈), 29.5 (C₇), 29.3 (C₆), 29.2 (C₁₅), 27.2 (C₃₂), 26.1 (C₂₂), 22.9 (C₁₇), 19.5 (C₃₁), 18.5 (C₂₁), 14.3 (C₁₈), -5.2 (C₁₉, C₂₀).

(2*R*,*E*)- 2-(*tert*-Butyl-diphényl-silanyloxy)-octadéc-3-èn-1-ol²²³ (341)

Formule brute : C₃₄H₅₄O₂Si

Masse moléculaire : 522.88 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

Une solution de **340** (615 mg, 0.97 mmol, 1 équiv) dans un mélange acide acétique, THF et eau (3:1:1, 15 mL) est agitée pendant 24 h à 70 °C. Puis de l'AcOEt et une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ sont ajoutés à température ambiante. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt, les phases organiques sont réunies, lavées avec de l'eau et une solution aqueuse saturée en NaCl puis séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/*i*Pr₂O : 95/5) pour obtenir **341** (306 mg, 61 %) sous forme d'une huile incolore.

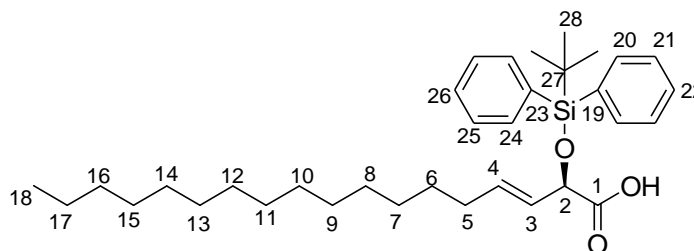
Analyses :

R_f : 0.27 (Cy/*i*Pr₂O, 95:5, KMnO₄, UV).

[α]_D²⁰ : -40.0 (c 0.98, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.68 (ddd, 4H, *J* = 7.9, 3.0, 1.6 Hz, H₂₁, H₂₅), 7.47-7.32 (m, 6H, H₂₀, H₂₂, H₂₄, H₂₆), 5.38 (dd *app*, 2H, *J* = 5.4, 2.4 Hz, H₃, H₄), 4.26-4.16 (m, 1H, H₂), 3.57-3.39 (m, 2H, H₁), 1.96-1.78 (m, 3H, H₅, H_{alcool}), 1.27 (s l, 24H, H₆₋₁₇), 1.08 (s, 9H, H₂₈), 0.89 (t, 3H, *J* = 6.6 Hz, H₁₈).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 136.1 (C₂₀), 135.9 (C₂₄), 134.4 (C₄), 134.1 (C₁₉), 133.9 (C₂₃), 129.9 (C₂₂), 129.8 (C₂₆), 129.0 (C₃), 127.8 (C₂₁), 127.6 (C₂₅), 75.4 (C₂), 67.2 (C₁), 32.3 (C₅), 32.1 (C₁₆), 29.8 (C₁₀₋₁₄), 29.7 (C₉), 29.6 (C₈), 29.5 (C₇), 29.3 (C₆), 29.0 (C₁₅), 27.2 (C₂₈), 22.8 (C₁₇), 19.5 (C₂₇), 14.3 (C₁₈).

(2*R*,*E*)-Acide-2-(*tert*-Butyl-diphényl-silanyloxy)-octadéc-3-énoïque²²³ (342)**Formule brute :** C₃₄H₅₂O₃Si**Masse moléculaire :** 536.86 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

A une solution de **341** (306 mg, 0.59 mmol, 1 équiv) dans de l'acétone (3.4 mL) est additionné du réactif de Jones (8 N, 614 mL, 8.4 équiv) goutte-à-goutte à 0 °C. Le mélange est agité pendant 4 h à 0 °C puis versé sur un mélange d'eau et de glace. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt, les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl et séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/*i*Pr₂O : 8/2) pour obtenir **342** (255 mg, 81 %) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :**R_f**: 0.29 (Cy/*i*Pr₂O, 7:3, KMnO₄, UV).**[α]_D²⁰**: -33.0 (*c* 1.03, CHCl₃).

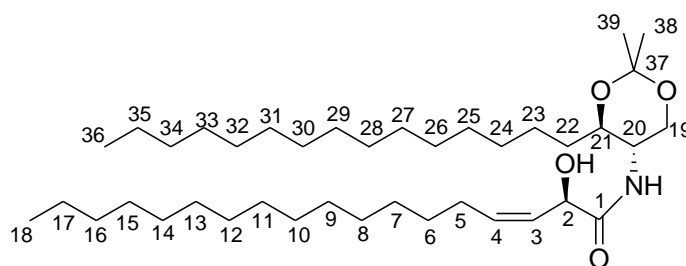
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.60-7.51 (m, 4H, H₂₁, H₂₅), 7.41-7.25 (m, 6H, H₂₀, H₂₂, H₂₄, H₂₆), 5.53 (dt, 1H, *J* = 15.4, 6.7 Hz, H₄), 5.35 (dd, 1H, *J* = 15.4, 6.6 Hz, H₃), 4.55 (d, 1H, *J* = 6.4 Hz, H₂), 1.91 (q *app*, 2H, *J* = 6.4 Hz, H₅), 1.26 (s l, 24H, H₆₋₁₇), 1.12 (s, 9H, H₂₈), 0.88 (t, 3H, *J* = 6.7 Hz, H₁₈).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 175.1 (C₁), 135.9 (C₂₀, C₂₄), 134.9 (C₄), 132.7 (C₁₉), 132.4 (C₂₃), 130.3 (C₂₂), 130.2 (C₂₆), 128.0 (C₃), 127.9 (C₂₁), 127.8 (C₂₅), 74.1 (C₂), 32.2 (C₅), 32.1 (C₁₆), 29.8 (C₁₀₋₁₄), 29.7 (C₉), 29.6 (C₈), 29.5 (C₇), 29.3 (C₆), 28.8 (C₁₅), 27.0 (C₂₈), 22.8 (C₁₇), 19.4 (C₂₇), 14.3 (C₁₈).

(2*S*,3*R*,2'*R*,3'*Z*)-2-*N*-(2'-Hydroxy-3'-octadécénoyl)-1,3-*O*-isopropylidène-[2-amino-octadécane-1,3-diol] (343c)

Formule brute : C₃₉H₇₅NO₄

Masse moléculaire : 622.02 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

A une solution d'amine **269a** (50 mg, 0.15 mmol, 1 équiv) et d'acide **312** (52 mg, 0.18 mmol, 1.2 équiv) dans 2.5 mL de CH₂Cl₂ sont ajoutés du HATU (67 mg, 0.18 mmol, 1.2 équiv) et de la diisopropyléthylamine (76 μL, 0.44 mmol, 3 équiv) à 0 °C. Le mélange est agité à 0 °C pendant 2 h puis est filtré sur silice. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 83/17) pour obtenir **343c** (55 mg, 60 %) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :

F : 60 °C.

R_f : 0.38 (Cy/AcOEt, 7:3, KMnO₄).

[α]_D²⁰ : -53.9 (c 0.78, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 6.19 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H_{amide}), 5.78 (dt, 1H, *J* = 10.2, 7.9 Hz, H₄), 5.39 (dd, 1H, *J* = 10.7, 9.1 Hz, H₃), 4.83 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, H₂), 3.97-3.76 (m, 2H, H₁₉), 3.63-3.48 (m, 2H, H₂₀, H₂₁), 2.98 (s, 1H, H_{alcool}), 2.27-2.12 (m, 2H, H₅), 1.58-1.36 (m, 4H, H₆, H₂₂), 1.42 (s, 3H, H₃₈), 1.38 (s, 3H, H₃₉), 1.25 (s, 48H, H₇₋₁₇, H₂₃₋₃₅), 0.87 (t, 6H, *J* = 6.7 Hz, H₁₈, H₃₆).

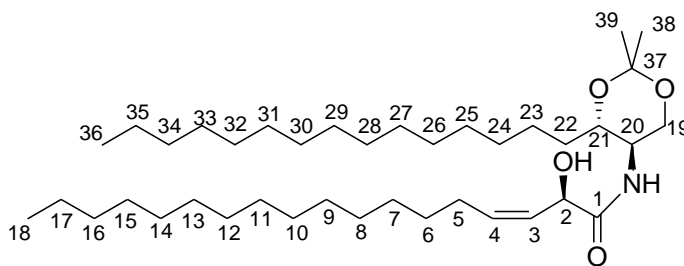
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 172.4 (C₁), 137.4 (C₄), 126.9 (C₃), 99.2 (C₃₇), 72.4 (C₂₁), 68.3 (C₂), 63.1 (C₁₉), 48.9 (C₂₀), 32.9 (C₂₂), 32.1 (C₁₆, C₃₄), 29.8 (C₉₋₁₄, C₂₄₋₃₃), 29.7 (C₆₋₈), 29.5 (C₁₅, C₃₃), 28.1 (C₅), 28.0 (C₃₉), 25.3 (C₂₃), 22.8 (C₁₇, C₃₅), 20.4 (C₃₈), 14.3 (C₁₈, C₃₆).

HRMS (ESI) : calculé pour C₃₉H₇₅ONNa [M + Na]⁺ : 644.5588, trouvé : 644.5589.

(2*R*,3*S*,2'*R*,3'*Z*)-2-*N*-(2'-Hydroxy-3'-octadécénoyl)-1,3-*O*-isopropylidène-[2-amino-octadécane-1,3-diol] (343f)

Formule brute : C₃₉H₇₅NO₄

Masse moléculaire : 622.02 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

La réaction est réalisée comme précédemment à partir de l'amine **269b** (50 mg, 0.15 mmol, 1 équiv) pour obtenir **312** (59 mg, 65%) sous la forme d'un solide blanc.

Analyses :

R_f: 0.38 (Cy/AcOEt, 7:3, KMnO₄).

[α]_D²⁰: -68.5 (*c* 1.02, CHCl₃).

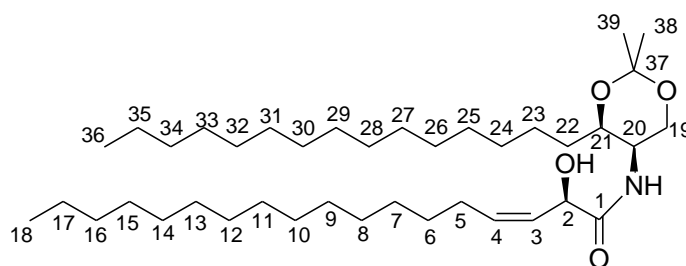
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 6.17 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, H_{amide}), 5.77 (dtd, 1H, *J* = 10.7, 7.5, 0.8 Hz, H₄), 5.45-5.33 (m, 1H, H₃), 4.82 (dd, 1H, *J* = 9.0, 2.3 Hz, H₂), 3.95-3.77 (m, 2H, H₁₉), 3.62-3.46 (m, 2H, H₂₀, H₂₁), 3.01 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz, H_{alcool}), 2.28-2.12 (m, 2H, H₅), 1.57-1.35 (m, 4H, H₆, H₂₂), 1.42 (s, 3H, H₃₈), 1.38 (s, 3H, H₃₉), 1.25 (s, 48H, H₇₋₁₇, H₂₃₋₃₅), 0.87 (t, 6H, *J* = 6.7 Hz, H₁₈, H₃₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 172.4 (C₁), 137.3 (C₄), 127.0 (C₃), 99.2 (C₃₇), 72.2 (C₂₁), 68.2 (C₂), 63.1 (C₁₉), 48.9 (C₂₀), 32.9 (C₂₂), 32.1 (C₁₆, C₃₄), 29.8 (C₉₋₁₄, C₂₄₋₃₃), 29.7 (C₆₋₈), 29.5 (C₁₅, C₃₃), 28.1 (C₅), 27.9 (C₃₉), 25.2 (C₂₃), 22.8 (C₁₇, C₃₅), 20.4 (C₃₈), 14.3 (C₁₈, C₃₆).

(2*R*,3*R*,2'*R*,3'*Z*)-2-*N*-(2'-Hydroxy-3'-octadécénoyl)-1,3-*O*-isopropylidène-[2-amino-octadécane-1,3-diol] (343h)

Formule brute : C₃₉H₇₅NO₄

Masse moléculaire : 622.02 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

La réaction est réalisée comme précédemment à partir de l'amine **269c** (40 mg, 0.12 mmol, 1 équiv) pour obtenir **312** (52 mg, 71%) sous la forme d'un solide blanc.

Analyses :

F : 53 °C.

R_f : 0.36 (Cy/AcOEt, 7:3, KMnO₄).

[α]_D²⁰ : -75.9 (c 1.02, CHCl₃).

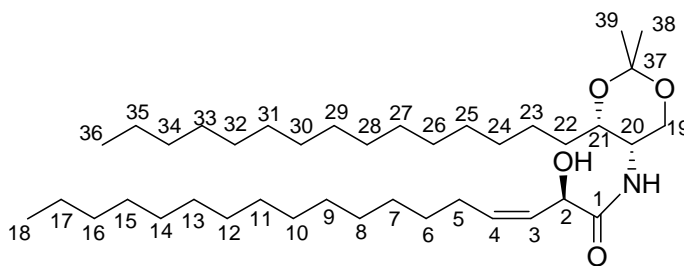
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 6.66 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz, H_{amide}), 5.80 (dt, 1H, *J* = 10.7, 7.6 Hz, H₄), 5.45 (dd, 1H, *J* = 10.8, 9.2 Hz, H₃), 4.89 (dd, 1H, *J* = 9.1, 2.4 Hz, H₂), 4.07 (dd, 1H, *J* = 12.0, 1.7 Hz, H₁₉), 3.99-3.90 (m, 1H, H₂₁), 3.84 (dd, 1H, *J* = 9.5, 1.7 Hz, H₂₀), 3.71 (dd, 1H, *J* = 12.0, 1.7 Hz, H_{19'}), 3.29 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz, H_{alcool}), 2.31-2.15 (m, 2H, H₅), 1.48-1.34 (m, 4H, H₆, H₂₂), 1.46 (s, 3H, H₃₈), 1.38 (s, 3H, H₃₉), 1.25 (s, 48H, H₇₋₁₇, H₂₃₋₃₅), 0.87 (t, 6H, *J* = 6.7 Hz, H₁₈, H₃₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 172.3 (C₁), 136.6 (C₄), 127.6 (C₃), 99.2 (C₃₇), 71.2 (C₂₁), 67.9 (C₂), 65.0 (C₁₉), 46.0 (C₂₀), 32.1 (C₁₆, C₃₄), 31.9 (C₂₂), 29.8 (C₉₋₁₄, C₂₆₋₃₃), 29.7 (C₆₋₈), 29.6 (C₂₄, C₂₅), 29.5 (C₁₅, C₃₃), 28.1 (C₅), 24.8 (C₂₃), 22.8 (C₁₇, C₃₅), 18.7 (C₃₈, C₃₉), 14.3 (C₁₈, C₃₆).

(2*S*,3*S*,2'*R*,3'*Z*)-2-*N*-(2'-Hydroxy-3'-octadécénoyl)-1,3-*O*-isopropylidène-[2-amino-octadécane-1,3-diol] (343j)

Formule brute : C₃₉H₇₅NO₄

Masse moléculaire : 622.02 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

La réaction est réalisée comme précédemment à partir de l'amine **269d** (40 mg, 0.12 mmol, 1 équiv) pour obtenir **312** (42 mg, 58%) sous la forme d'un solide blanc.

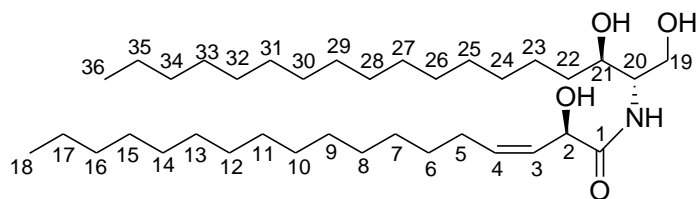
Analyses :

R_f: 0.35 (Cy/AcOEt, 7:3, KMnO₄).

[α]_D²⁰: -40.8 (c 1.03, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 6.84 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz, H_{amide}), 5.80 (dt, 1H, *J* = 10.8, 7.5 Hz, H₄), 5.46 (dd, 1H, *J* = 10.7, 9.1 Hz, H₃), 4.89 (dd, 1H, *J* = 9.0, 1.9 Hz, H₂), 4.06 (dd, 1H, *J* = 12.0, 1.7 Hz, H₁₉), 3.99-3.88 (m, 1H, H₂₁), 3.82 (dd, 1H, *J* = 9.6, 1.6 Hz, H₂₀), 3.70 (dd, 1H, *J* = 12.0, 1.7 Hz, H₁₉), 3.23 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz, H_{alcool}), 2.22 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H₅), 1.50-1.35 (m, 4H, H₆, H₂₂), 1.46 (s, 3H, H₃₈), 1.37 (s, 3H, H₃₉), 1.25 (s, 48H, H₇₋₁₇, H₂₃₋₃₅), 0.87 (t, 6H, *J* = 6.7 Hz, H₁₈, H₃₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 172.4 (C₁), 136.9 (C₄), 127.4 (C₃), 99.2 (C₃₇), 71.2 (C₂₁), 68.0 (C₂), 65.0 (C₁₉), 46.0 (C₂₀), 32.1 (C₁₆, C₂₂, C₃₄), 29.8 (C₉₋₁₄, C₂₄₋₃₃), 29.6 (C₆₋₈), 29.5 (C₁₅, C₃₃), 28.1 (C₅), 24.9 (C₂₃), 22.8 (C₁₇, C₃₅), 18.7 (C₃₈, C₃₉), 14.3 (C₁₈, C₃₆).

(2*S*,3*R*,2'*R*,3'*Z*)-2-*N*-(2'-Hydroxy-3'-octadécénoyl)-[2-amino-octadécan-1,3-diol]²²⁴ (268c)**Formule brute :** C₃₆H₇₁NO₄**Masse moléculaire :** 581.95 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

A une solution de **343c** (48 mg, 0.077 mmol, 1 équiv) dans un mélange CH₂Cl₂/MeOH (0.5 mL/0.5 mL) est ajouté de l'acide *para*-toluènesulfonique (2 mg, 0.011 mmol, 0.14 équiv). Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 h 30 puis une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec CHCl₃. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; CHCl₃/MeOH : 95/5) pour obtenir **268c** (29 mg, 64 %) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :**R_f** : 0.47 (CHCl₃/MeOH, 9:1, KMnO₄).**[α]_D²⁰** : -48.7 (c 0.34, CHCl₃).

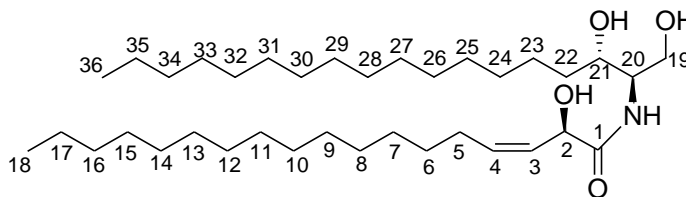
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 50 °C) : δ = 6.92 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz, H_{amide}), 5.78 (dt, 1H, *J* = 11.4, 7.5 Hz, H₄), 5.46 (dd, 1H, *J* = 10.6, 8.9 Hz, H₃), 4.88 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H₂), 3.99 (dd, 1H, *J* = 11.2, 3.5 Hz, H₁₉), 3.87-3.72 (m, 3H, H_{19'}, H₂₀, H₂₁), 3.01 (s 1, 1H, H_{alcool}), 2.52 (s 1, 1H, H_{alcool}), 2.42 (s 1, 1H, H_{alcool}), 2.28-2.18 (m, 2H, H₅), 1.60-1.49 (m, 2H, H₆), 1.49-1.40 (m, 2H, H₂₂), 1.29 (s, 48H, H₇₋₁₇, H₂₃₋₃₅), 0.90 (t, 6H, *J* = 6.8 Hz, H₁₈, H₃₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, 50 °C) : δ = 173.1 (C₁), 137.1 (C₄), 127.4 (C₃), 74.1 (C₂₁), 68.7 (C₂), 62.4 (C₁₉), 54.8 (C₂₀), 34.8 (C₂₂), 32.1 (C₁₆, C₃₄), 29.9 (C₉₋₁₄, C₂₅₋₃₃), 29.8 (C₆₋₈), 29.5 (C₁₅, C₃₃), 28.2 (C₅), 26.1 (C₂₃), 22.8 (C₁₇, C₃₅), 14.3 (C₁₈, C₃₆).

(2R,3S,2'R,3'Z)-2-N-(2'Hydroxy-3'-octadécénoyl)-[2-amino-octadécan-1,3-diol] (268f)

Formule brute : C₃₆H₇₁NO₄

Masse moléculaire : 581.95 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

La réaction est réalisée comme précédemment à partir de **343f** (55 mg, 0.088 mmol, 1 équiv) pour obtenir **268f** (43 mg, 83%) sous la forme d'un solide blanc.

Analyses :

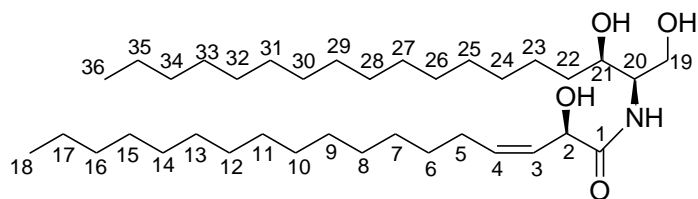
R_f: 0.49 (CHCl₃/MeOH, 9:1, KMnO₄).

[α]_D²⁰: -73.4 (c 0.32, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 50 °C) : δ = 6.91 (d, 1H, J = 7.2 Hz, H_{amide}), 5.77 (dt, 1H, J = 10.6, 7.4 Hz, H₄), 5.46 (dd, 1H, J = 10.6, 9.0 Hz, H₃), 4.87 (d, 1H, J = 8.7 Hz, H₂), 3.99 (dd, 1H, J = 11.7, 3.5 Hz, H₁₉), 3.87-3.70 (m, 3H, H_{19'}, H₂₀, H₂₁), 3.06 (s l, 1H, H_{alcool}), 2.58 (s l, 1H, H_{alcool}), 2.52 (s l, 1H, H_{alcool}), 2.30-2.16 (m, 2H, H₅), 1.61-1.50 (m, 2H, H₆), 1.50-1.40 (m, 2H, H₂₂), 1.29 (s, 48H, H₇₋₁₇, H₂₃₋₃₅), 0.90 (t, 6H, J = 6.8 Hz, H₁₈, H₃₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, 50 °C) : δ = 173.2 (C₁), 137.0 (C₄), 127.5 (C₃), 74.0 (C₂₁), 68.7 (C₂), 62.4 (C₁₉), 54.9 (C₂₀), 34.7 (C₂₂), 32.1 (C₁₆, C₃₄), 29.8 (C₆₋₁₄, C₂₅₋₃₃), 29.5 (C₁₅, C₃₃), 28.2 (C₅), 26.1 (C₂₃), 22.8 (C₁₇, C₃₅), 14.3 (C₁₈, C₃₆).

HRMS(ESI) : calculé pour C₃₆H₇₁NO₄Na [M + Na]⁺ : 604.5275, trouvé : 604.5270.

(2*R*,3*R*,2'*R*,3'*Z*)-2-*N*-(2'-Hydroxy-3'-octadécénoyl)-[2-amino-octadécan-1,3-diol] (268h)Formule brute : C₃₆H₇₁NO₄Masse moléculaire : 581.95 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

La réaction est réalisée comme précédemment à partir de **343h** (43 mg, 0.069 mmol, 1 équiv) pour obtenir **268h** (29 mg, 72%) sous la forme d'un solide blanc.

Analyses :

R_f: 0.20 (CHCl₃/MeOH, 96:4, KMnO₄).

[α]_D²⁰: -61.2 (c 0.30, CHCl₃).

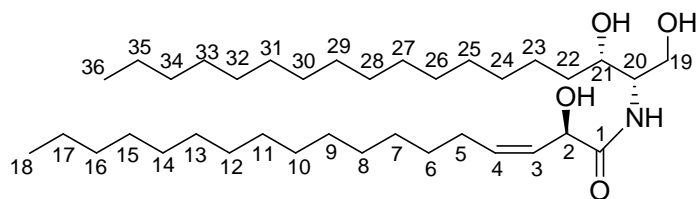
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 50 °C) : δ = 6.72 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H_{amide}), 5.77 (dt, 1H, *J* = 10.6, 7.6 Hz, H₄), 5.46 (dd, 1H, *J* = 10.7, 9.0 Hz, H₃), 4.88 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, H₂), 3.95 (td, 1H, *J* = 6.4, 2.1 Hz, H₂₁), 3.92-3.85 (m, 1H, H₂₀), 3.82 (d, 2H, *J* = 4.4 Hz, H₁₉), 2.49 (s 1, 2H, H_{alcool}), 2.30-2.16 (m, 2H, H₅), 1.54-1.36 (m, 4H, H₆, H₂₂), 1.29 (s 1, 48H, H₇₋₁₇, H₂₃₋₃₅), 0.90 (t, 6H, *J* = 6.8 Hz, H₁₈, H₃₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, 50 °C) : δ = 173.6 (C₁), 136.9 (C₄), 127.6 (C₃), 72.9 (C₂₁), 68.6 (C₂), 65.2 (C₁₉), 54.3 (C₂₀), 34.7 (C₂₂), 32.1 (C₁₆, C₃₄), 29.9 (C₉₋₁₄, C₂₅₋₃₃), 29.8 (C₆₋₈), 29.5 (C₁₅, C₃₃), 28.2 (C₅), 25.7 (C₂₃), 22.8 (C₁₇, C₃₅), 14.1 (C₁₈, C₃₆).

(2*S*,3*S*,2'*R*,3'*Z*)-2-*N*-(2'-Hydroxy-3'-octadécénoyl)-[2-amino-octadécan-1,3-diol] (268j)

Formule brute : C₃₆H₇₁NO₄

Masse moléculaire : 581.95 g.mol⁻¹



Mode opératoire :

La réaction est réalisée comme précédemment à partir de **343j** (30 mg, 0.048 mmol, 1 équiv) pour obtenir **268j** (21 mg, 75%) sous la forme d'un solide blanc.

Analyses :

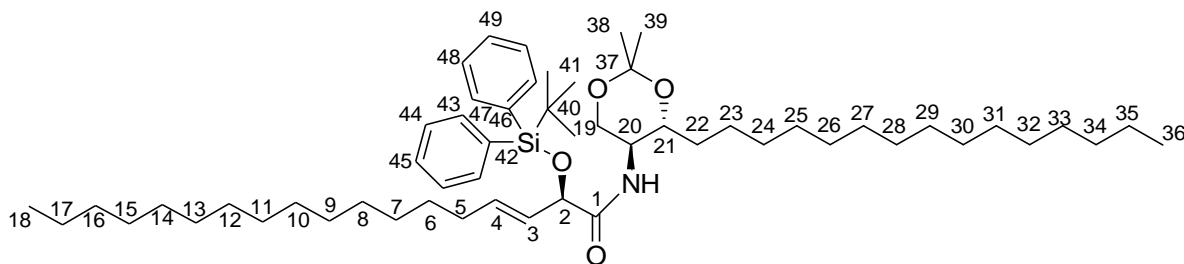
R_f: 0.21 (CHCl₃/MeOH, 96:4, KMnO₄).

[α]_D²⁰: -62.2 (c 0.31, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 50 °C) : δ = 6.78 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H_{amide}), 5.78 (dt, 1H, *J* = 10.2, 7.4 Hz, H₄), 5.46 (dd, 1H, *J* = 10.6, 9.0 Hz, H₃), 4.89 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, H₂), 3.95 (td, 1H, *J* = 5.2, 1.7 Hz, H₂₁), 3.91-3.85 (m, 1H, H₂₀), 3.83 (s 1, 1H, H₁₉), 3.82 (s 1, 1H, H_{19'}), 3.06 (s 1, 1H, H_{alcohol}), 2.46 (s 1, 1H, H_{alcohol}), 2.30-2.16 (m, 2H, H₅), 1.54-1.38 (m, 4H, H₆, H₂₂), 1.29 (s 1, 48H, H₇₋₁₇, H₂₃₋₃₅), 0.90 (t, 6H, *J* = 6.8 Hz, H₁₈, H₃₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, 50 °C) : δ = 173.6 (C₁), 137.0 (C₄), 127.5 (C₃), 72.9 (C₂₁), 68.7 (C₂), 65.2 (C₁₉), 54.2 (C₂₀), 34.7 (C₂₂), 32.1 (C₁₆, C₃₄), 29.9 (C₆₋₁₄, C₂₅₋₃₃), 29.5 (C₁₅, C₃₃), 28.2 (C₅), 25.7 (C₂₃), 22.8 (C₁₇, C₃₅), 14.1 (C₁₈, C₃₆).

(2*S*,3*R*,2'*R*,3'*E*)-2-*N*-(2'-*tert*-Butyl-diphényl-silanyloxy-3'-octadécénoyl)-1,3-O-isopropylidène-[2-amino-octadécan-1,3-diol]²²³ (344a)



Formule brute : C₅₅H₉₃NO₄Si

Masse moléculaire : 860.42 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

A une solution d'amine **269a** (31 mg, 0.09 mmol, 1 équiv) et d'acide carboxylique **342** (59 mg, 0.11 mmol, 1.2 équiv) dans du CH₂Cl₂ (1.5 mL) sont additionnés du HATU (41 mg, 0.11 mmol, 1.2 équiv) et de la diisopropyléthylamine (47 µL, 0.27 mmol) à 0 °C. Le mélange est agité pendant 2 h à 0 °C puis est filtré sur silice. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/*i*Pr₂O : 8/2) pour obtenir **344a** (50 mg, 64 %) sous forme d'une huile incolore.

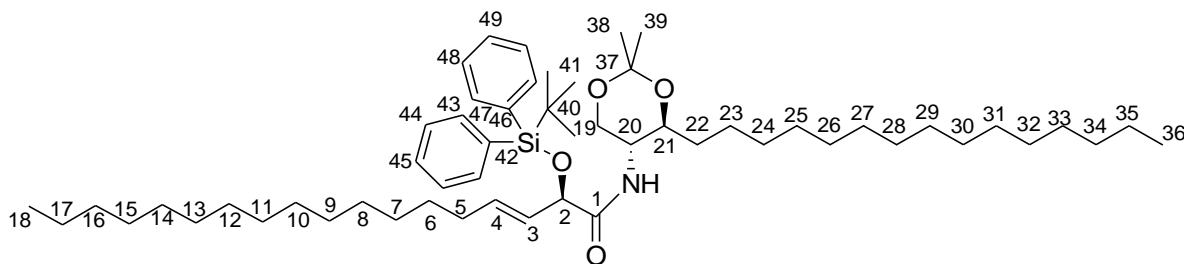
Analyses :

R_f : 0.48 (Cy/ *i*Pr₂O, 7:3, KMnO₄, UV).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.65-7.57 (m, 4H, H₄₄, H₄₈), 7.49-7.32 (m, 6H, H₄₃, H₄₅, H₄₇, H₄₉), 6.54 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H_{amide}), 5.66 (dtd, 1H, *J* = 15.3, 6.7, 1.1 Hz, H₄), 5.45 (dd, 1H, *J* = 15.4, 6.0 Hz, H₃), 4.58 (dd, 1H, *J* = 6.0, 0.9 Hz, H₂), 3.82-3.67 (m, 2H, H₁₉, H₂₀), 3.55-3.42 (m, 1H, H₂₁), 3.26 (dd, 1H, *J* = 13.0, 9.9 Hz, H_{19'}), 1.95 (q *app*, 2H, *J* = 6.2 Hz, H₅), 1.58-1.40 (m, 2H, H₂₂), 1.39 (s, 3H, H₃₈), 1.38 (s, 3H, H₃₉), 1.26 (s l, 50H, H₆₋₁₇, H₂₃₋₃₅), 1.14 (s, 9H, H₄₁), 0.88 (t, 6H, *J* = 6.7 Hz, H₁₈, H₃₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 171.9 (C₁), 135.9 (C₄₄), 135.7 (C₄₈), 134.5 (C₄), 132.8 (C₄₂), 132.5 (C₄₆), 130.4 (C₄₅), 130.3 (C₄₉), 128.1 (C₄₃), 127.9 (C₄₇), 127.2 (C₃), 98.9 (C₃₇), 75.5 (C₂), 72.7 (C₂₁), 62.9 (C₁₉), 47.9 (C₂₀), 32.9 (C₅), 32.2 (C₂₂), 32.1 (C₁₆, C₃₄), 29.9 (C₈₋₁₄, C₂₆₋₃₃), 29.7 (C₇, C₂₅), 29.5 (C₆, C₂₄), 29.3 (C₃₄), 29.1 (C₁₅), 28.2 (C₃₈), 27.1 (C₄₁), 25.3 (C₂₃), 22.8 (C₁₇, C₃₅), 20.1 (C₄₀), 19.4 (C₃₉), 14.3 (C₁₈, C₃₆).

(2*R*,3*S*,2'*R*,3'*E*)-2-*N*-(2'-*tert*-Butyl-diphényl-silanyloxy-3'-octadécénoyl)-1,3-O-isopropylidène-[2-amino-octadécane-1,3-diol] (344e)



Formule brute : C₅₅H₉₃NO₄Si

Masse moléculaire : 860.42 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

La réaction est réalisée comme précédemment à partir de l'amine **269b** (32 mg, 0.09 mmol, 1 équiv) et de l'acide carboxylique **342** (60 mg, 0.11 mmol, 1.2 équiv) pour obtenir **344e** (60 mg, 74%) sous la forme d'une huile incolore.

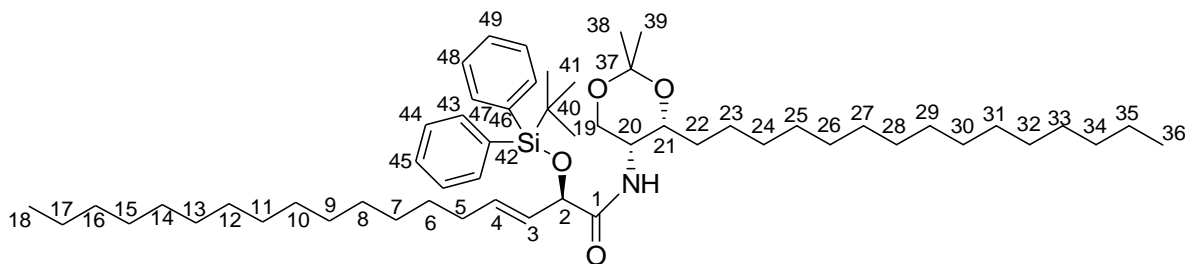
Analyses :

R_f : 0.60 (Cy/*i*Pr₂O, 7:3, KMnO₄, UV).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.61 (ddd, 4H, *J* = 7.9, 5.3, 1.5 Hz, H₄₄, H₄₈), 7.47-7.32 (m, 6H, H₄₃, H₄₅, H₄₇, H₄₉), 6.71 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H_{amide}), 5.54 (dt, 1H, *J* = 15.4, 6.7 Hz, H₄), 5.40 (dd, 1H, *J* = 15.4, 6.4 Hz, H₃), 4.56 (d, 1H, *J* = 6.3 Hz, H₂), 3.91 (dd, 1H, *J* = 11.3, 5.2 Hz, H₁₉), 3.85-3.73 (m, 1H, H₂₀), 3.52 (dd, 1H, *J* = 11.3, 7.3 Hz, H_{19'}), 3.50-3.40 (m, 1H, H₂₁), 1.90 (q *app*, 2H, *J* = 6.3 Hz, H₅), 1.49-1.29 (m, 2H, H₂₂), 1.43 (s, 3H, H₃₈), 1.42 (s, 3H, H₃₉), 1.27 (s l, 50H, H₆₋₁₇, H₂₃₋₃₅), 1.13 (s, 9H, H₄₁), 0.89 (t, 6H, *J* = 6.7 Hz, H₁₈, H₃₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 172.1 (C₁), 135.9 (C₄₄), 135.7 (C₄₈), 134.9 (C₄), 132.8 (C₄₂), 132.6 (C₄₆), 130.3 (C₄₅), 130.2 (C₄₉), 128.1 (C₄₃), 127.8 (C₄₇), 127.1 (C₃), 99.2 (C₃₇), 75.8 (C₂), 72.5 (C₂₁), 63.2 (C₁₉), 48.6 (C₂₀), 33.1 (C₅), 32.2 (C₂₂), 32.1 (C₁₆, C₃₄), 29.8 (C₈₋₁₄, C₂₆₋₃₃), 29.6 (C₇, C₂₅), 29.5 (C₆, C₂₄), 29.3 (C₃₄), 28.9 (C₁₅), 27.7 (C₃₈), 27.1 (C₄₁), 25.4 (C₂₃), 22.8 (C₁₇, C₃₅), 20.6 (C₃₉), 19.5 (C₄₀), 14.3 (C₁₈, C₃₆).

(2*R*,3*R*,2'*R*,3'*E*)-2-*N*-(2'-*tert*-Butyl-diphényl-silanyloxy-3'-octadécénoyl)-1,3-*O*-isopropylidène-[2-amino-octadécane-1,3-diol] (344g)



Formule brute : C₅₅H₉₃NO₄Si

Masse moléculaire : 860.42 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

La réaction est réalisée comme précédemment à partir de l'amine **269c** (37 mg, 0.11 mmol, 1 équiv) et de l'acide carboxylique **342** (70 mg, 0.13 mmol, 1.2 équiv) pour obtenir **344g** (70 mg, 75%) sous la forme d'une huile incolore.

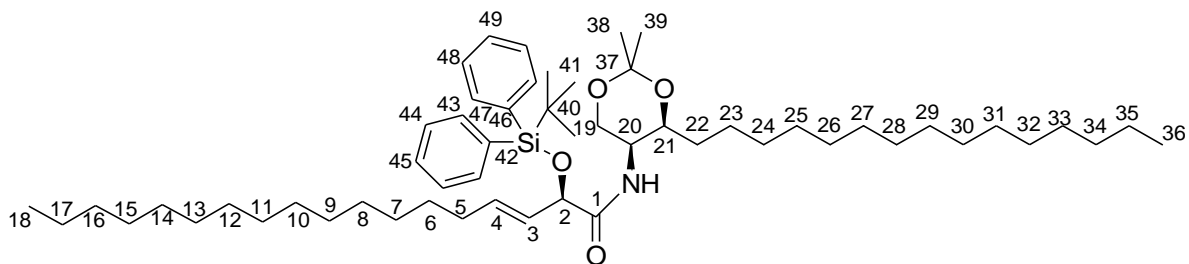
Analyses :

R_f: 0.43 (Cy/*i*Pr₂O, 6:4, KMnO₄, UV).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.69 (d, 1H, *J* = 12.9 Hz, H_{amide}), 7.66 (ddd, 4H, *J* = 8.0, 4.9, 1.5 Hz, H₄₄, H₄₈), 7.46-7.31 (m, 6H, H₄₃, H₄₅, H₄₇, H₄₉), 5.47-5.31 (m, 2H, H₄), 4.60 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, H₂), 4.10 (dd, 1H, *J* = 11.9, 1.6 Hz, H₁₉), 4.00-3.91 (m, 1H, H₂₀), 3.85 (dd, 1H, *J* = 9.8, 1.5 Hz, H_{19'}), 3.72 (dd, 1H, *J* = 11.9, 1.6 Hz, H₂₁), 1.91-1.76 (m, 2H, H₅), 1.48 (s, 3H, H₃₈), 1.40 (s, 3H, H₃₉), 1.26 (s, 1, 52H, H₆₋₁₇, H₂₂₋₃₅), 1.14 (s, 9H, H₄₁), 0.88 (t, 6H, *J* = 6.7 Hz, H₁₈, H₃₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 172.1 (C₁), 136.1 (C₄₄), 135.9 (C₄₈), 135.5 (C₄), 133.1 (C₄₂), 132.8 (C₄₆), 130.1 (C₄₅), 130.0 (C₄₉), 127.9 (C₄₃), 127.7 (C₄₇), 127.3 (C₃), 99.2 (C₃₇), 75.9 (C₂), 71.5 (C₂₁), 65.7 (C₁₉), 45.4 (C₂₀), 32.2 (C₅), 32.1 (C₁₆, C₂₂, C₃₄), 30.3 (C₂₄), 29.8 (C₈₋₁₄, C₂₇₋₃₃), 29.7 (C₇, C₂₆), 29.5 (C₆, C₂₅), 29.3 (C₃₃), 28.7 (C₁₅), 27.2 (C₃₈, C₄₁), 25.0 (C₂₃), 22.8 (C₁₇, C₃₅), 19.4 (C₄₀), 18.7 (C₃₉), 14.3 (C₁₈, C₃₆).

(2*S*,3*S*,2'*R*,3'*E*)-2-*N*-(2'-*tert*-Butyl-diphényl-silanyloxy-3'-octadécénoyl)-1,3-O-isopropylidène-[2-amino-octadécane-1,3-diol] (344i)



Formule brute : C₅₅H₉₃NO₄Si

Masse moléculaire : 860.42 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

La réaction est réalisée comme précédemment à partir de l'amine **269d** (26 mg, 0.08 mmol, 1 équiv) et de l'acide carboxylique **342** (50 mg, 0.09 mmol, 1.2 équiv) pour obtenir **344i** (44 mg, 68%) sous la forme d'une huile incolore.

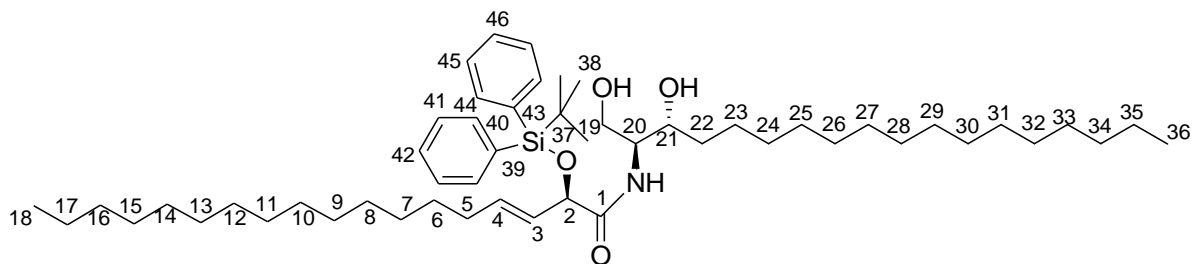
Analyses :

R_f: 0.33 (Cy/*i*Pr₂O, 6:4, KMnO₄, UV).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.66 (ddd, 4H, *J* = 7.9, 2.9, 1.5 Hz, H₄₄, H₄₈), 7.58 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz, H_{amide}), 7.46-7.31 (m, 6H, H₄₃, H₄₅, H₄₇, H₄₉), 5.60 (dtd, 1H, *J* = 15.4, 6.6, 0.8 Hz, H₄), 5.44 (dd, 1H, *J* = 15.4, 6.1 Hz, H₃), 4.58 (d, 1H, *J* = 5.7 Hz, H₂), 4.06 (dd, 1H, *J* = 11.9, 1.7 Hz, H₁₉), 3.99-3.91 (m, 1H, H₂₀), 3.79 (dd, 1H, *J* = 9.9, 1.5 Hz, H_{19'}), 3.60 (dd, 1H, *J* = 12.0, 1.5 Hz, H₂₁), 1.96-1.80 (m, 2H, H₅), 1.78-1.56 (m, 2H, H₂₂), 1.47 (s, 3H, H₃₈), 1.35 (s, 3H, H₃₉), 1.26 (s, 1, 50H, H₆₋₁₇, H₂₃₋₃₅), 1.15 (s, 9H, H₄₁), 0.88 (t, 6H, *J* = 6.7 Hz, H₁₈, H₃₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 171.9 (C₁), 136.0 (C₄₄), 135.9 (C₄₈), 134.3 (C₄), 133.0 (C₄₂), 132.7 (C₄₆), 130.2 (C₄₅), 130.0 (C₄₉), 127.9 (C₄₃), 127.7 (C₄₇), 127.7 (C₃), 99.1 (C₃₇), 75.5 (C₂), 71.3 (C₂₁), 65.0 (C₁₉), 44.9 (C₂₀), 32.2 (C₂₂), 32.1 (C₅, C₁₆), 32.0 (C₃₄), 30.0 (C₈₋₁₄, C₂₆₋₃₂), 29.6 (C₇, C₂₅), 29.5 (C₆, C₂₄), 29.4 (C₃₃), 29.0 (C₁₅), 27.2 (C₃₈, C₄₁), 24.8 (C₂₃), 22.8 (C₁₇, C₃₅), 19.4 (C₄₀), 18.8 (C₃₉), 14.3 (C₁₈, C₃₆).

(2*S*,3*R*,2'*R*,3'*E*)-2-*N*-(2'*tert*-Butyl-diphényl-silanyloxy-3'-octadécénoyl)-[2-amino-octadécan-1,3-diol]²²³ (345a)



Formule brute : C₅₂H₈₉NO₄Si

Masse moléculaire : 820.35 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

A une solution de **344a** (48 mg, 0.056 mmol, 1 équiv) dans un mélange CH₂Cl₂/MeOH (0.5 mL/0.5 mL) est additionné de l'APTS (1.7 mg, 0.008 mmol, 0.14 équiv). Le mélange est agité pendant 2 h 30 à température ambiante puis une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ est additionnée. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt, les phases organiques sont réunies et séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; cyclohexane/AcOEt : 8/2) pour obtenir **345a** (30 mg, 66 %) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :

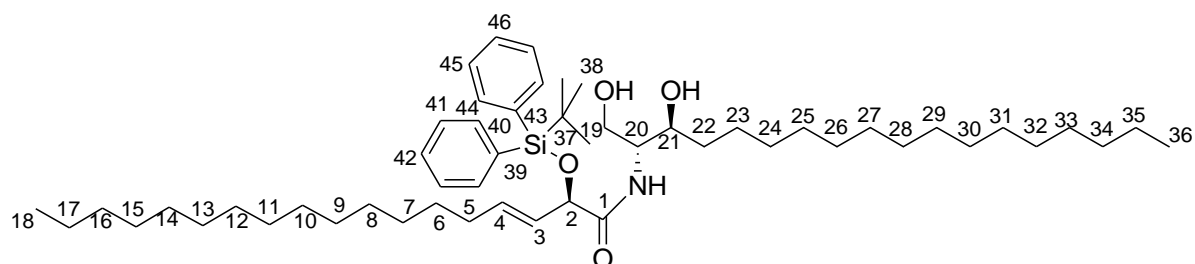
R_f : 0.26 (Cy/AcOEt, 7:3, KMnO₄, UV).

[α]²⁰_D : 0.8 (c 1.00, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.63 (ddd, 4H, *J* = 14.8, 7.9, 1.4 Hz, H₄₁, H₄₅), 7.55 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_{amide}), 7.48-7.30 (m, 6H, H₄₀, H₄₂, H₄₃, H₄₆), 5.64 (dtd, 1H, *J* = 15.3, 6.7, 0.8 Hz, H₄), 5.47 (dd, 1H, *J* = 15.4, 6.1 Hz, H₃), 4.62 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz, H₂), 3.89 (dd, 1H, *J* = 11.2, 2.1 Hz, H₁₉), 3.77-3.65 (m, 2H, H₂₀, H₂₁), 3.57 (d *app*, 1H, *J* = 11.0 Hz, H_{19'}), 2.56 (s l, 1H, H_{alcool}), 2.28 (s l, 1H, H_{alcool}), 2.01-1.87 (m, 2H, H₅), 1.79-1.58 (m, 2H, H₂₂), 1.25 (s l, 50H, H₆₋₁₇, H₂₃₋₃₅), 1.14 (s, 9H, H₃₈), 0.88 (t, 6H, *J* = 6.7 Hz, H₁₈, H₃₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 172.6 (C₁), 136.0 (C₄₁), 135.8 (C₄₅), 134.7 (C₄), 133.1 (C₃₉), 132.8 (C₄₃), 130.3 (C₄₂), 130.2 (C₄₆), 128.0 (C₄₀), 127.8 (C₄₄), 127.3 (C₃), 75.6 (C₂), 73.9 (C₂₁), 62.7 (C₁₉), 53.7 (C₂₀), 34.6 (C₂₂), 32.2 (C₅), 32.1 (C₁₆, C₃₄), 30.3 (C₂₄), 29.8 (C₇₋₁₄, C₂₆₋₃₂), 29.5 (C₆, C₂₅), 29.3 (C₃₃), 29.0 (C₁₅), 27.1 (C₃₈), 26.1 (C₂₃), 22.8 (C₁₇, C₃₅), 19.3 (C₃₇), 14.3 (C₁₈, C₃₆).

(2*R*,3*S*,2'*R*,3'*E*)-2-*N*-(2'*tert*-Butyl-diphényl-silanyloxy-3'-octadécénoyl)-[2-amino-octadécane-1,3-diol] (345e)



Formule brute : C₅₂H₈₉NO₄Si

Masse moléculaire : 820.35 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

La réaction est réalisée comme précédemment à partir du composé **344e** (58 mg, 0.067 mmol, 1 équiv) pour obtenir **345e** (36 mg, 65%) sous la forme d'un solide blanc.

Analyses :

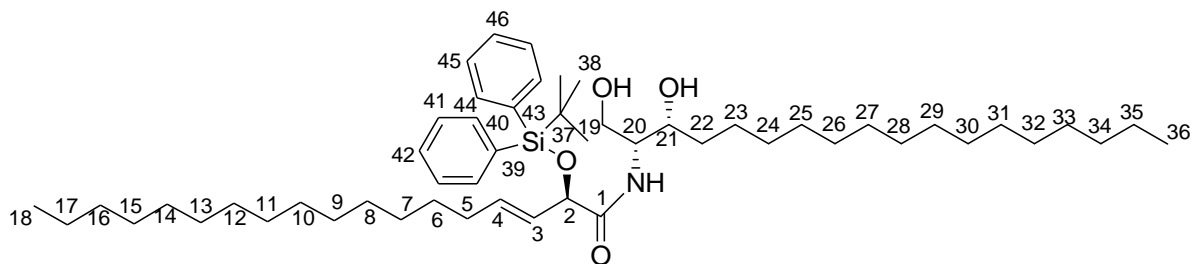
R_f : 0.40 (Cy/AcOEt, 7:3, KMnO₄, UV).

[α]_D²⁰ : -8.7 (c 1.00, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.63 (ddd, 4H, *J* = 16.1, 7.9, 1.4 Hz, H₄₁, H₄₅), 7.56 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H_{amide}), 7.48-7.31 (m, 6H, H₄₀, H₄₂, H₄₃, H₄₆), 5.63 (dtd, 1H, *J* = 15.3, 6.8, 0.8 Hz, H₄), 5.47 (dd, 1H, *J* = 15.4, 6.2 Hz, H₃), 4.63 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz, H₂), 4.04-3.91 (m, 1H, H₁₉), 3.74-3.62 (m, 2H, H₂₀, H₂₁), 3.62-3.51 (m, 1H, H_{19'}), 2.78 (s 1, 1H, H_{alcool}), 2.25 (s 1, 1H, H_{alcool}), 2.00-1.87 (m, 2H, H₅), 1.54-1.40 (m, 2H, H₂₂), 1.26 (s 1, 50H, H₆₋₁₇, H₂₃₋₃₅), 1.14 (s, 9H, H₃₈), 0.88 (t, 6H, *J* = 6.7 Hz, H₁₈, H₃₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 172.6 (C₁), 136.0 (C₄₁), 135.8 (C₄₅), 134.8 (C₄), 133.1 (C₃₉), 132.8 (C₄₃), 130.3 (C₄₂), 130.2 (C₄₆), 128.0 (C₄₀), 127.7 (C₄₄), 127.3 (C₃), 75.7 (C₂), 74.1 (C₂₁), 62.4 (C₁₉), 53.9 (C₂₀), 34.5 (C₅), 32.2 (C₂₂), 32.1 (C₁₆, C₃₄), 29.9 (C₇₋₁₄, C₂₄, C₂₆₋₃₂), 29.5 (C₆, C₂₅), 29.3 (C₃₃), 29.0 (C₁₅), 27.1 (C₃₈), 26.1 (C₂₃), 22.8 (C₁₇, C₃₅), 19.3 (C₃₇), 14.3 (C₁₈, C₃₆).

(2*R*,3*R*,2'*R*,3'*E*)-2-*N*-(2'*tert*-Butyl-diphényl-silanyloxy-3'-octadécénoyl)-[2-amino-octadécane-1,3-diol] (345g)



Formule brute : C₅₂H₈₉NO₄Si

Masse moléculaire : 820.35 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

La réaction est réalisée comme précédemment à partir du composé **344g** (67 mg, 0.078 mmol, 1 équiv) pour obtenir **345g** (40 mg, 63%) sous la forme d'un solide blanc.

Analyses :

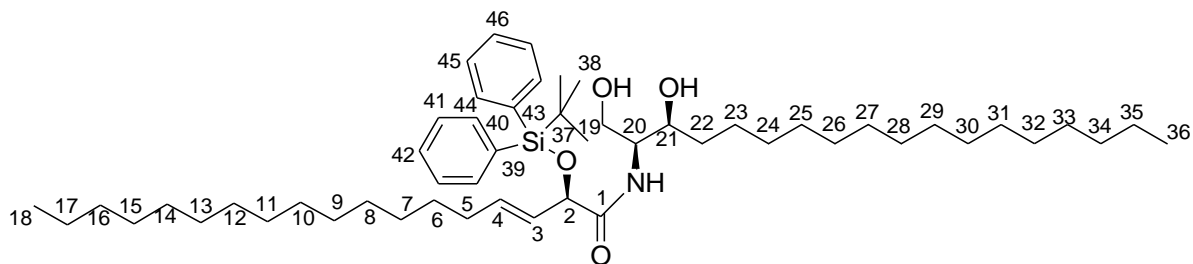
R_f : 0.53 (Cy/AcOEt, 7:3, KMnO₄, UV).

[α]_D²⁰ : -10.7 (c 1.00, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.68-7.58 (m, 4H, H₄₁, H₄₅), 7.48 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H_{amide}), 7.46-7.30 (m, 6H, H₄₀, H₄₂, H₄₃, H₄₆), 5.53 (dt, 1H, *J* = 15.3, 6.2 Hz, H₄), 5.42 (dd, 1H, *J* = 15.4, 6.3 Hz, H₃), 4.61 (d, 1H, *J* = 6.2 Hz, H₂), 3.91 (s 1, 1H, H₁₉), 3.87-3.74 (m, 3H, H_{19'}, H₂₀, H₂₁), 2.73 (s 1, 1H, H_{alcool}), 2.41 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz, H_{alcool}), 1.93-1.82 (m, 2H, H₅), 1.26 (s 1, 52H, H₆₋₁₇, H₂₂₋₃₅), 1.12 (s, 9H, H₃₈), 0.88 (t, 6H, *J* = 6.7 Hz, H₁₈, H₃₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 173.2 (C₁), 136.1 (C₄₁), 135.9 (C₄₅), 135.2 (C₄), 132.9 (C₃₉, C₄₃), 130.2 (C₄₂), 130.1 (C₄₆), 128.0 (C₄₀), 127.7 (C₄₄), 127.4 (C₃), 75.8 (C₂), 73.1 (C₂₁), 65.3 (C₁₉), 53.4 (C₂₀), 34.6 (C₅), 32.2 (C₂₂), 32.1 (C₁₆, C₃₄), 29.9 (C₇₋₁₄, C₂₄, C₂₆₋₃₂), 29.5 (C₆, C₂₅), 29.3 (C₃₃), 28.9 (C₁₅), 27.1 (C₃₈), 25.8 (C₂₃), 22.8 (C₁₇, C₃₅), 19.4 (C₃₇), 14.3 (C₁₈, C₃₆).

(2*S*,3*S*,2'*R*,3'*E*)-2-*N*-(2'*tert*-Butyl-diphényl-silanyloxy-3'-octadécénoyl)-[2-amino-octadécane-1,3-diol] (345i)



Formule brute : C₅₂H₈₉NO₄Si

Masse moléculaire : 820.35 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

La réaction est réalisée comme précédemment à partir du composé **344i** (40 mg, 0.046 mmol, 1 équiv) pour obtenir **345i** (31 mg, 82%) sous la forme d'un solide blanc.

Analyses :

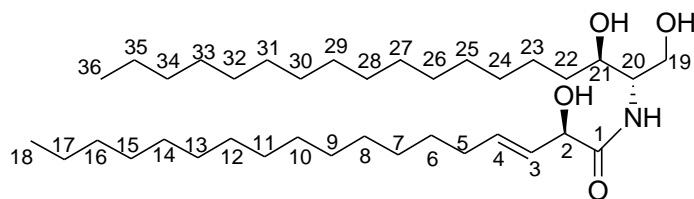
F : 49 °C.

R_f : 0.35 (Cy/AcOEt, 7:3, KMnO₄).

[α]_D²⁰ : -4.1 (*c* 1.00, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.63 (ddd, 4H, *J* = 14.6, 8.0, 1.5 Hz, H₄₁, H₄₅), 7.48-7.31 (m, 7H, H_{amide}, H₄₀, H₄₂, H₄₃, H₄₆), 5.67 (dtd, 1H, *J* = 15.3, 6.8, 1.0 Hz, H₄), 5.49 (dd, 1H, *J* = 15.4, 6.0 Hz, H₃), 4.63 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, H₂), 3.98-3.88 (m, 1H, H₁₉), 3.81-3.57 (m, 3H, H_{19'}, H₂₀, H₂₁), 2.65 (s 1, 1H, H_{alcool}), 2.17 (s 1, 1H, H_{alcool}), 2.00-1.87 (m, 2H, H₅), 1.76-1.58 (m, 2H, H₂₂), 1.25 (s 1, 50H, H₆₋₁₇, H₂₃₋₃₅), 1.13 (s, 9H, H₃₈), 0.88 (t, 6H, *J* = 6.7 Hz, H₁₈, H₃₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 172.9 (C₁), 136.0 (C₄₁), 135.8 (C₄₅), 134.4 (C₄), 133.1 (C₃₉), 132.8 (C₄₃), 130.3 (C₄₂), 130.2 (C₄₆), 128.0 (C₄₀), 127.8 (C₄₄), 127.5 (C₃), 75.6 (C₂), 73.1 (C₂₁), 65.6 (C₁₉), 52.9 (C₂₀), 34.4 (C₅), 32.3 (C₂₂), 32.1 (C₁₆, C₃₄), 30.3 (C₂₄), 29.9 (C₈₋₁₄, C₂₇₋₃₃), 29.8 (C₇, C₂₆), 29.5 (C₆, C₂₅), 29.3 (C₃₃), 29.1 (C₁₅), 27.1 (C₃₈), 25.7 (C₂₃), 22.8 (C₁₇, C₃₅), 19.3 (C₃₇), 14.3 (C₁₈, C₃₆).

(2*S*,3*R*,2'*R*,3'*E*)-2-*N*-(2'-Hydroxy-3'-octadécénoyl)-[2-amino-octadécan-1,3-diol]²²¹ (268a)Formule brute : C₃₆H₇₁NO₄Masse moléculaire : 581.95 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

A une solution de **345a** (29 mg, 0.035 mmol, 1 équiv) dans du THF (2.2 mL) est ajouté du TBAF (solution 1 M dans du THF, 51 µL, 0.051 mmol, 1.5 équiv). Le mélange est agité pendant 1 h à température ambiante puis il est versé dans de l'eau. La phase aqueuse est extraite avec CHCl₃, les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl puis séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (SiO₂; CHCl₃/MeOH : 96/4) pour obtenir **268a** (17 mg, 83 %) sous forme d'un solide blanc.

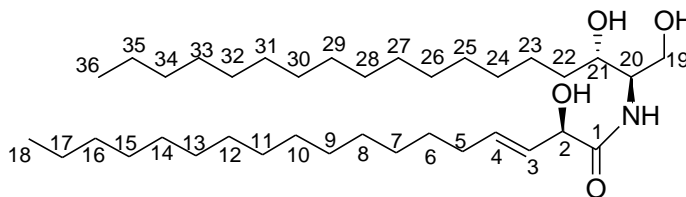
Analyses :

F : 104 °C.

R_f : 0.23 (CHCl₃/MeOH, 95:5, KMnO₄).[α]_D²⁰ : 4.7 (c 0.29, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 50 °C) : δ = 6.92 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H_{amide}), 5.90 (dtd, 1H, *J* = 15.3, 7.2, 0.6 Hz, H₄), 5.59 (ddt, 1H, *J* = 15.4, 6.9, 1.3 Hz, H₃), 4.53 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, H₂), 4.00 (dd, 1H, *J* = 11.2, 3.4 Hz, H₁₉), 3.87-3.74 (m, 3H, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 3.02 (s l, 1H, H_{alcool}), 2.51 (s l, 1H, H_{alcool}), 2.41 (s l, 1H, H_{alcool}), 2.10 (q *app*, 2H, *J* = 6.9 Hz, H₅), 1.59-1.48 (m, 2H, H₂₂), 1.47-1.37 (m, 2H, H₆), 1.29 (s l, 48H, H₇₋₁₇, H₂₃₋₃₅), 0.90 (t, 6H, *J* = 6.8 Hz, H₁₈, H₃₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, 50 °C) : δ = 173.0 (C₁), 136.3 (C₄), 128.0 (C₃), 74.1 (C₂), 73.4 (C₂₁), 62.5 (C₁₉), 54.8 (C₂₀), 34.8 (C₅), 32.4 (C₂₂), 32.1 (C₁₆, C₃₄), 29.9 (C₈₋₁₄, C₂₄, C₂₇₋₃₂), 29.8 (C₇, C₂₆), 29.5 (C₆, C₂₅), 29.4 (C₃₃), 29.2 (C₁₅), 26.1 (C₂₃), 22.8 (C₁₇, C₃₅), 14.1 (C₁₈, C₃₆).

(2R,3S,2'R,3'E)-2-N-(2'-Hydroxy-3'-octadécénoyl)-[2-amino-octadécan-1,3-diol] (268e)Formule brute : C₃₆H₇₁NO₄Masse moléculaire : 581.95 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

La réaction est réalisée comme précédemment à partir de **345e** (34 mg, 0.041 mmol, 1 équiv) pour obtenir **268e** (18 mg, 75%) sous la forme d'un solide blanc.

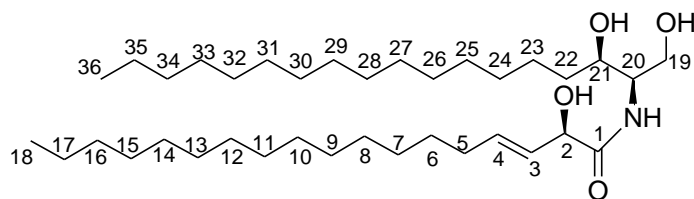
Analyses :

R_f: 0.20 (CHCl₃/MeOH, 95:5, KMnO₄).

[α]_D²⁰: 76.1 (c 0.30, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 50 °C) : δ = 6.87 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H_{amide}), 5.90 (dtd, 1H, *J* = 15.4, 6.9, 1.0 Hz, H₄), 5.58 (ddt, 1H, *J* = 15.3, 7.0, 1.4 Hz, H₃), 4.52 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H₂), 4.00 (dd, 1H, *J* = 11.3, 3.4 Hz, H₁₉), 3.87-3.71 (m, 3H, H₁₉, C₂₀, C₂₁), 2.96 (s l, 1H, H_{alcool}), 2.44 (s l, 1H, H_{alcool}), 2.38 (s l, 1H, H_{alcool}), 2.10 (q *app*, 2H, *J* = 6.9 Hz, H₅), 1.61-1.48 (m, 2H, H₂₂), 1.48-1.34 (m, 2H, H₆), 1.29 (s l, 48H, H₇₋₁₇, H₂₃₋₃₅), 0.90 (t, 6H, *J* = 6.9 Hz, H₁₈, H₃₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, 50 °C) : δ = 173.0 (C₁), 136.4 (C₄), 128.1 (C₃), 74.1 (C₂), 73.4 (C₂₁), 62.5 (C₁₉), 54.8 (C₂₀), 34.7 (C₅), 32.4 (C₂₂), 32.1 (C₁₆, C₃₄), 29.9 (C₈₋₁₄, C₂₄, C₂₇₋₃₂), 29.8 (C₇, C₂₆), 29.5 (C₆, C₂₅), 29.4 (C₃₃), 29.2 (C₁₅), 26.1 (C₂₃), 22.8 (C₁₇, C₃₅), 14.1 (C₁₈, C₃₆).

(2*R*,3*R*,2'*R*,3'*E*)-2-*N*-(2'-Hydroxy-3'-octadécénoyl)-[2-amino-octadécan-1,3-diol] (268g)Formule brute : C₃₆H₇₁NO₄Masse moléculaire : 581.95 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

La réaction est réalisée comme précédemment à partir de **345g** (38 mg, 0.046 mmol, 1 équiv) pour obtenir **268g** (19 mg, 70%) sous la forme d'un solide blanc.

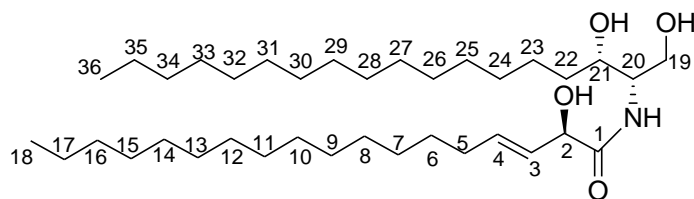
Analyses :

R_f: 0.24 (Cy/AcOEt, 1:1, KMnO₄).

[α]_D²⁰: -22.0 (c 0.25, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 50 °C) : δ = 6.71 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{amide}), 5.91 (dtd, 1H, *J* = 15.4, 6.9, 0.8 Hz, H₄), 5.58 (ddt, 1H, *J* = 15.5, 7.1, 1.4 Hz, H₃), 4.52 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz, H₂), 3.95 (td, 1H, *J* = 6.4, 2.0 Hz, H₁₉), 3.93-3.86 (m, 1H, H₂₀), 3.83 (d *app*, 2H, *J* = 4.3 Hz, H₁₉, H₂₁), 3.06 (s l, 1H, H_{alcool}), 2.41 (s l, 1H, H_{alcool}), 2.36 (s l, 1H, H_{alcool}), 2.10 (q *app*, 2H, *J* = 6.8 Hz, H₅), 1.54-1.37 (m, 6H, H₆, H₂₂, H₂₃), 1.29 (s l, 46H, H₇₋₁₇, H₂₄₋₃₅), 0.90 (t, 6H, *J* = 7.0 Hz, H₁₈, H₃₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, 50 °C) : δ = 173.4 (C₁), 136.4 (C₄), 128.2 (C₃), 73.3 (C₂), 73.0 (C₂₁), 65.2 (C₁₉), 54.2 (C₂₀), 34.8 (C₅), 32.4 (C₂₂), 32.1 (C₁₆, C₃₄), 29.9 (C₈₋₁₄, C₂₄, C₂₆₋₃₂), 29.5 (C₆, C₂₅), 29.4 (C₃₃), 29.2 (C₁₅), 25.7 (C₂₃), 22.8 (C₁₇, C₃₅), 14.1 (C₁₈, C₃₆).

(2*S*,3*S*,2'*R*,3'*E*)-2-*N*-(2'-Hydroxy-3'-octadécénoyl)-[2-amino-octadécan-1,3-diol] (268i)Formule brute : C₃₆H₇₁NO₄Masse moléculaire : 581.95 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

La réaction est réalisée comme précédemment à partir de **345i** (26 mg, 0.032 mmol, 1 équiv) pour obtenir **268i** (10 mg, 56%) sous la forme d'un solide blanc.

Analyses :

R_f: 0.22 (Cy/AcOEt, 3:7, KMnO₄).

[α]_D²⁰: -3.7 (c 0.30, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 50 °C) : δ = 6.76 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, H_{amide}), 5.91 (dtd, 1H, *J* = 15.5, 6.9, 1.0 Hz, H₄), 5.59 (ddt, 1H, *J* = 15.3, 7.0, 1.4 Hz, H₃), 4.54 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz, H₂), 3.99-3.93 (m, 1H, H₁₉), 3.93-3.87 (m, 1H, H₂₀), 3.84 (d *app*, 2H, *J* = 4.2 Hz, H_{19'}, H₂₁), 2.94 (s 1, 1H, H_{alcohol}), 2.35 (s 1, 1H, H_{alcohol}), 2.28 (s 1, 1H, H_{alcohol}), 2.10 (q *app*, 2H, *J* = 6.9 Hz, H₅), 1.53-1.37 (m, 6H, H₆, H₂₂, H₂₃), 1.29 (s 1, 46H, H₇₋₁₇, H₂₄₋₃₅), 0.90 (t, 6H, *J* = 6.9 Hz, H₁₈, H₃₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, 50 °C) : δ = 173.4 (C₁), 136.3 (C₄), 128.1 (C₃), 73.4 (C₂), 73.1 (C₂₁), 65.3 (C₁₉), 54.2 (C₂₀), 34.8 (C₅), 32.4 (C₂₂), 32.1 (C₁₆, C₃₄), 29.9 (C₈₋₁₄, C₂₄, C₂₆₋₃₂), 29.5 (C₆, C₂₅), 29.4 (C₃₃), 29.2 (C₁₅), 25.8 (C₂₃), 22.8 (C₁₇, C₃₅), 14.1 (C₁₈, C₃₆).

Publications

- Total Synthesis of Symbioramide: a Flexible Approach for the Efficient Preparation of Structural Isomers,
Prévost, S.; Ayad, T.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, sous presse.
- Dynamic kinetic resolution of α -chloro β -keto esters and phosphonates: hemisynthesis of Taxotere[®] through Ru-DIFLUORPHOS asymmetric hydrogenation,
Prévost, S.; Gauthier, S.; Cano de Andrade, M. C.; Mordant, C.; Touati, A. R.; Lesot, P.; Savignac, P.; Ayad, T.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1436-1446.
- A stereoselective synthesis of (+)-L-733,060 from ethyl (*R*)-(+)-2,3-epoxypropanoate,
Prévost, S.; Phansavath, P.; Haddad, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 16-20.

Total Synthesis of Symbioramide: a Flexible Approach for the Efficient Preparation of Structural Isomers

Sébastien Prévost,^{a,b} Tahar Ayad,^{a,b} Phannarath Phansavath^{a,b*} and Virginie Ratovelomanana-Vidal^{a,b*}

^a ENSCP Chimie ParisTech, Laboratoire Charles Friedel (LCF), 75005 PARIS, France

^b CNRS, UMR 7223, 75005 PARIS, France

Fax: 33 1 44 07 10 62; email: phannarath-phansavath@chimie-paristech.fr, virginie-vidal@chimie-paristech.fr

Received: ((will be filled in by the editorial staff))



Abstract. A concise, enantioselective total synthesis of symbioramide, starting from simple achiral compounds and racemic α -amino β -ketoester derivatives is reported. This highly flexible strategy allowed the efficient preparation of seven structural isomers of the natural product as well. The synthesis relies on a convergent route that involves the efficient stereoselective reduction of a α -keto β -yne ester,

and the dynamic kinetic resolution of an α -amino β -ketoester through ruthenium-mediated asymmetric hydrogenation.

Keywords: asymmetric catalysis; hydrogenation; ruthenium; total synthesis; dynamic kinetic resolution

Introduction

Symbioramide (**1**) is a naturally occurring bioactive ceramide which has been isolated by Kobayashi et al.^[1] from the laboratory-cultured dinoflagellate *Symbiodinium* sp., obtained from the inside of gill cells of the Okinawan bivalve *Fragum* sp. This sphingosine derivative was the first example of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase activator of marine source. In addition, symbioramide has been found to exhibit antileukemic activity against L1210 murine leukemia cells *in vitro* with an IC_{50} value of 9.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$. The structure of symbioramide was initially proposed as (2*S*,3*R*,3'*E*)-*N*-(2'-hydroxy-3'-octadecenoyl)dihydrosphingosine, composed of *D*-erythro-dihydrosphingosine as the amino part and (2*R*,3*E*)-2-hydroxy-3-octadecenoic acid as the acid part, with unknown absolute configuration at C-2'.

Due to its significant biological properties as well as its interesting structural features, several syntheses of symbioramide have been reported. The first total synthesis of **1**, reported by Nakagawa, Hino et al.^[2] relied on the use of L-ascorbic acid and L-serine as chiral synthons for the preparation of respectively the unusual fatty acid subunit and the *D*-erythro-dihydrosphingosine part. Moreover, the synthesis of both enantiomers of methyl (*E*)-2-hydroxy-3-octadecenoate allowed the authors to unambiguously establish the absolute stereochemistry at the C-2' position to be *R*. A synthesis of symbioramide based on Sharpless asymmetric epoxidation for the preparation of the (2*R*,3*E*)-2-hydroxy-3-octadecenoic acid fragment was later reported by Mori et al.,^[3] who

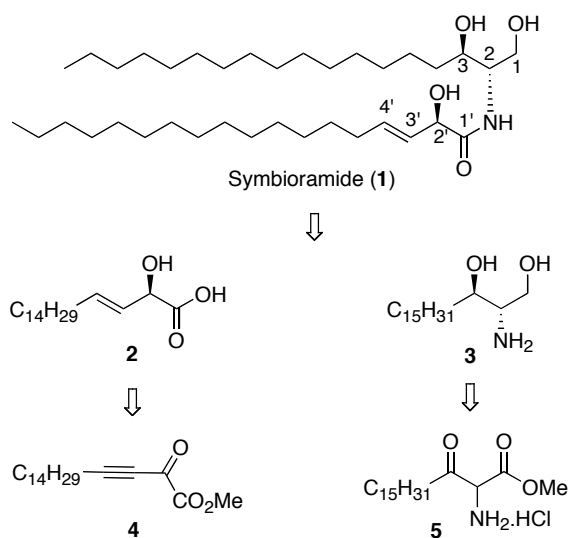
also relied on L-serine to attain the *D*-erythro-dihydrosphingosine part by using a known route. Azuma, Ogino et al.^[4] described the total syntheses of symbioramide and derivatives starting from L-serine for the preparation of both the fatty acid fragment and the dihydrosphingosine subunit. However, a major drawback of this approach lies in the construction of the (*E*)-olefin of the acid part, which was obtained through photoisomerization of the (*Z*)-isomer using diphenyl disulfide, as a 76:24 mixture of *E*:*Z* olefins which had to be separated by column chromatography followed by recrystallization. A chemo-enzymatic total synthesis of symbioramide was later reported by the group of Sugai in 2005.^[5] This approach relied on a lipase-catalyzed coupling between (\pm)-dihydrosphingosine and an (*R*)- β,γ -unsaturated α -hydroxyester, both of which were derived from a common intermediate, methyl (\pm)-*trans*-2,3-epoxyoctadecanoate. Although concise, this route suffers from the inherent drawback associated to enzymatic methods, which give at the most 50% yield of the desired enantiomerically enriched compound. Moreover, the direct enzyme-mediated coupling reaction proceeded in a non-enantioselective manner, delivering both symbioramide and the unnatural diastereomer, which were separated on column chromatography. More recently, Posner et al. achieved a formal synthesis of symbioramide by using an elegant asymmetric organocatalytic approach to α -hydroxy (*E*)- β,γ -unsaturated esters.^[6]

In order to complement the reported total syntheses of **1** which generally involved enzymatic routes or chiral pool-based approaches, we were interested in

designing an efficient catalytic approach to the natural product.

Thus, as an extension of our work on dynamic kinetic resolution (DKR) of α -amino β -keto-ester hydrochlorides through ruthenium-catalyzed asymmetric hydrogenation,^[7] and in connection with our ongoing projects involving the synthesis of biologically relevant natural products *via* transition metal-promoted reactions,^[8] we report herein an application of this methodology to the total synthesis of symbioramide.

From a retrosynthetic point of view, symbioramide can be disconnected at the amide bond into (2*R*,3*E*)-2-hydroxy-3-octadecenoic acid **2** and *D*-erythro-dihydrosphingosine **3** (Scheme 1).



Scheme 1. Retrosynthetic analysis of symbioramide **1**.

Subunit **2** would result from stereoselective reduction of the ketone function of a α -keto β,γ -unsaturated ester **4** through asymmetric transfer hydrogenation, followed by stereoselective reduction of the alkyne into the corresponding (*E*)-alkene. On the other hand, *D*-erythro-dihydrosphingosine **3** would be obtained *via* ruthenium-catalyzed asymmetric hydrogenation^[9] of the racemic α -amino β -keto ester hydrochloride **5** through DKR.^[10]

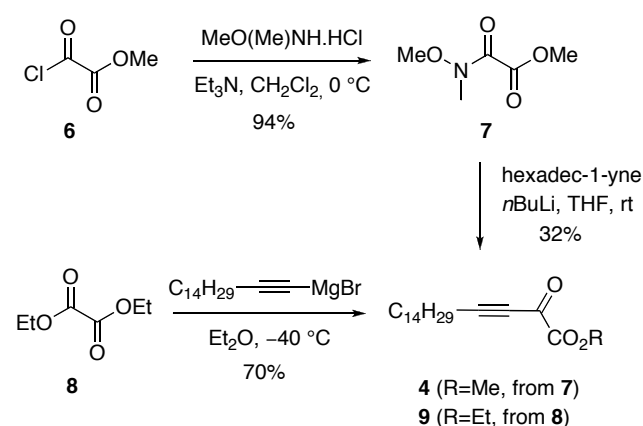
Interestingly, this approach opens an easy access to all sixteen diastereomers of symbioramide. Indeed, on one hand, enantioselective reduction of ketone **4** would deliver both enantiomers of the corresponding alcohol, whereas stereoselective reduction of the alkyne function would furnish both the corresponding (*Z*) and (*E*)-alkenes **2**. On the other hand, ruthenium-mediated asymmetric hydrogenation of **5** or of the parent compound α -amido β -keto ester, would readily afford respectively the *anti*^[7,11] or *syn*^[12] isomers of **3**. Coupling of these various isomers of subunits **2** and **3** would then produce all sixteen stereoisomers of symbioramide.

Following this strategy, we report herein the concise stereodivergent synthesis of eight

stereoisomers of symbioramide, including the natural compound, starting from prochiral **4** and racemic **5**.

Results and Discussion

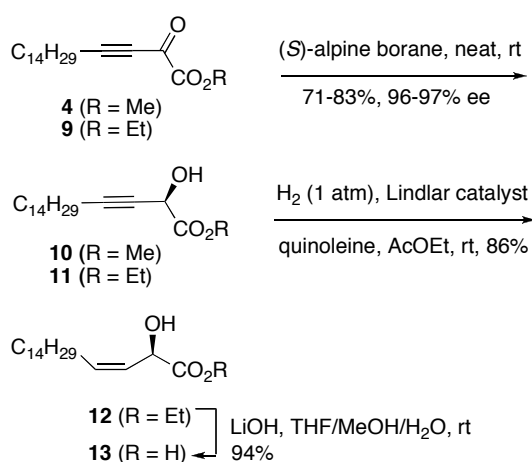
The synthesis of methyl oxooctadecanoate **4** relied initially on conversion of monomethyl oxalylchloride **6** into Weinreb amide **7**,^[13] followed by addition of hexadec-1-yne which delivered the target compound^[14] in 30% overall yield (Scheme 2). However, the parent compound ethyl oxooctadecanoate **9** was more efficiently prepared in 70% yield by reaction of *n*-hexadecylmagnesium bromide with diethyl oxalate **8**.^[15]



Scheme 2. Preparation of α -keto β,γ -acetylenic esters **4** and **9**.

To our knowledge, the stereoselective reduction of α -keto β,γ -acetylenic esters has never been reported so far. However, since transition metal-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation (ATH)^[16] of either α,β -acetylenic ketones or α -keto esters is an efficient method for the preparation of respectively enantiomerically enriched propargylic alcohols or α -hydroxyesters, we logically decided to investigate the ATH of α -keto β,γ -acetylenic esters **4** and **9** in order to synthesize the corresponding α -hydroxy β,γ -acetylenic esters. Nevertheless, since our preliminary efforts to optimize this reaction with either the Noyori catalyst [(*S,S*)-RuCl(*p*-cymene)(Ts-DPEN)]^[17] or other ruthenium, iridium and rhodium complexes were unsuccessful,^[18] we chose to use stoichiometric methods for the preparation of the desired enantiomerically enriched alcohols. Thus, methyl oxooctadecanoate **4** was treated with the Corey-Bakshi-Shibata oxazaborolidine^[19] in the presence of $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$. The reaction afforded **10** in a good 76% yield but with a moderate 34% *ee*. The stereoselective reduction of **4** and of the parent compound, ethyl oxooctadecanoate **9**, was nevertheless successfully accomplished by using (*S*)-alpine borane^[20] which furnished respectively enantiomerically enriched alcohols **10** and **11** in good yields (71-83%) and excellent enantioselectivities

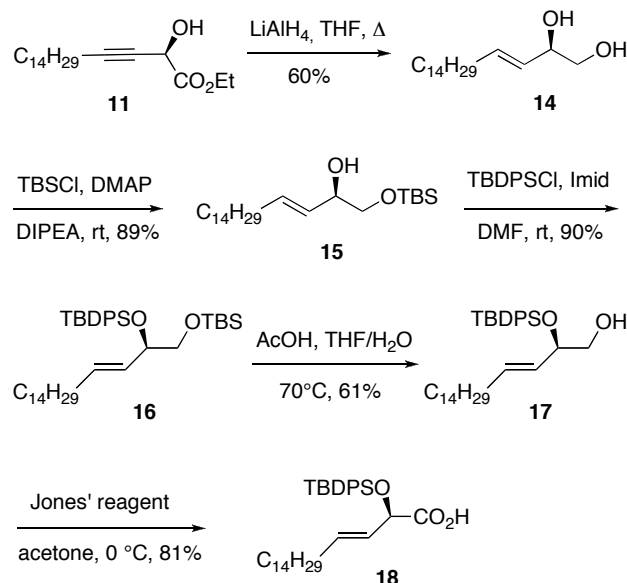
(96-97% *ee*)^[21] after careful optimization of the reaction conditions (Scheme 3).



Scheme 3. Preparation of the (*Z*)-fatty acid subunit **13**.

Subsequent hydrogenation of **11** using Lindlar catalyst, followed by hydrolysis of the ester function then delivered the expected (*Z*)-allylic alcohol **13** in 81% yield.

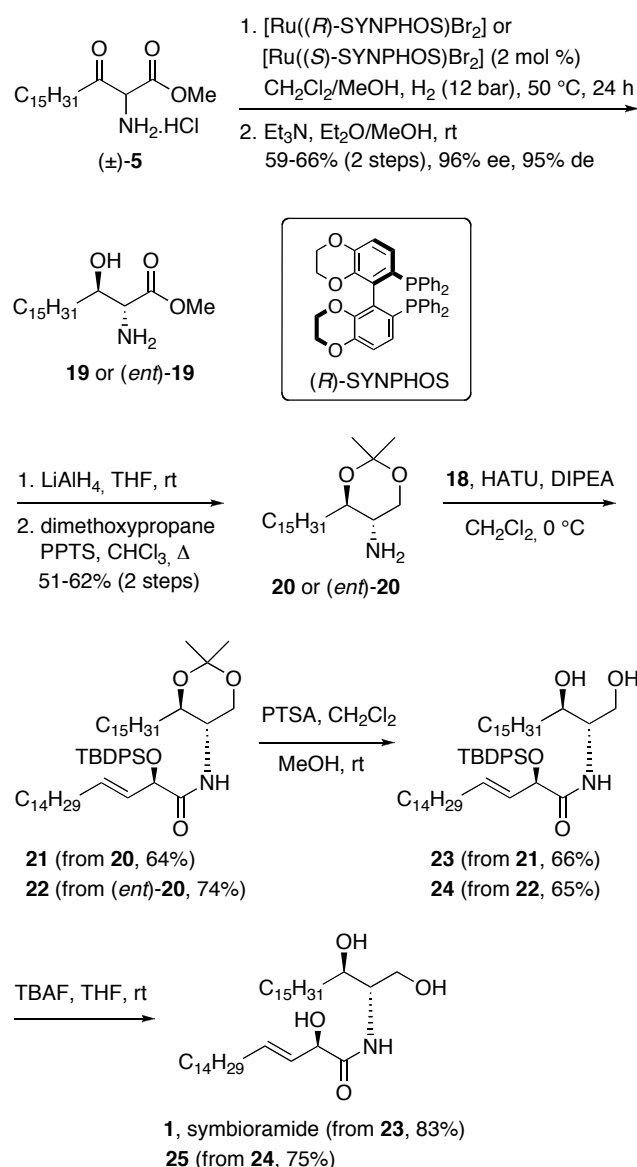
For the synthesis of the related (*E*)-isomer **18** (Scheme 4), conversion of propargylic alcohol **11** into the corresponding (*E*)-allylic alcohol was first attempted using Red-Al. With this reagent however, only reduction of the ester function occurred, and no trace of alkene was observed. A hydrosilylation/protodesilylation sequence using $(EtO)_3SiH$ and the $[Ru(NCMe)_3Cp^*]PF_6$ complex^[22] was next applied. Unfortunately, despite considerable experimentation, the desired (*E*)-allylic alcohol could not be obtained in acceptable yields by using this approach. On the other hand, the required (*E*)-alkene **18** was synthesized from **11** using a five-step sequence as depicted below (Scheme 4).



Scheme 4. Preparation of the (*E*)-fatty acid subunit **18**.

Treatment of **11** with $LiAlH_4$ in refluxing THF allowed the formation of diol **14** in 60% yield. After a protection/deprotection sequence of the diol moiety, the primary alcohol of **17** was finally oxidized with Jones' reagent to the corresponding carboxylic acid **18**, ready for the peptide coupling reaction with the *D-erythro*-dihydrosphingosine part.

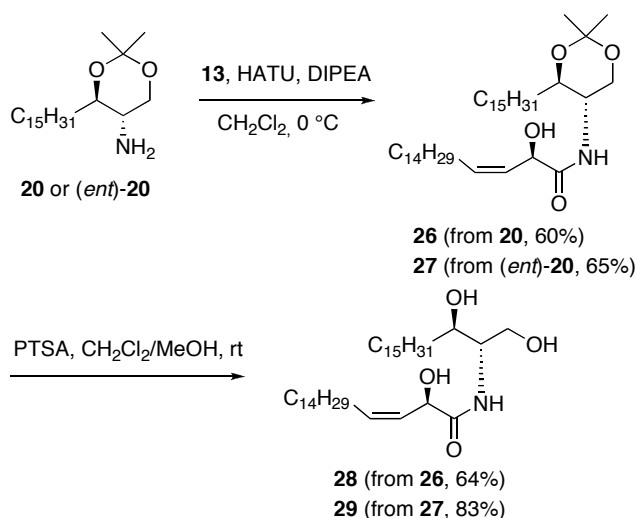
Having secured the preparation of the hydroxy octadecanoic fragments, we then turned to the synthesis of the dihydrosphingosine counterparts starting from racemic α -amino β -keto esters derivatives. The hydrogenation reaction of compound **5**^[10c] was first attempted using an iridium complex bearing as a ligand the atropisomeric diphosphine SYNPHOS^[23] developed in our group (Scheme 5).



Scheme 5. Total synthesis of symbioramide (**1**) and of its structural isomer **25**.

Thus the reaction was carried out with 1 mol% of the $[Ir((S)\text{-SYNPHOS})H_2(\mu\text{-Cl})_3]Cl$ complex,^[24] under 75 bar of hydrogen in a $CH_2Cl_2/MeOH$ mixture at $50^\circ C$ for 48 h. Under these conditions however, a

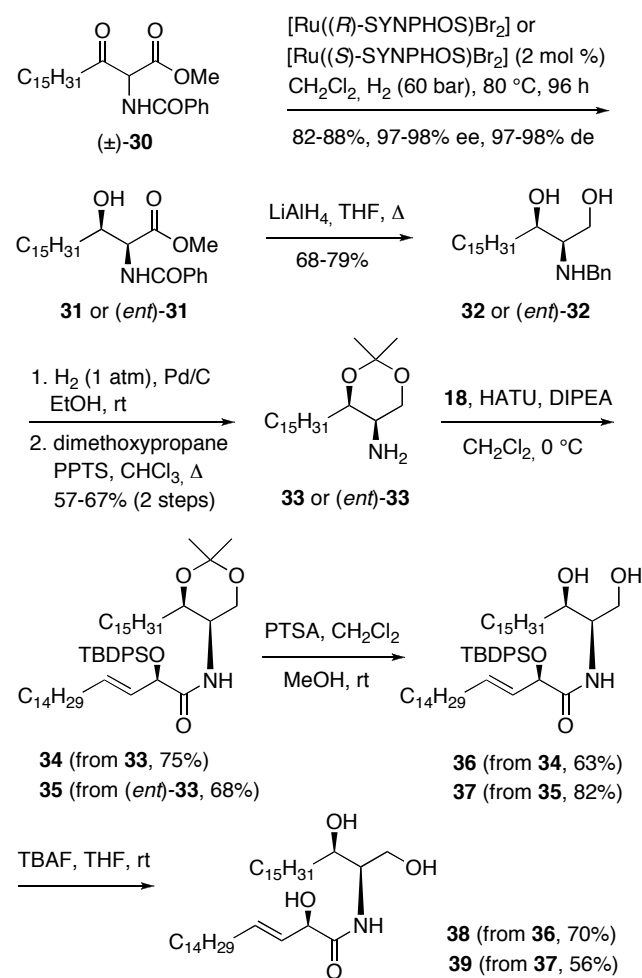
low conversion of 20% was observed. Ruthenium-mediated asymmetric hydrogenation of **5** was then attempted using 2 mol% of $[\text{RuCl}((S)\text{-SYNPHOS})(p\text{-cymene})]\text{Cl}^{[25]}$ complex in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ at 50°C under 12 bar of hydrogen. Nevertheless, after 24 h of reaction, no trace of the expected alcohol was observed. The reduction was also carried out using the convenient procedure developed in our laboratories for the *in situ* preparation of chiral ruthenium-diphosphine complexes starting directly from RuCl_3 .^[26] However, hydrogenation of **5** using 2 mol% of RuCl_3 associated to (*R*)-SYNPHOS as a ligand showed no conversion at all. Finally, the asymmetric hydrogenation of α -amino β -keto ester hydrochloride **5** was performed using ruthenium(II) complexes prepared *in situ* from $[\text{Ru}(1,5\text{-cyclooctadiene})(2\text{-methylallyl})_2]$.^[27] The reaction was conducted in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ at 50°C under 12 bar of hydrogen in the presence of 2 mol% of either $[\text{Ru}((R)\text{-SYNPHOS})\text{Br}_2]$ or $[\text{Ru}((S)\text{-SYNPHOS})\text{Br}_2]$ complex,^[7a,7b] and afforded respectively the *anti* aminoalcohols **19** and (*ent*)-**19** in high enantio- and diastereoselectivities after treatment of the hydrogenated products with triethylamine in $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$. These compounds were reduced to the corresponding diols using LiAlH_4 and protected as their acetonides **20** and (*ent*)-**20** by treatment with dimethoxypropane/PPTS in refluxing chloroform. Coupling of these compounds with (*E*)-carboxylic acid **18** was first carried out using DCC/HOBt and furnished the corresponding peptides in 26% yield. In contrast, the peptide coupling proceeded cleanly using HATU/DIPEA in dichloromethane and the expected peptides **21** and **22** were obtained in higher 64-74% yields. Subsequent global deprotection of the hydroxyl functions with successively PTSA and TBAF then delivered symbioramide **1** and its structural isomer **25** respectively. Spectral data of synthetic symbioramide were found to be in agreement with those reported for the natural product $\{[\alpha]_D^{20} +4.7$ (*c* 0.29, CHCl_3), lit.:^[1a] $[\alpha]_D^{22} +5.8$ (*c* 1, CHCl_3)}.



Scheme 6. Synthesis of symbioramide structural isomers **28** and **29**.

In order to synthesize the related (*Z*)-isomers **28** and **29** of symbioramide, compounds **20** and (*ent*)-**20** were subjected to peptide coupling reaction with (*2R,3Z*)-2-hydroxy-3-octadecenoic acid **13** under the conditions mentioned above (Scheme 6). Peptides **26** and **27** were thus obtained in 60-65% yield, allowing after acetonide removal, the enantioselective synthesis of two other symbioramide isomers **28** and **29**.

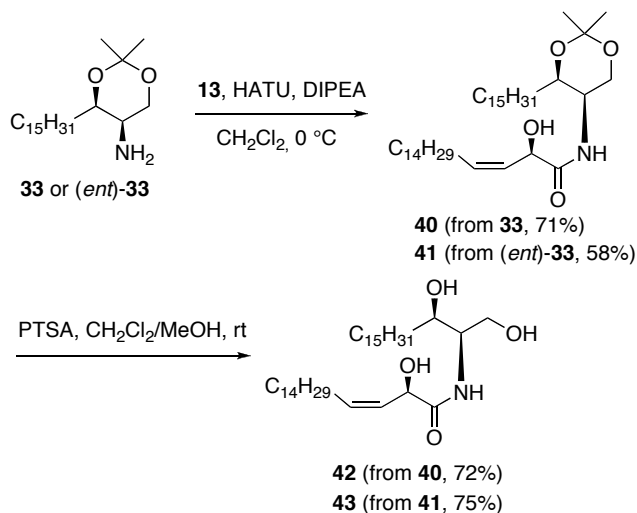
Preparation of the *syn* 1,2-aminoalcohols isomers of symbioramide relied on the ruthenium-catalyzed asymmetric hydrogenation of α -amido β -keto ester **30**.^[7a,7b] The reaction was conducted in CH_2Cl_2 at 80°C under 60 bar of hydrogen in the presence of 2 mol% of either $[\text{Ru}((R)\text{-SYNPHOS})\text{Br}_2]$ or $[\text{Ru}((S)\text{-SYNPHOS})\text{Br}_2]$ complexes, and afforded respectively the *syn* aminoalcohols **31** and (*ent*)-**31** in high enantio- and diastereoselectivities up to 98% *ee* and 98% *de* (Scheme 7). Treatment of these compounds with excess LiAlH_4 in refluxing THF provided the corresponding benzylaminodiols and subsequent debenzylation (H_2 , Pd/C) followed by protection of the 1,3-diol moiety delivered acetonides **33** and (*ent*)-**33** in good 57-67% overall yields. Coupling of these compounds with (*E*)-carboxylic acid **18** and subsequent acetonide removal then yielded **36** and **37**.



Scheme 7. Synthesis of symbioramide structural isomers **38** and **39**.

Finally, deprotection of the remaining hydroxyl function with TBAF delivered two novel structural isomers **38** and **39** of symbioramide.

The related (*Z*)-isomers **42** and **43** were prepared as well from compounds **33** and (*ent*)-**33** according to the two-step sequence employed for the synthesis of **28** and **29** (Scheme 8).



Scheme 8. Synthesis of symbioramide structural isomers **42** and **43**.

Thus, coupling of **33** and (*ent*)-**33** with the fatty acid subunit **13** in the presence of HATU/DIPEA provided **40** and **41**, which were subsequently subjected to PTSA in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ to afford structural isomers **42** and **43** of symbioramide in good overall yields.

Conclusion

In summary, a short and efficient synthesis of symbioramide **1** was achieved starting from readily accessible racemic α -amino β -keto-ester **5** and α -keto- β,γ -unsaturated ester **4**. Application of the ruthenium-catalyzed asymmetric hydrogenation reaction to racemic α -amino β -keto ester derivatives **5** and **30** allowed the preparation of the corresponding *anti* and *syn* aminoalcohols in high enantio- and diastereoselectivities through a dynamic kinetic resolution process. Furthermore, an efficient preparation of both (*E*) and (*Z*)-isomers of the α -hydroxy β,γ -unsaturated fatty acid part has been achieved by stereoselective reduction of the ketone and alkyne functions of α -keto- β,γ -unsaturated ester **9**. This flexible strategy allowed the short synthesis of seven structural isomers of symbioramide, namely compounds **25**, **28-29**, **38-39**, and **42-43** which were efficiently obtained in high enantio- and diastereoselectivities.

Experimental Section

General Remarks

All air and/or water sensitive reactions were carried out under an argon atmosphere. Tetrahydrofuran and diethyl ether were distilled from sodium-benzophenone. Dichloromethane was distilled from calcium hydride. Reactions were monitored by thin layer chromatography carried out on pre-coated silica gel plates (E. Merck ref. 5554 60 F254) and revealed with either a ultra-violet lamp ($\lambda = 254\text{ nm}$) or a potassium permanganate solution. The nuclear magnetic resonance spectra were recorded on a Bruker AC 300 or Avance 400 instrument at 300 or 400 MHz respectively for ^1H and 75 or 100 MHz respectively for ^{13}C . The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm) referenced to residual chloroform (7.26 ppm for ^1H and 77.1 ppm for ^{13}C). Data are reported as follows: chemical shifts (δ), multiplicity (recorded as s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; sept, septuplet; m, multiplet; and br, broad), integration and coupling constants. Melting points (mp) were determined on a Büchi apparatus and are uncorrected. Optical rotations were measured on a Perkin-Elmer 241 polarimeter. High resolution mass spectrometric (HRMS) analyses were measured on LTQ-Orbitrap (Thermo Fisher Scientific) at Pierre et Marie Curie University.

General procedure for the dynamic kinetic resolution of α -amino β -keto ester derivatives through asymmetric hydrogenation.

(*R*)- or (*S*)-SYNPHOS (28.1 mg, 0.044 mmol) and $[\text{Ru}(1,5\text{-cyclooctadiene})(\eta^3\text{-(CH}_2)_2\text{CHCH}_3)_2]$ (12.8 mg, 0.04 mmol) were placed in a round bottom tube, degassed by three vacuum/argon cycles at room temperature, and dissolved in degassed acetone (1 mL). To this suspension was added dropwise at room temperature, methanolic hydrobromic acid (0.088 mmol, 564 μL of a 0.156N solution) and the mixture was stirred at rt for 30 min. The suspension immediately turned yellow, and then an orange precipitate appeared. The solvent was thoroughly evaporated under vacuum to afford the ruthenium complex as an orange-brown solid. A solution of α -amino β -keto ester (2 mmol) in either $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (4 mL) or CH_2Cl_2 (4 mL) was added to the ruthenium complex and the resulting mixture was placed under the desired hydrogen pressure and temperature for either 24 h or 96 h. After removal of the solvent, the crude product was either directly used for the next step used or purified by flash chromatography on silica gel.

Monomethyloxalic acid *N*-methoxy-*N*-methanamide (**7**)^[13]

To a solution of *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (5.29 g, 54.2 mmol) and monomethyl oxalyl chloride (5.0 mL, 54.2 mmol) in CH_2Cl_2 (350 mL) was added triethylamine (15.2 mL, 108.5 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was stirred for 2 h at $0\text{ }^\circ\text{C}$, and concentrated after addition of MeOH (7 mL). THF (150 mL) was then added, the mixture was filtered, washed with THF and concentrated in vacuo. Purification of the residue by distillation (Kugelrohr, bp 114-120 $^\circ\text{C}/2\text{-}3\text{ torr}$), afforded **7** (7.50 g, 94%) as a colorless oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 300

MHz): δ = 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.19 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 162.8, 161.8, 62.3, 52.6, 31.4.

Methyl-2-oxo-octadec-3-ynoate (4)

To a solution of 1-hexadecyne (2.37 mL, 8.5 mmol) in THF (15 mL) was added *n*BuLi (2.1 M in hexane, 3.95 mL, 8.3 mmol) at $-30\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was stirred for 2 h at room temperature and was added dropwise to a solution of **7** (1.0 g, 6.80 mmol) in THF (10 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The temperature was slowly raised to room temperature and the mixture was stirred for 15 h. The solution was filtered on a silica pad and the solvent was removed in vacuo. Purification of the residue by flash chromatography (pentane/diisopropylether: 96/4 to 9/1) afforded **4** (662 mg, 32%) as a pale yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 3.91 (s, 3H), 2.47 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.48-1.36 (m, 2H), 1.24 (br s, 20H), 0.88 (t, 3H, J = 6.7 Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 169.3, 159.8, 103.0, 79.8, 53.6, 32.0, 29.8, 29.7, 29.5, 29.1, 29.0, 27.5, 22.8, 19.6, 14.2.

Ethyl-2-oxo-octadec-3-ynoate (9)

To a solution of 1-hexadecyne (4.6 mL, 16.5 mmol) in Et_2O (50 mL) was added ethyl magnesium bromide (0.78 M in Et_2O , 23.2 mL, 18.1 mmol). The mixture was stirred for 6 h under reflux, then added dropwise to a solution of diethyl oxalate (2.5 mL, 18.1 mmol) in Et_2O (20 mL) at $-30\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was stirred for 1.5 h at this temperature and saturated NH_4Cl was added. The aqueous layer was extracted with *i*Pr $_2\text{O}$, the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated in vacuo. Purification of the residue by flash chromatography (cyclohexane/diisopropylether: 95/5) afforded **9** (3.72 g, 70%) as a pale yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 4.35 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 2.47 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.49-1.34 (m, 2H), 1.38 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.25 (br s, 20H), 0.87 (t, 3H, J = 6.7 Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 169.9, 159.5, 102.8, 79.9, 63.3, 32.1, 29.8, 29.7, 29.5, 29.1, 29.0, 27.5, 22.8, 19.6, 14.2, 14.1. HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 345.2400, found: 345.2401.

(2R)-Methyl-2-hydroxy-octadec-3-ynoate [(R)-10] and (2S) Methyl-2-hydroxy-octadec-3-ynoate [(S)-10]

A solution of (*S*)-alpine borane (0.5 M in THF, 1.0 mL, 0.51 mmol) was introduced in a round bottom flask and the solvent was removed in vacuo. A solution of **4** (75 mg, 0.24 mmol) in CH_2Cl_2 (0.4 mL) was then added dropwise at $0\text{ }^\circ\text{C}$, the solvent was removed in vacuo and the reaction mixture was stirred for 16 h at $20\text{ }^\circ\text{C}$. Et_2O (0.5 mL) and silica (100 mg) were added, the mixture was stirred for 1 h at room temperature and filtered. The solvent was removed in vacuo and the residue was purified by two successive flash chromatographies (cyclohexane/ CH_2Cl_2 /AcOEt: 75/20/5) then (cyclohexane/AcOEt: 95/5) to afford **(R)-10** (53 mg, 71%) as a white solid. mp $37\text{ }^\circ\text{C}$. [α] $^{20}_\text{D}$: -42.6 (*c* 1.02, CHCl_3).

Compound **(S)-10**: obtained from **4** (100 mg, 0.32 mmol) and (*R*)-alpine borane (1.36 mL, 0.68 mmol) following the procedure described for **(R)-10**. Purification of the residue by flash chromatography (cyclohexane/ CH_2Cl_2 /AcOEt: 75/20/5) then (cyclohexane/AcOEt: 95/5) afforded **(S)-10** (77 mg, 77%) as a white solid. [α] $^{20}_\text{D}$: $+40.5$ (*c* 1.00, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 4.84 (dt, 1H, J = 7.4 and 2.2 Hz), 3.86 (s, 3H), 2.93 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 2.21 (td, 2H, J = 7.1 and 2.2 Hz), 1.56-1.44 (m, 2H), 1.25 (br s, 22H), 0.88 (t, 3H, J = 7.2 Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 171.4, 87.2, 75.4, 61.7, 53.5, 32.1, 29.8, 29.6, 29.5, 29.2, 29.0, 28.4, 27.0, 22.8, 18.8, 14.3. CSP-SFC: Chiralpak AD-H, 94:6 CO_2 :methanol, 100 bar, 5.0 mL/min, λ = 215 nm, t_{R} 2.00 min, **(R)-10**, t_{R} 2.12 min, **(S)-10**.

(2R)-Ethyl-2-hydroxy-octadec-3-ynoate [(R)-11] and (2S)-Ethyl-2-hydroxy-octadec-3-ynoate [(S)-11]

A solution of (*S*)-alpine borane (0.5 M in THF, 6.51 mL, 3.25 mmol) was introduced in a round bottom flask and the solvent was removed in vacuo. A solution of **5** (500 mg, 1.55 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was then added dropwise at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The solvent was removed in vacuo and the reaction mixture was stirred for 16 h at $20\text{ }^\circ\text{C}$. Et_2O (3.5 mL) and silica (650 mg) were added, the mixture was stirred for 1 h at room temperature and filtered. The solvent was removed in vacuo and the residue was purified by two successive flash chromatographies (cyclohexane/ CH_2Cl_2 /AcOEt: 70/24/6) and (cyclohexane/AcOEt: 95/5) to afford **(R)-11** (420 mg, 83%) as a white solid. mp $40\text{ }^\circ\text{C}$. [α] $^{20}_\text{D}$: -27.3 (*c* 0.74, CHCl_3).

Compound **(S)-11**: obtained from **5** (500 mg, 1.55 mmol) and (*R*)-alpine borane (6.51 mL, 3.26 mmol) following the procedure described for **(R)-11**. Purification of the residue by flash chromatography (cyclohexane/ CH_2Cl_2 /AcOEt: 70/24/6) then (cyclohexane/AcOEt: 95/5) afforded **(S)-11** (389 mg, 77%) as a white solid. [α] $^{20}_\text{D}$: 26.1 (*c* 1.02, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 4.80 (dt, 1H, J = 7.3 and 2.1 Hz), 4.30 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 3.00 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 2.20 (td, 2H, J = 7.1 and 2.2 Hz), 1.56-1.43 (m, 2H), 1.33 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.25 (br s, 22H), 0.87 (t, 3H, J = 6.7 Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 171.0, 86.9, 75.7, 62.7, 61.7, 32.1, 29.8, 29.6, 29.5, 29.2, 28.9, 28.4, 22.8, 18.8, 14.3, 14.2. CSP-SFC: Chiralpak AD-H, 94:6 CO_2 :methanol, 100 bar, 5.0 mL/min, λ = 215 nm, t_{R} 1.75 min, **(R)-11**, t_{R} 2.03 min, **(S)-11**. HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 347.2557, found: 347.2554.

(2R,3Z) Ethyl-2-hydroxy-octadec-3-enoate (12)

To a solution of **11** (409 mg, 1.26 mmol) in AcOEt (10 mL) were added Lindlar catalyst (134 mg, 0.063 mmol) and quinoline (48 μL , 0.40 mmol). The argon atmosphere was replaced with hydrogen and the reaction mixture was stirred at room temperature under hydrogen (balloon) for 2.5 h. The suspension was then filtered on a celite pad, the filtrate was concentrated in vacuo and the residue was purified by flash chromatography (cyclohexane/AcOEt:

9/1) to afford **12** (355 mg, 86%) as a white solid. mp 24 °C. $[\alpha]_D^{20}$: -140.0 (*c* 0.93, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ= 5.69 (dtd, 1H, *J*= 10.8, 7.5 and 1.2 Hz), 5.38-5.27 (m, 1H), 4.94-4.86 (m, 1H), 4.23 (dq, 2H, *J*= 7.1 and 1.2 Hz), 2.96 (d, 1H, *J*= 5.6 Hz), 2.24-2.12 (m, 2H), 1.47-1.34 (m, 2H), 1.28 (t, 3H, *J*= 7.1 Hz), 1.25 (br s, 22H), 0.87 (t, 3H, *J*= 6.7 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ= 174.3, 136.3, 126.2, 67.4, 62.1, 32.1, 29.8, 29.7, 29.5, 29.4, 28.1, 22.8, 14.3. HRMS (ESI): calcd. for C₂₀H₃₈O₃Na [M+Na]⁺: 349.2713, found: 349.2711.

(2*R*,3*Z*)-2-hydroxy-octadec-3-enoic acid (**13**)

To a solution of **12** (308 mg, 0.94 mmol) in THF (8 mL) was added lithium hydroxide (434 mg, 10.3 mmol) in water/MeOH (5 mL/2.5 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 2 h at room temperature and aqueous HCl (1M) was added at 0 °C. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo to afford **13** (265 mg, 94%) as a white solid. mp 60 °C. $[\alpha]_D^{20}$: -106.4 (*c* 1.08, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ= 5.77 (dt, 1H, *J*= 10.6 and 7.5 Hz), 5.44-5.32 (m, 1H), 5.02 (d, 1H, *J*= 8.7 Hz), 2.27-2.12 (m, 2H), 1.50-1.35 (m, 2H), 1.25 (br s, 22H), 0.88 (t, 3H, *J*= 6.7 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ= 178.7, 137.5, 125.1, 67.2, 32.1, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 28.2, 22.8, 14.3. HRMS (ESI): calcd. for C₁₈H₃₄O₃Na [M+Na]⁺: 321.2400, found: 321.2401.

(2*R*,3*E*)-Octadec-3-ene-1,2-diol (**14**)

To a suspension of LiAlH₄ (328 mg, 8.64 mmol) in THF (27 mL) was added dropwise a solution of **11** (467 mg, 1.44 mmol) in THF (5 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 1 h and then heated to reflux for 4 h. At 0 °C, a Rochelle salt solution and Et₂O were added, and the mixture was stirred for 1 h at rt. The aqueous layer was extracted with Et₂O and the combined organic layers were washed with water and brine, dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo (heating bath temperature: 25 °C). Purification of the residue by flash chromatography (CH₂Cl₂/AcOEt: 8/2) afforded **14** (245 mg, 60%) as a white solid. $[\alpha]_D^{20}$: -11.0 (*c* 0.83, CHCl₃), lit.^[2b] $[\alpha]_D^{15}$: -8.97 (*c* 0.858, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ= 5.75 (dtd, 1H, *J*= 15.3, 6.7 and 1.0 Hz), 5.45 (ddt, 1H, *J*= 15.5, 6.6 and 1.4 Hz), 4.23-4.12 (m, 1H), 3.60 (dd, 1H, *J*= 11.2 and 2.9 Hz), 3.45 (dd, 1H, *J*= 11.2 and 7.8 Hz), 2.90 (br s, 2H), 2.02 (q *like*, 2H, *J*= 6.8 Hz), 1.40-1.28 (m, 2H), 1.24 (br s, 22H), 0.87 (t, 3H, *J*= 6.7 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ= 134.5, 128.3, 73.4, 66.8, 32.5, 32.1, 29.8, 29.6, 29.5, 29.4, 29.2, 22.8, 14.2.

(2*R*,3*E*)-1-*tert*-butyldimethylsilyloxy-3-octadecen-2-ol (**15**)

To a solution of **14** (85 mg, 0.29 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) were added *tert*-butyldimethylsilyl chloride (68 mg, 0.46 mmol), dimethylaminopyridine (3 mg, 0.029 mmol) and diisopropylethylamine (84 μL, 0.48 mmol). The mixture

was stirred for 15 h at room temperature, then water was added, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo. Purification of the residue by flash chromatography (cyclohexane/diisopropylether: 93/7) afforded **15** (100 mg, 89%) as a colorless oil. $[\alpha]_D^{20}$: -13.6 (*c* 0.98, CHCl₃), lit.^[3] $[\alpha]_D^{23}$: -11.4 (*c* 1.33, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ= 5.75 (dtd, 1H, *J*= 15.5, 6.8 and 0.9 Hz), 5.38 (ddt, 1H, *J*= 15.4, 6.7 and 1.4 Hz), 4.16-4.05 (m, 1H), 3.61 (dd, 1H, *J*= 10.0 and 3.6 Hz), 3.41 (dd, 1H, *J*= 9.9 and 8.1 Hz), 2.56 (d, 1H, *J*= 6.9 Hz), 2.02 (q *like*, 2H, *J*= 6.9 Hz), 1.40-1.28 (m, 2H), 1.25 (br s, 22H), 0.90 (s, 9H), 0.87 (t, 3H, *J*= 6.7 Hz), 0.07 (s, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ= 134.2, 128.1, 73.0, 67.5, 32.5, 32.1, 29.8, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 27.1, 26.0, 22.8, 18.4, 14.2, -5.2.

(2*R*,3*E*)-1-*tert*-butyldimethylsilyloxy-2-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-3-octadecene (**16**)

To a solution of **15** (430 mg, 1.08 mmol) in DMF (4.5 mL) were added imidazole (360 mg, 5.28 mmol) and *tert*-butyldiphenylsilyl chloride (813 μL, 3.13 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 3h. Brine was added, the aqueous layer was extracted with AcOEt, the combined organic layers were dried over MgSO₄, concentrated in vacuo and the residue was purified by flash chromatography (cyclohexane/diisopropylether: 99/1) to afford **16** (621 mg, 90%) as a colorless oil. $[\alpha]_D^{20}$: -14.1 (*c* 0.96, CHCl₃), lit.^[3] $[\alpha]_D^{23}$: -13.3 (*c* 1.66, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ= 7.69 (tt, 4H, *J*= 7.9 and 1.9 Hz), 7.46-7.30 (m, 6H), 5.45-5.30 (m, 2H), 4.13 (q *like*, 1H, *J*= 5.7 Hz), 3.57 (dd, 1H, *J*= 9.9 and 5.8 Hz), 3.43 (dd, 1H, *J*= 9.9 and 6.5, Hz), 1.98-1.81 (m, 2H), 1.27 (br s, 24H), 1.07 (s, 9H), 0.89 (t, 3H, *J*= 6.6 Hz), 0.84 (s, 9H), -0.04 (s, 3H), -0.07 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 136.2, 136.1, 134.6, 134.5, 132.8, 130.4, 129.6, 129.5, 127.5, 127.4, 75.2, 67.9, 32.4, 32.1, 29.9, 29.8, 29.7, 29.5, 29.3, 29.2, 27.2, 26.1, 22.9, 19.5, 18.5, 14.3, -5.2.

(2*R*,3*E*)-2-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-3-octadecen-1-ol (**17**)

A solution of **16** (615 mg, 0.97 mmol) in AcOH/THF/H₂O:3/1/1 (15 mL) was stirred at 70 °C for 24 h. AcOEt and saturated NaHCO₃ were then added. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with water and brine, dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo. Purification of the residue was purified by flash chromatography (cyclohexane/diisopropylether: 95/5) afforded **17** (306 mg, 61%) as a colorless oil. $[\alpha]_D^{20}$: -40.0 (*c* 0.98, CHCl₃), lit.^[3] $[\alpha]_D^{24}$: -38.1 (*c* 1.16, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ= 7.68 (ddd, 4H, *J*= 7.9, 3.0 and 1.6 Hz), 7.47-7.32 (m, 6H), 5.38 (dd *like*, 2H, *J*= 5.4 and 2.4 Hz), 4.26-4.16 (m, 1H), 3.57-3.39 (m, 2H), 1.96-1.78 (m, 3H), 1.27 (br s, 24H), 1.08 (s, 9H), 0.89 (t, 3H, *J*= 6.6 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ= 136.1, 135.9, 134.4, 134.1, 133.9, 129.9, 129.8, 129.0, 127.8, 127.6, 75.4, 67.2, 32.3, 32.1, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 29.0, 27.2, 27.1, 22.8, 19.5, 14.3.

(2*R*,3*E*)-2-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-3-octadecenoic acid (**18**)

Jones' reagent (8*N*, 614 μ L) was added slowly to a stirred solution of **17** (306 mg, 0.59 mmol) in acetone (3.4 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 4 h and poured onto ice/water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, concentrated in vacuo. Purification of the residue by flash chromatography (cyclohexane/diisopropylether: 8/2) afforded **18** (255 mg, 81%) as a colorless oil. $[\alpha]_D^{20}$: -33.0 (*c* 1.03, CHCl₃), lit.^[3] $[\alpha]_D^{23}$: -34.1 (*c* 1.16, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.60-7.51 (m, 4H), 7.41-7.25 (m, 6H), 5.53 (dt, 1H, *J*= 15.4 and 6.7 Hz), 5.35 (dd, 1H, *J*= 15.4 and 6.6 Hz), 4.55 (d, 1H, *J*= 6.4 Hz), 1.91 (q *like*, 2H, *J*= 6.4 Hz), 1.26 (br s, 24H), 1.12 (s, 9H), 0.88 (t, 3H, *J*= 6.7 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 175.1, 135.9, 134.9, 132.7, 132.4, 130.3, 130.2, 128.0, 127.9, 127.8, 74.1, 32.2, 32.1, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 28.8, 27.0, 26.7, 22.8, 19.4, 14.3.

(2*R*,3*R*)-Methyl 2-amino-3-hydroxy-octadecanoate (**19**) and (2*S*,3*S*) Methyl 2-amino-3-hydroxy-octadecanoate [(*ent*)-**19**]

To the complex [Ru(*R*)-SYNPHOS]Br₂ (0.14 mmol, 0.02 equiv., prepared according to the general procedure) was added **5** (2.5 g, 6.87 mmol) followed by degassed anhydrous CH₂Cl₂ (18 mL) and MeOH (2 mL). The round bottom flask was degassed by three vacuum-argon cycles and then placed under argon in a stainless steel autoclave. The argon atmosphere was replaced with hydrogen by three cycles of pressurizing and the pressure adjusted to 12 bar. The autoclave was heated at 50 °C and stirring was maintained for 24 h. After cooling, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to afford the crude α -amino- β -hydroxy ester hydrochloride. To a solution of the crude product in Et₂O/MeOH (80 mL/8 mL) was added triethylamine (6.76 mL, 48.1 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 2 h, filtered and the filtrate was concentrated in vacuo. Purification of the residue by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH: 95/5) afforded **19** (1.50 g, 66%) as a pale pink solid. mp 56 °C. $[\alpha]_D^{20}$: -31.3 (*c* 0.46, CHCl₃).

Compound (*ent*)-**19**: obtained from **5** (1.0 g, 2.75 mmol) according to the general procedure with [Ru(*S*)-SYNPHOS]Br₂. Purification of the residue by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH: 95/5) afforded (*ent*)-**19** (535 mg, 59%) as a pale pink solid. $[\alpha]_D^{20}$: +30.5 (*c* 0.85, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.81-3.74 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.56 (d, 1H, *J*= 4.5 Hz), 2.52 (br s, 3H), 1.55-1.36 (m, 2H), 1.24 (br s, 26H), 0.86 (t, 3H, *J*= 6.7 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 174.5, 72.5, 58.7, 52.2, 32.5, 32.0, 29.8, 29.7, 29.5, 25.9, 22.8, 14.2.

The diastereo- and enantiomeric excesses were determined by HPLC after conversion of the crude hydrogenated products into the corresponding methyl (2*R*,3*R*)-2-benzoylamino-3-hydroxyoctadecanoate **19'** and methyl (2*S*,3*S*)-2-benzoylamino-3-hydroxyoctadecanoate (*ent*)-**19'**, respectively. HPLC: Chiralpak AS-H, 98:2 hexane:isopropanol, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, *t*_R 26.37 min, **19'**, *t*_R 32.31 min, (*ent*)-**19'**.

(2*S*,3*R*)-1,3-O-Isopropyliden-[2-amino-1,3-dihydroxy-octadecane] (**20**) and (2*R*,3*S*)-1,3-O-Isopropyliden-[2-amino-1,3-dihydroxy-octadecane] [(*ent*)-**20**]

To a suspension of LiAlH₄ (87 mg, 2.30 mmol) in THF (4 mL) was added dropwise a solution of **19** (505 mg, 1.53 mmol) in THF (4 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 2h at room temperature, then cooled to 0 °C, and silica (90 mg), water (90 μ L), a 10% aqueous solution of sodium hydroxide (90 μ L) and again water (270 μ L) were added. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min and filtered. The filtrate was concentrated in vacuo and the crude amino-diol was dissolved in CHCl₃ (14 mL). Dimethoxypropane (2.8 mL, 22.3 mmol) and PPTS (384 mg, 1.53 mmol) were added and the reaction mixture was stirred for 2h under reflux. CHCl₃ and saturated NaHCO₃ were added. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. Purification of the residue by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH: 96/4) afforded **20** (325 mg, 62%) as a white solid. mp 32°C, lit.^[4] mp 36-37°C, lit.^[3] mp 61-62°C. $[\alpha]_D^{20}$: +29.2 (*c* 1.3, CHCl₃), lit.^[2b] $[\alpha]_D^{22}$: +29.5 (*c* 1.178, CHCl₃), lit.^[4] $[\alpha]_D^{25}$: +31.7 (*c* 1.03, CHCl₃), lit.^[3] $[\alpha]_D^{21}$: +32.4 (*c* 1.08, CHCl₃).

Compound (*ent*)-**20**: obtained from (*ent*)-**19** (300 mg, 0.91 mmol). Purification of the residue by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH: 96/4) afforded (*ent*)-**20** (159 mg, 51%) as a white solid. $[\alpha]_D^{20}$: -32.0 (*c* 0.84, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.80 (dd, 1H, *J*= 11.3 and 5.3 Hz), 3.44 (dd, 1H, *J*= 11.3 and 9.9 Hz), 3.43-3.33 (m, 1H), 2.62 (td, 1H, *J*= 9.7 and 5.3 Hz), 1.78-1.64 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.24 (br s, 26H), 1.06 (br s, 2H), 0.86 (t, 3H, *J*= 6.7 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 98.5, 75.8, 66.4, 49.9, 32.4, 32.1, 29.8, 29.5, 29.2, 25.2, 22.8, 19.4, 14.3.

(2*S*,3*R*,2'*R*,3'*E*)-2-*N*-(2'-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-3'-octadecenoyl)-1,3-O-isopropyliden-[2-amino-octadecan-1,3-diol] (**21**)

To a solution of **20** (31 mg, 0.09 mmol) and **18** (59 mg, 0.11 mmol) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) were added HATU (41 mg, 0.11 mmol) and diisopropylamine (47 μ L, 0.27 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred for 2 h at 0 °C and filtered on a silica pad. The filtrate was concentrated in vacuo and the residue was purified by flash chromatography (cyclohexane/diisopropylether: 8/2) to afford **21** (50 mg, 64%) as a colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.65-7.57 (m, 4H), 7.49-7.32 (m, 6H), 6.54 (d, 1H, *J*= 9.0 Hz), 5.66 (dtd, 1H, *J*= 15.3, 6.7 and 1.1 Hz), 5.45 (dd, 1H, *J*= 15.4 and 6.0 Hz), 4.58 (dd, 1H, *J*= 6.0 and 0.9 Hz), 3.82-3.67 (m, 2H), 3.55-3.42 (m, 1H), 3.26 (dd, 1H, *J*= 13.0 and 9.9 Hz), 1.95 (q *like*, 2H, *J*= 6.2 Hz), 1.58-1.40 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.26 (br s, 50H), 1.14 (s, 9H), 0.88 (t, 6H, *J*= 6.7 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 171.9, 135.9, 135.7, 134.5, 132.8, 132.5, 130.4, 130.3, 128.1, 127.9, 127.2, 98.9, 75.5, 72.7, 62.9, 47.9, 32.9, 32.2, 29.9, 29.7, 29.5, 29.3, 29.1, 28.2, 27.1, 25.3, 22.8, 20.1, 19.4, 14.3.

(2R,3S,2'R,3'E)-2-N-(2'-tert-butylidiphenylsilyloxy-3'-octadecenoyl)-1,3-O-isopropyliden-[2-amino-octadecan-1,3-diol] (22)

Obtained from (*ent*)-**20** (32 mg, 0.09 mmol) and **18** (60 mg, 0.11 mmol) following the procedure described for compound **21**. Purification of the residue by flash chromatography (cyclohexane/diisopropylether: 88/12) afforded **22** (60 mg, 74%) as a colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ= 7.61 (ddd, 4H, *J*= 7.9, 5.3 and 1.5 Hz), 7.47-7.32 (m, 6H), 6.71 (d, 1H, *J*= 9.0 Hz), 5.54 (dt, 1H, *J*= 15.4 and 6.7 Hz), 5.40 (dd, 1H, *J*= 15.4 and 6.4 Hz), 4.56 (d, 1H, *J*= 6.3 Hz), 3.91 (dd, 1H, *J*= 11.3 and 5.2 Hz), 3.85-3.73 (m, 1H), 3.52 (dd, 1H, *J*= 11.3 and 7.3 Hz), 3.50-3.40 (m, 1H), 1.90 (q *like*, 2H, *J*= 6.3 Hz), 1.49-1.29 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.27 (br s, 50H), 1.13 (s, 9H), 0.89 (t, 6H, *J*= 6.7 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ= 172.1, 135.9, 135.7, 134.9, 132.8, 132.6, 130.3, 130.2, 128.1, 127.8, 127.1, 99.2, 75.8, 72.5, 63.2, 48.6, 33.1, 32.2, 32.1, 29.8, 29.6, 29.5, 29.3, 28.9, 27.7, 27.1, 26.7, 25.4, 22.8, 20.6, 19.5, 14.3.

(2S,3R,2'R,3'E)-2-N-(2'-tert-butylidiphenylsilyloxy-3'-octadecenoyl)-[2-amino-octadecan-1,3-diol] (23)

To a solution of **21** (48 mg, 0.056 mmol) in CH₂Cl₂/MeOH (0.5 mL/0.5 mL) was added PTSA (1.7 mg, 0.008 mmol). The mixture was stirred for 2.5 h at room temperature and saturated NaHCO₃ was added. The aqueous layer was extracted with AcOEt. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. Purification of the residue by flash chromatography (cyclohexane/AcOEt: 8/2) afforded **23** (30 mg, 66%) as a white solid. [α]_D²⁰: +0.8 (*c* 1.00, CHCl₃), lit.^[4] [α]_D²⁰: +2.02 (*c* 0.945, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ= 7.63 (ddd, 4H, *J*= 14.8, 7.9 and 1.4 Hz), 7.55 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz), 7.48-7.30 (m, 6H), 5.64 (dtd, 1H, *J*= 15.3, 6.7 and 0.8 Hz), 5.47 (dd, 1H, *J*= 15.4 and 6.1 Hz), 4.62 (d, 1H, *J*= 5.8 Hz), 3.89 (dd, 1H, *J*= 11.2 and 2.1 Hz), 3.77-3.65 (m, 2H), 3.57 (d *like*, 1H, *J*= 11.0 Hz), 2.56 (br s, 1H), 2.28 (br s, 1H), 2.01-1.87 (m, 2H), 1.79-1.58 (m, 2H), 1.25 (br s, 50H), 1.14 (s, 9H), 0.88 (t, 6H, *J*= 6.7 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ= 172.6, 136.0, 135.8, 134.7, 133.1, 132.8, 130.3, 130.2, 128.0, 127.8, 127.3, 75.6, 73.9, 62.7, 53.7, 34.6, 32.2, 32.1, 30.3, 29.8, 29.5, 29.3, 29.0, 27.1, 26.1, 22.8, 19.3, 14.3.

(2R,3S,2'R,3'E)-2-N-(2'-tert-butylidiphenylsilyloxy-3'-octadecenoyl)-[2-amino-octadecan-1,3-diol] (24)

Obtained from **22** (58 mg, 0.067 mmol) following the procedure described for compound **23**. Purification of the residue by flash chromatography (cyclohexane/AcOEt: 9/1 to 8/2) afforded **24** (36 mg, 65%) as a white solid. [α]_D²⁰: -8.7 (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ= 7.63 (ddd, 4H, *J*= 16.1, 7.9 and 1.4 Hz), 7.56 (d, 1H, *J*= 7.7 Hz), 7.48-7.31 (m, 6H), 5.63 (dtd, 1H, *J*= 15.3, 6.8 and 0.8 Hz), 5.47 (dd, 1H, *J*= 15.4 and 6.2 Hz), 4.63 (d, 1H, *J*= 5.8 Hz), 4.04-3.91 (m, 1H), 3.74-3.62 (m, 2H), 3.62-3.51 (m, 1H), 2.78 (br s, 1H), 2.25 (br s, 1H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.54-1.40 (m, 2H), 1.26 (br s, 50H), 1.14 (s, 9H), 0.88 (t,

6H, *J*= 6.7 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ= 172.6, 136.0, 135.8, 134.8, 133.1, 132.8, 130.3, 130.2, 128.0, 127.7, 127.3, 75.7, 74.1, 62.4, 53.9, 34.5, 32.2, 32.1, 29.9, 29.5, 29.3, 29.0, 27.1, 26.1, 22.8, 19.3, 14.3.

(2S,3R,2'R,3'E)-2-N-(2'-hydroxy-3'-octadecenoyl)-[2-amino-octadecan-1,3-diol]: Symbioramide (1)

To a solution of **23** (29 mg, 0.035 mmol) in THF (2.2 mL) was added tetrabutylammonium fluoride (1M in THF, 51 μL, 0.051 mmol). The mixture was stirred for 1 h at room temperature, then poured onto water. The aqueous layer was extracted with CHCl₃. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. Purification of the residue by flash chromatography (CHCl₃/MeOH: 96/4) afforded **1** (17 mg, 83%) as a white solid. mp 104 °C. [α]_D²⁰: +4.7 (*c* 0.29, CHCl₃), lit.^[11] [α]_D²⁰: +5.8 (*c* 1, CHCl₃), lit.^[2b] [α]_D²⁰: +2.65 (*c* 0.378, CHCl₃), lit.^[31] [α]_D²⁰: +1.19 (*c* 0.5, CHCl₃), lit.^[41] [α]_D²⁰: +3.6 (*c* 0.31, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 50 °C): δ= 6.92 (d, 1H, *J*= 7.2 Hz), 5.90 (dtd, 1H, *J*= 15.3, 7.2 and 0.6 Hz), 5.59 (dtd, 1H, *J*= 15.4, 6.9 and 1.3 Hz), 4.53 (d, 1H, *J*= 6.9 Hz), 4.00 (dd, 1H, *J*= 11.2 and 3.4 Hz), 3.87-3.74 (m, 3H), 3.02 (br s, 1H), 2.51 (br s, 1H), 2.41 (br s, 1H), 2.10 (q *like*, 2H, *J*= 6.9 Hz), 1.59-1.48 (m, 2H), 1.47-1.37 (m, 2H), 1.29 (br s, 48H), 0.90 (t, 6H, *J*= 6.8 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 50 °C): δ= 173.0, 136.3, 128.0, 74.1, 73.4, 62.5, 54.8, 34.8, 32.4, 32.1, 29.9, 29.8, 29.5, 29.4, 26.1, 22.8, 14.1.

(2R,3S,2'R,3'E)-2-N-(2'-hydroxy-3'-octadecenoyl)-[2-amino-octadecan-1,3-diol] (25)

Obtained from **24** (34 mg, 0.041 mmol) following the procedure described for compound **1**. Purification of the residue by flash chromatography (CHCl₃/MeOH: 95/5) afforded **25** (18 mg, 75%) as a white solid. [α]_D²⁰: +76.1 (*c* 0.30, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 50 °C): δ= 6.87 (d, 1H, *J*= 7.0 Hz), 5.90 (dtd, 1H, *J*= 15.4, 6.9 and 1.0 Hz), 5.58 (dtd, 1H, *J*= 15.3, 7.0 and 1.4 Hz), 4.52 (d, 1H, *J*= 7.0 Hz), 4.00 (dd, 1H, *J*= 11.3 and 3.4 Hz), 3.87-3.71 (m, 3H), 2.96 (br s, 1H), 2.44 (br s, 1H), 2.38 (br s, 1H), 2.10 (q *like*, 2H, *J*= 6.9 Hz), 1.61-1.48 (m, 2H), 1.48-1.34 (m, 2H), 1.29 (br s, 48H), 0.90 (t, 6H, *J*= 6.9 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 50 °C): δ= 173.0, 136.4, 128.1, 74.1, 73.4, 62.5, 54.8, 34.7, 32.4, 32.1, 29.9, 29.8, 29.5, 29.4, 29.2, 26.1, 22.8, 14.1.

(2S,3R,2'R,3'Z)-2-N-(2'-hydroxy-3'-octadecenoyl)-1,3-O-isopropyliden-[2-amino-octadecan-1,3-diol] (26)

To a solution of **20** (50 mg, 0.15 mmol) and **13** (52 mg, 0.18 mmol) in CH₂Cl₂ (2.5 mL) were added HATU (67 mg, 0.18 mmol) and diisopropylamine (76 μL, 0.44 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred for 2 h at 0 °C and filtered on a silica pad. The filtrate was concentrated in vacuo and the residue was purified by flash chromatography (cyclohexane/AcOEt : 83/17) to afford **26** (55 mg, 60%) as a white solid. mp 60 °C. [α]_D²⁰: -53.9 (*c* 0.78, CHCl₃). ¹H

NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.19 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 5.78 (dt, 1H, J = 10.2 and 7.9 Hz), 5.39 (dd, 1H, J = 10.7 and 9.1 Hz), 4.83 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 3.97-3.76 (m, 2H), 3.63-3.48 (m, 2H), 2.98 (br s, 1H), 2.27-2.12 (m, 2H), 1.58-1.36 (m, 4H), 1.42 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.25 (br s, 48H), 0.87 (t, 6H, J = 6.7 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 172.4, 137.4, 126.9, 99.2, 72.4, 68.3, 63.1, 48.9, 32.9, 32.1, 29.8, 29.7, 29.5, 28.1, 28.0, 25.3, 22.8, 20.4, 14.3. HRMS (ESI): calcd. for C₃₉H₇₅ONNa [M + Na]⁺: 644.5588, found: 644.5589.

(2R,3S,2'R,3'Z)-2-N-(2'-hydroxy-3'-octadecenoyl)-1,3-O-isopropylidene-[2-amino-octadecan-1,3-diol] (27)

Obtained from (*ent*)-**20** (50 mg, 0.15 mmol) and **13** (52 mg, 0.18 mmol) following the procedure described for compound **26**. Purification of the residue by flash chromatography (cyclohexane/AcOEt: 8/2) afforded **27** (59 mg, 65%) as a white solid. $[\alpha]_D^{20}$: -68.5 (*c* 1.02, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.17 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 5.77 (dtd, 1H, J = 10.7, 7.5 and 0.8 Hz), 5.45-5.33 (m, 1H), 4.82 (dd, 1H, J = 9.0 and 2.3 Hz), 3.95-3.77 (m, 2H), 3.62-3.46 (m, 2H), 3.01 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 2.28-2.12 (m, 2H), 1.57-1.35 (m, 4H), 1.42 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.25 (br s, 50H), 0.87 (t, 6H, J = 6.7 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 172.4, 137.3, 127.0, 99.2, 72.2, 68.2, 63.1, 48.9, 32.9, 32.1, 29.8, 29.7, 29.5, 28.1, 27.9, 25.2, 22.8, 20.4, 14.3.

(2S,3R,2'R,3'Z)-2-N-(2'-hydroxy-3'-octadecenoyl)-[2-amino-octadecan-1,3-diol] (28)

To a solution of **26** (48 mg, 0.077 mmol) in CH₂Cl₂/MeOH (0.5 mL/0.5 mL) was added PTSA (2.0 mg, 0.011 mmol). The mixture was stirred for 1.5 h at room temperature and saturated NaHCO₃ was added. The aqueous layer was extracted with CHCl₃. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. Purification of the residue by flash chromatography (CHCl₃/MeOH: 95/5) afforded **28** (29 mg, 64%) as a white solid. $[\alpha]_D^{20}$: -48.7 (*c* 0.34, CHCl₃), lit.:^[31] $[\alpha]_D^{20}$: -49.9 (*c* 0.5, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 50 °C): δ = 6.92 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 5.78 (dt, 1H, J = 11.4 and 7.5 Hz), 5.46 (dd, 1H, J = 10.6 and 8.9 Hz), 4.88 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 3.99 (dd, 1H, J = 11.2 and 3.5 Hz), 3.87-3.72 (m, 3H), 3.01 (br s, 1H), 2.52 (br s, 1H), 2.42 (br s, 1H), 2.28-2.18 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 2H), 1.49-1.40 (m, 2H), 1.29 (s, 48H), 0.90 (t, 6H, J = 6.8 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 50 °C): δ = 173.1, 137.1, 127.4, 74.1, 68.7, 62.4, 54.8, 34.8, 32.1, 29.9, 29.8, 29.5, 28.2, 26.1, 22.8, 14.3.

(2R,3S,2'R,3'Z)-2-N-(2'-hydroxy-3'-octadecenoyl)-[2-amino-octadecan-1,3-diol] (29)

Obtained from **27** (55 mg, 0.088 mmol) following the procedure described for compound **28**. Purification of the residue by flash chromatography (CHCl₃/MeOH: 95/5) afforded **29** (43 mg, 83%) as a white solid. $[\alpha]_D^{20}$: -73.4 (*c* 0.32, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 50 °C): δ = 6.91 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 5.77 (dt, 1H, J = 10.6 and 7.4 Hz), 5.46 (dd, 1H, J = 10.6 and 9.0 Hz), 4.87 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 3.99 (dd, 1H, J = 11.7 and 3.5 Hz), 3.87-3.70 (m, 3H), 3.06 (br

s, 1H), 2.58 (br s, 1H), 2.52 (br s, 1H), 2.30-2.16 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.29 (br s, 48H), 0.90 (t, 6H, J = 6.8 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 50 °C): δ = 173.2, 137.0, 127.5, 74.0, 68.7, 62.4, 54.9, 34.7, 32.1, 29.8, 29.5, 28.2, 26.1, 22.8, 14.3. HRMS (ESI): calcd. for C₃₆H₇₁NO₄Na [M+Na]⁺: 604.5275, found: 604.5270.

(2S,3R)-Methyl 2-benzoylamino-3-hydroxy-octadecanoate (31) and (2R,3S) Methyl 2-benzoylamino-3-hydroxy-octadecanoate [(ent)-31]

To the complex [Ru((*R*)-SYNPHOS)Br₂] (0.009 mmol, 0.02 equiv, prepared according to the general procedure) was added **30** (200 mg, 0.46 mmol) followed by degassed anhydrous CH₂Cl₂ (3 mL). The round bottom flask was degassed by three vacuum-argon cycles and then placed under argon in a stainless steel autoclave. The argon atmosphere was replaced with hydrogen by three cycles of pressurizing and the pressure adjusted to 60 bar. The autoclave was heated at 80 °C and stirring was maintained for 4 days. After cooling, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (cyclohexane/AcOEt: 8/2) afforded **31** (176 mg, 88%) as a white solid. mp 72 °C, lit.:^[7b] mp 72 °C. $[\alpha]_D^{20}$: +6.0 (*c* 1.0, CHCl₃), lit.:^[7b] $[\alpha]_D^{21}$: +6.0 (*c* 1.0, CHCl₃).

Compound (*ent*)-**31**: obtained from **30** (400 mg, 0.93 mmol) with [Ru((*S*)-SYNPHOS)Br₂] following the procedure described for compound **31**. Purification of the residue by flash chromatography (cyclohexane/AcOEt: 8/2) afforded (*ent*)-**31** (331 mg, 82%) as a white solid. $[\alpha]_D^{20}$: -7.0 (*c* 1.0, CHCl₃), lit.:^[7b] $[\alpha]_D^{21}$: -7.0 (*c* 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.89-7.80 (m, 2H), 7.56-7.39 (m, 3H), 6.94 (br d, J = 8.8 Hz), 4.88 (dd, 1H, J = 8.9 and 1.8 Hz), 4.29-4.18 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.60-1.42 (m, 2H), 1.25 (br s, 26H), 0.87 (t, 3H, J = 6.6 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 172.1, 167.9, 133.9, 132.0, 128.8, 128.4, 72.3, 56.5, 52.8, 34.0, 32.1, 29.8, 29.7, 29.5, 25.8, 22.8, 14.3. HPLC: Chiralpak AS-H, 98:2 hexane:*iso*-propanol, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, t_R 24.13 min, (*ent*)-**31**, t_R 29.59 min, **31**.

(2S,3R)-2-benzoylamino-3-hydroxy-octadecan-1-ol (32) and (2R,3S)-2-benzoylamino-3-hydroxy-octadecan-1-ol [(ent)-32]

To suspension of LiAlH₄ (136 mg, 3.58 mmol) in THF (2.5 mL) was added dropwise a solution of **31** (485 mg, 1.12 mmol) in THF (5 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 4 h under reflux, then EtOAc (5 mL) and water (5 mL) were added at room temperature. The mixture was filtered on a celite pad and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. Purification of the residue by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH: 95/5) afforded **32** (344 mg, 79%) as a white solid. mp 46 °C. $[\alpha]_D^{20}$: -5.6 (*c* 0.96, CHCl₃).

Compound (*ent*)-**32**: obtained from (*ent*)-**31** (570 mg, 1.31 mmol) following the procedure described for compound **32**. Purification of the residue by flash chromatography (cyclohexane/AcOEt: 8/2) afforded (*ent*)-

32 (349 mg, 68%) as a white solid. $[\alpha]_D^{20}$: +6.4 (*c* 1.3, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.38-7.22 (m, 5H), 3.92 (d, 1H, *J*= 13.0 Hz), 3.79 (d, 1H, *J*= 13.0 Hz), 3.77 (dd, 1H, *J*= 11.2 and 3.9 Hz), 3.59 (dd, 1H, *J*= 11.3 and 3.8 Hz), 3.66-3.56 (m, 1H), 2.90 (br s, 3H), 2.54 (dd, 1H, *J*= 9.2 and 3.8 Hz), 1.58-1.36 (m, 2H), 1.26 (br s, 24H), 0.87 (t, 3H, *J*= 6.7 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 139.7, 128.7, 128.4, 127.5, 72.0, 61.8, 61.4, 52.1, 34.6, 32.1, 29.8, 29.5, 25.9, 22.8, 14.3.

(2R,3R)-1,3-O-Isopropyliden-[2-amino-1,3-dihydroxy-octadecane] (33) and (2S,3S)-1,3-O-Isopropyliden-[2-amino-1,3-dihydroxy-octadecane] [(ent)-33]

To a solution of **32** (200 mg, 0.51 mmol) in EtOH (5 mL) was added Pd/C (10%, 54 mg, 0.051 mmol). The argon atmosphere was replaced with hydrogen and the reaction mixture was stirred at room temperature under hydrogen (balloon) for 20 h. The suspension was then filtered on a celite pad and washed with CH₂Cl₂. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in CHCl₃ (4 mL). Dimethoxypropane (0.94 mL, 7.65 mmol) and PPTS (128 mg, 0.51 mmol) were added and the reaction mixture was stirred for 2 h under reflux. CHCl₃ and saturated NaHCO₃ were added. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH : 96/4) afforded **33** (100 mg, 57%) as a white solid. mp 33 °C. $[\alpha]_D^{20}$: +6.9 (*c* 0.71, CHCl₃).

Compound (*ent*)-**33**: Obtained from (*ent*)-**32** (170 mg, 0.43 mmol) following the procedure described for compound **33**. Purification of the residue by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH: 96/4) afforded (*ent*)-**33** (99 mg, 67%) as a white solid. $[\alpha]_D^{20}$: -9.7 (*c* 0.67, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 4.08 (dd, 1H, *J*= 11.7 and 2.1 Hz), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.71 (dd, 1H, *J*= 11.7 and 1.8 Hz), 2.47 (q, 1H, *J*= 1.8 Hz), 1.69 (br s, 2H), 1.55-1.44 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.24 (br s, 26H), 0.86 (t, 3H, *J*= 6.7 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 98.8, 72.1, 67.5, 47.8, 32.0, 29.9, 29.8, 29.7, 29.5, 25.2, 22.8, 18.8, 14.3.

(2R,3R,2'R,3'E)-2-N-(2'-tert-butylidiphenylsilyloxy-3'-octadecenoyl)-1,3-O-isopropyliden-[2-amino-octadecan-1,3-diol] (34)

Obtained from **33** (37 mg, 0.11 mmol) and **18** (70 mg, 0.13 mmol) following the procedure described for compound **21**. Purification of the residue by flash chromatography (cyclohexane/diisopropylether: 8/2) afforded **34** (70 mg, 75%) as a colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.69 (d, 1H, *J*= 12.9 Hz), 7.66 (ddd, 4H, *J*= 8.0, 4.9 and 1.5 Hz), 7.46-7.31 (m, 6H), 5.47-5.31 (m, 2H), 4.60 (d, 1H, *J*= 5.6 Hz), 4.10 (dd, 1H, *J*= 11.9 and 1.6 Hz), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H, *J*= 9.8 and 1.5 Hz), 3.72 (dd, 1H, *J*= 11.9 and 1.6 Hz), 1.91-1.76 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.26 (br s, 52H), 1.14 (s, 9H), 0.88 (t, 6H, *J*= 6.7 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 172.1, 136.1, 135.9, 135.5, 133.1, 132.8, 130.1, 130.0, 127.9, 127.7, 127.3, 99.2, 75.9,

71.5, 65.7, 45.4, 32.2, 32.1, 30.3, 29.8, 29.7, 29.5, 29.3, 28.7, 27.2, 27.0, 25.0, 22.8, 19.4, 18.7, 14.3.

(2S,3S,2'R,3'E)-2-N-(2'-tert-butylidiphenylsilyloxy-3'-octadecenoyl)-1,3-O-isopropyliden-[2-amino-octadecan-1,3-diol] (35)

Obtained from (*ent*)-**33** (26 mg, 0.08 mmol) and **18** (50 mg, 0.09 mmol) following the procedure described for compound **21**. Purification of the residue by flash chromatography (cyclohexane/diisopropylether: 8/2 to 7/3) afforded **35** (44 mg, 68%) as a colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.66 (ddd, 4H, *J*= 7.9, 2.9 and 1.5 Hz), 7.58 (d, 1H, *J*= 9.9 Hz), 7.46-7.31 (m, 6H), 5.60 (dtd, 1H, *J*= 15.4, 6.6 and 0.8 Hz), 5.44 (dd, 1H, *J*= 15.4 and 6.1 Hz), 4.58 (d, 1H, *J*= 5.7 Hz), 4.06 (dd, 1H, *J*= 11.9 and 1.7 Hz), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.79 (dd, 1H, *J*= 9.9 and 1.5 Hz), 3.60 (dd, 1H, *J*= 12.0 and 1.5 Hz), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.78-1.56 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.26 (br s, 50H), 1.15 (s, 9H), 0.88 (t, 6H, *J*= 6.7 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 171.9, 136.0, 135.9, 134.3, 133.0, 132.7, 130.2, 130.0, 127.9, 127.7, 127.7, 99.1, 75.5, 71.3, 65.0, 44.9, 32.2, 32.1, 32.0, 30.3, 30.0, 29.6, 29.5, 29.4, 29.0, 27.2, 27.0, 24.8, 22.8, 19.4, 18.8, 14.3.

(2R,3R,2'R,3'E)-2-N-(2'-tert-butylidiphenylsilyloxy-3'-octadecenoyl)-[2-amino-octadecan-1,3-diol] (36)

Obtained from **34** (67 mg, 0.078 mmol) following the procedure described for compound **23**. Purification of the residue by flash chromatography (cyclohexane/AcOEt: 8/2) afforded **36** (40 mg, 63%) as a white solid. $[\alpha]_D^{20}$: -10.7 (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.68-7.58 (m, 4H), 7.48 (d, 1H, *J*= 7.7 Hz), 7.46-7.30 (m, 6H), 5.53 (dt, 1H, *J*= 15.3 and 6.2 Hz), 5.42 (dd, 1H, *J*= 15.4 and 6.3 Hz), 4.61 (d, 1H, *J*= 6.2 Hz), 3.91 (br s, 1H), 3.87-3.74 (m, 3H), 2.73 (br s, 1H), 2.41 (d, 1H, *J*= 6.7 Hz), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.26 (br s, 52H), 1.12 (s, 9H), 0.88 (t, 6H, *J*= 6.7 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 173.2, 136.1, 135.9, 135.2, 132.9, 130.2, 130.1, 128.0, 127.7, 127.4, 75.8, 73.1, 65.3, 53.4, 34.6, 32.2, 32.1, 29.9, 29.5, 29.3, 28.9, 27.1, 25.8, 22.8, 19.4, 14.3.

(2S,3S,2'R,3'E)-2-N-(2'-tert-butylidiphenylsilyloxy-3'-octadecenoyl)-[2-amino-octadecan-1,3-diol] (37)

Obtained from **35** (40 mg, 0.046 mmol) following the procedure described for compound **23**. Purification of the residue by flash chromatography (cyclohexane/AcOEt: 8/2) afforded **37** (31 mg, 82%) as a white solid. mp 49 °C. $[\alpha]_D^{20}$: -4.1 (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.63 (ddd, 4H, *J*= 14.6, 8.0 and 1.5 Hz), 7.48-7.31 (m, 7H), 5.67 (dtd, 1H, *J*= 15.3, 6.8 and 1.0 Hz), 5.49 (dd, 1H, *J*= 15.4 and 6.0 Hz), 4.63 (d, 1H, *J*= 5.3 Hz), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.81-3.57 (m, 3H), 2.65 (br s, 1H), 2.17 (br s, 1H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.76-1.58 (m, 2H), 1.25 (br s, 50H), 1.13 (s, 9H), 0.88 (t, 6H, *J*= 6.7 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 172.9, 136.0, 135.8, 134.4, 133.1, 132.8, 130.3, 130.2, 128.0, 127.8, 127.5, 75.6, 73.1, 65.6, 52.9, 34.4,

32.3, 32.1, 30.3, 29.9, 29.8, 29.5, 29.3, 29.1, 27.1, 25.7, 22.8, 19.3, 14.3.

(2R,3R,2'R,3'E)-2-N-(2'-hydroxy-3'-octadecenoyl)-[2-amino-octadecan-1,3-diol] (38)

Obtained from **36** (38 mg, 0.046 mmol) following the procedure described for compound **1**. Purification of the residue by flash chromatography (cyclohexane/AcOEt: 6/4) afforded **38** (19 mg, 70%) as a white solid. $[\alpha]_D^{20}$: -22.0 (*c* 0.25, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 50 °C): δ= 6.71 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz), 5.91 (dtd, 1H, *J*= 15.4, 6.9 and 0.8 Hz), 5.58 (ddt, 1H, *J*= 15.5, 7.1 and 1.4 Hz), 4.52 (d, 1H, *J*= 7.1 Hz), 3.95 (td, 1H, *J*= 6.4 and 2.0 Hz), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.83 (d *like*, 2H, *J*= 4.3 Hz), 3.06 (br s, 1H), 2.41 (br s, 1H), 2.36 (br s, 1H), 2.10 (q *like*, 2H, *J*= 6.8 Hz), 1.54-1.37 (m, 6H), 1.29 (br s, 46H), 0.90 (t, 6H, *J*= 7.0 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 50 °C): δ= 173.4, 136.4, 128.2, 73.3, 73.0, 65.2, 54.2, 34.8, 32.4, 32.1, 29.9, 29.5, 29.4, 29.2, 25.7, 22.8, 14.1.

(2S,3S,2'R,3'E)-2-N-(2'-hydroxy-3'-octadecenoyl)-[2-amino-octadecan-1,3-diol] (39)

Obtained from **37** (26 mg, 0.032 mmol) following the procedure described for compound **1**. Purification of the residue by flash chromatography (cyclohexane/AcOEt: 45/55) afforded **39** (10 mg, 56%) as a white solid. $[\alpha]_D^{20}$: -3.7 (*c* 0.30, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 50 °C): δ= 6.76 (d, 1H, *J*= 7.9 Hz), 5.91 (dtd, 1H, *J*= 15.5, 6.9 and 1.0 Hz), 5.59 (ddt, 1H, *J*= 15.3, 7.0 and 1.4 Hz), 4.54 (d, 1H, *J*= 7.1 Hz), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.84 (d *like*, 2H, *J*= 4.2 Hz), 2.94 (br s, 1H), 2.35 (br s, 1H), 2.28 (br s, 1H), 2.10 (q *like*, 2H, *J*= 6.9 Hz), 1.53-1.37 (m, 6H), 1.29 (br s, 46H), 0.90 (t, 6H, *J*= 6.9 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 50 °C): δ= 173.4, 136.3, 128.1, 73.4, 73.1, 65.3, 54.2, 34.8, 32.4, 32.1, 29.9, 29.5, 29.4, 29.2, 25.8, 22.8, 14.1.

(2R,3R,2'R,3'Z)-2-N-(2'-hydroxy-3'-octadecenoyl)-1,3-O-isopropyliden-[2-amino-octadecan-1,3-diol] (40)

Obtained from **33** (40 mg, 0.12 mmol) and **13** (42 mg, 0.10 mmol) following the procedure described for compound **21**. Purification of the residue by flash chromatography (cyclohexane/AcOEt: 8/2) afforded **40** (52 mg, 71%) as a white solid. mp 53 °C. $[\alpha]_D^{20}$: -75.9 (*c* 1.02, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ= 6.66 (d, 1H, *J*= 9.5 Hz), 5.80 (dt, 1H, *J*= 10.7 and 7.6 Hz), 5.45 (dd, 1H, *J*= 10.8 and 9.2 Hz), 4.89 (dd, 1H, *J*= 9.1 and 2.4 Hz), 4.07 (dd, 1H, *J*= 12.0 and 1.7 Hz), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.84 (dd, 1H, *J*= 9.5 and 1.7 Hz), 3.71 (dd, 1H, *J*= 12.0 and 1.7 Hz), 3.29 (d, 1H, *J*= 3.3 Hz), 2.31-2.15 (m, 2H), 1.48-1.34 (m, 4H), 1.46 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.25 (br s, 48H), 0.87 (t, 6H, *J*= 6.7 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ= 172.3, 136.6, 127.6, 99.2, 71.2, 67.9, 65.0, 46.0, 32.1, 31.9, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 28.1, 24.8, 22.8, 18.7, 14.3.

(2S,3S,2'R,3'Z)-2-N-(2'-hydroxy-3'-octadecenoyl)-1,3-O-isopropyliden-[2-amino-octadecan-1,3-diol] (41)

Obtained from (*ent*)-**33** (40 mg, 0.12 mmol) and **13** (42 mg, 0.10 mmol) following the procedure described for compound **21**. Purification of the residue by flash chromatography (cyclohexane/AcOEt: 8/2) afforded **41** (42 mg, 58%) as a white solid. $[\alpha]_D^{20}$: -40.8 (*c* 1.03, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ= 6.84 (d, 1H, *J*= 9.6 Hz), 5.80 (dt, 1H, *J*= 10.8 and 7.5 Hz), 5.46 (dd, 1H, *J*= 10.7 and 9.1 Hz), 4.89 (dd, 1H, *J*= 9.0 and 1.9 Hz), 4.06 (dd, 1H, *J*= 12.0 and 1.7 Hz), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.82 (dd, 1H, *J*= 9.6 and 1.6 Hz), 3.70 (dd, 1H, *J*= 12.0 and 1.7 Hz), 3.23 (d, 1H, *J*= 3.0 Hz), 2.22 (q, 2H, *J*= 7.2 Hz), 1.50-1.35 (m, 4H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.25 (br s, 48H), 0.87 (t, 6H, *J*= 6.7 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ= 172.4, 136.9, 127.4, 99.2, 71.2, 68.0, 65.0, 46.0, 32.1, 29.8, 29.6, 29.5, 28.1, 24.9, 22.8, 18.7, 14.3.

(2R,3R,2'R,3'Z)-2-N-(2'-hydroxy-3'-octadecenoyl)-[2-amino-octadecan-1,3-diol] (42)

Obtained from **40** (43 mg, 0.069 mmol) following the procedure described for compound **28**. Purification of the residue by flash chromatography (CHCl₃/MeOH: 96/4) afforded **42** (29 mg, 72%) as a white solid. $[\alpha]_D^{20}$: -61.2 (*c* 0.30, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 50 °C): δ= 6.72 (d, 1H, *J*= 8.1 Hz), 5.77 (dt, 1H, *J*= 10.6 and 7.6 Hz), 5.46 (dd, 1H, *J*= 10.7 and 9.0 Hz), 4.88 (d, 1H, *J*= 8.9 Hz), 3.95 (td, 1H, *J*= 6.4 and 2.1 Hz), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.82 (d, 2H, *J*= 4.4 Hz), 2.49 (br s, 2H), 2.30-2.16 (m, 2H), 1.54-1.36 (m, 4H), 1.29 (br s, 48H), 0.90 (t, 6H, *J*= 6.8 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 50 °C): δ= 173.6, 136.9, 127.6, 72.9, 68.6, 65.2, 54.3, 34.7, 32.1, 29.9, 29.8, 29.5, 28.2, 25.7, 22.8, 14.1.

(2S,3S,2'R,3'Z)-2-N-(2'-hydroxy-3'-octadecenoyl)-[2-amino-octadecan-1,3-diol] (43)

Obtained from **41** (30 mg, 0.048 mmol) following the procedure described for compound **28**. Purification of the residue by flash chromatography (CHCl₃/MeOH: 96/4) afforded **43** (21 mg, 75%) as a white solid. $[\alpha]_D^{20}$: -62.2 (*c* 0.31, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 50 °C): δ= 6.78 (d, 1H, *J*= 8.1 Hz), 5.78 (dt, 1H, *J*= 10.2 and 7.4 Hz), 5.46 (dd, 1H, *J*= 10.6 and 9.0 Hz), 4.89 (d, 1H, *J*= 8.7 Hz), 3.95 (td, 1H, *J*= 5.2 and 1.7 Hz), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.83 (br s, 1H), 3.82 (br s, 1H), 3.06 (br s, 1H), 2.46 (br s, 1H), 2.30-2.16 (m, 2H), 1.54-1.38 (m, 4H), 1.29 (br s, 48H), 0.90 (t, 6H, *J*= 6.8 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 50 °C): δ= 173.6, 137.0, 127.5, 72.9, 68.7, 65.2, 54.2, 34.7, 32.1, 29.9, 29.5, 28.2, 25.7, 22.8, 14.1.

Supporting Information Available: ¹H NMR, ¹³C NMR and MS spectra for compounds **1**, **4**, **9-29** and **31-43** as well as preliminary results for the asymmetric transfer hydrogenation of **4**.

Acknowledgements

S. P. thanks the Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche for a grant.

References

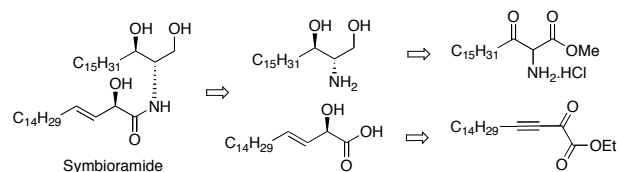
- [1] a) J. Kobayashi, M. Ishibashi, H. Nakamura, Y. Hirata, T. Yamasu, T. Sasaki, Y. Ohizumi, *Experientia* **1988**, *44*, 800; b) J. Kobayashi, *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 225.
- [2] a) M. Nakagawa, J. Yoshida, T. Hino, *Chem. Lett.* **1990**, 1407; b) J. Yoshida, M. Nakagawa, H. Seki, T. Hino, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 343.
- [3] K. Mori, K. Uenishi, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 41.
- [4] H. Azuma, R. Takao, H. Niuro, K. Shikata, S. Tamagaki, T. Tachibana, K. Ogino, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2790.
- [5] T. Takanami, H. Tokoro, D. Kato, S. Nishiyama, T. Sugai, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3291.
- [6] L. C. Hess, G. H. Posner, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2120.
- [7] a) C. Mordant, P. Dunkelmann, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genet, *Chem. Commun.* **2004**, 1296; b) C. Mordant, P. Dunkelmann, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genet, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3017; c) O. Labeeuw, P. Phansavath, J.-P. Genet, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1899.
- [8] a) S. Prévost, S. Gauthier, M. C. Cañ o de Andrade, C. Mordant, A. R. Touati, P. Lesot, P. Savignac, T. Ayad, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genet, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1436; b) H. Tone, M. Buchotte, C. Mordant, E. Guittet, T. Ayad, V. Ratovelomanana-Vidal, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1995; c) C. Roche, N. Desroy, M. Haddad, P. Phansavath, J.-P. Genet, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3911; d) D. Blanc, J. Madec, F. Popowyc, T. Ayad, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genet, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 943.
- [9] a) T. Ohkuma, M. Kitamura, R. Noyori, in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed. (Ed.: I. Ojima), Wiley, New York, **2000**, pp 1-110; b) R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008; c) H.-U. Blaser, C. Malan, B. Pugin, F. Spindler, H. Steiner, M. Studer, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 103; d) M. Kitamura, R. Noyori, in *Ruthenium in Organic Synthesis* (Ed.: S.-I. Murahashi), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, pp 3-41; e) *Handbook of Homogeneous Hydrogenation* (Eds.: J. G. de Vries, C. J. Elsevier) Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; f) J. P. Genet, in *Modern Reduction Methods* (Eds.: P. G. Andersson, I. J. Munslow), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, pp 3-38; g) G. Shang, W. Li, X. Zhang, in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 3rd ed. (Ed.: I. Ojima), Wiley, New York, **2010**, pp 343-436.
- [10] For reviews on DKR, see: a) R. Noyori, M. Tokunaga, M. Kitamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 36; b) R. S. Ward, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1475; c) S. Caddick, K. Jenkins, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 447. d) H. Stecher, K. Faber, *Synthesis* **1997**, 1; e) M. T. El Gihani, J. M. J. Williams, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 11; f) R. Azerad, D. Buisson, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *11*, 565; g) F. F. Huerta, A. B. E. Minidis, J.-E. Bäckvall, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 321; h) M. J. Kim, Y. Ahn, J. Park, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2002**, *13*, 578; i) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8291; j) E. Vedejs, M. Jure, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3974; k) E. Fogassy, M. Nógrádi, D. Kozma, G. Egri, E. Pálovics, V. Kiss, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3011; l) B. Martín-Matute, J. E. Bäckvall, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, *11*, 226; m) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1563; n) H. Pellissier, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 659.
- [11] For the anti-selective ruthenium-mediated asymmetric hydrogenation of α -amino- β -ketoester derivatives by DKR, see: a) K. Makino, T. Goto, Y. Hiroki, Y. Hamada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 882; b) K. Makino, T. Goto, Y. Hiroki, Y. Hamada, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2816; c) A. Lei, S. Wu, M. He, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1626.
- [12] For the syn-selective asymmetric hydrogenation of α -amido- β -ketoesters through DKR, see: a) R. Noyori, T. Ikeda, T. Ohkuma, M. Widhalm, M. Kitamura, H. Takaya, S. Akutagawa, N. Sayo, T. Saito, T. Taketomi, H. Kumobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134; b) J.-P. Genet, S. Mallart, S. Juge, French Patent 8911159, **1989**; c) J.-P. Genet, C. Pinel, S. Mallart, S. Juge, S. Thorimbert, J. A. Laffitte, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 555; d) E. Coulon, M. C. Caño de Andrade, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genet, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6467; e) P. Phansavath, S. Duprat de Paule, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genet, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3903; f) K. Makino, N. Okamoto, O. Hara, Y. Hamada, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1757; g) K. Makino, T. Goto, J. Ohtaka, Y. Hamada, *Heterocycles* **2009**, *77*, 629.
- [13] M. C. Bagley, K. Chapaneri, J. W. Dale, X. Xiong, J. Bower, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1389.
- [14] M. C. Bagley, C. Brace, J. W. Dale, M. Ohnesorge, N. G. Phillips, X. Xiong, J. Bower, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1663.
- [15] K. Sisido, N. Hirowatari, H. Tamura, H. Kobata, H. Takagisi, T. Isida, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 350.
- [16] For comprehensive reviews on asymmetric transfer hydrogenation, see: a) M. J. Palmer, M. Wills, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2045; b) R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97. c) K. Everaere, A. Mortreux, J.-F. Carpentier, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 67; d) S.E. Clapham, A. Hadzovic, R.H. Morris, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2201; e) S. Gladiali, E. Alberico, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 226; f) S. M. Joseph, J. S. Samec, J.-E. Bäckvall, P. G. Andersson, P. Brandt, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 237; g) T. Ikariya, A. J. Blacker, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1300; h) A. J. Blacker, in *Handbook of Homogeneous Hydrogenation* (Eds.: J. G. de Vries, C. J. Elsevier), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, pp 1215-1244; i) C. Wang, X. Wu, J. Xiao, *Chem. Asian, J.* **2008**, *3*, 1750; j) D. Matharu, J. E. D. Martins, *Chem. Asian, J.* **2008**, *3*, 1374.
- [17] K. -J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 285.
- [18] See supporting information for further details.

- [19] a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551; b) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925.
- [20] a) M. M. Midland, A. Tramontano, S. A. Zderic, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5211; b) M. M. Midland, D. C. McDowell, R. L. Hatch; A. Tramontano, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 867; c) H. C. Brown, G. G. Pai, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1606.
- [21] The absolute configurations for compounds **10** and **11** were assigned by comparison of the specific rotation values of the related enantiomerically pure (*E*)-allylic alcohol **14** with those reported in the literature. (*2R,3E*)-octadec-3-ene-1,2-diol **14**: $[\alpha]_D^{20} -11.0$ (*c* 0.83, CHCl₃), lit.:^[2b] $[\alpha]_D^{15} -8.97$ (*c* 0.858, CHCl₃).
- [22] a) B. M. Trost, Z. T. Ball, T. Jöge, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7922; b) A. Fürstner, K. Radkowski, *Chem. Commun.* **2002**, 2182; c) B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17644.
- [23] a) S. Duprat de Paule, N. Champion, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genet, P. Dellis, French Patent 2830254, **2001**; b) S. Duprat de Paule, N. Champion, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genet, P. Dellis, WO Patent 03029259, **2003**; c) S. Duprat de Paule, S. Jeulin, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genet, N. Champion, P. Dellis, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1931; d) S. Duprat de Paule, S. Jeulin, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genet, N. Champion, G. Deschaux, P. Dellis, *Org. Process. Res. Dev.* **2003**, *7*, 399; e) J.-P. Genet, T. Ayad, V. Ratovelomanana-Vidal, *e-EROS*, **2011**, DOI:10.1002/047084289X.rm01285.
- [24] T. Yamagata, H. Tadaoka, M. Nagata, T. Hirao, Y. Kataoka, V. Ratovelomanana-Vidal, J. P. Genet, K. Mashima, *Organometallics* **2006**, *25*, 2505.
- [25] S. Jeulin, N. Champion, P. Dellis, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genet, *Synthesis* **2005**, 3666.
- [26] J. Madec, X. Pfister, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genet, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2563.
- [27] J.-P. Genet, C. Pinel, V. Ratovelomanana-Vidal, S. Mallart, M. C. Caño de Andrade, J. A. Laffitte, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 665.

Total Synthesis of Symbioramide: a Flexible Approach for the Efficient Preparation of Structural Isomers

Adv. Synth. Catal. **Year**, *Volume*, Page – Page

Sébastien Prévost, Tahar Ayad, Phannarath Phansavath* and Virginie Ratovelomanana-Vidal*





Dynamic kinetic resolution of α -chloro β -keto esters and phosphonates: hemisynthesis of Taxotere[®] through Ru-DIFLUORPHOS asymmetric hydrogenation

Sébastien Prévost^a, Sébastien Gauthier^a, Maria Cristina Caño de Andrade^a, Céline Mordant^a, Ali Rhida Touati^b, Philippe Lesot^c, Philippe Savignac^d, Tahar Ayad^a, Phannarath Phansavath^a, Virginie Ratovelomanana-Vidal^{a,*}, Jean-Pierre Genêt^{a,*}

^aLaboratoire Charles Friedel UMR CNRS 7223, Chimie ParisTech ENSCP, 11 rue Pierre et Marie Curie, 75231 Paris Cedex 05, France

^bFaculté des Sciences, Laboratoire de Synthèse Organique et Photochimie, Avenue de l'Environnement, 5000 Monastir, Tunisia

^cRMN en Milieu Orienté, ICMMO, UMR CNRS 8182, Université Paris Sud 11, Bât. 410, F-91405 Orsay Cedex, France

^d146 Allée de la Clairière 91190 Gif-sur-Yvette, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 March 2010

Accepted 6 May 2010

Available online 11 June 2010

Dedicated to Professor Henry Kagan on the occasion of his 80th birthday

ABSTRACT

The dynamic kinetic resolution (DKR) of racemic α -chloro β -ketoesters and α -chloro β -ketophosphonates through ruthenium-mediated asymmetric hydrogenation is reported. The corresponding α -chloro β -hydroxyesters and α -chloro β -hydroxyphosphonates were obtained in good to high enantio- and diastereomeric excesses using, in particular, the atropisomeric ligand DIFLUORPHOS. This methodology allowed an efficient preparation of the *anti* phenylisoserine side chain of Taxotere[®] which has been used for the hemisynthesis of the cancer therapeutic agent itself. In addition, ¹³C NMR in chiral oriented solvents was used to investigate the DKR effect.

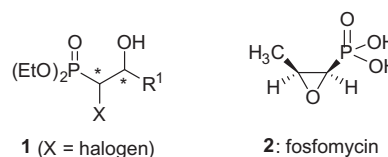
© 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Dynamic kinetic resolution (DKR) is an efficient method for the obtention of enantiomerically pure compounds from racemic substrates. Indeed, DKR allows the formation of a single isomer out of four stereoisomers by combining kinetic resolution with an in situ equilibration of the configurationally labile stereogenic center.¹ By using this method, enantiomerically pure compounds can be synthesized in a single step with theoretical yields of 100% in a highly stereocontrolled manner. Ruthenium-mediated hydrogenation has been widely used in the DKR of β -ketoesters,² the first examples being reported by Noyori et al.³ and Genet et al.⁴ We report herein the dynamic kinetic resolution of an α -chloro β -ketoester through ruthenium-mediated asymmetric hydrogenation and its application to the hemisynthesis of Taxotere[®]. The DKR of α -chloro β -ketophosphonates leading to the corresponding enantioenriched α -chloro β -hydroxyphosphonates is described as well.

Owing to their biological activities as enzyme inhibitors or drug candidates⁵, optically active hydroxy phosphonates have attracted significant attention over the years. In particular, α -halo β -hydroxyphosphonates **1** constitute an interesting class of compounds as precursors of various 1,2-epoxyalkylphosphonates,⁶ analogous of

fosfomycin **2**,⁷ a low molecular weight antibiotic of unusual structure, originally isolated from the fermentation broth of *Streptomyces fradiae* or *Pseudomonas syringae* (Scheme 1).



Scheme 1.

Various methods have been reported for the asymmetric synthesis of hydroxyphosphonates.⁸ In particular, the enantioselective hydrogenation of β -ketophosphonates into their corresponding β -hydroxyphosphonates or α -acetamido β -hydroxyphosphonates has been described.⁹ However, with regard to α -halo β -ketophosphonates, only one example of dynamic kinetic resolution through asymmetric hydrogenation has been previously reported in the literature by Noyori et al.¹⁰ In this study, racemic dimethyl 1-bromo-2-oxopropylphosphonate was hydrogenated in methanol at 25 °C under 4 bar of hydrogen using the [RuCl₂{(S)-BIN-AP}(DMF)_n] complex to give dimethyl (1*R*,2*S*)-1-bromo-2-hydroxypropylphosphonate in 98% ee with a 90:10 *syn/anti* selectivity. This most straightforward method for the preparation of enantioenriched β -hydroxy α -bromophosphonates suffers one major limitation which is the formation in a significant 15% yield of the

* Corresponding authors. Tel.: +33 1 44276742; fax: +33 1 44071062 (V.R.-V); tel.: +33 1 44276743; fax: +33 1 44071062 (J.-P.G.).

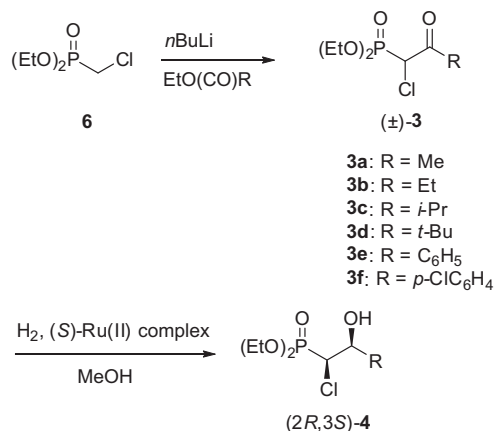
E-mail addresses: virginie-vidal@chimie-paristech.fr (V. Ratovelomanana-Vidal), jean-pierre-genet@chimie-paristech.fr (J.-P. Genêt).

related debrominated compound, resulting from the hydrogenolysis of the carbon–bromide bond. We postulated that the replacement of the bromide atom by a chloride atom would lower this side reaction. Moreover, since the preparation of enantioenriched α -chloro β -hydroxyphosphonates is barely reported in the literature, we were interested in investigating the dynamic kinetic resolution of α -chloro β -ketophosphonates through ruthenium-mediated asymmetric hydrogenation¹¹ as a practical route to prepare these compounds.

2. Results and discussion

A series of α -chloro β -ketophosphonates **3a–3f** was first conveniently synthesized by acylation of diethyl 1-chloromethylphosphonate **6**.¹² Asymmetric hydrogenation promoted by ruthenium catalysts containing the atropisomeric ligands MeO-BIPHEP or SYNPHOS¹³ and DIFLUORPHOS,¹⁴ developed in our group, provided the corresponding α -chloro β -hydroxyphosphonates **4a–4f** (Scheme 2). As a starting point, we examined the dynamic kinetic resolution of compound **3a** (Scheme 3, Table 1). The hydrogenation reaction was first conducted in methanol at 25 °C under 70 bar of hydrogen for 24 h using 1 mol% of the complex [Ru((S)-SYNPHOS)Br₂], generated in situ from commercially available [Ru(COD)(2-methylallyl)₂].¹⁵

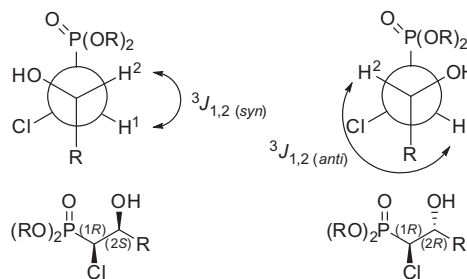
Under these conditions, (1*R*,2*S*)-**4a** was obtained with a moderate 62:38 diastereomeric ratio but with excellent enantioselectivity (99% ee, entry 1) together with 22% of the dechlorinated starting material **5a**. By lowering the hydrogen pressure to 10 bar, the formation of **5a** was limited to 6% at 50 °C, while the diastereomeric ratio was slightly improved (dr = 68:32, entry 2). Pleasingly, when the hydrogenation was run under the same conditions but using the preformed complex [RuCl((S)-SYNPHOS)₂(μ -Cl)₃][NH₂Me₂],¹⁶ hydrogenolysis of the carbon–chloride bond was not observed and only the desired compound **4a** was obtained with the same dr as mentioned above and with excellent enantioselectivity (ee >99%, entry 3). The hydrogenation reaction was then performed with [RuCl((S)-DIFLUORPHOS)₂(μ -Cl)₃][NH₂Me₂] and [RuCl((S)-MeO-BIPHEP)₂(μ -Cl)₃][NH₂Me₂] complexes and afforded slightly lower dr (entries 4 and 5) than with [RuCl((S)-SYNPHOS)₂(μ -Cl)₃][NH₂Me₂]. It should be noted that when the reaction was conducted in dichloromethane at 80 °C and 100 bar of hydrogen, the corresponding α -chloro β -hydroxyphosphonate **4a** was obtained



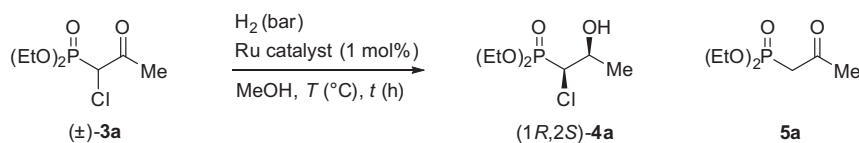
Scheme 2.

with a slight diastereoselectivity this time in favor of the *anti* isomer (dr = 47:53, entry 6).

The relative configurations of compounds **4** were established on the basis of their coupling constants ³J_{1,2} which bear significantly distinct values for the *syn* and *anti* diastereoisomers (Scheme 4).



Scheme 4.



Scheme 3.

Table 1
DKR of racemic **3a** through ruthenium-assisted hydrogenation^a

Entry	Ru catalyst	Conditions			Products ^b (%)		dr ^c (%) for (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- 4a	ee ^c (%) for (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- 4a
		H ₂ (bar)	T (°C)	t (h)	5a	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- 4a		
1	[Ru((S)-SYNPHOS)Br ₂]	70	25	24	22	78	62:38	>99
2	[Ru((S)-SYNPHOS)Br ₂]	10	50	24	6	94	68:32	>99
3	[RuCl((S)-SYNPHOS) ₂ (μ -Cl) ₃][NH ₂ Me ₂]	10	50	24	—	100	67:33	>99
4	[RuCl((S)-DIFLUORPHOS) ₂ (μ -Cl) ₃][NH ₂ Me ₂]	10	50	24	—	100	62:38	>99
5	[RuCl((S)-MeO-BIPHEP) ₂ (μ -Cl) ₃][NH ₂ Me ₂]	10	50	24	—	100	59:41	>99
6 ^d	[Ru((S)-MeO-BIPHEP)Br ₂]	100	80	14	6	94	47:53	>99

^a All reactions were performed on 1 mmol at 0.5 M.

^b Conversion rates were determined by ¹H NMR (300 MHz) of the crude reaction mixture.

^c The diastereo- and enantiomeric excesses were determined by HPLC on the corresponding benzoyl esters **4a'** (Chiralpak AS-H column).

^d The reaction was conducted in dichloromethane.

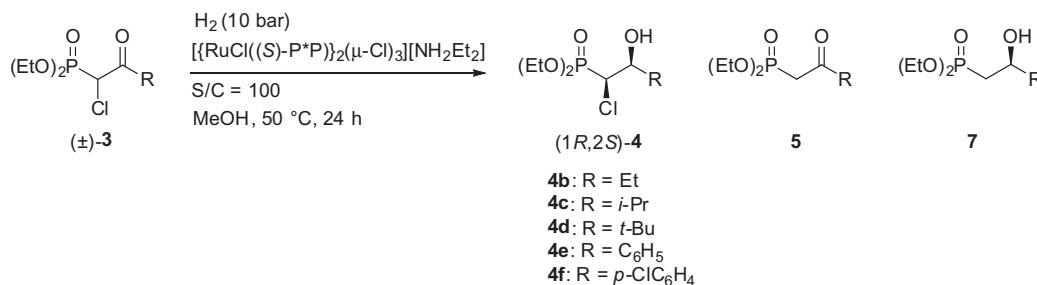
The vicinal coupling constants $^3J_{1,2}$ indicate very clearly the relative configuration of the coupling protons, their contribution depending on the dihedral angle ϕ , enclosed by the CH bonds, according to the Karplus equation.¹⁷ Previously reported ^1H NMR studies¹⁸ of racemic α -chloro β -hydroxyphosphonic derivatives showed the coupling constant $^3J_{1,2}$ was low (<2.5 Hz) for the *syn* diastereoisomer compared to the higher value (>7 Hz) observed for the *anti* isomer. The absolute configuration of the hydroxyl-bearing C-2 stereocenter is determined by the chirality of the diphosphine ligand and was attributed on the basis of the general rule established for the BINAP-assisted hydrogenation,¹⁹ and which can be extended to other atropisomeric ligands.

The formerly established hydrogenation conditions were then applied to compounds **3b–3f** using the complex $[\{\text{RuCl}((S)\text{-P}^*\text{P})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{Me}_2]$ containing MeO-BIPHEP, SYNPHOS, or DIFLUORPHOS as the diphosphines (Scheme 5, Table 2). Thus, the dynamic kinetic resolution of compound **3b** bearing an ethyl substituent delivered the expected alcohol **4b** with comparable dr as observed in the reaction of **3a**, and with no dechlorinated product ($\text{dr} = 57:43\text{--}59:41$, entries 1–3). On the other hand, under the standard conditions, the hydrogenation of substrate **3d** bearing a more sterically demanding *tert*-butyl substituent failed to afford the corresponding alcohol **4d**. In this case, only the recovered starting material and the related dechlorinated product were obtained (entries 4 and 5). Switching the hydrogenation conditions to 70 bar of hydrogen and 25 °C did not allow any improvement either (entry 6).

Nevertheless, when these latter conditions were applied to the isopropyl-substituted compound **3c**, the expected alcohol **4c** was obtained with a good diastereomeric ratio and excellent enantioselectivity

($\text{dr} = 92:8$, >95% *ee*, entry 7) together with a small amount of the dechlorinated product **7c**. Pleasingly, the dynamic kinetic resolution of compounds **3e** and **3f** bearing, respectively, phenyl and *para*-chlorophenyl substituents, led to the expected α -chloro β -hydroxyphosphonates with good diastereomeric ratios and moderate to high enantioselectivities ($\text{dr} = 85:15\text{--}91:9$, 42–90% *ee*, entries 8–13). For this family of compounds, a ligand effect has been observed since with the (*S*)-MeO-BIPHEP ligand, moderate *ee* were obtained (42–45% *ee*, entries 8 and 11), while the (*S*)-SYNPHOS diphosphine led to higher enantioselectivities (61–70% *ee*, entries 9 and 12). Pleasingly, the (*S*)-DIFLUORPHOS ligand afforded high *ee* in the DKR of **3e** and **3f** (84–90%, entries 10 and 13). The above-mentioned results indicate that the dynamic kinetic resolution of α -chloro β -ketophosphonates through ruthenium-mediated hydrogenation is substrate dependent both in terms of conversion and selectivities. In most cases, standard hydrogenation conditions have been established which allowed the preparation of *syn* α -chloro β -hydroxyphosphonates with moderate to good diastereoselectivities while suppressing the formation of the related dechlorinated compounds.

In connection with our ongoing program directed toward the synthesis of biologically relevant active molecules,²⁰ we envisaged the hemisynthesis of Taxotere[®],²¹ an analogue of Taxol[®],²² both remarkable broad-spectrum cancer therapeutic agents, through the dynamic kinetic resolution of an α -chloro β -keto ester. Toward this end, we were interested in pursuing an efficient preparation of the C-13 side chain of Taxotere[®]. Since the C-13 side chain of Taxotere[®] is essential for its potent antitumor activity, the development of an efficient process for its preparation in enantiopure form has been the focus of many investigations.^{23,24} Only one example of



Scheme 5.

Table 2
DKR of racemic **3** through ruthenium-catalyzed hydrogenation^a

Entry	Substrate	Ruthenium complex	Products ^b				dr (%) for (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- 4	ee (%) for (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- 4
			3	5	7	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- 4		
1	3b	$[\{\text{RuCl}((S)\text{-MeO-BIPHEP})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{Me}_2]$	—	—	—	100	57:43 ^c	>99 ^c
2	3b	$[\{\text{RuCl}((S)\text{-SYNPHOS})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{Me}_2]$	—	—	—	100	57:43 ^c	>99 ^c
3	3b	$[\{\text{RuCl}((S)\text{-DIFLUORPHOS})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{Me}_2]$	—	—	—	100	59:41 ^c	>99 ^c
4	3d	$[\{\text{RuCl}((S)\text{-MeO-BIPHEP})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{Me}_2]$	46	54	—	—	—	—
5	3d	$[\{\text{RuCl}((S)\text{-SYNPHOS})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{Me}_2]$	56	44	—	—	—	—
6 ^d	3d	$[\{\text{RuCl}((S)\text{-SYNPHOS})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{Me}_2]$	70	30	—	—	—	—
7 ^d	3c	$[\{\text{RuCl}((S)\text{-MeO-BIPHEP})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{Me}_2]$	4	—	8	88	92:8 ^e	>95 ^e
8	3e	$[\{\text{RuCl}((S)\text{-MeO-BIPHEP})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{Me}_2]$	—	—	—	100	88:12	42
9	3e	$[\{\text{RuCl}((S)\text{-SYNPHOS})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{Me}_2]$	—	—	—	100	91:9	61
10	3e	$[\{\text{RuCl}((S)\text{-DIFLUORPHOS})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{Me}_2]$	—	—	—	100	86:14	84
11	3f	$[\{\text{RuCl}((S)\text{-MeO-BIPHEP})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{Me}_2]$	—	—	—	100	87:13	45
12	3f	$[\{\text{RuCl}((S)\text{-SYNPHOS})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{Me}_2]$	—	—	—	100	89:11	70
13	3f	$[\{\text{RuCl}((S)\text{-DIFLUORPHOS})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{Me}_2]$	—	—	—	100	85:15	90

^a All reactions were performed on 1 mmol at 0.5 M.

^b Conversion rates were determined by ^1H NMR (300 MHz) of the crude reaction mixture.

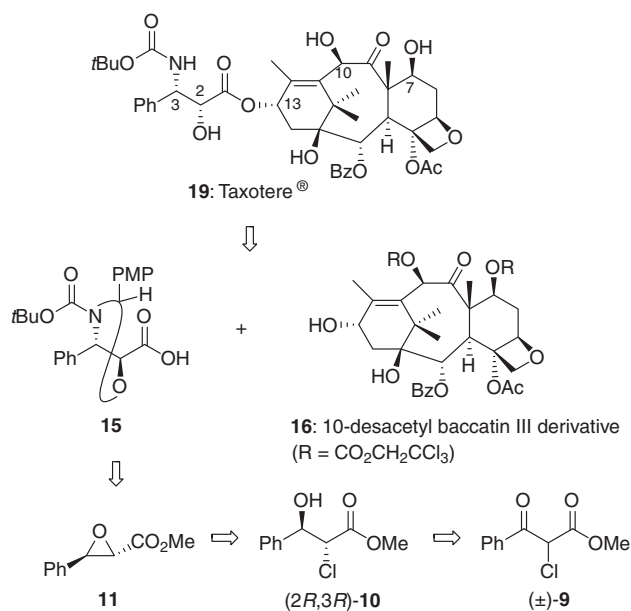
^c The diastereo- and enantiomeric excesses were determined by HPLC on the corresponding benzoyl esters **4'** (Chiralpak AS-H column).

^d The hydrogenation was conducted at 25 °C under 70 bar of hydrogen for 100 h.

^e The diastereo- and enantiomeric excesses were determined by ^{31}P NMR of the corresponding *O*-acetyl-(*L*)-lactic ester **4'**

the ruthenium-promoted asymmetric hydrogenation of α -chloro β -ketoester into the *syn* α -chloro β -hydroxyester, carried out with ethyl 2-chlorobenzoyl acetate, has been reported so far with a good level of *syn* diastereoselectivity in MeOH/ ϵ -CH₂Cl₂ (66–90% de).²⁵

We report in this paper the efficient DKR of an α -chloro β -ketoester into the corresponding *anti* α -chloro β -hydroxyester and the successful application to the hemisynthesis of Taxotere[®]. The chosen strategy was based on the observation by Greene et al.²⁶ that *anti* (2*S*,3*S*) phenylisoserine side chain derivatives could be directly used for the crucial esterification step with baccatine III, since complete epimerization occurred at the C-2 hydroxyl-bearing stereocenter, leading to the required *syn* (2*R*,3*S*) configuration for Taxotere[®]. Hence, the retrosynthetic scheme relies on the esterification of **15** with a 10-desacetyl baccatin III derivative **16** which would deliver Taxotere[®] after global deprotection (Scheme 6).

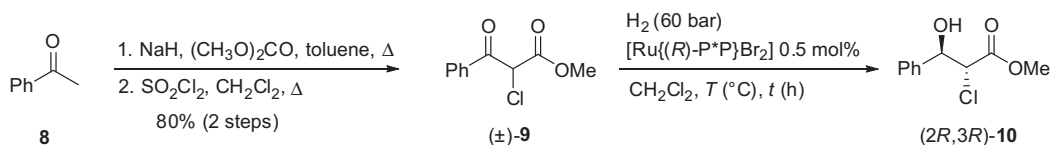


Scheme 6.

The *anti* phenylisoserine derivative **15** would result from regioselective cleavage of (2*S*,3*R*)-3-phenylglycidate **11** by a nitrogen nucleophile. Compound **11** would in turn be obtained from racemic **9** via (2*R*,3*R*)-**10**, by dynamic kinetic resolution through asymmetric hydrogenation.

The synthesis of the target compound **15** began with the crucial hydrogenation step of α -chloro β -ketoester **9**, which was readily prepared from acetophenone via a two-step sequence in 80% yield (Scheme 7). The dynamic kinetic resolution of **9** was first carried out using conditions that were previously established for the related compound, ethyl 3-phenyl-3-oxopropanoate (Scheme 7, Table 3).²⁷

Thus, the asymmetric hydrogenation of **9** was conducted in dichloromethane at 80 °C under 60 bar of hydrogen using 0.5 mol % of the [Ru((*R*)-P^{*}P)Br₂] complex, generated in situ from commercially available [Ru(COD)(2-methylallyl)₂].¹⁵ Under these conditions, the reaction afforded the corresponding α -chloro β -hydroxyester (2*R*,3*R*)-**10** with complete conversion and good diastereo- and enantioselectivities (69–82% de, 76–90% ee, entries 1–3) using (*R*)-MeO-BIPHEP, (*R*)-SYNPHOS, or (*R*)-BINAP as ligands. With the (*R*)-DIFLUORPHOS diphosphine, 80% conversion was attained after 26 h (entry 4) whereas full conversion could be achieved after a prolonged reaction time of 36 h, albeit a lower diastereomeric excess was observed (61% de, entry 5). In an attempt to increase the enantio- and diastereoselectivities, the hydrogenation was then performed at a lower temperature and for a longer reaction time (50 °C, 48 h, entries 6–9). Using these conditions, moderate to good conversions were obtained while a drop in diastereoselectivity was observed for (*R*)-SYNPHOS, (*R*)-MeO-BIPHEP, and (*R*)-BINAP (26–67% de, entries 6–8). In sharp contrast, the results obtained with the (*R*)-DIFLUORPHOS ligand showed a significant increase in both the enantio- and diastereoselectivities (96% de, 92% ee vs 61% de, 82% ee, entries 9 and 5) although a lower 58% conversion was achieved. In order to increase the conversion rate in the case of the (*R*)-DIFLUORPHOS diphosphine, a screening of solvents was carried out. Thus, under the previously established hydrogenation conditions, various solvents were examined (Scheme 8, Table 4). Dioxane and chloroform proved inappropriate since poor conversions were obtained in these solvents (<5% conversion, entries 1 and 2).



Scheme 7.

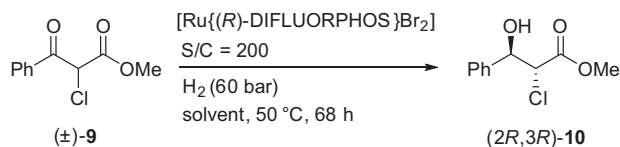
Table 3
Dynamic kinetic resolution of racemic **9**^a

Entry	Ru catalyst	T (°C)	t (h)	Conversion ^b (%)	de ^c ((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 10 ,%)	ee ^c ((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 10 ,%)
1	[Ru((<i>R</i>)-MeO-BIPHEP)Br ₂]	80	26	100	69	87
2	[Ru((<i>R</i>)-SYNPHOS)Br ₂]	80	26	100	75	90
3	[Ru((<i>R</i>)-BINAP)Br ₂]	80	26	100	82	76
4	[Ru((<i>R</i>)-DIFLUORPHOS)Br ₂]	80	26	80	87	82
5	[Ru((<i>R</i>)-DIFLUORPHOS)Br ₂]	80	36	100	61	82
6	[Ru((<i>R</i>)-SYNPHOS)Br ₂]	50	48	90	26	90
7	[Ru((<i>R</i>)-MeO-BIPHEP)Br ₂]	50	48	89	57	nd
8	[Ru((<i>R</i>)-BINAP)Br ₂]	50	48	88	67	73
9	[Ru((<i>R</i>)-DIFLUORPHOS)Br ₂]	50	48	58	96	92

^a All reactions were performed on 1 mmol at 0.5 M.

^b Conversion rates were determined by ¹H NMR (300 MHz) of the crude reaction mixture.

^c The diastereo- and enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralcel OJ column).



Scheme 8.

In toluene or tetrahydrofuran, low conversions were equally observed (21–25%, entries 3 and 4). The α -chloro β -hydroxyester **10** was obtained with higher conversions in ether and hexane (73–75% conversions, entries 5 and 6) although in these solvents the related dechlorinated compound was also formed. 1,2-Dichloroethane led to results comparable to those obtained with dichloromethane in terms of both enantio- and diastereoselectivities (94% de, 93% ee) albeit a low conversion was obtained (36% conversion, entry 7). Finally, the most suitable solvent for the hydrogenation reaction appears to be dichloromethane, which offers the best compromise between conversion and selectivity. Furthermore, the reaction could be easily scaled up in this solvent on a 20 mmol scale using (*R*)-DIFLUORPHOS as a ligand. Thus, under 60 bar of hydrogen at 50 °C, (2*R*,3*R*)-**10** was obtained with reproducible conversion and selectivities working on this larger scale (58% conversion, 55% isolated yield, 96% de, 92% ee).

At this stage, taking into account the moderate conversion observed, one may wonder whether a dynamic kinetic resolution has really been taking place or if only kinetic resolution has occurred. In order to establish the DKR effect, it was necessary to measure the ee of the initial β -keto ester that has not been consumed during the reaction in order to determine whether the mixture is still racemic or enantioenriched in *S*-isomer. Preliminary HPLC analysis failed to separate the enantiomers of **9**. Although the specific rotation of the mixture prior to and after the hydrogenation step remains mainly equal to zero, these experimental facts do not constitute concluding evidence since the absolute value of rotation of each enantiomer can be very weak.

To definitely answer this question, we turned our attention to NMR in chiral liquid crystals (CLC) prepared with concentrated organic solutions (CHCl₃ or DMF) of polypeptides (PBLG).^{28–30} This efficient method relies on the ability of the CLC to orient in average differently two optical isomers relative to the magnetic field B_0 . Advantageously, the *R/S* orientational ordering difference can be spectrally revealed through any order-sensitive NMR interactions, such as the shift anisotropy (CSA), or the dipolar (D) and quadrupolar (Q) interactions that are not anymore averaged to zero at the NMR time scale as in isotopic solvents.²⁸ Another interest of the method lies in the possibility to observe any magnetically active nuclei in the molecule, including dilute atoms such as carbon-13 or deuterium at natural abundance level.³⁰ Considering the structure of **9**, ¹³C NMR in CLC was chosen.^{32,33} In proton-decoupled ¹³C NMR (¹³C–{¹H}), the *R/S* discrimination is detected via a

difference of ¹³C CSA, leading to two resonances, one for each enantiomer and the other for each equivalent carbon site of the molecule.

As the parameters governing the strength of the ¹³C CSA mainly increase with the electronegativity of the substituents and the hybridization state of the carbons $\Delta\sigma(\text{sp}) > \Delta\sigma(\text{sp}^2) > \Delta\sigma(\text{sp}^3)$,^{29–31} we could expect to obtain a significant chiral discrimination on the benzenic or carbonyl carbons of **9**. In practice, the *ortho* and *meta* aromatic sites are the most suitable carbon sites for accurately evaluating the ee for two reasons: (i) 2 equiv carbons contribute to signal, (ii) the proton-to-carbon NOE transfer exists for these sites.

Figure 1b presents the ¹³C–{¹H} signals of the *ortho* and *meta* aromatic carbons of **9** before the hydrogenation reaction, and recorded in the PBLG/CHCl₃ mesophase at 300 K. Compared to isotopic ¹³C–{¹H} spectrum (Fig. 1a), two ¹³C resonances are observed for the *ortho* and *meta* carbons, thus clearly indicating the enantio-discrimination of these sites. The chemical shift differences ($\Delta\delta = |\delta_R - \delta_S|$) for *ortho* and *meta* carbons are of 0.06 ppm. As expected, spectral discriminations were also detected on the *ipso* and *para* carbons and carbonyl sites (Figure 1d). Not surprisingly, the ee of the sample is equal to zero within the experimental error, and therefore the starting mixture is effectively racemic.

As seen in Figure 1c, the ¹³C–{¹H} 1D spectrum of the α -chloro β -keto-ester, not consumed during the hydrogenation reaction, can be fully superimposed on the spectrum corresponding to the sample of β -keto- α -chloro ester prior to hydrogenation. The integration of signal surfaces (confirmed also by deconvolution of peaks) shows that enantiomeric excess is still zero within the experimental errors, thus confirming unambiguously the results obtained by the optical method. Conclusively, the solution of α -chloro β -hydroxy ester remains racemic all along the reaction, and so the hydrogenation of precursor is, as initially suspected, under the control of a dynamic kinetic resolution.

Having in hand the diastereo- and enantiomerically enriched α -chloro β -hydroxy ester **10**, we next turned our attention to the hemisynthesis of Taxotere[®]. Thus, compound **10** was converted into the corresponding epoxide **11** in an excellent 98% yield by treatment with DBU in dichloromethane (Scheme 9). Refluxing **11** with sodium azide and ammonium chloride in an acetone-water mixture allowed the regio- and stereoselective cleavage³⁴ of the epoxide to afford α -hydroxy β -azidoester **12** in 80% yield. Subsequent hydrogenation of the azide with Pd/C under hydrogen pressure (1 atm) in the presence of di-*tert*-butyldicarbonate³⁵ yielded **13**, which was converted into oxazolidine **14** by refluxing with *p*-(methoxyphenyl)dimethoxymethane and a catalytic amount of PPTS. Hydrolysis of **14** provided the corresponding carboxylic acid **15** as the *anti* protected phenylisoserine side chain of Taxotere[®]. Esterification of the 7,10-bis-trichloroethoxycarbonyl derivative of 10-desacetyl baccatin III **16** with **15** using previously reported conditions²⁶ provided the Taxotere[®] precursor **17** in 60% yield, and with complete epimerization at the C-2 stereocenter as

Table 4
Solvent effect in the DKR of **9**

Entry	Solvent	Conv ^a (%)	Yld (%)	de ^b (%), (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 10	ee ^b (%), (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 10
1	Dioxane	<5	nd	nd	nd
2	CHCl ₃	<5	nd	nd	nd
3	Toluene	21	21	83	76
4	THF	25	24	50	86
5	Et ₂ O	73	57 ^c	22	85
6	Hexane	75	55 ^c	10	85
7	Cl(CH ₂) ₂ Cl	36	27	94	93

^a Conversion rates were determined by ¹H NMR (300 MHz) of the crude reaction mixture.

^b The diastereo- and enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralcel OJ column).

^c The dechlorinated hydrogenated product was also isolated.

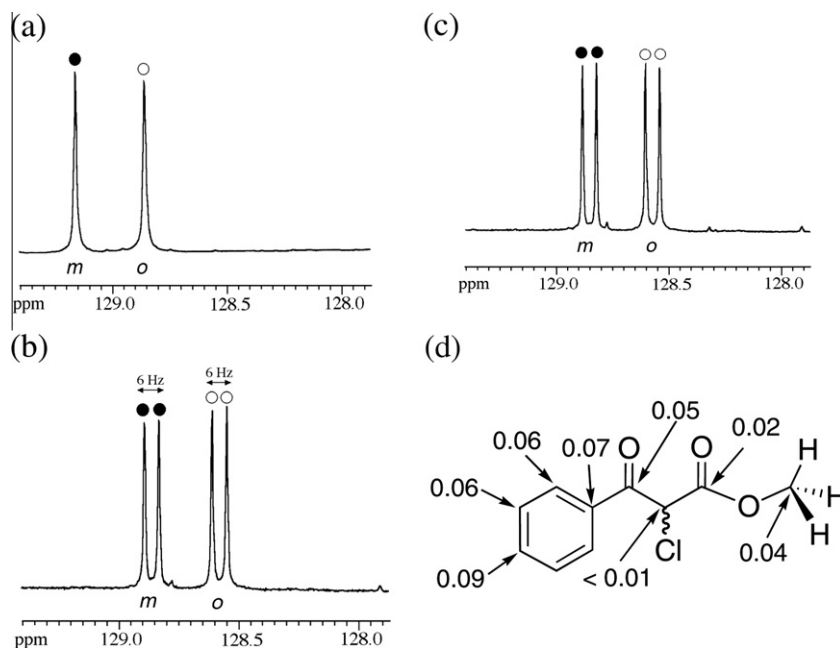


Figure 1. 100 MHz $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ spectrum (aromatic region) of **9** in (a) isotopic solvent (CHCl_3) and (b) CLC (PBLG/ CHCl_3) at 300 K. The spectra (b) and (c) correspond to a mixture prior to and after the hydrogenation step. The small variations of $\delta^{13}\text{C}$ in (b) and (c) compared to (a) result from the solvent effect (CLC) and ^{13}C CSA as well. For each trace, 1000 scans were added and the recycling delay is around 3 s. The PBLG samples were prepared with 100 mg of **9**, 140 mg of PBLG (D.P. = 463) and 350 mg of CHCl_3 , (see Ref. 27). On Figure 1d are reported the spectral enantioidifferences (in ppm) measured on each carbon site.

expected. Subsequent cleavage of the oxazolidine moiety³⁶ was performed using APTS in methanol and furnished **18** in 55% yield (based on recovered starting material). Deprotection of the 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl (Troc) groups has been previously reported in the literature using standard procedure to give Taxotere[®].³⁶

3. Conclusion

In summary, we have shown that the dynamic kinetic resolution of a series of racemic α -chloro β -keto phosphonates through ruthenium-mediated asymmetric hydrogenation allowed the formation of the corresponding *syn* α -chloro β -hydroxy phosphonates. Complete conversions were obtained in methanol, alongside with excellent enantioselectivities (up to >99% ee) and good diastereoselectivities were observed for substrates bearing phenyl or *para*-chlorophenyl substituents (up to 84% de). Moreover, under the standard established conditions, no dechlorinated compounds were observed. The dynamic kinetic resolution has also been extended to the asymmetric hydrogenation of an α -chloro β -keto ester. In particular, the use of the (*R*)-DIFLUORPHOS ligand allowed the formation of the *anti* protected phenylisoserine side chain of Taxotere[®] in a highly enantio- and diastereoselective fashion. This enantioenriched compound (95% de, 92% ee) was then successfully used in the hemisynthesis of Taxotere[®]. Finally, we have nicely demonstrated that NMR in CLC was a powerful tool to solve problems related to chirality,³⁷ thus providing a unique alternative to usual NMR methods.

4. Experimental

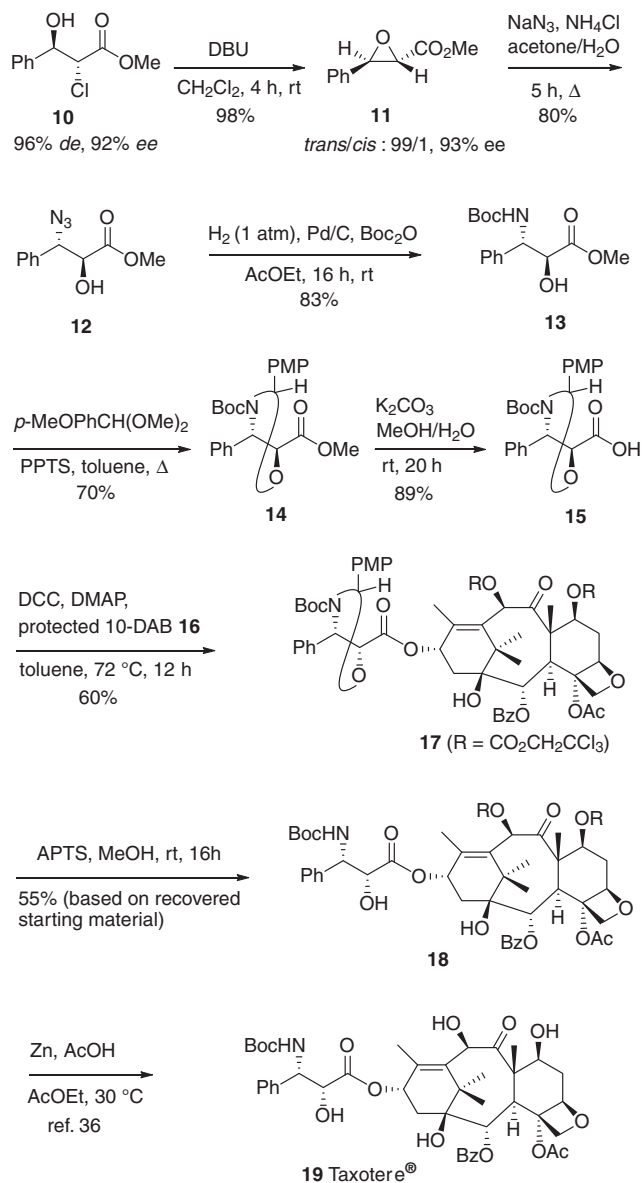
4.1. General

All air- and/or water-sensitive reactions were carried out under an argon atmosphere. Tetrahydrofuran and diethyl ether were distilled from sodium-benzophenone. Dichloromethane was distilled from calcium hydride. Reactions were monitored by thin layer

chromatography carried out on precoated silica gel plates (E. Merck Ref. 5554 60 F254) and revealed with either an ultra-violet lamp ($\lambda = 254$ nm) or a potassium permanganate solution. The nuclear magnetic resonance spectra were recorded on a Bruker AC 200, AC 300, or Avance 400 instrument at 200, 300, or 400 MHz, respectively, for ^1H and 50, 75, or 100 MHz, respectively, for ^{13}C . The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm) referenced to residual chloroform (7.26 ppm for ^1H and 77.1 ppm for ^{13}C). Data are reported as follows: chemical shifts (δ), multiplicity (recorded as s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; sept, septuplet; m, multiplet; and br, broad), coupling constants, integration, and assignment. Mass spectra (MS) were recorded by the ENSCP Mass Spectroscopy Service on a Hewlett-Packard HP 5989 A spectrometer. Ionization was obtained either by electronic impact (EI, 70 eV) or chemical ionization with ammonia (CI, NH_3) and data are reported as m/z (relative intensity). Melting points (mp) were determined on a Kofler melting point apparatus or on a Büchi apparatus and are uncorrected. Optical rotations were measured on a Perkin-Elmer 241 polarimeter or a Jasco P-1010 polarimeter. High resolution mass spectrometric (HRMS) analyses were measured on LTQ-Orbitrap (Thermo Fisher Scientific) at Pierre et Marie Curie University.

4.2. Diethyl 1-chloromethylphosphonate 6

In a 500 mL round-bottomed flask equipped with a mechanical stirrer were introduced 1-chloromethylphosphoryl dichloride (50.2 g; 0.3 mol; 1 equiv) and tetrahydrofuran (100 mL). A solution of triethylamine (67 g; 0.66 mol; 2.2 equiv) in tetrahydrofuran (100 mL) was added dropwise under vigorous stirring, then the reaction mixture was cooled with an ice-bath. Ethanol (31 g or 39.29 mL; 0.66 mol; 2.2 equiv) was added dropwise at such a rate as to maintain the reaction temperature below 30 °C (CAUTION exothermic reaction). An important precipitate formed during the addition, and the resulting suspension was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was filtered, rinsed with tetrahydrofuran (2×100 mL), and the combined filtrate was



Scheme 9.

concentrated under reduced pressure. The residue was taken up in diethyl ether (200 mL) and the precipitated triethylamine hydrochloride salt was filtered off and rinsed. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a yellow liquid which was distilled under water-pump vacuum to yield a colorless liquid (50.8 g; 91% yield). Bp = 130 °C (16 mm Hg). ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz, 24 °C) δ 4.3–4.15 (m, 4H), 3.5 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 6H). ³¹P NMR (CDCl₃, 81 MHz, 24 °C) δ 19.

4.3. General procedure for the synthesis of α -chloro β -keto phosphonates 3

Procedure described with ethyl *iso*-butyrate: to a -78 °C solution of *n*-butyl lithium (1.3 M solution in hexane; 42.3 mL, 55 mmol) in THF (45 mL) was added dropwise a solution of diethyl 1-chloromethylphosphonate (9.33 g, 50 mmol) in THF (15 mL). The reaction mixture was stirred at this temperature for 30 min, then a solution of ethyl *iso*-butyrate (6.4 g, 55 mmol) in THF (15 mL) was added dropwise and the resulting mixture was stirred at -78 °C for 1 h. The reaction mixture was poured onto a mixture of 12 N HCl

(15 mL), ice (15 g), and dichloromethane (50 mL). The layers were separated and the aqueous phase was further extracted with dichloromethane (2 \times 50 mL). The combined organic phases were washed with water (2 \times 50 mL), dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel.

4.3.1. Diethyl 1-chloro-2-oxopropylphosphonate 3a

Prepared according to the general procedure, using *n*-butyl lithium (1.48 M solution in hexane, 37.2 mL, 55 mmol) in THF (35 mL), a solution of diethyl 1-chloromethylphosphonate (9.33 g, 50 mmol) in THF (15 mL), and a solution of ethyl acetate (5.3 g, 60 mmol) in THF (20 mL). After attempted purification by distillation failed, the recovered product was purified by chromatography on silica gel (eluent cyclohexane/ethyl acetate 5:5) to give a yellow syrup (4.6 g; 40% non optimized yield). Bp = 134 °C (1 mm Hg). ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz, 24 °C) δ 4.5 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.3–4.15 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.4–1.35 (m, 6H). ³¹C NMR (CDCl₃, 50 MHz, 24 °C) δ 197.4, 64.4 (m, J = 7 Hz), 57.3 (d, J = 138.5 Hz), 27.6, 16.2 (m, J = 5.9 Hz). ³¹P NMR (CDCl₃, 81 MHz, 24 °C) δ 14.

4.3.2. Diethyl 1-chloro-2-oxobutylphosphonate 3b

Prepared according to the general procedure, using *n*-butyl lithium (1.47 M solution in hexane, 37.4 mL, 55 mmol) in THF (45 mL), a solution of diethyl 1-chloromethylphosphonate (9.33 g, 50 mmol) in THF (15 mL), and a solution of ethyl propanoate (6.12 g, 60 mmol) in THF (15 mL). After attempted purification by distillation failed, the recovered product was purified by chromatography on silica gel (eluent cyclohexane/ethyl acetate 5:5) to give a yellow syrup (5.0 g; 41% non optimized yield). ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz, 24 °C) δ 4.5 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.3–4.1 (m, 4H), 2.9 (dq, J = 18.8, 7.2 Hz, 1H), 2.65 (dq, J = 18.8, 7.1 Hz, 1H), 1.4–1.25 (m, 6H), 1.1 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ³¹P NMR (CDCl₃, 81 MHz, 24 °C) δ 15. ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24 °C): δ 200.4, 64.5 (d, J = 6.9 Hz), 64.3 (d, J = 6.9 Hz), 56.7 (d, J = 138.6 Hz), 33.7, 16.2, 16.1, 7.6.

4.3.3. Diethyl 1-chloro-3-methyl-2-oxobutylphosphonate 3c

Prepared according to the general procedure, using *n*-butyl lithium (1.3 M solution in hexane; 42.3 mL, 55 mmol) in THF (45 mL), a solution of diethyl 1-chloromethylphosphonate (9.33 g, 50 mmol) in THF (15 mL), and a solution of ethyl *iso*-butyrate (6.4 g, 55 mmol) in THF (15 mL). The residue was purified by chromatography on silica gel (eluent cyclohexane/ethyl acetate 3:7) to give a yellow syrup (7.5 g; 59% yield). Bp = 110–120 °C (1 mm Hg). ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz, 24 °C) δ 4.65 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.35–4.15 (m, 4H), 3.2 (sept, J = 6.8 Hz, 1H), 1.65–1.3 (m, 6H), 1.15 (d, J = 6.7 Hz, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz, 24 °C) δ 203.6, 64.4, 55.3 (d, J = 139 Hz), 38.8, 18.9, 18.3, 16.2 (d, J = 6 Hz). ³¹P NMR (CDCl₃, 81 MHz, 24 °C) δ 13.0.

4.3.4. Diethyl 1-chloro-3,3-dimethyl-2-oxobutylphosphonate 3d

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 24 °C): δ 4.87 (d, J = 12.6, 1H), 4.26 (m, 4H), 1.37 (dt, J = 3.9, 7.1 Hz, 3H), 1.36 (dt, J = 4.0, 7.0 Hz, 3H), 1.24 (s, 9H). ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz, 24 °C): δ 205.4, 64.5 (d, J = 6.5 Hz), 64.2 (d, J = 7.0 Hz), 46.9 (d, J = 146.9 Hz), 45.8 (d, J = 3.3 Hz), 26.1, 16.4, 16.3.

4.3.5. Diethyl 1-chloro-2-phenyl-ethyl-phosphonate 3e

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 24 °C): δ 8.01 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 5.47 (d, J = 16.3, 1H), 4.23 (m, 4H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz, 24 °C): δ 189.5, 134.7, 134.0, 129.2, 128.5, 64.5 (d, J = 7.4 Hz), 64.4 (d, J = 7.4 Hz), 52.6 (d, J = 143.7 Hz), 16.1 (d, J = 6.5 Hz), 16.1 (d, J = 6.7 Hz).

4.3.6. Diethyl 1-chloro-2-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl-phosphonate **3f**

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 24 °C): δ 8.00 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 5.37 (d, $J = 16.6$, 1H), 4.22 (m, 4H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz, 24 °C): δ 188.5, 140.8, 133.0, 130.8, 129.0, 64.7 (d, $J = 6.9$ Hz), 52.9 (d, $J = 143.2$ Hz), 16.3 (d, $J = 4.6$ Hz), 16.2 (d, $J = 5.1$ Hz).

4.4. General procedure for the dynamic kinetic resolution of α -chloro β -keto phosphonates **3**

Compound **3** (1 mmol) and MeOH (2 mL) were introduced in a 10-mL round-bottomed flask equipped with a magnetic stirrer. The system was connected to a supply of vacuum/argon and the solution was carefully degassed by three vacuum/argon cycles. Solid catalyst $[(\text{RuCl}\{(\text{R})\text{-SYNPHOS}\})_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{Me}_2]$ was added in one portion. The orange solution was degassed by another vacuum/argon cycle. Under a flow of argon, the solution was introduced via cannula in a 25 mL stainless steel autoclave which was connected to a 1590,000 TOP INDUSTRIE25 parallel hydrogenation system equipped with a central mechanical stirrer and a gas consumption control and display system (TOP VIEW software). The atmosphere of the autoclave was purged three times with argon (8 bar) and twice with H_2 (5 bar). The autoclave was adjusted to the required temperature and H_2 pressure (stirring 200 rpm). The autoclave was then filled with H_2 (required pressure, stirring 200 rpm). The stirring rate was adjusted to 1200 rpm and the H_2 uptake was monitored. After total conversion of the substrate (end of H_2 uptake), the autoclave was adjusted to rt and atmospheric pressure and finally purged three times with argon (8 bar, stirring 200 rpm). The contents were drained off and the autoclave was rinsed with MeOH (20 mL). The MeOH was distilled off in vacuo to give the crude α -chloro β -hydroxyphosphonate.

4.4.1. Diethyl 1-chloro-2-hydroxypropylphosphonate (1R,2S)-4a and (1S,2S)-4a

Syn diastereomer ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 24 °C) δ 4.4–4.15 (m, 5H), 3.85 (dd, $J = 12.4$, 2.3 Hz, 1H), 3.3 (br s, 1H), 1.4–1.3 (m, 9H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz, 24 °C) δ 66.0, 64.5 (d, $J = 6.9$ Hz), 63.2 (d, $J = 7$ Hz), 57.2 (d, $J = 156$ Hz), 20.1 (d, $J = 11$ Hz), 16.3. ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz, 24 °C) δ 20.3. *Anti* diastereomer ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 24 °C) δ idem except 3.89–3.81 (m, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz, 24 °C) δ 67.5, 64.2 (d, $J = 7.1$ Hz), 63.4 (d, $J = 6.8$ Hz), 56.2 (d, $J = 152$ Hz), 19.8 (d, $J = 7.2$ Hz), 16.3. ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz, 24 °C) δ 20.0.

4.4.2. Diethyl 1-chloro-2-hydroxybutylphosphonate (1R,2S)-4b and (1S,2S)-4b

Syn diastereomer: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 24 °C) δ 4.3–4.15 (m, 4H), 4.1–4.0 (m, 1H), 3.95 (dd, $J = 13.2$, 1.9 Hz, 1H), 1.65–1.6 (m, 2H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz, 24 °C) δ 71.1, 64.4 (d, $J = 6.8$ Hz), 63.1 (d, $J = 7.1$ Hz), 55.3 (d, $J = 157$ Hz), 26.8 (d, $J = 11$ Hz), 16.2, 9.8. ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz, 24 °C) δ 20.9. *Anti* diastereomer: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 24 °C) δ idem except 3.95–3.9 (m, 1H), 3.84 (dd, $J = 9.9$, 7.2 Hz, 1H), 1.77–1.72 (m, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz, 24 °C) δ 72.4, 64.3 (d, $J = 6.8$ Hz), 63.2 (d, $J = 7.1$ Hz), 54.1 (d, $J = 152$ Hz), 26.3 (d, $J = 8$ Hz), 16.2, 9.0. ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz, 24 °C) δ 20.9.

4.4.3. Diethyl 1-chloro-3-methyl-2-hydroxybutylphosphonate (1R,2S)-4c and (1S,2S)-4c

Syn diastereomer ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 24 °C) δ 4.3–4.1 (m, 4H), 4.05 (dd, $J = 14.0$, 1.7 Hz, 1H), 3.65 (ddd, $J = 8.7$, 4.4, 1.6 Hz, 1H), 3.2 (br d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 1.95–1.85 (m, 1H), 1.3 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 ,

50 MHz, 24 °C) δ 74.9, 64.5 (d, $J = 6.7$ Hz), 63.1 (d, $J = 7$ Hz), 54.2 (d, $J = 158$ Hz), 31.0 (d, $J = 11$ Hz), 18.8, 18.5, 16.2. ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz, 24 °C) δ 21.4. MS (CI, NH_3) m/z 276 (100%, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$), 259 (60%, $[\text{M}+\text{H}]^+$). MS (EI, 70 eV) m/z 259 (25%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 215 (65%), 186 (90%), 159 (100%), 130 (40%), 81 (50%). *Anti* diastereomer ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 24 °C) δ 4.35–4.15 (m, 4H), 3.85–3.75 (m, 2H), 2.25–2.15 (m, 1H), 1.4–1.35 (m, 6H), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz, 24 °C) δ 75.0, 64.4 (d, $J = 6.9$ Hz), 63.5 (d, $J = 6.7$ Hz), 51.6 (d, $J = 152$ Hz), 29.3 (d, $J = 10$ Hz), 19.6, 16.4, 14.1. ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz, 24 °C) δ 22.1. MS (CI, NH_3) m/z 276 (100%, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$), 259 (90%, $[\text{M}+\text{H}]^+$). MS (EI, 70 eV) m/z 259 (5%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 215 (50%), 186 (55%), 159 (100%), 130 (30%), 81 (50%).

4.4.4. Diethyl 1-chloro-2-hydroxy-2-phenyl-ethyl-phosphonate (1R,2S)-4e and (1S,2S)-4e

Syn diastereomer ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 24 °C): δ 7.38 (m, 5H), 5.37 (dd, $J = 2.5$, 5.3, 1H), 4.17 (m, 5H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 24 °C): δ 139.4 (d, $J = 11.8$ Hz), 128.1, 128.0, 126.3, 71.4, 64.6 (d, $J = 6.8$ Hz), 63.1 (d, $J = 7.1$ Hz), 57.6 (d, $J = 153.6$ Hz), 16.3 (d, $J = 5.4$ Hz), 16.2 (d, $J = 5.6$ Hz). *Anti* diastereomer ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 24 °C): δ 7.38 (m, 5H), 5.00 (dd, $J = 8.4$, 12.0, 1H), 4.17 (m, 5H), 1.39 (dt, $J = 0.5$, 7.1 Hz, 3H), 1.35 (t, $J = 0.6$, 7.1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 24 °C): δ 139.4 (d, $J = 11.8$ Hz), 128.5, 128.2, 127.2, 74.3, 64.6 (d, $J = 7.1$ Hz), 63.6 (d, $J = 6.7$ Hz), 54.3 (d, $J = 150.1$ Hz), 16.3 (d, $J = 4.5$ Hz), 16.2 (d, $J = 6.1$ Hz). HPLC: Chiralcel AS-H, 98.5:0.5 hexane/*iso*-propanol, 0.5 mL/min, $\lambda = 215$ nm, t_R 89.2 min for (1R,2S), 162.2 min for (1S,2R), 98.1 min and 138.3 min for (1R,2R) and (1S,2S).

4.4.5. Diethyl 1-chloro-2-(4-chloro-phenyl)-2-hydroxy-ethyl-phosphonate (1R,2S)-4f and (1S,2S)-4f

Syn diastereomer ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 24 °C): δ 7.32 (m, 4H), 5.31 (m, 1H), 4.20 (m, 5H), 4.01 (dd, $J = 2.6$, 12.8 Hz, 1H), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz, 24 °C): δ 137.9 (d, $J = 12.3$ Hz), 133.8, 128.3, 127.8, 70.9, 65.0 (d, $J = 6.8$ Hz), 63.3 (d, $J = 7.1$ Hz), 57.3 (d, $J = 153.7$ Hz), 16.4 (d, $J = 5.1$ Hz), 16.3 (d, $J = 5.2$ Hz). *Anti* diastereomer ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 24 °C): δ 7.32 (m, 4H), 4.96 (m, 1H), 4.80 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.20 (m, 4H), 3.95 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 1.29 (m, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz, 24 °C): δ 138.0 (d, $J = 11.0$ Hz), 134.2, 128.6, 128.3, 73.9, 64.7 (d, $J = 7.1$ Hz), 63.8 (d, $J = 7.0$ Hz), 54.0 (d, $J = 150.0$ Hz), 16.4 (d, $J = 4.5$ Hz), 16.3 (d, $J = 5.9$ Hz). HPLC: Chiralcel AS-H, 98.5:0.5 hexane/*iso*-propanol, 0.5 mL/min, $\lambda = 215$ nm, t_R 77.9 min for (1R,2S) and 146.2 min for (1S,2R), 91.3 min and 122.6 min for (1R,2R) and (1S,2S).

4.5. General procedure for the benzoylation of compounds **4**

A mixture of **4a** (0.22 mmol, 51 mg), 0.5 mL of anhydrous pyridine, and benzoyl chloride (0.22 mmol, 1 equiv, 27 μL) was stirred at room temperature. After 3 h, brine was added and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with a 1 M solution of hydrochloric acid, saturated aqueous bicarbonate and brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate (6:4) as eluent to give the product (67 mg, 94% yield) as a colorless oil.

4.5.1. Benzoyl ester **4a'**

Syn diastereomer ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 24 °C): δ 8.10 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 5.70 (dq, $J = 3.6$, 6.4, 7.4 Hz, 1H), 4.19 (m, 4H), 4.09 (dd, $J = 3.6$, 13.6 Hz, 1H), 1.55 (dd, $J = 1.1$, 6.4 Hz, 3H), 1.29 (dt, $J = 0.5$, 7.1 Hz, 3H), 1.25 (dt, $J = 0.6$, 7.1 Hz,

3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz, 24 °C): δ 165.2, 133.1, 129.8, 129.7, 128.3, 68.8, 63.8, 63.7, 55.4 (d, $J = 159.5$ Hz), 18.1 (d, $J = 8.5$ Hz), 16.3 (d, $J = 5.5$ Hz), 16.3 (d, $J = 5.9$ Hz). *Anti* diastereoisomer ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 24 °C): δ 8.07 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 5.63 (ddq, $J = 3.2, 4.3, 6.4$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 3.1, 15.0$ Hz, 1H), 4.27 (m, 4H), 1.58 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.39 (dt, $J = 0.5, 7.1$ Hz, 3H), 1.37 (dt, $J = 0.6, 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz, 24 °C): δ 165.5, 133.3, 130.0, 129.8, 128.4, 69.5, 64.2, 64.1, 55.1 (d, $J = 154.8$ Hz), 18.1 (d, $J = 8.5$ Hz), 16.3 (d, $J = 5.5$ Hz), 16.3 (d, $J = 5.9$ Hz). HPLC: Chiralcel AS-H, 99.5:00.5 hexane/*iso*-propanol, 0.5 mL/min, $\lambda = 215$ nm, t_{R} 58.2 min for (1*S*,2*R*), 72.6 min for (1*R*,2*S*), 127.7 min and 144.1 min for (1*R*,2*S*) and (1*S*,2*R*).

4.5.2. Benzoyl ester 4b'

Syn diastereoisomer ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 24 °C): δ 8.00 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 5.52 (ddd, $J = 3.0, 6.8, 13.9$ Hz, 4.14 (m, 5H), 1.91 (m, 2H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz, 24 °C): δ 165.4, 133.1, 130.0, 129.9, 128.3, 72.7 (d, $J = 1.7$ Hz), 63.9 (d, $J = 6.8$ Hz), 63.7 (d, $J = 7.0$ Hz), 53.5 (d, $J = 160.5$ Hz), 25.0 (d, $J = 8.8$ Hz), 16.3 (d, $J = 5.4$ Hz), 16.3 (d, $J = 5.5$ Hz), 9.6. *Anti* diastereoisomer ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 24 °C): δ 8.00 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 5.39 (ddd, $J = 3.7, 6.0, 12.5$ Hz, 4.31 (dd, $J = 3.6, 14.8$ Hz, 1H), 4.14 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz, 24 °C): δ 165.9, 133.2, 129.8, 129.7, 128.4, 74.2 (d, $J = 6.1$ Hz), 64.2 (d, $J = 6.9$ Hz), 63.7 (d, $J = 7.0$ Hz), 54.0 (d, $J = 154.5$ Hz), 23.3, 16.3 (d, $J = 5.5$ Hz), 16.2 (d, $J = 6.3$ Hz), 9.9. HPLC: Chiralcel AS-H, 99:01 hexane/*iso*-propanol, 0.5 mL/min, $\lambda = 215$ nm, t_{R} 95.6 min for (1*S*,2*R*), 106.9 min for (1*R*,2*S*), 124.3 min and 138.8 min for (1*R*,2*S*) and (1*S*,2*R*).

4.6. Ester 4c''

A solution of the diethyl α -chloro β -keto phosphonate (0.1 mmol; 1 equiv) in anhydrous ether (1 mL) was cooled at 0 °C with an ice-bath. Pyridine (0.2 mL), then (*S*)-2-acetoxypropionyl chloride (0.125 mL; 1 mmol; 10 equiv) were added dropwise and the resulting suspension was stirred at 0 °C, then at room temperature for 1–2 h. After addition of ethyl acetate (3 mL) and saturated sodium carbonate (3 mL) to the reaction mixture, the organic phase was decanted, washed with brine (3 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The derivatized product was generally obtained as an oil with quantitative conversion. Direct analysis of this product was performed by ^1H and/or ^{31}P NMR, or by GC on chiral column (after filtration of a sample on silica gel using ethyl acetate or dichloromethane as eluent). ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz, 24 °C) δ 5.3–5.0 (m, 2H), 4.35–4.15 (m, 5H), 2.5–2.0 (m, 1H), 2.14 (s, 1H), 1.65–1.5 (m, 3H), 1.5–1.2 (m, 6H), 1.1–0.85 (m, 6H). Major diastereomers ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz, 24 °C) δ 18.1 and 17.9. Minor diastereomers ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz, 24 °C) δ 18.3 and 18.1.

4.7. Methyl 3-oxo-3-phenyl-propanoate 8

Into a three-necked flask equipped with an argon inlet and a condenser were placed sodium hydride (60% in mineral oil, 8.15 g, 210 mmol), dimethylcarbonate (17.6 mL, 210 mmol), and 30 mL of toluene. The mixture was stirred at reflux and a solution of acetophenone (10.0 g, 83 mmol) in toluene (30 mL) was added dropwise. After 30 min at reflux, the reaction was cooled down and a solution of acetic acid (5 mL) in water (20 mL) was added. After decantation, the aqueous layer was extracted twice with diethyl ether. The combined organic layers were washed with saturated aqueous potassium carbonate, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The residue was purified by silica gel column chromatography

using cyclohexane/ethyl acetate (8:2) as eluent to give the β -keto ester **8** (13.3 g, 90% yield) as a pale yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 24 °C): δ 7.94 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 5.68 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz, 24 °C): δ 192.3, 173.4, 171.6, 167.9, 135.9, 133.8, 133.0, 128.9, 128.5, 128.3, 126.2, 87.0, 52.4, 51.4, 45.4. MS (DCI, NH_3): m/z 196 (100%, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$), 179 (68%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

4.8. Methyl 2-chloro-3-oxo-3-phenyl-propanoate 9

A mixture of methyl 3-oxo-3-phenyl-propanoate (73 mmol, 13.0 g) and sulfur chloride (73 mmol, 6.0 mL) in dichloromethane (150 mL) was stirred for 15 min at room temperature, then heated at reflux until the gas evolution ceased. The reaction was then cooled down and the solvent evaporated under reduced pressure. The residual oil was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate (8:2) as eluent to give the α -chloro- β -keto ester **9** (13.9 g, 90% yield) as a slightly yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz, 24 °C): δ 7.99 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 3.83 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz, 24 °C): δ 188.1, 165.7, 134.4, 133.3, 129.3, 129.0, 57.7, 53.8. IR (cm^{-1}): ν 2954, 1764, 1687, 1269, 1169. MS (DCI, NH_3): m/z 230 (100%, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$).

4.9. Methyl (2*R*,3*R*)-2-chloro-3-hydroxy-3-phenyl-propanoate (2*R*,3*R*)-10

In a 100-mL flask were placed $\text{Ru}(\text{cod})[\eta^3\text{-(CH}_2)_2\text{CHCH}_3]_2$ (0.1 mmol, 32 mg, 0.5 mol %), (*R*)-DIFLUORPHOS® (0.14 mmol, 94 mg, 0.55 mol %), and methyl 2-chloro-3-oxo-3-phenyl-propanoate **9** (20 mmol, 4.25 g) and the vessel was purged by a vacuum-argon cycle. Anhydrous dichloromethane (40 mL) previously degassed by three vacuum-argon cycles was added at room temperature. The flask was then placed under argon in a 250 mL stainless steel autoclave. The argon atmosphere was replaced with hydrogen by three cycles of pressurizing and the pressure adjusted to 100 bar. The autoclave was heated at 50 °C and stirring was maintained for 45 h. After cooling, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. ^1H NMR analysis revealed a conversion of 58%. The residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate (9:1) as eluent to afford the *anti* (2*R*,3*R*)- α -chloro- β -hydroxy ester **10** as a pale yellow oil (2.35 g, 55% yield, 96% de, 93% ee). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 24 °C): δ 7.39 (m, 5H), 5.04 (dd, $J = 4.9, 7.9$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.98 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz, 24 °C): δ 169.1, 138.7, 128.5, 126.9, 126.5, 75.3, 59.0, 53.0. MS (DCI, NH_3): m/z 232 (100%, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$). $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -43$ (c 1.1, CHCl_3). HPLC: Chiralcel OJ, 80:20 hexane/*iso*-propanol, 1.0 mL/min, $\lambda = 215$ nm, t_{R} 11.4 min and 15.3 min for (2*R*,3*R*) and (2*S*,3*S*) respectively and 17.7 min and 20.6 min for (2*R*,3*S*) and (2*S*,3*R*), respectively.

4.10. *trans*-Methyl (2*S*,3*R*)-3-phenyl-glycidate (2*S*,3*R*)-11

To a solution of methyl (2*R*,3*R*)-2-chloro-3-hydroxy-3-phenyl-propanoate **10** (10.66 mmol, 2.28 g) in dichloromethane (20 mL) was added DBU (1.77 mL, 11.63 mmol). After 4 hours at room temperature, the reaction was quenched with a buffer solution (pH 7). The aqueous layer was extracted twice with dichloromethane. The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the crude glycidate. The residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate (85:15) as eluent (1.86 g, 98% yield, 93% ee) to afford the *trans*-(2*S*,3*R*)-epoxy ester **11** as pale yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 24 °C): δ 7.35 (m, 3H), 7.29 (m, 2H), 4.10 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.52 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H). ^{13}C

NMR (CDCl₃, 50 MHz, 24 °C): δ 168.6, 143.9, 129.0, 128.7, 125.8, 58.0, 56.6, 52.6. MS (DCI, NH₃): m/z 196 (100%, [M+NH₄]⁺). $[\alpha]_D^{26} = +162$ (c 1.5, CHCl₃). HPLC: Chiralcel OD-H, 98:02 hexane/*iso*-propanol, 1.0 mL/min, $l = 215$ nm, t_R 16.0 min and 23.1 min for (2*R*,3*S*) and (2*S*,3*R*), respectively (t_R 9.6 min and 13.2 min for *cis* glycidate (2*R*,3*R*) and (2*S*,3*S*)).

4.11. Methyl (2*S*,3*S*)-3-azido-2-hydroxy-3-phenyl-propanoate 12

To a solution of methyl (2*S*,3*R*)-3-phenyl-glycidate **11** (1.80 g, 10.13 mmol) in an acetone/water mixture (4:1, 25 mL) was added sodium azide (1.70 g, 26.01 mmol) followed by ammonium chloride (242 mg, 3.80 mmol). After 5 h at reflux, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, diluted with dichloromethane, then washed with water, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate (8:2) as eluent to afford the desired product **11** (1.79 g, 80% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 24 °C): δ 7.32–7.39 (m, 5H), 4.88 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.54 (dd, $J = 4.0, 6.6$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24 °C): δ 171.8, 134.4, 128.9, 128.7, 127.7, 73.8, 67.3, 52.7. MS (DCI, NH₃): m/z 239 (100%, [M+NH₄]⁺). $[\alpha]_D^{26} = +42$ (c 0.3, CHCl₃).

4.12. Methyl (2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-(*N*-*tert*-butoxycarbonylamino)-3-phenyl-propanoate 13

To a solution of methyl (2*S*,3*S*)-3-azido-2-hydroxy-3-phenyl-propanoate **12** (3.75 mmol, 830 mg) and di-*tert*-butyl dicarbonate (4.87 mmol, 1.06 g) in ethyl acetate (10 mL) was added Pd/C (0.78 mmol, 83 mg). The argon atmosphere was then replaced with hydrogen and stirring was maintained at room temperature for 16 h. The suspension was then filtered on a Celite pad and washed with ethyl acetate (60 mL) and water (20 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate (8:2) as eluent to afford **13** as a white solid (950 mg, 83% yield). Mp 135 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 24 °C): δ 7.21–7.33 (m, 5H), 5.59 (br d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.11 (br d, $J = 1.7, 6.7$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 3.4, 7.0$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.42 (s, 9H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24 °C): δ 172.3, 155.0, 136.8, 128.4, 128.1, 127.3, 80.0, 73.3, 56.7, 52.6, 28.3. MS (DCI, NH₃): m/z 313 (35%, [M+NH₄]⁺), 296 (56%, [M+H]⁺), 257 (100%, [M-C₄H₈+NH₄]⁺), 240 (22%, [M-C₄H₈+H]⁺). $[\alpha]_D^{26} = +33$ (c 0.5, CHCl₃).

4.13. Methyl (4*S*,5*S*)-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-(*p*-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-methanoate 14

A solution of methyl (2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-(*N*-*tert*-butoxycarbonylamino)-3-phenylpropanoate **13** (1.36 mmol, 400 mg) and pyridinium *p*-toluenesulfonate (0.135 mmol, 34.6 mg) in toluene (15 mL) was heated at reflux and a solution of (*para*-methoxyphenyl) dimethoxymethane in toluene was added dropwise. The heating was maintained until completion of the reaction (monitored by TLC). After cooling down, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue purified by silica gel column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate (98:2–9:1) as eluent to afford the oxazolidine **14** as a white solid (390 mg, 70% yield, 7:3 mixture of C2-isomers). Mp 105 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 24 °C): δ (major isomer) 7.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.29 (m, 3H), 6.91 (m, 2H), 6.05 (br s, 1H), 5.27 (br d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 1.43 (s, 9H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24 °C): δ (major isomer) 167.3, 160.2, 153.3, 138.2, 129.6, 129.0, 128.2, 128.1, 127.7, 113.6, 90.9, 81.1, 79.9, 62.6, 55.3, 51.8, 28.1. MS

(DCI, NH₃): m/z 431 (40%, [M+NH₄]⁺), 414 (100%, [M+H]⁺), 375 (19%, [M-C₄H₈+NH₄]⁺), 358 (14%, [M-C₄H₈+H]⁺).

4.14. (4*S*,5*S*)-3-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-(*p*-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylic acid 15

To a solution of **14** (0.62 mmol, 257 mg) in a mixture of methanol (20 mL) and water (4 mL) was added potassium carbonate (2.32 mmol, 321 mg). The reaction mixture was stirred for 20 h at room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was diluted in water (50 mL), washed with diethyl ether, and then cooled down to 0 °C. Under vigorous stirring, dichloromethane (50 mL) was added and the resulting mixture was acidified until pH 1 with 1 M aqueous hydrochloric acid. After decantation and extraction with dichloromethane, the combined organic layers were washed with water, saturated aqueous sodium chloride, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give the desired acid **15** (220 mg, 89% yield) as a 7:3 mixture of C2-isomers. Mp 132 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 24 °C): δ (major isomer) 7.28–7.52 (m, 7H), 6.92 (m, 2H), 6.05 (br s, 1H), 5.28 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.26 (s, 9H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24 °C): δ (major isomer) 170.4, 160.1, 153.4, 137.6, 129.1, 128.9, 128.1, 127.5, 113.5, 90.7, 81.3, 79.2, 62.1, 55.3, 28.0. MS (DCI, NH₃): m/z 417 (33%, [M+NH₄]⁺), 400 (35%, [M+H]⁺).

4.15. Compound 17

To a solution of **15** (53 mg, 130 μ mol) in toluene was added DCC (28 mg, 130 μ mol) at room temperature. After stirring for 5 min, DMAP (5 mg, 45 μ mol) was added followed by baccatin III derivative **16** (40 mg, 45 μ mol). The reaction mixture was heated at 72 °C overnight, then diluted with AcOEt, washed with water, saturated NaHCO₃, then brine. The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by silica gel column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate (85:15) as eluent afforded **17** (34 mg, 60% yield) as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 24 °C): δ 8.04 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.63 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.43 (m, 9H), 6.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.36 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.69 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.58 (dd, $J = 7.1, 10.6$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 4.86 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.61 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.62 (ddd, $J = 7.2, 9.4, 14.5$ Hz, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.11 (s, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.90 (s, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.34 (s, 3H), 1.31 (s, 6H). MS (ESI): m/z 1291.6 [M+NH₄]⁺. HRMS (ESI) m/z calcd for C₅₇H₆₁O₁₉NCl₆Na: 1296.18612, found: 1296.18619.

4.16. Bis-*O*-(2,2,2-trichloroethoxycarbonyl)docetaxel 18

To a solution of **17** (27 mg, 21 μ mol) in MeOH (400 μ L) was added APTS (4.4 mg, 23 μ mol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. The mixture was diluted in EtOAc and washed with water. The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by silica gel column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate (7:3) as eluent afforded **18** (6 mg, 25%) together with recovered **17** (15 mg, 55%) as white solids. The spectroscopic data matched published ones.²¹ HRMS (ESI) m/z calcd for C₄₉H₅₅O₁₈Cl₆NNa: 1178.14425, found: 1178.14528.

Acknowledgments

We thank Dr. D. Lavergne for preliminary experiments and Professor B. Ben Hassine for interesting discussions. We are grateful to

Hoffmann La Roche for providing samples of (S)- and (R)-MeO-BIP-HEP and to Dr. A. Commerçon (Sanofi-Aventis) for a gift of protected 10-DAB.

References

- (a) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1563; (b) Kim, M. J.; Ahn, Y.; Park, J. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2002**, *13*, 578; (c) Huerta, F. F.; Minidis, A. B. E.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *32*, 1; (d) Azerad, R.; Buisson, D. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *11*, 565; (e) El Gihani, M. T.; Williams, J. M. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 11; (f) Stecher, H.; Faber, K. *Synthesis* **1997**, *1*; (g) Caddick, S.; Jenkins, K. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *447*; (h) Ward, R. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1475.
- (a) Noyori, R.; Tokunaga, M.; Kitamura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 36; (b) Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J.-P. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 846.
- Noyori, R.; Ikeda, T.; Ohkuma, T.; Widhalm, M.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Akutagawa, S.; Sayo, N.; Saito, T.; Taketomi, T.; Kumobayashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134.
- Genet, J.-P.; Mallart, S.; Jugé, S. French Patent 8,911,159, 1989.
- (a) Patel, D. V.; Rielly-Gauvin, K.; Ryono, D. E.; Free, C. A.; Rogers, W. L.; Smith, S. A.; DeForrest, J.; Oehl, R. S.; Petrillo, E. W., Jr. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4557; (b) Takahashi, E.; Kimura, T.; Nakamura, K.; Arahira, M.; Iida, M. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1124; (c) Kafarski, P.; Lejczak, B. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, *63*, 193; (d) Allen, M. C.; Fuher, W.; Tuck, R.; WadeWood, J. M. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1652; (e) Giannousis, P. P.; Bartlett, P. J. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1603; (f) Lejczak, B.; Kafarski, P.; Sztajer, H.; Mastalerz, P. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2212; (g) Yamamoto, H.; Inokawa, S. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1984**, *42*, 135; (h) Engle, R. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 349; Emsle, J.; Hall, E. D. *The Chemistry of Phosphorus*; Harper and Row: London, 1976.
- Iorga, B.; Eymery, F.; Savignac, P. *Synthesis* **1999**, 207–224.
- (a) Hendlin, D.; Stapley, E. O.; Jackson, M.; Wallick, H.; Miller, A. K.; Wolf, F. J.; Miller, T. W.; Chaier, L.; Kahan, F. M.; Foltz, E. L.; Woodruff, H. B.; Mata, J. M.; Hernandez, S.; Mochales, S. *Science* **1969**, *166*, 122; (b) Chaiet, L.; Miller, T. W.; Goegelman, R. T.; Kempf, A. J.; Wolf, F. J. *J. Antibiotics* **1970**, *23*, 336.
- For a review on the asymmetric synthesis of hydroxyphosphonates, see: (a) Kolodiazny, O. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3295; (b) Louaisil, N.; Rabasso, N.; Fadel, A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8587; (c) Costantino, U.; Fringuelli, F.; Nocchetti, M.; Piermatti, O. *Appl. Catal., A* **2007**, *326*, 100; (d) Woschek, A.; Lindler, W.; Hammerschmidt, F. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1287; (e) Solladie, G.; Hanquet, G.; Izzo, I.; Crumie, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3071; (f) Blazis, V.; Koeller, K. J.; Spilling, C. D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 931; (g) Kabat, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8543.
- (a) Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Pham, T.; Lubell, W. D.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5769; (b) Gautier, I.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Savignac, P.; Genet, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7721.
- Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2931.
- For reviews on Ru-catalyzed asymmetric hydrogenation see: (a) Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Noyori, R. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed., 2nd ed.; Wiley: New York, 2000; p 1; (b) Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008; (c) Kitamura, M.; Noyori, R. In *Ruthenium in Organic Synthesis*; Murahashi, S.-i., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004; p 2; (d) de Vries, A. G.; Elsevier, C. J. *Handbook of Homogeneous Hydrogenation*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2006.
- Teulade, M. P.; Savignac, P.; Aboujaoude, E. E.; Collignon, N. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *287*, 145.
- (a) Duprat de Paule, S.; Champion, N.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J.-P.; Dellis, P. French Patent 2830254, 2001; (b) Duprat de Paule, S.; Champion, N.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J.-P.; Dellis, P. WO Patent 03029259, 2003; (c) Duprat de Paule, S.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J.-P.; Champion, N.; Dellis, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1931; (d) Duprat de Paule, S.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J.-P.; Champion, N.; Deschaux, G.; Dellis, P. *Org. Process. Res. Dev.* **2003**, *7*, 399.
- (a) Jeulin, S.; Duprat de Paule, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Champion, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 320; (b) Jeulin, S.; Duprat de Paule, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Champion, N. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5799.
- Genet, J.-P.; Pinel, C.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Mallart, S.; Caño de Andrade, M. C.; Laffitte, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 665.
- (a) Ikariya, T.; Ishii, Y.; Kawano, H.; Arai, T.; Saburi, M.; Yoshikawa, S.; Akutagawa, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 922; (b) Mashima, K.; Nakamura, T.; Matsuo, Y.; Tani, K. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *607*, 51; (c) Jeulin, S.; Champion, N.; Dellis, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J.-P. *Synthesis* **2005**, *20*, 3666.
- Karplus, M. *J. Chem. Phys.* **1959**, *71*, 319.
- Lavielle, G.; Carpentier, M.; Savignac, P. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 173.
- (a) Noyori, R. *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 380; (b) Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J.-P. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*, 163.
- (a) Labeeuw, O.; Phansavath, P.; Genet, J.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1899; (b) Labeeuw, O.; Blanc, D.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2352; (c) Le Roux, R.; Desroy, N.; Phansavath, P.; Genet, J.-P. *Synlett* **2005**, 429; (d) Blanc, D.; Madec, J.; Popowycz, F.; Ayad, T.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J.-P. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1592; (e) Mordant, C.; Reymond, S.; Tone, H.; Lavergne, D.; Touati, R.; Ben Hassine, B.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J.-P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6115; (f) Roche, C.; Desroy, N.; Haddad, M.; Phansavath, P.; Genet, J.-P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3911; (g) Roche, C.; Le Roux, R.; Haddad, M.; Phansavath, P.; Genet, J.-P. *Synlett* **2009**, 573; (h) Tadaoka, H.; Cartigny, D.; Nagano, T.; Gosavi, T.; Ayad, T.; Genet, J.-P.; Ohshima, T.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Mashima, K. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9990; (i) Tone, H.; Buchotte, M.; Mordant, C.; Guittet, E.; Ayad, T.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1995.
- (a) Colin, M.; Guénard, D.; Guéritte-Voegelein, F.; Potier, P.; (Rhône-Poulenc Santé) Eur. Pat. Appl. EP 253,738 (Cl. C07D305/14), 20 Jan 1988, FR Appl. 86/10,400, 17 Jul 1986; *Chem. Abstr.*, **1988**, *109*, 22762w; (b) Mangatal, L.; Adeline, M. T.; Guénard, D.; Guéritte-Voegelein, F.; Potier, P. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4177.
- Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325.
- (a) Denis, J. N.; Correa, A.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6939; (b) Deng, L.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4320; (c) Ojima, I.; Zucco, M.; Duclos, O.; Kuduk, S. D.; Sun, C. M.; Park, Y. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2479; (d) Srivastava, R. P.; Zjawiony, J. K.; Peterson, J. R.; McChesney, J. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1683; (e) Kanazawa, A. M.; Denis, J.-N.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1238; (f) Koskinen, A. M. P.; Karvinen, E. K.; Siirila, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 21; (g) Wang, Z.-M.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5104; (h) Bonini, C.; Righi, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2767; (i) Dondoni, A.; Perrone, D.; Semola, T. *Synthesis* **1995**, 181; (j) Hanessian, S.; Sanceau, J.-Y. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 621; (k) Pasto, M.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 243; (l) Gennari, C.; Carcano, M.; Donghi, M.; Mongelli, N.; Vanotti, E.; Vulpetti, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4746.
- (a) Merino, P.; Castillo, E.; Franco, S.; Merchan, F.; Tejero, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12301; (b) Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Tolomelli, A.; Tomasini, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2351; (c) Lee, D.; Kim, M.-J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2163; (d) Lee, K.-Y.; Kim, Y.-H.; Park, M.-S.; Ham, W.-H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8129; (e) Hamamoto, H.; Mamedov, V. A.; Kitamoto, M.; Hayashi, N.; Tsuboi, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4485; (f) Mandai, T.; Oshitari, T.; Susowake, M. *Synlett* **2002**, 1665; (g) Voronkov, M. V.; Gontcharov, A. V.; Wang, Z.-M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 407; (h) Zhou, Z. Q.; Mei, X. G. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 723; (i) Borah, J. C.; Gogoi, S.; Boruwa, J.; Kalita, B.; Barua, N. C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3689; (j) Castagnolo, D.; Armaroli, S.; Corelli, F.; Botta, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 941; (k) Kudyba, I.; Raczko, J.; Jurczak, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2844; (l) Dziedzic, P.; Vesely, J.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6631; (m) Devi, T. J.; Saikia, P. P.; Barua, N. C. *Let. Org. Chem.* **2009**, *6*, 616.
- (a) Qiu, L.; Qi, J.; Pai, C.-C.; Chan, S.; Zhou, Z.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4599; (b) Qiu, L.; Wu, J.; Chan, S.; Au-Yeung, T. T.-L.; Ji, J.-X.; Guo, R.; Pai, C.-C.; Zhou, Z.; Li, X.; Fan, Q.-H.; Chan, A. S. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5815; (c) Qiu, L.; Kwong, Y.; Wu, J.; Lam, W. H.; Chan, S.; Yu, W.-Y.; Li, Y.-M.; Guo, R.; Zhou, Z.; Chan, A. S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5955.
- Denis, J.-N.; Kanazawa, A. M.; Greene, A. E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 105.
- Genet, J.-P.; Caño de Andrade, M. C.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2063.
- Sarfati, M.; Lesot, P.; Merlet, D.; Courtieu, J. *Chem. Commun* **2000**, 2069. and references cited therein.
- Lesot, P.; Courtieu, J. *Prog. NMR Spectrosc.* **2009**, *55*, 128.
- Aroulanda, C.; Sarfati, M.; Courtieu, J.; Lesot, P. *Enantiomer* **2001**, *6*, 281.
- Lesot, P.; Sarfati, M.; Courtieu, J. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1724.
- Lesot, P.; Merlet, D.; Meddour, A.; Loewenstein, A.; Courtieu, J. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1995**, *91*, 1371.
- Meddour, A.; Berdagué, P.; Hedli, A.; Courtieu, J.; Lesot, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4502.
- (a) Gou, D. M.; Liu, Y. C.; Chen, C. S. *J. Org. Chem.* **1993**, *57*, 1287; (b) Guthrie, R. D.; Murphy, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1963**, 5288.
- Denis, J. N.; Correa, A.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1957.
- Didier, E.; Fouque, E.; Taillepied, I.; Commerçon, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2349.
- (a) Madiot, V.; Lesot, P.; Grée, D.; Courtieu, J.; Grée, R. *Chem. Commun.* **2000**, 169; (b) Rivard, M.; Guillen, F.; Fiaud, J.-C.; Aroulanda, C.; Lesot, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1141.



A stereoselective synthesis of (+)-L-733,060 from ethyl (R)-(+)-2,3-epoxypropanoate

Sébastien Prévost, Phannarath Phansavath*, Mansour Haddad*

Chimie ParisTech (Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris), Laboratoire Charles Friedel CNRS UMR 7223, 11 Rue Pierre et Marie Curie, 75231 PARIS Cedex 05, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 October 2009

Accepted 21 December 2009

Available online 18 January 2010

ABSTRACT

An asymmetric synthesis of neurokinin substance P receptor antagonist (+)-L-733,060 starting from enantiomerically pure ethyl (R)-(+)-2,3-epoxypropanoate (ethyl glycidate) is described. The synthesis relies on a diastereoselective reductive amination, regioselective intramolecular epoxide opening, and in situ cyclization as the key steps.

© 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

2,3-Disubstituted piperidines are found in numerous natural products and are common subunits in several drug candidates. Accordingly, numerous methods have been developed for the diastereo- and enantioselective synthesis of the substituted piperidines.¹ Examples of biologically active 2,3-disubstituted piperidines include (+)-L-733,060² and (+)-CP-99,994,³ which are potent neurokinin substance P receptor antagonists, and the antimalarial agent (+)-febrifugine⁴ (Fig. 1).

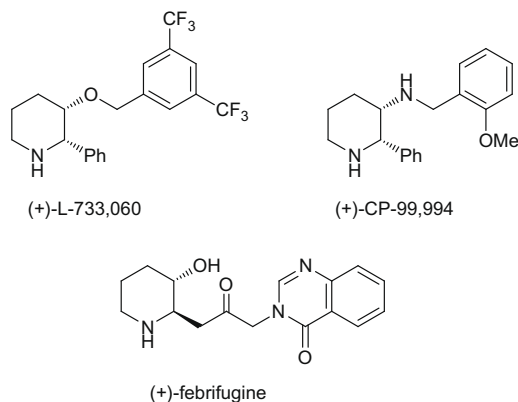


Figure 1. Biologically active 2,3-disubstituted piperidines.

In recent years, due to their valuable biological profiles, several syntheses of these compounds have been reported.^{5–7} In connection with our continuous efforts toward the synthesis of biologically relevant natural products and pharmaceutical compounds,⁸ we were interested in a synthesis of (+)-L-733,060 using ethyl (R)-(+)-2,3-epoxypropanoate (ethyl glycidate) as the chiral source.⁹ This chiral epoxide has previously been used as a starting material for the total synthesis of the multidrug-resistance reversing agent hapalosin.¹⁰ Herein we report a stereoselective synthesis of (+)-L-733,060 using a diastereoselective reductive amination and regioselective intramolecular epoxide opening as the key steps, starting from ethyl glycidate.

Retrosynthetically, the target compound was envisioned to be available from **A** by cyclization into the corresponding piperidinone followed by a reduction of the lactam carbonyl (Scheme 1). Compound **A** in turn would result from aldehyde **B** via Horner–Wadsworth–Emmons olefination and a subsequent reduction of the alkene functionality. Aldehyde **B** would be obtained with good diastereoselectivity by reductive amination and intramolecular opening of epoxyketone **C**, followed by oxidation of the resulting primary alcohol.

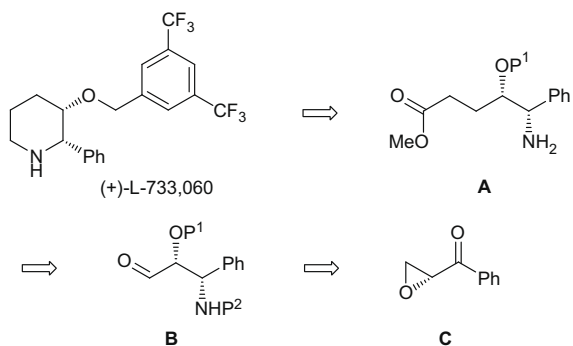
2. Results and discussion

The synthesis of (+)-L-733,060 began with the addition of phenyllithium to ethyl glycidate **1** at low temperature (Scheme 2).¹¹

Under these conditions, epoxyketone **2** was obtained in 90% yield. The subsequent diastereoselective reductive amination of **2** gave the corresponding *anti* aminoepoxide¹² as a single diastereomer in 60% yield after separation by flash chromatography. Conversion of the aminoepoxide into oxazolidinone **4** was achieved in a straightforward manner through regioselective intramolecular epoxide opening by heating **3** in di-*tert*-butyldicarbonate.¹³ At this point, all attempts to oxidize **4** (Swern, Dess–Martin or PCC) into

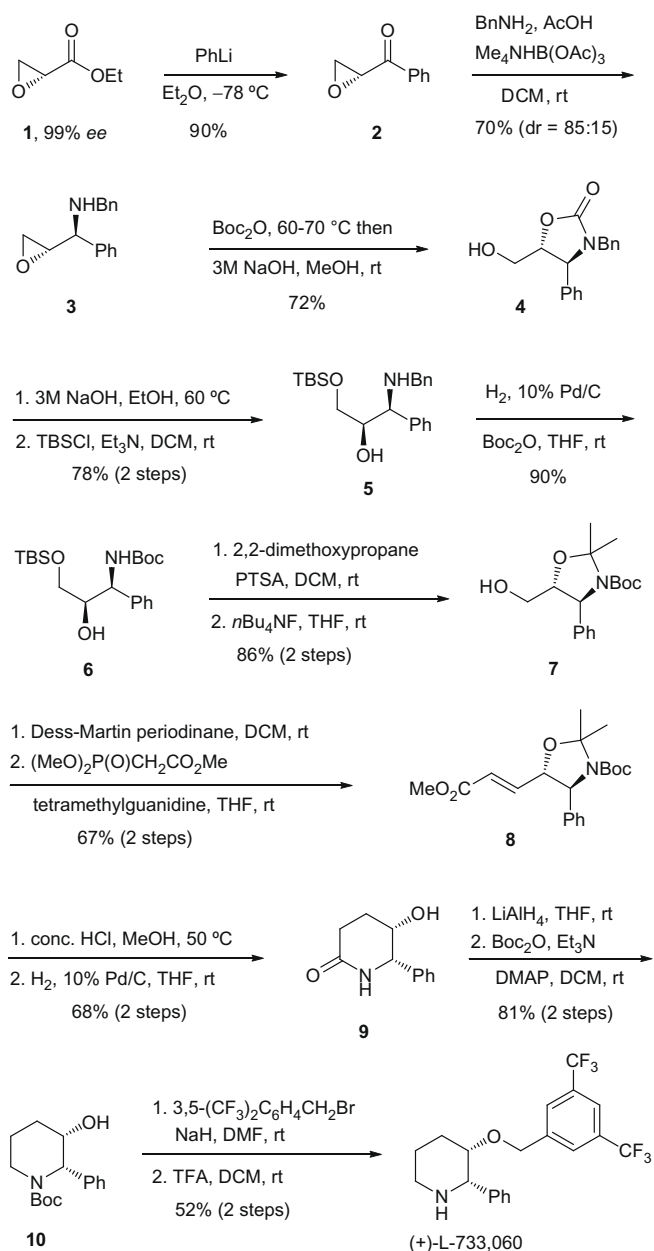
* Corresponding authors. Tel.: +33 1 44276742; fax: +33 1 44071062 (P.P); tel.:

E-mail addresses: phannarath-phansavath@chimie-paristech.fr (P. Phansavath), mansour-haddad@chimie-paristech.fr (M. Haddad).



Scheme 1. Retrosynthetic analysis for (+)-L-733,060. P¹, P²: protecting groups.

the aldehyde required for the Horner–Wadsworth–Emmons reaction were unsuccessful in giving the desired compound in satisfactory yields and complex mixtures were obtained. Since it



Scheme 2. Total synthesis of (+)-L-733,060.

appeared that the presence of a benzylamine moiety was inconsistent with the oxidation reaction, we chose to replace the benzyl group with a *tert*-butylcarboxyl protecting group. To this end, oxazolidinone **4** was first converted into the protected aminoalcohol **5** upon heating at 60 °C in 3 M NaOH/EtOH followed by a selective protection of the primary alcohol as the *tert*-butyldimethylsilyl ether. The benzylamine functionality was then converted directly into the corresponding *tert*-butyl carbamate by hydrogenolysis with Pd/C in the presence of di-*tert*-butyl dicarbonate, delivering **6** in 90% yield. Treatment of **6** with dimethoxypropane followed by deprotection of the primary alcohol afforded oxazolidinone **7** in good overall yield. Dess–Martin oxidation provided the corresponding aldehyde while the subsequent Horner–Wadsworth–Emmons reaction afforded the α,β -unsaturated ester in 67% overall yield. In order to carry out the cyclization of **8** into the corresponding piperidinone, the 1,2 aminoalcohol moiety had to first be unmasked. For this purpose, **8** was heated in methanol in the presence of catalytic HCl. Hydrogenolysis of the resulting free amino alcohol with Pd/C then delivered the saturated ester which allowed the in situ cyclization into piperidinone **9**. The next steps involved the reduction of the lactam carbonyl with lithium aluminium hydride and Boc protection to afford N-protected piperidine **10**. Finally, the synthesis of (+)-L-733,060 was completed by etherification of the hydroxyl function with 3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl bromide and sodium hydride, followed by Boc removal with TFA. The physical and spectroscopic data of the final compound were consistent with those reported in the literature $\{[\alpha]_D^{24} = +34.8$ (c 0.9, CHCl₃), lit.^{5j} $[\alpha]_D^{25} = +34.29$ (c 1.32, CHCl₃), lit.^{5e} $[\alpha]_D^{25} = +36.2$ (c 0.66, CHCl₃).

3. Conclusion

In conclusion, the total synthesis of neurokinin substance P receptor antagonist (+)-L-733,060 has been achieved starting from enantiomerically pure ethyl glycidate. The key steps of this synthesis include the diastereoselective reductive amination of a chiral epoxyketone and regioselective opening of an *anti* aminoepoxide, while the piperidine ring formation relied on one-pot alkene reduction/lactamization.

4. Experimental

4.1. General experimental procedures

All reactions were performed under an atmosphere of argon with magnetic stirring using freshly distilled solvents unless otherwise indicated. Dichloromethane, methanol, and DMF were distilled from calcium hydride. Tetrahydrofuran and diethyl ether were distilled from sodium and benzophenone. Triethylamine was distilled from potassium hydroxide. All other commercially available reagents were used as received unless otherwise specified. All reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) using MERCK precoated Silica Gel 60 F254. Flash column chromatography was carried out on Merck silica gel (0.040–0.063 mesh).

Proton magnetic resonance spectra were recorded on Bruker Avance 400, Avance 300, or Avance 200 spectrometers. Chemical shifts (δ) are reported in (parts per million)ppm and are referenced to the residual non-deuterated solvent peak (7.26 ppm for CHCl₃ of CDCl₃). Coupling constants (*J*) are reported in hertz. Data are reported as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; qn, quintuplet; m, multiplet; and br, broad. Carbon magnetic resonance spectra were recorded on Bruker Avance 400, Avance 300, or Avance 200 spectrometers operating at 100, 75 and 50 MHz, respectively. Chemical shifts (δ) are reported in ppm and are referenced to the deuterated solvent peak (77.0 ppm for ¹³C of CDCl₃).

Infrared spectra (IR) were recorded on a FTIR Nicolet 205 spectrophotometer. Optical rotations were measured on a Perkin–Elmer 241 polarimeter at the sodium D line (589 nm) and are reported as follows: $[\alpha]_D^{25}$ (concentration in g/100 mL, solvent). Mass spectra (MS) were measured on a Nermag R10-10C mass spectrometer (DCI/NH₃) and on a PE Sciex API 3000 mass spectrometer (ESI) at Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris. Elemental analyses were performed by the Service de Microanalyse de l'Université Pierre et Marie Curie.

4.2. (R)-Oxiran-2-yl(phenyl)methanone 2

To a solution of (R)-(+)-2,3-epoxypropanoate (5.0 g, 43 mmol) in Et₂O (40 mL) and pentane (40 mL) was added at –78 °C, a solution of phenyllithium (2 M in hexanes, 23.7 mL, 47.4 mmol). The mixture was stirred at this temperature for 3 h, then quenched with saturated NH₄Cl, and extracted with Et₂O (2 × 30 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo. Purification of the residue by flash chromatography (30% AcOEt in cyclohexane) afforded **2** as a white solid (5.75 g, 90%). Mp 80–81 °C; $[\alpha]_D^{25} = +53.7$ (c 1.1, CH₂Cl₂) {lit.¹⁴ $[\alpha]_D^{15} = +54.95$ (c 0.74, CH₂Cl₂)}; IR $\nu = 3025, 2990, 2916, 2827, 1683, 1591, 1575, 1451, 1388, 1231$ cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.89 dd, $J = 6.6$ and 2.4 Hz, 1H), 3.04 (dd, $J = 6.6$ and 4.5 Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 2.4$ and 4.5 Hz, 1H), 7.40–7.45 (m, 2H), 7.52–7.58 (m, 1H), 7.95–7.99 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 47.5, 51.1, 128.3, 128.8, 133.9, 135.4, 194.6. Anal. Calcd for C₉H₈O₂ (148.16): C, 72.79; H, 5.44. Found: C, 72.69; H, 5.65.

4.3. (S)-N-Benzyl-1-((S)-oxiran-2-yl)-1-phenylmethanamine 3

To a solution of **2** (2.0 g, 13.5 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) were added sequentially activated 4 Å molecular sieves (beads, 1.0 g), benzylamine (1.94 mL, 17.5 mmol), acetic acid (1.0 mL, 17.5 mmol), and Me₄NH(OAc)₃ (7.1 g, 27.0 mmol) in small portions. The mixture was stirred for 48 h at room temperature and filtered through a pad of Celite. The filtrate was washed with saturated NaHCO₃ and brine, dried over MgSO₄ and concentrated. Purification of the crude product by column chromatography on silica gel (30% AcOEt in cyclohexane) afforded **3** as a pale yellow oil (1.8 g, 56%). $[\alpha]_D^{25} = +57.8$ (c 1.8, CH₂Cl₂); IR (neat): $\nu = 3320, 3060, 3025, 2990, 2916, 2827, 1491, 1456$ cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.91 (br s, 1H), 2.73–2.76 (m, 1H), 2.88–2.91 (m, 1H), 3.18–3.22 (m, 1H), 3.63 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.26–7.48 (m, 10H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 44.5, 50.8, 55.1, 61.3, 125.8, 127.4, 127.63, 127.8, 128.1, 128.3, 128.4, 139.6, 140.0. Anal. Calcd for C₁₆H₁₇NO (239.31): C, 80.30; H, 17.13; N, 5.85. Found: C, 80.44; H, 16.98; N, 5.79.

4.4. (4S,5R)-3-Benzyl-5-(hydroxymethyl)-4-phenyloxazolidin-2-one 4

A mixture of **3** (3.4 g, 14.2 mmol) and Boc₂O (10.0 g, 45.8 mmol) was heated at 60–70 °C for 48 h, then allowed to return to room temperature. Methanol (30 mL) and 3 M NaOH (10 mL) were successively added and the solution was stirred for 12 h at room temperature. After the addition of H₂O (50 mL) and extraction with EtOAc (2 × 40 mL), the organic phase was dried (MgSO₄) and concentrated to give a syrup which was purified by column chromatography (40% AcOEt in cyclohexane) to afford **4** (2.9 g, 72%) as a white solid. Mp 104–105 °C; $[\alpha]_D^{24} = +21.1$ (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (KBr): $\nu = 3423$ (br), 1740, 1449, 1384, 1351 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.05 (br s, 1H), 3.60 (dd, $J = 3.6$ and 12.7 Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 2.9$ and 12.7 Hz, 1H), 4.34–4.38 (m, 1H), 4.44 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 7.10–7.13 (m,

2H), 7.20–7.28 (m, 6H), 7.37–7.43 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 46.0, 60.2, 61.8, 82.3, 127.4, 128.3, 128.5, 128.7, 129.0, 129.3, 135.1, 137.3, 158.1. Anal. Calcd for C₁₇H₁₇NO₃ (283.32): C, 72.06; H, 6.05; N, 4.94. Found: C, 72.77; H, 6.01; N, 4.92.

4.5. (1S,2R)-1-(Benzylamino)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1-phenylpropan-2-ol 5

Oxazolidinone **4** (2.6 g, 9.18 mmol) was dissolved in EtOH (30 mL) and 3 M NaOH (10 mL) and the mixture was heated at 60 °C for 12 h. After cooling to room temperature, H₂O (50 mL) was added and the solution was extracted with EtOAc (2 × 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give the corresponding crude diol (2.3 g, 97%) which was used in the next step without further purification. To a solution of the above diol (2.3 g, 8.94 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) were added at 0 °C triethylamine (2.5 mL, 17.8 mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (1.41 g, 9.4 mmol). After being stirred at room temperature for 12 h, the reaction mixture was quenched with brine, extracted with CH₂Cl₂, dried (MgSO₄), and concentrated. Purification of the residue by flash column chromatography (30% AcOEt in cyclohexane) afforded **5** as a colorless oil (2.6 g, 78%). $[\alpha]_D^{24} = +32.2$ (c 1.7, CH₂Cl₂). IR (neat): $\nu = 3414, 2948, 2928, 2854, 1627, 1453, 1403, 1251, 844$ cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.01 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 2.74 (br s, 2H), 3.33 (dd, $J = 4.4$ and 10.4 Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 2.6$ and 10.4 Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 7.23–7.36 (m, 10H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ –5.4, 18.2, 25.9, 51.2, 64.0, 64.2, 75.4, 126.8, 127.6, 127.9, 128.1, 128.2, 128.3, 128.5, 140.4, 140.6; MS (CI, NH₃) $m/z = 372$ [M+H]⁺.

4.6. *tert*-Butyl (1S,2R)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-hydroxy-1-phenylpropylcarbamate 6

To a solution of **5** (2.6 g, 7 mmol) and 10% Pd/C (150 mg, 0.14 mmol) in degassed THF (30 mL) was added Boc₂O (2.28 g, 10.5 mmol). The resulting mixture was purged by three vacuum/hydrogen cycles at room temperature, placed under 1 atm of hydrogen (balloon) and allowed to stir for 12 h at room temperature. The reaction mixture was then filtered through a Celite pad and concentrated in vacuo. Purification of the residue by flash column chromatography (20% AcOEt in cyclohexane) afforded **6** as a pale yellow oil (2.4 g, 90%). $[\alpha]_D^{25} = +17.2$ (c 1.1, CH₂Cl₂) {lit.¹⁵ $[\alpha]_D^{23} = +2.65$ (c 1.1, CHCl₃)}; IR (neat): $\nu = 3421, 2951, 2924, 2854, 1693, 1495, 1363, 1254$ cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.07 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 2.69 (br s, 1H), 3.51 (dd, $J = 6.6$ and 10.0 Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 4.9$ and 10.0 Hz, 1H), 3.84 (br s, 1H), 4.69 (br s, 1H), 5.58 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.22–7.32 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ –5.4, 18.2, 25.8, 26.9, 28.3, 55.5, 64.2, 74.5, 79.4, 126.8, 127.3, 128.4, 140.9, 155.8; MS (CI, NH₃) $m/z = 399$ [M+NH₄]⁺, 382 [M+H]⁺.

4.7. (4S,5R)-*tert*-Butyl 5-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-4-phenyloxazolidine-3-carboxylate 7

To a solution of **6** (1.8 g, 4.72 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) were added 2,2-dimethoxypropane (1.74 mL, 14.1 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (15 mg, 0.078 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h, then washed with saturated NaHCO₃, and brine. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the corresponding crude oxazolidine which was used directly in the next step. To a solution of this oxazolidine in THF (25 mL) was added tetrabutylammonium fluoride (1 M in THF, 7 mL, 7 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 3 h and water

(40 mL) was added. After extraction with ethyl acetate (2 × 30 mL), the organic layers were dried over MgSO₄, and the solvent was evaporated in vacuo. Flash chromatography (30% AcOEt in cyclohexane) yielded the title compound **7** as a pale yellow oil (1.25 g, 86%). [α]_D²⁴ = +31.8 (c 1.1, CH₂Cl₂); IR (neat): ν = 3459, 2982, 2932, 2879, 1692, 1605, 1453 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.99 (s, 9H), 1.67 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 2.00 (br s, 1H), 3.57 (broad d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 2.6 and 12.2 Hz, 1H), 3.90 (ddd, J = 2.9, 3.6 and 8.6 Hz, 1H), 4.59 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20–7.31 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 25.7, 26.3, 27.9, 60.4, 62.4, 79.7, 82.8, 94.8, 126.3, 127.3, 128.5, 140.7, 151.9; MS (ESI) m/z = 330.5 [M⁺+Na].

4.8. (4S,5S)-tert-Butyl 5-((E)-3-methoxy-3-oxoprop-1-enyl)-2,2-dimethyl-4-phenyloxazolidine-3-carboxylate **8**

To a 0 °C solution of alcohol **7** (640 mg, 2.08 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL), was added Dess–Martin periodinane (0.47 M in CH₂Cl₂, 6.6 mL, 3.12 mmol). The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature, then diluted with CH₂Cl₂ and quenched with saturated aqueous NaHCO₃. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2 × 20 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered, and concentrated in vacuo. Filtration of the residue on silica gel (AcOEt) afforded the corresponding aldehyde which was used in the next step. Thus, to a solution of this aldehyde in THF (20 mL) were added tetramethylguanidine (520 μ L, 4.16 mmol) and trimethylphosphonoacetate (600 μ L, 4.16 mmol). The resulting mixture was stirred for 30 min at –78 °C, then at room temperature for 4 h. Water (20 mL) was added and the reaction mixture was extracted with diethyl ether (2 × 20 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by column chromatography (20% AcOEt in cyclohexane) afforded **8** as a pale yellow oil (0.5 g, 67% for the two steps). [α]_D²⁴ = –36.8 (c 0.9, CH₂Cl₂); IR (neat): ν = 2982, 1795, 1725, 1696, 1453, 1378 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.98 (s, 9H), 1.64 (s, 6H), 3.66 (s, 3H), 4.36 (m, 2H), 5.95 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 4.8 and 15.6 Hz, 1H), 7.15–7.29 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 25.9, 26.8, 27.9, 66.8, 77.2, 79.9, 81.3, 95.2, 122.4, 126.2, 126.3, 127.6, 128.6, 142.5, 151.7, 166.2; MS (ESI) m/z 384 [M+Na]⁺.

4.9. (5S,6S)-5-Hydroxy-6-phenylpiperidin-2-one **9**

To a solution of **8** (460 mg, 1.27 mmol) in MeOH (10 mL) were added two drops of concentrated HCl and the mixture was heated at 40–50 °C for 12 h then cooled to rt. Aqueous saturated NaHCO₃ (3 mL) and water (15 mL) were then added. The solution was extracted with EtOAc (2 × 15 mL), washed with brine, and dried over MgSO₄. Removal of the solvent in vacuo gave the corresponding crude free amino alcohol. To a degassed solution of this free amino alcohol in THF (15 mL) was added 10% Pd/C (50 mg, 0.047 mmol). The resulting mixture was purged by three vacuum/hydrogen cycles at room temperature, placed under a 1 atm of hydrogen (balloon) and allowed to stir for 18 h at room temperature. The reaction mixture was then filtered through a Celite pad and concentrated in vacuo. Purification of the residue by flash column chromatography (5% MeOH in dichloromethane) afforded **9** as a white solid (165 mg, 68% for the two steps). Mp 92 °C [lit.^{5h} mp 87–88 °C]; [α]_D²⁵ = +52.0 (c 1.1, CH₂Cl₂) [lit.¹⁶ [α]_D²⁵ = +38.0 (c 0.8, CH₂Cl₂), lit.^{5h} [α]_D²⁵ = +32.5 (c 1.0, CH₂Cl₂)]; IR (neat): ν = 3294, 2927, 1649, 1459, 1403, 1376 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.99–2.07 (m, 2H), 2.11–2.16 (m, 1H), 2.39 (ddd, J = 2.9, 6.3 and 18.0 Hz, 1H), 2.72 (ddd, J = 6.4, 11.6 and 18.0 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.66 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.95 (br s, 1H), 7.31–7.44 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 26.1, 26.6, 61.8, 66.2, 127.1, 128.7, 129.1, 137.8, 172.4.

4.10. (2S,3S)-tert-Butyl-3-hydroxy-2-phenylpiperidine-1-carboxylate **10**

To a suspension of LiAlH₄ (89 mg, 2.35 mmol) in THF (2 mL) was added a solution of **9** (90 mg, 0.47 mmol) in THF (2 mL) at 0 °C. The resulting mixture was refluxed for 4 h and then cooled to 0 °C. SiO₂ (100 mg), water (100 μ L), and 10% NaOH (100 μ L) were added, the mixture was stirred for 20 min at 0 °C and filtered. The filtrate was concentrated in vacuo to afford the crude 5-hydroxy-6-phenylpiperidine which was used in the next step without further purification. To a solution of this compound in CH₂Cl₂ (1 mL) were added di-tert-butyl dicarbonate (110 mg, 0.50 mmol), dimethylaminopyridine (3 mg, 0.02 mmol) and triethylamine (77 μ L, 0.55 mmol) at 0 °C. The solution was stirred at room temperature for 3 h and saturated NH₄Cl was added. The mixture was extracted with CH₂Cl₂, the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated. Purification of the residue by column chromatography (25% AcOEt in cyclohexane) afforded **10** as a colorless oil (81 mg, 81% for the two steps). [α]_D²⁴ = +42.6 (c 0.54, CHCl₃) [lit.^{5j} [α]_D²⁵ = +38.30 (c 1.92, CHCl₃)]; IR (neat): ν = 3420, 2976, 2942, 2871, 1689, 1417, 1251, 1174, 1146, 702 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.39 (s, 9H), 1.24–1.55 (m, 5H), 3.01 (td, J = 13.4 and 3.9 Hz, 1H), 3.94–4.13 (m, 2H), 5.34 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.21–7.37 (m, 3H), 7.46 (d, J = 7.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 23.1, 27.6, 28.3, 39.4, 59.1, 70.0, 79.9, 127.1, 128.3, 128.4, 138.4, 155.4.

4.11. (2S,3S)-3-(3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyloxy)-2-phenylpiperidine, (+)-L-733,060

To a suspension of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 57 mg, 1.43 mmol) in DMF (0.5 mL) was added a solution of **10** (132 mg, 0.47 mmol) in DMF (0.5 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 30 min and 3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl bromide (137 μ L, 0.71 mmol) was added at 0 °C. The mixture was stirred overnight at room temperature, after which water (5 mL) was added at 0 °C and the mixture was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated. The residue was purified by column chromatography (10% AcOEt in cyclohexane) to give (2S,3S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-phenyl-3-[(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)oxy]piperidine (158 mg, 66%) as a colorless oil. To a solution of this compound (30 mg, 0.06 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was added trifluoroacetic acid (44 μ L, 0.60 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred for 18 h at room temperature, then 10% NaOH was added at 0 °C. After extraction with CH₂Cl₂, the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated. Purification of the residue by column chromatography (5% MeOH in CH₂Cl₂) afforded (+)-L-733,060 (19 mg, 79%) as a colorless oil. [α]_D²⁴ = +34.8 (c 0.9, CHCl₃) [lit.^{5j} [α]_D²⁵ = +34.29 (c 1.32, CHCl₃), lit.^{5e} [α]_D²⁵ = +36.2 (c 0.66, CHCl₃)]; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.42–2.04 (m, 3H), 2.20 (br d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.56 (br s, 1H), 2.85 (td, J = 12.2 and 2.6 Hz, 1H), 3.31 (br d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.69 (br s, 1H), 3.87 (s, 1H), 4.14 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.28–7.45 (m, 5H), 7.45 (s, 2H), 7.69 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ 20.1, 28.2, 46.8, 64.1, 70.0, 76.9, 121.2 (m), 123.3 (q, J = 270.8 Hz), 126.0, 127.4, 127.5, 128.2, 131.3 (q, J = 33.0 Hz), 141.1, 142.0.

Acknowledgment

S.P. thanks the Ministère de l'Éducation Nationale et de la Recherche for a grant.

References

1. For reviews on the stereoselective synthesis of piperidines, see: (a) Buffat, M. G. P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1701; (b) Laschat, S.; Dickner, T. *Synthesis* **2000**, 1781.
2. (a) Baker, R.; Harrison, T.; Swain, C. J.; Williams, B. J. EP0528495 A1, 1993.; (b) Harrison, T.; Williams, B. J.; Swain, C. J.; Ball, R. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2545.
3. Desai, M. C.; Lefkowitz, S. L.; Thadeo, P. F.; Longo, K. P.; Snider, R. M. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4911.
4. (a) Jang, C. S.; Fu, F. Y.; Wang, C. Y.; Huang, K. C.; Lu, G.; Thou, T. C. *Science* **1946**, *103*, 59; (b) Chou, T.-Q.; Fu, F. Y.; Kao, Y. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1765; (c) Frederick, A. K.; Spencer, C. F.; Folkers, K. J. *Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2091.
5. For syntheses of (+)-L-733,060, see: (a) Bilke, J. L.; Moore, S. P.; O'Brien, P.; Gilday, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1935; (b) Davis, F. A.; Ramachandar, T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 870; (c) Liu, R.-H.; Fang, K.; Wang, B.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3307; (d) Emmanuvel, L.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5736; (e) Cherian, S. K.; Kumar, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 982; (f) Oshitari, T.; Mandai, T. *Synlett* **2006**, 3395; Kandula, S. R. V.; Kumar, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3579; (h) Yoon, Y.-J.; Joo, J.-E.; Lee, K.-Y.; Kim, Y.-H.; Oh, C.-Y.; Ham, W.-H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 739; (i) Huang, P.-Q.; Liu, L.-X.; Wei, B.-G.; Ruan, Y.-P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1927; (j) Bhaskar, G.; Rao, B. V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 915; For syntheses of (–)-L-733,061, see: (k) Takahashi, K.; Nakano, H.; Fijita, R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8927; (l) Liu, L.-X.; Ruan, Y.-P.; Guo, Z.-Q.; Huang, P.-Q. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6001; (m) Lemire, A.; Grenon, M.; Pourashraf, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3517.
6. (a) For syntheses of (+)- and (–)-CP-99,994, see: Ref. 5c.; (b) Ref. 5f.; (c) Ref. 5k.; (d) Chandrasekhar, S.; Mohanty, P. K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5071.
7. For syntheses of (+)-febrifugine, see: (a) Wijdeven, M. A.; van der Berg, R. J. F.; Wijtman, R.; Botman, P. N. M.; Blaauw, R. H.; Schoemaker, H. E.; van Delft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2976; (b) Liu, R.-C.; Huang, W.; Ma, J.-Y.; Wei, B.-G.; Lin, G.-Q. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4046; (c) Ashoorzadeh, A.; Archibald, G.; Caprio, V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4671; (d) Emmanuvel, L.; Kamble, D. A.; Sudalai, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 84; (e) Sukemoto, S.; Oshige, M.; Sato, M.; Mimura, K.-I.; Nishioka, H.; Abe, H.; Harayama, T.; Takeuchi, Y. *Synthesis* **2008**, 3081; (f) Sieng, B.; Lozano Ventura, O.; Bellosta, V.; Cossy, J. *Synlett* **2008**, 1216; (g) Katoh, M.; Matsune, R.; Honda, T. *Heterocycles* **2006**, *67*, 189; (h) Ashoorzadeh, A.; Caprio, V. *Synlett* **2005**, 346; (i) Katoh, M.; Matsune, R.; Nagase, H.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6221; (j) Huang, P.-Q.; Wei, B.-G.; Ruan, Y.-P. *Synlett* **2003**, 1663; (k) Ooi, H.; Urushibara, A.; Esumi, T.; Iwabuchi, Y.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 953; (l) Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3193; (m) Takeuchi, Y.; Azuma, K.; Takakura, K.; Abe, H.; Harayama, T. *Chem. Commun.* **2000**, 1643; (n) Kobayashi, S.; Ueno, M.; Suzuki, R.; Ishitani, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2175.
8. (a) Haddad, M.; Larchevêque, M.; Tong, H. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6015; (b) Roche, C.; Desroy, N.; Haddad, M.; Phansavath, P.; Genet, J.-P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3911; (c) Roche, C.; Le Roux, R.; Haddad, M.; Phansavath, P.; Genet, J.-P. *Synlett* **2009**, 573.
9. Petit, Y.; Larchevêque, M. *Org. Synth.* **1998**, *75*, 37.
10. Haddad, M.; Botuha, C.; Larchevêque, M. *Synlett* **1999**, 1118.
11. Pégrier, L.; Petit, Y.; Mambu, A.; Larchevêque, M. *Synthesis* **1994**, 1403.
12. A previous study has shown that the reductive amination of ketoepoxides conducted under these conditions yielded stereoselectively the *anti* aminoalkylepoxides. The authors interpreted this result by the formation of an internal hydrogen bond of the intermediate iminium salt with the oxygen of the epoxide ring, followed by hydride attack from the less hindered face: Pegrier, L.; Petit, Y.; Larchevêque, M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 633.
13. Haddad, M.; Larchevêque, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4525.
14. Kelly, D. R.; Caroff, E.; Flood, R. W.; Heal, W.; Roberts, S. M. *Chem. Commun.* **2004**, 2016.
15. Pastó, M.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 243.
16. Salvador González, A.; Gómez Arrayás, R.; Rodríguez Rivero, M.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4335.