2m 11.3408.5

Université de Montréal

Synthèse de motifs propionate optiquement purs via une aldolisation énantiosélective de Mukaiyama suivie d'une réduction radicalaire diastéréosélective contrôlées à l'aide d'acides de Lewis.

Par

Maud Nguyen
Département de chimie
Faculté des Arts et des Sciences

Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures en vue de l'obtention du grade de maîtrise ès sciences (M.Sc.) en chimie

Décembre 2005

© Maud Nguyen, 2005

Faculté des Études Supérieures
Grade octroyé à compter du
01 JUIN 2006
Université de Montréal

Université de Montréal

Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Identification du Jury

Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Synthèse de motifs propionate optiquement purs via une aldolisation énantiosélective de Mukaiyama suivie d'une réduction radicalaire diastéréosélective contrôlées à l'aide d'acides de Lewis.

Présenté par :

Maud Nguyen

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Pr. James D. Wuest, Président-rapporteur

Pr. Yvan Guindon, Directeur de recherche

Pr. Stephen Hanessian, Membre du jury

Mémoire accepté le : 28/04/06

Sommaire

Ce mémoire présente le développement d'une méthodologie de synthèse efficace pour la formation de motifs propionate optiquement purs à partir d'un substrat achiral. Ces motifs se révèlent très intéressants dus à leur présence dans de nombreux composés naturels biologiquement actifs et d'intérêts thérapeutiques. Plusieurs méthodes sont connues pour la formation de ces motifs, toutefois peu d'entre elles donnent accès à d'excellentes énantiosélectivité et diastéréosélectivité.

Notre méthodologie conjugue la réaction d'aldolisation énantiosélective de type Mukaiyama suivie d'une réaction de réduction radicalaire diastéréosélective. L'issue stéréosélective de ces deux réactions repose sur le choix judicieux de l'acide de Lewis employé respectivement dans chacune d'entre elles. Pour la réaction énantiosélective de Mukaiyama, la nature du ligand chiral de l'acide de Lewis de bore employé permet la discrimination d'une des deux faces de l'aldéhyde achiral de départ pour générer un seul énantiomère en position-C3. Ces adduits de Mukaiyama servent ensuite de précurseurs radicalaires pour la seconde étape. Cette dernière consiste en une réaction de transfert d'hydrure qui génère, selon le type d'acide de Lewis, soit une relation 2,3-*syn*, par effet endocyclique; soit une relation 2,3-*anti*, par effet exocyclique ou contrôle acyclique. Des études RMN ^{13}C à basse température supportent les états de transition proposés pour ces réactions.

Enfin cette méthodologie a été appliquée à la synthèse du fragment C22-C34 de l'Ulapualide A comportant des motifs propionate et polypropionate.

Mots clés : propionates, aldolisation énantiosélective, ligands chiraux, complexe monodentate, réduction radicalaire, acide de Lewis, diastéréosélectivité, effet endocyclique, effet exocyclique, contrôle acyclique.

Abstract

For years, chemists have been elaborating methods for obtaining polypropionate units found in several biologically active natural products. Reported herein are new developments of enantioselective aldolisation and diastereoselective radical reactions leading to propionate motifs with an excellent stereoselectivity.

The development of reactions combining the enantioselective Mukaiyama and the hydrogen-transfer reactions, in the presence of various Lewis acids, led to the synthesis of optically pure propionate and polypropionate motifs. In our methodology, Lewis acids act as the key element in controlling the stereochemical outcome of each step. In the enantioselective Mukaiyama aldolisation, the nature of the chiral ligand is at the origin of the selective attack on one of the two faces of the achiral aldehyde leading to a single enantiomer at the C3-position. The next step is the radical reduction where the endocyclic effect, exocyclic effect or acyclic control are subsequently capitalized upon to control the hydride transfer so that the *syn* or *anti* reduced product may be obtained selectively. Proceeding with excellent enantioselectivity and diastereoselectivity, the synthetic sequence proposed offers access to all four propionate motifs in optically pure form.

Key words: Propionate motifs, Enantioselective aldolisation, Chiral ligand, Monodentate complex, Radical reduction, Lewis Acid, Diastereoselectivity, Endocyclic effect, Exocyclique effect, Acyclic control.

Table des matières

Sommaire iv
Abstract v
Table des matières vi
Liste des tableaux iix
Liste des schémas x
Liste de figures xiii
Liste des abréviations xiv
Remerciements xviii

Introduction

1. Généralités 1
2. Méthodes de la littérature pour l'élaboration de motifs propionate 3
2.1. Condensations d'allènyles métaux de Marshall 3
2.2. Via une réaction de crotylation 6
3. Approche proposée pour la synthèse énantio et diastéréosélective de motifs propionate à partir d'aldéhydes achiraux. 10

Chapitre 1

Réaction d'aldolisation énantiosélective de Mukaiyama

1. Revue de la littérature 13
1.1.1. Généralités : la Mukaiyama "classique" 13
1.1.2. Influence de l'encombrement stérique des ligands chiraux des acides de Lewis 15
1.1.2.1. Le BINOL comme ligand chiral 16
1.1.2.2. Les acides de Lewis de bore utilisés comme catalyseurs pour la réaction énantiosélective de Mukaiyama 19
1.1.2.3. Les autres ligands chiraux 26

2. Synthèse de α-halo-β-hydroxy-α-méthylpropionate énantiopur utilisant un énolate silylé tétrasubstitué *E* ou *Z* 29

1.2.1. Choix du métal de l'acide de Lewis chiral 29

1.2.1.1. Le zirconium en combinaison avec un ligand de type BINOL.....***Error! Bookmark not defined.***

1.2.1.2., Le bore comme agent activant *32*

1.2.2. À partir du benzaldéhyde.....33

1.2.2.1. Études sur un substrat modèle *33*

1.2.2.2. Effet de l'encombrement stérique de l'acide aminé chiral *35*

1.2.2.3. Effet de l'encombrement stérique de l'énolate tétrasubstitué.....*37*

1.2.3. À partir d'un β-benzyloxy-aldéhyde achiral.....37

1.2.3.1. Dans le cas d'une réaction de Mukaiyama "classique".....*37*

1.2.3.2. Dans le cas d'une réaction de Mukaiyama énantiosélective *38*

1.2.3.3. Versatilité de la méthode.....*43*

Chapitre 2

Réduction radicalaire

2.1. Revue de la littérature.....45

2.1.1. Historique 45

2.1.2. La réduction radicalaire en l'absence d'acides de Lewis 47

2.1.3. La réduction radicalaire avec l'utilisation d'acides de Lewis 52

2.2. Études de la chélation du bore en tant qu'acide de Lewis sur le motif α-bromo-5-hydroxy-α-méthylpropionate 55

2.2.1. Avec un groupement protecteur chélatant (motif α-bromo-5-benzyloxy-α-méthylpropionate).....55

2.2.1.1. Variation de la taille des substituants alkyles sur le bore *55*

2.2.1.2. Détermination de la source d'hydrure.....*61*

2.2.2. Avec un groupement protecteur non-chélatant (motif α-bromo-5-*tert*-butyldiphénylsilanoxy-α-méthylpropionate) 64

2.2.2.1. Effet de l'encombrement stérique du groupement protecteur silylé *64*

2.2.2.2. Variation de groupements protecteurs sur l'alcool secondaire en position-β..... *66*

2.2.3. Sans site de chélation en position-C5 (motif α-bromo-α-méthylpropionate) 67

2.2.4. Études RMN^{13}C à basse température 69

Chapitre 3

Synthèse énantiopure du fragment C_{22}-C_{34} de l'Ulapualide A

3.1. Présentation de l'Ulapualide A..... **74**

3.2. Stratégie de synthèse du fragment C_{22}-C_{34}..... **75**

Partie expérimentale

1. Généralités..... **86**

2. Protocoles **87**

Liste des tableaux

Tableau 1: La réaction de Mukaiyama avec le catalyseur de zirconium 16

Tableau 2: Ratio diastéréomérique de réactions d'aldolisation avec des acides de Lewis de titane chiraux 18

Tableau 3: Complexes de CAB et réactions d'aldolisation énantiosélectives 20

Tableau 4: Ratio diastéréomérique de réactions d'aldolisation avec des acides de Lewis de titane chiraux ..... **Error! Bookmark not defined.**

Tableau 5: Réaction de Mukaiyama *syn*-aldol en milieux alcoolique et aqueux 26

Tableau 6: Réaction aldolique catalytique de Mukaiyama en milieu aqueux 27

Tableau 7: Synthèse de α-alkylséléno-β-hydroxyesters optiquement actifs en utilisant un acide de Lewis chiral de Sn(II) 28

Tableau 8: Le complexe "zirconium/(*R*)-BINOL" comme acide de Lewis chiral 30

Tableau 9: Le complexe CAB comme acide de Lewis chiral 33

Tableau 10: Résultats des réactions de Mukaiyama énantiosélectives à partir du benzaldéhyde 34

Tableau 11: Résultats des réactions de Mukaiyama énantiosélectives à partir du β-benzyloxyaldéhyde 43

Tableau 12: Influence des substituants du centre stéréogène adjacent au radical sur la diastéréosélectivité. 48

Tableau 13: Stratégie du choix de l'acide de Lewis. 53

Tableau 14: Études avec un groupe protecteur chélatant (OBn). 56

Tableau 15: Études avec un groupe protecteur chélatant (OBn) sur le motif α-bromo-5-benzyloxy-4-méthyl-α-methylpropionate 57

Tableau 16: Augmentation du dipôle de l'oxygène en position-C3. 63

Tableau 17: Études avec un groupe protecteur non-chélatant (OTBDPS). 65

Tableau 18: Études sans site de chélation "exo" 68

Tableau 19: Déplacements en ppm des carbones C1, C2, C3 et C4 des composés 2a, 3a et 4a. 71

Liste des schémas

Schéma 1: Les 4 motifs propionate. 1

Schéma 2: Addition d'allènylsilane sur des α-méthyl-β-alkoxyaldéhydes 4

Schéma 3: État de transition proposé par Marshall lors de l'addition de l'allènylzinc. 5

Schéma 4: Condensations d'allènes d'étain et d'allènes zinc sur un α-méthyl-β-alkoxyaldéhyde pour la synthèse des propionates 5

Schéma 5: État de transition de type Zimmerman-Traxler proposé par Brown dans les réactions de crotylboration. 7

Schéma 6: Addition de β-Allyldiisopinocampheylborane sur un α-méthyl-β-alkoxyaldéhyde chiral. 7

Schéma 7: Addition des (*Z*) ou (*E*)-crotylboronates de Roush sur un α-méthyl-β-alkoxyaldéhyde chiral 8

Schéma 8: Addition de (*E*)-crotylsilanes chiraux sur des α-méthyl-β-alkoxyaldéhydes chiraux. 9

Schéma 9: Approche synthétique proposée 12

Schéma 10: États de transition proposés menant aux produits *syn* et *anti* lors d'une réaction de Mukaiyama 13

Schéma 11: États de transition proposés menant aux produits *syn* et *anti* 15

Schéma 12: Cycle catalytique avec le zirconium comme acide de Lewis chiral 17

Schéma 13: États de transition ouverts et cycliques 19

Schéma 14: États de transition ouverts proposés conduisant majoritairement au diastéréoisomère *syn* 21

Schéma 15: Réactions aldoliques asymétriques catalysées par des oxazaborolidinones 22

Schéma 16: Mécanisme proposé pour la réaction d'aldolisation de Mukaiyama catalysée par l'oxazaborolidinone 23

Schéma 18: Mécanisme de synthèse des motifs énantiopurs 2,3-*anti*-3,5-*anti* et 2,3-*anti*-3,5-*syn* proposé par Kiyooka 25

Schéma 19: Exemple de calcul de l'excès énantiomérique par RMN ^{1}H par dérivatisation avec un agent complexant chiral d'europium 31

Schéma 20: États de transition proposés conduisant à l'aldol *(R)* 35
Schéma 21: Modèle tridimensionnel du complexe aldéhyde/oxazaborolidinone 35
Schéma 22: États de transition proposés pour une réaction d'aldolisation de Mukaiyama 38
Schéma 23: Réaction d'aldolisation énantiosélective de Mukaiyama à partir d'un substrat achiral 39
Schéma 24: Réaction radicalaire des adduits de l'aldolisation énantiosélective de Mukaiyama à partir d'un substrat achiral 42
Schéma 25: Réaction d'aldolisation énantiosélective de Mukaiyama à partir d'un substrat achiral 44
Schéma 26: Délocalisation du radical 45
Schéma 27: Tension allylique-1,3. 46
Schéma 28: Minimisation des interactions défavorables. 47
Schéma 29: Minimisation des interactions défavorables dans le cas du fluore. 48
Schéma 30: Influence d'un substituant polaire sur le centre stéréogène adjacent au radical et énergie relative des conformères. 49
Schéma 31: Effet exocyclique. 50
Schéma 32: États de transition proposés, système acyclique et exocyclique. 51
Schéma 33: Effet exocyclique. 52
Schéma 34: Effet de l'ajout d'un acide de Lewis dans la réduction radicalaire avec le $HSnBu_3$, effet endocyclique. 53
Schéma 35: Influence de l'acide de Lewis de bore lors de réduction radicalaire. 54
Schéma 36: États de transition proposés lors de la réduction radicalaire. 58
Schéma 37: Explications des résultats obtenus avec le MOM selon Kiyooka. 60
Schéma 38: Possibilité d'un mécanisme intramoléculaire pour la réduction radicalaire 63
Schéma 39: Possibilité de chélation intermoléculaire du Bu_2BOTf. 69

Schéma 40: Représentation des différentes possibilités de chélation selon l'acide de Lewis utilisé Me_3Al ou Bu_2BOTf 70
Schéma 41: Analyse rétrosynthétique du fragment cible C_{22}-C_{34} 75
Schéma 42: Rétrosynthèse du fragment 1 76
Schéma 43: Rétrosynthèse du fragment 2 77
Schéma 44: Synthèse du fragment 1 78
Schéma 45: Induction asymétrique-1,2 dans les réactions d'aldols de Mukaiyama, états de transition Cram-Chélate et Felkin-Anh 80
Schéma 46: Synthèse du fragment 2 82
Schéma 47: Synthèse du fragment cible 83

Liste de figures

Figure 1: Molécules d'intérêt biologique comportant des motifs propionate et polypropionate 2

Figure 2: Hétérocycles chiraux de bore en tant qu'acides de Lewis 20

Figure 3: Spectres RMN ^{1}H du brut des réductions radicalaires avec Bu_3SnH et Bu_3SnD. 61

Figure 4: Stéréochimie absolue de l'Ulapualide A. 74

Liste des abréviations

AcOEt :	acétate d'éthyle
AIBN :	azo-bis-isobutyronitrile
A.L. :	acide de Lewis
Ar :	aryle
BINOL :	binaphtol
t-Bu :	*tert*-butyle
Bn :	benzyle
Boc :	*tert*-butoxycarbonyle
CAB :	(acyloxy)borane chiral
d :	doublet
dd :	doublet de doublets
e.d.	excès diastéréoisomérique
Et :	éthyle
EI :	ionisation par impact électronique
FAB :	"fast atomic bombardment"
P ou PG:	groupement protecteur
h :	heure
Hex :	hexane
Hz :	Hertz
IR :	infrarouge
J :	constante de couplage
LDA :	diisopropylamidure de lithium
m :	multiplet
min :	minute
p-DNB :	*para*-dinitrobenzène

Me :	méthyle
MM :	masse molaire
MOM :	méthoxyméthyle
Nu :	nucléophile
PMB :	*para*-méthoxybenzyle
Ph :	phényle
i-Pr :	*iso*-propyle
PTSA	acide p-toluènesulfonique
r.d. :	ratio diastéréoisomérique
Rdt :	rendement
RMN ^{1}H :	résonance magnétique nucléaire du proton
RMN ^{13}C :	résonance magnétique nucléaire du carbone
s :	singulet
SM :	spectrométrie de masse
SMHR :	spectrométrie de masse à haute résolution
SOMO :	"singly occupied molecular orbital"
t :	triplet
TBAF :	fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS ou TBS :	*tert*-butyldiméthylsilyle
TES :	triéthylsilyle
THF :	tétrahydrofuranne
TMS :	triméthylsilyle

Remerciements

Je voudrais en premier lieu remercier le Dr Yvan Guindon qui a été pour moi bien plus qu'un directeur de recherche. Vous avez toujours su être présent aussi bien scientifiquement que moralement aux moments opportuns. Je vous remercie de toute la confiance et la liberté d'expression que vous m'avez accordées. Toutes nos discussions au cours de ces deux années de maîtrise m'auront énormément apportées tant sur le plan de la chimie que personnel.

Je remercie le Dr. Mohammed Bencheqroun pour son expertise en laboratoire et en RMN, ainsi que ses conseils.

Je garde un très bon souvenir du Dr Daniel Chapdelaine qui m'a gentiment accueilli à son bench à mes débuts. Ta passion pour la chimie et ta contribution exceptionnelle à la vie scientifique du laboratoire ont été des plus stimulantes. Merci pour toutes ses discussions passionnantes, ton amitié et ton enthousiasme.

Inévitablement, je remercie toute l'équipe du laboratoire : Michel, J-F, Donald, Martin, Thao, Ioannis, Irina, Mickaël, pour leur soutien et leur amitié. Un merci particulier à Ben, le voisin idéal à côté de qui j'ai passé ces deux années. Toujours là quand il faut, il sait également se montrer discret. Ben représente pour moi la détermination à l'état pur, merci d'avoir mis autant de vie dans mes journées ! Merci à Georgia pour son support et sa bonne compagnie. Vous avez tous contribué de près ou de loin à la réussite de mes recherches.

Enfin je ne peux oublier Philippe qui, dès mon arrivée au laboratoire, s'est montré extrêmement exigeant envers moi. Malgré quelques disputes, tu as su m'apprendre et me transmettre un savoir et des valeurs extrêmement précieuses. Je te suis très reconnaissante de ta présence inébranlable à mes côtés et du soutien inestimable que tu m'as apporté dans les moments les plus difficiles de ma vie. Ta force

de caractère m'a fait réaliser qu'en y croyant profondément et avec beaucoup de persévérance, tout est possible ; tu as su me faire découvrir toute la portée du mot "rêve" ! Ma plus belle façon de te remercier serait à mon tour de transmettre cette vision réaliste mais ô combien merveilleuse de la vie !

J'adresse une pensée particulière à mes parents, Frédérique et Christian, pour leur soutien continu dans mes études, ainsi qu'à toute ma famille. Je voudrais également remercier tous mes amis, notamment Yanick, Cathy, Catherine et Olivia, pour vos encouragements et les supers soirées passées en votre compagnie ces deux dernières années. Finalement, un grand merci à vous tous.

Savoir s'étonner à propos est le premier mouvement de l'esprit vers la découverte.

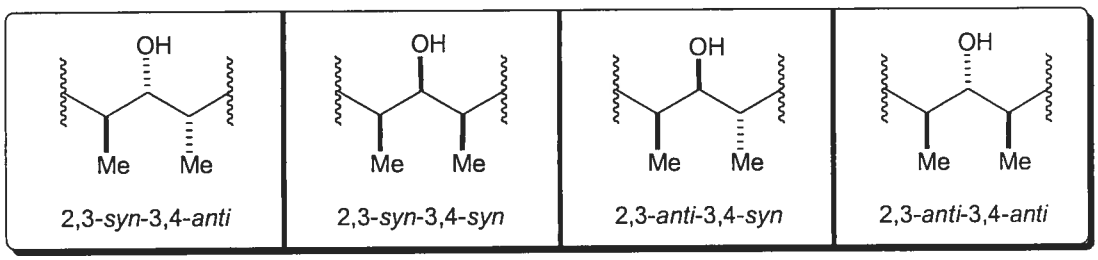
(Louis Pasteur)

Introduction

1. Généralités

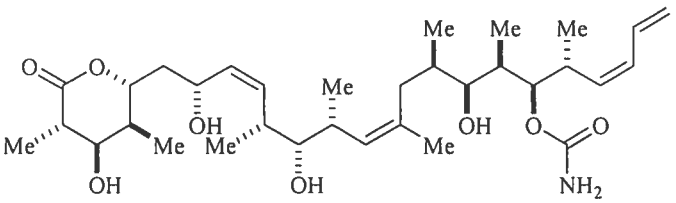
En chimie organique, la synthèse diastéréosélective de polypropionates a toujours représenté un défi de part la complexité de ces motifs que l'on retrouve dans un grand nombre de composés naturels biologiquement actifs. Les propionates et polypropionates se caractérisent par la présence de méthyles et d'hydroxyles en alternance présentant une stéréochimie définie sur une chaîne carbonée acyclique. Il existe quatre relations possibles de motifs propionate de type stéréotriade soit la stéréochimie relative 2,3-*syn*-3,4-*anti*; 2,3-*syn*-3,4-*syn*; 2,3-*anti*-3,4-*syn* et 2,3-*anti*-3,4-*anti* (Schéma 1).

Schéma 1: Les quatre motifs propionate.

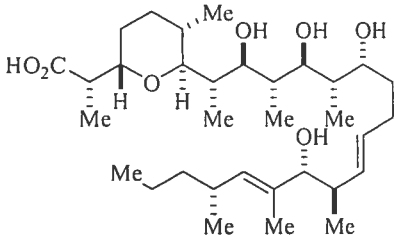


Ces unités se retrouvent principalement dans des polykétides naturels d'intérêt thérapeutique tels la Rifamycine S, la Zincophorine, la Discodermolide et l'Ulapualide A (Figure 1). Cela a poussé les chimistes organiciens à développer des méthodes efficaces afin de synthétiser les motifs propionate de façon stéréosélective.

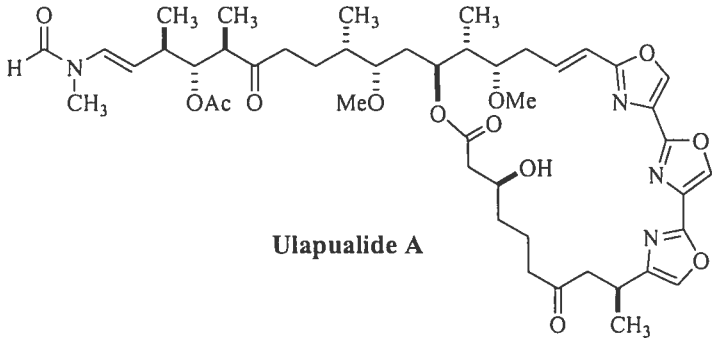
Figure 1: Molécules d'intérêt biologique comportant des motifs propionate et polypropionate



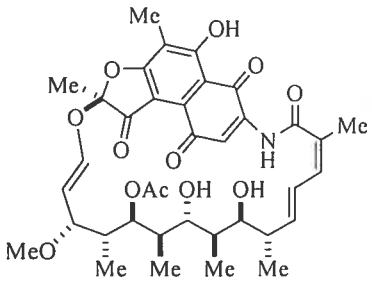
Discodermolide



Zincophorine



Ulapualide A



Rifamycine S

Notre groupe de recherche s'intéresse particulièrement au développement de nouvelles approches à la synthèse de molécules acycliques possédant de nombreux centres stéréogèniques en établissant comme intermédiaires des radicaux libres.

De nombreuses méthodologies ont été publiées dans le domaine des proprionates ou des polypropionates. Les travaux d'Evans[3a-c], Hanessian[3d-f], Brown[1], Marshall[2] ou Panek[3g] sont de bons exemples d'efficacité afin d'accéder à ces quatre stéréochimies relatives. Toutefois pour chacune d'entre elles, la relation 2,3-*anti*-3,4-*anti* demeure la plus difficile à atteindre. En effet, dans la plupart des cas (sauf dans la méthodologie d'Hanessian où la stéréochimie du substrat contrôle l'issue stéréochimique de la relation nouvellement créée) ces méthodes présentent toutes le même inconvénient : elles utilisent des réactifs chiraux additionnés sur un aldéhyde chiral. Certains problèmes

s'imposent alors tels des cas de mismatch et des difficultés dans la préparation des réactifs. Toutefois le problème majeur réside dans le contrôle de la pureté énantiomérique du réactif chiral qui est cruciale pour l'issue stéréochimique de ces réactions.

2. Méthodes de la littérature pour l'élaboration de motifs propionate

2.1. Condensations d'allènylzincique et d'allènylstananne[2]

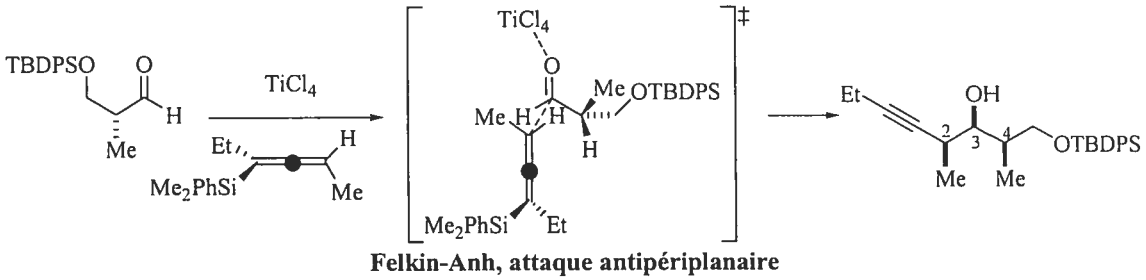
Marshall[2a] a publié en 1992 une première approche pour la formation de motifs propionate basée sur l'addition d'un réactif d'allène d'étain énantiomériquement pur sur des α-méthyl-β-alkoxyaldéhydes qui conduisaient à la formation diastéréosélective de seulement deux des quatre motifs propionate (2,3-*syn*-3,4-*syn* et 2,3-*syn*-3,4-*anti*). Puis plus tard il poursuivit ses études en utilisant des allénylsilanes énantiomériquement purs additionnés sur ces mêmes α-méthyl-β-alkoxyaldéhydes et pu ainsi obtenir de façon très sélective les quatre motifs propionates. Pour ce faire, l'aldéhyde devait être activé par un acide de Lewis fort[2], tel le $TiCl_4$ (Schéma 2).

En variant le groupement protecteur sur l'oxygène en β de l'aldéhyde, on peut contrôler la relation-3,4. Ainsi en utilisant un groupement protecteur silylé encombré (TBDPS), on empêche la chélation par le $TiCl_4$, et l'état de transition est alors de type Felkin-Anh, ce qui explique la relation 3,4-*syn* observée.

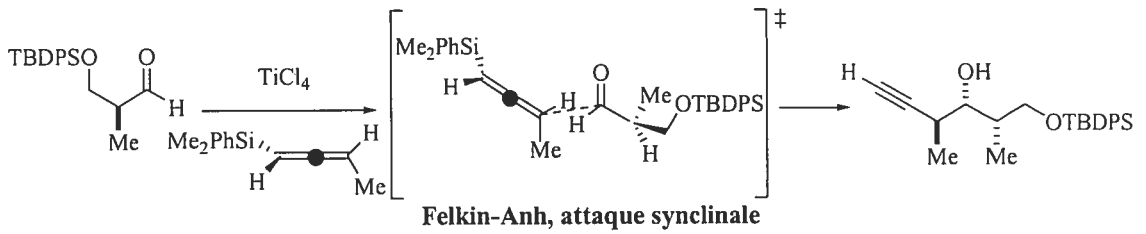
À l'inverse, l'utilisation d'un aldéhyde protégé avec un groupement benzylé permet la chélation. L'état de transition est alors de type Cram chélate, ce qui explique la relation 3,4-*anti* obtenue. La relation-2,3 est quant à elle contrôlée par la géométrie *(E)* ou *(Z)* de l'allènyle silane qui dicte l'angle d'attaque sur les complexes. Ainsi, les attaques antipériplanaires mènent à une relation 2,3-*syn* dans le cas des allènyles silanes

(Z) tandis que les attaques synclinales conduisent à une relation 2,3-*anti* lorsque les allényles silanes *(E)* sont utilisés (Schéma 2)[2].

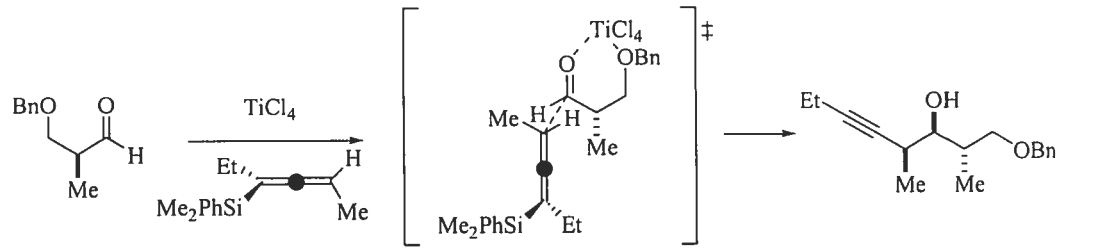
Schéma 2: Addition de 1-(diméthyl)phénylsilyl-1,2-hexadiene sur des α-méthyl-β-alkoxyaldéhydes[2b]



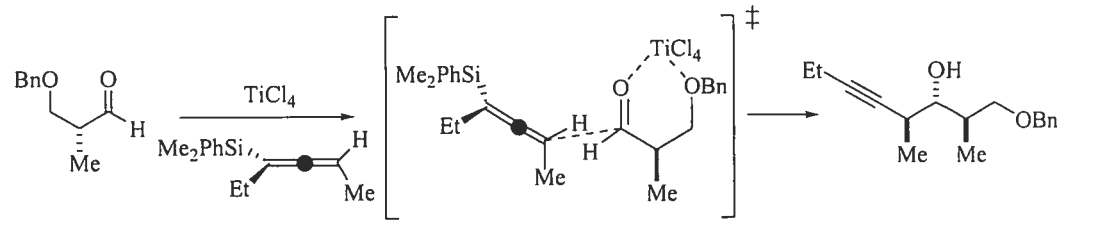
Felkin-Anh, attaque antipériplanaire



Felkin-Anh, attaque synclinale



Chélation, attaque antipériplanaire

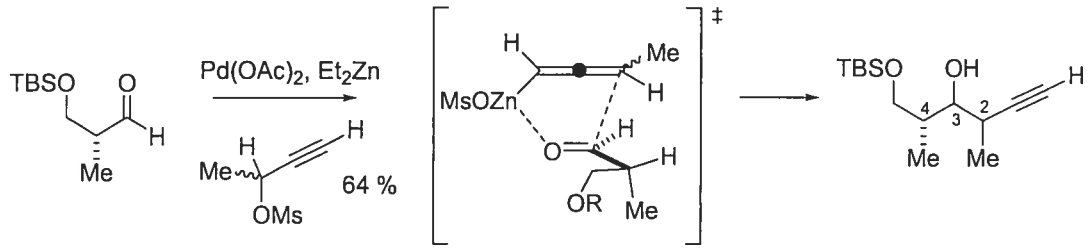


Chélation, attaque synclinale

Les sélectivités obtenues par cette méthode sont excellentes pour tous les motifs mais la synthèse des allènyles silanes nécessite plusieurs étapes. Le contrôle de la stéréochimie est essentiel pour une bonne sélectivité. Afin de remédier à cette limitation, Marshall a récemment réalisé des études qui ont montré que la formation *in situ*

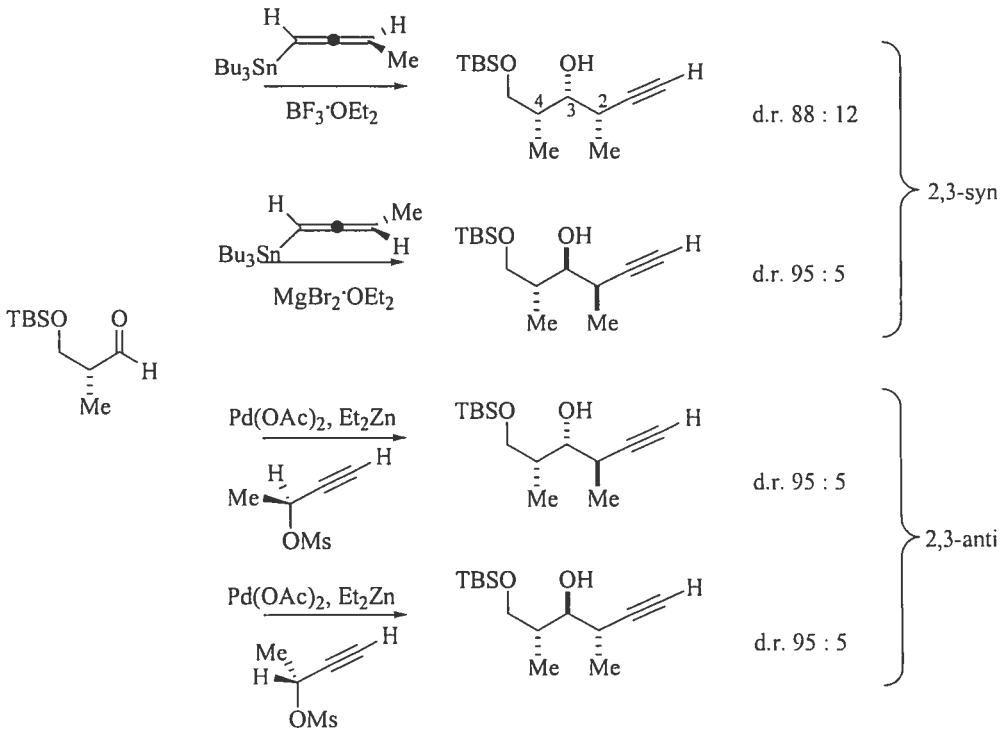
d'allènylzinc est possible par une métalation catalysée par le palladium à partir de mésylate dérivé du (*R*) ou (*S*)-3-butyn-2-ol (Schéma 3)[2]. Cette méthode nécessite également le contrôle de la stéréochimie des réactifs.

Schéma 3: Mécanisme proposé par Marshall lors de l'addition de mésylates propargyliques [2c]



Dans cette méthode, la stéréochimie relative *syn* ou *anti* en C_2-C_3 dépend de la géométrie *(E)* ou *(Z)* de l'allène (Schéma 4). L'énantiosélectivité de la réaction est régie par la stéréochimie de l'aldéhyde de départ.

Schéma 4: Condensations de 1-tributylstannane-1,2-butadiène et de mésylates propargyliques sur un α-méthyl-β-alkoxyaldéhyde pour la synthèse des propionates[2c]

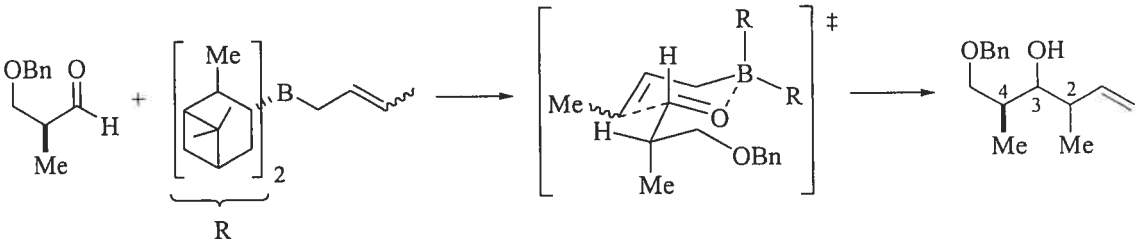


Afin d'étendre cette méthodologie à la formation de polypropionates, d'autres groupes de recherche tels ceux de Brown[1], Roush[4] (qui sont des pionniers dans la synthèse des propionates) ainsi que celui de Panek[3] ont modifié le nucléophile de départ en passant d'un allyle à un crotyle.

2.2. Via une réaction de crotylation

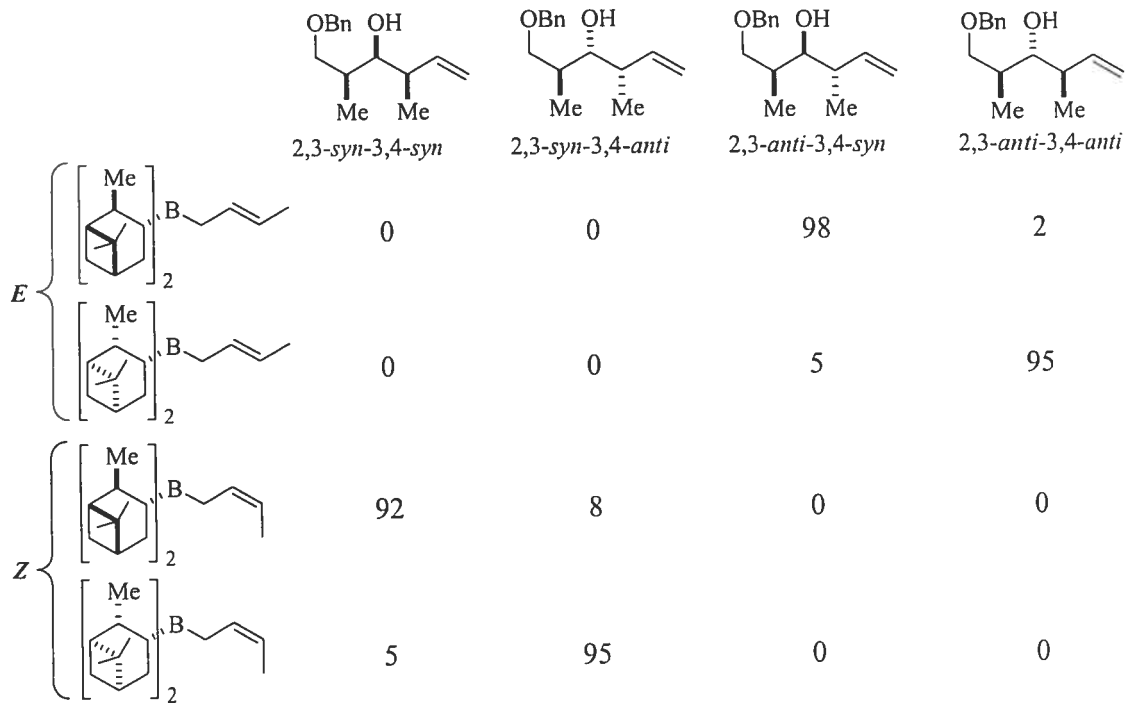
Brown[1] a été le premier à développer cette méthode qui fait usage d'allyles boranes chiraux dérivés du (+)-α-pinène et du (-)-α-pinène qui s'additionnent sur l'α-méthyl-β-alkoxyaldéhyde chiral. La stéréochimie du centre chiral en α de l'aldéhyde contribue à obtenir la relation *syn* ou *anti* du propionate. Afin de mieux comprendre les sélectivités obtenues, Brown a proposé des états de transition cycliques à six membres de type Zimmerman-Traxler où le bore complexe l'aldéhyde en tirant les électrons de l'oxygène du carbonyle dans son orbitale vide (Schéma 5).

Schéma 5: État de transition de type Zimmerman-Traxler proposé par Brown dans les réactions de crotylboration[1a]



L'énantiosélectivité de la réaction est dirigée par la configuration spatiale de l'auxiliaire chiral attaché à l'allyle borane qui privilégie une des deux faces d'attaque de l'aldéhyde. La diastéréosélectivité de la réaction, c'est-à-dire la stéréochimie relative *syn* ou *anti* en C_2-C_3, dépend quant à elle de la géométrie (E) ou (Z) de l'allyle (Schéma 6).

Schéma 6: Addition de β-Allyldiisopinocamphorborane sur un α-méthyl-β-alkoxy aldéhyde chiral[1b]



Malgré les très bonnes sélectivités obtenues avec cette méthode, celle-ci présente toutefois un inconvénient dû à la difficulté à utiliser ces réactifs non-isolables et dont le contrôle de la stéréochimie *(E)* ou *(Z)* est essentiel lors de la formation du réactif pour avoir une bonne sélectivité-2,3.

Afin d'améliorer ces résultats, les groupes de Roush[5] (crotylboronate) et Panek[6] (crotylsilane) ont apporté des modifications sur le nucléophile. Les résultats obtenus avec l'utilisation des *(Z)* ou *(E)*-crotylboronates de Roush sur un α-méthyl-β-alkoxyaldéhyde chiral[4] sont présentés au Schéma 7.

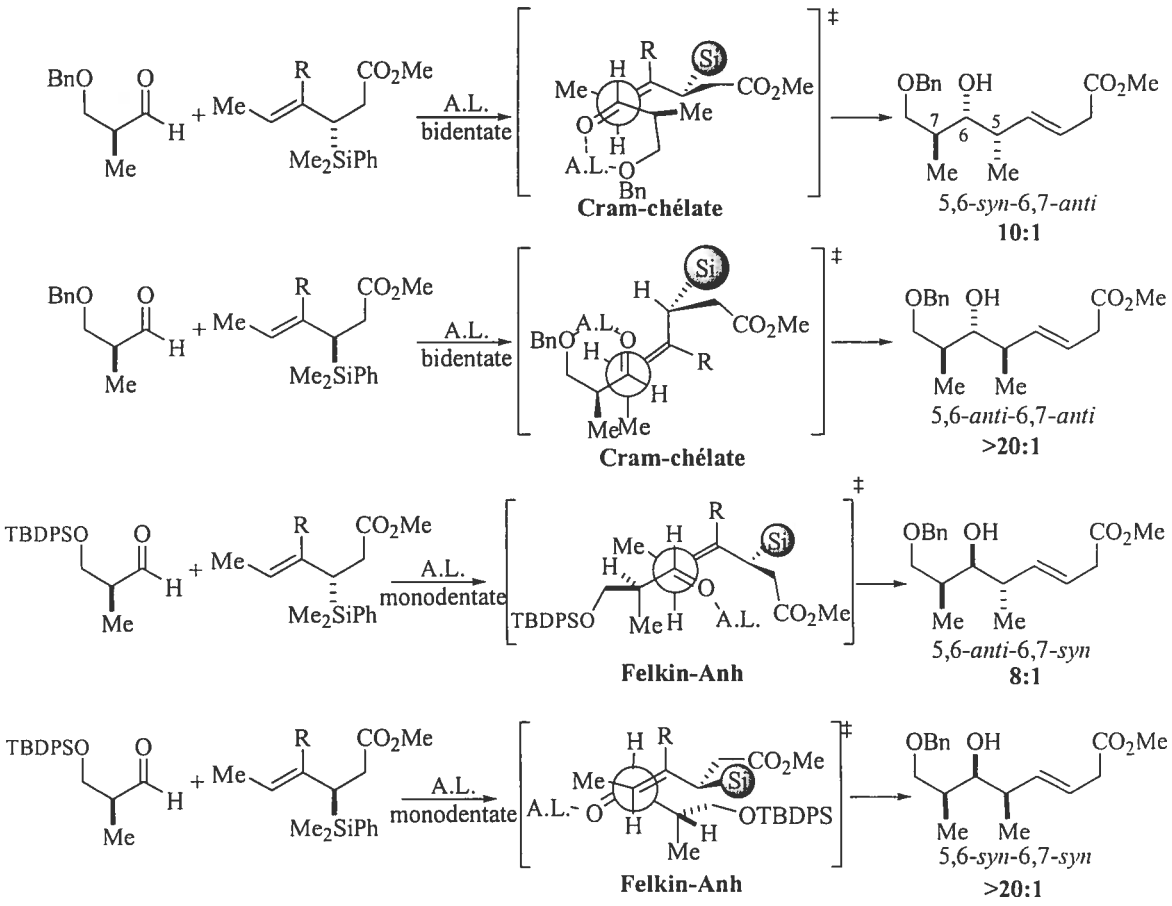
Schéma 7: Addition des (*Z*) ou (*E*)-crotylboronates de Roush sur un α-méthyl-β-alkoxyaldéhyde chiral[4b]

		2,3-*syn*-3,4-*syn*	2,3-*syn*-3,4-*anti*	2,3-*anti*-3,4-*syn*	2,3-*anti*-3,4-*anti*
E	*(R,R)*	0	0	97	3
	(S,S)	0	0	10	90
Z	*(R,R)*	64	24	9	3
	(S,S)	1	95	0	4

La méthodologie de Roush est intéressante étant donné qu'il est possible d'isoler le réactif, soit le crotylboronate. Toutefois ceux-ci s'avèrent beaucoup moins réactifs et les résultats sont moins bons que ceux obtenus par la méthodologie de Brown (Schéma 6).

La méthodologie de Panek[3g,6] utilise comme réactifs des (*E*)-crotylsilanes et des β-alkoxyaldéhydes chiraux (Schéma 8). La relation 6,7-*anti* est obtenue avec un acide de Lewis bidentate qui active le carbonyle de l'aldéhyde ainsi que l'alcool primaire lorsque protégé par un groupement protecteur permettant la chélation; l'addition du (*E*)-crotylsilane se fait alors selon un état de transition de type Cram-chélate.[7,8] À l'inverse, la relation 6,7-*syn* est obtenue avec un acide de Lewis monodentate qui active seulement le carbonyle de l'aldéhyde. L'alcool primaire est alors protégé par un groupement empêchant la chélation (tel un TBDPS); l'addition du (*E*)-crotylsilane se fait alors selon un état de transition de type Felkin-Anh[2c]. La relation entre les centres C5-C6 est fonction de la stéréochimie (*R*) ou (*S*) du crotylsilane qui s'additionne de façon synclinale ou antipériplainaire sur les aldéhydes chiraux[5].

Schéma 8: Addition de (*E*)-crotylsilanes chiraux sur des α-méthyl-β-alkoxyaldéhydes chiraux[3g,6]



Cette méthode donne d'excellentes sélectivités pour les motifs 5,6-*syn*-6,7-*syn* et 5,6-*anti*-6,7-*anti* (>20/1), mais des sélectivités moins élevées sont obtenues pour les motifs 5,6-*anti*-6,7-*syn* (8/1) et 5,6-*syn*-6,7-*anti* (10/1).

3. Approche proposée pour la synthèse énantio- et diastéréosélective de motifs propionate à partir d'aldéhydes achiraux.

L'approche synthétique proposée pour l'obtention des quatre motifs propionate de façon énantiosélective consiste tout d'abord en une aldolisation énantiosélective de Mukaiyama utilisant un acide de Lewis chiral, suivie d'une réaction de transfert

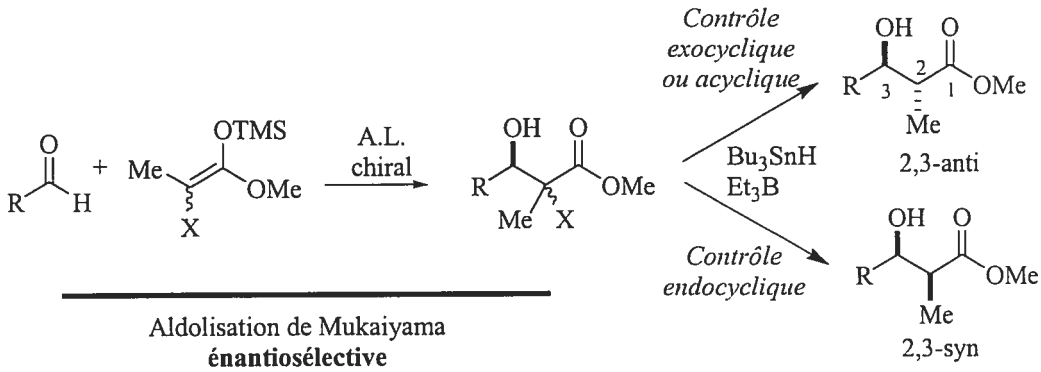
d'hydrure radicalaire diastéréosélective. Dépendamment du choix de l'acide de Lewis utilisé, l'issue stéréochimique de chacune de ces deux réactions peut être efficacement contrôlée.

Dans notre groupe de recherche, les premières études ont démontré que la nature de l'acide Lewis joue un rôle important lors de la réduction radicalaire de substrats acycliques. Le radical qui est généré se trouve adjacent à une fonction ester et à un centre stéréogénique portant un atome électronégatif lors de la réaction de transfert d'hydrure. Ces radicaux peuvent être obtenus via le bris homolytique d'un lien carbone-halogène ou carbone-phénylsélenure. L'issue stéréochimique de ces réactions repose sur l'état de transition le plus bas en énergie, dans lequel le radical est le mieux stabilisé par la minimisation de l'interaction allylique-1,3, la répulsion dipôle-dipôle ainsi que par hyperconjugaison. Il sera expliqué dans ce mémoire en quoi l'utilisation d'acides de Lewis contribue à contrôler la diastéréosélectivité[6] de la réaction de réduction radicalaire dépendamment de la nature des acides de Lewis utilisés dans ces réactions.

Ce projet de recherche consiste à synthétiser des motifs polypropionates de façon énantiosélective, à partir d'un aldéhyde de départ achiral et d'un énolate dont le contrôle de la géométrie (*Z*) ou (*E*) n'est pas essentiel. Le but principal sera donc de mettre au point une méthodologie permettant d'introduire la chiralité par un troisième composé réactionnel, soit un acide de Lewis chiral, lors de la condensation aldolique de Mukaiyama (Schéma 9). La réaction de Mukaiyama réfère à une réaction d'aldol durant laquelle on utilise un précurseur stable d'énolate (énolate silylé) et un acide de Lewis dans le seul but d'activer le carbonyle de l'aldéhyde. Les avantages des conditions de Mukaiyama sont l'absence de produits d'auto-condensation des aldéhydes et la relative facilité de préparation des énolates. Dans un premier temps, la configuration du stéréogénique au carbone C-3 sera induite par la chiralité des ligands de l'acide de Lewis. Ce centre stéréogénique servira ensuite à induire la chiralité du carbone C-2, de façon diastéréosélective, lors de la réduction du bromure par transfert d'hydrure. En contrôle *acyclique* ou *exocyclique*, la relation "2,3-*anti*" devrait être majoritairement obtenue, notamment avec un groupement R encombrant (*i*-Pr, Ph). Par ailleurs, en

utilisant un acide de Lewis bidentate tel $AlMe_3$, la réaction devrait se faire sous contrôle endocyclique pour obtenir, dans ce cas, le diastéréoisomère "2,3-syn" de façon majoritaire. Une étude exhaustive des états de transition lors de la réduction d'un bromure par transfert d'hydrure en présence d'un acide de Lewis d'aluminium ou de bore fera l'objet du second chapitre de ce mémoire.

Schéma 9: Approche synthétique proposée



R = groupe achiral
(Ex: Ph, $BnO(CH_2)_2$-,$TBDPSO(CH_2)_2$-)
X = précurseur de radicaux (Br, SePh)

Cette approche a un potentiel très intéressant puisque les quatre motifs propionate pourraient être obtenus par une séquence en tandem de réaction énantiosélective de Mukaiyama/réduction radicalaire à partir d'un même substrat achiral.

Chapitre 1

Réaction d'aldolisation énantiosélective de Mukaiyama

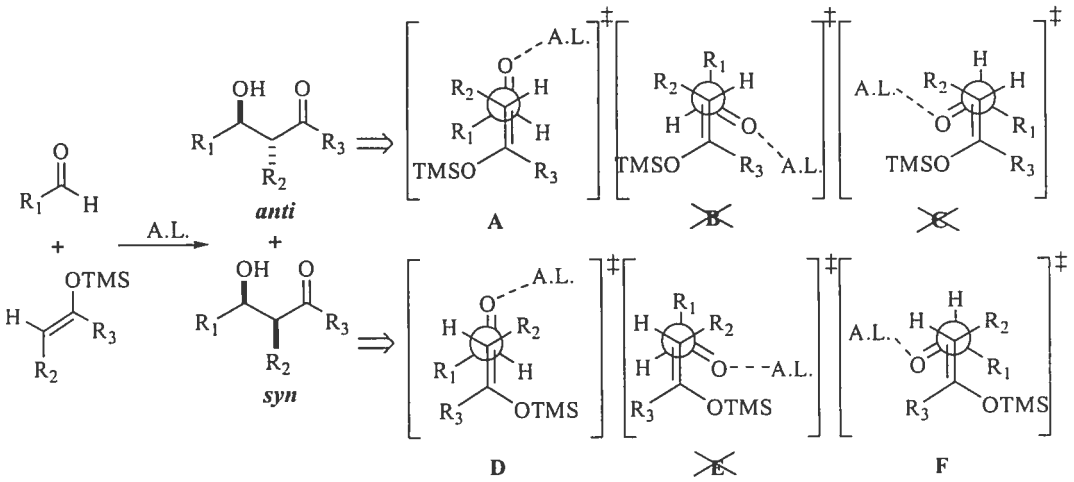
1. Revue de la littérature

1.1.1. Généralités : la réaction de Mukaiyama "classique"

La réaction de Mukaiyama est l'une des réactions les plus utilisées en synthèse organique pour former des liens carbone-carbone[9a,b] de façon stéréosélective. Depuis sa découverte en 1973-74,[10a,b] de nombreux progrès ont été réalisés visant à améliorer la diastéréosélectivité et l'énantiosélectivité de cette réaction. Bien que plusieurs études aient été réalisées sur le mécanisme précis de cette réaction, aucunes d'entre elles n'a été complètement validées. Afin de tenter de comprendre la stéréochimie des produits obtenus, Heathcock[10c] a proposé des états de transition ouverts menant à ces composés. Ils minimisent principalement les interactions stériques et les effets stéréoélectroniques impliqués entre l'aldéhyde et l'énolate silylé. Toutefois, il s'avère très difficile de conclure sur un seul mécanisme possible puisque certains paramètres secondaires peuvent difficilement être pris en considération comme par exemple le degré de liberté conformationnelle. Néanmoins les états de transition présentés ici tiennent compte des facteurs les plus importants et offrent un regard intéressant pour la compréhension des résultats obtenus.

Le Schéma 10 illustre une réaction de Mukaiyama classique entre un aldéhyde, un énolate et un acide de Lewis achiral, ce qui conduit à des diastéréoisomères racémiques. En effet, l'énolate silylé pouvant attaquer sur les deux faces de l'aldéhyde, chaque diastéréiosomère obtenu est constitué d'une paire d'énantiomères.

Schéma 10: États de transition proposés menant aux produits *syn* et *anti* lors d'une réaction de Mukaiyama



Plusieurs états de transition menant au même produit peuvent être envisagés. Néanmoins certains sont très défavorisés à cause d'interactions stériques ou électroniques trop importantes. Par exemple, l'état de transition **B** (synclinal) est très défavorisé dû aux interactions stériques entre R_3 et l'acide de Lewis. De plus, **C** et **E** sont également défavorisés dû à la présence d'interactions dipôle-dipôle. Les états de transition **D** (interactions défavorables entre R_1 et R_3) et **F** (interactions défavorables entre R_3 et l'acide de Lewis ainsi qu'une interaction gauche entre R_1 et R_2) devraient être plus haut en énergie que **A**, si l'on considère que R_2 est plus petit que R_3. Par contre dans le cas où R_3 serait moins volumineux que R_2, l'état de transition **D** semblerait être favorisé par rapport à **A** et **F** (interactions gauches défavorables entre R_1 et R_2).

Une induction asymétrique a été observée lors de la réaction de Mukaiyama principalement lors de l'utilisation d'un énolate silylé chiral[10] ou d'un acide de Lewis chiral[11]. L'avantage majeur que présentent les acides de Lewis chiraux par rapport aux autres approches réside dans le fait que l'issue diastéréosélective de la réaction dépend de la nature de l'acide de Lewis employé. Ainsi dans cette méthode, la stéréochimie de l'énolate n'influe pas dans le résultat obtenu et un mélange E/Z de l'énolate peut alors être utilisé.

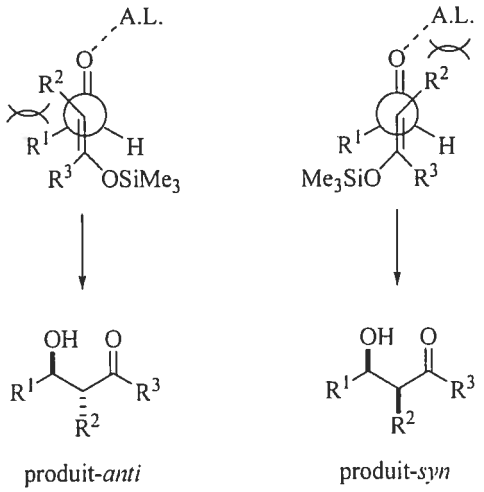
Dans une réaction énantiosélective de Mukaiyama, l'énantiosélectivité de la réaction peut provenir : d'un énolate silylé chiral, d'un acide de Lewis chiral ou d'un aldéhyde chiral. La combinaison d'au moins deux réactifs chiraux peut entraîner des cas

de match et mismatch, ce qui compliquerait l'étude de cette réaction. Étant donné que dans notre laboratoire, plusieurs acides de Lewis sont déjà utilisés afin d'étudier l'issue diastéréosélective des réactions, mes études ont été approfondies sur le choix d'un acide de Lewis chiral. Dans le but d'étudier l'énantiosélectivité de la réaction, les ligands chiraux portés par cet acide de Lewis seront la seule source de chiralité de la réaction. Les substrats de départ seront, par conséquent, des aldéhydes achiraux.

1.1.2. Influence de l'encombrement stérique des ligands chiraux des acides de Lewis

La plupart des catalyseurs utilisés dans la réaction de Mukaiyama conduisent majoritairement aux aldols-*syn* indépendamment de la géométrie de l'énolate. Les produits *syn* sont obtenus de façon préférentielle à cause de la minimisation de l'interaction stérique entre le groupe alkyle (R^1) de l'aldéhyde et le groupe alkyle en α (R^2) de l'énolate silylé lors d'un état de transition acyclique. Dans ce cas, le produit-*anti* devrait donc être obtenue de façon majoritaire (Schéma 11).

Schéma 11: États de transition proposés menant aux produits *syn* et *anti*

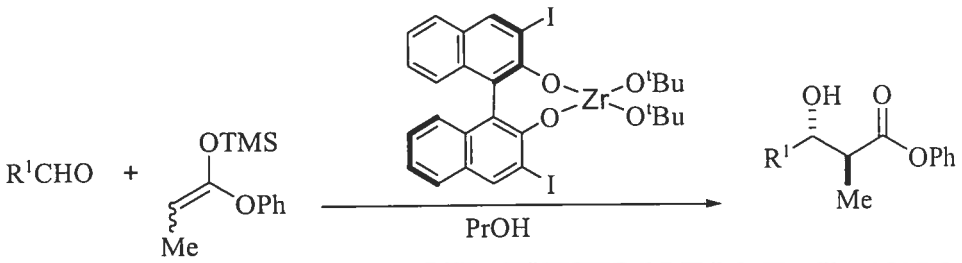


Basé sur ces états de transitions ouverts, il est possible de prédire que plus l'acide de Lewis est encombrant, plus l'interaction entre le groupement R^2 et l'acide de Lewis est importante.

1.1.2.1. Le BINOL comme ligand chiral

Une des applications directes et preuve indirecte de cette hypothèse résulte des travaux de Kobayashi et *co.*[12b] qui ont développé une version de la réaction de Mukaiyama énantiosélective et catalytique. Celle-ci utilise un catalyseur de zirconium complexé avec des ligands binaphtol (BINOL). Cette procédure confirme l'hypothèse précédemment présentée puisque la réaction de l'énolate silylé trisubstitué sur l'aldéhyde conduit préférentiellement au produit-*anti* quelque soit la géométrie *(E)* ou *(Z)* de l'énolate (Tableau 1).

Tableau 1: La réaction de Mukaiyama avec le catalyseur de zirconium[12b]



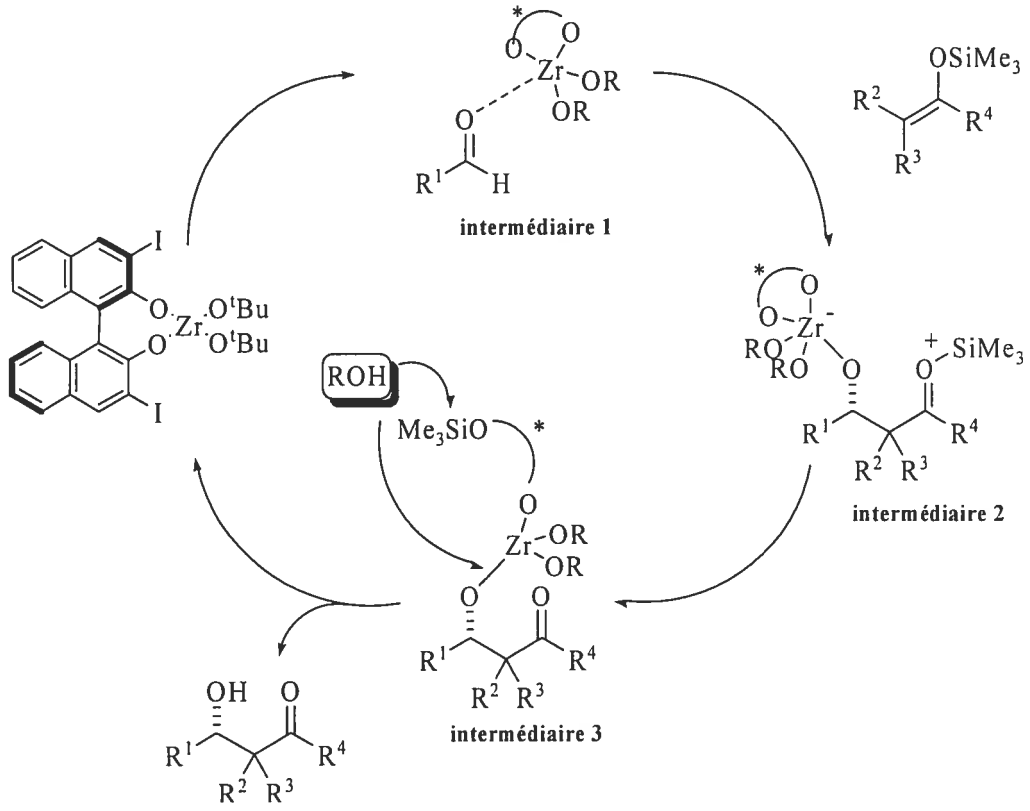
Entrée	R_1	*Syn / anti*	% ee	Rendement
1	PhCHO	5 : 95	99	94
2	4-$MeOC_6H_4CHO$	7 : 93	98	89
3	4-ClC_6H_4CHO	9 : 91	96	96
4	$PhCH_2CH_2CHO$	14 : 86	89	61

Un des phénomènes importants de cette réaction est que l'addition d'un alcool et d'une petite quantité d'eau est nécessaire pour que le cycle catalytique soit complété. En effet, tel qu'illustré sur le Schéma 12, l'alcool protique réagit avec l'intermédiaire **3** ce qui entraîne le bris du lien Si-O ou Zr-O :

- dans le cas du bris du lien Si-O, l'anion d'oxygène résultant attaque le zirconium, le produit d'aldol est alors obtenu et le catalyseur est régénéré;
- lorsque le lien Zr-O est rompu, une autre molécule d'alcool brise le lien Si-O.

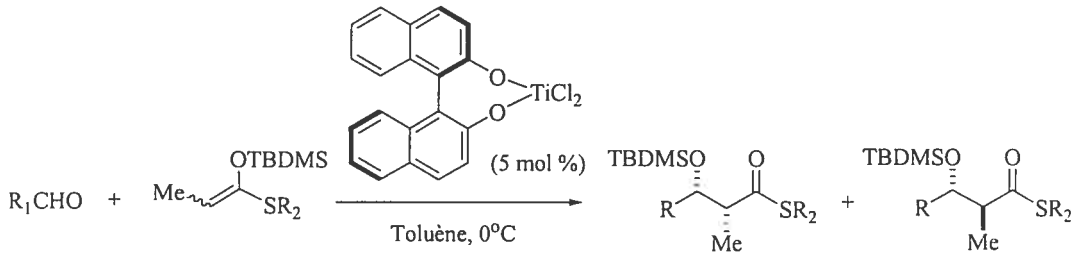
Ce mécanisme est supporté par le fait que les adduits d'aldols sont obtenus avec la fonction alcool libre et que les éthers trimethylsilylés correspondants ont été observés par GC-MS.

Schéma 12: Cycle catalytique avec le catalyseur de zirconium



Le titane en tant qu'acide de Lewis est également très utilisé en combinaison avec le binaphtol comme ligand chiral lors de ce type d'aldolisation asymétrique. Certains de ces résultats intéressants avec le titane, obtenus par Mikami,[12] sont illustrés dans le Tableau 2.

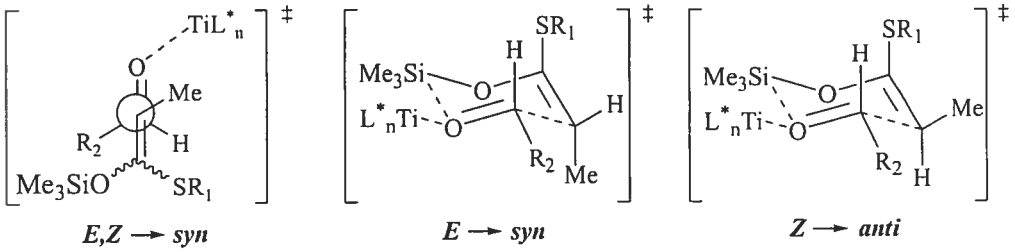
Tableau 2: Ratio diastéréomérique de réactions d'aldolisation avec des acides de Lewis de titane chiraux[13]



Entrée	R_1	R_2	E / Z	*Syn* : *anti*	% ee	Rendement
1	$BnOCH_2$	Et	77 / 23	72 : 28	90	85
2	$BnOCH_2$	Et	5 / 95	48 : 52	86	80
3	n-BuO_2C	Et	77 / 23	92 : 8	98	64
4	n-BuO_2C	*t*-Bu	7 / 93	8 : 92	90	81

L'état de transition antipériplanaire acyclique **A** (Schéma 13) a été largement utilisé pour expliquer la formation du diastéréoisomère syn indépendamment de la géométrie *(E)* ou *(Z)* de l'éther d'énol silylé.[13,14,15]

Schéma 13: États de transition ouverts et cycliques



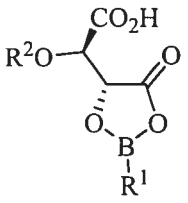
A **B** **C**

Cependant d'après les résultats du tableau 2, la diastéréosélectivité de la réaction dépend de la géométrie de l'énolate de départ. Mikami explique alors le ratio diastéréomérique *syn*:*anti* obtenu selon un mécanisme ène silatropique. Le diastéréoisomère *syn* est obtenu de façon majoritaire à partir de l'énolate silylé *(E)* (entrées 1 et 3). Toutefois, la formation majoritaire du produit *anti* à partitr de l'énolate silylé *(Z)* ne peut être expliqué par l'état de transition ouvert **A** (entrées 2 et 4). Mikami a donc proposé les états de transition ène silatropiques **B** et **C** de type Zimmerman-Traxler.[16] L'énolate silylé *(E)* conduit ainsi au produit *syn* et l'énolate silylé *(Z)* au produit *anti*.

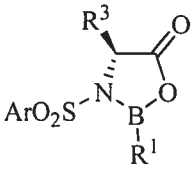
1.1.2.2. Les acides de Lewis de bore utilisés comme catalyseurs pour la réaction énantiosélective de Mukaiyama

Les hétérocycles de bore chiraux se sont avérés intéressants dans le développement d'acides de Lewis chiraux pour la synthèse organique, notamment dans les synthèses d'agents anti-cancer comme l'altohyrtine C.[17] Les catalyseurs de bore chiraux tels les complexes d'acyloxyboranes et d'oxazaborolidinones chiraux (Figure 2) ont surtout été utilisés dans les réactions de condensations aldoliques asymétriques des aldéhydes avec des acétals de cétènes silylés ou des éthers d'énols silylés qui sont à l'origine de la formation de nouvelles liaisons C-C et donc de nouveaux centres stéréogéniques.

Figure 2: Hétérocycles chiraux de bore en tant qu'acides de Lewis



acyloxyborane

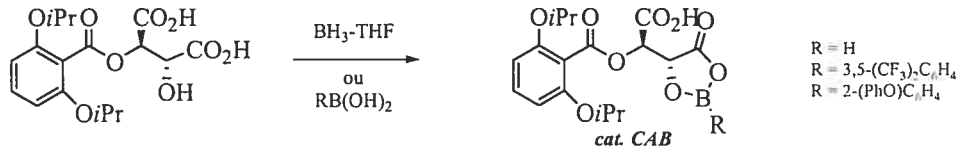


oxazaborolidinone

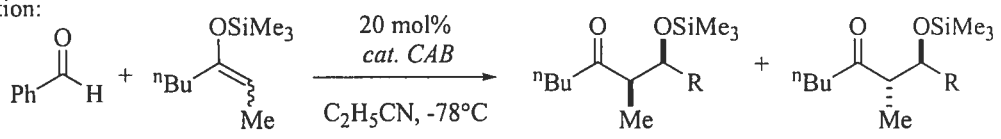
Par exemple, la réaction d'un mono-arylester d'acide tartrique avec un borane ou un dérivé d'acide boronique, mène à des complexes d'acyloxyboranes (CAB) chiraux. Le modèle le plus simple du complexe de CAB dans lequel R_1=H mène à de bonnes diastéréo et énantiosélectivités lorsqu'il est utilisé dans des réactions entre un éther d'énol silylé ou un acétal de cétène silylé avec des aldéhydes électrophiles aromatiques simples comme le benzaldéhyde (Tableau 3).

Tableau 3: Complexes de CAB et réactions d'aldolisation énantiosélectives[15]

Préparation du catalyseur CAB:



Réaction:

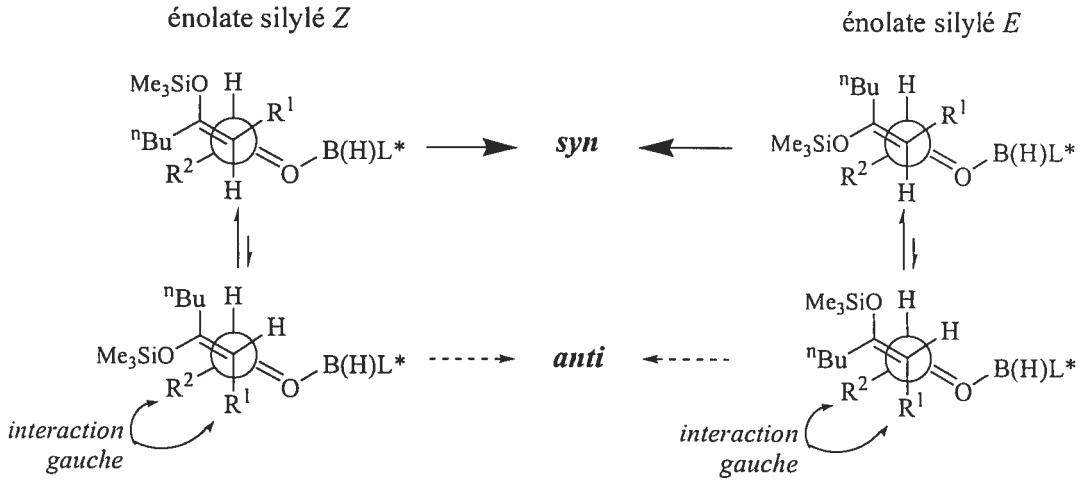


Entrée	énolate	*Syn* / *anti*	% ee	Rendement
1	E	94 : 6	96	96
2	Z	93 : 7	94	97

Yamamoto et *co.*[15] ont observé qu'en utilisant des aldéhydes aliphatiques, les diastéréo et les énantiosélectivités relatives diminuent considérablement. La diastéréosélectivité de la réaction est indépendante de la stéréochimie de l'énolate silylé

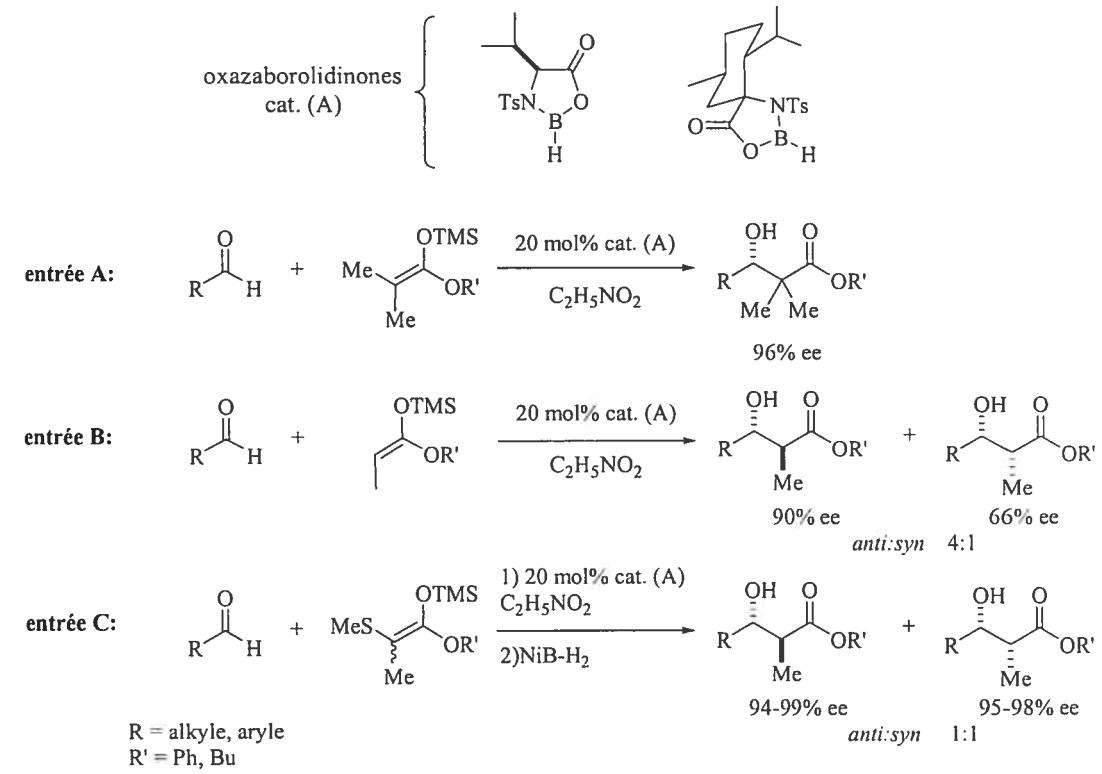
trisubstitué. En effet, les énolates silylés *(E)* et *(Z)* conduisent au diastéréoisomère *syn*. Ce résultat implique donc que cette réaction de Mukaiyama passe par un état de transition ''ouvert''. La minimisation de l'interaction gauche entre le substituant R_1 de l'énolate et le groupement R_2 de l'aldéhyde conduit majoritairement à l'adduit *syn* quelle que soit la géométrie de l'énolate silylé de départ (Schéma 14).

Schéma 14: États de transition ouverts proposés conduisant majoritairement au diastéréoisomère *syn*



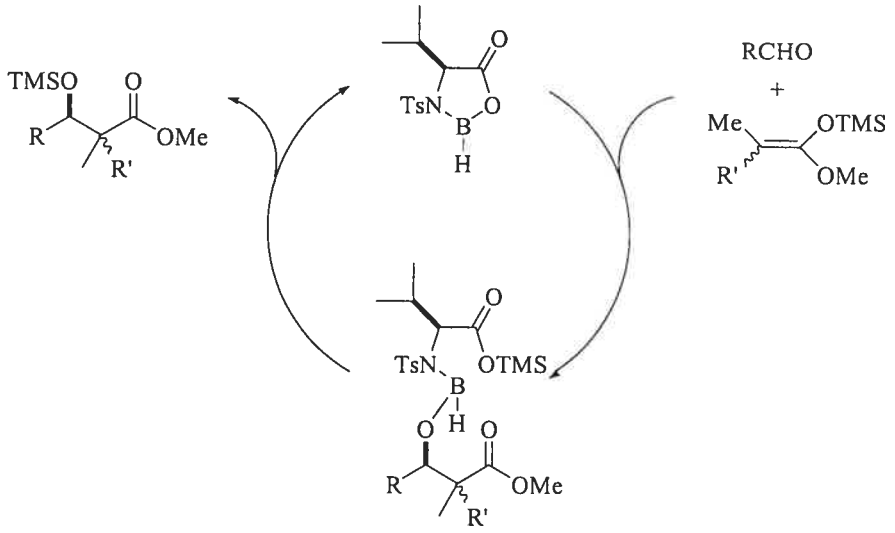
Par ailleurs dans la littérature,[19] il a déjà été rapporté que la réaction d'aldolisation entre une oxazaborolidinone chirale et un énolate silylé diméthylé (Schéma 15, entrée A) conduit à une excellente énantiosélectivité de 96%. Le centre en α de l'ester est substitué par deux méthyles, donc il est achiral. La même réaction (entrée B) faite en utilisant un énolate silylé de géométrie (*E*) mène au diastéréoisomère *anti* majoritairement. Cependant, la réaction est beaucoup moins énantiosélective (*anti*/*syn* : 4/1). Enfin, la dernière réaction (entrée 3) s'avère être la plus énantiosélective. Chaque diastéréoisomère *anti* et *syn* est obtenu sous forme optiquement pure. Néanmoins, la diastéréosélectivité de la réaction n'est pas contrôlée (*anti*/*syn*, 1/1).

Schéma 15: Réactions aldoliques asymétriques catalysées par des oxazaborolidinones[18]



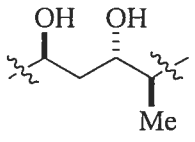
L'échange du bore pour le silicium impliquerait un transfert intramoléculaire du silicium par l'intermédiaire du ligand (Schéma 16). L'affinité du métal pour l'aldéhyde, l'énolate et le ligand chiral serait à l'origine du fait que le cycle catalytique soit complété.

Schéma 16: Mécanisme proposé pour la réaction d'aldolisation de Mukaiyama catalysée par l'oxazaborolidinone[20]

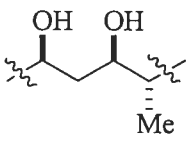


Kiyooka[19] a développé une méthode pour synthétiser des propionates 2,3-*anti* à partir de diol 3,5-*syn* ou 3,5-*anti* (Schéma 17) en utilisant comme acide de Lewis une oxazaborolidinone chirale.

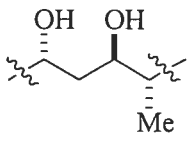
Schéma 17: Motifs 1,3-diols accessibles par la méthodologie de Kiyooka



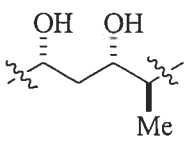
2,3-*anti*-3,5-*anti*



2,3-*anti*-3,5-*syn*



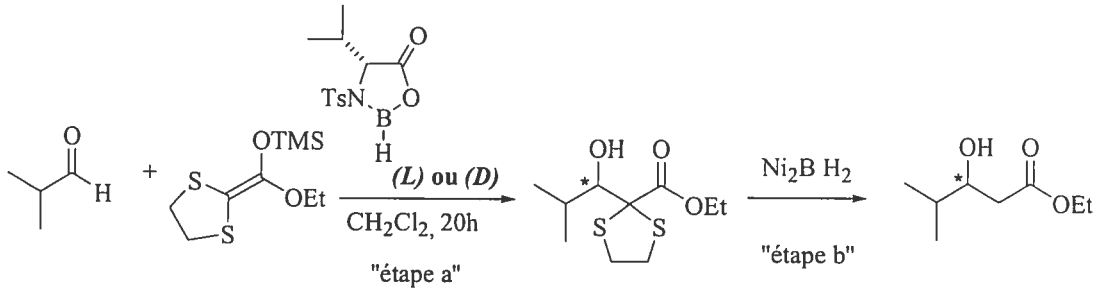
2,3-*anti*-3,5-*anti*



2,3-*anti*-3,5-*syn*

La relation-1,3 du diol est d'abord induite à partir d'un aldéhyde achiral et de l'énolate tétrasubstitué 2-bromo-1-éthoxy-2-méthyl-1-triméthylsiloxyéthène. L'adduit de Mukaiyama obtenu doit ensuite être désulfurisé (Tableau 4) avant de procéder à la seconde réaction de Mukaiyama qui conduira au 1,3-diol.

Tableau 4: Réactions aldoliques asymétriques catalysées par des oxazaborolidinones[21]

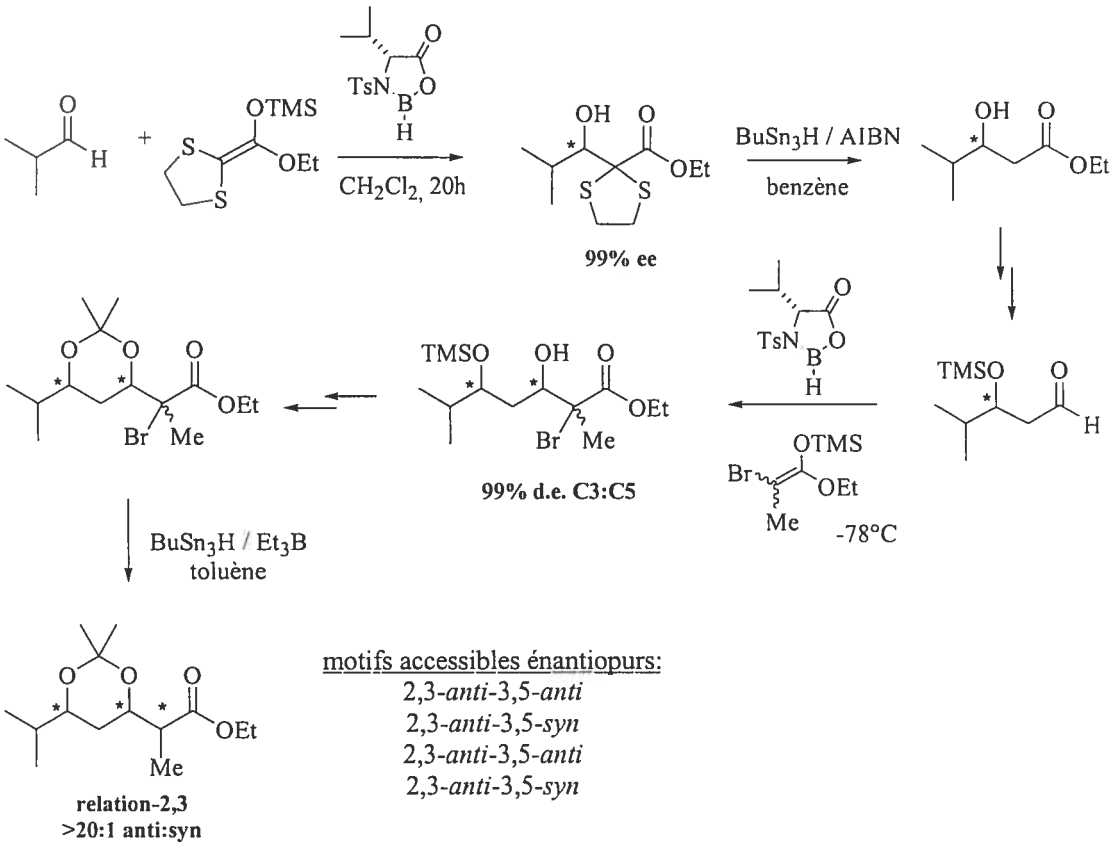


Entrée	R_1	Borane Chiral	Rend. (%) "étape a"	Rend. (%) "étape b"	% ee	
1	PhCHO	*(L)*	88	85	98	*(S)*
2	PhCHO	*(D)*	85	84	97	*(R)*
3	CH_3CHO	*(L)*	73	87	83	*(R)*
4	$(CH_3)_2CHCHO$	*(L)*	65	83	99	*(S)*
5	$PhCH_2CHO$	*(L)*	57	86	96	*(R)*
6	$PhCH_2CH_2CHO$	*(L)*	85	92	99	*(R)*

En comparant les entrées 1 et 2, il est possible de constater qu'en utilisant l'acide de Lewis chiral *(L)*, l'adduit de Mukaiyama *(S)* est obtenu. Par opposition, lorsque l'acide de Lewis *(D)* est utilisé, l'autre énantiomère opposé *(R)* est obtenu, sensiblement avec la même énantiosélectivité. Nous remarquons également que la taille de l'aldéhyde achiral de départ semble affecter l'énantiosélectivité de la réaction.[20] En effet, à partir de l'isobutyraldéhyde (entrée 3), l'énantiosélectivité de la réaction est plus faible qu'à partir du benzaldéhyde (entrée 1). Les aldéhydes achiraux les plus encombrés (entrées 4 et 6) présentent les meilleurs excès énantiomériques.

Une fois que le premier centre stéréogénique est formé, celui-ci va servir dans l'induction-1,3 de la réaction de Mukaiyama subséquente (Schéma 18).

Schéma 18: Synthèse des motifs énantiopurs 2,3-*anti*-3,5-*anti* et 2,3-*anti*-3,5-*syn* proposé par Kiyooka



Kiyooka se sert du centre chiral en position-C5 pour ensuite générer le centre stéréogénique en C3. À partir de celui en C3 il forme le centre chiral en C2. Par la méthodologie de Kiyooka, la relation-2,3 est toujours de type *anti*.

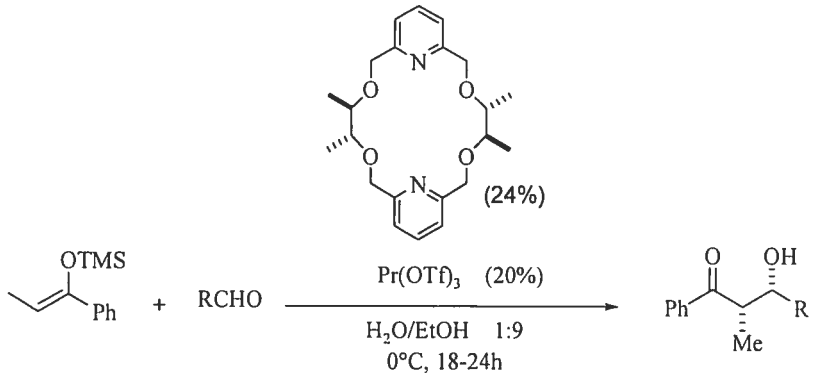
Les réactions énantiosélectives de Mukaiyama commencent aussi à être développées en milieu aqueux. Cependant cette méthode fait face à deux difficultés majeures. Dans un premier temps, la plupart des cations, dans ce cas les acides de Lewis, sont facilement hydrolysables dans l'eau et de plus le complexe formé métal-ligand chiral tend à être instable en milieu aqueux. Une des solutions intéressantes qui a été

développée afin de contourner les limites de cette méthode est basée sur le concept de la multi coordination.

1.1.2.3. Les autres ligands chiraux

Les travaux de Kobayashi et *co.*[24c] ont montré que de nouveaux complexes alliant les métaux rares complexés aux ligands chiraux peuvent s'avérer être des acides de Lewis efficaces dans les réactions d'aldolisation de Mukaiyama en milieu aqueux.
Par exemple, le triflate de praseodymium en combinaison avec le ligand bis-pyridino-10-couronne-6 donne lieu à une réaction énantiosélective entre l'énolate silylé trisubstitué et différents aldéhydes (Tableau 5).

Tableau 5: Réaction de Mukaiyama *syn*-aldol en milieux alcoolique et aqueux[24c]

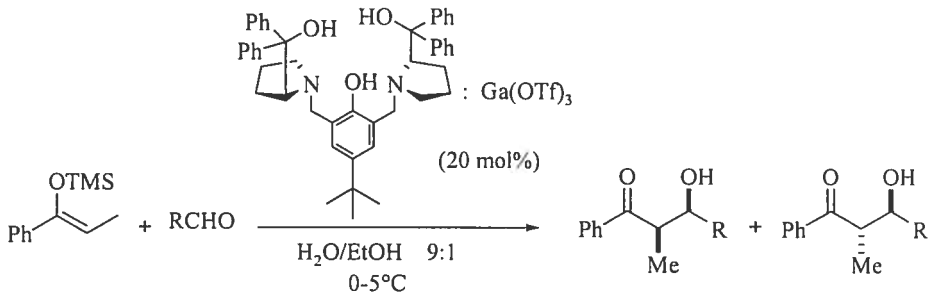


Entrée	R_1	*Syn* / *anti*	% ee	Rendement
1	PhCHO	91 : 9	78	85
2	4-MeC_6H_4CHO	92 : 8	75	91
3	4-ClC_6H_4CHO	90 : 10	83	87
4	$PhCH_2CH_2CHO$	67 : 33	47	53

Les aldéhydes aromatiques donnent de meilleurs résultats dans ces conditions de réactions, le diamètre ionique du cation métallique influençant grandement la diastéréo et l'énantiosélectivité de la réaction.

Par contre, lorsque le ratio de l'eau par rapport au solvant organique est grandement augmenté, les rendements et sélectivités de la réaction ont tendance à diminuer de beaucoup. Très récemment de nouvelles réactions aldoliques de Mukaiyama ont été développées dans ces conditions réactionnelles, utilisant des complexes de gallium (III) avec des ligands chiraux moitié couronne.[21] Ces ligands chiraux moitié couronne sont nécessaires en milieu aqueux puisqu'ils permettent une bonne identification du ligand et présentent des propriétés catalytiques dans ces conditions réactionnelles. Le groupe de Li et *co.* [24a] ont ainsi utilisé avec succès le ligand de Trost[22] (Tableau 6).

Tableau 6: Réaction aldolique catalytique de Mukaiyama en milieu aqueux[24a]



Entrée	R_1	*syn* : *anti*	% ee	Rend. (%)
1	PhCHO	85 : 15	85	85
2	4-MeC_6H_4CHO	90 : 10	88	89
3	4-$MeOC_6H_4CHO$	88 : 12	84	80
4	4-ClC_6H_4CHO	82 : 18	78	77
5	$CH_3(CH_2)_4CHO$	89 : 11	30	82

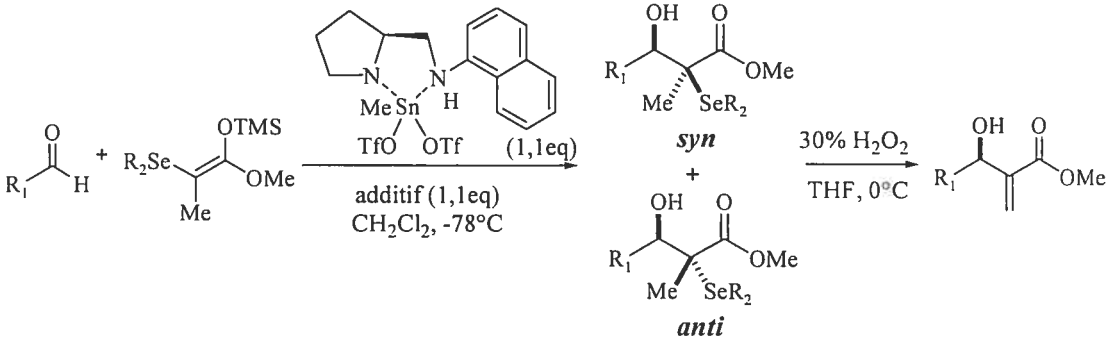
L'avantage majeur de ces conditions réactionnelles en milieux aqueux est de pouvoir faire ces réactions à des températures entre 0 et 5°C contrairement aux conditions des réactions classiques de Mukaiyama qui nécessitent de très basses températures (entre -78°C et -40°C) afin d'obtenir de bonnes stéréosélectivités. Le complexe $Ga(OTf)_3$•ligand de Trost conduit à de bonnes diastéréosélectivités pour le produit *syn* et de bonnes énantiosélectivités avec des aldéhydes aromatiques (entrées 1 à

4). Toutefois avec des aldéhydes aliphatiques (entrée 5), l'excès énantiomérique reste très faible.

Bien que la plupart des substrats organiques aient une solubilité limitée dans l'eau, ces systèmes de mixture alcool/eau s'avèrent être une nouvelle voie possible pour les réactions d'aldols et présentent l'avantage d'être bénins pour l'environnement.

Le groupe de Shiina[23b] a développé cette réaction d'aldolisation asymétrique énantiosélective dans le but de synthétiser les précurseurs de composés α-méthylène-β-hydroxyesters optiquement purs qui seront obtenus suite à une élimination oxydative du sélénure[23] (Tableau 7). Le pourcentage énantiomérique qu'ils obtiennent avec l'énolate phénylséléné et le benzaldéhyde (entrée 1) est très élevé (92% ee). Par contre, avec un aldéhyde aliphatique (entrée 2), la réaction est beaucoup moins énantiosélective (48% ee). Leur méthode présente de très bons résultats énantiomériques avec un énolate méthylséléné et le nBu$_3$SnF comme additif (entrée 6).

Tableau 7: Synthèse de α-alkylséléno-β-hydroxyesters optiquement actifs en utilisant un acide de Lewis chiral de Sn(II)[23b]



Entrée	R_1	R_2[a]	additif	*syn* : *anti*	%ee	Rend. (%)
1	Ph	Ph	nBu$_2$Sn(OAc)$_2$	86 : 14	92	54
2	Ph(CH$_2$)$_2$	Ph	nBu$_2$Sn(OAc)$_2$	62 : 38	48	12
3	Ph	Me	nBu$_2$Sn(OAc)$_2$	92 : 8	93	86
4	Ph	Me	nBu$_3$SnF	87 : 13	86	70
5	Ph(CH$_2$)$_2$	Me	nBu$_2$Sn(OAc)$_2$	77 : 23	75	55
6	Ph(CH$_2$)$_2$	Me	nBu$_3$SnF	86 : 14	94	39

[a] R_2 = Ph, (Z/E = 88/12) ; R_2 = Me, (Z/E = 90/10)

La synthèse de polypropionates à partir d'une variété d'aldéhydes α-chiraux fut l'objet de nombreuses études développées par notre groupe de recherche et l'est encore aujourd'hui. Dans le but d'étendre cette méthodologie, mon projet s'est orienté vers la synthèse de polypropionates à partir d'aldéhyde achiraux. Le but sera dans un premier temps de contrôler l'énantiosélectivité de la réaction afin de générer des précurseurs radicalaires optiquement purs. Mes études porteront tout d'abord sur le développement d'une réaction énantiosélective de Mukaiyama à l'aide d'un acide de Lewis chiral pour contrôler la stéréochimie absolue (*R* ou *S*) de l'alcool en C3. Puis dans un second temps la réduction radicalaire permettra le contrôle de la stéréochimie relative (*syn* ou *anti*) entre les carbones C2 et C3.

2. Synthèse de α-halo-β-hydroxy-α-méthylpropionate énantiopur utilisant un énolate silylé tétrasubstitué *E* ou *Z*

1.2.1. Choix du métal de l'acide de Lewis chiral

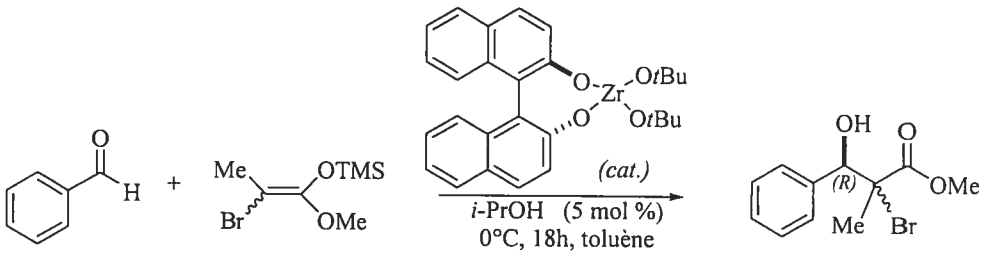
Le choix du métal est important puisque l'acide de Lewis doit suffisamment activer l'aldéhyde pour que la réaction ait lieu. Jusqu'à présent, un grand nombre de systèmes catalytiques rapportés dans la littérature se sont avérés efficaces seulement dans des conditions où l'aldéhyde comporte un groupement électroattracteur voisin de l'aldéhyde afin de rendre ce dernier plus électrophile. Dans l'objectif de synthétiser des motifs polypropionate, cette fonction adjacente au carbonyle de l'aldéhyde n'est pas un groupe électroattracteur puisqu'il s'agit d'un méthyle ou alors elle ne comporte pas de substituant. Il est préférable que la fonction en β possède un alcool protégé; en effet, celui-ci pourra être fonctionnalisé par la suite afin de pouvoir construire d'autres centres de manière bidirectionnelle. Pour la synthèse de polypropionates, cette nécessité d'activation de la fonction aldéhyde constitue une limitation puisqu'on a souvent des chaînes aliphatiques, d'où un choix judicieux de l'acide de Lewis.

Afin d'établir la stratégie d'étude à suivre, un substrat modèle simple (le benzaldéhyde) a été choisi pour débuter les expériences. Si les résultats obtenus en termes d'excès énantiomériques s'avèrent prometteurs, alors l'aldéhyde aliphatique de type polypropionate pourra être essayé. Dans le cas contraire, compte tenu des résultats empiriques de la littérature, si les expériences avec le benzaldéhyde ne conduisent pas à des résultats encourageants, on peut supposer que les expériences avec un aldéhyde aliphatique (par conséquent moins électroattracteur) ne présenteront pas non plus de résultats intéressants.

1.2.1.1. Le zirconium en combinaison avec un ligand de type BINOL

Le catalyseur de zirconium se présente comme un acide de Lewis chiral intéressant avec des aldéhydes non activés. Ce complexe "zirconium/(*R*)-BINOL", présenté au tableau 8, a été utilisé en quantité catalytique. Les rendements sont excellents (entrées 1,2,4) lorsque 10% mol ou 20% mol de catalyseur sont employés. Cette donnée indique que le cycle catalytique est complété et qu'un transfert de silyle a lieu (comme illustré sur le Schéma 3). Par la suite l'isopropanol (solvant protique) aide à cliver la liaison O-Zr afin de regénérer le catalyseur qui peut complexer avec un autre substrat de départ et le cycle catalytique se poursuit ainsi.

Tableau 8: Le complexe "zirconium/(*R*)-BINOL" comme acide de Lewis chiral



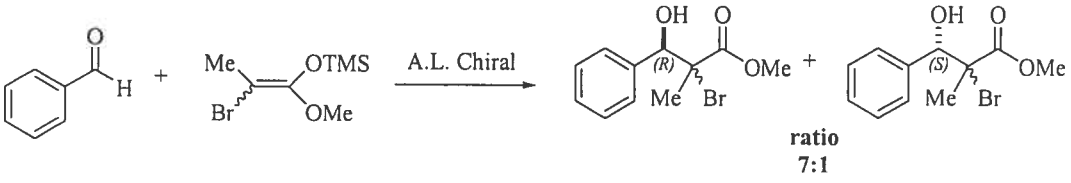
entrée	$Zr(OtBu)_4$ (% mol)	(*R*)-BINOL (% mol)	Rend. (%)	Ratio (*syn* : *anti*)	% ee OH(*R*) *syn*	% ee OH(*R*) *anti*
1	10	12	94	4:1	53	52
2	10	20	94	4:1	54	56
3	5	6	64	4:1	44	46
4	20	24	95	4:1	43	56

En utilisant cet acide de Lewis chiral de zirconium, la diastéréosélectivité obtenue est de 4:1 en faveur du produit *syn*. Ce même ratio est obtenu suite à une réaction de Mukaiyama dite "classique", c'est-à-dire en utilisant un acide de Lewis ne comportant pas de ligands chiraux. Rappelons qu'en l'absence d'un substituant chiral en α, la diastéréosélectivité de la réaction est régie par un état de transition ouvert dans laquelle l'interaction gauche est l'interaction principale minimisée.

Dans notre approche, la relation-2,3 obtenue pour l'adduit de Mukaiyama n'est pas importante puisqu'un radical sera généré à cette position-C2 dans l'étape de la réduction radicalaire. Il est à noter que le ligand chiral de l'acide de Lewis n'est pas responsable de la stéréochimie relative de la relation-2,3 de la réaction. Il sert uniquement à bloquer préférentiellement l'une des deux faces de l'aldéhyde afin qu'un seul énantiomère soit obtenu.

Les excès énantiomériques ont été mesurés pour chacun de ces 2 diastéréoisomères *syn* et *anti* par RMN^{1}H puis ont été confirmés par HPLC-Chiral. Étant donné qu'en spectrométrie RMN^{1}H, les spectres proton de deux énantiomères sont identiques, un complexe chiral doit être formé avec un agent chiral afin de pouvoir différentier ces deux spectres. L'agent chiral qui a été utilisé est un complexe d'europium portant des ligands de camphre chiraux. En complexant avec l'alcool libre des deux énantiomères, le complexe chiral d'europium les différencie en deux diastéréoisomères. En effet, chacun des deux énantiomères est porteur d'un centre chiral, ce qui les dérivatise en deux diastéréoisomères. En intégrant un même signal pour chacun des deux diastéréoisomères, il est donc possible de mesurer un ratio et d'établir ainsi l'excès énantiomérique correspondant (Schéma 19).

Schéma 19: Exemple de calcul de l'excès énantiomérique par RMN^{1}H par dérivatisation avec un agent complexant chiral d'europium



Un ratio de 7:1 en RMN ^{1}H correspond à un excès énantiomérique de 75% ee :

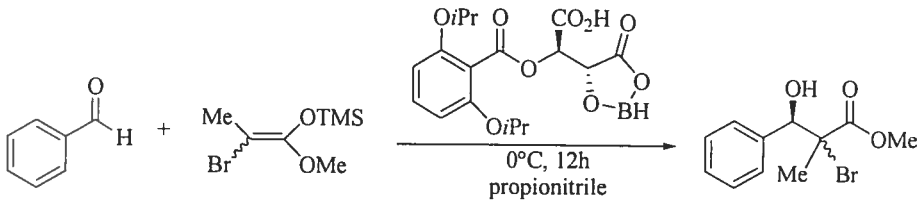
$$\%ee = \frac{7-1}{7+1} = 75\%$$

La limite de détection de la RMN (400 MHz) ^{1}H étant de 20:1, ce qui correspond à 90.5% ee. Au-delà de ce ratio, une autre méthode est nécessaire pour mesurer l'excès énantiomérique. La chromatographie liquide à haute pression utilisant une colonne chirale représente une de ces méthodes. La limite de détection de la HPLC chirale est de 99.5% ee. Afin de mesurer précisément les excès énantiomériques des composés présentés dans ce mémoire, une colonne chirale de type "Diacel, Chiral-Pak-AD" a été utilisée. Les systèmes d'éluants ainsi que les autres paramètres reliés à la détermination des excès énantiomériques par HPLC chirale sont précisés dans la partie expérimentale. Pour ces expériences, l'agent chiral d'europium a seulement servi à avoir une idée du potentiel énantiosélectif d'un acide de Lewis chiral. Tous les % ee présentés dans ce mémoire ont été mesurés par HPLC chiral utilisant la colonne Diacel, Chiral-Pak-AD.

1.2.1.2. Le bore comme agent activant

D'après les résultats rapportés précédemment de la littérature, Yamamoto obtenait d'excellents excès énantiomériques avec des complexes de CAB et des aldéhydes électrophiles simples et un éther d'énol trisubstitué (Tableau 3, partie 1.1.2.). Ce même catalyseur aurait pu présenter un intérêt potentiel avec mes substrats de départs. Cependant les résultats obtenus se sont avérés très décevants aussi bien en termes de rendement, de diastéréosélectivité que d'énantiosélectivité (Tableau 9).

Tableau 9: Le complexe CAB comme acide de Lewis chiral



BH_3.THF	*(R)*-BINOL	Rend. (%)	Ratio (*syn* : *anti*)	% ee OH*(R)* *syn*	% ee OH*(R)* *anti*
20 mol %	20 mol %	41	4:1	19	19

Il nous apparaissait alors nécessaire d'essayer d'autres ligands chiraux plus sélectifs et en même temps présentant une plus grande réactivité. Étant donné que selon ma revue de la littérature, les acides de Lewis chiraux de bore sont ceux qui semblaient être les plus prometteurs avec des énolates tétrasubstitués, mes recherches se sont orientées dans cette voie. De plus, ils présentent l'avantage majeur d'être simples à synthétiser et peu coûteux. L'aldéhyde achiral de base sur lesquelles ces réactions ont d'abord été essayées est le benzaldéhyde car il présente l'avantage de porter un groupe électroattracteur en α (le noyau aromatique) ce qui active davantage le carbonyle de l'aldéhyde et il est facilement purifiable par distillation.

1.2.2. À partir du benzaldéhyde

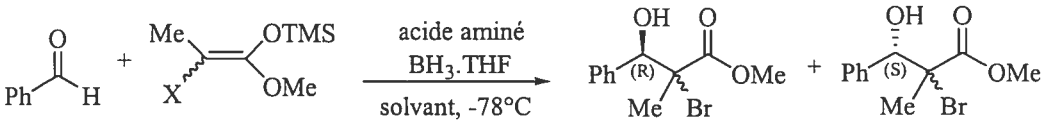
1.2.2.1. Études sur un substrat modèle

Nous nous sommes tournés alors vers les acides chiraux développés par Kiyooka.[19,20] En effet, ceux-ci ont montré leur efficacité en matière d'énantiosélectivité mais surtout de rendement lors de l'utilisation d'éthers d'énols silylés encombrés dérivés d'ester. Dans son cas, il notait cependant une faible diastéréosélectivité *anti* vs *syn* qui n'est pas essentielle dans notre cas, puisqu'un des intérêts de notre méthode réside

justement dans le fait que cette sélectivité de la position-C2 n'a pas d'importance puisque détruit lors de l'étape de réduction radicalaire.

Pour débuter les études de ce complexe "BH_3-acide aminé", la *(L)*-valine-N-tosylée a d'abord été utilisée. La fonction amine terminale de l'acide aminé se doit d'être protégée afin d'augmenter la solubilité du complexe dans un solvant organique. La *(L)*-valine s'est avérée être un composé de choix pour commencer puisque cet acide aminé est relativement peu encombrant. En effet, l'encombrement stérique de l'acide de Lewis chiral a, dans un premier temps, voulu être minimisé étant donné que les deux autres substrats de départ sont eux-mêmes déjà très encombré, notamment l'énolate tétrasubstitué (Tableau 10, entrées 1 et 2).

Tableau 10: Résultats des réactions de Mukaiyama énantiosélectives à partir du benzaldéhyde

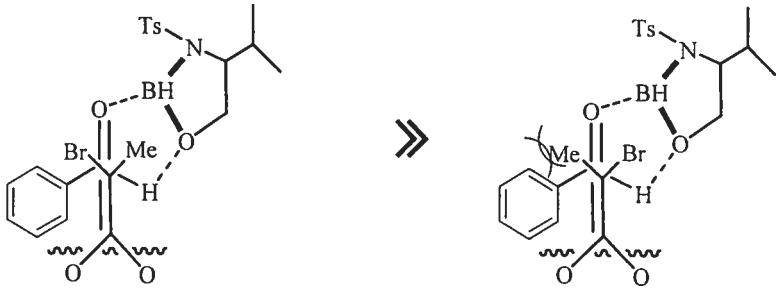


	X	acide aminé	n_{eq}	solvant	Rend. (%)	% ee OH*(R)* *majo*	% ee OH*(R)* *mino*	% ee OH*(S)* *majo*	% ee OH*(S)* *mino*
1	Br	*(L)*-valine-Ts	1.0	CH_2Cl_2	74	90	89	_	_
2	Br	*(L)*-valine-Ns	1.0	CH_2Cl_2	68	85	86	_	_
3	Br	*(L)*-trypt-Ts	1.0	CH_2Cl_2	73	88	65	_	_
4	Br	*(L)*-trypt-Ns	1.0	EtCN	78	91	86	_	_
5	Br	*(L)*-trypt-Ns	0.2	EtCN	_	S.M.[d]		_	_
6	PhSe	*(L)*-trypt-Ts	1.0	CH_2Cl_2	76	92	83	_	_
7	PhSe	*(D)*-trypt-Ts	1.0	CH_2Cl_2	73	_	_	94	86
8	PhSe	*(D)*-valine-Ts	1.0	CH_2Cl_2	67	_	_	88	89

[a] Trypt = Tryptophane; [b] n_{eq} = nombre d'équivalents; [c] Rend = Rendement; [d] S.M. = produit de départ

Cet excès énantiomérique obtenu en faveur de l'énantiomère *(R)* peut être expliqué par la formation d'un pont hydrogène entre le proton de l'aldéhyde et l'oxygène du cycle de l'oxazaborolidinone, ce qui rendrait alors le système plus rigide et privilégierait une face de l'aldéhyde plutôt que l'autre. Dans ce modèle, l'état de transition B est moins favorisé à cause de l'interaction gauche entre le méthyle et le phényle (Schéma 20).

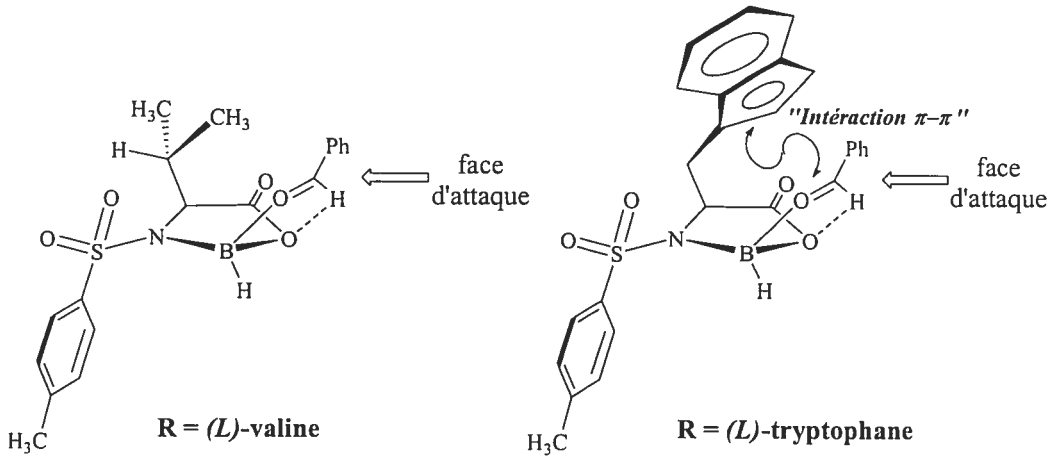
Schéma 20: États de transition proposés conduisant à l'aldol *(R)*



1.2.2.2. Effet de l'encombrement stérique de l'acide aminé chiral

Afin d'augmenter l'encombrement stérique du groupement R de l'oxazaborolidinone, la *(L)*-valine a été remplacée par le *(L)*-tryptophane (Schéma 21). Corey[24] a déjà utilisé le *(L)*-tryptophane comme ligand chiral complexé aux oxazaborolidinones dans les réactions de Diels-Alder entre la 2-bromoacroléine et le cyclopentadiène pour donner l'adduit chiral correspondant avec une énantiosélectivité supérieure à 200:1.

Schéma 21: Modèle tridimensionnel du complexe aldéhyde-oxazaborolidinone



R = *(L)*-valine **R = *(L)*-tryptophane**

La coordination de l'oxygène du carbonyle de l'aldéhyde avec l'atome de bore de l'oxazaborolidinone chirale se fait *syn* par rapport à l'indole du *(L)*-tryptophane, ce qui suggère une intéraction π-π favorable entre le carbonyle et la partie indole dans le complexe. Cette organisation du complexe dans l'espace fait en sorte que la face *(Si)* de l'aldéhyde se trouve encombrée par la structure du *(L)*-tryptophane. L'attaque du nucléophile est donc privilégiée sur la face *(Re)* de l'aldéhyde, ce qui conduit à l'énantiomère *(R)* (entrées 3 à 6).

Les deux parties du complexe, aussi bien l'indole que le groupe N-tosyle jouent un rôle prédominant dans l'énantiosélectivité de la réaction. Dans le cas où la *(L)*-valine est utilisée, les excès énantiomériques sont très inférieurs dus à l'absence de l'interaction π-π stabilisante entre le carbonyle et l'isopropyle. Il pourrait même être envisageable que dans le cas d'un substituant R encore plus petit sur l'oxazaborolidinone, l'énantiosélectivité de la réaction soit moindre, voire inversée si l'autre face de l'aldéhyde se trouvait privilégiée dans une autre conformation spatiale du complexe. Le groupe N-tosyle sert quant à lui à créer une pyramidalisation de l'azote en forçant le groupement R vicinal du N-sulfonamide à se placer de l'autre côté du cycle à 5 de l'oxazaborolidinone, c'est-à-dire en position *anti*. En changeant le groupe N-tosyle a été remplacé par un groupe N-nosyle (entrées 1 et 2). Toutefois, les excès énantiomériques obtenus avec le N-tosyle sont légèrement supérieurs.

Le groupe N-tosyle n'aide pas seulement à fixer la position de l'indole mais aussi empêche la coordination du bore avec l'oxygène du carbonyle de l'aldéhyde *trans* par

rapport à l'indole en gardant le proton RCHO de l'aldéhyde à distance des oxygènes du groupement sulfonyle du N-tosyle.

En comparant le tryptophane à la valine (entrées 7 et 8), il est alors possible de constater que plus le groupement R provenant de l'acide aminé de départ est gros, plus il est difficile pour l'aldéhyde de se placer du même côté que celui-ci. Le tryptophane bloque ainsi davantage une des deux faces de l'aldéhyde, ce qui a pour conséquence directe d'augmenter l'énantiosélectivité de la réaction. Une fois que l'encombrement stérique de l'acide aminé chiral a été étudié, il restait à voir l'effet de l'encombrement stérique de l'énolate tétrasubstitué.

1.2.2.3. Effet de l'encombrement stérique de l'énolate tétrasubstitué

L'énolate silylé bromé tétrasubstitué a alors été remplacé par l'énolate silylé phénylséléné tétrasubstitué (comparaison des entrées 3 et 6). Les excès énantiomériques obtenus en utilisant l'énolate silylé phénylséléné tétrasubstitué sont supérieurs, et cet énolate sera donc employé pour les prochaines études.

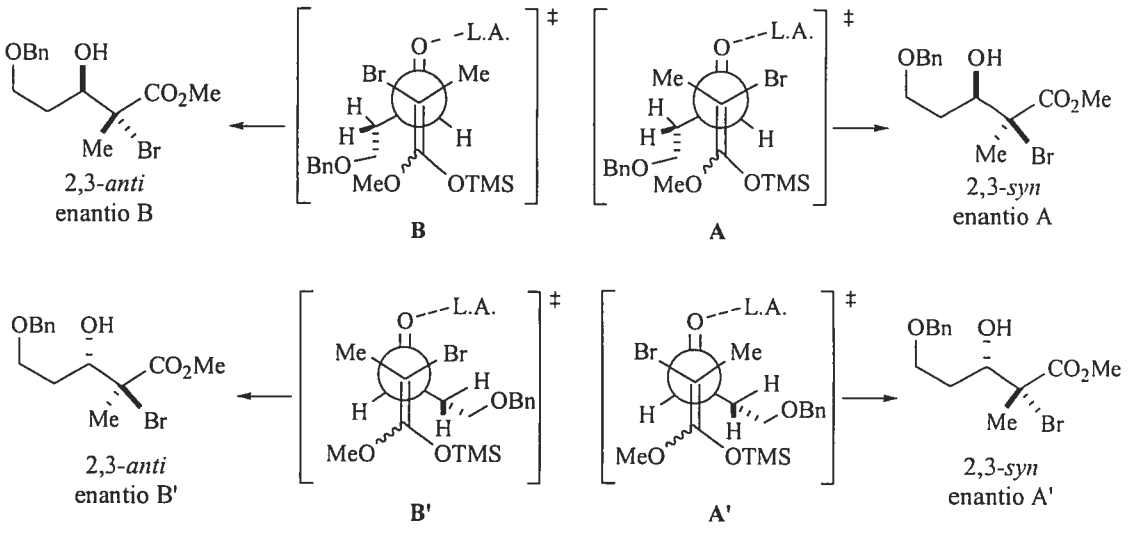
Les résultats des réactions d'aldolisation énantiosélectives de Mukaiyama sur le benzaldéhyde s'avèrent concluants. L'aldéhyde achiral $BnO(CH_2)_2CHO$ qui nous intéresse comme substrat de départ a donc été essayé dans les mêmes conditions réactionnelles.

1.2.3. À partir d'un β-benzyloxy-aldéhyde achiral

1.2.3.1. Dans le cas d'une réaction de Mukaiyama "classique"

Rappelons que dans le cas d'une réaction de Mukaiyama dite "classique", quatre produits sont susceptibles d'être obtenus à partir d'un substrat achiral : deux diastéréoisomères A et B au niveau du centre quaternaire, chacun de ces deux diastéréoisomères ayant son énantiomère respectif. En effet, l'énolate peut attaquer sur les deux faces de l'aldéhyde sans discrimination. Les deux diastéréoisomères sont donc obtenus sous forme racémique (Schéma 22). Au niveau de la diastéréosélectivité, un des deux diastéréoisomères est favorisé par l'état de transition ouvert de plus basse énergie si un acide de Lewis monodentate tel que $BF_3.OEt_2$ est utilisé.

Schéma 22: États de transition proposés pour une réaction d'aldolisation de Mukaiyama



1.2.3.2. Dans le cas d'une réaction de Mukaiyama énantiosélective

Dans notre cas, la stéréochimie obtenue au niveau du centre quaternaire n'est pas importante étant donné que la relation-2,3 sera contrôlée par la réduction radicalaire dans l'étape subséquente. Dans ce cas, l'objectif primordial de l'aldolisation énantiosélective est de contrôler la stéréochimie absolue du centre chiral en C3 en fonction de l'énantiomère du ligand chiral choisi. Le Schéma 11 illustre les deux cas possibles qui peuvent se présenter au cours d'une réaction d'aldolisation éanantiosélective de Mukaiyama à partir d'un substrat achiral. Expérimentalement, le ratio diastéréomérique obtenu est de 4:1. Comme expliqué précédemment, le rôle de

l'acide de Lewis est de bloquer préférentiellement l'une des deux faces d'attaque de l'aldéhyde de départ. Il n'intervient pas dans le contrôle de la stéréochimie relative de la relation-2,3. Ce ratio diastéréomérique obtenu est donc indépendant de l'acide de Lewis chiral utilisé.

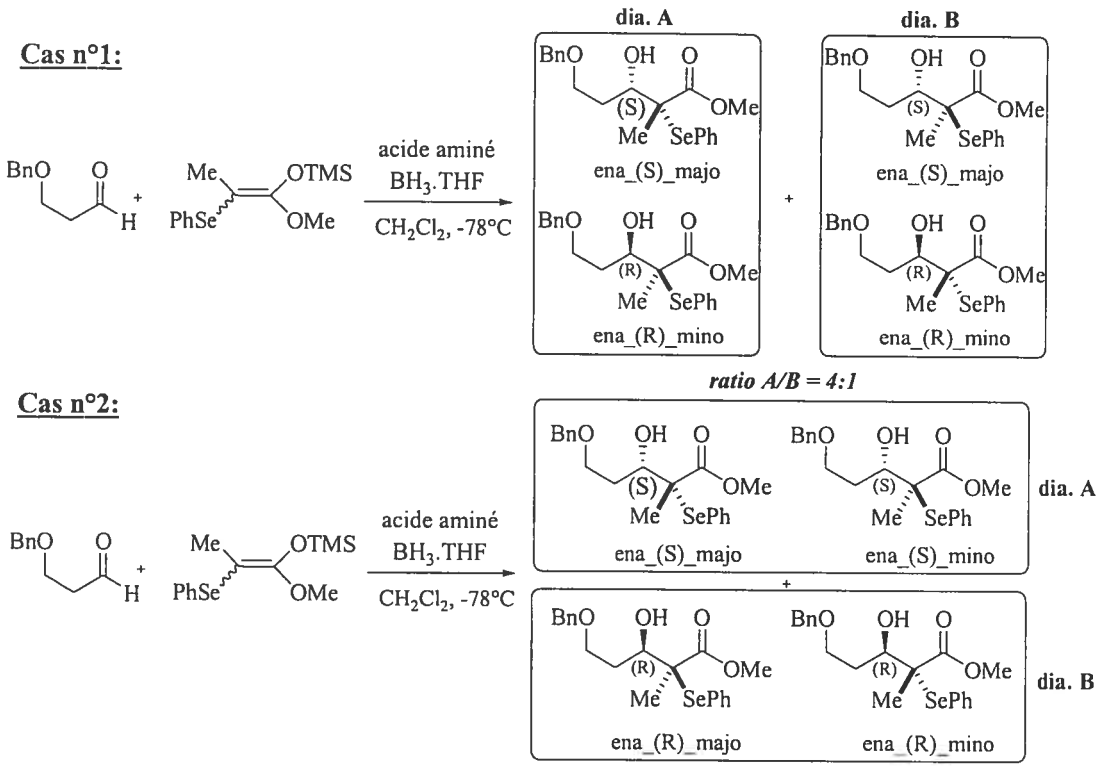
Au niveau de l'énantiosélectivité de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama, si l'acide de Lewis chiral donne un excellent excès énantiomérique, seul un énantiomère pour chacun des deux diastéréoisomères sera obtenu, ce qui fait 2 produits au total qui sont deux diastéréoisomères.

Étant donné que la configuration spatiale du ligand de l'acide de Lewis chiral par rapport à l'aldéhyde et l'énolate n'est pas connue avec exactitude, deux cas se présentent (Schéma 23) :

-cas n°1 : le diastéréoisomère majoritaire A est obtenu avec une excellente énantiosélectivité pour l'énantiomère-*(S)* et le diastéréoisomère minoritaire B est également obtenu avec une excellente énantiosélectivité pour l'énantiomère-*(S)* ; c'est un cas de match.

-cas n°2 : le diastéréoisomère majoritaire A est obtenu avec une excellente énantiosélectivité pour l'énantiomère-*(S)*. Par contre, le diastéréoisomère minoritaire B est obtenu avec une mauvaise énantiosélectivité pour l'énantiomère-*(R)* ; c'est un cas de mismatch.

Schéma 23: Réaction d'aldolisation énantiosélective de Mukaiyama à partir d'un substrat achiral



ena_(S)_majo: diastéréomère majoritaire de configuration absolue (S) en C3
ena_(R)_mino: diastéréomère minoritaire de configuration absolue (R) en C3
ena_(R)_majo: diastéréomère majoritaire de configuration absolue (R) en C3
ena_(S)_mino: diastéréomère minoritaire de configuration absolue (S) en C3

À des fins de réductions radicalaires dans l'étape suivante, il est important d'identifier dans lequel de ces deux cas cette réaction procède. Dans le cas n°1, le diastéréoisomère majoritaire et le diastéréoisomère minoritaire possèdent la même stéréochimie en position-C3. Dans le cas n°2, ils ont une stéréochimie différente à cette position. Si les deux distéréoisomères présentent une stéréochimie identique en C3, avec le même excès énantiomérique, ils n'ont pas besoin d'être séparés et peuvent directement être utilisés dans l'étape subséquente de la réduction radicalaire.

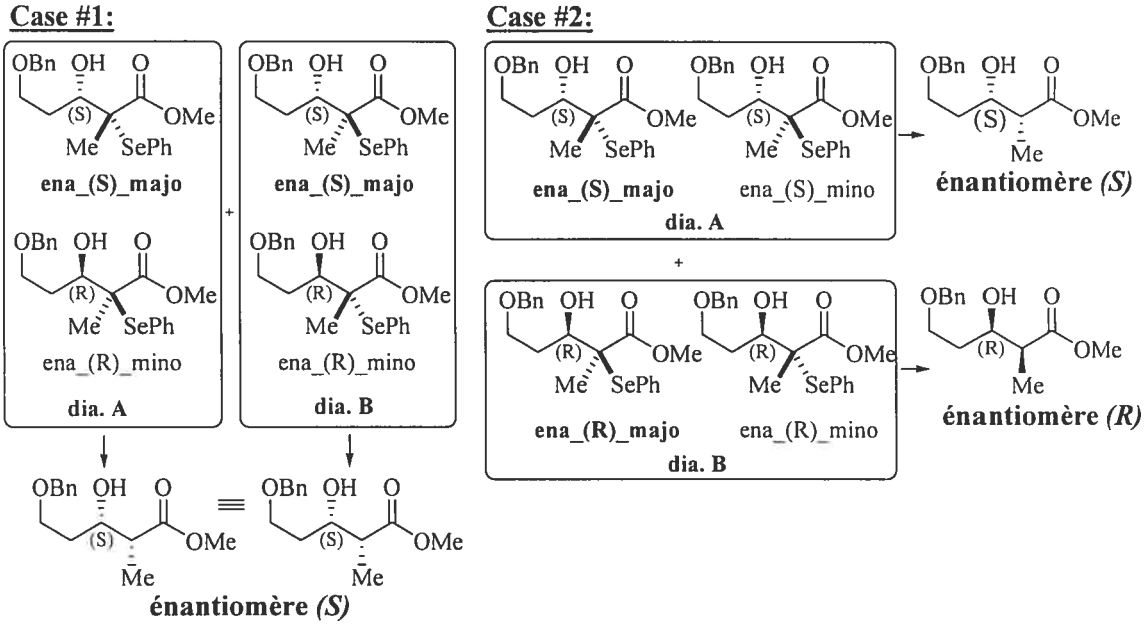
D'un point de vue expérimental, pour déterminer le bon cas (n°1 ou n°2), les deux adduits de Mukaiyama ont été séparés après la réaction d'aldolisation énantiosélective de Mukaiyama par chromatographie éclair sur gel de silice. [Rappelons que cette méthode de purification ne sépare pas des énantiomères puisque mis à part leur pouvoir rotatoire qui est aux antipodes, leurs autres caractéristiques sont identiques.] Par

la suite, une réaction de réduction radicalaire hautement diastéréosélective en faveur du produit *syn* (avec Me_3Al comme acide de Lewis, voir Chapitre 2 pour tous les détails de l'étude) a été effectuée séparément sur chacun des deux diastéréoisomères (le majoritaire A d'une part, et le minoritaire B d'autre part).

- Si le même énantiomère ($[\alpha]_D$ identiques) est obtenu après la réduction radicalaire pour chacune des deux réactions, cela signifie que les deux diastéréoisomères A et B ont la même stéréochimie à la position-C3 ; c'est le cas n°1.
- Si les deux énantiomères *(R)* et *(S)* sont obtenus respectivement à l'issue de chacune des deux réactions, cela signifie que les deux diastéréoisomères (A et B) n'ont pas la même stéréochimie en position-C3 ; c'est le cas n°2.

Les diastéréoisomères A et B ont donc été séparés et chacun d'entre eux a été réduit séparément. Les pouvoirs rotatoires $[\alpha]_D$ des produits réduits se sont avérés identiques et correspondent à l'énantiomère *(S)* (par comparaison avec le $[\alpha]_D$ de la littérature). Ainsi, seul l'énantiomère *(S)* a été obtenu. On est donc en présence du cas n°1 (Schéma 24). En outre, non seulement les deux diastéréoisomères A et B ont la même stéréochimie à la position-C3 mais ils présentent également le même niveau d'énantiosélectivité qui est excellent.

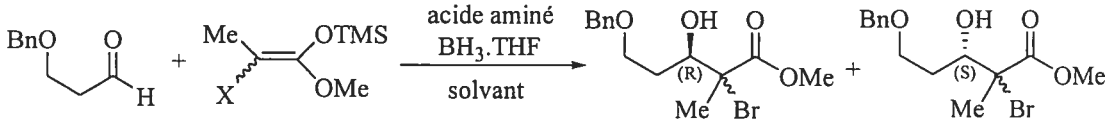
Schéma 24: Réaction radicalaire des adduits de l'aldolisation énantiosélective de Mukaiyama à partir d'un substrat achiral



Cette étude a permis de montrer qu'il n'est pas nécessaire de séparer les diastéréoisomères majoritaires et minoritaires après la réaction énantiosélective d'aldolisation de Mukaiyama et que nous pouvons donc directement procéder à la réduction radicalaire. En résumé, à partir d'un substrat achiral, d'un énolate tétrasubstitué, et en utilisant un acide de Lewis chiral, on génère deux diastéréoisomères au niveau du centre quaternaire qui donnent le même énantiomère après la réduction radicalaire.

Le Tableau 11 résume les variations de conditions et de ligands lors de la réaction sur l'aldéhyde achiral β-benzyloxy. Comme dans l'étude précédente sur le benzaldéhyde, les mêmes facteurs ont été variés un par un.

Tableau 11: Résultats des réactions de Mukaiyama énantiosélectives à partir du β-benzyloxyaldéhyde



	acide aminé	T(°C)	% ee OH*(R)* *majo*	% ee OH*(R)* *mino*	% ee OH*(S)* *majo*	% ee OH*(S)* *mino*	Rend. (%)
1	*(L)*-valine-Ns	-78	98	90	_	_	68
2	*(D)*-valine-Ns	-78	_	_	93	92	66
3	*(L)*-valine-Ns	-40	92	93	_	_	63
4	*(L)*-tryptophane-Ns	-78	98	96	_	_	61
5	*(L)*-tryptophane-Ns	-40	97	95	_	_	67
6	*(L)*-tryptophane-Ns	0	87	87	_	_	64
7	*(L)*-tryptophane-Ts	-78	98	97	_	_	65
8	*(D)*-tryptophane-Ts	-78	_	_	98	98	62

[a] Ts = Tosyle; [b] Ns = Nosyle; [c] Rend = Rendement

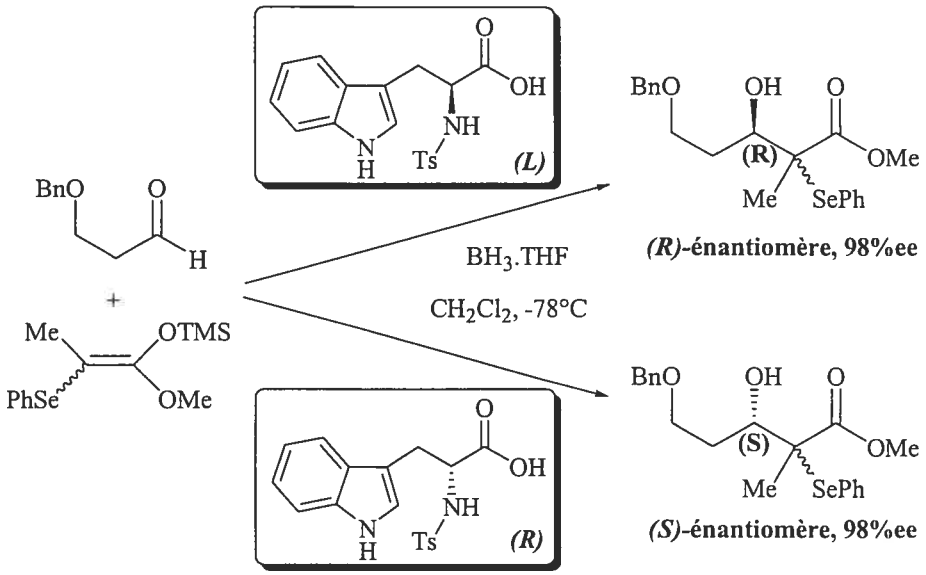
Les meilleurs excès énantiomériques avec l'aldéhyde achiral β-benzyloxy ont été obtenus avec le ligand tryptophane-Ts *(L)* ou *(D)*.

Le dernier point à relever dans cette étude était de voir si l'autre énantiomère du ligand chiral de l'acide aminé conduisait à l'énantiomère opposé du produit réduit correspondant avec le même excès énantiomérique.

1.2.3.3. Versatilité de la méthode

Les entrées 7 et 8 du tableau précédent indiquent que le ligand *(L)*-tryptophane-Ts conduit à la stéréochimie *(R)* en position-C3, tandis que le ligand *(D)*-tryptophane-Ts conduit à la stéréochimie *(S)* en position-C3 avec la même excellente énantiosélectivité, ce qui illustre la grande versatilité de cette méthode (Schéma 25).

Schéma 25: Réaction d'aldolisation énantiosélective de Mukaiyama à partir d'un substrat achiral



Nous sommes en mesure de contrôler, de manière très efficace, la stéréochimie en position-C3. Nous pouvons donc nous servir de ce nouveau centre stéréogénique créé afin d'obtenir la relation-2,3 *syn* ou *anti* désirée. Pour ce faire, une réaction de transfert d'hydrure diastéréosélective va faire l'objet d'une seconde étude visant à définir le potentiel des acides de Lewis employés, notamment les acides de Lewis de bore.

Chapitre 2

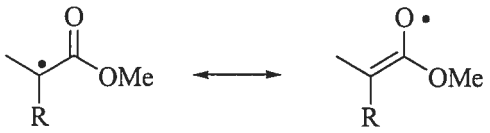
Réduction radicalaire

2.1. Revue de la littérature

2.1.1. Historique

Au cours des années 80, la chimie radicalaire a connu un intérêt croissant en synthèse diastéréosélective et stéréosélective. Les réactions dans ce domaine ont d'abord été faites sur des systèmes cycliques, puis peu à peu se sont étendues aux systèmes acycliques. Les approches méthodologiques développées ont pris avantages des effets stériques et stréréoélectroniques dans le but de favoriser une conformation préférentielle du radical acyclique. Les radicaux semblent réagir via un état de transition "early", ce qui rend ces approches intéressantes bien qu'elles ne tiendraient pas compte du principe de Curtin-Hammett. Une des choses importantes à savoir est qu'un radical en α d'un ester est planaire à cause de sa conjugaison avec le carbonyle[25,26] (Schéma 26).

Schéma 26: Délocalisation du radical

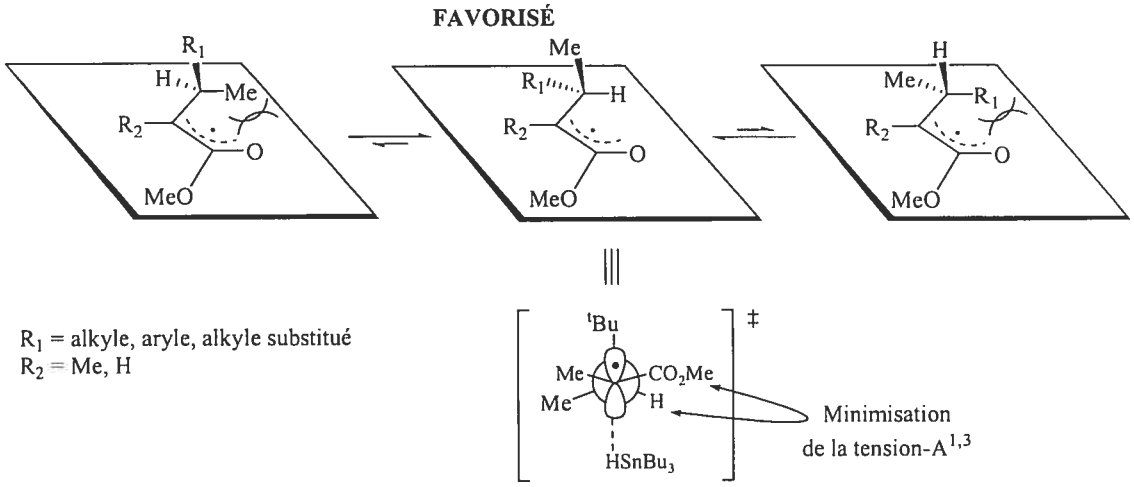


R = H, Me, *i*Pr, *t*Bu

Cette observation a permis à plusieurs groupes de recherche d'en prendre avantage en employant des auxiliaires chiraux, par l'intermédiaire d'un lien amide. En prenant avantage de la structure conformationnelle imposée par l'amide, de nouveaux centres stéréogéniques ont pu être induits avec succès[27].

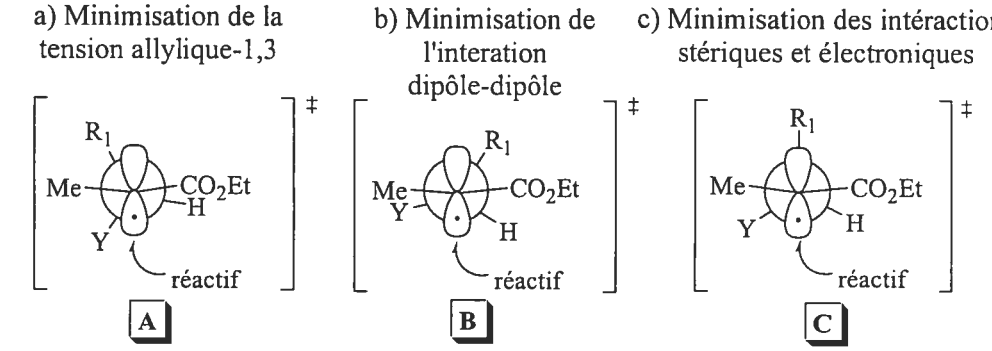
Dans le même ordre d'idées, le caractère énol de ces radicaux a poussé Hart[28], Giese[29] et notre groupe[30] à prendre en considération la tension allylique-1,3 (Schéma 27).

Schéma 27: Tension allylique-1,3



Au début des années 1990, notre laboratoire a identifié un autre facteur important, la minimisation intramoléculaire de l'interaction dipôle-dipôle. Ces interactions s'avèrent importantes lorsque le centre stéréogénique en α du radical est porteur d'un groupe électroattracteur (tel que F, OMe, OBn). C'est la somme de ces deux effets (tension allylique-1,3 et minimisation du dipôle-dipôle) qui détermine la position de R_1 par rapport à l'orbitale-p (Schéma 28).

Schéma 28: Minimisation des interactions défavorables



R_1 = alkyle, aryle
Y = F, OMe, OBn

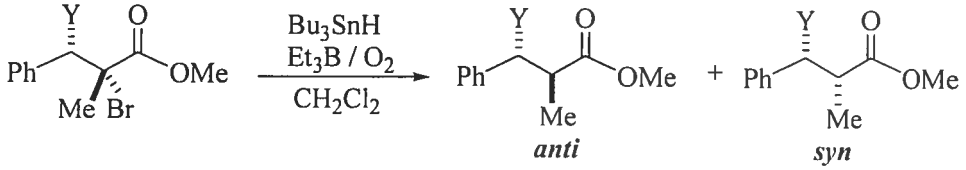
La minimisation de la tension allylique-1,3 fait en sorte que l'angle entre le plus petit groupement et le plan de l'énolate soit minimal (Schéma 28, **A**). La minimisation de l'interaction dipôle-dipôle requiert un angle de 180° entre l'ester et le groupe électroattracteur (Schéma 28, **B**). On remarque que l'état de transition proposé en **A** ne tient pas compte des facteurs stéréoélectroniques et que l'état de transition **B** ne tient pas compte des facteurs stériques; l'état de transition **C** a donc été proposé et tient compte de ces deux facteurs (minimisation des effets stériques et électroniques). Dans l'état de transition C, le groupement R_1 est presque parallèle à l'orbitale du radical libre, ce qui favorise l'approche du réactif par la face du dessous. C'est l'état de transition de plus basse énergie. Cette énergie pourrait être potentiellement encore plus basse si l'on ajoutait une stabilisation stéréoélectronique additionnelle qui impliquerait une donation-σ de l'électron du lien C-R_1 au radical pauvre en électron[31]. Cet état de transition **C** a été appuyé par des calculs théoriques[32,33].

2.1.2. La réduction radicalaire en l'absence d'acides de Lewis

Expérimentalement, d'excellentes diastéréosélectivités ont été obtenues lorsque le substituant Y est un méthoxy ou un fluorure (Tableau 12). Par contre, un faible ratio

est observé dans le cas où le substituant est un méthyle. Ces expériences illustrent ainsi l'importance d'avoir un hétéroatome sur le centre stréréogénique[34].

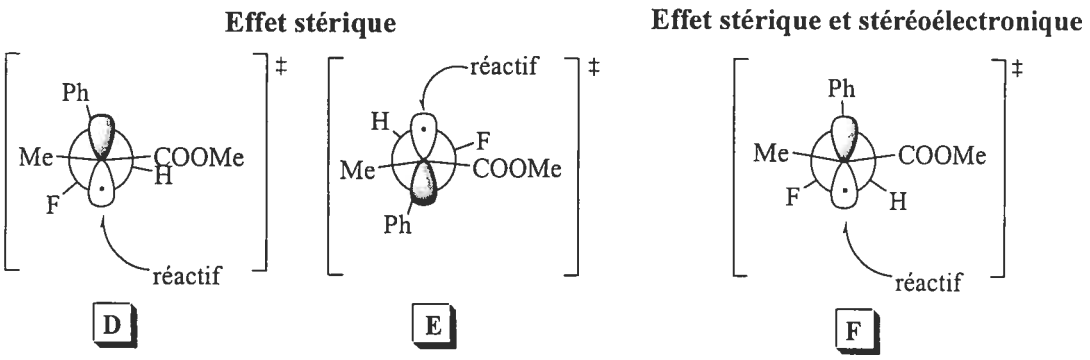
Tableau 12: Influence des substituants du centre stéréogène adjacent au radical sur la diastéréosélectivité



Entrée	Y	Rend. (%)	Ratio *anti : syn*
1	OMe	90	32 : 1
2	F	88	20 : 1
3	Me	85	2 : 1

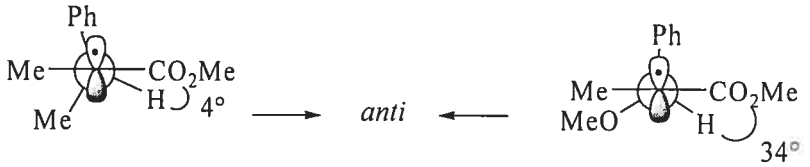
Les résultats obtenus avec le fluorure se sont avérés très précieux d'un point de vue mécanistique. En effet, si seule la minimisation de la tension allylique-1,3 était nécessaire, un faible ratio pourrait être attendu (Schéma 29). D'un point de vue stérique, les états de transition **D** et **E** sont équivalents si l'on considère que le fluor et l'hydrogène sont quasi-isostériques. La diastéréosélectivité obtenue (32:1) peut être toutefois expliquée par une combinaison de la minimisation de l'interaction dipôle-dipôle et de la tension allylique-1,3, comme l'illustre l'état de transition **F** (Schéma 29).

Schéma 29: Minimisation des interactions défavorables dans le cas du fluore



Giese[29] a publié des données expérimentales qui expliquent l'état de transition **C** (Schéma 28) à l'aide de la spectroscopie RPE. L'angle dihèdre entre l'atome d'hydrogène et l'ester est estimé à 34° avec le substituant méthoxy, 31° avec un fluore et seulement 4° avec un méthyle (Schéma 30).

Schéma 30: Influence d'un substituant polaire sur le centre stéréogène adjacent au radical et énergie relative des conformères

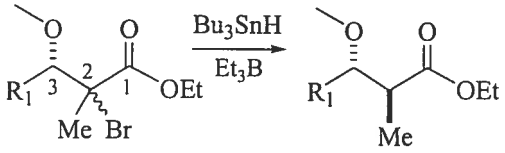


A **B**

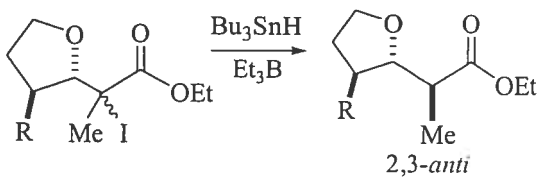
Dans le cas du méthyle, seule la minimisation de la tension allylique-1,3 est requise à l'état fondamental (Schéma 28, état de transition A). Puisqu'il n'y a pas de discrimination faciale dans ce cas, le radical peut être attaqué des deux côtés, ce qui expliquerait le manque de diastéréosélectivité de la réaction. La minimisation de la tension allylique-1,3 n'est donc pas suffisante à elle seule pour que la réaction soit diastéréosélective.

Notre laboratoire a observé que la réduction radicalaire effectuée sur un substrat tetrahydrofurane (THF) conduisait à une sélectivité surprenante de 12:1 favorisant le produit *anti*, alors que la réduction radicalaire de l'analogue acylique a donné un ratio de 1.5:1 (Schéma 31, entrées 1 et 1').

Schéma 31: Effet exocyclique



Entrée	R_1	Ratio (anti:syn)	rend. (%)
1	Et	1.5:1	89
2	iPr	8:1	86
3	Ph	32:1	90

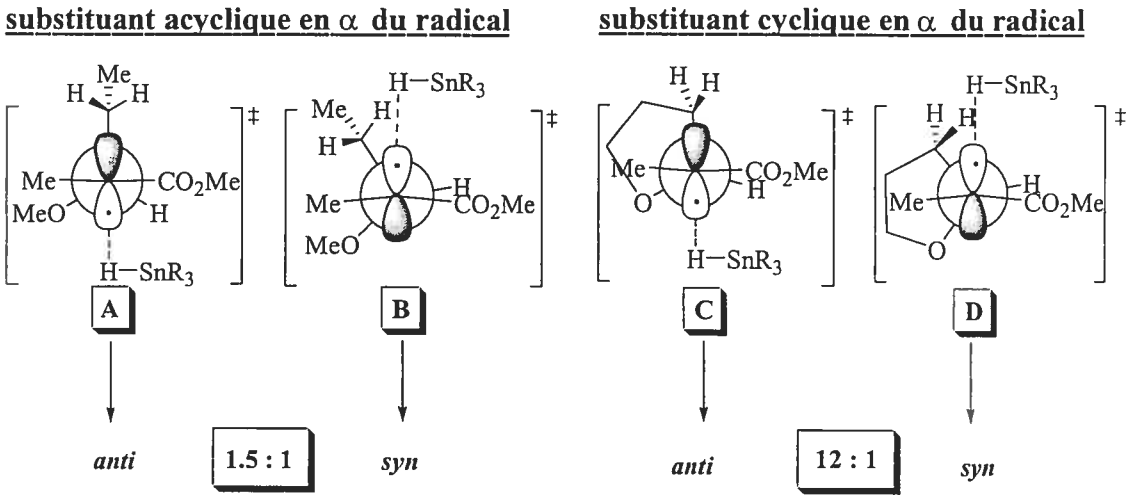


Entrée	R	Ratio (anti:syn)	rend. (%)
1'	H	12:1	90
2'	Me	52:1	93

Afin de tenter d'expliquer cette différence de sélectivité, des états de transition menant aux produits *anti* et *syn* ont été proposés (Schéma 32). Ces états de transition tiennent comptent des effets stéréoélectroniques observés dans les études antérieures comme il a été mentionné ci-dessus. Plus la différence d'énergie entre les états de transition est grande, meilleure sera la diastéréosélectivité de la réaction. Si l'on regarde seulement les états de transition menant au produit *anti* pour le substrat acyclique et le substrat cyclique, il serait difficile d'expliquer l'augmentation de diastéréosélectivité, puisque la trajectoire du réactif est très similaire dans les états de transition **A** et **C**. Ces résultats surprenants nous on poussé à réfléchir sur la nature des états de transition menant au produit *syn*. Le faible ratio diastéréomérique obtenu pour le substrat acyclique (entrée 1) indique que l'état de transition menant au produit *syn* possède un niveau d'énergie similaire à celui menant au produit *anti*. Dans le modèle de l'état de transiton **B** menant au produit *syn*, la minimisation de l'interaction dipôle-dipôle n'est pas tout à fait atteinte. Cependant, la minimisation de la tension allylique-1,3 est meilleure dans l'état de transition **B** que dans l'état de transition **A**. Comme il l'a été remarqué précédemment, le ratio diastéréomérique augmente lorsque le méthylène fait partie du cycle furane. En comparant ces états de transition, on peut supposer que l'augmentation des ratios diastéréomériques en faveur du produit *anti* doit sûrement être associée à l'augmentation de la différence d'énergie ($\Delta\Delta G^{\neq}$) entre les états de transition prédictifs des produits *syn* et *anti*. D'après ces observations, notre groupe a proposé l'hypothèse

suivante : étant donnée la présence de la structure cyclique, les deux hydrogènes du méthylène du tétrahydrofurane sont localisés dans une configuration spatiale différente de celles des hydrogènes du méthyle du substrat acyclique (Schéma 32). Au moment de l'attaque de l'hydrure sur le radical par la face du dessus (état de transition **D**), un des deux hydrogènes du cycle furane se trouve positionné très près de la trajectoire de l'hydrure. Ceci augmenterait donc le niveau d'énergie de l'état de transition menant au produit *syn*. En conséquence, l'induction de la diastéréosélectivité en faveur du produit *anti* serait augmentée.

Schéma 32: États de transition proposés, système acyclique et exocyclique



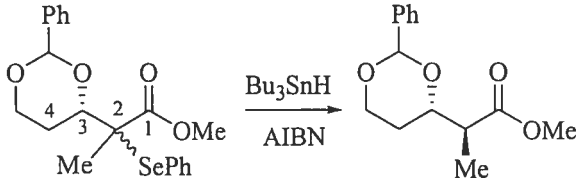
Afin de vérifier ces résultats sur d'autres substrats ainsi que mesurer l'étendue de l'effet exocyclique et son utilité en synthèse, des réductions radicalaires ont été faites sur des diols protégés qui auraient pour but d'augmenter la diastéréosélectivité de la réaction en faveur du produit *anti* en l'absence de substituant en position C4 (Schéma 33). Le diol acyclique protégé par des méthyles éthers conduit à un ratio diastéréomérique faible (entrée A). Nous avons par la suite utilisé un acétonide (entrée B) comme groupement protecteur[35]. Cela a grandement modifié l'issue stéréochimique de la réaction et un ratio élevé en faveur du produit *anti* a été observé.

Schéma 33: Effet exocyclique

entrée A

anti : syn
1.3 : 1

entrée B

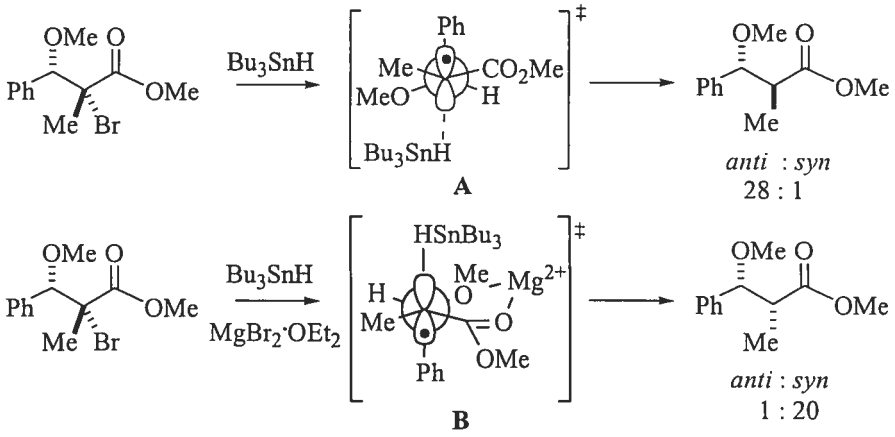


anti : syn
43 : 1

2.1.3. La réduction radicalaire avec l'utilisation d'acides de Lewis

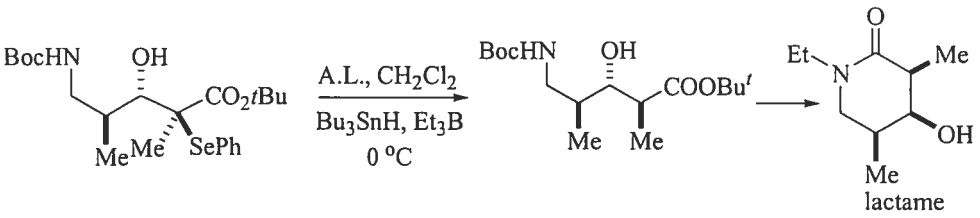
Dans des conditions classiques, la réduction radicalaire du bromure conduit sélectivement au produit *anti* via l'état de transition **A** (Schéma 34). En se basant sur ce modèle, il était possible d'envisager que l'ajout d'un acide de Lewis pourrait renverser la diastéréosélectivité de la réaction en inversant la sélectivité faciale. Le réactif attaquerait alors sur la face supérieure et l'état de transition **B** serait préféré. Nous avons observé qu'en utilisant l'acide de Lewis $MgBr_2 \cdot OEt_2$, la réduction radicalaire du bromure avec l'hydrure de tributylétain conduisait à l'isomère *syn* avec d'excellentes diastéréosélectivités.[36] Dans ce cas, le magnésium préfère chélater l'autre site basique de la molécule, l'ester. Puisque cette fois, le radical généré se trouve à l'intérieur d'un cycle, nous avons appelé cet effet, l'effet "endocyclique". Des études RMN ^{13}C avec les précurseurs radicalaires supportent la présence d'un chélate bidentate dans ces réactions radicalaires utilisant l'acide de Lewis bidentate $MgBr_2 \cdot OEt_2$.[37]

Schéma 34: Effet de l'ajout d'un acide de Lewis dans la réduction radicalaire avec le $HSnBu_3$, effet endocyclique



Parallèlement, des études effectuées par notre groupe de recherche[31] avaient déjà montré que dépendamment de la nature de l'acide de Lewis, celui-ci pouvaient chélater soit l'ester, soit un autre site basique présent sur le substrat de départ (Tableau 13).

Tableau 13: Stratégie du choix de l'acide de Lewis



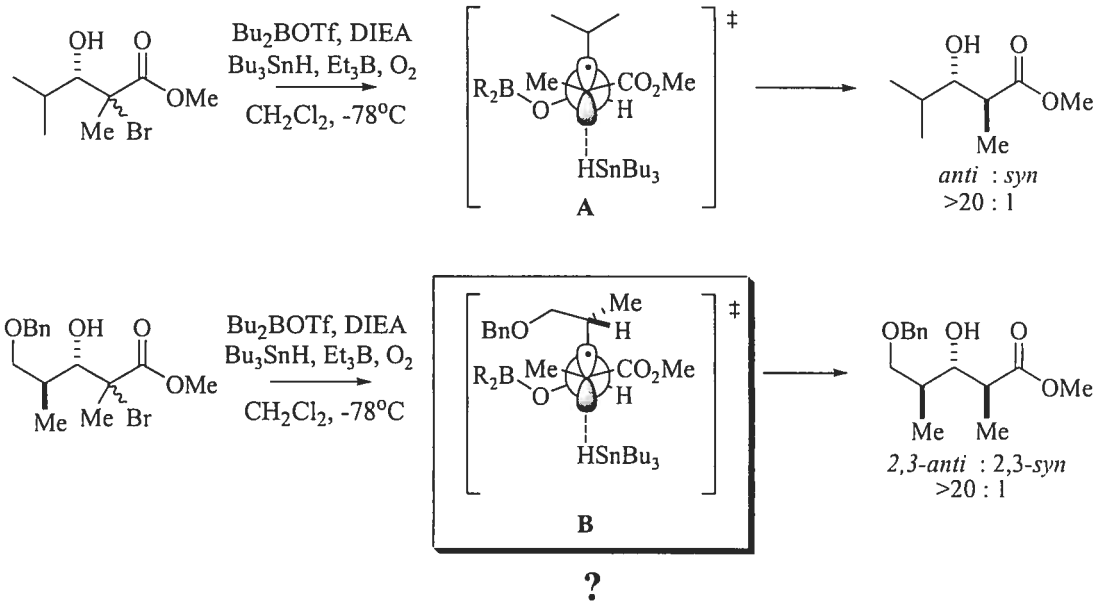
Entrée	Acide de Lewis	Ratio[a] (*anti* :*syn*)	Rend.[b](%)
1	-	8 : 1	83
2	Me_2BBr [c]	30 : 1	82
3	Bu_2BOTf [c]	32 : 1	76
4	9-Br-9-BBN [c]	9 : 1	95
5	$MgBr_2 \cdot OEt_2$	1 : >20	82

(a) Ratios determinés par RMN ^1H, 400 MHz et GC. (b) Rendements basés sur la lactame isolée. (c) 1.1 equiv *i*- Pr_2NEt ajouté.

En utilisant un acide de Lewis de bore (entrées 2, 3 et 4), le diastéréoisomère *anti* est obtenu majoritairement. Le bore semble donc avoir une préférence pour chélater l'azote par rapport à l'ester. En effet dans le cas des amines, la formation d'un cycle à 6 a été observée en RMN ^{13}C à basse température.[30]

Tenant compte de l'ensemble de ces études, nous nous sommes demandé quel serait l'impact de l'acide de Lewis de bore lors de réduction radicalaire sur des α-bromo-β-hydroxyesters ne comportant pas d'azote.

Schéma 35: Influence de l'acide de Lewis de bore lors de réduction radicalaire



Les résultats des expériences du Schéma 35 montrent qu'en présence d'un acide de Lewis de bore, la réduction de l'α-bromo-β-hydroxyester comportant un isopropyle a conduit au diastéréoisomère *anti* avec un excellent ratio de >20 : 1. Ceci indique que la chaîne isopropyle est suffisamment encombrée pour bloquer la face supérieure du radical et favoriser l'état de transition **A**. De plus, le radical est stabilisé par σ–donation dans son orbital *p*. Dans les mêmes conditions, la réduction radicalaire du 1,3-diol conduit majoritairement au diastéréoisomère *anti*. Toutefois d'après cette expérience nous ne sommes pas en mesure de déterminer quel est le rôle exact de l'acide de Lewis de bore et s'il chélate ou non l'oxygène de la fonction éther. C'est donc l'état de

transition **B** qui fera l'objet d'une étude approfondie dans la deuxième partie de ce mémoire.

Rappelons qu'en présence d'un alkoxy et sans l'utilisation d'acide de Lewis, deux modes de réduction sont en compétition : le contrôle acyclique et l'effet endocyclique produit par un pont hydrogène intramoléculaire entre l'hydroxyle et le carbonyle de l'ester. Le ratio diastéréomérique obtenu dans ces conditions est de 1:1, le but de l'étude est donc comprendre l'origine de ce ratio.

Les hypothèses de travail sur le comportement de l'acide de Lewis de bore en présence d'un groupe alkoxy en position-5 sont les suivantes :

- Étant donné qu'un oxygène est moins basique qu'un azote, l'acide de Lewis de bore a-t-il autant d'affinité avec l'oxygène qu'il en a avec l'azote?
- L'acide de Lewis de Bore joue-t-il simplement le rôle d'un groupe protecteur (contrôle acyclique) pour empêcher la formation d'un pont hydrogène intramoléculaire ou forme-t-il un chélate avec le groupe alkoxy (effet exocyclique)?
- Tous les acides de Lewis de bore sont-ils équivalents?

2.2. Études de la chélation du bore en tant qu'acide de Lewis sur le motif α-bromo-5-hydroxy-α-méthylpropionate

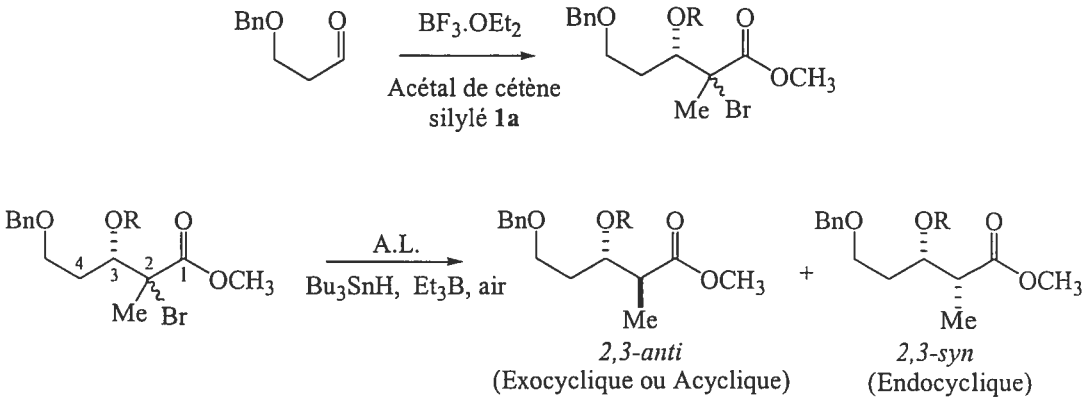
2.2.1. Avec un groupement protecteur chélatant (motif α-bromo-5-benzyloxy-α-méthylpropionate)

2.2.1.1. Variation de la taille des substituants alkyles sur le bore

D'après les études antérieures (voir ci-haut), la réduction radicalaire sur un substrat acyclique sans présence de cycle en exo du radical généré ne conduit pas à une

bonne diastéréosélectivité s'il n'y a pas utilisation d'un acide de Lewis (Tableau 14, entrée 1).

Tableau 14: Études avec un groupe protecteur chélatant (OBn)



Entrée	T(°C)	R	Acide de Lewis	Ratio (anti : syn)	Rendement (%)
1	0	H	aucun	1,6 : 1	80
2	-78	H	Me_3Al	1 : >20	83
3	-78	H	Bu_2BOTf [1]	7 : 1	86
4	-78	H	Et_2BOTf [1]	8 : 1	80
5	-78	H	Me_2BBr [1]	2 : 1	79
6	-78	H	9-BBNOTf	1 : 1	82
7	-40	CH_3	aucun	1,2 : 1	75
8	-78	CH_3	Me_3Al	1 : 2,2	90
9	-78	CH_3	Bu_2BOTf	1,4 : 1	88
10	-78	MOM	aucun	1,3 : 1	87
11	-78	TMS	aucun	1,1 : 1	84

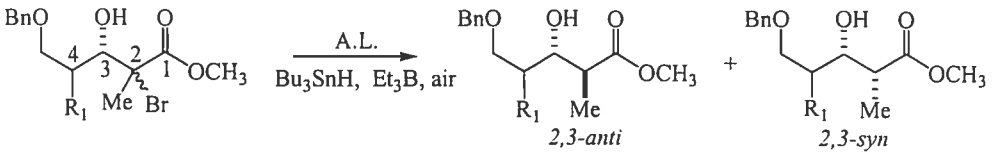
[1] Une base, la DIEA, a été ajoutée dans ces réactions.

Par contre en utilisant un acide de Lewis d'aluminium tel Me_3Al (entrée 2), une excellente stéréosélectivité en faveur du produit *syn* (>20:1) est observée. En effet, cet acide de Lewis se comporte de façon bidentate en complexant à la fois l'oxygène du carbonyle de l'ester et l'alcool en β. Le radical généré se retrouve donc situé à l'intérieur

d'un cycle temporaire qui rigidifie l'intermédiaire radicalaire, la réaction passant par un état de transition "endocyclique". Dans l'état de transition de plus basse énergie, la chaîne latérale alkyle encombre beaucoup l'une des deux faces du radical, ce qui rend cette face difficile d'approche pour l'hydrure. Cet état de transition est donc haut en énergie. L'autre face est quant à elle bien dégagée, ce qui privilégie grandement l'attaque de l'hydrure d'étain de ce côté et conduit de ce fait à une très bonne stéréosélectivité de la réaction menant au produit *syn*.

Par opposition, en utilisant un acide de Lewis de bore tel Bu_2BOTf, le produit majoritaire obtenu est le produit *anti* dans un ratio de 7:1 (entrée 3). Ce résultat implique que l'état de transition n'est pas de type "endocyclique" (ce qui sera confirmé par les études RMN ^{13}C basse température, partie 2.4). Il reste alors deux possibilités : la réaction passe par un état de transition "exocyclique" et/ou "acyclique". Il est intéressant de noter que la diastéréosélectivité de la réaction est moins élevée dans le cas de l'acide de Lewis de bore comparé à l'acide de Lewis d'aluminium. Or dans notre laboratoire, de très bons ratios (>20:1) avaient pu être obtenus sur un substrat légèrement différent comportant un méthyle en position 4 en utilisant l'acide de Lewis Bu_2BOTf (Tableau 15).

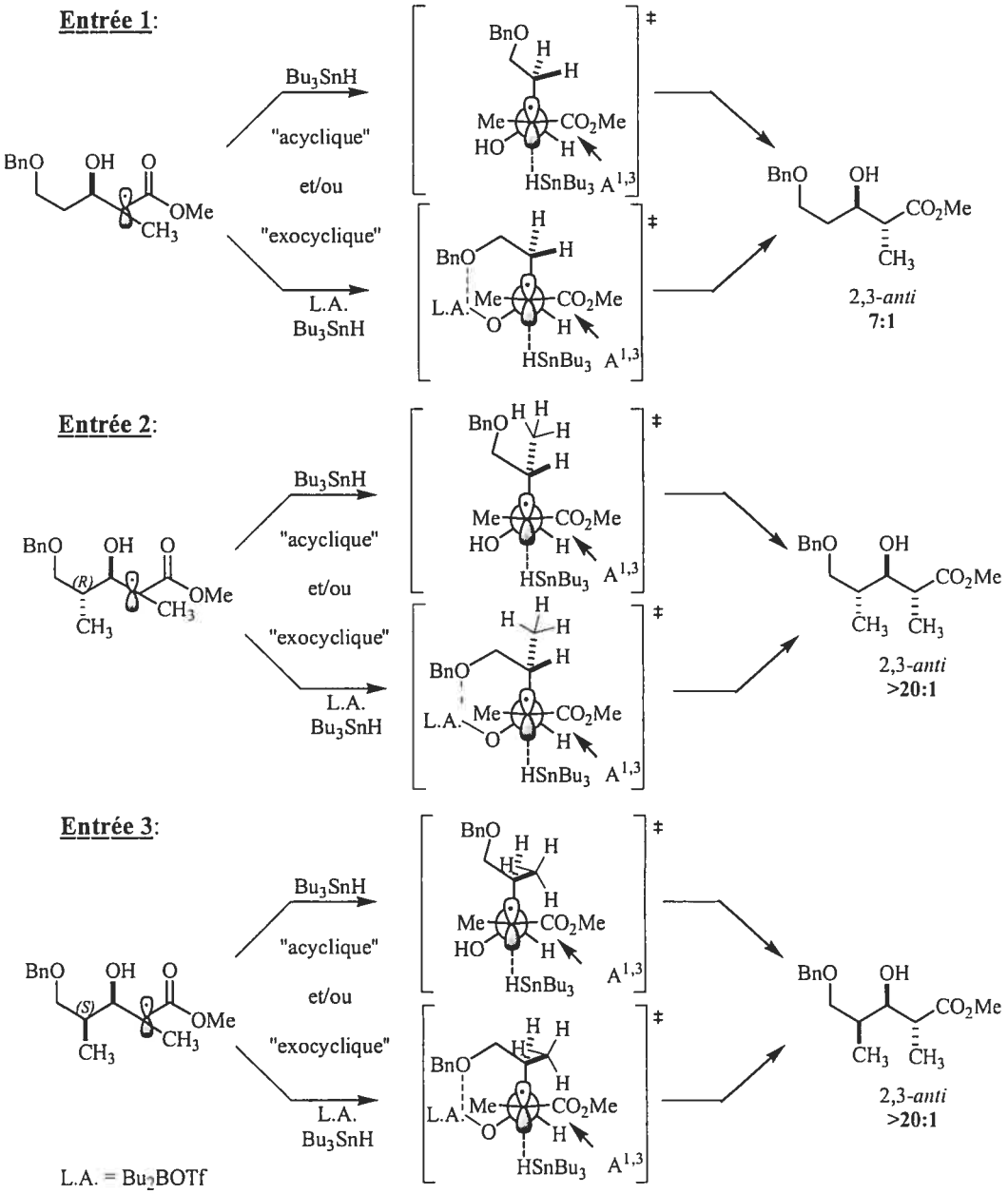
Tableau 15: Études avec un groupe protecteur chélatant (OBn) sur le motif α-bromo-5-benzyloxy-4-méthyl-α-methylpropionate



Entrée	T(°C)	R_1	Acide de Lewis	Ratio (anti : syn)	Rendement (%)
1	-78	H	Bu_2BOTf	7 : 1	80
2	-78	*(R)*-CH_3	Bu_2BOTf	>20 : 1	85
3	-78	*(S)*-CH_3	Bu_2BOTf	>20 : 1	85

Dès lors, plusieurs hypothèses ont été émises afin d'expliquer cette baisse de ratio de >20:1 à 7:1. La première hypothèse implique l'encombrement stérique du méthyle en position 4. En effet, dans le cas du substrat de départ comportant un méthyle en α de l'alcool, ce méthyle peut aider à bloquer la face du dessus du radical que ce soit dans un état de transition exocyclique ou acyclique (Schéma 36). Dans ce cas, l'attaque de l'hydrure est ainsi fortement privilégiée par la face du dessous du radical par rapport au substrat ne comportant aucun substituant en position 4.

Schéma 36: États de transition proposés lors de la réduction radicalaire



La présence d'un méthyle en α de l'alcool semble donc contribuer à encombrer la face du dessus du radical qui défavoriserait la livraison de l'hydrure par le haut.

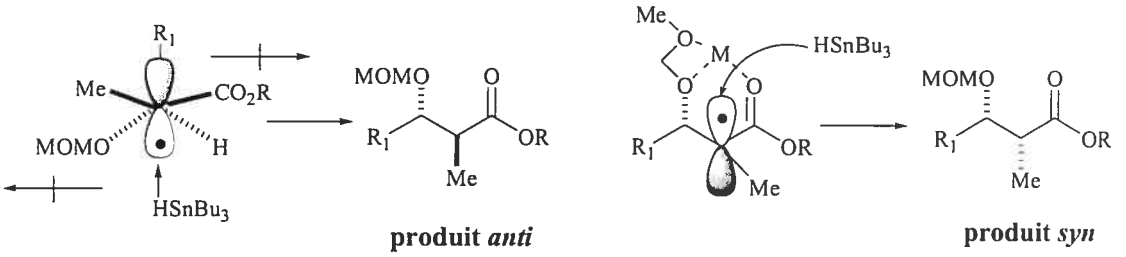
Une fois ce point clarifié, l'encombrement stérique de l'acide de Lewis de bore a été étudié en variant la taille des groupements alkyles sur le bore (entrées 3, 4, 5, et 6). En utilisant l'acide de Lewis Et_2BOTf (entrée 4), le ratio est sensiblement le même (8:1 *anti*) qu'avec Bu_2BOTf. La diminution de 2 carbones de la chaîne alkyle ne semble pas changer de façon significative l'issue stéréochimique de la réaction. Le nombre de carbone a par la suite été réduit à 1 (entrée 5), et le ratio obtenu a fortement diminué (2:1 *anti*). La longueur de la chaîne alkyle sur le bore s'avère donc jouer un rôle dans l'espace qu'elle occupe dans les états de transition. Si L = Bu ou Et, les ratios obtenus sont bons mais si L = Me, le ratio diminue de façon drastique. Dans le but de vérifier si une augmentation de la stéréosélectivité de la réaction serait possible en augmentant la grosseur des substituants L sur le bore, le 9-BBN a été utilisé comme acide de Lewis (entrée 7). La réaction ne fournit aucune diastéréosélectivité comme déjà précédemment constaté dans le laboratoire sur d'autres substrats. Cela pourrait être du au fait que les bicyclononanes sont trop encombrants et donc peu sélectifs. Les deux faces d'attaques du radical seraient ainsi autant accessibles l'une que l'autre. Il serait également envisageable que la formation du borinate ne soit pas complète dû à l'encombrement stérique des deux partenaires (ligands sur le bore et benzyle sur l'alcool primaire). L'absence de ratio correspondrait alors au résultat de la réduction radicalaire sans acide de Lewis (Tableau 14, entrées 1 et 6).

Par la suite, l'alcool secondaire libre a été protégé avec un méthyle dans le but de prévenir l'éventuelle formation d'un pont hydrogène avec le carbonyle de l'ester. La réduction radicalaire sans acide de Lewis ne donne pas de ratio tel que prévu (entrée 9). En utilisant les acides de Lewis utilisés précédemment tels Me_3Al et Bu_2BOTf (entrées 10 et 11), les réactions de transfert d'hydrure ne conduisent à aucune diastéréosélectivité puisque ces acides de Lewis ne peuvent pas former de liens covalents.

En comparant les entrées 4 et 7, on voit que l'utilisation d'un méthyle comme groupe protecteur ne conduit à aucune sélectivité (entrée 7) tandis qu'avec un groupe protecteur de bore (entrée 4), on obtient un ratio diastéréomérique de 8:1 pour le produit *anti*. Il en découle que l'acide de Lewis de bore ne joue pas seulement le rôle d'un groupe protecteur mais intervient aussi de façon stérique et/ou électronique dans la réaction.

Afin de vérifier l'effet électronique du dipôle-dipôle de l'acide de Lewis de bore, l'alcool secondaire a cette fois été protégé par un groupement protecteur polaire pour augmenter l'électronégativité au sein même du précurseur radicalaire cette fois. Selon un article de Kiyooka[38], celui-ci affirmait que la diastéréosélectivité de la réaction en faveur du produit *anti* pouvait être augmentée en plaçant un MOM comme groupe protecteur sur l'alcool secondaire. Kiyooka suggère dans son état de transition que le dipôle intramoléculaire créé par le MOM sur le précurseur radicalaire placerait les groupements de telle sorte que la face du dessus du radical deviendrait moins accessible (Schéma 37) et favoriserait ainsi le produit *anti*.

Schéma 37: Explications des résultats obtenus avec le MOM selon Kiyooka



augmentation du dipôle

augmentation du contrôle par chélation

Pourtant, d'après mes résultats expérimentaux (entrée 10), aucune sélectivité significative n'est obtenue en augmentant le dipôle de l'oxygène en position-C3 de façon intramoléculaire. L'électronégativité de l'oxygène ne paraît donc pas avoir un impact important dans la stéréosélectivité de la réaction. Jusqu'à présent, il est possible de constater que c'est l'encombrement stérique des ligands L sur l'acide de Lewis de

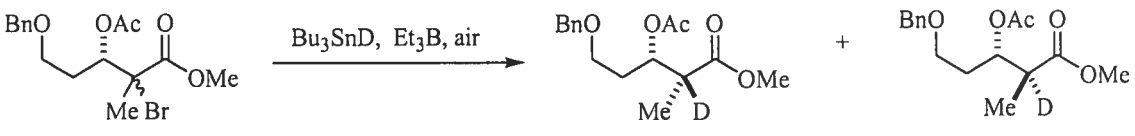
bore qui semble jouer un rôle majeur dans l'issue stéréochimique de la réaction. Selon mon hypothèse, les résultats obtenus par Kiyooka[34] n'impliqueraient aucunement un effet électronique mais seraient liés au méthyle qui contribuerait à limiter l'accès de l'hydrure par la face du dessus du radical. Il faut noter toutefois qu'aucune diastéréosélectivité ne fut notée dans notre étude en utilisant le MOM.

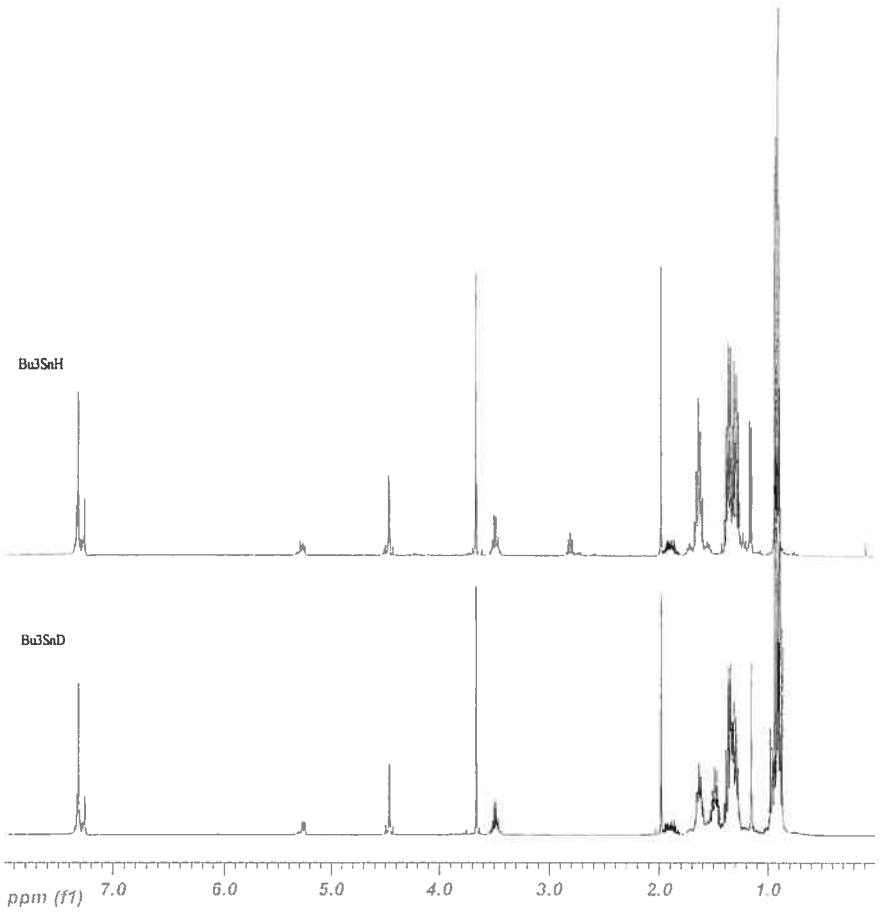
Dans une autre expérience, ce même OH secondaire été protégé par un goupement TMS pour diminuer l'électronégativité de l'oxygène et les résultats ne conduisent pas à des ratios différents de ceux obtenus précédemment. L'effet électronique ne semblerait pas être un facteur. Toutefois, dans le cas du TMS, des facteurs stériques sont également impliqué. Il est donc difficile de conclure sur ce résultat.

2.2.1.2. Détermination de la source d'hydrure

Étant donné que le produit *anti* est toujours le produit majoritaire obtenu, un état de transition dans lequel la réduction du brome se ferait selon une délivraison intramoléculaire de l'hydrure a été envisagé. Afin de déterminer si la réduction se faisait de façon intramoléculaire ou intermoléculaire, l'agent réducteur deutéré Bu_3SnD a été utilisé au lieu du Bu_3SnH. Le ratio obtenu est de 4:1 pour le produit *anti*. La Figure 3 représente la superposition de deux spectres RMN ^1H correspondant à l'entrée 1. En haut est représenté le spectre du brut de la réduction radicalaire avec Bu_3SnH comme agent réducteur ; en bas est représenté le spectre du brut de la réduction radicalaire avec Bu_3SnD comme agent réducteur.

Figure 3: Spectres RMN^{1}H du brut des réductions radicalaires avec Bu_3SnH et Bu_3SnD





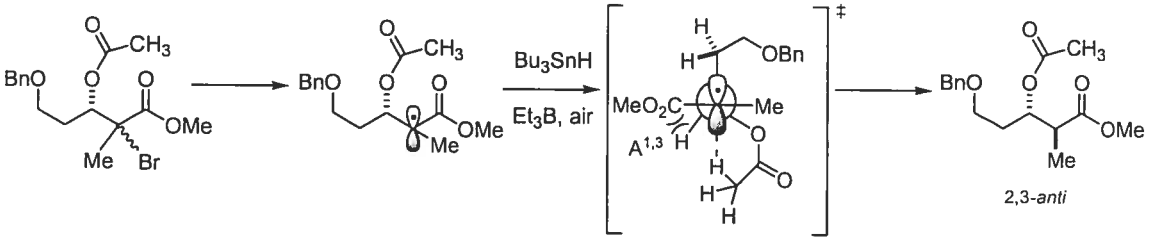
Il est possible de constater sur le 2^{e} spectre :

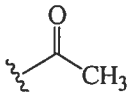
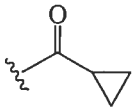
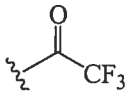
- la disparition du signal correspondant au proton en α du méthyle à 2.8 ppm,
- le changement d'un doublet en singulet à 1.15 ppm.

Cela signifie qu'un deutérium a été bien été incorporé à la position-C2. L'unique provenance du deutérium étant l'agent réducteur Bu_3SnD, cette expérience démontre donc que la réduction radicalaire se fait de façon intermoléculaire.

Pour pousser l'étude d'un possible effet électronique impliqué dans l'issue stéréochimique de la réaction, plusieurs sortes de groupements acyles ont été placés sur l'alcool secondaire en position-C3 pour augmenter le dipôle de l'oxygène. Les réactions ont été faites à -78°C et à 0°C.

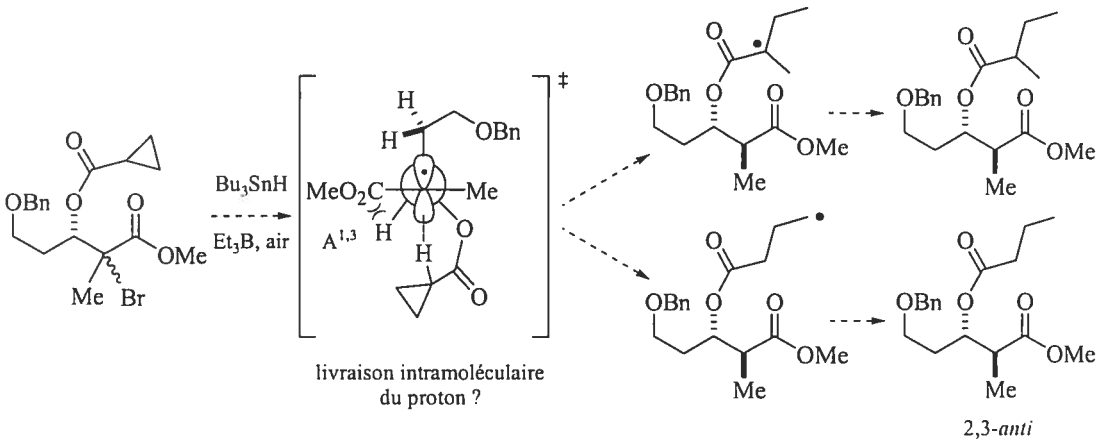
Tableau 16: Augmentation du dipôle de l'oxygène en position-C3



Entrée	T(°C)	R	Acide de Lewis	Ratio (anti : syn)	Rendement (%)
1	-78		aucun	4 : 1	87
2	0		aucun	2,3 : 1	85
3	-78		aucun	6 : 1	81
4	0		aucun	3 : 1	77
5	-78		aucun	2,3 : 1	89
6	0		aucun	1,7 : 1	81

Une autre expérience a été effectuée pour confirmer que la réduction radicalaire procède bien selon un mécanisme intermoléculaire. En remplaçant un méthyle par un cyclopropane (entrée 3), un mécanisme intramoléculaire aurait conduit à une ouverture du cyclopropane comme illustré sur le Schéma 38.

Schéma 38: Possibilité d'un mécanisme intramoléculaire pour la réduction radicalaire



Étant donné que les produits de réductions retrouvés conservent leur unité cyclopropane intact, il en résulte que la réduction procède bien selon un mécanisme intermoléculaire.

Une fois que la provenance de l'hydrure a été confirmée, le groupement acyle a été remplacé par un trifluoroacétate dans le but d'augmenter davantage le dipôle (entrée 5). Dans les mêmes conditions que pour l'acétate, le ratio diminue à 2:1 en faveur du produit *anti*. Cette expérience appuie l'hypothèse énoncée plus haut, selon laquelle l'augmentation de l'électronégativité de l'oxygène en position-C3 ne contribue pas à augmenter la stéréosélectivité de la réaction.

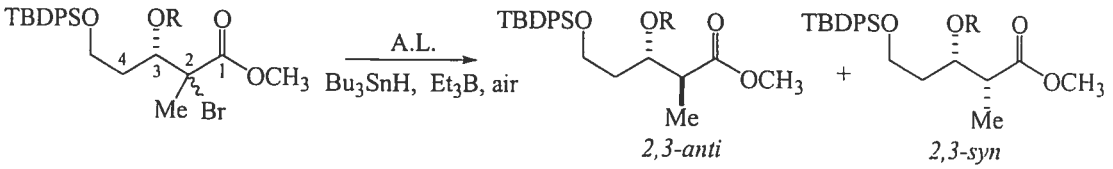
2.2.2. Avec un groupement protecteur non-chélatant (motif α-bromo-5-*tert*-butyldiphénylsilanoxy-α-méthylpropionate)

2.2.2.1. Effet de l'encombrement stérique du groupement protecteur silylé

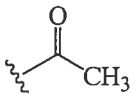
Les études ont par la suite été orientées sur le même substrat que précédemment, seulement cette fois l'alcool primaire est protégé par un groupement TBDPS au lieu d'un benzyle. En effet, les groupements protecteurs silylés sont connus pour prévenir la chélation. Le but de ces expériences est de tenter de déterminer quel état de transition conduit au produit *anti*. En d'autres termes, étant donné la présence du TBDPS sur l'oxygène de l'alcool primaire, cela devrait empêcher un état de transition

"exocyclique". Seul l'état de transition "acyclique" devrait pouvoir mener au produit *anti*. Dès lors la question à se poser est la suivante : est-il possible d'obtenir de très bons ratios en faveur du produit *anti* en l'absence de cycle temporaire en α du radical généré ?

Tableau 17: Études avec un groupe protecteur non-chélatant (OTBDPS)



(Exocyclique ou Acyclique) (Endocyclique)

Entrée	T(°C)	R	Acide de Lewis	Ratio (anti : syn)	Rendement (%)
1	0	H	aucun	1,1 : 1	87
2	-78	H	Me_3Al	1 : >20	76
3	-78	H	Bu_2BOTf[1]	13 : 1	70
4	-78	H	Et_2BOTf[1]	10 : 1	80
5	-78	H	9-BBNOTf[1]	1,6 : 1	77
6	-78	CH_3	aucun	1,4 : 1	80
7	-78	CH_3	Me_3Al	1 : 1,9	81
8	-78	CH_3	Bu_2BOTf[1]	1,4 : 1	86
9	-78		aucun	5 : 1	78
10	0		aucun	2,5 : 1	75
11	-78	MOM	aucun	1,5 : 1	82

[1] Une base, la DIEA, a été ajoutée dans ces réactions.

Dans le cas de la réaction radicalaire sans acide de Lewis (Tableau 17, entrée 1) ou en présence d'un acide de Lewis bidentate d'aluminium qui se comporte de façon "endocyclique" (entrée 2), les résultats obtenus sont similaires à ceux obtenus avec le substrat α-bromo-5-benzyloxy-α-methylpropionate. Par contre, en ce qui concerne les acides de Lewis de bore, il est possible de constater une nette augmentation du ratio en faveur du produit *anti*, de 7:1 à 13:1 avec l'acide de Lewis Bu_2BOTf (entrée 3), en remplaçant le groupement benzyle par un groupement TBDPS. En diminuant la chaîne

alkyle de deux carbones sur le bore, le ratio diminue légèrement à 10:1 pour le produit *anti* comparativement à 8:1 dans la série benzyle. Une fois encore, la taille des substituants alkyles sur le bore semble jouer un rôle dans la diastéréosélectivité de la réaction.

L'augmentation des ratios dans la série TBDPS par rapport à la série Bn peut s'expliquer par le fait qu'un groupement *tert*-butyldiphénylsilyle est beaucoup plus encombrant qu'un benzyle et pourrait ainsi bloquer davantage la face supérieure du radical dans le cas d'un état de transition de type "acyclique". Néanmoins plusieurs facteurs sont à l'origine de ces résultats et il n'est pas évident de les isoler un par un. Ces principaux facteurs sont : l'encombrement stérique du TBDPS, l'encombrement stérique des substituants alkyles sur le bore et la présence d'un silyle qui devrait empêcher une chélation en exo du radical généré.

Afin d'éclaircir davantage l'interprétation de ces résultats, ces mêmes expériences seront par la suite effectuées sur un substrat de départ ne comportant aucun substituant en position-C5 afin d'éliminer plusieurs facteurs, dont la prise en considération de l'encombrement stérique du groupe protecteur à cette position dans l'interprétation des résultats (partie 2.3).

2.2.2.2. Variation de groupements protecteurs sur l'alcool secondaire en position-β

Les expériences complémentaires dans la série TBDPS, ainsi que dans la série Bn, consistent à protéger l'alcool secondaire en position-C3 par un méthyle pour éviter la formation d'un pont hydrogène intramoléculaire entre le proton de l'alcool libre et le carbonyle de l'ester. Les résultats, de même que les remarques, sont similaires à ceux obtenus dans la série Bn, à savoir qu'aucun ratio significatif n'est observé que ce soit avec ou sans la présence d'acide de Lewis (entrées 6 à 8).

En comparant les entrées 9 et 11, dans lesquelles l'acétate et le MOM sont tous deux des groupements électroattracteurs, la réaction en présence d'un acétate donne un

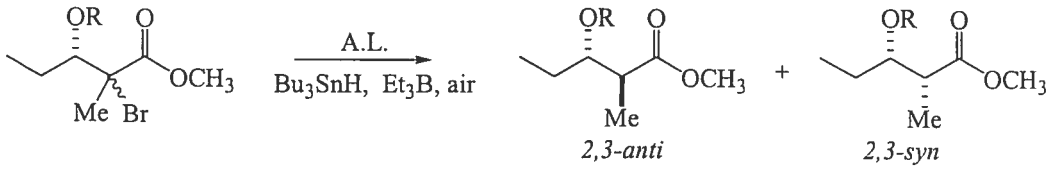
ratio de 5:1 en faveur du produit *anti* alors que la réaction en présence du MOM ne conduit à aucune diastéréosélectivité. L'électronégativité de l'oxygène en postion-C3 ne semble ainsi pas jouer de rôle dans l'état de transition en favorisant une conformation plutôt qu'une autre. Si l'effet électronique n'est pas directement impliqué, ce serait l'encombrement stérique de l'acétate qui aiderait à bloquer la face supérieure du radical, ce qui libèrerait davantage la face du dessous du radical pour la livraison de l'hydrure, favorisant ainsi la formation du produit *anti*.

2.2.3. Sans site de chélation en position-C5 (motif α-bromo-α-méthylpropionate)

Cette série d'expériences sur ce substrat a été réalisée dans le but d'éliminer complètement la possibilité d'un état de transition de type "exocyclique" étant donné qu'il n'y a pas de site de chélation en position-C5 puisqu'il s'agit d'un CH_3. Dans ce cas, un acide de Lewis de bore n'a donc qu'un seul site de chélation possible pour former le borinate : l'alcool libre en position-C3. En utilisant l'acide de Lewis Bu_2BOTf (Tableau 18, entrée 3) , la réduction radicalaire passerait par un état de transition "acyclique" et le ratio obtenu est identique à celui obtenu dans les mêmes conditions réactionnelles à partir du substrat benzylé α-bromo-5-benzyloxy-α-methylpropionate, soit 7:1 en faveur du produit *anti*. En comparant ces deux résultats, il en ressort que l'absence d'un site de chélation en position-C5 ne semble pas affecter le degré de diastéréosélectivité de la réaction. Cette hypothèse avait déjà été proposée en comparant les résultats obtenus dans la série TBDPS avec le même acide de Lewis (Tableau 17, entrée 3). En outre, dans la série TBDPS, le ratio obtenu (13:1) était supérieur à celui obtenu dans la série Bn (7:1), (Tableau 14, entrée 3). Étant donné que la présence d'un silyle encombré sur un oxygène prévient le potentiel de chélation de cet oxygène, l'hypothèse alors proposée avait été que l'état de transition prépondérant par lequel passait cette réaction était un état de transition de type "acyclique". Cependant étant donné que le ratio obtenu est supérieur en présence d'un TBDPS qu'en présence d'un benzyle, la possibilité d'une éventuelle chélation du silanoxy en position-C5 n'était pas exclue. En effet, le groupe d'Evans avait déjà observé par spectroscopie RMN ^{13}C basse

température que la chélation s'avère possible entre le silanoxy d'un aldéhyde β-*tert*-butyldiméthylsilyloxy et les acides de Lewis Me_2AlCl et $MeAlCl_2$.[12] Afin d'expliquer cet augmentation de ratio, l'encombrement stérique du TBDPS avait été suggéré (voir explications dans la partie 2.2).

Tableau 18: Études sans site de chélation "exo"



Entrée	T(°C)	R	Acide de Lewis	Ratio (anti : syn)	Rendement (%)
1	-78	H	aucun	1,1 : 1	62
2	-78	H	Me_3Al	1 : >20	49
3	-78	H	Bu_2BOTf[1]	7 : 1	41
4[a]	-78	CH_3	aucun	1,5 : 1	56
5[a]	-78	CH_3	Me_3Al	1 : 1,3	51
6[a]	-78	CH_3	Bu_2BOTf[1]	1,5 : 1	47

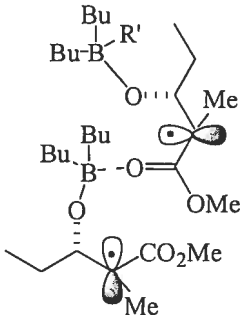
[1] Une base, la DIEA, a été ajoutée dans ces réactions.

[a] Les réactions empêchant la formation d'un pont hydrogène intramoléculaire (entrées 4 à 6) mènent aux mêmes remarques que pour les deux séries précédentes.

Une autre hypothèse envisageable serait que la chélation du Bu_2BOTf soit intermoléculaire. En effet, une chélation intramoléculaire de l'ester ne peut être concevable car elle conduirait au produit majoritaire *syn*. Par contre, le bore pourrait complexer l'oxygène du carbonyle de l'ester d'un autre précurseur radicalaire, tel que représenté sur le Schéma 39. Dans cet état de complexation intermoléculaire, le bore permet à la fois un accroissement du dipôle du borinate et de celui de l'ester d'une autre molécule. Ainsi, l'état de transition acyclique est toujours possible ainsi que

l'augmentation du moment dipolaire de chaque molécule. Cette seconde hypothèse sera à vérifier par spectroscopie RMN ^{13}C.

Schéma 39: Possibilité de chélation intermoléculaire du Bu_2BOTf



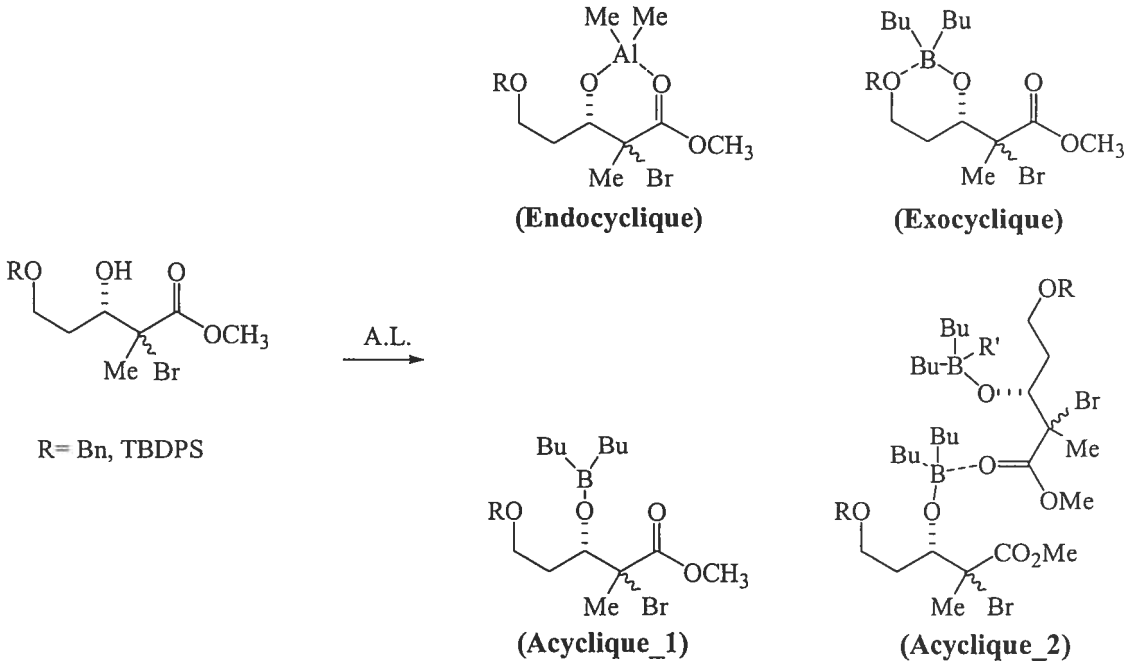
Le résultat de la série acyclique semble confirmer l'absence d'un effet "exocyclique" étant donné que le ratio obtenu est le même avec ou sans présence d'un site de chélation en "exo" du radical généré. Afin de pousser cette étude pour savoir s'il y a ou non chélation de l'oxygène en position-C5 et/ou intermoléculaire en position-C1 dans les séries Bn et TBDPS, des expériences RMN ^{13}C basse température ont été effectuées.

2.2.4. Études RMN ^{13}C à basse température

Les déplacements chimiques en ppm des carbones C1, C2, C3 et C4 ont été mesurés respectivement sans acide de Lewis, avec l'acide de Lewis Me_3Al, et l'acide de Lewis Bu_2BOTf à basse température dans des conditions similaires aux conditions réactionnelles. Ces expériences ont été effectuées à -40°C en RMN ^{13}C pour tenter de déterminer la nature des complexes formés avant l'ajout de l'agent réducteur. C'est cet intermédiaire qui est à l'origine de l'issue stéréochimique de la réaction. L'assignation de chacun de ces 4 carbones a également été confirmée à l'aide de spectres DEPT. Les

différentes possibilités de chélation sont représentées sur le Schéma 40, dépendamment de la nature de l'acide de Lewis utilisé lors de la réduction radicalaire.

Schéma 40: Représentation des différentes possibilités de complexation selon l'acide de Lewis utilisé (Me_3Al ou Bu_2BOTf)



Pour chaque composé (Tableau 19), la première ligne indique les déplacements des carbones du produit de départ. Cette valeur constitue la référence. Les déplacements chimiques des signaux des spectres RMN ^{13}C pris en présence d'acide de Lewis seront comparés au spectre de référence de chaque composé. Le $\Delta\delta$ représente la différence de déplacement en ppm pour un signal. Malheureusement, le signal du carbone-C5 (pour les composés **3a** et **4a**) n'a pu être clairement assigné sur chacun des spectres, ce signal ayant un déplacement chimique dans une zone où plusieurs autres signaux de carbones apparaissent à proximité. Même avec les spectres DEPT, l'assignation de ce signal reste délicate pour en tirer une conclusion pertinente. Les valeurs de ce signal n'ont donc pas été reportées dans ce tableau. Si l'assignation du signal du carbone C5 avait pu se faire

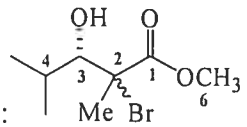
nettement, cela aurait donné des informations précieuses pour déterminer, avec conviction, si une chélation "exo" du bore avait lieu.

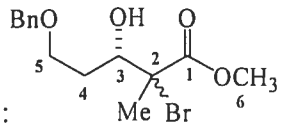
Tableau 19: Déplacements en ppm des carbones C1, C2, C3 et C4 des composés 2a, 3a et 4a

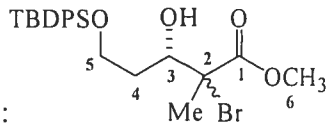
		A.L.	δ_{C1}	$\Delta\delta_{C1}$	δ_{C3}	$\Delta\delta_{C3}$	δ_{C2}	$\Delta\delta_{C2}$	δ_{C6}	$\Delta\delta_{C6}$	Ratio[b] (syn:anti)
1		aucun	171.8	0	78.8	0	69.7	0	53.8	0	1,1:1
2	**2a**	Bu_2BOTf[a]	171.9	+0.1	81.0	+2.2	66.7	-3.0	53.7	-0.1	>20:1
3		Me_3Al	183.9	**+12.1**	85.1	**+6.4**	60.3	-9.4	57.6	+3,8	1:>20
4		aucun	171.5	0	74.6	0	68.5	0	54.3	0	1,6:1
5	**3a**	Bu_2BOTf[a]	171.2	-0.3	74.4	-0.2	66.4	-2.1	54.0	-0.3	7:1
6		Me_3Al	182.8	**+11.3**	77.8	**+3.2**	59.9	-8.4	60.7	+6.4	1:>20
7		aucun	171.4	0	74.3	0	62.0	0	54.2	0	1,1:1
8	**4a**	Bu_2BOTf[a]	171.2	-0.2	73.4	-0.9	59.0	-3.0	54.3	+0.1	13:1
9		Me_3Al	183.2	**+11.8**	78.0	**+3.7**	60.4	-1.6	60.2	+6.0	1:>20

[a] Bu_2BOTf = Bu_2BOTf + DIEA, voir partie expérimentale, procédure de réductions radicalaires en présence d'acide de Lewis de bore

[b] Les ratios ont été mesurés lors des réactions de réductions radicalaires.

2a : 

3a : 

4a : 

En présence de l'acide de Lewis Me_3Al, le signal δ_{C1} du carbonyle est beaucoup plus déblindé sur le spectre RMN ^{13}C comme le montre les différences de déplacements pour le carbonyle ($\Delta\delta_{C1}$) des composés **2a, 3a** et **4a,** ce qui suggère une complexation de l'aluminium avec l'oxygène du carbonyle de l'ester. En regardant les valeurs du $\Delta\delta_{C3}$, un effet significatif de déblindage des signaux est également observé, ce qui sous-entend un complexe avec l'aluminium avec l'oxygène de l'alcool libre. Les carbones C1 et C3 sont les principaux carbones affectés car ils sont porteurs de sites potentiels de chélation.

La chélation de l'aluminium avec les oxygènes des carbones C1 et C3 semble confirmée par les valeurs de $\Delta\delta_{C2}$ et de $\Delta\delta_{C6}$ qui démontrent un déplacement des signaux des carbones C2 et C6. En effet ces carbones C2 et C6 sont adjacents aux carbones C3 et C1, et leur champ magnétique respectif se trouverait donc influencé. Ces observations faites en RMN ^{13}C basse température avec l'acide de Lewis Me_3Al viennent donc confirmer les hypothèses précédentes qui suggéraient une chélation de type "endocyclique".

En présence de l'acide de Lewis Bu_2BOTf, le signal δ_{C1} du carbonyle ne subit pas de déplacement. Les valeurs du $\Delta\delta_{C1}$ sont quasiment nulles pour les composés **2a, 3a** et **4a**. Il est intéressant de noter que le signal δ_{C1} est un peu plus blindé lorsque le Bu_2BOTf est utilisé. Or le pont hydrogène avec l'ester déblinde légérement le signal. Si nous assumons une corrélation entre la diastéréosélectivité et le sens du déplacement noté en RMN ^{13}C, cela pourrait signifier que le bore ne complexerait pas l'oxygène du carbonyle de l'ester, l'état de transition "endocyclique" ne serait donc pas envisageable. En effet, les résultats des réductions radicalaires ont toujours montré une formation majoritaire (>8 :1) du diastéréoisomère *anti* avec cet acide de Lewis. À ce stade, il est difficile de se prononcer sur le type exact de complexation du bore, à savoir "exocyclique" ou "acyclique" puisque les valeurs du carbone C5 n'ont pu être reportées.

Compte tenu des observations faites dans les expériences précédentes dans la série Bn et TBDPS, l'état de transition "acyclique" serait préféré par rapport à l'état de transition "exocyclique". La série sur le motif ne possédant pas de site de chélation en postion-5 confirme la présence de l'état de transition "acyclique". De cette étude de la complexation du bore en ressortent les informations suivantes :

- l'effet électronique de l'oxygène en position-3 n'influence pas, à lui seul, la diastéréosélectivité de la réduction radicalaire.
- la combinaison des effets stériques et stéréoélectroniques de l'acide de Lewis de bore conduirait à un état de transition dans lequel les deux hydrogènes du CH_2 en δ seraient dans la trajectoire de l'hydrure, ce qui augmenterait l'énergie de l'état de transition menant au produit *syn* et donc augmenterait la différence d'énergie entre les deux états de transition.

- l'encombrement du groupement protecteur sur l'oxygène en position-5 semble jouer un rôle important.
- l'état de transition de type "exocyclique" avec le bore n'est pas exclu bien que le mode "acyclique" s'avère prédominant avec cet acide de Lewis.

En conclusion, les acides de Lewis de Bore, tels Bu_2BOTf et Et_2BOTf, présentent beaucoup plus d'avantages que de simples groupements protecteurs (Me ou MOM) puisqu'ils permettent d'obtenir le produit *anti* de façon majoritaire. Il serait intéressant de faire des études RPE pour déterminer les angles de liaison afin de comprendre davantage la configuration spatiale de l'acide de Lewis de bore par rapport au substrat radicalaire.

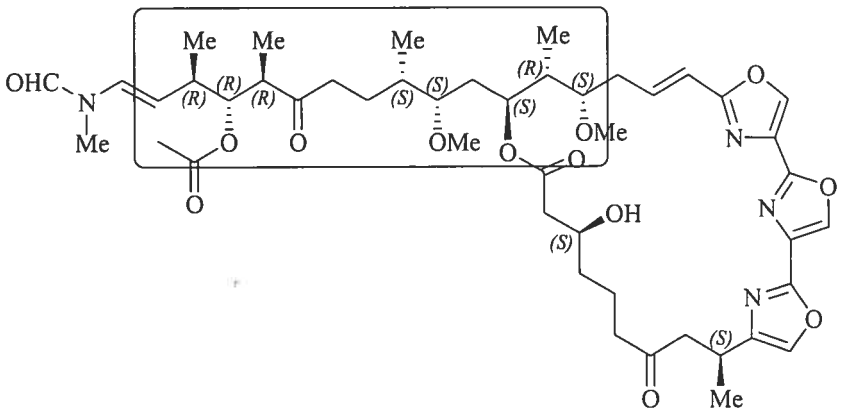
Chapitre 3

Synthèse énantiopure du fragment C_{22}-C_{34} de l'Ulapualide A

3.1. Présentation de l'Ulapualide A

La stéréochimie absolue de l'Ulapualide A a été déterminée par une étude par diffraction des rayons X en 2004 par le groupe de Rayment[39] (Figue 4). Cette molécule a été isolée à partir des *Hexabranchus sanguineus* d'escargots de mer[40]. Cette molécule présente à la fois une activité inhibitrice contre la prolifération des cellules L1210 de la leucémie et également des propriétés cytotoxiques et fongicides qui permettent, entre autres, la dépolymérisation de l'actine-F[41].

Figure 4: Stéréochimie absolue de l'Ulapualide A



Plusieurs groupes tels que celui de Panek[42] ou encore Paterson[43] se sont déjà intéressés à la synthèse totale ou partielle de l'Ulapualide A. Toutefois la configuration absolue de cette molécule n'a été prouvée par par une étude par diffraction des rayons X

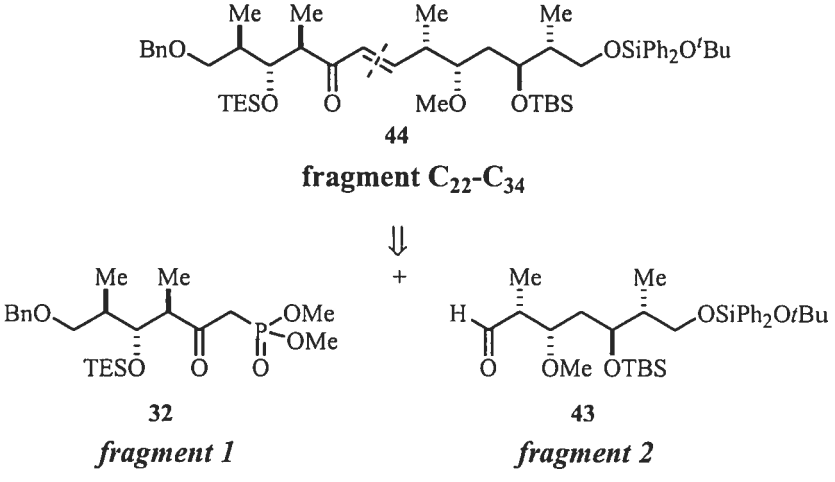
qu'en 2004. Les groupes de recherches précédents ne connaissants pas les relations stéréochimiques relatives entre les différents centres stéréogéniques ont commis quelques erreurs qui ont pu être relevées au niveau des déplacements chimiques sur les spectres RMN comme le remarque Panek dans son article[38].

3.2. Stratégie de synthèse du fragment C_{22}-C_{34}

Le fragment C22-C34 de l'Ulapualide A s'est avéré une cible de choix pour une application concrète des méthodologies développées au cours de mon projet de maîtrise. L'analyse rétrosynthétique de ce fragment, présentée au Schéma 41, met en évidence les deux méthodologies de synthèse qui seront utilisées :

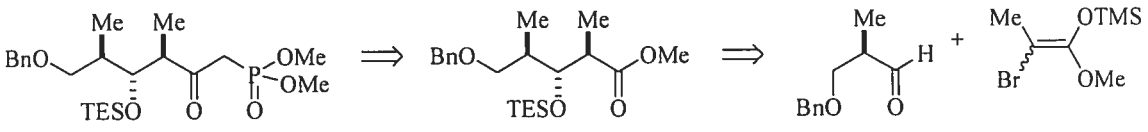
- le fragment 1 comporte un motif propionate *anti,anti* qu'il est possible d'obtenir aisément grâce à l'utilisation de la méthodologie déjà développée dans notre laboratoire.[44]
- le fragment 2 présente quatre challenges synthétiques qui seront détaillés plus loin.

Schéma 41: Analyse rétrosynthétique du fragment cible C_{22}-C_{34}



Cette stratégie de synthèse offre l'avantage d'être convergente. Les fragments 1 et 2 ont été synthétisés en parallèle, puis couplés par une réaction de Wittig Horner-Emmons-Wadworth bien connue de la littérature.

Schéma 42: Rétrosynthèse du fragment 1



32 ***fragment 1***

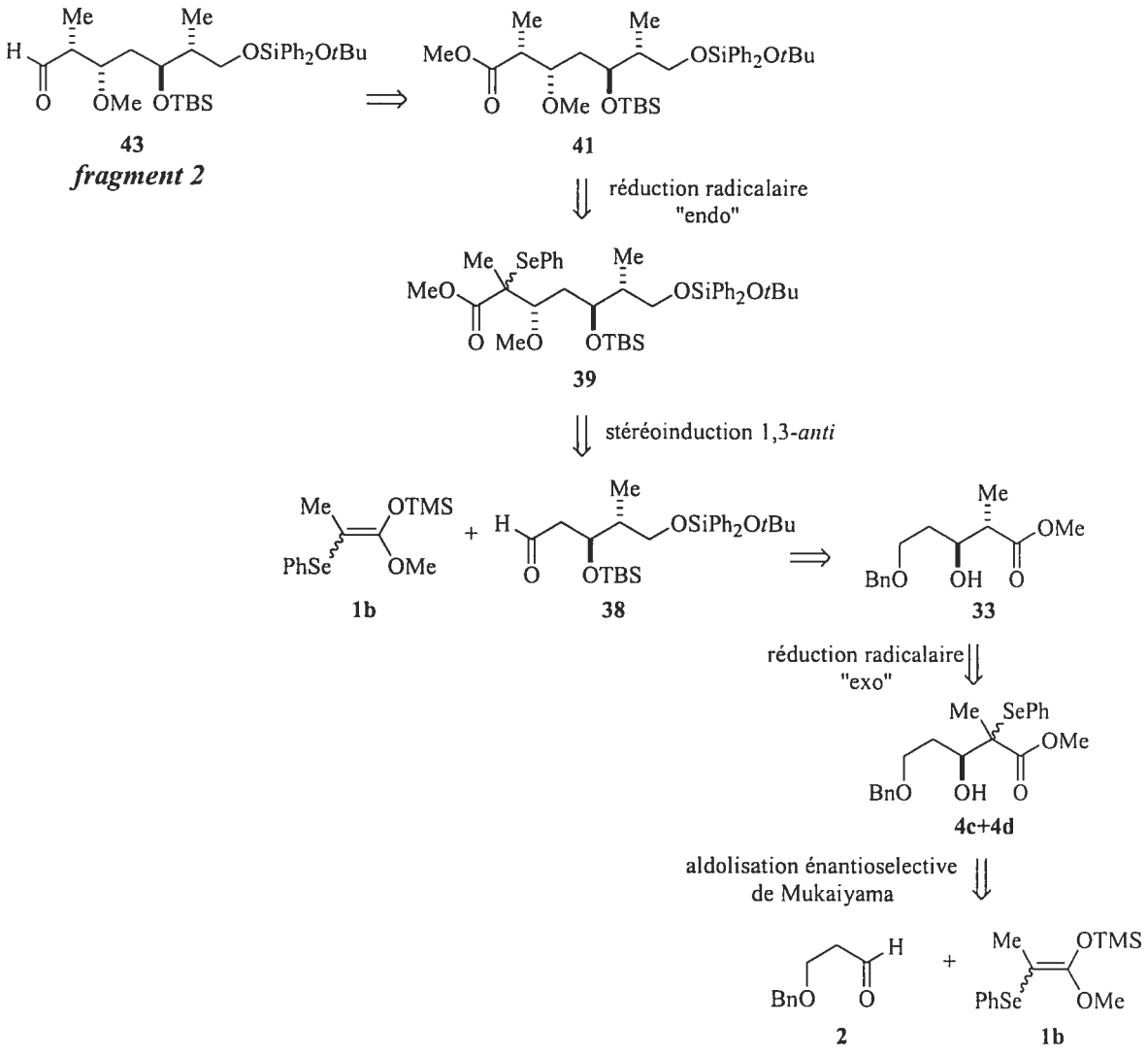
31 **motif propionate** ***anti,anti***

28

1a

Le cétophosphonate **32** est obtenu à partir de l'ester correspondant **31** contenant le motif 2,3-*anti*-3,4-*anti*. Ce dernier proviendra à son tour d'une réaction d'aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde **28** en présence de l'acétal de cétène silylé **1a**. Ceci permettant d'obtenir les précurseurs radicalaires avec la relation 3,4-*anti* suivie d'une réduction radicalaire qui contrôlera la relation 2,3-*anti*.

Schéma 43: Rétrosynthèse du fragment 2



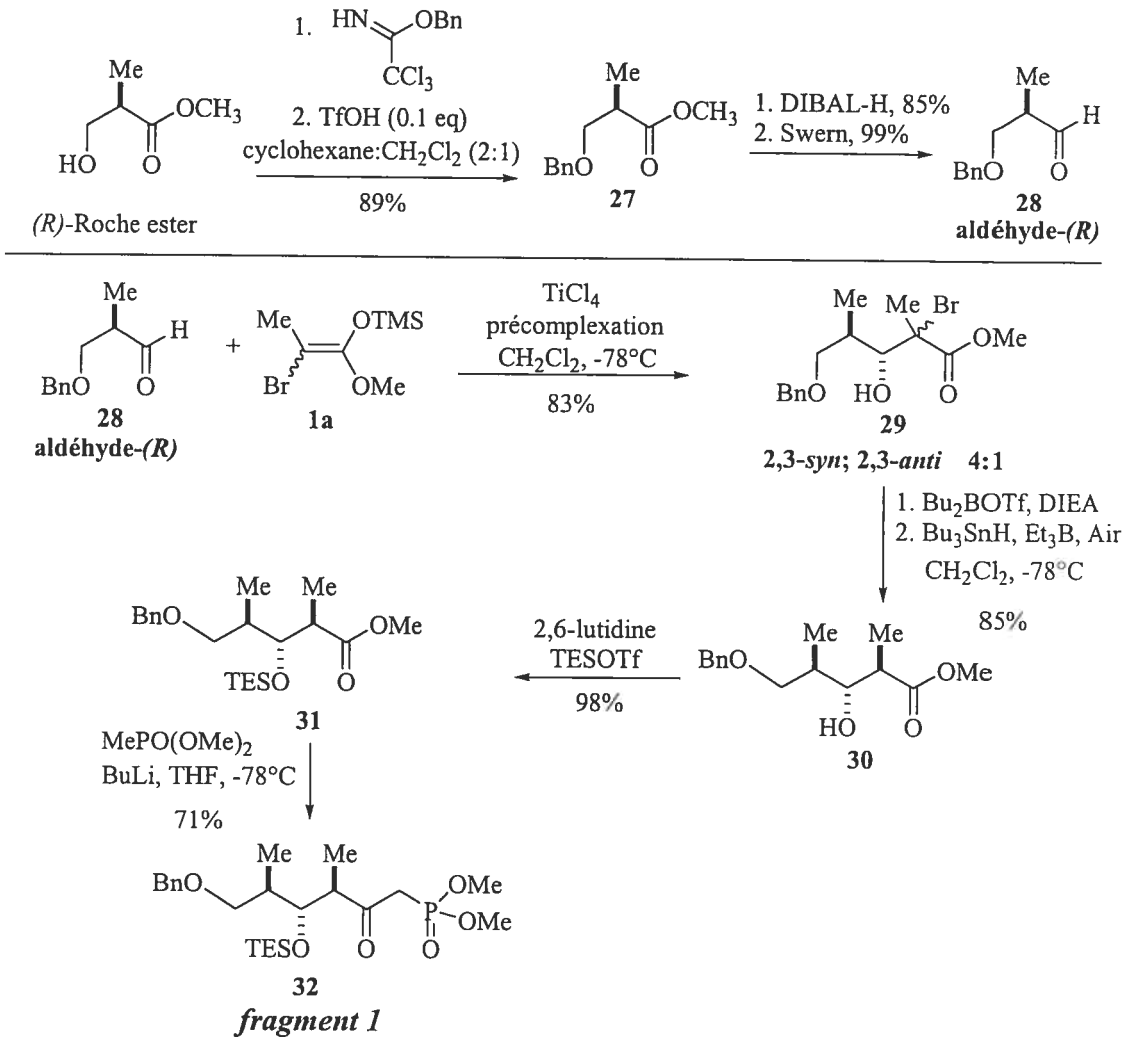
Le fragment 2 présente quatre défis synthétiques majeurs :

- Les adduits de Mukaiyama (**4c; 4d**) doivent être énantiopures à la position-C4. Ce centre stéréogénique sera généré via la méthodologie développée dans le Chapitre 1 de ce mémoire concernant la réaction d'aldolisation énantiosélective de Mukaiyama.
- Le relation 2,3-*anti* du produit réduit **33** doit être obtenue de façon diastéréosélective. Pour ce faire, la méthodologie utilisée sera celle développée dans le Chapitre 2 de ce mémoire concernant les réductions radicalaires utilisant les acides de Lewis de bore.

- Le composé **39** comporte une relation 3,5-*anti*. L'aldolisation de Mukaiyama doit avoir une induction stéréosélective-1,3.
- Le produit réduit **41** comporte une relation 2,3-*syn* qui sera contrôlée via une méthodologie déjà développée dans notre laboratoire.[45]

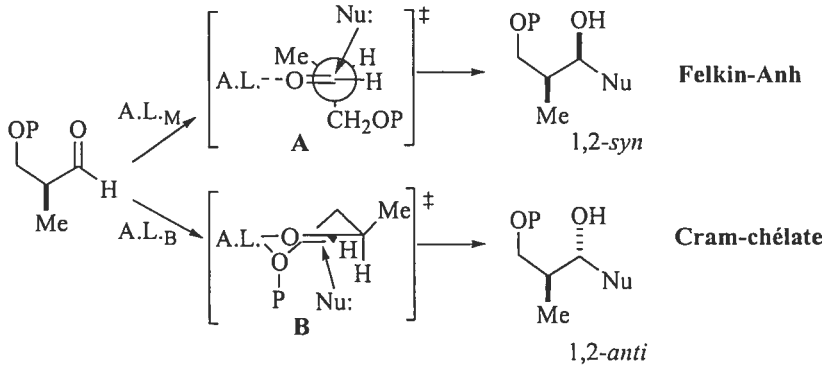
Schéma 44: Synthèse du fragment 1

La synthèse du fragment 1 commence d'abord par la synthèse de l'aldéhyde **28**. Celui est obtenu à partir de l'ester de Roche par une suite d'étapes classiques de protection, réduction et oxydation pour donner le composé cible **28** dans un rendement global de 75%.



Par la suite, cet aldéhyde est activé par l'acide de Lewis $TiCl_4$ lors de l'aldolisation de Mukaiyama avec l'énolate bromé tétrasubstitué afin d'obtenir la relation 2,3-*anti*. La réaction de Mukaiyama est sous contrôle Cram-Chélate. Afin de prédire le produit majoritaire de l'induction asymétrique-1,2 lors de réactions d'aldolisation de Mukaiyama sur un α-méthylaldéhyde chiral, les règles établies par le modèle Felkin-Anh sont prises en considération.[46,47] En utilisant un acide de Lewis monodentate tel le $BF_3{\cdot}OEt_2$, le modèle d'état de transition se base sur la minimisation des interactions de type non liante entre le nucléophile et le substituant en α du carbonyle. L'état de transition **A** du Schéma 45 illustre l'arrangement préférentiel minimisant la tension entre le nucléophile et l'électrophile. Le produit ayant une relation OH-Me *syn* est obtenu dans ce cas-ci.

Schéma 45: Induction asymétrique-1,2 dans les réactions d'aldols de Mukaiyama, états de transition Cram-Chélate et Felkin-Anh



$A.L._M$: Acide de Lewis monodentate
$A.L._B$: Acide de Lewis bidentate

En utilisant un métal ayant plus d'un site de coordination tel le $TiCl_4$, celui-ci offre une structure cyclique rigidifiée par complexation avec l'alcool protégé et le carbonyle. Des observations par spectroscopie RMN de l'acide de Lewis et du substrat suppose que la conformation favorisée du chélate positionne le substituant en α dans une position pseudoéquatoriale dans une conformation de type chaise (état de transition **B**, schéma 5).[48] L'addition s'effectue sur la face *anti*-Felkin, à l'opposé du groupement alkyle en position α, donnant ainsi l'adduit ayant une relation OH-Me *anti*.[49,50]

Le ratio diastéréomérique obtenu pour la relation-2,3 est de 4:1 (2,3-*syn*:2,3-*anti*). Cependant, le centre chiral en position-C2 sera détruit lors de l'étape subséquente de la réduction radicalaire. Le mélange des deux diastéréoisomères du composé X est donc utilisé dans l'étape suivante. L'acide de Lewis utilisé pour la réduction radicalaire est le Bu_2BOTf. Le ratio diastéréomérique pour la relation-3,4 obtenu est >20:1 (3,4-*anti*:3,4-*syn*). Grâce au groupement méthyle en position-C4 qui contribue à bloquer la face supérieure du radicale, l'hydrure est délivré préférentiellement par la face du dessous (comme expliqué dans la partie 2.3 du Chapitre 2). Le composé **30** est donc obtenu dans un ratio diastéréomérique *anti:syn*, >20 :1.

Pour la synthèse du fragment 2 (Schéma 46), le mélange des adduits de Mukaiyama **4c**+**4d** a été obtenu avec un excès énantiomérique de 98% à la position-C3 via une réaction d'aldolisation énantiosélective de Mukaiyama utilisant comme acide de Lewis chiral le complexe [BH_3.THF•*(L)*-tryptophane], (détails de cette réaction expliqués au Chapitre 1).

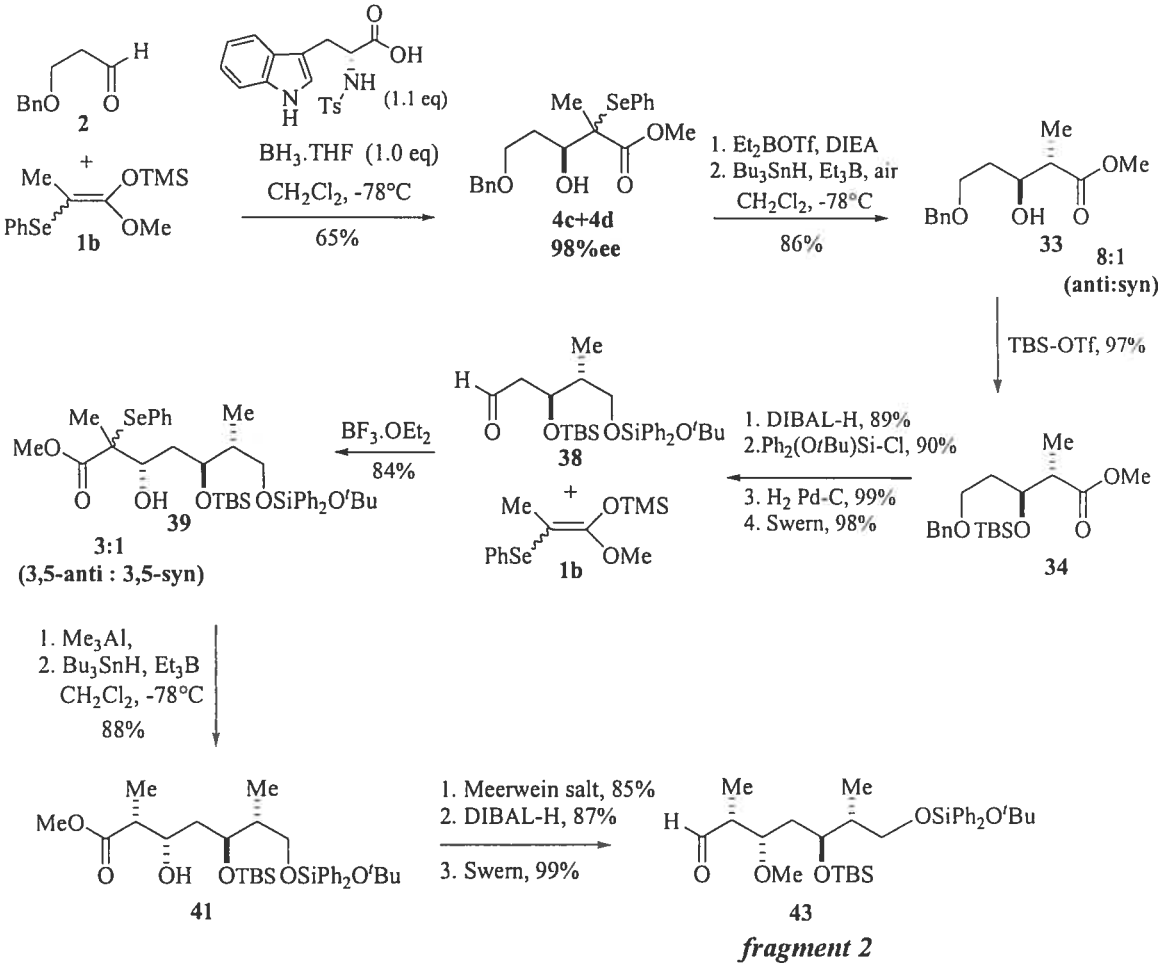
Par la suite, le mélange **4c**+**4d** a été réduit de façon radicalaire en utilisant l'acide de Lewis Bu_2BOTf (détails de cette réaction expliqués au Chapitre 2) et a donné le produit **33** dans un ratio de 8:1 en faveur de la relation 2,3-*anti*. L'alcool secondaire du composé **33** a été protégé par un TBS pour donner le produit **34**. Après une série de réduction de l'ester en alcool primaire, protection de cet alcool, déprotection du benzyle et oxydation, l'aldéhyde **38** est obtenu.

Les adduits de Mukaiyama **39** sont obtenus avec une diastéréosélectivité 3:1, (3,5-*anti*:3,5-*syn*). Il serait intéressant de faire des études sur cette stéréoinduction-1,3 en utilisant des acides de Lewis chiraux tel que ceux développés dans le Chapitre 1 de ce mémoire, afin d'augmenter la diastéréosélectivité de cette réaction. Le produit majoritaire **39** 3,5-*anti* a été séparé du produit 3,5-*syn*.

La réduction radicalaire des composés **39** avec l'acide de Lewis Me_3Al a conduit au produit réduit **41** avec un ratio diastéréomérique >20:1 (2,3-*syn*:2,3-*anti*), (détails de cette réaction au Chapitre 2).

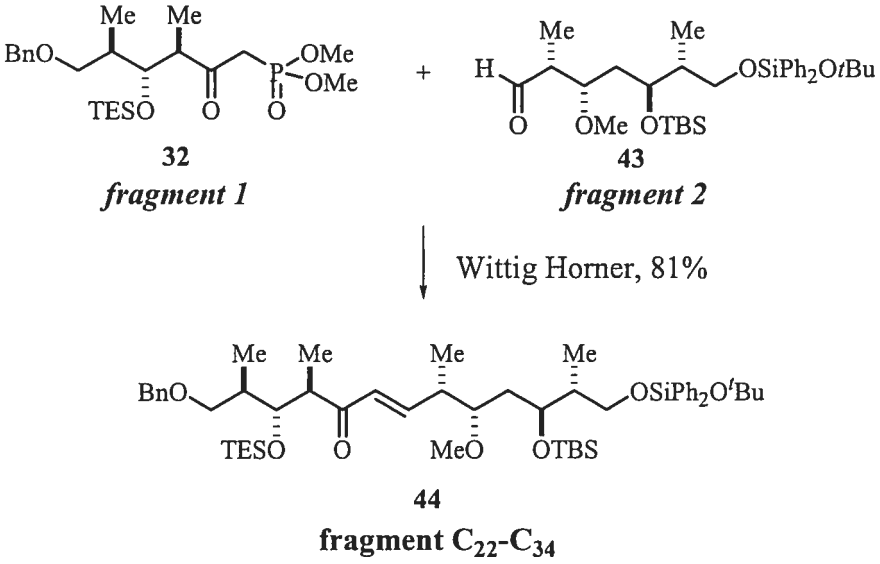
Enfin l'alcool secondaire du composé **41** a été protégé par un méthyle, puis l'ester a été réduit en alcool puis oxydé en aldéhyde pour conduire au produit **43** (fragment 2) qui va pouvoir être couplé au fragment 1.

Schéma 46: Synthèse du fragment 2



Finalement le couplage du fragment 1 et du fragment 2 selon une réaction de Wittig-Horner-Emmons-Wadsworth a conduit au fragment cible C_{22}-C_{34} de l'Ulapualide A dans un rendement de 81% pour la réaction et un rendement global de 19% (Schéma 47).

Schéma 47: Synthèse du fragment cible



fragment C_{22}-C_{34}

Conclusion

Dans ce mémoire, il a été démontré que les quatre motifs propionate 2,3-*syn* et 2,3-*anti* pourraient être obtenus optiquement purs via une aldolisation énantiosélective de Mukaiyama suivie d'une réduction radicalaire diastéréosélective. C'est le choix judicieux de l'acide de Lewis employé respectivement dans chacune de ces deux réactions qui détermine l'issue stéréochimique.

Le premier centre stéréogénique est généré, de façon hautement énantiosélective, à partir d'un aldéhyde β-alkoxy achiral. L'activation de ce dernier par un acide de Lewis chiral de type [BH_3.THF•*(L)*-tryptophane-N-Ts] conduit à d'excellents excès énantiomériques sans que la géométrie de l'énolate silylé tétrasubstitué n'ait besoin d'être contrôlée. Le deuxième centre chiral résulte de la réaction de transfert d'hydrure diastéréosélective contrôlée par la nature de l'acide de Lewis, pour générer la relation 2,3-*syn* ou 2,3-*anti*.

Par ailleurs, les études effectuées sur les acides de Lewis de bore ont montré que la présence du bore est nécessaire dans les réactions de réduction radicalaire pour obtenir majoritairement la relation *anti*. Néanmoins d'après les études spectroscopiques RMN ^{13}C faites à basse température sur les substrats α-bromo-3-hydroxy-2-méthyl-α-méthylpropionate, α-bromo-5-benzyloxy-α-méthylpropionate et α-bromo-5-*tert*-butyldiphénylsilyloxy-α-méthylpropionate, les acides de Lewis de bore ne semblent pas former un cycle temporaire en *exo* du radical généré. Ils joueraient en partie un rôle de pseudo groupe protecteur en empêchant la formation intramoléculaire d'un pont hydrogène. D'autre part, c'est la combinaison des effets stériques et stéréoélectroniques de l'acide de Lewis de bore qui conduirait à un état de transition haut en énergie dans lequel la face supérieure du radical est encombrée par les deux hydrogènes de la chaîne carbonée du substituant. Aussi, des études comparatives expérimentales entre deux

substrats ne différant que par la taille du groupement protecteur sur l'alcool primaire ont montré qu'une variation dans ce domaine avait une conséquence notable sur le ratio.

Cette approche versatile qui permet la formation de motifs propionate optiquement purs a enfin été appliquée à la synthèse du fragment C_{22}-C_{34} de l'Ulapualide A. Dans cette synthèse convergente, six des sept centres stéréogéniques présents sur ce fragment ont été générés à l'aide d'aldolisations énantiosélective ou classique de Mukaiyama et de réductions radicalaires. En particulier, la création du propionate *anti,anti*, où un seul centre chiral de départ va successivement en créer deux autres est effectuée par un simple choix d'acide de Lewis. Ce succès souligne là encore la versatilité de cette méthode.

Partie expérimentale

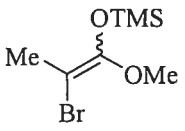
1. Généralités

Les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère positive d'argon dans des montages préalablement séchés selon les méthodes conventionnelles. Le tétrahydrofuranne (THF) et l'éther (Et_2O) ont été distillés sur un mélange sodium/benzophénone sous une atmosphère d'azote immédiatement avant usage. Le dichlorométhane (CH_2Cl_2), le DMSO, la *i*-Pr_2NH, la *i*-Pr_2NEt, la Et_3N, le chlorure de triméthylsilyle (TMSCl) et le toluène ont été fraîchement distillés sur CaH_2, sous une atmosphère d'azote. Le chlorure d'oxalyle, le 2-méthyl-1,3-propanediol, le $LiAlH_4$ (solution 1M/THF), le $LiBH_4$ (solution 2M/THF), le DIBAL-H (solution de 1M/hexane), le 2,2,2-trichloroacétimidate de benzyle, l'éthanethiol (EtSH), l'acide triflique, l'hydrure de tributylétain, la triéthylborane (solution 1M/hexane), le chlorure de diphényl-*tert*-butylsilane, l'imidazole, la 2,6-lutidine, la Proton Sponge®, le sel de Meerwein (Me_3OBF_4), le Et_3OBF_4, le chlorure de méthoxyméthyle (MOMCl), les acides de Lewis ($MgBr_2{\cdot}OEt_2$, Me_3Al (2.0 M/hexane) Me_2AlCl, 1.0 M/hexane), Bu_2BOTf (1.0 M/CH_2Cl_2), $BF_3{\cdot}OEt_2$ ont été également achetés et ont été utilisés sans purification supplémentaire. Le Et_2BOTf a été synthétisé selon un protocole décrit dans la littérature.[51] Le 2,2,2-trichloroacétimidate de para-méthoxybenzyle a également été synthétisé selon un protocole décrit dans la littérature.[52] Le tétrachlorure de titane ($TiCl_4$) a été distillé en présence de cuivre avant son utilisation. Le tétraisoproxyde de titane ($Ti(OiPr)_4$) a aussi été distillé avant son utilisation. Le *n*-butyllithium (solution 1.6 M/Hexane) a également été acheté et a été titré avant utilisation (point de virage de l'acide diphénylacétique dans du THF anhydre). Les chromatographies éclaires ont été effectuées sur un gel de silice (0.040-0.063 mm) en utilisant une pression d'air comprimé. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques F-254 de gel de silice (0.25mm). Les points de fusion ont été déterminés à l'aide

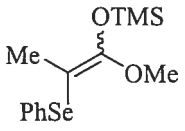
d'un appareil à point de fusion électrothermique et n'ont pas été corrigés. Les spectres RMN ont été enregistrés sur un spectromètre 400 MHz avec le pic résiduel de solvant ($CHCl_3$) comme référence interne. Les déplacements chimiques des signaux sont rapportés en partie par million (ppm). Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre à transformée de Fourrier. Les spectres de Masse de basse et de haute résolution ont été enregistrés par ionisation électronique ou par bombardement rapide d'atomes (EI et FAB). Les indices de rotation ont été mesurés par un polarimètre à la raie D du sodium avec une cellule de 1 dm de longueur et un volume de 1 mL.

2. Protocoles

Composés 1a et 1b :



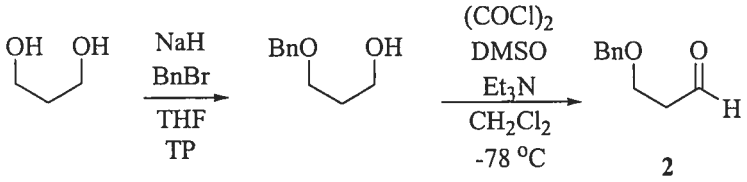
1a



1b

La préparation et la caractérisation des éthers d'énols silylés **1a** et **1b** ont été rapportées dans la littérature.[53]

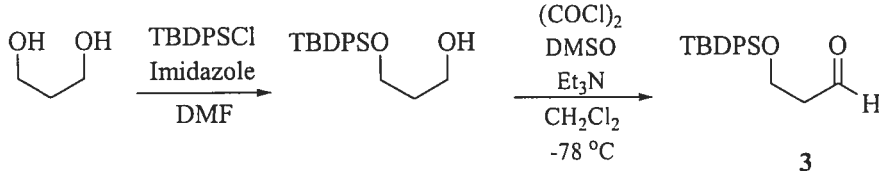
Composé 2 : 3-benzyloxypropionaldéhyde



2

Les caractéristiques physiques de l'aldéhyde **2** sont déjà connues dans la littérature.[54]

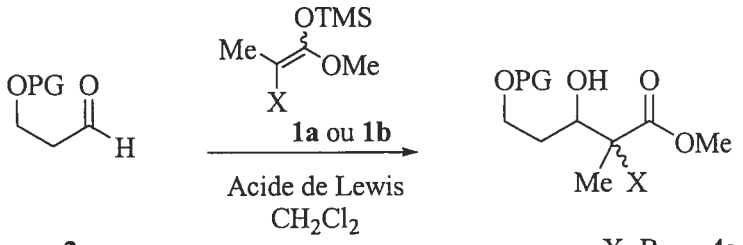
Composé 3 : 3-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxy)propionaldéhyde



3

Les caractéristiques physiques de l'aldéhyde **3** sont déjà connues dans la littérature.[55]

Procédure générale pour l'aldolisation de Mukaiyama en addition inverse :



PG=Bn **2** X=Br, **4a** **4b**

X=SePh, **4c** **4d**

PG=TBDPS **3** X=Br, **5a** **5b**

À une solution froide (-78°C) de l'aldéhyde **2** (1.0 équiv.) dans le CH_2Cl_2 anhydre (0.1 M) est additionné l'éther d'énol silylé tétrasubstitué **1a** (2.0 équiv.). L'agitation est poursuivie à -78°C pendant 10 minutes, après quoi le BF_3·OEt (1.5 équiv.) est ajouté goutte à goutte. La solution est agitée à -78°C jusqu'à complétion de la réaction (1 heure), tel que révélé par la CCM. Lorsque la réaction est terminée, une solution aqueuse saturée de NH_4Cl est ajoutée au mélange réactionnel à basse température et le tout est remonté à la température pièce. La phase aqueuse est extraite à trois reprises avec EtOAc et les phases organiques sont combinées, lavées avec de la saumure, séchées sur $MgSO_4$ anhydre, filtrées et concentrées. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 20% EtOAc-Hexanes a donné **4a** et **4b** sous forme d'une huile jaunâtre avec un mélange de 2 diastéréoisomères selon l'analyse RMN ^1H du brut réactionnel (88%).

Composé 4a : (±)-5-benzyloxy-2-bromo-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle diastéomère majoritaire : R_f 0.21 (EtOAc:Hexanes, 2:8); **Formule brute** : $C_{14}H_{19}BrO_4$; **MM** : 331.20 g/mol ; **IR** (film) υ_{max} 3466, 1736 cm^{-1}; **RMN ^1H** (400

MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.27 (m, 5H), 4.54 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76-3.64 (m, 2H), 3.31 (bs, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.82-1.77 (m, 2H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 171.3, 138.1, 128.6, 127.9, 127.8, 74.4, 73.3, 68.1, 66.7, 53.4, 32.2, 23.4; **SM (ES+)** 331.0 (100), 223.0 (21), 189.0 (14); **SMHR** calculé pour $C_{14}H_{20}BrO_4$ (MH^+): 331.0545, trouvé : 331.0558 (3.9 ppm).

Composé 4b : (±)-5-benzyloxy-2-bromo-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle diastéomère minoritaire : R_f 0.18 (EtOAc:Hexanes, 2:8); **Formule brute** : $C_{14}H_{19}BrO_4$; **MM** : 331.20 g/mol ; **IR** (film) υ_{max} 3462, 1737 cm^{-1}; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.29 (m, 5H), 4.56 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81-3.69 (m, 2H), 3.40 (bs, 1H), 2.22-2.17 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.84-1.77 (m, 1H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 171.7, 137.9, 128.7, 128.0, 127.9, 75.2, 73.5, 69.0, 53.5, 31.1, 22.0; **SM (ES+)** 353.0 (MNa^+,100), 331.0 (17), 273.1 (11); **SMHR** calculé pour $C_{14}H_{19}BrO_4Na$ (MNa^+): 353.0364, trouvé : 353.0348 (-4.6 ppm).

Composé 4c : (±)-5-benzyloxy-3-hydroxy-2-méthyl-2-phénylsélénylpentanoate de méthyle "majo" : R_f 0.19 (EtOAc:Hexanes, 2:8); **Formule brute** : $C_{20}H_{24}O_4Se$; **MM** : 407.36 g/mol; **IR** (film) υ_{max} 3494, 1722 cm^{-1}; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62-7.60 (m, 2H), 7.42-7.28 (m, 8H), 4.53 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.48 (s, 3H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 173.4, 138.3, 138.1, 129.6, 128.9, 128.5, 127.9, 127.8, 126.8, 73.2, 72.2, 68.8, 56.8, 52.1, 32.1, 17.5; **SM (FAB)** 408 (6), 314 (5), 244 (100), 120 (84); **SMHR** calculé pour $C_{20}H_{24}O_4Se$ (MH^+): 408.0848, trouvé : 408.0840 (-2.0 ppm).

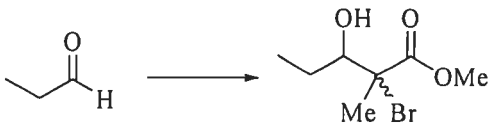
Composé 4d : (±)-5-benzyloxy-3-hydroxy-2-méthyl-2-phénylsélénylpentanoate de méthyle "mino" : R_f 0.17 (EtOAc:Hexanes, 2:8); **Formule brute** : $C_{20}H_{24}O_4Se$; **MM** : 407.36 g/mol; **IR** (film) υ_{max} 3488, 1726 cm^{-1}; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57-7.55 (m, 2H), 7.39-7.27 (m, 8H), 4.56 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 11.7 Hz,

1H), 4.20 (ddd, J = 10.6, 4.9, 1.3 Hz, 1H), 3.77-3.68 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.12 (bs, 1H), 2.36-2.29 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.46 (s, 3H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 174.3, 138.4, 138.3, 129.7, 129.0, 128.6, 128.0, 127.9, 126.6, 73.5, 73.2, 68.7, 54.6, 52.4, 31.7, 17.7; **SM (FAB)** 408 (7), 315 (5), 244 (100), 157 (73); **SMHR** calculé pour $C_{20}H_{24}O_4Se$ (MH^+): 408.0840, trouvé : 408.0856 (-3.9 ppm).

Composé 5a : (±)-2-bromo-5-*tert*-butyldiphenylsilanyloxy-3-hydroxy-2-méthyl pentanoate de méthyle "majo" : R_f 0.25 (EtOAc:Hexanes, 1:9); **Formule brute** : $C_{23}H_{31}BrO_4Si$; **MM** : 479.48 g/mol ; **IR** (film) υ_{max} 3534, 1738 cm^{-1}; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74-7.66 (m, 4 H), 7.47-7.38 (m, 6H), 4.31 (m, 1H), 3.93-3.85 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.17 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.08 (s, 9H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 171.1, 135.6, 135.5, 133.2, 129.8, 127.8, 74.0, 66.6, 61.6, 53.2, 34.3, 26.8, 23.1, 19.1; **SM (FAB)** 479.1 (14), 307.1 (34), 289.1 (17), 199.1 (33), 154.1 (100), 137.0 (78) ; **SMHR** calculé pour $C_{23}H_{32}BrO_4Si$ (MH^+): 419.1253, trouvé : 419.1254 (-0.1 ppm).

Composé 5b : (±)-2-bromo-5-*tert*-butyldiphenylsilanyloxy-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle "mino" : R_f 0.16 (EtOAc:Hexanes, 1:9); **Formule brute :** $C_{23}H_{31}BrO_4Si$; **MM** : 479.48 g/mol ; **IR** (film) υ_{max} 3465, 1743 cm^{-1}; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70-7.66 (m, 4H), 7.47-7.38 (m, 6H), 4.45 (m, 1H), 3.92 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.31 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.07 (s, 9H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 171.8, 135.9, 133.4, 130.2, 128.1, 74.8, 62.8, 53.6, 33.5, 27.2, 22.2, 19.4; **SM (FAB)** 479.1 (12), 307.1 (32), 289.0 (16), 199.1 (27), 154.1 (100), 137.0 (70) ; **SMHR** calculé pour $C_{23}H_{32}BrO_4Si$ (MH^+): 479.1284, trouvé : 479.1276 (1.8 ppm) ; Anal. calculée pour $C_{23}H_{31}BrO_4Si$: C 57.61, H 6.52; trouvé: C 57.35, H 6.51.

Composé 6a;6b : (±)-2-bromo-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle



6a
6b

À une solution froide (-78°C) de l'aldéhyde **2** (1.0 équiv.) dans le CH_2Cl_2 anhydre (0.1 M) est additionné l'éther d'énol silylé bromé **1a** (2.0 équiv.). L'agitation est poursuivie à -78°C pendant 10 minutes, après quoi le BF_3·OEt (1.5 équiv.) est ajouté goutte à goutte. La solution est agitée à -78°C jusqu'à complétion de la réaction (1 heure), tel que révélé par la CCM. Lorsque la réaction est terminée, une solution aqueuse saturée de NH_4Cl est ajoutée au mélange réactionnel à basse température et le tout est remonté à la température pièce. La phase aqueuse est extraite à trois reprises avec EtOAc et les phases organiques sont combinées, lavées avec de la saumure, séchées sur $MgSO_4$ anhydre, filtrées et concentrées (bain d'évaporateur froid : produit volatil). Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 20% EtOAc-Hexanes a donné **4a** et **4b** sous forme d'une huile jaunâtre avec un mélange de 2 diastéréoisomères selon l'analyse RMN ^{1}H du brut réactionnel (67%).

Diastéréoisomère majoritaire 6a : R_f 0.26 (EtOAc:Hexanes, 20:80); **Formule brute** : $C_7H_{13}BrO_3$; **MM** : 225.08 g/mol ; **IR** (film) υ_{max} 3526, 1737 cm^{-1}; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.91 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.55 (bs, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.45 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ; **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 171.2, 77.3, 67.8, 53.2, 24.9, 22.6, 11.1; **SM (ES+)** 247.0 (M+Na, 90), 225.1 (13), 207.0 (55), 127.1 (100) ; **SMHR** calculé pour $C_7H_{13}BrO_3Na$ (MNa^+): 246.9946, trouvé : 246.9938 (-3.1 ppm).

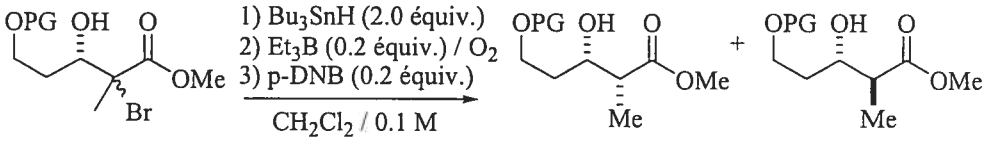
Diastéréoisomère minoritaire 6b : R_f 0.22 (EtOAc:Hexanes, 20:80); **Formule brute** : $C_7H_{13}BrO_3$; **MM** : 225.08 g/mol ; **IR** (film) υ_{max} 3529, 1740 cm^{-1}; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.00 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.48 (bs, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.07 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ; **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 172.0, 77.3, 63.3, 53.4, 24.2, 21.9, 11.3; **SM (FAB)** 247.0 (M+Na, 90), 225.1 (34), 207.0 (36),

127.1 (100) ; **SMHR** calculé pour $C_7H_{13}BrO_3Na$ (MNa^+): 246.9946, trouvé : 246.9936 (-3.9 ppm).

Procédure générale pour la réduction radicalaire sans acide de Lewis des précurseurs radicalaires 4a, 5a, 6a:

À une solution de l'α-bromoester correspondant (1 equiv.) dans le CH_2Cl_2 (0.1 M) anhydre à 0°C est ajouté Bu_3SnH (2.0 équiv.) et Et_3B (0.2 équiv. dans une solution 1.0 M dans l'hexane). De nouveaux ajouts de Et_3B (0.2 équiv.) et d'air sont effectués toutes les 30 minutes jusqu'à ce que le produit de départ soit complètement consommé tel que jugé par CCM (environ 1 heure). À la fin de la réaction, du 1,4-dinitrobenzène (0.2 équiv.) est ajouté à la solution et le mélange réactionnel est agité pour 15 minutes additionnelles à 0 °C. Par la suite, une solution aqueuse saturée de NH_4Cl est ajoutée et le tout est remonté à la température pièce. La phase aqueuse est extraite à trois reprises avec EtOAc et les phases organiques sont combinées, lavées avec de la saumure, séchées sur $MgSO_4$ anhydre, filtrées et concentrées. Le produit brut est dissous dans l'éther (0.5 M) et agité vigoureusement avec la KF/Célite (0.75 g / mmol de substrat) afin d'enlever les résidus d'étain. La réaction est ensuite filtrée sur Célite et concentrée sous pression réduite.

Le rapport des produits ***syn*** et ***anti*** a été déterminé par l'analyse du spectre RMN ^1H du résidu brut isolé de la réduction radicalaire. Les produits réduits ont été purifiés et séparés par chromatographie éclair sur gel de silice.



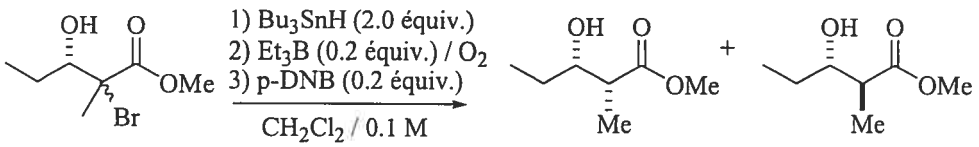
PG=Bn	**4a**	**7a**	**7b**
PG=TBDPS	**5a**	**8a**	**8b**

Composé 7a : (±)-5-benzyloxy-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle : Les caractéristiques physiques du diastéréoisomère *syn* **7a** sont déjà connues dans la littérature.[56]

Composé 7b : (±)-5-benzyloxy-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle : Les caractéristiques physiques du diastéréoisomère *anti* **7b** sont déjà connues dans la littérature.[57]

Composé 8a : (±)-5-*tert*-butyl-diphenylsilanyloxy-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle *syn* : $\mathbf{R}_f$ 0.29 (EtOAc:Hexanes, 1:9); **Formule brute** : $C_{23}H_{32}O_4Si$; **MM** : 400.58 g/mol ; **IR** (film) υ_{max} 3507, 1737 cm^{-1}; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69-7.66 (m, 4 H), 7.47-7.37 (m, 6H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.91-3.81(m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.36 (s, 1H), 2.58 (dq, J = 7.1, 5.2 Hz, 1H), 1.79-1.60 (m, 2H), 1.22 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 175.9, 135.5, 133.0, 129.8, 127.8, 71.6, 62.8, 51.7, 45.0, 35.8, 26.8, 19.0, 11.8; **SM (FAB)** 401.3 (39), 307.1 (27), 265.1 (35), 199.1 (26), 154.1 (100), 137.0 (79) ; **SMHR** calculé pour $C_{23}H_{33}O_4Si$ (MH^+): 401.2148, trouvé : 401.2135 (3.3 ppm).

Composé 8b : (±)-5-*tert*-butyl-diphenylsilanyloxy-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle *anti* : $\mathbf{R}_f$ 0.27 (EtOAc:Hexanes, 1:9); **Formule brute** : $C_{23}H_{32}O_4Si$; **MM** : 400.58 g/mol ; **IR** (film) υ_{max} 3510, 1737 cm^{-1}; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68-7.66 (m, 4 H), 7.46-7.37 (m, 6H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.92-3.81(m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.40 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.60 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.17 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 176.0, 135.5, 133.0, 129.8, 127.8, 72.7, 62.6, 51.7, 45.5, 35.7, 26.8, 19.0, 13.7; **SM (FAB)** 401.3 (89), 265.1 (100), 245.2 (62), 199.1 (69), 154.1 (88), 137.0 (100) ; **SMHR** calculé pour $C_{23}H_{33}O_4Si$ (MH^+): 401.2148, trouvé: 401.2148 (0.1 ppm).



6a **9a** **9b**

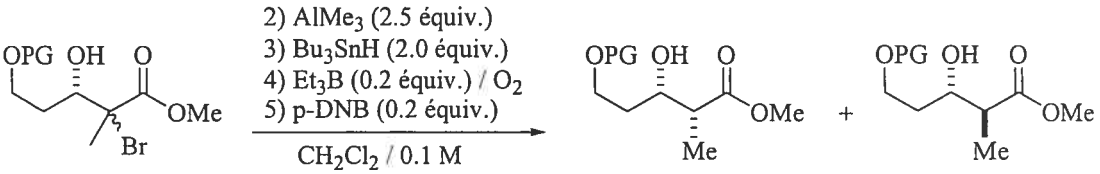
Composé 9a : (±)-3-Hydroxy-2-méthylpentanoate de methyle :

Les caractéristiques physiques du diastéréoisomère *syn* **9a** sont déjà connues dans la littérature.[58]

Composé 9b : (±)-3-Hydroxy-2-methylpentanoate de methyle :

Les caractéristiques physiques du diastéréoisomère *anti* **9b** sont déjà connues dans la littérature.[59]

Procédure générale représentative pour la réaction de réduction radicalaire en présence de $AlMe_3$ comme acide de Lewis :

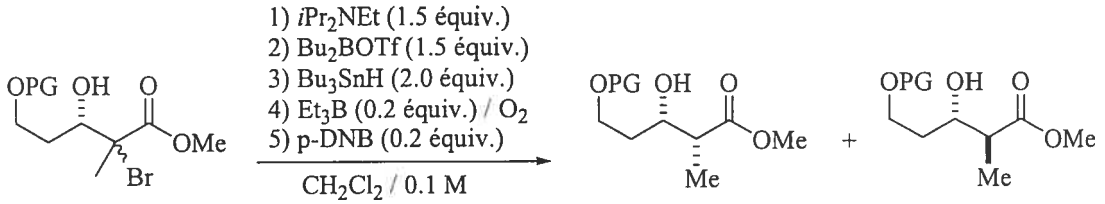


À une solution d'un mélange d'adduits de Mukaiyama **4a;4b** (1 equiv.) dans le CH_2Cl_2 (0.1 M) anhydre à -78°C est ajouté le $AlMe_3$ (2.5 equiv. dans une solution 2.0 M dans l'hexanes). Le mélange réactionnel est agité pendant 10 minutes à la même

température avant l'addition de Bu_3SnH (2.0 équiv.) et Et_3B (0.2 équiv. dans une solution 1.0 M dans l'hexane). La réaction est agitée à -78°C. Et_3B (0.2 équiv.) et de l'air sont additionnés toutes les 30 minutes jusqu'à ce que le réactif soit complètement consommé tel que jugé par CCM (environ 3 heures). À la fin de la réaction, du 1,4-dinitrobenzène (0.2 équiv.) est ajouté à la solution et le mélange réactionnel est agité pour 15 minutes additionnelles à -78 °C. Par la suite, une solution aqueuse saturée de NH_4Cl est ajoutée à basse température et le tout est remonté à la température pièce. La phase aqueuse est extraite à trois reprises avec EtOAc et les phases organiques sont combinées, lavées avec de la saumure, séchées sur $MgSO_4$ anhydre, filtrées et concentrées. Le produit brut est dissous dans l'éther (0.5 M) et agité vigoureusement avec la KF/Célite (0.75 g / mmol de substrat) afin d'enlever les résidus d'étain. La réaction est ensuite filtrée sur Célite et concentrée sous pression réduite.

Le rapport des produits ***syn*** et ***anti*** a été déterminé par l'analyse du spectre RMN ^1H du résidu brut isolé de la réduction radicalaire. Les produits réduits ont été purifiés et séparés par chromatographie éclair sur gel de silice.

Procédure générale représentative pour la réaction de réduction radicalaire en présence d'acide de Lewis de bore :



À une solution d'un mélange d'adduits de Mukaiyama **4a;4b** (1 equiv.) dans le CH_2Cl_2 (0.1 M) anhydre à -78°C est ajouté la iPr_2NEt (1.5 équiv.) suivie du Bu_2BOTf

(1.5 equiv. dans une solution 1.0 M dans CH_2Cl_2). Le mélange réactionnel est agité pendant une heure à la même température avant l'addition de Bu_3SnH (2.0 équiv.) et Et_3B (0.2 équiv. dans une solution 1.0 M dans l'hexane). La réaction est agitée à -78°C. Et_3B (0.2 équiv.) et de l'air sont additionnés toutes les 30 minutes jusqu'à ce que le réactif soit complètement consommé tel que jugé par CCM (environ 3 heures). À la fin de la réaction, du 1,4-dinitrobenzène (0.2 équiv.) est ajouté à la solution et le mélange réactionnel est agité pour 15 minutes additionnelles à -78 °C. Par la suite, une solution aqueuse saturée de NH_4Cl est ajoutée à basse température et le tout est remonté à la température pièce. La phase aqueuse est extraite à trois reprises avec EtOAc et les phases organiques sont combinées, lavées avec de la saumure, séchées sur $MgSO_4$ anhydre, filtrées et concentrées. Afin de récupérer l'alcool libre, une solution de H_2O_2 (30%, 1.5 mL/mmol de produit de départ dans 5 mL de MeOH) est additionnée dans le mélange réactionnel. La solution est agitée pendant 2 heures à 0°C et les solvants organiques sont évaporés. Par la suite, une solution aqueuse saturée de NH_4Cl est ajoutée et la phase aqueuse est extraite à trois reprises avec de l'éther. Les phases organiques sont ensuite combinées, lavées avec de la saumure, séchées sur $MgSO_4$ anhydre, filtrées et concentrées. Le produit brut est dissous dans l'éther (0.5 M) et mélange vigoureusement avec la KF/Célite (0.75 g / mmol de substrat) afin d'enlever les résidus d'étain. La réaction est ensuite filtrée sur Célite et concentrée sous pression réduite.

Le rapport des produits ***syn*** et ***anti*** a été déterminé par l'analyse du spectre RMN ^1H du résidu brut isolé de la réduction radicalaire. Les produits réduits ont été purifiés et séparés par chromatographie éclair sur gel de silice.

Procédure de méthylation :

À une solution froide (0°C) de l'α-bromoester majoritaire **4a** (1 équiv., 0.1 M) dans le CH_2Cl_2 anhydre a été ajouté la Proton Sponge® (3.0 équiv.) suivie du sel de Merweein Me_3OBF_4 (3.0 équiv.). Le mélange réactionnel est agité toute la nuit à température pièce jusqu'à ce que le produit de départ **4a** soit complètement consommé, tel que déterminé par CCM. La solution est alors filtrée sur célite et concentrée. Une

purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 5% EtOAc-Hexanes a donné le produit **10** (86 %).

R=Bn, dia. majo: 4a **10**
R=TBDPS, dia. majo: 5a **11**

Composé 10 : (±)-5-benzyloxy-2-bromo-3-méthoxy-2-méthylpentanoate de méthyle : R_f 0.49 (EtOAc:Hexanes, 20:80); **Formule brute** : $C_{15}H_{21}BrO_4$; **MM** : 345.23 g/mol ; **IR** (film) υ_{max} 1738 cm^{-1}; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.28 (m, 5 H), 4.53 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 4.48 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.93 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.79-1.66 (m, 2H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 170.8, 138.2, 128.4, 127.7, 127.6, 82.5, 72.8, 66.6, 65.0, 61.8, 53.1, 32.7, 23.1; **SM (FAB)** 493.6 (27), 437.3 (40), 237.1 (36), 213.1 (100), 135.0 (63); **SM (ES+)** 367.1 (67), 347.1 (34), 293.1 (40), 239.0 (100); **SMHR** calculé pour $C_{15}H_{21}BrO_4Na$ (MNa^+): 367.0521, trouvé : 367.0518 (-0.8 ppm).

Composé 11 : (±)-5-*tert*-butyldiphenylsilanyloxy-2-bromo-3-méthoxy-2-méthylpentanoate de méthyle : R_f 0.29 (EtOAc:Hexanes, 5:95); **Formule brute** : $C_{24}H_{33}BrO_4Si$; **MM** : 493.51 g/mol ; **IR** (film) υ_{max} 1740 cm^{-1}; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69-7.64 (m, 4 H), 7.46-7.36 (m, 6H), 4.07 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 3.87-3.75 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.08 (s, 9H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 170.8, 135.5, 133.5, 129.7, 127.7, 82.0, 65.0, 61.9, 60.2, 53.0, 35.4, 26.8, 22.9, 19.2; **SM (FAB)** 493.6 (27), 437.3 (40), 237.1 (36), 213.1 (100), 135.0 (63); **SMHR** calculé pour $C_{24}H_{34}BrO_4Si$ (MH^+): 493.1410, trouvé : 493.1409 (0.1 ppm).

Procédure de protection par un MOM :

À une solution froide (0°C) de l'hydroxyester **4a** (1 équiv., 0.1 M) dans le CH_2Cl_2 sec a été ajouté lentement le MOMCl (2.0 équiv.) et la diisopropyléthylamine (2.0 équiv.). Le mélange réactionnel est agité toute la nuit à 0°C suivie de l'ajout d'une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$. La phase aqueuse est extraite avec l'éther et la phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur $MgSO_4$ anhydre, filtrée et concentrée. Les composés **22** et **23** ont été purifiés par chromatographie éclair sur gel de silice.

R=Bn, dia.majo: 4a **12**
R=TBDPS, dia.majo: 5a **13**

Composé 12 : (±)-5-benzyloxy-2-bromo-3-méthoxyméthyl-2-méthylpentanoate de méthyle

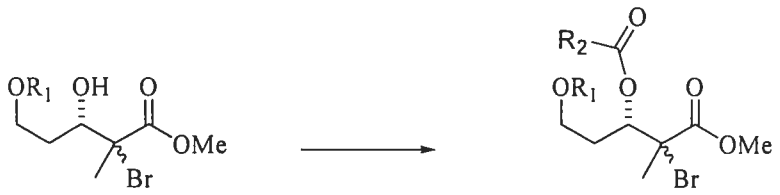
R_f 0.24 (EtOAc:Hexanes, 10:90); **Formule brute** : $C_{16}H_{23}BrO_5$; **MM** : 375.25 g/mol ; **IR** (film) υ_{max} 1738 cm^{-1}; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.28 (m, 5 H), 4.78 (dd, *J* = 25.0, 6.7 Hz, 2H), 4.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 4.17 (dd, *J* = 6.9, 4.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.79-1.75 (m, 2H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 170.8, 138.3, 128.5, 127.8, 127.7, 99.0, 80.7, 73.0, 66.6, 65.4, 56.3, 53.2, 33.1, 23.1 ; **SM (ES+)** 397.0 (MNa^+, 100), 343.1 (15), 273.1 (51); **SMHR** calculé pour $C_{16}H_{23}BrO_5Na$ (MNa^+): 397.0627, trouvé : 397.0636 (2.4 ppm).

Composé 13 : (±)-5-*tert*-butyldiphenylsilanyloxy-2-bromo-3-méthoxyméthyl-2-méthylpentanoate de méthyle

R_f 0.32 (EtOAc:Hexanes, 10:90); **Formule brute** : $C_{25}H_{35}BrO_5Si$; **MM** : 523.53 g/mol ; **IR** (film) υ_{max} 1739 cm^{-1}; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68-7.63 (m, 4 H), 7.45-7.35 (m, 6H), 4.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 7.7, 3.4 Hz, 1H), 3.83-3.71 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.05 (s, 9H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 171.0, 135.7, 133.8, 129.9, 127.9,

99.2, 80.3, 65.5, 60.5, 56.4, 53.4, 35.9, 27.0, 23.3, 19.4; **SM (ES+)** 545.2 (100), 323.1 (20); **SMHR** calculé pour $C_{25}H_{35}BrO_5SiNa$ (MNa^+): 545.1335, trouvé : 545.1345 (1.9 ppm).

Procédure d'acétylation :



R_1=Bn, 4a

R_1=TBDPS, 5a

R_1=Bn, R_2=CH_3, 14
R_1=Bn, R_2=CF_3, 15
R_1=Bn, R_2=cyclopropane, 16
R_1=TBDPS, R_2=CH_3, 17

À une solution à température de la pièce de l'hydroxyester **4a** (1 équiv., 0.5 M) dans la pyridine a été ajouté le DMAP en quantité catalytique (0.1 équiv.) suivi du chlorure d'acide (2 équiv.). Le mélange réactionnel est suivi par CCM jusqu'à disparition de l'hydroxyester de départ. Par la suite, une solution aqueuse saturée de NH_4Cl est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec l'éther. La phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée. Les composés **14, 15 et 16** ont été purifiés par chromatographie éclair sur gel de silice.

Composé 14 : (±)-3-acétoxy-5-benzyloxy-2-bromo-2-méthylpentanoate de méthyle : R_f 0.23 (EtOAc:Hexanes, 2:8); **Formule brute** : $C_{16}H_{21}BrO_5$; **MM** : 373.24 g/mol ; **IR** (film) υ_{max} 1745 cm^{-1} ; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.27 (m, 5H), 5.65 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.49 (ddd, J = 7.3, 5.9, 2.6 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.95-1.79 (m, 2H), 1.89 (s, 3H) ; **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 170.1, 170.0, 138.1, 128.4, 127.9, 127.7, 73.7, 73.3, 66.9, 62.2, 53.4, 31.8, 23.3, 21.0 ; **SM (ES+)** 373.0 (38), 265.0 (74), 193.0 (100), 163.0 (34); **SMHR** calculé pour $C_{16}H_{21}BrO_5Na$ (MNa^+): 395.0470, trouvé : 395.0454 (-4.1 ppm).

Composé 15 : (±)-5-benzyloxy-2-bromo-2-méthyl-3-trifluoroacétoxypentanoate de méthyle : R_f 0.43 (EtOAc:Hexanes, 2:8); **Formule brute** : $C_{16}H_{18}BrF_3O_5$; **MM** :

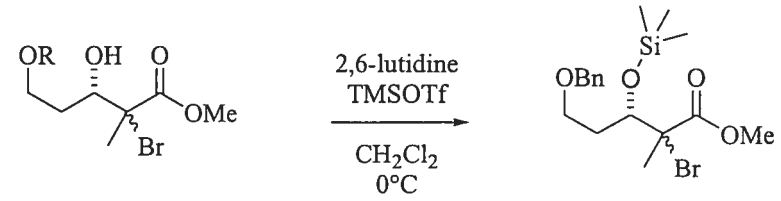
427.21 g/mol ; **IR** (film) υ_{max} 1791, 1737 cm^{-1} ; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.27 (m, 5H), 5.86 (dd, *J* = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.57-3.42 (m, 2H), 2.00-1.86 (m, 2H), 1.92 (s, 3H) ; **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 169.5, 156.7 ($J_{\underline{C}\text{-}CF3}$ = 42.6 Hz), 137.8, 128.6, 128.1, 128.0, 114.8 ($J_{\underline{C}F3}$ = 286.3 Hz), 78.4, 73.6, 66.3, 60.4, 53.8, 31.4, 23.1 ; **SM (FAB)** 427.0 (42), 369.3 (100), 341.3 (61), 319.0 (22); **SMHR** calculé pour $C_{16}H_{19}BrF_3O_5$ (MH^+): 427.0368, trouvé : 427.0379 (2.5 ppm).

Composé 16 : (±)-5-benzyloxy-2-bromo-3-cyclopropylacétoxy-2-méthylpentanoate de méthyle : R_f 0.40 (EtOAc:Hexanes, 2:8); **Formule brute** : $C_{18}H_{23}BrO_5$; **MM** : 399.28 g/mol ; **IR** (film) υ_{max} 1738 cm^{-1} ; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.27 (m, 5H), 5.63 (dd, *J* = 8.5, 3.7 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.49-3.45 (m, 2H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.64 (tt, *J* = 9.1, 4.6 Hz, 1H), 1.06-1.02 (m, 2H), 0.90-0.85 (m, 2H) ; **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 173.7, 169.9, 138.1, 128.3, 127.7, 127.6, 73.4, 73.2, 66.8, 62.3, 53.3, 31.8, 23.5, 12.9, 8.5 ; **SM (FAB)** 399.1 (100), 293.0 (47), 223.0 (40), 192.9 (17); **SMHR** calculé pour $C_{18}H_{24}BrO_5$ (MH^+): 399.0807, trouvé : 399.0808 (0.2 ppm).

Composé 17 : (±)-3-acétoxy-5-*tert*-butyldiphenylsilanyloxy-2-bromo-2-méthylpentanoate de méthyle : R_f 0.29 (EtOAc:Hexanes, 10:90); **Formule brute** : $C_{25}H_{33}BrO_5Si$; **MM** : 521.52 g/mol ; **IR** (film) υ_{max} 1746 cm^{-1}; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66-7.63 (m, 4H), 7.45-7.36 (m, 6H), 5.69 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.63 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.76 (q, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.05 (s, 9H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 170.3, 170.0, 135.9, 135.7, 133.6, 129.9, 127.9, 73.1, 62.4, 60.4, 53.6, 34.7, 27.0, 23.5, 21.1, 19.3; **SM (ES+)** 521.1 (33), 443.1 (100), 383.0 (39), 265.0 (57), 221.1 (95), 161.1 (38) ; **SMHR** calculé pour $C_{25}H_{33}BrO_5Si$ (MH^+): 521.1332, trouvé : 521.1339 (-1.4 ppm) ; **Anal.** calculée pour $C_{25}H_{33}BrO_5Si$: C 57.58, H 6.38; trouvé: C 57.45, H 6.37.

Procédure de protection par un TMS :

À une solution froide (0°C) de l'hydroxyester **4a** (1 équiv., 0.1 M) dans le CH_2Cl_2 sec la 2,6-lutidine (1.2 équiv.) est ajoutée, puis le TMSOTf (1.1 équiv.) a été additionné lentement goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 10 min et la réaction est quenchée avec une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$. La phase aqueuse est extraite avec l'éther et la phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur $MgSO_4$ anhydre, filtrée et concentrée. Le composé **18** a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice.

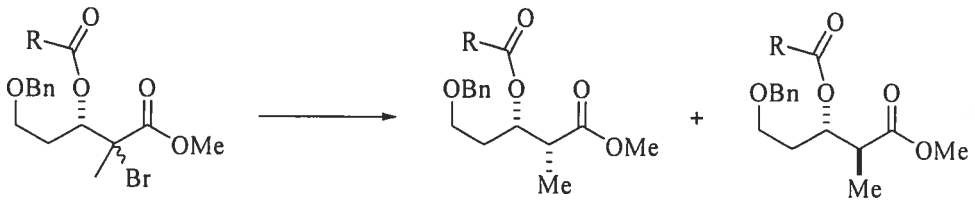


R=Bn, dia.majo: 4a

18

Composés 18 : (±)-5-benzyloxy-2-bromo-2-méthyl-3-triméthylsilanyloxypentanoate de méthyle : R_f 0.20 (EtOAc:Hexanes, 95:5); **Formule brute** : $C_{17}H_{27}BrO_4Si$; **MM** : 403.38 g/mol ; **IR** (film) υ_{max} 1742 cm^{-1}; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.28 (m, 5H), 4.49 (s, 2H), 4.42 (dd, J = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.75-1.56 (m, 2H), 0.18 (s, 9H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 171.4, 138.4, 128.6, 127.9, 127.8, 74.7, 73.0, 66.9, 66.5, 53.2, 33.7, 22.4, 1.0; **SM (FAB)** 403.1 (49), 297.0 (MH^+-TMS, 100), 173.1 (34), 137.0 (35); **SMHR** calculé pour $C_{17}H_{28}BrO_4Si$ (MH^+): 403.0940, trouvé : 403.0929 (2.8 ppm).

Procédure de réduction radicalaire sans acide de Lewis :



R=CH_3,	**14**	**19a**	**19b**
R=CF_3,	**15**	**20a**	**20b**
R=cyclopropane,	**16**	**21a**	**21b**

Voir protocole pour la synthèse de **7**. Les molécules **19a**, **19b**, **20a**, **20b**, **21a** et **21b** ont été purifiées par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 20% EtOAc-Hexanes pour donner une huile jaunâtre.

Composé 19a : (±)-3-acétoxy-5-benzyloxy-2-méthylpentanoate de méthyle : R_f 0.25 (EtOAc:Hexanes, 2:8); **Formule brute** : $C_{16}H_{22}O_5$; **MM** : 294.34 g/mol ; **IR** (film) υ_{max} 1737 cm^{-1} ; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.27 (m, 5H), 5.31 (td, *J* = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.52-3.43 (m, 2H), 2.73 (dq, *J* = 7.1, 5.2 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ; **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 174.1, 170.4, 138.1, 128.3, 127.7, 127.6, 73.1, 71.7, 66.5, 51.8, 43.0, 32.0, 20.9, 11.8 ; **SM (ESI)** 295.1 (100), 203.1 (32), 187.1 (22), 127.1 (30) ; **SMHR** calculé pour $C_{16}H_{23}O_5$ (MH^+): 295.1545, trouvé : 295.1548 (0.9 ppm).

Composé 19b : (±)-3-acétoxy-5-benzyloxy-2-méthylpentanoate de méthyle : R_f 0.19 (EtOAc:Hexanes, 2:8); **Formule brute** : $C_{16}H_{22}O_5$; **MM** : 294.34 g/mol ; **IR** (film) υ_{max} 1737 cm^{-1} ; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.27 (m, 5H), 5.27 (ddd, *J* = 8.8, 6.4, 3.6 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.54-3.44 (m, 2H), 2.84-2.77 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.97-1.82 (m, 2H), 1.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 173.8, 170.3, 138.2, 128.3, 127.7, 127.6, 73.1, 72.1, 66.5, 51.8, 43.2, 31.2, 20.9, 12.5 ; **SM (ESI)** 317.1 (MNa^+, 100), 295.1 (78), 263.1 (44), 187.1 (30) ; **SMHR** calculé pour $C_{16}H_{23}O_5$ (MH^+): 295.1545, trouvé : 295.1541 (-1.4 ppm).

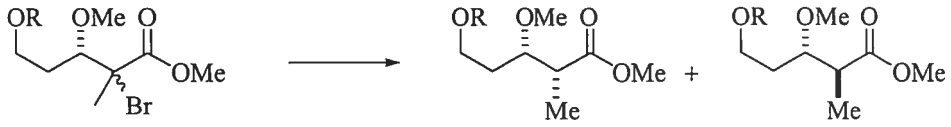
Composé 20a : (±)-5-benzyloxy-2-méthyl-3-trifluoroacétoxypentanoate de méthyle : R_f 0.27 (EtOAc:Hexanes, 2:8); **Formule brute** : $C_{16}H_{19}F_3O_5$; **MM** : 348.31 g/mol ; **IR** (film) υ_{max} 1788, 1741 cm^{-1} ; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.27 (m, 5H), 5.59-5.55 (m, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.56-3.42 (m, 2H), 2.83 (dq, *J* = 7.2, 5.1 Hz, 1H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 173.3, 137.9, 128.5, 127.9, 76.5, 73.4, 65.8, 52.2, 42.8, 31.8, 11.7 ; **SM (ESI)** 349.2 (68), 241.1 (38), 127.1 (64), 91.1 (100) ; **SMHR** calculé pour $C_{16}H_{19}F_3O_5Na$ (MNa^+): 371.1082, trouvé : 371.1085 (0.7 ppm).

Composé 20b : (±)-5-benzyloxy-2-méthyl-3-trifluoroacétoxypentanoate de méthyle : R_f 0.27 (EtOAc:Hexanes, 2:8); **Formule brute** : $C_{16}H_{19}F_3O_5$; **MM** : 348.31 g/mol ; **IR** (film) υ_{max} 1789, 1742 cm^{-1} ; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.29 (m, 5H), 5.52-5.46 (m, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.57-3.43 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.09-1.92 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 173.2, 138.0, 128., 128.0, 77.2, 73.5, 65.8, 52.3, 43.4, 31.2, 13.0; **SM (ES+)** 371.1 (100), 349.1 (10), 241.1 (51); **SMHR** calculé pour $C_{16}H_{19}F_3O_5Na$ (MNa^+): 371.1082, trouvé : 371.1083 (0.2 ppm).

Composé 21a : (±)-5-benzyloxy-3-cyclopropylacétoxy-2-méthylpentanoate de méthyle : R_f 0.23 (EtOAc:Hexanes, 2:8); **Formule brute** : $C_{18}H_{24}O_5$; **MM** : 320.38 g/mol ; **IR** (film) υ_{max} 1734 cm^{-1} ; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.27 (m, 5H), 5.32 (td, *J* = 7.9, 5.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.53-3.44 (m, 2H), 2.74 (td, *J* = 7.1, 5.3 Hz, 1H), 1.93-1.88 (m, 2H), 1.57 (tt, *J* = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 1.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.98-0.94 (m, 2H), 0.85-0.80 (m, 2H) ; **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 174.4, 174.3, 138.5, 128.6, 127.9, 127.8, 73.3, 71.8, 66.8, 52.3, 43.4, 32.3, 13.2, 12.1, 8.6, 8.5 ; **SM (ESI)** 321.2 (30), 213.1 (74), 203.1 (100), 127.1 (10); **SMHR** calculé pour $C_{18}H_{24}O_5Na$ (MNa^+): 343.1521, trouvé : 343.1521 (-0.1 ppm).

Composés 21b, 21a (rapport, 8:1) : (±)-5-benzyloxy-3-cyclopropylacétoxy-2-méthylpentanoate de méthyle : R_f 0.20 (EtOAc:Hexanes, 2:8); **Formule brute** :

$C_{18}H_{24}O_5$; **MM** : 320.38 g/mol ; **IR** (film) υ_{max} 1733 cm^{-1} ; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.27 (m, 5H), 5.26 (ddd, *J* = 8.7, 6.3, 3.7 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.54-3.45 (m, 2H), 2.85-2.78 (m, 1H), 1.99-1.83 (m, 2H), 1.58-1.53 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.98-0.94 (m, 2H), 0.85-0.78 (m, 2H) ; **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 174.3, 174.0, 138.5, 128.6, 127.9, 127.8, 73.3, 72.2, 66.7, 52.0, 43.5, 31.6, 13.2, 12.8, 8.6 ; **SM (EI)** 320.2 (5), 251.4 (32), 213.1 (19), 127.9 (47), 105 (78) ; **SMHR** calculé pour $C_{18}H_{24}O_5$ (M^+): 320.1624, trouvé: 320.1617 (2.0 ppm).



8

R=Bn, dia.majo: 10
R=TBDPS, dia.majo: 11

22a
23a

22b
23b

Voir protocole des réductions radicalaires avec et sans acides de Lewis. Les molécules **22a**, **22b**, **23a** et **23b** ont été purifiées par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 10% EtOAc-Hexanes pour donner une huile jaunâtre (84%).

Composé 22a : (±)-5-benzyloxy-3-méthoxy-2-méthylpentanoate de méthyle

Les caractéristiques physiques du diastéréoisomère *syn* 24a sont déjà connues dans la littérature.[60]

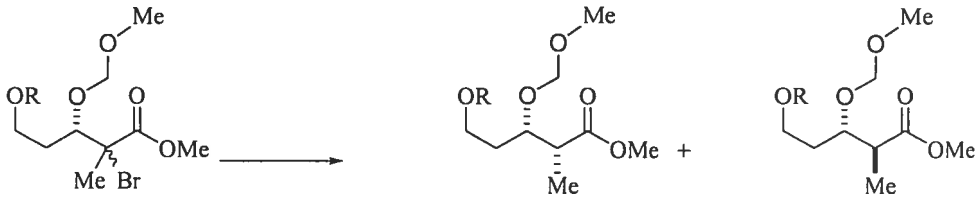
Composé 22b : (±)-5-benzyloxy-3-méthoxy-2-méthylpentanoate de méthyle : R_f 0.24 (EtOAc:Hexanes, 10:90); **Formule brute** : $C_{15}H_{22}O_5$; **MM** : 266.33 g/mol ; **IR** (film) υ_{max} 1738 cm^{-1}; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.26 (m, 5H), 4.50 (q, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.64-3.56 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.76 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.11 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 175.3, 138.5, 128.4, 127.7, 127.6, 79.5, 73.0, 66.5, 58.0, 51.7, 43.1, 31.0, 12.2; **SM (ES+)** 289.1 (MNa^+, 100), 267.0 (23), 159.1 (90); **SMHR** calculé pour $C_{15}H_{22}O_4Na$ (MNa^+): 289.1416, trouvé : 289.1403 (-4.4 ppm).

Composés 23a, 23b : (±)-5-*tert*-butyldiphenylsilanyloxy-3-méthoxy-2-méthylpentanoate de méthyle :

Le mélange des composés **23a** et **23b** est inséparable par chromatographie sur colonne (le ratio **23a**:**23b** est de 2:1).

$\mathbf{R_f}$ 0.21 (EtOAc:Hexanes, 10:90); **Formule brute** : $C_{24}H_{34}O_4Si$; **MM** : 414.61 g/mol ; **IR** (film) υ_{max} 1738 cm^{-1}; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69-7.64 (m, $4H_A$+$4H_B$), 7.45-7.36 (m, $6H_a$+$6H_b$), 3.83-3.70 (m, $3H_a$+$3H_b$), 3.69 (s, $3H_a$), 3.68 (s, $3H_b$), 3.33 (s, $3H_a$), 3.30 (s, $3H_b$), 2.82-2.75 (m, $1H_b$), 2.67 (dq, J = 7.1, 4.9 Hz, $1H_a$), 1.77-1.58 (m, $2H_a$+$2H_b$), 1.16 (d, J = 7.1 Hz, $3H_b$), 1.08 (d, J = 7.1 Hz, $3H_a$), 1.06 (s, $9H_b$), 1.05 (s, $9H_a$); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 175.5, 135.8, 134.0, 129.9, 127.9, 79.3, 60.6, 60.2, 58.3, 57.9, 51.9, 43.1, 42.9, 35.0, 33.8, 27.1, 19.4, 12.0, 11.9; **SM (ES+)** 437.2 (100), 415.3 (42), 337.2 (53), 305.1 (23); **SMHR** calculé pour $C_{24}H_{34}O_4SiNa$ (MNa^+): 437.2124, trouvé: 437.2126 (0.4 ppm).

Composé 23b : (±)-5-*tert*-butyldiphenylsilanyloxy-3-méthoxy-2-méthylpentanoate de méthyle : $\mathbf{R_f}$ 0.16 (EtOAc:Hexanes, 5:95); **Formule brute** : $C_{24}H_{34}O_4Si$; **MM** : 414.61 g/mol ; **IR** (film) υ_{max} 1739 cm^{-1}; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68-7.64 (m, 4H), 7.45-7.36 (m, 6H), 3.83-3.70 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.82-2.75 (m, 1H), 1.77-1.58 (m, 2H), 1.08 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 175.3, 135.5, 133.8, 129.6, 127.6, 78.9, 59.9, 57.7, 51.7, 42.6, 33.5, 26.8, 19.2, 11.7; **SM (FAB)** 415.1 (82), 357.1 (84), 213.1 (100), 154.0 (98), 136.9 (95), 134.9 (70) ; **SMHR** calculé pour $C_{24}H_{35}O_4Si$ (MH^+): 415.2305, trouvé : 415.2299 (1.3 ppm).



8

R=Bn, dia.majo: 12
R=TBDPS, dia.majo: 13

24a
25a

24b
25b

Composé 24a : (±)-5-benzyloxy-3-méthoxyméthyl-2-méthylpentanoate de méthyle : R_f 0.20 (EtOAc:Hexanes, 10:90); **Formule brute** : $C_{16}H_{24}O_5$; **MM** : 296.36 g/mol ; **IR** (film) υ_{max} 1738 cm^{-1}; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.27 (m, 5H), 4.61 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.04 (ddd, *J* = 6.4, 4.4, 1.9 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.55 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.69 (dq, *J* = 7.1, 4.4 Hz, 2H), 1.87 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.83 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 175.0, 138.4, 128.5, 127.8, 127.7, 96.9, 73.1, 66.7, 55.9, 51.7, 43.7, 32.7, 11.6; **SM (ES+)** 297.1 (100), 265.1 (39), 205.1 (57), 173.1 (42), 143.1 (36) ; **SMHR** calculé pour $C_{16}H_{24}O_5Na$ (MNa^+): 319.1521, trouvé : 319.1526 (1.4 ppm).

Composé 24b : (±)-5-benzyloxy-3-méthoxyméthyl-2-méthylpentanoate de méthyle : R_f 0.18 (EtOAc:Hexanes, 10:90); **Formule brute** : $C_{16}H_{24}O_5$; **MM** : 296.36 g/mol ; **IR** (film) υ_{max} 1738 cm^{-1}; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.27 (m, 5H), 4.62 (s, 2H), 4.52-4.45 (m, 2H), 3.98 (ddd, *J* = 7.6, 6.6, 3.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.58 (dd, *J* = 7.1, 5.9 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.84-2.77 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.15 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 175.0, 138.5, 128.4, 127.7, 127.6, 96.8, 76.9, 73.0, 66.5, 55.9, 51.7, 43.9, 31.4, 12.2; **SM (ES+)** 319.1 (MNa^+, 100), 265.2 (42), 173.1 (22); **SMHR** calculé pour $C_{16}H_{24}O_5Na$ (MNa^+): 319.1521, trouvé : 319.1522 (0.2 ppm).

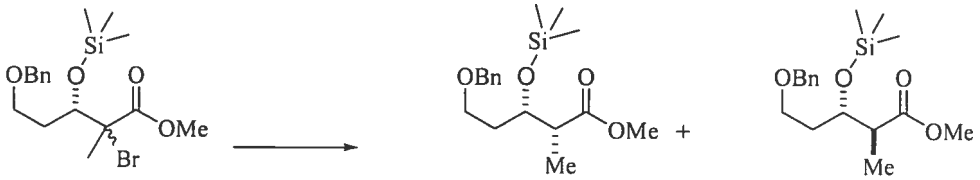
Composé 25a : (±)-5-*tert*-butyldiphenylsilanyloxy-3-méthoxyméthyl-2-méthyl pentanoate de méthyle : R_f 0.17 (EtOAc:Hexanes, 10:90); **Formule brute** : $C_{25}H_{36}O_5Si$; **MM** : 444.64 g/mol ; **IR** (film) υ_{max} 1736 cm^{-1}; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70-7.67 (m, 4H), 7.45-7.37 (m, 6H), 4.63 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* =

6.9 Hz, 1H), 4.14 (dt, J = 6.4, 4.3 Hz, 1H), 3.78-3.75 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.74 (dq, J = 7.1, 4.2 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.08 (s, 9H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 175.3, 135.8, 135.5, 135.1, 133.9, 129.9, 128.0, 127.9, 96.9, 76.8, 60.6, 56.0, 51.9, 43.7, 35.4, 27.1, 26.8, 19.2, 11.7; **SM (ESI)** 467.2 (100), 381.2 (68), 245.11 (26) ; **SMHR** calculé pour $C_{25}H_{36}O_5SiNa$ (MNa^+): 467.2230, trouvé : 467.2230 (0.1 ppm).

Composé 25a, 25b : (±)-5-tert-butyldiphenylsilanyloxy-3-méthoxyméthyl-2-méthyl pentanoate de méthyle :

Le mélange des composés **25a** et **25b** est inséparable par chromatographie sur colonne (le ratio **25a**:**25b** est de 1:1.3).

R_f 0.17 (EtOAc:Hexanes, 10:90); **Formule brute** : $C_{25}H_{36}O_5Si$; **MM** : 444.64 g/mol ; **IR** (film) υ_{max} 1738 cm^{-1}; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67-7.63 (m, $4H_a$+$4H_b$), 7.45-7.36 (m, $6H_a$+$6H_b$), 4.63-4.58 (m, $2H_a$+$2H_b$), 4.12 (dt, J = 6.4, 4.3 Hz, $1H_a$), 4.14-4.05 (m, $1H_b$), 3.78-3.72 (m, $2H_a$+$2H_b$), 3.68 (s, $3H_a$), 3.67 (s, $3H_b$), 3.30 (s, $3H_a$), 3.28 (s, $3H_b$), 2.87-2.83 (m, $1H_b$), 2.72 (dq, J = 7.1, 4.2 Hz, $1H_a$), 1.80-1.69 (m, $2H_a$+$2H_b$), 1.16 (d, J = 7.1 Hz, $3H_a$), 1.12 (d, J = 7.1 Hz, $3H_a$), 1.05 (s, $9H_a$+$9H_b$); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 175.2, 135.7, 133.8, 129.8, 127.8, 96.8, 76.4, 60.5, 60.1, 55.9, 51.8, 43.8, 43.6, 35.2, 34.0, 26.9, 19.3, 11.9, 11.6; **SM (ES+)** 445.2 (50), 381.2 (44), 245.1 (22), 189.1 (100) ; **SMHR** calculé pour $C_{25}H_{36}O_5SiNa$ (MNa^+): 467.2230, trouvé : 467.2232 (0.5 ppm).



18 **26a** **26b**

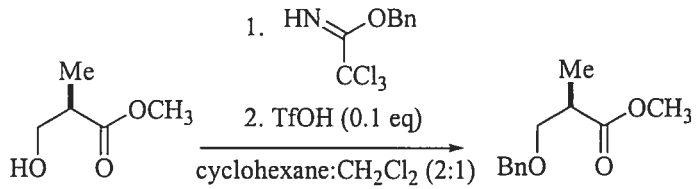
Composé 26a : (±)-5-benzyloxy-2-méthyl-3-triméthylsilanyloxypentanoate de méthyle : R_f 0.32 (EtOAc:Hexanes, 10:90); **Formule brute** : $C_{17}H_{28}O_4Si$; **MM** :

324.49 g/mol ; **IR** (film) υ_{max} 1738 cm^{-1}; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.28 (m, 5H), 4.51 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.18 (ddd, *J* = 7.5, 4.9, 2.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.52 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.53 (dq, *J* = 7.5, 5.2 Hz, 1H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.14 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.09 (s, 9H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 175.5, 138.6, 128.6, 127.9, 127.8, 73.2, 70.9, 67.0, 51.7, 45.8, 35.4, 11.9, 0.5; **SM (ES+)** 275.1 (100), 253.1 (23), 145.1 (95), 91.1 (12) ; **SMHR** calculé pour $C_{14}H_{20}O_4Na$ (MNa^+-TMS): 275.1259, trouvé : 275.1247 (-4.5 ppm).

Composé 26b : (±)-5-benzyloxy-3-triméthylsilanyloxy-2-méthylpentanoate de méthyle : R_f 0.29 (EtOAc:Hexanes, 10:90); **Formule brute** : $C_{17}H_{28}O_4Si$; **MM** : 324.49 g/mol ; **IR** (film) υ_{max} 1739 cm^{-1}; **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.27 (m, 5H), 4.51 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.10 (dt, *J* = 7.7, 3.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.55 (dd, *J* = 7.3, 5.7 Hz, 2H), 2.65-2.58 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.11 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.09 (s, 9H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 175.5, 138.7, 128.6, 127.8, 127.8, 73.2, 71.5, 66.7, 51.7, 46.7, 33.9, 12.8, 0.5; **SM (ES+)** 275.1 (MNa^+-TMS, 100), 253.1 (MH^+-TMS, 62), 221.1 (90), 145.1 (80); **SMHR** calculé pour $C_{14}H_{21}O_4$ (MH^+-TMS): 253.1440, trouvé : 253.1432 (-3.1 ppm).

Procédure pour la synthèse du fragment C_{22}-C_{34} de l'Ulapualide A :

Composé 27 : (-)-(*R*)-3-Benzyloxy-2-méthyl-propionate



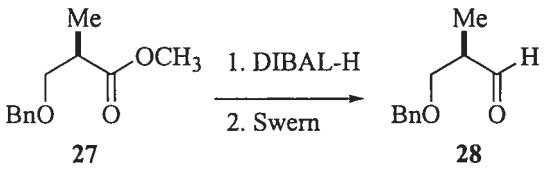
(R)-Roche ester

27

Formule brute : $C_{12}H_{16}O_3$; **MM :** 208.25 g/mol

La préparation et la caractérisation du composé **27** sont déjà connues dans la littérature.[61]

Composé 28 : (-)-(*R*)-3-Benzyloxy-2-méthyl-propionaldéhyde

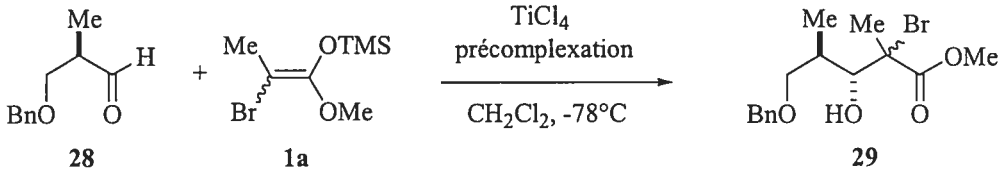


27 **28**

Formule brute : $C_{11}H_{14}O_2$; **MM :** 178.23 g/mol

La préparation et la caractérisation du composé **28** sont déjà connues dans la littérature.[62]

Composé 29 : (-)-(3*R*,4*R*)-5-Benzyloxy-2-bromo-2,4-diméthyl-3-hydroxy-pentanoate de méthyle



28 **1a** **29**

2,3-*syn*; 2,3-*anti* 4:1

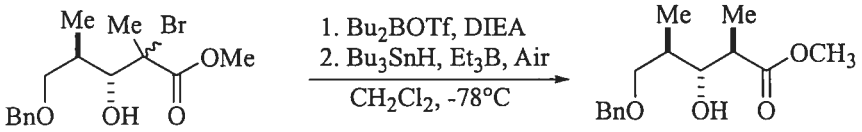
À une solution de l'aldéhyde brut (1 équiv ; 5.6 mmol) dans CH_2Cl_2 (0.1M) à -78°C est ajoutée une solution (1M dans CH_2Cl_2) de $TiCl_4$ (1.15 équiv ; V= 6.1 mL). L'éther d'énol **1a** (1.3 équiv ; V= 2.3 mL) est ensuite additionné. La réaction est laissée 10 min à -78°C puis quenchée avec une solution de NH_4Cl saturée. Le brut est remonté à TP. La phase aqueuse est extraite à trois reprises avec EtOAc et les phases organiques sont combinées, lavées avec de la saumure, séchées sur $MgSO_4$ anhydre, filtrées et concentrées. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 20% EtOAc-Hexanes a donné **29** (m= 17.5g; 92%) avec un mélange 4:1

(2,3-*syn*:2,3-*anti*) selon l'analyse RMN ^1H du brut réactionnel. Ce mélange 4:1 des deux diastéréoisomères est utilisé pour la réduction radicalaire.

Formule brute : $C_{15}H_{21}BrO_4$; **MM :** 345.23 g/mol

Les caractéristiques physiques du composé **29** sont déjà connues dans la littérature.[63]

Composé 30 : (-)-(2*R*,3*R*,4*R*)-5-Benzyloxy-2,4-diméthyl-3-hydroxy-pentanoate de méthyle :



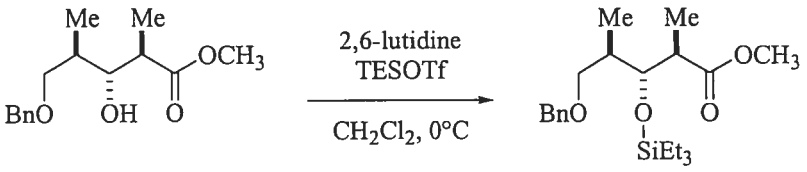
29 **30**

À un mélange de dias **29** (1 équiv ; 2.9 mmol) en solution dans CH_2Cl_2 (0.1M) à -78°C est ajouté successivement DIEA (1.5 équiv ; V= 0.76 mL), puis une solution 1M de Bu_2BOTf dans CH_2Cl_2 (1.3 équiv ; V= 3.8 mL). Agitation à -78°C pendant 1h, puis addition de Bu_3SnH (1.5 équiv ; V= 1.16 mL), BEt_3 (0.2 équiv ; V= 0.58 mL) et enfin d'air (2 mL). Par la suite, additionner 0.2 équiv. de Et_3B toutes les 4h jusqu'à complétion de la réaction (par TLC). Une fois la réaction complète (jugé d'après la CCM), 0.1 equiv. de 1,4-dinitrobenzène est ajouté et le mélange est agité pendant 20 min à -78°C, puis une solution de NH_4Cl saturée est ajoutée. Le brut est remonté à TP. La phase aqueuse est extraite à trois reprises avec EtOAc et les phases organiques sont combinées, lavées avec de la saumure, séchées sur $MgSO_4$ anhydre, filtrées et concentrées. Faire un clivage oxydant avec H_2O_2 (30% de H_2O_2, 1.5 mL/mmol de produit de départ dans 5 mL de MeOH) est additionné dans le mélange réactionnel. La solution est agitée pendant 2 heures à 0°C et les solvants organiques sont évaporés. Par la suite, une solution aqueuse saturée de NH_4Cl est ajoutée et la phase aqueuse est extraite à trois reprises avec de l'éther. Les phases organiques sont ensuite combinées, lavées avec de la saumure, séchées sur $MgSO_4$ anhydre, filtrées et concentrées. Le produit brut est dissous dans l'éther (0.5 M) et agité vigoureusement avec KF/Célite (0.75 g / mmol de substrat) afin d'enlever les résidus d'étain. La réaction est ensuite filtrée sur Célite et concentrée sous pression réduite. Une purification par

chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 15% EtOAc-Hexanes a donné le produit purifié **30** (m= 0.70g ; 90%).

Formule brute : $C_{15}H_{22}O_4$; **MM :** 266.33 g/mol; $[\alpha]_D$ (1.01, $CHCl_3$): -20.3°.
Les caractéristiques physiques de l'autre énantiomère du composé **30** sont déjà connues dans la littérature.[13]

Composé 31 : (-)-(3*R*,4*R*,5*R*)-5-Benzyloxy-2,4-diméthyl-3-triéthylsilanyloxy-pentanoate de méthyle



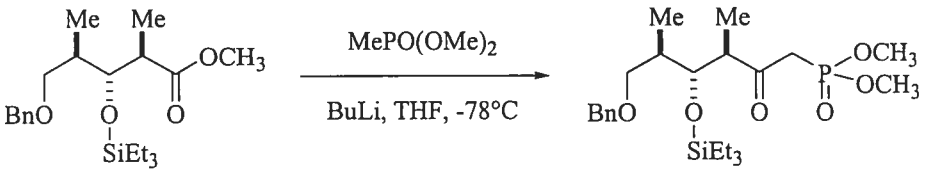
30 **31**

L'hydroxyester **30** (1 équiv ; 2.0 mmol) est dissous dans CH_2Cl_2 (0.1M) et refroidi à 0°C. Addition de 2,6-lutidine (1.2 équiv ; V= 421 µL) et TESOTf (1.1 éq ; V= 0.5 mL) goutte à goutte. Agitation à 0°C pendant 1h puis la réaction est quenchée par NH_4Cl_{sat}. Après évaporation des solvants, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de $NaCl_{sat}$. Les phases aqueuses réextraites (2x) par Et_2O. Les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$. Évaporation des solvants. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 90:10) pour donner le composé silylé **31** (quant.).

Formule brute : $C_{21}H_{36}O_4Si$; **MM** : 380.59 g/mol; $\mathbf{R_f}$ 0.24 (EtOAc:Hexanes, 5:95); **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.27 (m, 5H), 4.49 (s, 2H), 3.95 (dd, *J* = 7.1, 4.5 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.58 (dd, *J* = 9.1, 5.1 Hz, 1H), 3.29 (dd, *J* = 9.1, 7.2 Hz, 1H), 2.75 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H), 0.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), 0.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 176.0, 138.9, 128.5, 127.7, 127.6, 76.7, 73.3, 72.1, 51.7, 45.2, 36.7, 15.3, 13.4, 7.2, 5.4. **IR** (film) υ_{max} 2954, 2878, 1739 cm^{-1}; **SM (ES$^+$)** *e/z* 403 (MNa^+, 17), 289 (100), 267 (63), 235 (37); **SMHR calculé pour** $C_{21}H_{36}O_4SiNa$ (MNa^+):

403.2281, trouvé : 403.2291 (2.6 ppm); **Anal. calculée pour** $C_{21}H_{36}O_4Si$: C 66.27, H 9.53; trouvée: C 66.15, H 9.77; $[\alpha]_D$ = -19.5° (c=1.68, $CHCl_3$).

Composé 32 : (-)-(3*R*,4*R*,5*R*)-(6-Benzyloxy-3,5-diméthyl-2-oxo-4-triéthylsilanyloxy-hexyl)diméthyl phosphonate



31 **32**

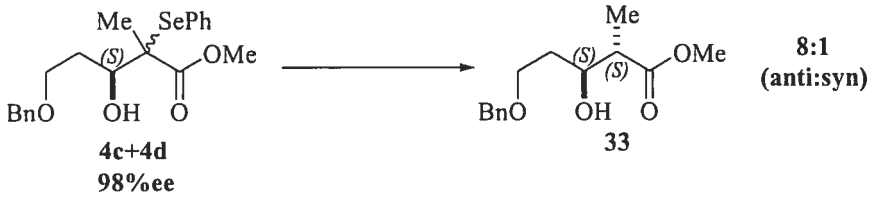
fragment 1

À une solution du méthylphosphonate (4 équiv ; 0.48 mmol) dans THF (1M) à -78°C est ajoutée une solution (2.2M dans hexane) de *n*-butyllithium (3.3 équiv; 0.39 mmol). Agitation 1h à -78°C puis l'ester protégé **31** (1 équiv ; m= 45 mg) en solution dans le THF (0.5 mL) est canulée dans la réaction. Agitation à 78°C pendant 1h puis la réaction est quenchée par NH_4Cl_{sat}. Après évaporation des solvants, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de $NaCl_{sat}$. Les phases aqueuses réextraites (2x) par Et_2O. Les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$. Évaporation des solvants. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 10:90) pour donner le cétophosphonate **32** (m= 57 mg; 71%).

Formule brute : $C_{23}H_{41}O_6PSi$ **MM** : 472.63 g/mol; $\mathbf{R_f}$ 0.43 (EtOAc:Hexanes, 90:10); **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.27 (m, 5H), 4.47 (s, 2H), 3.86 (dd, *J* = 7.5, 3.6 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 3.8 Hz, 3H), 3.72 (d, *J* = 3.8 Hz, 3H), 3.53 (dd, *J* = 9.2, 6.2 Hz, 1H), 3.29 (dd, *J* = 22.0, 14.1 Hz, 1H), 3.28 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.10 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 22.0, 14.1 Hz, 1H), 2.01 (ddd, *J* = 13.6, 6.7, 3.6 Hz, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.54 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 205.8, 138.7, 128.5, 127.7, 77.8, 73.3, 72.1, 53.1, 50.7, 43.6, 42.3, 38.1, 14.6, 13.8, 7.2, 5.3. **IR** (film) υ_{max} 2956, 2878, 1715, 1260, 1033 cm^{-1}; **SM (ES$^+$)** *e/z* 359 ([M-TES+H]$^+$, 100), 341 (35), 233 (28), 181 (47); **SMHR calculé pour** $C_{17}H_{28}O_6P$ ([M-TES+H]$^+$): 359.1624, trouvé : 359.1623 (-0.1 ppm); **Anal.**

calculée pour $C_{21}H_{36}O_4Si$: C 58.45, H 8.74; trouvée: C 58.16, H 9.03; $[\alpha]_D$ = -74.1° (c=1.44, $CHCl_3$).

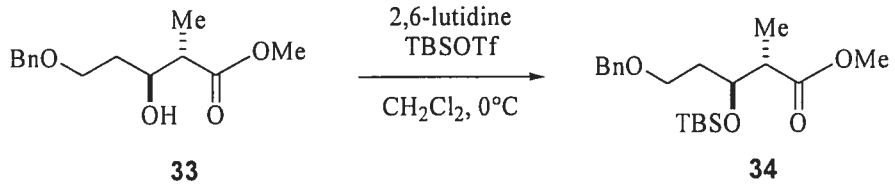
Composé 33 : (+)-(2*S*,3*S*)-5-Benzyloxy-2-méthyl-3-hydroxy-pentanoate de méthyle



La procédure expérimentale est celle décrite plus haut pour la réduction radicalaire en présence de Bu_2BOTf.

Formule brute : $C_{14}H_{20}O_4$; **MM** : 252.31 g/mol; R_f 0.17 (Hexanes:EtOAc, 80:20); **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.28 (m, 5H), 4.52 (s, 2H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.76-3.64 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.30 (bs, 1H), 2.57 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.87-1.70 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 176.2, 138.1, 128.6, 127.9, 127.8, 73.5, 72.6, 68.7, 51.9, 45.7, 33.9, 14.0; **IR** (film) υ_{max} 3495, 2950, 1736 cm^{-1}; **SM (ES$^+$)** *e/z* 275 (MNa^+, 100), 253 (MH^+, 44), 221 (18); **SMHR calculé pour** $C_{14}H_{20}O_4Na$ (MNa^+): 275.1259, trouvé : 275.1253 (-2.3 ppm); **Anal. calculée pour** $C_{14}H_{20}O_4$: C 66.65, H 7.99; trouvée: C 66.40, H 8.20; $[\alpha]_D$ = +14.3° (c=1.20, $CHCl_3$).

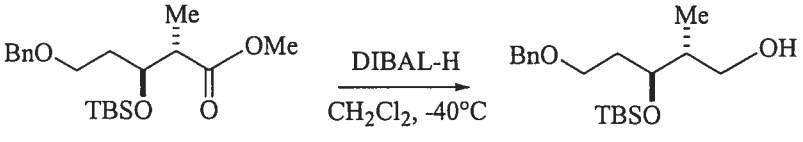
Composé 34 : (+)-(2*S*,3*S*)-5-Benzyloxy-3-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)-2-méthyl-pentanoate de méthyle



Mode opératoire identique à celui menant au composé **18**. La réaction de protection de l'hydroxyester **33** (1 équiv ; 5.9 mmol) a produit le composé silylé **34** de manière presque quantitative (m= 2.04 g ; 95%).

Formule brute : $C_{20}H_{34}O_4Si$; **MM** : 366.57 g/mol; $\mathbf{R_f}$ 0.23 (Hexanes:EtOAc, 90:10); **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.27 (m, 5H), 4.48 (s, 2H), 4.13 (ddd, J = 6.4, 4.1, 2.3 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.55 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.67 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 1.84-1.71 (m, 2H), 1.12 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 175.3, 138.7, 128.6, 127.8, 127.7, 73.1, 70.9, 66.6, 51.7, 45.9, 32.3, 26.0, 18.2, 11.9, -4.4, -4.7; **IR** (film) υ_{max} 2949, 1740 cm^{-1}; **SM (ES$^+$)** *e/z* 367 (90), 335 (85),259 (72); **SMHR calculé pour** $C_{20}H_{34}O_4Si$ (MH^+): 367.2305, trouvé : 367.2305 (0.1 ppm); **Anal. calculée pour** $C_{19}H_{34}O_3Si$: C 65.53, H 9.35; trouvée: C 65.61, H 9.69; $[\alpha]_D$ = +21.6° (c=1.24, $CHCl_3$).

Composé 35 : (-)-(2*S*,3*S*)-5-Benzyloxy-3-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)-2-méthyl-pentan-1-ol

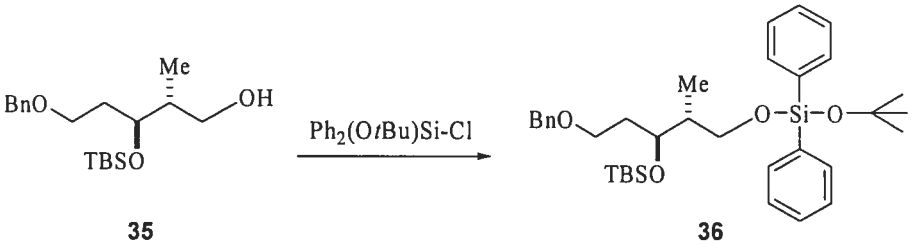


34 **35**

L'ester **34** (1.0 équiv ; 5.45 mmol) est dilué dans du CH_2Cl_2 (0.1M) et la solution est refroidie à -40°C. Une solution 1M de DIBAL-H (3.0 équiv ; V= 16 mL) est ajoutée puis le mélange est agité pendant 1h à -40°C. Lorsque la réaction est jugée complète par CCM, elle est quenchée par MeOH (5 mL) et une solution de Sel de Rochelle saturée. Le mélange est agité pendant 1h à TP jusqu'à clarification de la phase organique. La phase aqueuse est extraite avec l'éther et la phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur $MgSO_4$ anhydre, filtrée et concentrée. L'alcool **35** a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (m= 1.55g ; 84%).

Formule brute : $C_{19}H_{34}O_3Si$; **MM** : 338.56 g/mol; $\mathbf{R_f}$ 0.15 (Hexanes:EtOAc, 80:20); **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.28 (m, 5H), 4.50 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.89 (ddd, J = 5.9, 4.3, 1.6 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 11.0, 4.1 Hz, 1H), 3.54-

3.50 (m, 3H), 2.50 (bs, 1H), 1.88 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 138.5, 128.6, 127.9, 127.8, 74.3, 73.3, 67.0, 65.5, 39.1, 34.7, 26.1, 18.2, 14.3, -4.3, -4.4; **IR** (film) υ_{max} 3431, 2955 cm^{-1}; **SM (ES$^+$)** *e/z* 361 (MNa^+, 100), 339 (MH^+, 79), 247 (30); **SMHR calculé pour** $C_{19}H_{34}O_3SiNa$ (MNa^+): 361.2175, trouvé : 361.2184 (2.5 ppm); **Anal. calculée pour** $C_{19}H_{34}O_3Si$: C 67.40, H 10.12; trouvée: C 67.35, H 9.94; **$[\alpha]_D$** = -0.9° (c=1.21, $CHCl_3$).



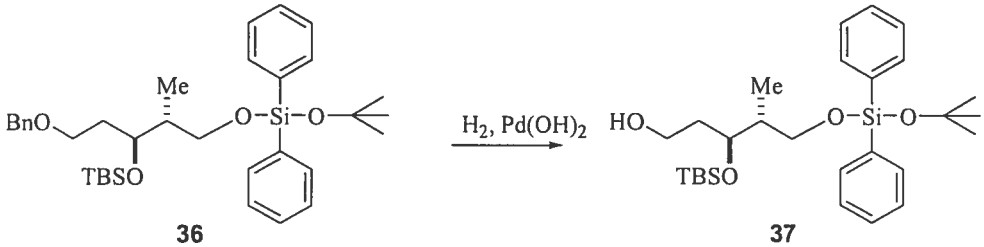
35 **36**

L'alcool **35** (1.0 équiv ; 4.3 mmol) est dilué dans du CH_2Cl_2 (0.1M) et la solution est refroidie à 0°C. La triéthylamine (1.3 équiv ; V= 0.78 mL) est ajoutée puis le chlorure de *tert*-Butoxy-diphényl-silanyloxy (1.1 équiv ; V= 1.27 mL) est ajouté et le mélange est remonté à TP. La réaction est laissée sous agitation pendant toute la nuit à TP. Lorsque la réaction est jugée complète par CCM, elle est quenchée avec une solution de NH_4Cl saturée. La phase aqueuse est extraite avec l'éther et la phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur $MgSO_4$ anhydre, filtrée et concentrée. Le composé **36** a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (m= 2.51g ; 98%).

Composé 36: Formule brute : $C_{35}H_{52}O_4Si_2$; **MM :** 592.96 g/mol; **R_f** 0.24 (Hexanes:EtOAc, 95:5); **RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.64-7.62 (m, 4H), 7.40-7.29 (m, 11H), 4.49 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.96 (ddd, J = 7.5, 4.4, 1.3 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 10.2, 7.2 Hz, 1H), 3.56-3.45 (m, 3H), 1.93 (ddd, J = 14.0, 7.0, 4.4 Hz, 1H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.28 (s, 9H), 0.87 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); **RMN ^{13}C (100.6 MHz, $CDCl_3$)** δ 138.9, 135.5, 135.4, 135.2, 130.0, 128.5, 127.9, 127.8, 127.7, 73.9, 73.2, 70.4, 67.8, 65.2, 41.6, 32.4, 32.2, 26.1, 18.3, 11.8, -4.2, -4.4; **IR (film)** υ_{max} 2957 cm^{-1}; **SM (ES$^+$)** *e/z* 615 (MNa^+, 100), 537

(68), 381 (37); **SMHR calculé pour** $C_{35}H_{52}O_4Si_2Na$ (MNa^+): 615.3302, trouvé : 615.3303 (0.2 ppm); **Anal. calculée pour** $C_{35}H_{52}O_4Si_2$: C 70.89, H 8.84; trouvée: C 71.05, H 9.00; $[\alpha]_D$ = -6.7° (c=1.23, $CHCl_3$).

Composé 37 : (-)-(3*S*,4*R*)-5-(*tert*-butoxydiphénylsilanyloxy)-3-(*tert*-butyldiméthyl silanyloxy)-4-méthyl-pentan-1-ol

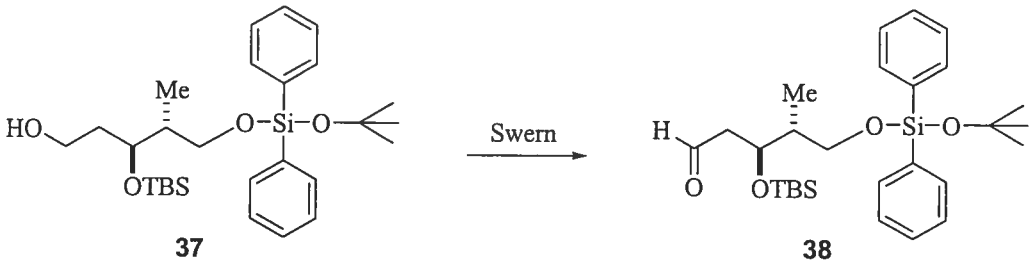


36 **37**

Le composé **36** (1.0 équiv ; 3.3 mmol) est dilué dans THF (0.1M) sous Ar. Le catalyseur de Pearlsman (m= 455 mg) est ajouté. Deux cycles Vide/H_2 sont effectués pour purger le ballon. La réaction est agitée sous atmosphère d'hydrogène pendant la nuit à TP. Le mélange réactionnel est filtré sur Célite puis les solvants sont évaporés. L'alcool **37** brut est obtenu avec une très grande pureté et peut directement être utilisé dans la réaction subséquente.

Formule brute : $C_{28}H_{46}O_4Si_2$; **MM** : 502.83 g/mol; $\mathbf{R}_f$ 0.19 (Hexanes:EtOAc, 80:20); **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65-7.61 (m, 4H), 7.42-7.32 (m, 6H), 4.02 (ddd, *J* = 8.4, 4.8, 3.6 Hz, 1H), 3.68 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.64 (dd, *J* = 10.3, 7.1 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 10.3, 6.6 Hz, 1H), 2.02 (ddd, *J* = 13.9, 6.9, 5.0 Hz, 2H), 1.68-1.48 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.85 (m, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 135.2, 130.0, 127.9, 119.9, 74.0, 72.6, 65.3, 61.1, 41.2, 33.5, 32.2, 26.1, 18.2, 11.5, -4.2, -4.4; **IR** (film) υ_{max} 3369, 2957 cm^{-1}; **SM (ES$^+$)** *e/z* 525 (MNa^+, 100), 447 (68), 429 (55), 351 (43), 297 (32), 237 (28); **SMHR calculé pour** $C_{28}H_{46}O_4Si_2Na$ (MNa^+): 525.2832, trouvé : 525.2830 (-0.5 ppm); $[\alpha]_D$ = -8.8° (c=2.41, $CHCl_3$).

Composé 38 : (-)-(3*S*,4*R*)-5-(*tert*-butoxydiphénylsilanyloxy)-3-(*tert*-butyldiméthyl silanyloxy)-4-méthyl-pentanal

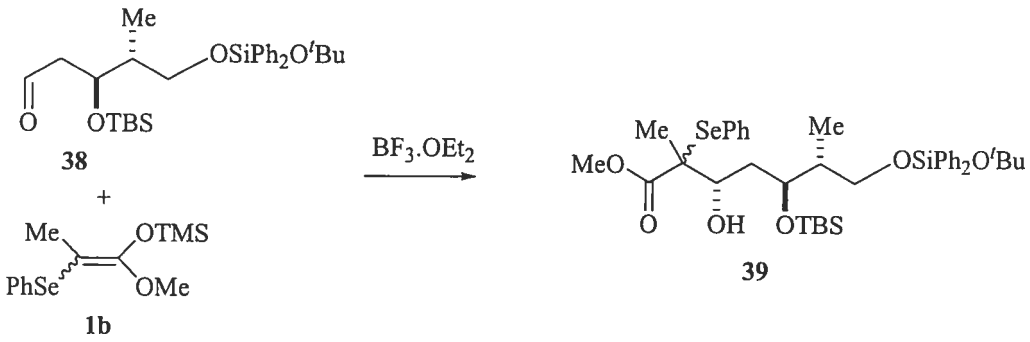


37 **38**

Le chlorure d'oxalyle (1.15 équiv; V= 80 µL) est ajouté au CH_2Cl_2 (0.1M) à TP puis refroidi à -78°C. À cette solution est ajouté au goutte à goutte rapide le DMSO (2.3 équiv; V= 125 µL). Après 5 min d'agitation à -78°C, l'alcool **37** (1.0 équiv; 0.8 mmol) est mis en solution dans du CH_2Cl_2 (0.1M) et est canulé dans la solution précédente, ce qui donne lieu à la formation d'un précipité blanchâtre. Le tout est agité 30 min à -78°C puis la triéthylamine (5 équiv; V= 0.56 mL) est ajoutée et le mélange réactionnel est agité pendant 1h à -78°C. Une fois la réaction complète (jugé par CCM), la réaction est quenchée avec une solution de NH_4Cl saturée et le mélange est remonté à TP. La phase aqueuse est extraite avec l'éther et la phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur $MgSO_4$ anhydre, filtrée et concentrée. L'aldéhyde **38** a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (m= 0.8 g ; 88%).

Formule brute : $C_{28}H_{44}O_4Si_2$; **MM** : 500.82 g/mol; $\mathbf{R_f}$ 0.27 (Hexanes:EtOAc, 90:10); **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.62 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 4H), 7.42-7.31 (m, 6H), 4.40 (ddd, J = 8.1, 4.1 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.44 (ddd, J = 15.7, 8.1, 3.4 Hz, 1H), 2.31 (ddd, J = 15.7, 3.9, 1.6 Hz, 1H), 2.02 (ddd, J = 11.3, 6.7, 4.2 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H), 0.86 (m, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 202.8, 135.1, 135.0, 130.2, 127.9, 74.0, 68.9, 65.0, 46.7, 41.8, 32.2, 26.0, 18.2, 11.5, -4.3, -4.4; **IR** (film) υ_{max} 2968, 1729 cm^{-1}; **SM (ES$^+$)** 523.3 (MNa^+, 100), 501.2 (MH^+, 82), 427.2 (48), 235.1 (53), 157.1 (44); **SMHR calculé pour** $C_{28}H_{44}O_4Si_2Na$ (MNa^+): 523.2676, trouvé : 523.2674 (-0.4 ppm); $[\alpha]_D$ = -3.5° (c=1.22, $CHCl_3$).

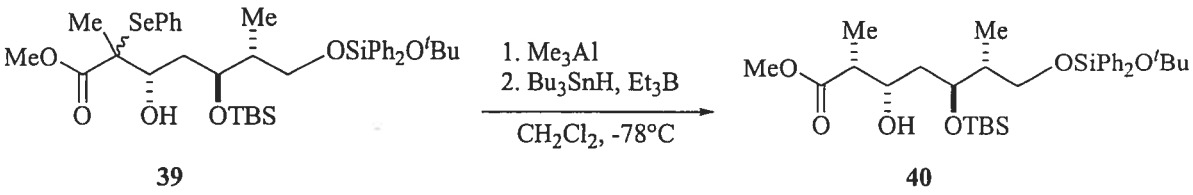
Composé 39 : (3*S*,5*S*,6*R*)-7-(*tert*-butoxydiphénylsilanyloxy)-5-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)-2,6-diméthyl-3-hydroxy-2-phénylsélényl-heptanoate de méthyle



À une solution de l'aldéhyde **38** (1.0 équiv; 1.3 mmol) et de l'éther d'énol (1.2 équiv; V= 0.43 mL) dans du CH_2Cl_2 (0.1M) à -78°C est ajouté au goutte à goutte le $BF_3.OEt_2$ (1.1 équiv). La réaction est agitée 1h à -78°C, puis la réaction est quenchée avec une solution de NH_4Cl saturée à -78°C et le mélange réactionnel est remonté à TP. La phase aqueuse est extraite avec l'éther et la phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur $MgSO_4$ anhydre, filtrée et concentrée pour donner 2 diastéréomères inséparables. Les adduits de Mukaiyama **39** ont été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (m= 0.712 mg ; 95%).

Formule brute : $C_{38}H_{56}O_6SeSi_2$ MM : 743.98 g/mol; R_f 0.14 (Hexanes:EtOAc, 90:10); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68-7.66 (m, 4H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.41-7.29 (m, 9H), 4.29 (dd, *J* = 9.9, 5.9 Hz, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 3.74 (ddd, *J* = 10.0, 7.1, 3.1 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.09 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.96 (dd, *J* = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 1.48-1.43 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (s, 9H), 0.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.06 (s, 3H); RMN ^{13}C (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 174.4, 138.4, 135.3, 135.2, 130.0, 129.6, 129.0, 127.9, 126.9, 74.0, 72.0, 70.9, 65.2, 55.4, 52.3, 41.4, 33.8, 32.2, 26.2, 26.1, 18.6, 18.3, 12.0, -4.2, -4.4; IR (film) υ_{max} 3513, 2956, 1732 cm^{-1}; **SM (ES$^+$)** 767.2 (MNa^+, 100), 553.2 (62), 479.2 (92), 335.1 (38); **SMHR calculé pour** $C_{38}H_{56}O_6SeSi_2Na$ (MNa^+): 767.2678, trouvé : 767.2712 (4.4 ppm).

Composé 40 : (-)-(2*R*,3*S*,5*S*,6*R*)-7-(*tert*-butoxydiphénylsilanyloxy)-5-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)-2,6-diméthyl-3-hydroxy-heptanoate de méthyle



39 **40**

Mode opératoire identique à la procédure générale pour la réaction de réduction radicalaire en présence de $AlMe_3$ comme acide de Lewis, décrite ci-haut. Les adduits de Mukaiyama **39** (1 équiv; 0.4 mmol) sont réduits en propionate **40** (m= 0.19 g; 80%).

Formule brute : $C_{32}H_{52}O_6Si_2$ MM : 588.92 g/mol; $\mathbf{R_f}$ 0.19 (Hexanes:EtOAc, 90:10); **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65-7.63 (m, 4H), 7.39-7.32 (m, 6H), 4.09 (td, *J* = 11.7, 5.8 Hz, 1H), 4.01 (td, *J* = 10.5, 5.6 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 10.0, 6.1 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.49 (dd, *J* = 10.0, 7.0 Hz, 1H), 3.09 (bs, 1H), 2.49 (dq, *J* = 7.1, 5.3 Hz, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.50 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.29 (s, 9H), 1.18 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.01 (s, 3H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 176.2, 135.2, 130.0, 127.8, 74.0, 71.7, 69.2, 65.3, 51.9, 45.7, 41.0, 36.2, 32.2, 26.1, 18.2, 12.4, 12.0, -4.3, -4.5; **IR** (film) υ_{max} 3512, 2954, 1738 cm^{-1}; **SM (ES$^+$)** *e/z* 611 (MNa^+, 100), 589 (MH^+, 27), 533 (53), 437 (37), 357 (32); **SMHR calculé pour** $C_{32}H_{53}O_6Si_2$ (MH^+): 589.3381, trouvé : 589.3385 (0.7 ppm); **Anal. calculée pour** $C_{32}H_{52}O_6Si_2$: C 65.26, H 8.90; trouvée: C 65.02, H 9.30; $[\alpha]_D$ = -9.2° (c=1.21, $CHCl_3$).

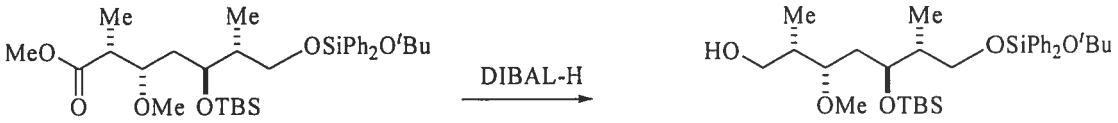
Composé 41 : (-)-(2*R*,3*S*,5*S*,6*R*)-7-(*tert*-butoxydiphénylsilanyloxy)-5-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)-2,6-diméthyl-3-méthoxy-heptanoate de méthyle

40 **41**

Mode opératoire identique à celui menant au composé **10.** L'hydroxyester **40** (1 équiv; 0.072 mmol) est protégé sous forme d'éther méthylique **41** (m= 35mg; 82%).

Formule brute : $C_{33}H_{54}O_6Si_2$ **MM** : 602.95 g/mol; $\mathbf{R_f}$ 0.34 (Hexanes:EtOAc, 95:5); **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66-7.64 (m, 4H), 7.40-7.31 (m, 6H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.63-3.51 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.70 (dq, J = 7.1, 4.1 Hz, 1H), 2.00 (ddd, J = 14.3, 7.1, 3.5 Hz, 1H), 1.53-1.37 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.13 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.85 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 175.5, 135.5, 135.2, 129.9, 127.8, 79.1, 73.9, 70.0, 65.2, 57.2, 51.7, 42.8, 42.0, 34.9, 32.2, 26.2, 18.3, 11.6, 10.9, -3.8, -4.4; **IR** (film) υ_{max} 2959, 1739 cm^{-1}; **SM (ES$^+$)** *e/z* 625 (MNa^+, 100), 415 (38), 371 (36); **SMHR calculé pour** $C_{33}H_{54}O_6Si_2Na$ (MNa^+): 625.3357, trouvé : 625.3359 (0.4 ppm); $\mathbf{[\alpha]_D}$ = -39.6° (c=1.28, $CHCl_3$).

Composé 42 : (-)-(2*S*,3*S*,5*S*,6*R*)-7-(*tert*-butoxydiphénylsilanyloxy)-5-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)-2,6-diméthyl-3-méthoxy-heptan-1-ol



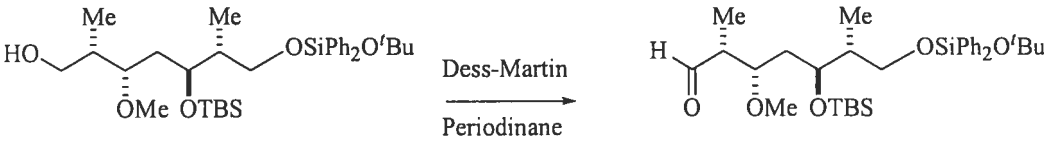
41 **42**

L'ester **41** (1.0 équiv ; 0.18 mmol) est dilué dans du CH_2Cl_2 (0.1M) et la solution est refroidie à -40°C. Une solution 1M de DIBAL-H (3.0 équiv ; V= 0.56 mL) est ajoutée puis le mélange est agité pendant 1h à -40°C. Lorsque la réaction est jugée complète par CCM, elle est quenchée par MeOH (0.5 mL) et une solution de Sel de Rochelle saturée. Le mélange est agité pendant 1h à TP jusqu'à clarification de la phase organique. La phase aqueuse est extraite avec l'éther et la phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur $MgSO_4$ anhydre, filtrée et concentrée. L'alcool **42** a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (m= 0.91g ; 84%).

Formule brute : $C_{32}H_{54}O_5Si_2$ **MM** : 574.94 g/mol; $\mathbf{R_f}$ 0.23 (Hexanes:EtOAc, 80:20); **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66-7.64 (m, 4H), 7.41-7.31 (m, 6H), 4.19 (td, J = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 10.8, 8.9 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 7.3, 4.3 Hz, 2H), 3.49 (dd, J = 10.9, 4.7 Hz, 1H), 3.45 (td, J = 9.3, 2.9 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.91 (bs, 1H), 2.31-2.26 (m, 1H), 2.02 (ddd, J = 14.7, 6.9, 3.2 Hz, 1H), 1.53-1.38 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 0.89 (s,

9H), 0.84 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 135.5, 135.3, 135.2, 130.0, 127.8, 82.8, 74.0, 70.1, 66.3, 65.1, 57.3, 42.0, 35.2, 32.2, 31.8, 26.2, 18.3, 13.0, 10.8, -3.7, -4.3; **IR** (film) υ_{max} 3445, 2959 cm^{-1}; **SM (ES$^+$)** *e/z* 597 (MNa^+, 100), 575 (MH^+, 72), 517 (70), 369 (62), 309 (40); **SMHR calculé pour** $C_{32}H_{55}O_5Si_2$ (MH^+): 575.3588, trouvé : 575.3612 (4.2 ppm); $[\alpha]_D$ = -26.7° (c=1.43, $CHCl_3$).

Composé 43 : (-)-(2*R*,3*S*,5*S*,6*R*)-7-(*tert*-butoxydiphénylsilanyloxy)-5-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)-2,6-diméthyl-3-méthoxyheptanal



42 **43**

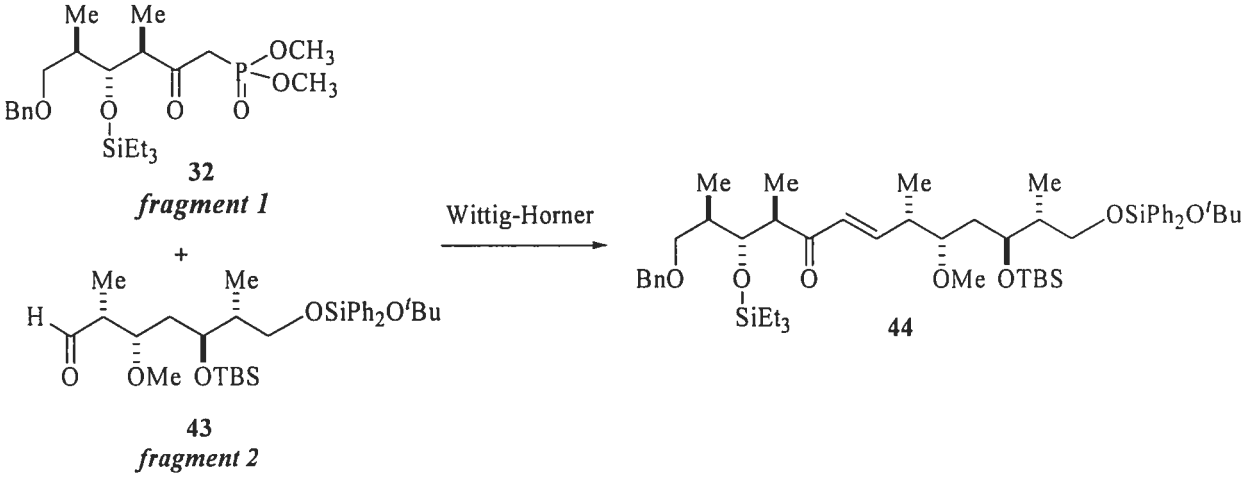
fragment 2

L'alcool **42** (1.15 équiv; 0.16 mmol) est dissous dans CH_2Cl_2 (0.1M) à TP puis ajout successif de $NaHCO_3$ (10 équiv; m= 0.134mg), et du périodinane de Dess-Martin (1.5 équiv; m= 0.101 mg). Après 1h d'agitation à TP, la réaction est quenchée en ajoutant Et_2O (1mL), puis une solution de $Na_2S_2O_3$ saturée et le mélange est agité à TP jusqu'à clarification des phases. La phase aqueuse est extraite avec l'éther et la phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur $MgSO_4$ anhydre, filtrée et concentrée. L'aldéhyde **43** a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (m= 83 mg ; 91%).

Formule brute : $C_{32}H_{52}O_5Si_2$ **MM :** 572.92 g/mol; $\mathbf{R}_f$ 0.31 (Hexanes:EtOAc, 90:10); **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.79 (s, 1H), 7.66-7.64 (m, 4H), 7.41-7.32 (m, 6H), 4.22-4.18 (m, 1H), 3.76 (td, J = 9.3, 3.1 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.63 (dq, J = 7.4, 3.5 Hz, 1H), 2.02 (ddd, J = 14.1, 7.1, 3.5 Hz, 1H), 1.56-1.38 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.05 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.83 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 205.0, 135.2, 130.0, 127.8, 78.3, 74.0, 69.9, 65.1, 57.3, 49.5, 41.8, 34.5, 32.2, 26.2, 18.4, 10.7, 8.6, -3.8, -4.3; **IR** (film) υ_{max} 2964, 2861, 1726 cm^{-1}; **SM (ES$^+$)** *e/z* 595 (MNa^+, 100), 517 (22), 353 (43), 341 (21);

SMHR calculé pour $C_{32}H_{52}O_5Si_2Na$ (MNa^+): 595.3251, trouvé : 595.3271 (3.4 ppm); $[\alpha]_D$ = -39.2° (c=1.12, $CHCl_3$).

Composé 44 : (-)-(6*E*)-(2*R*,3*R*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*)-1-Benzyloxy-13-(*tert*-butoxydiphénylsilanyloxy)-11-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)-9-méthoxy-2,4,8,12-tétraméthyl-3-triéthylsilanyloxy-tridec-6-èn-5-one



Dans une éprouvette avec un barreau magnétique, mettre 0.8 équiv. de $Ba(OH)_2.8H_2O$ (m= 37 mg) et chauffer pendant 2h à entre 100°C et 140°C sous vide. Par la suite ajouter 0.20 mL de THF et ajouter le cétophosphonate **32** (1.2 équiv., 0.174 mmol). Laisser agiter pendant 30 min à TP. L'aldéhyde **43** (1.0 équiv., 0.145 mmol) est dilué dans 2 mL d'un mélange THF:H_2O (THF:H_2O, 40:1) et la solution de l'aldéhyde est ajoutée au mélange réactionnel. La réaction est agitée toute la nuit à TP. Le lendemain, la réaction est complète par CCM et 2mL de CH_2Cl_2 est ajouté. Le mélange réactionnel est quenché avec une solution de $NaHCO_3$ saturée. La phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 et la phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur $MgSO_4$ anhydre, filtrée et concentrée. Le composé **44** est obtenu comme seul composé et a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (m= 0.12 g ; 90%).

Formule brute : $C_{53}H_{86}O_7Si_3$ **MM** : 919.50 g/mol; $\mathbf{R_f}$ 0.28 (Hexanes:EtOAc, 90:10); **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66-7.63 (m, 4H), 7.38-7.31 (m, 11H), 6.90 (dd, *J* = 15.9, 6.6 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 15.9, 1.4 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H),4.13 (td, *J* = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 8.0, 3.1 Hz, 1H), 3.65-3.47 (m,

4H), 3.38 (td, J = 8.8, 3.5 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.06 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.71 (ddd, J = 10.6, 6.3, 1.0 Hz, 1H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.29 (s, 11H), 1.03 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.91-0.87 (m, 20H), 0.81 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.58-0.52 (m, 6H), 0.07 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 203.2, 148.8, 134.0, 135.5, 135.4, 135.2, 130.0, 129.9, 128.5, 127.8, 127.6, 81.2, 76.8, 73.9, 73.2, 72.0, 69.8, 65.2, 57.1, 48.8, 42.2, 38.6, 36.8, 33.7, 32.2, 26.2, 18.3, 15.7, 14.5, 14.2, 10.9, 7.3, 5.5, -3.7, -4.3; **IR** (film) υ_{max} 2959, 2869 cm^{-1}; **SM (ES^+)** *e/z* 920 (MH^+, 11), 828 ($[M\text{-}TES+Na]^+$, 100), 595 (53), 563 (58), 413 (41), 264 (52); **SMHR calculé pour** $C_{47}H_{72}O_7Si_2Na$ ($[M\text{-}TES+Na]^+$): 827.4714, trouvé : 827.4721 (0.8 ppm); $[\alpha]_D$ = -43.6° (c=1.05, $CHCl_3$).

Références

[1] (a) Brown, H. C.; Bhat, K. S.; Randad, R. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3701. (b) Brown, H. C.; Bhat, K. S.; Randad, R.S. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1570

[2] (a) Marshall, J. A.; Wang, X.J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1242. (b) Marshall, J. A.; Maxson K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 630. (c) Marshall, J.A.; Schaaf, G.M. *J. Org. Chem.* **2001**; *66*(23); 7825.

[3] (a) Evans, D.A.; Bartroli, J.; Shih, T.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127. (b) Evans, D.A.; Rieger, D.L.; Bilodeau, M.T.; Urpi, F.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047. (c) Evans, D.A.; Downey, C.W.; Shaw, J.T.; Tedrow, J.S. *Org. Lett.* **2002**, *6*, 1127. (d) Hanessian, S.; Sumi, K.; *Synthesis* **1991**, 1083. (e) Hanessian, S.; Gai, Y.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7473. (f) Hanessian, S.; Ma, J.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4627. (g) Panek, J. S.; Cirillo, P.F. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 294-296.

[4] (a) Roush, W. R.; Palkowitz, A. D.; Ando, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6339. (b) Roush, W. R.; Ando, K.; Powers, D. B.; Palkowitz, A. D.; Halterman, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6348.

[5] (a) Roush, W. R.; Grover, P. T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3806. (d) Chemler, S. R.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3800 (b) Chemler, S. R.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 1319.

[6] (a) Masse, C. E.; Panek, J. S. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1293. (b) Liu, P.; Panek, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6141. (c) Masse, C. E.; Panek, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1093.

[7] (a) Guindon, Y.; Lavallée, J.-F.; Llinas-Brunet, M.; Horner, G.; Rancourt, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9701. (b) Guindon, Y.; Guérin, B.; Chabot, C.; Ogilvie, W. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12528.

[8] (a) Guindon, Y.; Liu, Z.; Jung, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9289. (b) Guindon, Y.; Rancourt, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6554. (c) Guérin, B.; Chabot, C.; Mackintosh, N.; Ogilvie, W. W.; Guindon, Y. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 852.

[9] (a) Gennari, C. *Comp. Org. Synth.* **2000**, *Vol. 2*, 629. (b) Casiraghi, G. ; Zanardi, F. ; Appendino, G. ; Rassu, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1929.

[10] (a) Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.*. **1973**, 1011. (b) Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503. (c) Heathcock, C.H. in "Asymetric Synthesis", Ed. J.D. Morrison, Academic Press, New-York, **1984**, Vol. 3, Part B, p111

[11] (a) Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: New York, **1994**; 835. (b) Yamashita, Y.; Ishitani, H.; Shimizu, H.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc* **2002**; *124,* 3292.

[12] (a) Mikami, K.; Matsukawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7039. (b) Mikami, K.;Yajima, T.; Takasaki, T.; Matsukawa, S.; Terada, M.; Maruta, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 85. (c) Mikami, K.; Sawa, E., Harada, A.; Koga, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1951.

[13] Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc* **1980**; *102,* 3248.

[14] Yamamoto, Y. Maruyama, K. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4607.

[15] Noyori, R.; Murata, S.; Suzuki, M. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3899.

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

[17] Heathcock, C. H.; McLaughlin, M.; Medina, J.; Hubbs, J. L.; Wallace, G. A.; Scott, R.; Claffey, M. M.; Hayes, C. J.; Ott, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**; *125,* 12844.

[18] Machajekski, T.; Wong, C. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352.

[19] Kiyooka, S. I.; Shahid, K. *Tetrahedron. Lett.* **2000**, *41*, 2633.

[20] Kiyooka, S. I.; Hena, M. A. *Tetrahedron. Asym.* **1996**, *7*, 2181.

[21] Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65.

[22] Trost, B. M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12002.

[23] (a) Li, H.J.; Tian, H.Y.; Chen, Y.J.; Wang, D.; Li, C.J. *Chem. Commun.* **2002**, 2994. (b) Shiina, I.; Yamai, Y. S.; Shimazaki, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8103. (c) Hamada, T.; Manabe, K.; Ishikawa, S.; Nagayama, S.; Shiro, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1989.

[24] Corey, E. J.; Loh, T. P., Roper, T. D.; Azimioara, M. D.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8290.

[25] (a) Griller, D.; Cooper, J.W.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4269. (b) Hart, D. J.; Huang, H.-C.; Krishnamurthy, R.; Schwartz, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7507-7519.

[26] Giese, B.; Bulliard, M.; Zeitz, H.G. *Synlett* **1991**, *6*, 425-427. (d) Mile, B. *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 55.

[27] Porter, N. A.; Wu, W.-X.; McPhail, A. T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 707.

[28] Hart, D.J; Huang, H.-C; Krishnamurthy, R.; Schwartz, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7507.

[29] Giese, B.; Bulliard, M.; Zeitz, H.-G. *Synlett* **1991**, 425.

[30] Guindon, Y.; Yoakim, C.; Lemieux, R.; Boisvert, L.; Delorme, D.; Lavallée, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2845.

[31] Guindon, Y.; Slassi, A.; Rancourt, J.; Bantle, G.; Bencheqroun, M.; Murtagh, L.; Ghiro, É.; Jung, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 288.

[32] Durkin, K.; Liotta, D.; Rancourt, J.; Lavalée, J.-F.; Boisvert, L.; Guindon, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4912.

[33] Giese, B.; Damm, W.; Wetterich, F.; Zeitz, H.G.; Rancourt, J.; Guindon, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5885.

[34] Guindon, Y.; Jung, G.; Guérin, B.; Ogilvie, W. W. *Synlett* **1998**, *3*, 213.

[35] Guindon, Y.; Guérin, B.; Rancourt, J.; Chabot, C.; Mackintosh, N.; Ogilvie, W. W. *Pure & Appl. Chem* **1996**, *68*, 89.

[36] Guindon, Y; Liu, Z.; Jung, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9289.

[37] (a) Guindon, Y.; Rancourt, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6554. (b) Guérin, B.; Chabot, C.; Mackintosh, N.; Ogilvie, W. W.; Guindon, Y. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 852.

[38] Kiyooka, S. I.; Shahid, K. A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 1485.

[39] Allingham, J. S.; Tanaka, J.; Marriott, G.; Rayment, I. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 597.

[40] Klenchin, V. A.; Allingham, J. S.; King, R.; Tanaka, J.; Marriott, G.; Rayment, I. *Nat. Sruct. Biol.* **2003**, *10*, 1058.

[41] Celatka. C. A.; Panek, J. S. *Tet. Lett.* **2002**, *43*, 7043.

[42] Panek, J. S.; Beresis, R. T.; Celatka, C. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6494.

[43] Yeung, K. S.; Paterson, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4632.

[44] Mochirian, P.; Cardinal-David, B.; Guérin, B.; Prévost, M., Guindon, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 7067.

[45] Guindon, Y.; Houde, K.; Prévost, M.; Cardinal-David, B.; Landry, S. R.; Daoust, B.; Bencheqroun, M.; Guérin, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 8496.

[46] Mikami, K.; Matsukawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7039

[47] (a) Mikami, K.;Yajima, T.; Takasaki, T.; Matsukawa, S.; Terada, M.; Maruta, M. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 85. (b) Mikami, K.; Sawa, E., Harada, A.; Koga, N. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 1951.

[48] (a) Burgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065. (b) Dunitz, J. D. *X-ray Analysis and the Structure of Organic Molecules*; Cornell University Press: Ithaca, NY, 1979. (c) Burgi, H. B.; Dunitz, J. D. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 153.

[49] (a) Kiyooka, S.; Heathcock, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4765. (b) Reetz, M. T.; Kessler, K.; Jung, A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 729.

[50] (a) Nakata, T.; Tani, Y.; Hatozaki, M.; Oishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 1411. (b) Burke, S. D.; Piscopio, A. D.; Marron, B. E.; Matulenko, M. A.; Pan, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 857.