

Université de Montréal

Nouvelle méthodologie de synthèse de polypropionates
dérivés d'un motif *anti, anti*.
Synthèses formelles de la zincophorine

Par

Philippe Mochirian
Département de chimie
Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée à la Faculté des Études Supérieures en
vue de l'obtention du grade de Docteur ès Sciences
(PhD) en Chimie

Mai 2007

© Philippe Mochirian, 2007



QD

3

U54

2007

v.034

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

Cette thèse intitulée :

**Nouvelle méthodologie de synthèse de polypropionates
dérivés d'un motif *anti, anti*.
Synthèses formelles de la zincophorine**

Présentée par :

Philippe Ata Mochirian

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Pr. Stephen Hanessian, Président-rapporteur

Pr. Yvan Guindon, Directeur de recherche

Pr. James Wuest, Membre du jury

Pr. Dennis Hall, Membre externe du jury

Représentant du Doyen

Thèse acceptée le :

Sommaire

Cet ouvrage présente une nouvelle méthodologie versatile et itérative du motif propionate 2,3-*anti*-3,4-*anti*. Ce motif est reconnu comme celui posant le plus de difficulté à synthétiser par les méthodes classiques de la littérature. En plus de représenter un défi synthétique intéressant, ce motif présente un grand intérêt pour les chimistes de synthèse. En effet, on retrouve la trace de ce dernier dans une multitude de composés biologiquement actifs. Cette méthodologie nouvelle a pu par la suite être étendue à la synthèse des trois autres motifs constituant la famille des stéréotriades.

Cette méthodologie s'appuie sur une approche où le substrat contrôle entièrement le processus de création de chaque nouveau centre stéréogénique. La stratégie proposée tient en une séquence de réaction d'aldolisation de Mukaiyama suivie d'une réduction radicalaire contrôlée par un acide de Lewis, des adduits précédemment créés qui va permettre de générer le propionate 2,3-*anti*-3,4-*anti*. La réaction de Mukaiyama devra passer par un chemin réactionnel de type Cram-chélate en présence d'un acide de Lewis bidentate afin de générer la relation 3,4-*anti*. Une fois ces substrats possédant un bromure tertiaire obtenus, ces derniers seront alors réduits sous contrôle acyclique en présence d'un acide de Lewis de bore afin d'obtenir diastéréosélectivement la relation 2,3-*anti*. Enfin, la méthodologie proposée permettra de générer en une étape le propionate désiré grâce à l'utilisation d'un seul acide de Lewis de bore dans une séquence « one pot ».

Par la suite, cette même méthodologie a pu être appliquée sur un modèle itératif afin de délivrer de manière efficace et diastéréosélective les quatre polypropionates dérivant du propionate 2,3-*anti*-3,4-*anti* précédemment obtenu, dont le motif unanimement reconnu comme le plus difficile d'accès, le 2,3-*anti*-3,4-*anti*-4,5-*anti*-5,6-*anti*. Un contrôle efficace Cram-chélate ou Felkin-Anh a pu être obtenu lors de l'étape d'aldolisation de Mukaiyama. L'étude entreprise dans ce cadre a mis en lumière la difficulté de réaliser des réactions de Mukaiyama sous contrôle Cram-chélate sur des aldéhydes disubstitués de stéréochimie relative 2,3-*anti*. Nous avons également pu mettre en évidence le rôle joué par l'hétéroatome porté par l'énolate

silylé lorsque mis en présence de certains acides de Lewis. La versatilité et la complémentarité de l'effet acyclique (pour la relation *anti*) et l'effet endocyclique (pour la relation *syn*) ont été mis en valeur à cette occasion pour l'étape de réduction radicalaire. Finalement, ces quatre polypropionates furent obtenus à partir d'un simple aldéhyde par un choix judicieux de l'acide de Lewis lors de chaque étape.

L'obtention diastéréosélective du motif 2,3-*anti*-3,4-*anti*-4,5-*anti*-5,6-*anti* nous a permis par la suite d'envisager la synthèse de la zincophorine comme application de cette méthodologie itérative. Cette molécule présentait plusieurs défis synthétiques majeurs que les synthèses totales précédentes ont mis en valeur par leur échec à justement créer la séquence 2,3-*anti*-3,4-*syn*-4,5-*anti*-5,6-*anti*-6,7-*anti*-7,8-*anti* présente sur la molécule. Celle-ci fut obtenue par une autre itération à partir du polypropionate correspondant.

Nous avons par ailleurs développé un nouvel accès à des tétrahydropyranes trisubstitués de stéréochimie relative 2,6-*trans* grâce à une réaction de cycloétherification en tandem. Cette méthodologie a été adaptée des travaux de P.A. Evans et a permis de générer des précurseurs radicalaires qui seront subséquentement réduits sous contrôle exocyclique. Celle-ci a permis d'établir la stéréochimie relative *anti* désirée sur la molécule.

Cette réaction de réduction radicalaire sur des bromures tertiaires d'un tétrahydropyrane trisubstitué de stéréochimie relative 2,6-*trans* aura permis de mettre en évidence l'influence de la stéréochimie relative des substituants sur le tétrahydropyrane ainsi que l'interférence nuisible au processus radicalaire de la chaîne latérale en C₇ et de son repliement spatial. Des études RMN et des calculs de modélisation moléculaire ont permis une meilleure compréhension des facteurs conformationnels sur l'issue stéréochimique de la réduction radicalaire exocyclique sur ces tétrahydropyranes. Enfin, des synthèses complémentaires du fragment C₁-C₁₆ de la zincophorine ont alors été proposées et réalisées.

Finalement, nous avons développé une nouvelle voie d'accès énantiosélective et diastéréosélective au fragment C₁₇-C₂₅ de la zincophorine. Une réaction de résolution enzymatique nous a permis d'obtenir la stéréochimie voulue en C₂₂. Enfin,

une réaction d'aldolisation d'Evans *anti*-sélective nous a permis l'obtention de la relation C₁₈-C₁₉ de la zincophorine.

Mots clés : Acide de Lewis, Aldolisation de Mukaiyama, Contrôle acyclique, Cram-chélate, Diastéréosélectivité, Effet endocyclique, Effet exocyclique, Felkin-Anh, Polypropionates, Réduction radicalaire, Tétrahydropyranes, Zincophorine

Abstract

This synthetic work reports a new versatile and iterative methodology for obtaining the *2,3-anti-3,4* propionate motif. This motif is acknowledged as the most difficult to synthesize by classical methods described in the literature. Not only does it represent an interesting synthetic challenge, this motif has stirred a great deal of interest among synthetic chemists. In fact, traces of it can be detected in a multitude of biologically active compounds. The novel methodology could then be applied to synthesizing the three other motifs that make up the stereotriad family.

The methodology is based on an approach where the substrate entirely controls the creation process for each new stereogenic center. The proposed strategy involves a Mukaiyama aldolisation followed by a radical reduction conducted under Lewis acid control; which yields the desired *2,3-anti-3,4-anti* propionate motif. The Mukaiyama reaction proceeds through the Cram-chelate model in presence of a bidentate Lewis acid in order to generate the *3,4-anti* relative stereochemistry. Once the substrates that contain a tertiary bromide are obtained, their reduction under acyclic control in presence of a boron Lewis acid provides the necessary diastereoselectivity for the *2,3-anti* relationship. In sum, the proposed methodology allows the synthesis of the desired propionate in a single step as it uses the same boron Lewis acid for both consecutive reactions performed in “one pot”.

Afterwards, this same methodology was employed in an iterative process in order to efficiently and diastereoselectively synthesize the four polypropionates derived from the *2,3-anti-3,4-anti* propionate previously obtained. The major challenge was to obtain the *2,3-anti-3,4-anti-5,6-anti* motif unanimously acknowledged as the most arduously accessible. This study undertaken shed light on the difficulty of conducting Mukaiyama-type reactions under Cram-chelate control on *2,3-anti* disubstituted aldehydes. We have also highlighted the role of the heteroatom on the silylated enolate in the presence of certain Lewis acids. Finally, all four polypropionates were generated from a simple aldehyde by way of a judicious choice of Lewis acid at each step.

Having diastereoselectively obtained the *2,3-anti-3,4-syn-4,5-anti-5,6-anti* motif, we were then able to undertake the synthesis of zincophorin as an application of this iterative methodology. The synthesis of this molecule highlighted many major challenges revealed by former total syntheses as they had failed to generate the very polypropionate sequence contained in the molecule. Zincophorin is made up of a *2,3-anti-3,4-syn-4,5-anti-5,6-anti-6,7-anti-7,8-anti* polypropionate, which made it possible for us to proceed to another iteration using the corresponding fragment.

Moreover, we developed a new approach to obtain trisubstituted tetrahydropyrans of *3,7-trans* relative stereochemistry via tandem cycloetherification. This methodology was adapted from original studies of P.A. Evans, and was used to generate radical precursors that will subsequently be reduced under exocyclic control. It establishes the desired *2,3-anti* relative stereochemistry of zincophorin.

In all, radical reduction of tertiary bromides contained in a *3,7-trans* trisubstituted tetrahydropyran has revealed the influence of the relative stereochemistry of substituents on tetrahydropyran, as well as the destructive interference of the C₇ side chain and its spatial folding on the stereochemical outcome of the radical process. RMN studies and molecular modelling computations have provided a better understanding of the conformational factors on the stereochemistry of exocyclic radical reduction of these tetrahydropyrans. Finally, complementary syntheses of the C₁-C₁₆ fragment of zincophorin were suggested and accomplished.

Lastly we developed a novel enantioselective and diastereoselective process to generate the C₁₇-C₂₅ fragment of zincophorin. Enzymatic resolution enabled us to obtain the desired C₂₂ stereochemistry. Ultimately, an *anti* selective aldolisation reaction developed by D.A. Evans was used to obtain the C₁₈-C₁₉ relationship of zincophorin.

Keywords : Lewis Acid, Mukaiyama Aldolisation, Acyclic Control, Cram-Chelate, Diastereoselectivity, Endocyclic Effect, Exocyclic Effect, Felkin-Anh, Polypropionates, Radical Reduction, Tetrahydropyrans, Zincophorin

Table des Matières

<i>Sommaire</i>	<i>i</i>
<i>Abstract</i>	<i>iv</i>
<i>Liste des Figures</i>	<i>xi</i>
<i>Liste des Schémas</i>	<i>xiii</i>
<i>Liste des Tableaux</i>	<i>xvii</i>
<i>Liste des Abréviations</i>	<i>xix</i>
<i>Remerciements</i>	<i>xxii</i>
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1	9
SYNTHÈSE DIASTÉRÉOSÉLECTIVE DE MOTIFS PROPIONATE ET POLYPROPIONATE À PARTIR DE α-MÉTHYL-β-ALKOXYALDÉHYDES	
9	
1.1 Introduction	9
1.2 Méthodes d'aldolisation asymétrique	10
1.2.1 Méthode d'aldolisation d'Evans ¹³	10
1.2.2 Méthode d'aldolisation de Paterson ¹²	13
1.3 Méthodes de crotylation asymétriques	16
1.3.1 Méthode de crotylation de Brown ¹⁴	18
1.3.2 Méthode de crotylation de Roush ^{15,34}	19
1.3.2.1 Addition de crotylboronates	19
1.3.2.2 Addition de crotyltrifluorosilanes ^{15b,15c}	21
1.3.3 Méthode d'allénylation de Marshall ¹⁶	24
1.3.3.1 Synthèse de la stéréotriade <i>anti, anti</i> ^{16a-d}	24
1.3.3.2 Synthèse du polypropionate <i>anti, anti, anti, anti</i> par une séquence itérative ^{16d}	25
1.4 Méthode itérative d'induction-1,2 asymétrique et bidirectionnelle de Hanessian¹⁷	27
1.5 Conclusions préliminaires	28
CHAPITRE 2	29
APPLICATIONS DE LA CHIMIE RADICALAIRE À LA SYNTHÈSE DIASTÉRÉOSÉLECTIVE DE CENTRES STÉRÉOGÉNIQUES. RÔLE DES ACIDES DE LEWIS	

2.1	Introduction	29
2.2	Influence des effets stéréoélectroniques et stériques en chimie radicalaire	29
2.2.1	Induction de sélectivité <i>anti</i> par l'effet acyclique	29
2.2.2	L'effet exocyclique. Influence de structures cycliques adjacentes au centre radicalaire sur l'issue stéréochimique de la réaction	34
2.2.3	L'effet exocyclique et ses applications	36
2.2.4	Utilisation des acides de Lewis pour l'induction diastéréosélective. L'effet endocyclique vs l'effet exocyclique ⁵⁰	37
2.2.5	Utilisation de Et ₃ B comme acide de Lewis et comme réactif pour l'induction diastéréosélective	40

CHAPITRE 3 _____ 43

LA RÉACTION DE MUKAIYAMA

3.1	Revue de la littérature	43
-----	-------------------------	----

CHAPITRE 4 _____ 51

MÉTHODOLOGIE DE SYNTHÈSE DE MOTIFS PROPIONATE PAR UNE SÉQUENCE TANDEM MUKAIYAMA-RÉDUCTION RADICALEIRE

4.1	Stratégie générale proposée en vue de la synthèse de motifs polypropionate	51
4.2	Optimisation de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama	53
4.2.1	Réactions de Mukaiyama sous contrôle Cram-chélate et Felkin-Anh ^{10c, 10d}	53
4.2.2	États de transition proposés pour l'aldolisation de Mukaiyama	54
4.3	Optimisation de la réaction de réduction radicalaire sous contrôle d'acides de Lewis ^{10c, 10d}	55
4.4	Optimisation de la séquence tandem Mukaiyama-réduction radicalaire	57
4.4.1	Méthodologie en tandem appliquée à la série propionate ^{10c}	57
4.4.2	Méthodologie en tandem appliquée à la série 1,3-propanediol	59
4.5	Preuves de structure du propionate et de son précurseur radicalaire	61
4.6	Application de la méthodologie tandem à la synthèse des quatre propionates	62

CHAPITRE 5 _____ **64**

**SYNTHÈSE ITÉRATIVE DE POLYPROPIONATES EN SÉQUENCE
MUKAIYAMA-RÉDUCTION RADICALAIRE**

5.1	Introduction et perspectives _____	64
5.2	Études et hypothèses concernant la réaction de Mukaiyama appliquée à des modèles complexes d'induction asymétrique-1,2 et -1,3 combinée _____	65
5.2.1	L'induction asymétrique-1,2 ⁹³ _____	65
5.2.2	L'induction asymétrique-1,3 ⁹³ _____	66
5.2.3	L'induction asymétrique-1,2 et -1,3 combinée (merged) _____	67
5.3	Premiers pas vers les motifs polypropionate dérivés du motif 2,3-<i>anti</i>-3,4-<i>anti</i> _____	70
5.3.1	Synthèse des aldéhydes itératifs _____	70
5.3.2	Application de la méthode itérative sur les aldéhydes 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>anti</i> _____	70
5.4	Réactions de Mukaiyama activées par Me₂AlCl et TiCl₄ en présence de différents éthers d'énols _____	74
5.4.1	Réaction de Mukaiyama activée par Me ₂ AlCl sur l'aldéhyde PMB en présence de l'éther d'énol phénylséléné _____	74
5.4.2	Réactions de Mukaiyama activées par TiCl ₄ et BF ₃ .OEt ₂ sur l'aldéhyde benzylé en présence de l'éther d'énol phénylséléné et bromé _____	77
5.5	Études et hypothèses concernant l'influence de l'hétéroatome porté par l'éther d'énol silylé _____	78
5.5.1	Études sur l'aldéhyde de départ monobenzylé _____	78
5.5.2	Revue de littérature sur l'influence des hétéroatomes portés par l'éther d'énol silylé sur l'issue stéréochimique de la réaction de Mukaiyama _____	80
5.5.3	Influence du sélénium sur l'issue stéréochimique de la réaction de Mukaiyama en présence de titane ou de magnésium _____	81
5.5.4	Impact du sélénium sur l'aluminium. Réactions de compétitions entre deux éthers d'énols silylés _____	84
5.6	Synthèse itérative et diastéréosélective de polypropionates dérivés du motif 2,3-<i>anti</i>-3,4-<i>anti</i>^{10b} _____	87
5.6.1	Réaction de Mukaiyama itérative. Synthèse diastéréosélective des précurseurs radicalaires 3,4- <i>anti</i> -4,5- <i>anti</i> -5,6- <i>anti</i> et 3,4- <i>syn</i> -4,5- <i>anti</i> -5,6- <i>anti</i> _____	87
5.6.2	Réaction de réduction radicalaire itérative. Synthèse diastéréosélective des polypropionates dérivés du propionate 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>anti</i> ^{10b} _____	89
5.7	Étude et hypothèse concernant la haute diastéréosélectivité Cram-chélate observée en mode bidentate sur des aldéhydes avec une stéréochimie relative 2,3-<i>anti</i> _____	91
5.8	Preuves de structure des polypropionates dérivés du propionate 2,3-<i>anti</i>-3,4-<i>anti</i> _____	94
5.8.1	Preuves de structure du polypropionate 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>anti</i> -4,5- <i>anti</i> -5,6- <i>anti</i> _____	94

5.8.2	Preuves de structure du polypropionate 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>anti</i> -4,5- <i>anti</i> -5,6- <i>anti</i> __	95
5.8.3	Preuves de structure du polypropionate 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>syn</i> -4,5- <i>anti</i> -5,6- <i>anti</i> __	95
5.8.4	Preuves de structure du polypropionate 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>syn</i> -4,5- <i>anti</i> -5,6- <i>anti</i> __	96
5.9	Conclusions _____	96

CHAPITRE 6 _____ 98

SYNTHÈSES TOTALES ET FORMELLES ANTÉRIEURES DE LA ZINCOPHORINE

6.1	Introduction _____	98
6.2	Caractéristiques structurales et défis synthétiques de la zincophorine	99
6.2.1	Synthèse totale de Danishefsky et coll. ¹¹² _____	100
6.2.2	Synthèse totale de Cossy et coll. ¹¹³ _____	103
6.2.3	Synthèse totale de Miyashita et coll. ¹¹⁴ _____	107
6.2.4	Synthèse formelle du fragment C ₇ -C ₁₆ de la zincophorine par Guindon et coll. ¹¹¹ _____	110

CHAPITRE 7 _____ 115

SYNTHÈSE FORMELLE DE LA ZINCOPHORINE

7.1	Synthèse du fragment C ₁ -C ₁₃ par l'approche Est-Ouest _____	115
7.1.1	Rétrosynthèse proposée de la zincophorine _____	115
7.1.2	Synthèse du fragment C ₅ -C ₁₃ par l'approche Est-Ouest _____	117
7.1.3	Synthèse du fragment C ₁ -C ₁₃ par l'approche Est-Ouest _____	119
7.1.4	Synthèse des 4 tétrahydropyranes C ₁ -C ₁₃ 22a, 22b, 22c et 22d par une réaction d'iodocyclisation _____	125
7.1.5	Réduction radicalaire des substrats iodés 25-majo et 25-mino issus de l'iodoétherification _____	129
7.1.6	Hypothèses préliminaires concernant la perte de diastéréosélectivité ____	130
7.2	Synthèse du fragment C ₁ -C ₉ et C ₁ -C ₁₁ de la zincophorine comme modèle d'études _____	131
7.2.1	Synthèse du fragment C ₁ -C ₉ par cycloétherification. Étude de la réduction radicalaire exocyclique _____	131
7.2.2	Synthèse du fragment C ₁ -C ₁₁ par cycloétherification _____	136
7.3	Études conformationnelles et hypothèses sur les tétrahydropyranes bromés trisubstitués _____	139
7.3.1	Études RMN ¹ H de la conformation des tétrahydropyranes bromés 21a et 22b _____	139

7.3.2	Études conformationnelles des substrats bromés 21a, 36a et 36b par RMN ¹ H	140
7.4	Hypothèses structurales et mécanistiques concernant les tétrahydropyranes trisubstitués	142
7.4.1	Introduction	142
7.4.2	Étude conformationnelle des radicaux dérivant de 36, 50, 21	143
7.4.3	Hypothèse et solution proposée	149
7.4.4	Étude comparative des structures de la zincophorine et de l'épi- salinomycine	149
7.4.5	Inversion de la stéréochimie en C ₆ . Impact de la stéréochimie relative C ₆ -C ₇	152
7.4.6	Étude conformationnelle du composé modèle 119	154
7.5	Conclusions préliminaires	156
7.6	Synthèse des fragments cibles C ₁ -C ₁₆ de la zincophorine	158
7.6.1	Synthèse du fragment 65 C ₁ -C ₁₆ à partir des composés 22a et 22b	158
7.6.2	Approche de l'induction stéréogénique du centre en C ₁₃ par une allylation de type Mukaiyama	162
7.6.3	Approche de l'induction stéréogénique du centre en C ₁₃ par des réactifs d'allylation chiraux	163
7.6.4	Induction stéréogénique du centre en C ₁₃ par une réduction diastéréosélective d'une cétone	165
7.7	Synthèse du fragment C ₁₇ -C ₂₅ de la zincophorine	172
7.7.1	Approche proposée par Danishefsky ^{112b}	172
7.7.2	Approche proposée du fragment C ₁₇ -C ₂₅	174
7.8	Conclusions	180
CHAPITRE 8		181
PERSPECTIVES ET RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES		
8.1	Introduction	181
8.2	Synthèse améliorée du fragment C ₁ -C ₁₆ de la zincophorine	181
CONCLUSION		189
PARTIE EXPÉRIMENTALE		191
RÉFÉRENCES		291

Liste des Figures

Figure 1.	Biosynthèse des polypropionates par les synthases PKSs de type I	2
Figure 2.	Propionates et polypropionates.....	3
Figure 3.	La zincophorine et la stéréochimie <i>anti, anti, anti, anti</i>	4
Figure 4.	Exemples de molécules biologiquement actives	5
Figure 5.	Du propionate <i>anti, anti</i> à la zincophorine.....	6
Figure 6.	Approches générales adoptées dans le cadre de la synthèse de propionates de stéréochimie <i>anti, anti</i>	10
Figure 7.	Auxiliaires chiraux à base de α -hydroxycétones chirales.....	14
Figure 8.	Effet allylique-1,3 pour les radicaux substitués par un ester ⁴²	30
Figure 9.	Importance et limitations de l'effet allylique-1,3 pour les radicaux substitués par un ester ou un cyano ⁴⁴ ,	31
Figure 10.	État de transition proposé menant au produit majoritaire pour la réduction radicalaire acyclique ⁴⁷	33
Figure 11.	États de transition proposés pour expliquer la diastéréosélectivité obtenue lors de la réduction radicalaire de i et ii . Explication de l'effet exocyclique ⁴⁹	35
Figure 12.	Explications et preuves de structures sur le rôle de Et ₃ B et Bu ₂ BOTf dans la réduction radicalaire ⁵²	41
Figure 13.	Hypothèse sur le rôle de la σ -donation dans les ratios observés dans la série propionate et 1,3-propanediol	60
Figure 14.	Structure de la zincophorine et de son ester méthylique.....	98
Figure 15.	Mécanisme proposé par P.A. Evans et coll. pour la réaction de cycloétherification ¹²⁷	120
Figure 16.	États de transition proposés pour expliquer la diastéréosélectivité des attaques de nucléophile sur un oxonium cyclique	121
Figure 17.	États de transition proposés pour la formation de tétrahydropyranes trisubstitués par iodoétherification.....	126
Figure 18.	États de transition et diastéréosélectivité de l'iodoétherification	128
Figure 19.	Étude de la taille de la chaîne latérale sur l'issue diastéréosélective de la réduction radicalaire exocyclique	135
Figure 20.	Résultats obtenus lors de réduction radicalaire exocyclique sur les substrats bromés 21 , 36 , 50	138
Figure 21.	Étude RMN ¹ H des intermédiaires bromés 21a ; 21b . Détermination de la conformation adoptée par ces tétrahydropyranes	139
Figure 22.	Étude de la conformation des fragments C ₁ -C ₁₃ et C ₁ -C ₉ par RMN ¹ H	141
Figure 23.	Comparaison structurale des précurseurs radicalaires 36 et 21	142
Figure 24.	Différences structurales des tétrahydropyranes étudiés	143
Figure 25.	États de transition proposés pour la réduction radicalaire du tétrahydropyrane 36	144
Figure 26.	Modélisation moléculaire du radical dérivé du tétrahydropyrane 36 .	145
Figure 27.	États de transition proposés pour le tétrahydropyrane 50	146
Figure 28.	États de transition (2) proposés pour le tétrahydropyrane 50	146
Figure 29.	Modélisation moléculaire du radical dérivé du tétrahydropyrane 50 .	147
Figure 30.	Projection de Newman du lien C ₈ -C ₉	148
Figure 31.	Inversion de la stéréochimie du centre stéréogénique en C ₈	149

Figure 32.	Structures de l' <i>épi</i> -salinomycine et de la salinomycine et son fragment intéressant notre synthèse de la zincophorine	150
Figure 33.	Conformations proposées pour le radical provenant de 115	151
Figure 34.	Modélisation moléculaire du radical dérivé du tétrahydropyrane 115	152
Figure 35.	États de transition proposés pour le tétrahydropyrane 119	154
Figure 36.	Modélisation moléculaire du radical 119 lors de la réduction exocyclique.....	155
Figure 37.	Corrélations entre les stéréochimies relatives -6,7 ; -6,8 et la diastéréosélectivité de la réduction radicalaire.....	157
Figure 38.	Approches envisagées pour l'induction du centre stéréogénique en C ₁₃ du fragment C ₁ -C ₁₆	161
Figure 39.	Réduction d'une cétone par un hydrure sous contrôle de la chélation ¹¹¹ ..	165
Figure 40.	États de transition proposés pour expliquer la diastéréosélectivité de la réduction de la cétone 62	169
Figure 41.	Diastéréosélectivité de la réduction d'une cétone 2,3- <i>anti</i> par L-Selectride en fonction de son encombrement stérique.....	170
Figure 42.	Protection des oxazolidinones C ₁₇ -C ₂₃ vs C ₁₇ -C ₂₅	178
Figure 43.	États de transition proposés pour expliquer la diastéréosélectivité 1,3- <i>anti</i> des réductions par Me ₄ NBH(OAc) ₃	185
Figure 44.	Preuve de structure de la relation 1,3- <i>anti</i> du diol 96 par détermination RMN ¹³ C	187

Liste des Schémas

Schéma 1.	Séquence Mukaiyama-réduction radicalaire, séquence tandem	6
Schéma 2.	Défis attendus lors de la synthèse de polypropionates.....	8
Schéma 3.	Chimie des aldols de propionates	9
Schéma 4.	Chimie des aldols des oxazolidinones d'Evans ^{13c}	11
Schéma 5.	Réductions stéréosélectives de β -hydroxycétones ^{13c}	13
Schéma 6.	Synthèse du motif <i>anti, anti, anti, anti</i> par une aldolisation de cétones chirales dérivées de l'ester de Roche ^{12d, 12a}	14
Schéma 7.	Synthèse du motif <i>anti, anti</i> par l'utilisation d'auxiliaires chiraux dérivés de l'acide lactique ^{12h}	15
Schéma 8.	Les différents réactifs de crotylation asymétrique	17
Schéma 9.	État de transition typique d'un <i>mismatch</i> lors des réactions de crotylation ^{15d}	17
Schéma 10.	Addition des crotylboronates à un modèle itératif ^{15a, 34}	21
Schéma 11.	Réaction de crotylation itérative par les trifluorocrotylsilanes ^{15b, 15c}	21
Schéma 12.	Synthèse du fragment C ₇ -C ₁₆ de la zincophorine selon Roush ^{15b}	22
Schéma 13.	États de transition bicycliques de crotyltrifluorosilanes ^{15c}	22
Schéma 14.	Influence de l'eau sur le cours de la réaction de crotylation ^{15c}	23
Schéma 15.	Réactions de crotylations sur des aldéhydes avec une relation 2,3- <i>syn</i>	23
Schéma 16.	Addition d'allénylzinciques sur un aldéhyde chiral ^{16d}	25
Schéma 17.	Itération et synthèse de polypropionates par addition d'allénylzinciques ^{16d}	26
Schéma 18.	Synthèse du fragment cible C ₇ -C ₁₆ de la zincophorine par Marshall ^{16a}	26
Schéma 19.	Synthèse itérative et bidirectionnelle de propionates et polypropionates ^{17e}	27
Schéma 20.	Énergies relatives de deux conformères ⁴³	30
Schéma 21.	Influence d'un substituant polaire sur le centre stéréogène adjacent au radical sur l'énergie relative des conformères ⁴⁷	32
Schéma 22.	Réduction radicalaire sous l'influence de l'effet exocyclique ⁴⁹	34
Schéma 23.	Influence du magnésium sur l'état de transition lors de la réduction radicalaire. Effet exocyclique vs effet endocyclique	39
Schéma 24.	Mécanisme proposé pour la réaction de Mukaiyama.....	44
Schéma 25.	États de transition acycliques pour l'addition d'un éther d'énol silylé trisubstitué Z sur un aldéhyde	46
Schéma 26.	États de transition acycliques pour l'addition d'un éther d'énol silylé trisubstitué E sur un aldéhyde dans des conditions de chélation	46
Schéma 27.	États de transition proposés dans des conditions de non chélation....	48
Schéma 28.	États de transition proposés dans des conditions de chélation	49
Schéma 29.	Séquence Mukaiyama-réduction radicalaire pour la synthèse de motifs propionate	51
Schéma 30.	Séquence tandem réaction de Mukaiyama-réduction radicalaire	52
Schéma 31.	États de transition Cram-chélate et Felkin-Anh pour la réaction de Mukaiyama avec les énolates silylés tétrasubstitués.....	55
Schéma 32.	Preuves de structure du propionate 2-3- <i>anti</i> -3,4- <i>anti</i> et de son précurseur phénylséléne ^{10d}	61

Schéma 33.	Synthèse diastéréosélective des quatre propionates par une séquence en tandem	62
Schéma 34.	États de transition proposés lors d'induction asymétrique-1,3 dans les réactions d'aldolisation de Mukaiyama	66
Schéma 35.	Impact de la configuration relative de l'aldéhyde selon le mode d'activation dans les cas d'induction asymétrique incorporée lors d'aldolisation de Mukaiyama ⁸⁷	67
Schéma 36.	Problèmes potentiels lors de la formation de complexes bidentates sur des aldéhydes 2,3- <i>anti</i> vs 2,3- <i>syn</i>	69
Schéma 37.	Synthèse des aldéhydes itératifs à partir du propionate 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>anti</i>	70
Schéma 38.	Expérience de stabilité de l'aldéhyde en présence de l'acide de Lewis Et ₂ BOTf.....	72
Schéma 39.	Réactions secondaires observées lors des tentatives d'itération de la réaction de Mukaiyama	72
Schéma 40.	Aldolisation de Mukaiyama activée par Me ₂ AlCl en présence de l'énolate silylé phénylséléné.....	74
Schéma 41.	Différenciation des diastéréoisomères en C ₂ et en C ₃	75
Schéma 42.	Preuve de structure du polypropionate réduit.....	76
Schéma 43.	États de transition bidentate vs monodentate en présence de TiCl ₄ et d'un ligand phénylséléné.....	82
Schéma 44.	Effet directeur des hétéroatomes présents sur l'éther d'énol silylé sur l'issue stéréochimique de la réaction de Mukaiyama activée par MgBr ₂ .OEt ₂ ¹⁰⁰	83
Schéma 45.	États de transition proposés pour expliquer la diastéréosélectivité observée lors de la réaction de Mukaiyama entre l'aldéhyde itératif benzylé et l'énolate séléné.....	86
Schéma 46.	Réaction de Mukaiyama activée par TiCl ₄ sur l'aldéhyde benzylé et en présence de l'éther d'énol bromé	87
Schéma 47.	Approche itérative vers les polypropionates dérivés de la stéréotriade 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>anti</i> ^{10b}	90
Schéma 48.	Étude de l'encombrement stérique de l'énolate.....	91
Schéma 49.	Chemins réactionnels possibles suivant la grosseur du nucléophile ajouté sur un complexe bidentate de stéréochimie relative <i>anti</i>	93
Schéma 50.	Preuves de structure du polypropionate 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>anti</i> -4,5- <i>anti</i> -5,6- <i>anti</i>	94
Schéma 51.	Preuves de structure du polypropionate 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>anti</i> -4,5- <i>anti</i> -5,6- <i>anti</i> . Étude RMN ¹ H des constantes de couplage	95
Schéma 52.	Preuves de structure du polypropionate 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>syn</i> -4,5- <i>anti</i> -5,6- <i>anti</i> . Étude RMN ¹ H des constantes de couplage	95
Schéma 53.	Preuves de structure du polypropionate 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>syn</i> -4,5- <i>anti</i> -5,6- <i>anti</i> . Étude RMN ¹ H des constantes de couplage	96
Schéma 54.	De la méthodologie à la synthèse totale de la zincophorine.....	97
Schéma 55.	Caractéristiques structurales de la zincophorine.....	99
Schéma 56.	Rétrosynthèse proposée par Danishefsky de la zincophorine ¹¹²	101
Schéma 57.	Diastéréosélectivité des étapes clés du fragment C ₁ -C ₁₆ de la synthèse totale de Danishefsky	102
Schéma 58.	Rétrosynthèse de la zincophorine proposée par Cossy ¹¹³	104
Schéma 59.	Problèmes rencontrés lors de la synthèse du fragment C ₁ -C ₁₃ de la synthèse totale de Cossy ¹¹³	105

Schéma 60.	Synthèse du fragment polypropionate C ₈ -C ₁₁ <i>anti, anti</i> de la synthèse totale de Cossy ¹¹³	106
Schéma 61.	Rétrosynthèse de la zincophorine proposée par Miyashita ¹¹⁴	108
Schéma 62.	Synthèse du fragment C ₁ -C ₁₅ de la synthèse totale de Miyashita ¹¹⁴	109
Schéma 63.	Synthèse du propionate 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>anti</i> par une approche impliquant une cyclofonctionnalisation et une réduction radicalaire ¹¹¹	111
Schéma 64.	Synthèse du fragment C ₇ -C ₁₆ de la zincophorine ¹¹¹	113
Schéma 65.	Rétrosynthèse I de la zincophorine, partie 1: l'approche Est-Ouest	115
Schéma 66.	Rétrosynthèse de la zincophorine, partie 2: l'approche Est-Ouest ..	116
Schéma 67.	Synthèse du fragment C ₅ -C ₁₃ par l'approche Est-Ouest	117
Schéma 68.	Synthèse du fragment C ₁ -C ₁₃ par l'approche Est-Ouest	119
Schéma 69.	Synthèse de tétrahydrofuranes <i>via</i> une iodocyclisation	126
Schéma 70.	Synthèse de l'oléfine trisubstituée 24 précurseur de l'iodoétherification.....	127
Schéma 71.	Synthèse de précurseurs radicalaires du fragment C ₁ -C ₁₃ par une réaction d'iodoétherification.....	128
Schéma 72.	Réduction radicalaire exocyclique des substrats iodés 25 -mino et 25 -majo.....	129
Schéma 73.	Rétrosynthèse du fragment 37 C ₁ -C ₉ de la zincophorine par l'approche Est-Ouest.....	131
Schéma 74.	Synthèse des substrats bromés 36a ; 36b par cycloétherification ...	132
Schéma 75.	Synthèse de l'aldéhyde 41 , fragment C ₁ -C ₉ de la zincophorine.....	134
Schéma 76.	Preuve de structure par comparaison du tétrahydropyrane 37 avec celui obtenu par Cossy et coll. ^{113a}	135
Schéma 77.	Synthèse du fragment 51 C ₁ -C ₁₁ de la zincophorine	136
Schéma 78.	Preuve de structure du tétrahydropyrane 51a par comparaison avec un intermédiaire commun de la synthèse de Miyashita et coll. ¹¹⁴	137
Schéma 79.	Comparaison de structures et corrélation de la stéréochimie en C ₈ et la diastéréosélectivité	150
Schéma 80.	Réduction radicalaire exocyclique des fragments de la salinomycine et de l' <i>épi</i> -salinomycine	153
Schéma 81.	Diastéréosélectivité de la réduction exocyclique <i>vs</i> la stéréochimie relative C ₆ -C ₇	156
Schéma 82.	Fonctionnalisation du fragment C ₁ -C ₁₃ obtenu par cycloétherification	158
Schéma 83.	Séparation des diastéréoisomères issus de la réduction radicalaire des bromures 21a ; 21b	159
Schéma 84.	Fonctionnalisation du fragment C ₁ -C ₁₃ , synthèse de l'aldéhyde 60	161
Schéma 85.	Réaction d'allylation de Mukaiyama sur l'aldéhyde 60 sous contrôle Felkin-Anh.....	162
Schéma 86.	Réaction d'allylation sur l'aldéhyde 60 sous contrôle de la chélation	163
Schéma 87.	Synthèse du fragment C ₁ -C ₁₆ , préparation de la cétone 62	167
Schéma 88.	Complexation d'un substrat modèle par TiCl ₄ et réduction en mode Cram-chélate.....	168
Schéma 89.	Réduction de la cétone 62 par DIBAL-H et recyclage du diastéréoisomère non désiré	171
Schéma 90.	Synthèse des fragments C ₁ -C ₁₆ de la zincophorine en vue du couplage de Julia-Kocienski.....	171
Schéma 91.	Rétrosynthèse du fragment C ₁₇ -C ₂₅ selon Danishefsky ^{112b}	172

Schéma 92.	Diastéréosélectivité des étapes clés du fragment C ₁₇ -C ₂₅ ^{112b}	173
Schéma 93.	Analyse rétrosynthétique du fragment C ₁₇ -C ₂₅	174
Schéma 94.	Synthèse du fragment C ₁₇ -C ₂₃ à partir de l'ester de Roche.....	175
Schéma 95.	Méthodologie de résolution enzymatique d'alcools primaires α-méthylés ¹⁴¹	177
Schéma 96.	Synthèse du fragment C ₁₇ -C ₂₅ à partir de l'alcool énantiomériquement pur, partie 1.....	177
Schéma 97.	Synthèse du fragment C ₁₇ -C ₂₅ à partir de l'alcool énantio pur, partie 2	179
Schéma 98.	Preuve de structure pour le fragment C ₁₇ -C ₂₅	180
Schéma 99.	Rétrosynthèse de la zincophorine, partie 1.....	182
Schéma 100.	Rétrosynthèse de la zincophorine, partie 2.....	183
Schéma 101.	Synthèse du diol 96 par réduction 1,3- <i>anti</i> de la β-hydroxycétone 95 ..	184
Schéma 102.	Synthèse de l'aldéhyde 104	186
Schéma 103.	Synthèse de l'aldéhyde 109 précurseur de la réaction de cycloétherification.....	187
Schéma 104.	Synthèse du fragment C ₁ -C ₁₇ . Fin de la synthèse	188

Liste des Tableaux

Tableau 1.	Réaction d'aldolisation de β -cétimides ^{13c}	12
Tableau 2.	Réaction de crotylation de Brown ¹⁴	19
Tableau 3.	Réaction de crotylation de Roush ^{15a}	20
Tableau 4.	Influence des substituants du centre stéréogène adjacent au radical sur la diastéréosélectivité ^{46,47}	32
Tableau 5.	Réduction radicalaire de substrats cycliques. Généralité de l'effet exocyclique ⁵⁰	36
Tableau 6.	Réductions radicalaires sous contrôle d'acides de Lewis ⁵⁰	38
Tableau 7.	Rôle et influence de Et ₃ B sur les réductions radicalaires exocyclique ⁵²	40
Tableau 8.	Diastéréosélectivités obtenues pour la réaction d'aldéhydes achiraux avec des éthers d'énol silylés achiraux ^{64,65,66}	45
Tableau 9.	Diastéréosélectivités obtenues pour la réaction de β -alkoxyaldéhydes chiraux avec un éther d'énol silylé en présence d'acides de Lewis ..	49
Tableau 10.	Précurseurs radicalaires obtenus par les réactions optimisées de Mukaiyama ^{10c, 10d}	53
Tableau 11.	Synthèse de propionates à partir de précurseurs radicalaires sous contrôle d'acides de Lewis ^{10c, 10d}	56
Tableau 12.	Optimisation de la séquence tandem Mukaiyama-réduction radicalaire sur la série propionate ^{10c}	58
Tableau 13.	Optimisation de la séquence tandem Mukaiyama-réduction radicalaire sur la série 1,3-propanediol	59
Tableau 14.	Exemples de résultats obtenus dans des aldolisations de Mukaiyama à partir d'aldéhydes ayant une relation 2,3- <i>syn</i> ou 2,3- <i>anti</i> ⁹³	68
Tableau 15.	Réactions itératives d'aldolisation de Mukaiyama sur les aldéhydes 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>anti</i>	71
Tableau 16.	Réactions de Mukaiyama avec un énoate silylé plus réactif	73
Tableau 17.	Aldolisation de Mukaiyama activée par TiCl ₄ et BF ₃ .OEt ₂ en présence de l'éther d'énol phénylsélené	77
Tableau 18.	Réaction d'aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde simple en présence de TiCl ₄ et des énoates silylés phénylsélené et bromé	79
Tableau 19.	Effet du substituant méthylthio sur le rapport Cram-chélate/Felkin-Anh lors de la réaction de Mukaiyama avec SnCl ₄ et MgBr ₂ ^{99a}	81
Tableau 20.	Expériences de compétition entre l'énoate phénylsélené et celui de D. A. Evans	84
Tableau 21.	Réactions optimisées de Mukaiyama itératives sur l'aldéhyde 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>anti</i> ^{10b}	88
Tableau 22.	Réactions optimisées de réductions radicalaires sous contrôle exocyclique et endocyclique ^{10b}	89
Tableau 23.	Impact stérique de l'éther d'énol utilisé sur l'issue stéréochimique dans la réaction de Mukaiyama sous contrôle Cram-chélate	92
Tableau 24.	Réduction radicalaire exocyclique et endocyclique des carbonates cycliques ¹¹¹	112
Tableau 25.	Réduction radicalaire exocyclique des précurseurs radicalaires 21a et 21b	123

Tableau 26.	Optimisation de la réduction radicalaire exocyclique des précurseurs bromés 36	133
Tableau 27.	Optimisation de l'hydrogénolyse des benzyles du composé 55 en vue de la synthèse du triol 56	160
Tableau 28.	Réaction d'allylation de l'aldéhyde 60 par des réactifs chiraux.....	164
Tableau 29.	Réduction de cétones substituées utilisant un réducteur possédant un contre ion bidentate ^{138g}	166
Tableau 30.	Réduction de la cétone 62 par le L-Selectride	167

Liste des Abréviations

Ac :	acétate
AcOEt :	acétate d'éthyle
ACS :	acétal de cétène silylé
AIBN :	azo- <i>bis</i> -isobutyronitrile
A.L. :	acide de Lewis
9-BBN :	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
Bu :	<i>n</i> -butyle
<i>t</i> -Bu :	<i>tert</i> -butyle
Bn :	benzyle
Boc :	<i>tert</i> -butoxycarbone
BOM :	benzyloxyméthyle
Bz :	benzoyle
COSY :	spectroscopie de corrélation
d :	doublet
da :	doublet apparent
DBU :	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
dd :	doublet de doublet
dp :	doublet de pentuplet
dq :	doublet de quadruplet
dt :	doublet de triplet
dta :	doublet de triplet apparent
ddd :	doublet de doublet de doublet
ddp :	doublet de doublet de pentuplet
ddq :	doublet de doublet de quadruplet
DDQ :	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
ddt :	doublet de doublet de triplet
dddd :	doublet de doublet de doublet de doublet
DEAD :	azodicarboxylate de diéthyle
DIBAL-H :	hydrure de diisobutylaluminium
DIEA :	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DMAP :	4-(diméthylamino)pyridine
DMSO :	diméthyl sulfoxyde

<i>m</i> -DNB :	<i>m</i> é <i>t</i> a-dinitrobenzène
<i>p</i> -DNB :	<i>p</i> ara-dinitrobenzène
e.d. :	excès diastéréoisomérique
e.e. :	excès énantiomérique
Et :	éthyle
EI :	ionisation par impact électronique
FAB :	« fast atomic bombardment »
h :	heure
Hex :	<i>n</i> -hexane
HOMO :	« highest occupied molecular orbital »
Hz :	Hertz
Ipc :	isopinocamp'héyle
IR :	infrarouge
<i>J</i> :	constante de couplage
KHMDS :	amidure de bis(triméthylsilyle) de potassium
LAH :	hydrure de lithium aluminium
LDA :	diisopropylamidure de lithium
m :	multiplet
min :	minute
Me :	méthyle
MOM :	méthoxyméthyle
Ms :	méthyle sulfonyle
nOe :	« nuclear Overhauser effect »
Nu :	nucléophile
p :	pentuplet
Ph :	phényle
Piv :	pivaloyle
PMB :	<i>p</i> ara-méthoxybenzyle
PPTS :	pyridinium <i>p</i> ara-toluènesulfonate
<i>i</i> -Pr :	<i>i</i> so-propyle
q :	quadruplet
Rdt :	rendement
RMN ¹ H :	résonance magnétique nucléaire du proton

RMN ^{13}C :	résonance magnétique nucléaire du carbone
rx :	reflux
s :	singulet
sa :	singulet apparent
SM :	spectrométrie de masse
SMHR :	spectrométrie de masse à haute résolution
SOMO :	« singly occupied molecular orbital »
t :	triplet
ta :	triplet apparent
td :	triplet de doublet
TBAF :	fluorure de tétrabutylammonium
TBDPS :	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBS :	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TES :	triéthylsilyle
Tf :	trifluorométhanesulfonyle
TFA :	acide trifluoroacétique
THF :	tétrahydrofurane
THP :	tétrahydropyrane
TIPS :	triisopropylsilyle
TMS :	triméthylsilyle
Tr :	trityle
Ts :	<i>para</i> -toluènesulfonyle

Remerciements

Il y a 8 ans à Paris, je le sortais de son lit, de manière un peu abrupte, un (jeune alors) monsieur. Ce premier contact « hors du commun » aurait dû me mettre la puce à l'oreille quant à la relation très particulière avec ce monsieur Yvan Guindon. Ce dernier aura commencé dans ma vie de doctorant en tant que Directeur de Recherche. Il sera devenu au fil du temps, un ami et un confident. Celui que je considère comme mon mentor scientifique et qui a participé à forger le caractère de l'homme derrière le chimiste, aura toujours une place particulière dans mon cœur. La confiance et l'honneur qu'il m'a fait en me permettant d'être son premier doctorant sont à la hauteur du respect que j'ai pour le scientifique qui n'est jamais très loin de l'homme.

Je ne peux garder sous silence l'important soutien scientifique et technique apporté par les associés de recherche successifs au sein de notre laboratoire. À commencer par notre chère Dr. Brigitte Guérin qui fut admirable de dévouement et d'écoute. Le travail de RMN rapporté dans cet ouvrage n'aurait pas pu être possible sans le professionnalisme du Dr. Mohammed Bencheqroun. Enfin, une part non négligeable est à attribuer au Dr. Daniel Chapdelaine, qui a su nous apporter de manière très pédagogique ses grandes connaissances pratiques et théoriques.

Toutes ces années de doctorat, loin de chez moi, auront été marquées par mes rencontres avec tous ceux qui sont arrivés au laboratoire et qui ont suivi leur propre voie en parallèle de la mienne. Tous ces collègues devenant des amis, certains proches, d'autres très proches... Je ne peux dissocier Ben et Michel, de mon propre parcours. Mes vieux compagnons, vos qualités humaines ET scientifiques vous distinguent. Nos histoires intra et extra-lab se mélangent, parfois se chevauchent avec nos vies personnelles et professionnelles. Que de bons souvenirs... Vos qualités intrinsèques vous mèneront loin et le Québec peut s'enorgueillir de vous avoir ! Cette liste fait également une place particulière à notre J.F., mon grincheux préféré... Ce que j'ai dit plus haut aux sujets des 2 mousquetaires pourrait tout aussi bien s'appliquer à lui. Mais un côté fraternel particulier me lie à lui, je ne pouvais pas le passer sous silence. Je n'oublierai pas non plus mon cher Martin, qui a été comme

mon petit frère et avec qui j'ai eu tant de discussions à bâtons rompus parfois sérieuses, parfois drôles, toujours intelligentes !! Là encore, tu es le meilleur de ce que le Québec possède en capital humain. Enfin, je n'oublierai pas mon Mika national. Grâce à toi, de nouveaux standards d'esprit tordu ont été découverts !!! Salut à toi mon compat'.

Tant de visages auront marqué mon doctorat. Isabelle Fontaine que j'ai eu le plaisir de superviser durant son stage et qui a produit un travail d'une grande qualité pour son (in)expérience. Tous ces gens, ces amis qui sont passés au sein du laboratoire, y amenant leur folie...Marc, Thao, Daniel, Frank, Marie-Ève, Julie. J'en oublie certainement mais ils me pardonneront pour l'oubli.

Je n'oublierai pas ceux et celles qui m'ont été proches dans ma vie amicale et amoureuse. Vous avez été mes amis et ma famille. Ceux qui vivent loin de leur famille et de leurs repères comprendront ce point particulier. Toi ma meilleure amie, Olivia, toi qui a toujours été là. Dans mes joies ainsi que mes peines. Puisse la vie ne jamais nous séparer. Rachel et Sophie ou alors, Sophie et Rachel...Je n'ai pas besoin de vous dire à quel point je vous adore. Angie et Fred...pareil !

Last but not least...Ma famille. Tous ses membres affichent des qualités humaines et morales uniques et irremplaçables. Mon frère Alain, pour sa folie et sa créativité. Ma sœur Ariane (aka Fiche), pour son support indéfectible, sa force de caractère incroyable, sa tendresse qui en font notre seconde mère. J'aimerais également parler du rayon de Soleil que constitue chacun de mes neveux : Arya, Armand et Arwin. Vous êtes ma joie! Enfin, j'arrive à ceux qui sont mon inspiration, mon orgueil et ma fierté. Sans vous, sans ces valeurs intemporelles que vous m'avez inculquées, je n'aurais jamais réussi ce parcours. Par votre amour et votre confiance, vous avez su me donner des ailes et le courage de vous quitter. S'il existe un Dieu sur cette Terre, qu'il me donne la chance de vous garder éternellement à mes côtés.

Mon cher Père, vous avez toujours été et resterez un modèle pour moi. Merci. Ma chère maman, je ne saurais jamais te dire à quel point je t'aime...Ce travail, je te le dédie. Merci pour toute la joie que tu as su nous apporter. Merci pour le courage dont tu nous as doté. Merci pour tout, mes chers Parents...Vous êtes uniques.

Rien de grand ne s'est accompli dans le monde sans passion

Georg W. F. Hegel

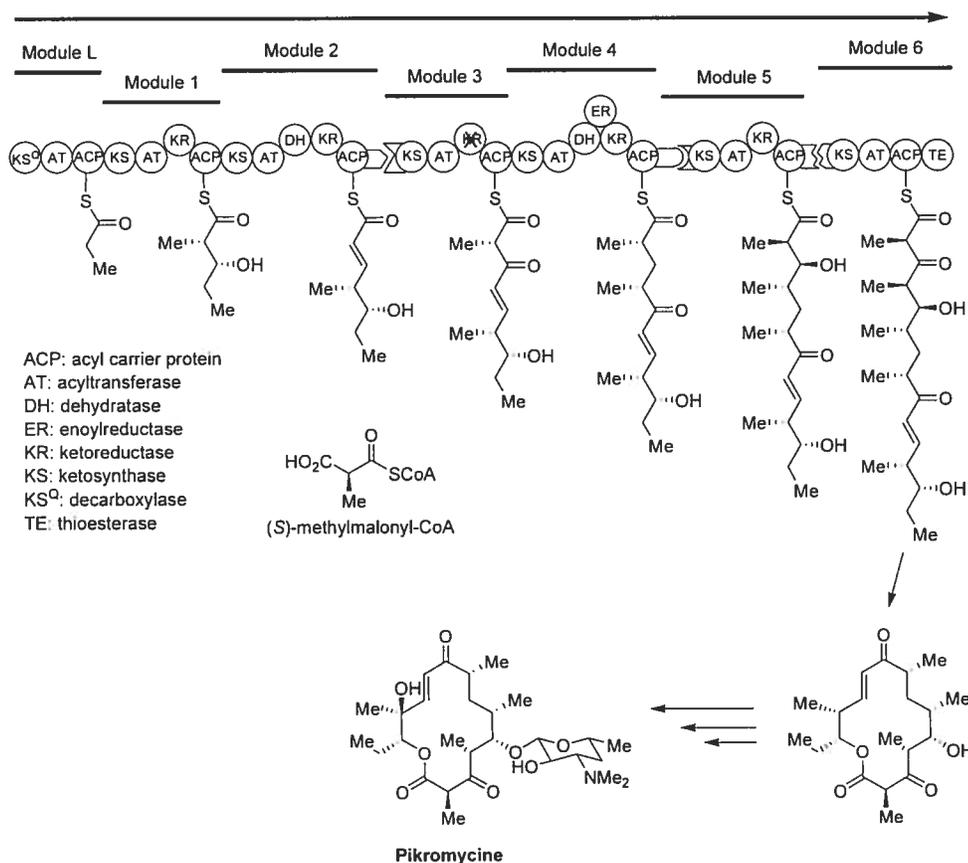
INTRODUCTION

La synthèse diastéréosélective de molécules polyfonctionnelles représente, encore à ce jour, un défi de taille en chimie organique moderne. Ainsi le développement de nouvelles méthodologies en vue de contrôler la création de nouveaux centres stéréogéniques à partir de substrats acycliques s'avère important afin d'atteindre la plus grande variété possible de cibles tout en s'affranchissant de structures cycliques pour les générer. Cette volonté se heurte à un problème inhérent à toutes les méthodes : comment assurer le contrôle d'un substrat acyclique, qui par nature possède un grand degré de liberté conformationnelle. Il est évident que plus la complexité des substrats augmente, plus ce problème devient important. L'efficacité croissante des nouvelles méthodes dans ce domaine permet d'atteindre justement des cibles de plus en plus complexes architecturalement. Cependant, le besoin de développer de nouveaux outils chimiques permettant un contrôle accru et toujours plus efficace de l'issue stéréochimique de ces réactions demeure.

De cette problématique générale propre aux molécules acycliques, la synthèse de motifs propionate et polypropionate est un des champs d'application par excellence de cette recherche perpétuelle de nouvelles méthodologies efficaces et diastéréosélectives. En effet, ces composés par leurs diversités stéréochimiques dévoilent parfaitement toute la difficulté de ce contrôle acyclique lorsqu'il s'agit de les synthétiser de manière stéréosélective.

À l'état naturel, ces polypropionates sont biosynthétisés par des complexes modulaires de synthases PKSs de type I (*polyketide synthase*) suivant un mode de condensation par étapes de dérivés simples d'acides carboxyliques comme le malonyl-CoA et le méthylmalonyl-CoA (Figure 1).¹

Figure 1. Biosynthèse des polypropionates par les synthèses PKSs de type I²

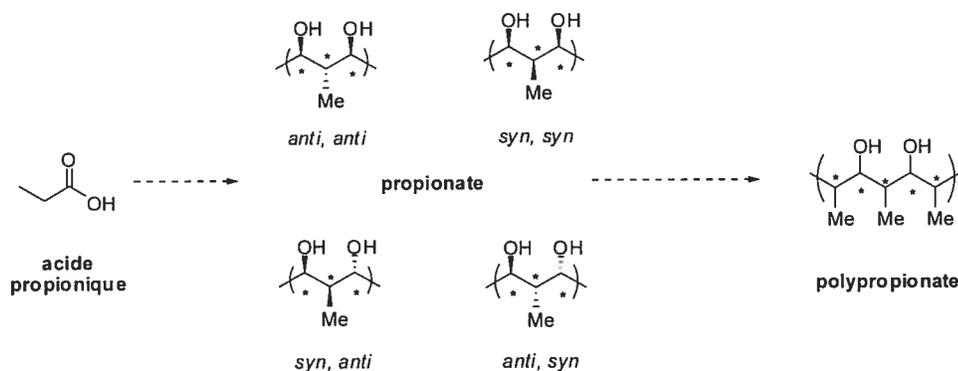


La séquence présentée est celle permettant la biosynthèse de la pikromycine. On peut voir que l'élongation de la chaîne principale provient d'une suite d'itérations. Dans le cas de la pikromycine, la première étape implique la condensation du (*S*)-méthylmalonyl-CoA sur le propionyl-CoA par l'intermédiaire de la β -cétoacyl-ACP synthase, suivie de réactions catalysées par une acyletransférase et enfin une β -cétoréductase. D'autres complexes enzymatiques tels que des déshydratases, des ényl-réductases ou des thioestérases peuvent rentrer en jeu dépendant des fonctionnalités désirées (Figure 1).

D'un point de vue synthétique, un propionate est une unité chimique dérivée de l'acide propionique. Celui-ci sert de motif de départ à différentes condensations aldoliques permettant de générer un enchaînement périodique d'une fonction alcool et d'un groupement méthyle possédant des stéréochimies relatives *syn* et *anti* entre eux. Cette diversité stéréochimique amène alors la possibilité d'avoir quatre

différents diastéréoisomères et huit au total si on compte les énantiomères pour un simple propionate (3 centres stéréogéniques : 2^3). Lorsque cet enchaînement est répété et périodique, on a affaire à un polypropionate possédant 5 centres stéréogéniques soit 32 isomères possibles au total (Figure 2).

Figure 2. Propionates et polypropionates



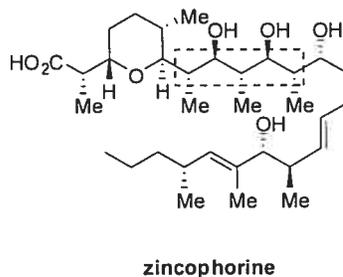
Ces composés étant dotés d'un grand nombre de degrés de liberté, cela conduit à avoir des populations de conformères de plus en plus nombreuses. En effet, le nombre de ces conformations augmente exponentiellement par rapport aux nombres de centres stéréogéniques.

Aussi n'est-il pas surprenant que la synthèse diastéréosélective et surtout itérative de polypropionates reste un défi inachevé malgré le nombre important de procédures existantes. Ces méthodologies sont en grande majorité basées sur des réactions d'induction asymétrique double impliquant un réactif et un substrat tous deux chiraux. L'issue stéréochimique de ce type de réaction est communément désignée par *match* ou *mismatch*. Ces termes désignent une réaction où la chiralité des deux composantes de la réaction s'agence favorablement (*match*) soit défavorablement (*mismatch*) en termes de diastéréosélectivité. Ces problèmes de *mismatch* augmentent avec la complexité du substrat et du nombre de centres stéréogéniques présents. L'issue stéréochimique devient ainsi difficile à prédire en termes de stéréosélectivité. Dans une optique de synthèse totale, ceci peut rapidement devenir problématique. S'il existe des méthodes itératives très efficaces pour certains motifs, d'autres sont moins bien achevés. Finalement on doit combiner plusieurs

méthodologies afin de couvrir le spectre complet des polypropionates (5 centres stéréogéniques).

Il est reconnu dans la littérature que certains isomères sont plus difficiles à générer que d'autres.³ Or, ceux possédant la stéréochimie *anti* constituent une grande partie des cas de *mismatch*. Cette problématique s'accroît encore lorsqu'on réitère de manière périodique ces relations *anti*. Dans le prochain Chapitre, nous passerons en revue les méthodes les plus populaires permettant d'accéder à cette stéréochimie particulière. L'obtention du polypropionate *anti, anti, anti, anti* constitue un défi de taille et reste en soit un jute de paix pour toute nouvelle méthodologie itérative digne de ce nom. Ceci est parfaitement illustré par les difficultés rencontrées par plusieurs groupes de recherche pour synthétiser (Cf. Section 6.1) une des molécules symbolisant ce défi : la zincophorine (Figure 3).

Figure 3. La zincophorine et la stéréochimie *anti, anti, anti, anti*



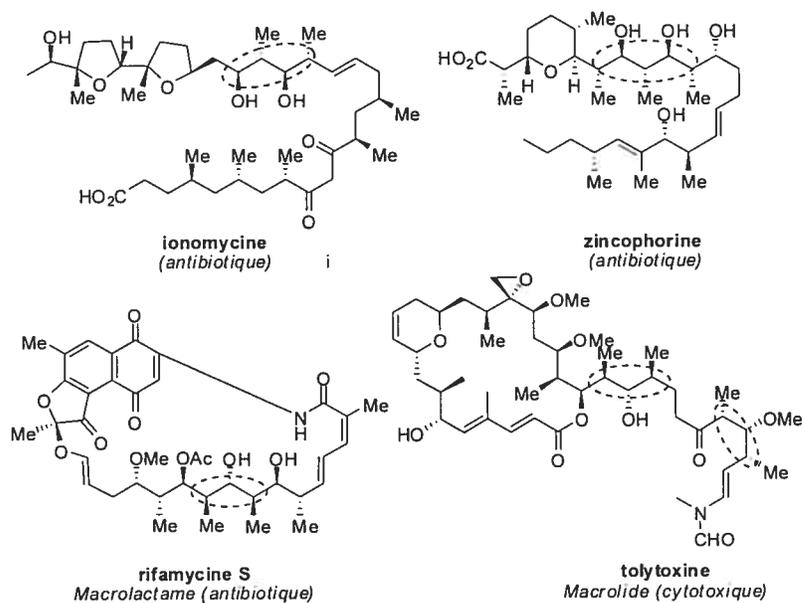
Notre objectif premier est donc de combler cette lacune en développant une méthodologie générale permettant d'accéder efficacement à n'importe quel polypropionate quelque soit la stéréochimie désirée en s'affranchissant des cas de *mismatch* communément rencontrés par les méthodes existantes. Nous visons en particulier la stéréochimie *anti, anti* qui est celle posant le plus de problèmes.

Ces nouvelles approches permettraient, par ailleurs, d'avoir accès à beaucoup de composés naturels potentiellement bioactifs (macrolides, *etc.*). En effet, les polypropionates constituent souvent la colonne vertébrale de nombreux composés naturels. Ces derniers constituent une classe très diversifiée possédant d'importantes propriétés cliniques. Les champs d'application thérapeutiques potentiels recouvrent

des domaines aussi variés que les anticancéreux, les facteurs de croissance, les antiparasitaires, les immunodépresseurs et enfin les antibiotiques.⁴

Cette dernière classe a un attrait particulier étant donné la recrudescence de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques actuels.⁵ Depuis l'introduction de la pénicilline dans la pharmacopée, un nombre croissant de nouveaux antibiotiques furent introduits (streptomycine, chloramphenicol, tétracycline, érythromycine, rifamycine S et vancomycine). L'usage intensif voire abusif de ces derniers a conduit à un réel problème de santé publique dû au nombre sans cesse plus grand d'agents pathogènes résistants aux traitements actuels tels que *Mycobacterium tuberculosis*⁶ ou *Staphylococcus aureus*.⁷ Ces problèmes ne sont malheureusement pas limités aux seuls agents bactériens puisque depuis, on constate une recrudescence des résistances virales (VIH)⁸ ainsi que dans le cas des thérapies antitumorales en oncologie (tolytoxine).⁹ D'où l'intérêt constant et urgent de développer de nouvelles molécules comme des analogues de molécules naturelles qui seraient potentiellement plus actives. Une classe intéressante de composés est constituée par les antibiotiques de type ionophore telles que l'ionomycine ou la zincophorine. Ces molécules représentent souvent des défis synthétiques du fait de la présence de la stéréochimie relative *anti, anti* au sein de leurs séquences de polypropionates (Figure 4).

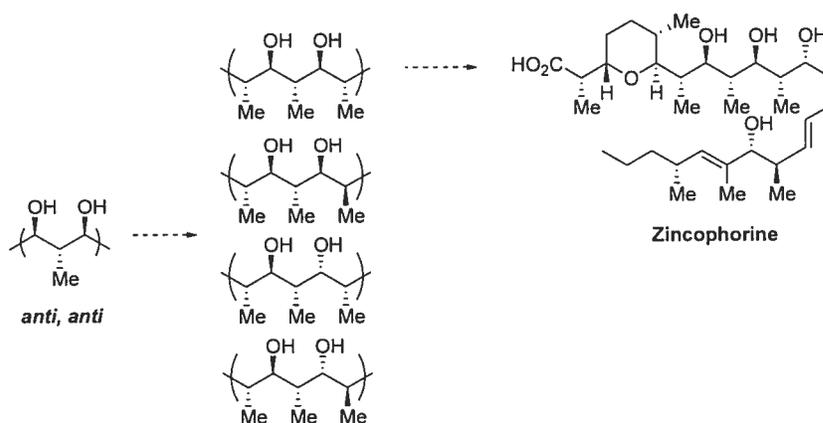
Figure 4. Exemples de molécules biologiquement actives



Dans cet esprit, notre groupe de recherche s'est intéressé, depuis une décennie, à la mise au point de diverses méthodologies de synthèse axées sur la création stéréosélective de centres stéréogéniques sur des substrats acycliques complexes dont les propionates.¹⁰

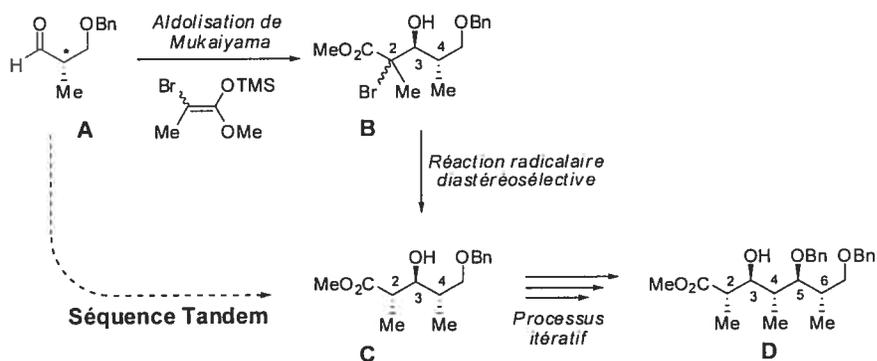
Nos objectifs sont donc de développer une méthodologie donnant accès au motif *anti, anti*. Par la suite, cette méthodologie devrait être appliquée de manière itérative d'afin de générer le polypropionate *anti, anti, anti, anti* (5 centres stéréogéniques). Enfin, tout ceci devait naturellement nous amener à la synthèse totale de la zincophorine (Figure 5).

Figure 5. Du propionate *anti, anti* à la zincophorine



Le principe de base de notre méthodologie consisterait à induire chacun des nouveaux centres stéréogènes grâce au dernier précédemment généré, ce qui est communément appelé une stratégie d'induction-1,2 (Schéma 1).

Schéma 1. Séquence Mukaiyama-réduction radicalaire, séquence tandem

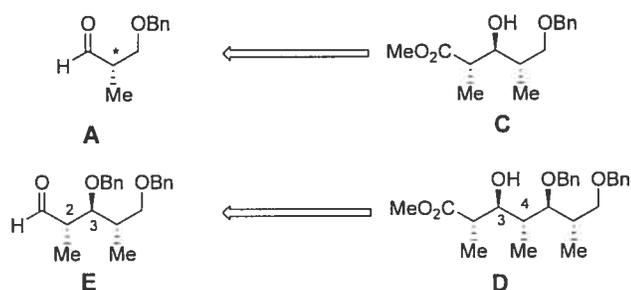


Le propionate *anti, anti C* pourrait provenir de la réduction stéréocontrôlée en conditions radicalaires du précurseur **B** permettant ainsi d'établir la relation 2,3-*anti*. La stéréochimie du centre quaternaire en C₂ n'a aucune importance puisque ce dernier est destiné à être détruit lors de l'étape de réduction radicalaire. Ce détail a son importance lorsqu'on considère que **B** peut provenir de l'aldéhyde de départ **A** possédant un seul centre chiral, selon une réaction d'aldolisation de Mukaiyama diastéréosélective qui établit à son tour, la relation 3,4-*anti*. Cette réaction a lieu en présence de l'éther d'énol tétrasubstitué portant un hétéroatome. Un des points forts de la méthodologie proposée est le peu de souci à avoir quant au contrôle de la stéréochimie de ce réactif. Cette stéréochimie n'importerait que pour le contrôle de la stéréochimie en C₂. Or nous avons souligné précédemment que la chiralité de ce centre stéréogénique n'avait pas d'importance (Schéma 1).

Une des particularités de cette méthodologie réside dans l'utilisation et le rôle des acides de Lewis dans chacune des étapes précédemment citées. En effet, ceux-ci seront amenés à contrôler et dicter la stéréochimie obtenue lors de l'étape en question. Ceci nous permet donc de considérer la possibilité qu'un même acide de Lewis soit commun aux deux réactions, conduisant alors à générer le propionate *anti, anti C* directement en « un pot » à partir de l'aldéhyde de départ **A** (dérivé de l'ester de Roche¹¹) en utilisant une séquence tandem. Cette première partie étant mise au point, nous pourrions alors considérer que le fameux polypropionate *anti, anti, anti, anti D* proviendrait à son tour de l'application de manière itérative de cette méthodologie (Schéma 1).

Conceptuellement, il s'agirait donc à chaque étape d'étudier et optimiser les conditions afin de prendre avantage de l'induction-1,2. Cette exigence est la clé de voûte du succès de notre approche. Cela deviendra d'autant plus vrai lorsque nous serons amenés à appliquer cette méthodologie de manière itérative sur des substrats comportant des centres asymétriques en C₂ et C₃ avec la possibilité d'avoir une compétition entre l'induction-1,2 et l'induction-1,3 (Schéma 2).

Schéma 2. Défis attendus lors de la synthèse de polypropionates



La mise au point de la méthodologie devrait se révéler plus aisée dans le cas du propionate **C** (obtenu à partir de **A**) puisque l'aldéhyde de départ **A** ne porte qu'un seul centre stéréogénique pour l'induction 3,4-*anti*. Par contre, nous pouvons nous attendre à rencontrer des problèmes lors de l'établissement de la relation 3,4-*anti* du polypropionate **D**. La réaction de Mukaiyama escomptée pour générer cette relation ne sera efficace que si l'induction-1,2 prévaut sur l'induction-1,3 au niveau de l'aldéhyde **E**, ce qui en soi sera un défi de taille à relever. En effet, le centre en C₂ et le centre en C₃ induisent des stéréochimies divergentes. Ces problèmes seront discutés dans un chapitre ultérieur (Cf. Section 5.2).

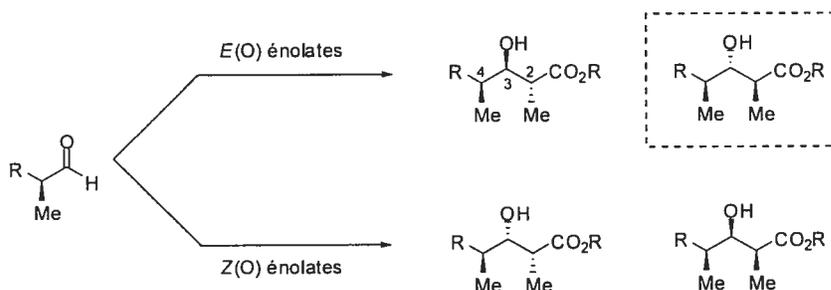
CHAPITRE 1

SYNTHÈSE DIASTÉRÉOSÉLECTIVE DE MOTIFS PROPIONATE ET POLYPROPIONATE À PARTIR DE α -MÉTHYL- β -ALKOXYALDÉHYDES

1.1 Introduction

Les groupes de recherche en chimie de synthèse portent un intérêt considérable à la synthèse de propionates à partir de β -alkoxyaldéhydes en vue de la synthèse totale de polypropionates d'intérêt biologique. Historiquement, la chimie des aldols fournissait un accès très imparfait à ces composés. En effet, cette approche comportait beaucoup de limitations, dont la principale concernait l'établissement de relations 2,3-*anti* entre la fonction alcool nouvellement créée et le groupe méthyle. Le contrôle de la relation 1,2-*anti* était dépendant de la géométrie de l'énolate généré (Schéma 3).

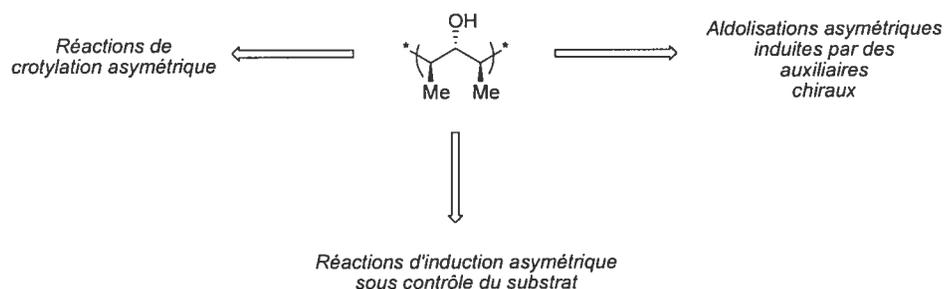
Schéma 3. Chimie des aldols de propionates



Des approches plus performantes sont aujourd'hui couramment utilisées pour la synthèse de ces motifs *anti*. Ces méthodes synthétiques furent apportées par un grand nombre de groupes de recherche au sein de la communauté scientifique. Nous ne rapporterons pas le détail de toutes celles-ci, mais plutôt, nous nous limiterons à commenter les plus efficaces et les plus citées dans la littérature, notamment les méthodes de Paterson,¹² Evans,¹³ Brown,¹⁴ Roush,¹⁵ Marshall¹⁶ et Hanessian.¹⁷ Pour

simplifier cette revue de littérature de la chimie des propionates *anti, anti*, nous regrouperons ces approches selon trois grandes classes de réactions (Figure 6).

Figure 6. Approches générales adoptées dans le cadre de la synthèse de propionates de stéréochimie *anti, anti*



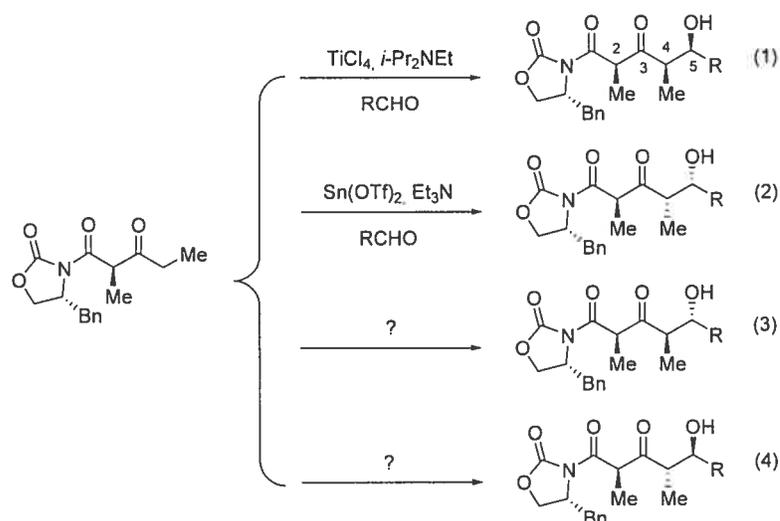
La première approche s'appuie sur l'utilisation d'auxiliaires chiraux pour favoriser l'induction stéréochimique et de contourner certains problèmes et limitations inhérents à l'aldolisation classique (Schéma 3). La seconde classe est constituée d'outils synthétiques tels que les réactifs de crotylation énantiomériquement purs. Enfin, la dernière catégorie étudiée s'appuiera sur la chiralité existante au sein du substrat afin d'induire de nouveaux centres stéréogéniques (Figure 6).

1.2 Méthodes d'aldolisation asymétrique

1.2.1 Méthode d'aldolisation d'Evans¹³

Les méthodes d'aldolisation utilisant les auxiliaires chiraux d'Evans ont été pendant très longtemps la panacée pour l'induction stéréogénique d'aldols *syn* (Schéma 4 ; Éq. 1 et 2).^{13b} La méthodologie équivalente pour les aldols *anti* restait encore à développer (Schéma 4).¹⁸

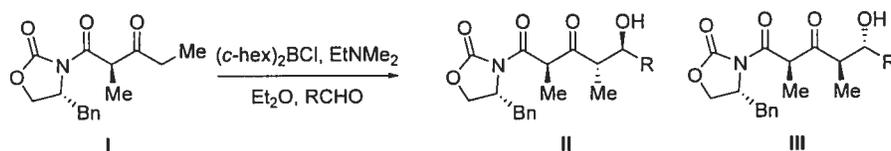
Schéma 4. Chimie des aldols des oxazolidinones d'Evans^{13c}



L'approche proposée par Evans est biomimétique puisqu'elle s'inspire de la cascade de réactions rencontrées dans la synthèse des polypropionates (Cf. Introduction ; Figure 1 ; Module 3).² C'est une méthodologie en deux temps : la première étape consiste à générer la relation-4,5 désirée, puis de réduire la cétone en C₃ avec la stéréochimie désirée. La création stéréocontrôlée des relations 4,5-*syn* est très bien maîtrisée par cette méthodologie grâce à utilisation d'acides de Lewis tels que TiCl₄ ou Sn(OTf)₂ (Schéma 4, Éq. 1 et 2). Cependant, une limitation majeure demeurerait par cette méthode : la création diastéréosélective de relation 4,5-*anti* (Schéma 4, Éq. 3 et 4), en particulier celui décrit à l'équation (3) correspondant au composé précurseur du polypropionate *anti, anti, anti, anti*.

Ce problème fut résolu grâce aux travaux entrepris par H.C. Brown¹⁹ dans le domaine de l'énolisation de cétones ou d'esters grâce à des chlorodialkylboranes encombrés tels que (*c*-hex)₂BCl (Tableau 1).

Tableau 1. Réaction d'aldolisation de β -cétoimides^{13c}

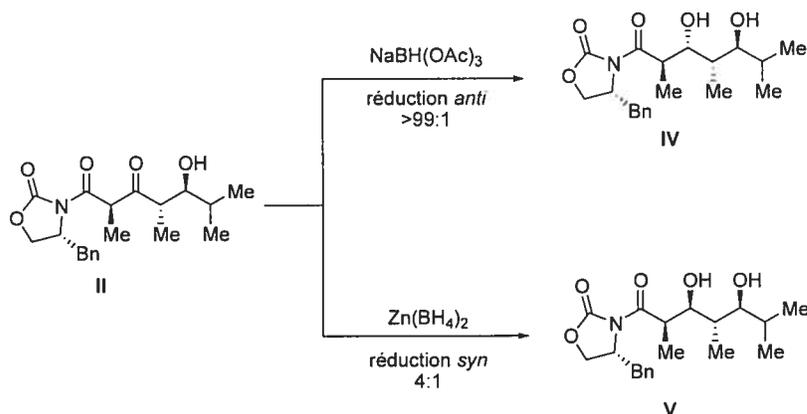


Entrée	Aldéhyde	Ratio II:III	Rendement
1	<i>i</i> -PrCHO	84:16	78%
2	CH ₂ =C(Me)CHO	92:8	72%
3	EtCHO	80:20	70%
4	PhCH ₂ CH ₂ CHO	88:12	84%
5		97:3	84%

La réaction d'aldolisation a été effectuée en présence de quelques aldéhydes représentatifs. Il est à noter que les auteurs ont utilisé le cétoimide **I** plutôt que son diastéréoisomère, avec le méthyle en C₂ de stéréochimie opposée. Ils ont montré lors d'études précédentes que celui-ci donnait de meilleures sélectivités.^{13b} La réaction a été réalisée sur des aldéhydes aliphatiques linéaires et conduit à des sélectivités bonnes à acceptable en faveur du composé **II** (Tableau 1; Entrées 1, 3 et 4). Les sélectivités sont bonnes dans le cas d'aldéhyde insaturé (Tableau 1; Entrée 2). Enfin, dans le cas d'aldéhyde chiral portant un substituant en α , la stéréochimie est très bonne en faveur de **II** (Tableau 1; Entrée 5).

On notera qu'en aucun de ces cas, le produit d'aldolisation **III** qui pourrait conduire au motif *anti, anti, anti, anti*, ne fut obtenu de façon majoritaire. Une fois l'aldol majoritaire obtenu, il devait ensuite être réduit afin de générer le diol-1,3 avec la stéréochimie relative désirée (Schéma 5).

Schéma 5. Réductions stéréosélectives de β -hydroxycétones^{13c}



La réduction *anti* du composé II a été réalisée avec une très haute diastéréosélectivité pour donner le diol IV en utilisant $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ou $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$.²⁰ La réduction *syn* en utilisant $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ s'est révélée beaucoup moins diastéréosélective avec un ratio de 4:1 en faveur du composé V de stéréochimie *anti, anti* (Schéma 5).²¹

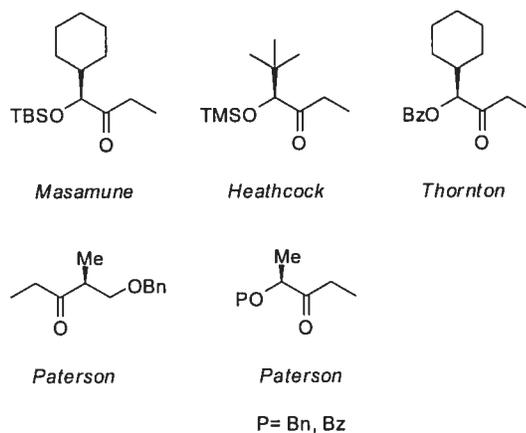
La réduction avec $\text{Et}_2\text{BOMe}/\text{NaBH}_4$ ²² a conduit à la décomposition du produit de départ, tandis que la réduction avec DIBAL-H²³ a conduit au diol *anti* IV avec une bonne diastéréosélectivité (>92 :8 ; 73%).

Ces résultats soulignent la difficulté de générer un polypropionate de stéréochimie *anti, anti* par cette méthode. Les limitations notées concernent essentiellement la réaction d'aldolisation en tant que telle, puisque celle-ci conduit très minoritairement au produit III. Ceci est vrai en particulier lors de la réaction d'induction asymétrique double (Cf. Tableau 1 ; Entrée 5). Enfin, la réduction de la β -hydroxycétone III, obtenue de façon minoritaire, ne conduit qu'à de médiocres sélectivités.

1.2.2 Méthode d'aldolisation de Paterson¹²

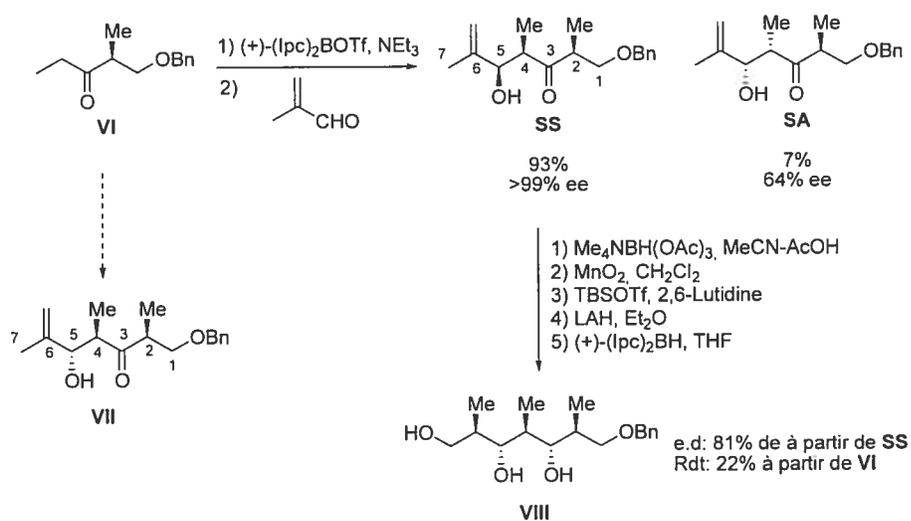
Le groupe de Paterson a introduit une méthodologie utilisant des cétones chirales α -hydroxylées. Masamune,²⁴ Thornton²⁵ et Heathcock²⁶ furent les pionniers dans ce domaine introduisant des substrats de même nature (Figure 7).

Figure 7. Auxiliaires chiraux à base de α -hydroxycétone chiraux



Les auxiliaires introduits par Masamune, Heathcock et Thornton ont été utilisés au sein de stratégies d'énolisation conduisant à des produits d'aldolisation *syn* après clivage de l'auxiliaire chiral mais inefficace à générer les produits *anti* correspondants. Le groupe de Paterson a dans un premier temps mis au point une méthode plus générale donnant accès soit aux produits *syn*,^{12a-d} soit aux produits *anti* en utilisant des cétones chirales dérivées de l'ester de Roche.²⁷ Cette voie de synthèse est longue et fastidieuse^{12d} notamment pour le motif *anti, anti, anti, anti*, et permet de souligner les limitations de cette première méthode (Schéma 6).

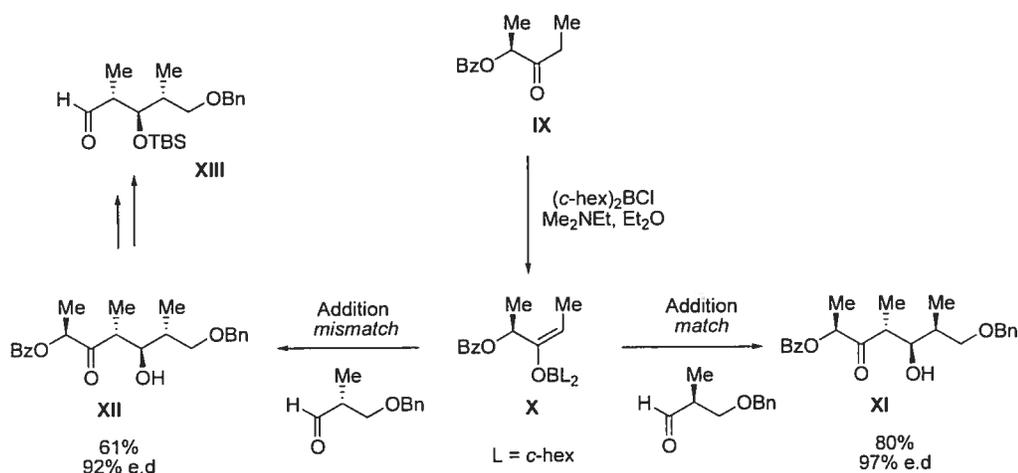
Schéma 6. Synthèse du motif *anti, anti, anti, anti* par une aldolisation de cétones chirales dérivées de l'ester de Roche^{12d, 12a}



Il faut d'abord noter que Paterson n'a pas été capable d'obtenir directement la β -hydroxycétone **VII** portant la stéréochimie 4,5-*anti* désirée à partir de **VI**. Aussi a-t-il dû contourner le problème. La synthèse proposée commence par l'énolisation de la cétone chirale **VI** en présence d'un acide de Lewis de bore chiral dérivé du (+)-pinène, puis de l'addition de l'énolate de bore ainsi généré sur la méthacroléine. L'aldolisation donne une bonne diastéréosélectivité (86% e.d.) en faveur du composé **SS** possédant la stéréochimie 4,5-*syn* et 2,4-*syn*. Ce dernier est obtenu de manière énantiosélective (>99% e.e.). La séquence suivante a pour but d'inverser le centre stéréogénique en C₅, d'introduire la relation 3,5-*syn* du diol en réduisant la cétone en C₃ et d'hydrater diastéréosélectivement l'oléfine en C₆. Cette séquence génère le triol **III** avec la stéréochimie *anti, anti, anti, anti* avec un excès diastéréoisomérique de 81% à partir de **SS**, et un rendement global de 22% à partir de la cétone de départ **I** (Schéma 6).

Cette suite de réactions met en évidence les faiblesses et les limitations de cette méthodologie, en particulier du motif *anti, anti, anti, anti*. Une solution proposée par la suite suggère l'utilisation d'auxiliaires chiraux dérivés de l'acide lactique (Schéma 7).^{12f,12g}

Schéma 7. Synthèse du motif *anti, anti* par l'utilisation d'auxiliaires chiraux dérivés de l'acide lactique^{12h}



Le choix du groupe protecteur sur l'auxiliaire chiral **IX** est crucial pour l'issue stéréochimique de la réaction d'aldol (un groupe protecteur tel que Bn conduit

dans les mêmes conditions à des produits d'aldol *syn*). Lorsqu'un groupe benzyle est choisi, la réaction génère alors la relation *anti*. Ainsi, la cétone **IX** protégée par un groupe benzyle est énolisée dans les conditions décrites par Brown¹⁹ afin de générer sélectivement l'énolate (*E*) correspondant **X**. Ce dernier s'additionne de façon *match* (97% e.d) sur l'énantiomère (*S*) de l'aldéhyde de Roche pour donner le propionate **XI** non désiré. La même réaction d'aldol sur l'énantiomère (*R*) de l'aldéhyde conduit au propionate **XII** attendu mais avec une bonne diastéréosélectivité, bien que plus faible (92% e.d) et qualifiée de *mismatch* par l'auteur. Ce dernier est ensuite transformé pour conduire à l'aldéhyde itératif **XIII** dans un rendement global de 60% (Schéma 7).^{12h}

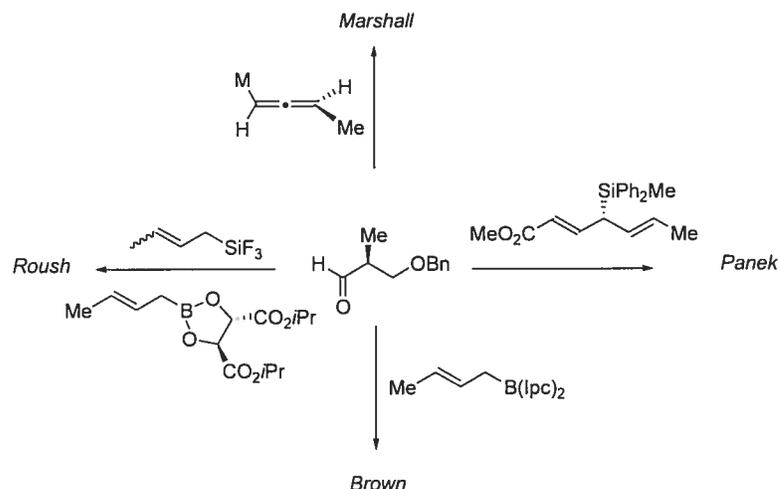
Cette méthodologie n'a (au mieux de nos recherches) jamais été utilisée de manière itérative sur l'aldéhyde **XIII** *anti, anti* ou présentant une stéréochimie 2,3-*anti* au niveau de l'aldéhyde. Récemment, comme nous le verrons au Chapitre 6, Cossy^{113c} a utilisé en vain cette approche dans le cadre de la synthèse totale de la zincophorine (Cf. Sous-section 6.2.2 ; Schéma 60). Celle-ci échouera à générer le polypropionate *anti, anti, anti, anti* pour cause de *mismatch*. Par ailleurs, d'un point de vue synthétique, on doit considérer un autre point négatif : deux centres stéréogéniques sont créés au prix de la destruction de celui présent sur l'auxiliaire chiral en fin de séquence. Ce dernier n'est alors plus recyclable.

1.3 Méthodes de crotylation asymétriques

Cette approche implique l'utilisation de réactifs de crotylations possédant un métal qui va permettre l'activation de l'aldéhyde et un état de transition cyclique ou acyclique dépendamment du métal impliqué. Le pionnier dans ce domaine fut Keck avec l'utilisation de crotylstannanes.²⁸ Cette méthodologie innovatrice s'est toutefois révélée très imparfaite pour la très grande majorité des motifs,²⁹ particulièrement dans le cas qui nous intéresse, celui du *anti, anti*. En conséquence, elle ne sera pas discutée en détail.

Toutefois, ce premier pas eut le mérite d'introduire une nouvelle classe de réactifs, celui des crotylmétaux. Par la suite, des réactifs plus performants ont été rapportés par Brown,¹⁴ Roush,¹⁵ Marshall¹⁶ et Panek³⁰ (Schéma 8).

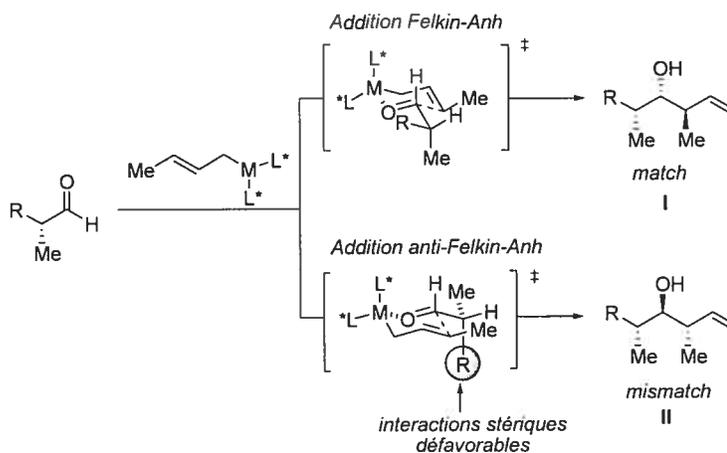
Schéma 8. Les différents réactifs de crotylation asymétrique



Il est à noter que le réactif de Marshall n'est pas à proprement dit un réactif de crotylation mais plutôt d'allénylation. Cependant, son approche est identique à ces derniers.

Ces réactifs ont tous une efficacité intéressante pour ce qui a trait à la synthèse de motifs propionate simples, mais dès que la complexité des aldéhydes augmente comme c'est le cas avec les polypropionates, cette efficacité devient plus aléatoire. Ce problème est inhérent à ces méthodes de crotylation par des métaux (Schéma 9).⁸⁰

Schéma 9. État de transition typique d'un *mismatch* lors des réactions de crotylation^{15d}



Le problème de ce type d'addition réside dans l'agencement des substituants de l'aldéhyde de départ dans l'état de transition. Il est clair que l'état de transition suivant un chemin Felkin-Anh menant au propionate **I** est favorisé (*match*) puisqu'il minimise les interactions stériques (interaction gauche) entre le méthyle porté par le réactif de crotylation et les substituants de l'aldéhyde. Le propionate *anti*, *anti* **II** est problématique de nature puisqu'il est censé provenir d'une addition *anti*-Felkin sur l'aldéhyde où les interactions gauches ne sont pas minimisées (*mismatch*). Ce problème devient prépondérant (surtout dans le cas de molécules plus complexes) au fur et à mesure que la taille du groupe R augmente, ce qui rend le chemin réactionnel Felkin-Anh, de plus en plus compétitif et la stéréochimie *anti*, *anti* de plus en plus difficile à obtenir (Schéma 9).

1.3.1 Méthode de crotylation de Brown¹⁴

Brown fut un des pionniers de l'utilisation de réactifs de type crotyle. Sa méthode utilise plus exactement les crotylboranes. Ce sont des réactifs qu'on doit générer *in situ* et les utiliser dans la foulée. Ils sont également très réactifs à basse température. Ces réactions sont censées passer par un état de transition de type Zimmerman-Traxler.³¹ Or il est bien connu que l'obtention de relations *anti* dans des états de transitions de ce type est difficile dû aux interactions stériques défavorables des différents substituants dans le pseudo cycle (*vide supra*). La présence de ligands chiraux portés par le bore a toutefois été à l'origine de l'inversion de tendance en prenant avantage d'une double induction asymétrique (Tableau 2).

Tableau 2. Réaction de crotylation de Brown¹⁴

	0	0	5	95
	0	0	98	2
	92	8	0	0
	5	95	0	0

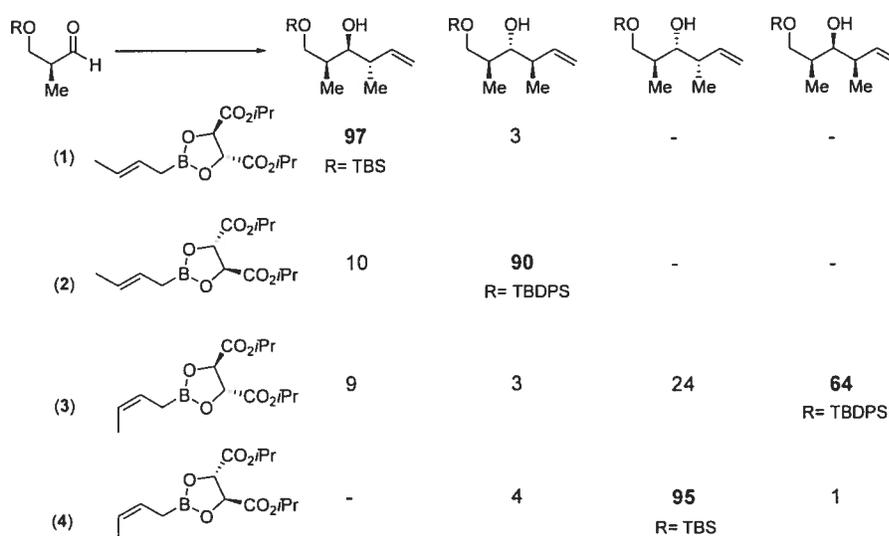
On peut voir que cette méthodologie est globalement satisfaisante pour l'obtention de tous les motifs, dont celui qui nous intéresse plus particulièrement, le motif *anti, anti*. Par contre, nous avons relevé deux limitations. La première réside dans le soin à apporter lors de la préparation du réactif et de sa stabilité. En effet, quelque soit la nature du réactif (*Z* ou *E*), celui-ci doit être optiquement pur et la géométrie de l'oléfine parfaitement contrôlée pour s'assurer de la pureté optique ainsi que de la diastéréosélectivité. Cela est particulièrement vrai dans le cas du réactif portant une oléfine (*E*) qui est assez délicat à générer à basse température. Or c'est celui-ci qui permet de générer le propionate *anti, anti*. Enfin, comme précisé précédemment, ce réactif ne peut être stocké. La seconde limitation concerne l'utilisation de ce réactif dans des cas complexes pour générer des polypropionates. Il n'y a pas d'exemple, à notre connaissance, de cas d'itération à partir d'une unité propionate *anti, anti*. Comme nous pourrons le constater plus tard dans cette thèse, le réactif se révèle inefficace dès que le niveau de complexité moléculaire augmente (Cf. Sous-section 7.6.3, Tableau 28).

1.3.2 Méthode de crotylation de Roush^{15,34}

1.3.2.1 Addition de crotylboronates

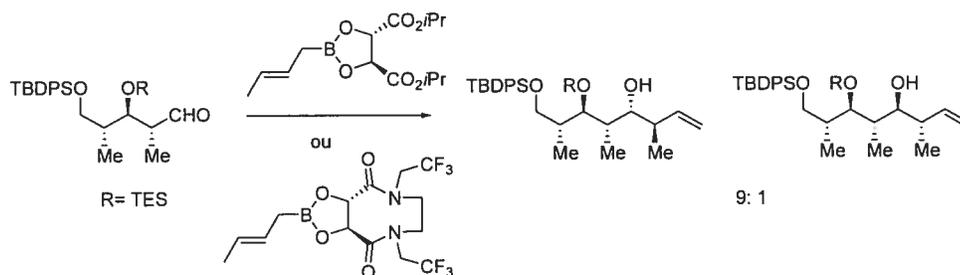
Le groupe de Roush a amélioré les problèmes de stabilité rencontrés par l'utilisation de boranes. Ce dernier a substitué les boranes par des boronates et remplacé les ligands de type isopinocampborane par des ligands dérivés de tartrates (Tableau 3).^{15a}

Tableau 3. Réaction de crotylation de Roush^{15a}



Cette méthodologie s'avère plus versatile puisqu'elle gagne en stabilité du réactif. Mais il a perdu en réactivité et en diastéréosélectivité. Ainsi dans le cas de la stéréotriade *anti, anti*, la réaction mène à un cas classique de *mismatch* (Tableau 3, Entrée 2). La stéréotriade *syn, syn* est également sujette à un cas de *mismatch* (Tableau 3, Entrée 3). Ces résultats ont surpris l'auteur puisque ses premiers essais sur des substrats achiraux ont conduit à de très bonnes sélectivités.³² Il donne ainsi une règle empirique permettant de prédire les cas de *match* ou de *mismatch* : lorsque les méthyles sur la stéréotriade du produit final sont *syn* (Tableau 3, Entrées 2 et 3), on peut s'attendre à des cas de réaction *mismatch*, tandis que lorsque les méthyles sont *anti* (Tableau 3, Entrées 1 et 4), cela conduit à des cas *match*.^{15a} Des cas de *mismatch* sont donc attendus pour certaines stéréochimies dont la fameuse stéréotriade *anti, anti*. Les diastéréosélectivités obtenues dans ces cas (Tableau 3, Entrée 2 et 3) en limitent la portée dans le cadre d'une synthèse totale. Enfin, cette méthodologie devient très aléatoire lorsque appliquée à des modèles plus complexes comportant plusieurs centres stéréogéniques (Schéma 10).^{15a}

Schéma 10. Addition des crotylboronates à un modèle itératif^{15a, 34}



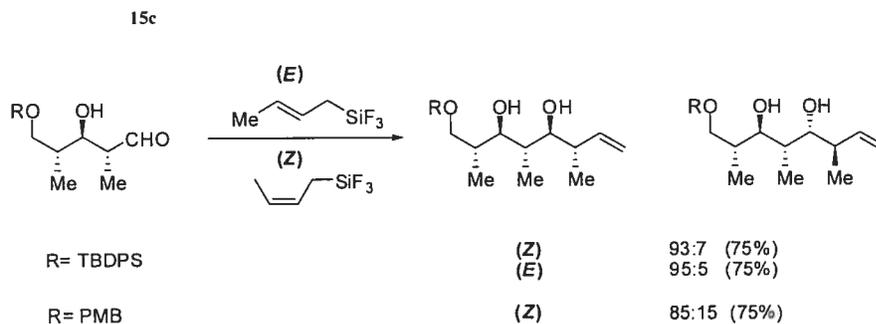
En effet, lorsque le même réactif fut utilisé dans une séquence itérative dans le but de générer la séquence problématique de la zincophorine, les auteurs eurent la surprise de constater qu'ils obtenaient majoritairement (9 :1) le diastéréoisomère non désiré, c'est-à-dire 3,4-*anti*-4,5-*syn*. L'utilisation de leur auxiliaire tartramide,³³ le plus énantiosélectif, conduisit au même résultat (Schéma 10).³⁴

Ce résultat souligne les limitations inhérentes aux méthodologies faisant appel à des réactifs chiraux en combinaison avec des substrats chiraux complexes. Le problème de l'itération fut en partie résolu en proposant une nouvelle approche utilisant des crotyltrifluorosilanes.

1.3.2.2 Addition de crotyltrifluorosilanes^{15b,15c}

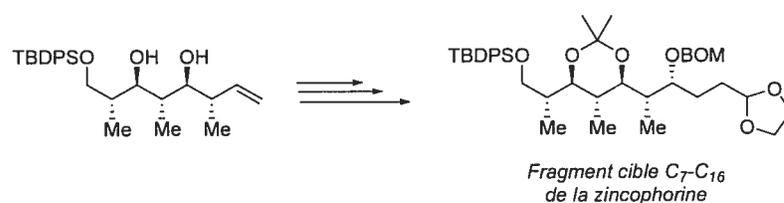
Une décennie plus tard, Roush proposa une nouvelle approche susceptible de résoudre certaines des limitations de la méthodologie des crotylboronates en ce qui a trait aux réactions itératives sur des substrats complexes par l'utilisation de crotyltrifluorosilanes (*Z*) ou (*E*). Cette méthodologie lui a servi à compléter une synthèse formelle du fragment cible C₇-C₁₆ de la zincophorine (Schéma 11).^{15b}

Schéma 11. Réaction de crotylation itérative par les trifluorocrotylsilanes^{15b,}



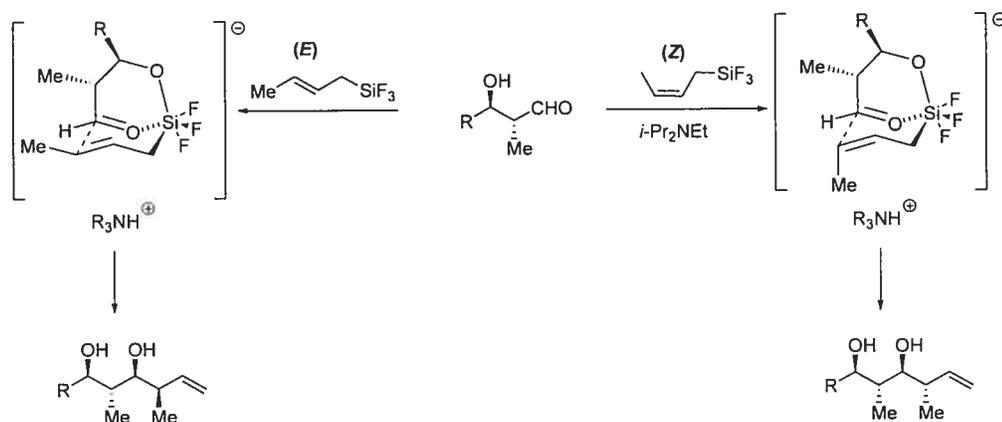
Ces derniers semblent plus faciles à générer que leurs congénères à base de bore. Les résultats obtenus sont intéressants mais on relève malgré une baisse notable de la diastéréosélectivité dans le cas où l'alcool primaire est protégé par un groupe PMB. Toutefois, les sélectivités obtenues dans le cas d'un TBDPS sont bonnes ainsi que les rendements (Schéma 11). Cette approche lui a permis de générer la fameuse séquence *anti, anti, anti, anti* de la zincophorine et de fournir après quelques étapes, le fragment cible C₇-C₁₆ de la zincophorine tel que préparé par le groupe de Danishefsky (Schéma 12).

Schéma 12. Synthèse du fragment C₇-C₁₆ de la zincophorine selon Roush^{15b}

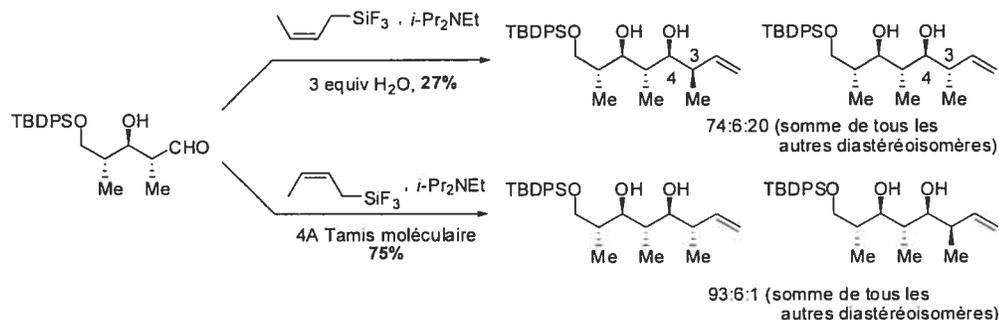


La synthèse détaillée de ce dernier sera présentée en détail ultérieurement au Chapitre 6. Le mécanisme suggéré pour expliquer le résultat passe par un état de transition bicyclique où la formation d'un lien O-Si intramoléculaire conduit à une espèce silylée hypervalente (Schéma 13).

Schéma 13. États de transition bicycliques de crotyltrifluorosilanes^{15c}

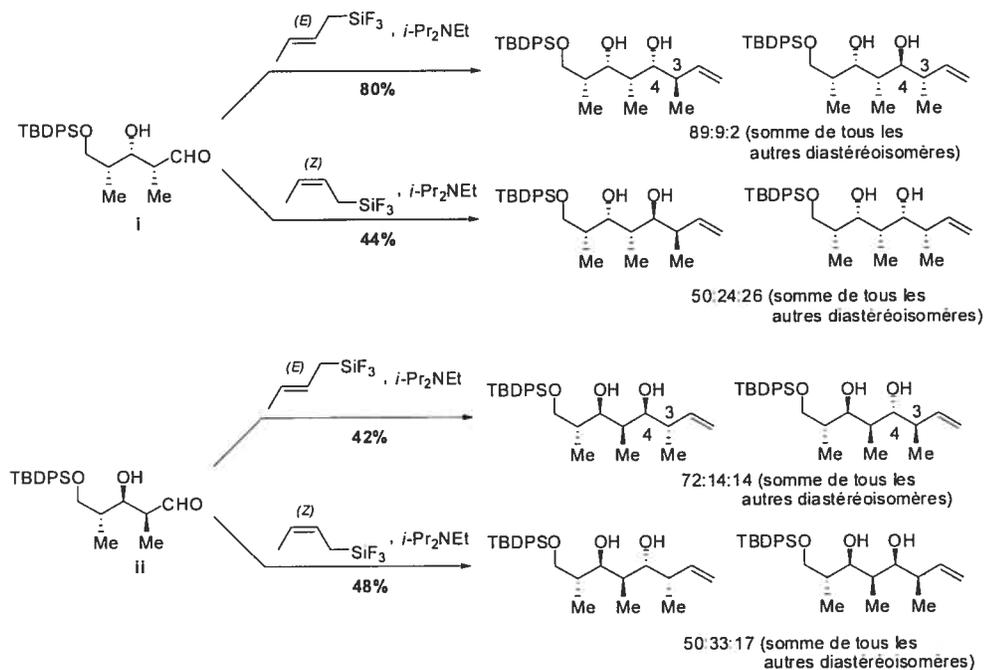


Toutefois, l'auteur a pu noter l'importance, lors de la réaction, de garder le milieu réactionnel strictement anhydre sous peine de pertes dramatiques en termes de sélectivités et de rendements (Schéma 14).

Schéma 14. Influence de l'eau sur le cours de la réaction de crotylation^{15c}


Il apparaît que la présence d'humidité dans le milieu nuit non seulement au rendement (27%), mais surtout à la diastéréosélectivité. En effet, dans ce cas, le produit majoritaire devient celui avec la relation 3,4-*syn*. Le produit voulu (3,4-*anti*) devenant même très minoritaire.

Par ailleurs, et pour souligner toute la difficulté à l'utilisation itérative de ce réactif de crotylation, il nous faut rapporter les résultats obtenus dans la série complémentaire des aldéhydes portant une relation 2,3-*syn* (Schéma 15).³⁴

Schéma 15. Réactions de crotylations sur des aldéhydes avec une relation 2,3-*syn*³⁴


Le fait marquant dans la série impliquant les aldéhydes **i** et **ii** (Schéma 15), possédant la stéréochimie relative 2,3-*syn*, est la diastéréosélectivité médiocre notée. Le changement de stéréochimie au niveau du crotylsilane (*Z* vs *E*) n'améliore aucunement les ratios. Pire, elle a pour effet de changer la diastéréosélectivité faciale de la réaction au niveau de l'aldéhyde. Ce résultat inattendu fut attribué à la difficulté de former l'intermédiaire bicyclique (Schéma 13) dans le cas des aldéhydes avec la stéréochimie 2,3-*syn*, du fait des interactions stériques défavorables créées par les substituants en C₂ et C₃ de l'aldéhyde. La réaction adopte alors un état de transition classique de type Felkin-Anh.

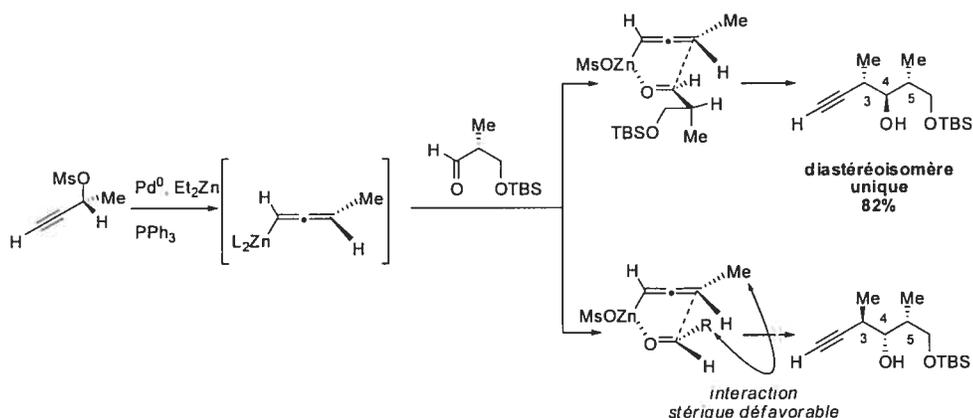
En conclusion, Roush et ses collaborateurs ont eu la bonne idée de créer un chélate intramoléculaire pour contourner le problème inhérent à la double induction asymétrique *mismatch*, qui a pour effet de placer le substituant R (la chaîne latérale en β du carbonyle) et le méthyle (en α du carbonyle) *anti* l'un par rapport à l'autre. Dès lors, le méthyle contrôle l'issue stéréochimique et son rôle devient prédominant par rapport au groupe R en imposant la face d'attaque de l'aldéhyde au réactif de crotylation. Dans certains cas, les tensions notées dans les états de transition et intermédiaires cycliques nous interpellent en ce qui a trait à notre propre approche, particulièrement lorsque nous aurons à utiliser des acides de Lewis bidentates dans le cadre d'aldéhydes possédant des substituants en C₂ et C₃.

1.3.3 Méthode d'allénylation de Marshall¹⁶

1.3.3.1 Synthèse de la stéréotriade *anti, anti*^{16a-d}

Le groupe de Marshall a proposé l'addition d'un réactif de type allénylmétal (In ou Zn) optiquement pur sur un aldéhyde chiral. Le réactif est généré *in situ* à partir d'un mésylate propargylique, lui-même optiquement pur et obtenu après quelques étapes, dont une résolution enzymatique du mésylate racémique (Schéma 16).

Schéma 16. Addition d'allénylzinciques sur un aldéhyde chiral^{16d}

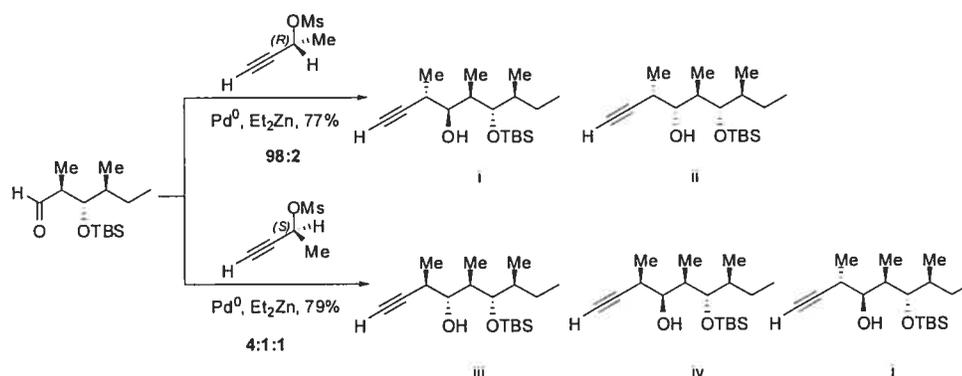


Le mésylate est dans un premier temps transformé par le palladium en allène de palladium. S'ensuit une transmétallation entre le palladium et diéthylzinc. L'allénylzincique obtenu est alors l'espèce réactive dans le milieu qui par complexation avec l'aldéhyde, conduit très stéréosélectivement à la stéréotriade *anti, anti*. Le facteur discriminant la face d'attaque de l'aldéhyde (relation-4,5) est l'interaction stérique défavorable entre le méthyle de l'allène et le substituant le plus volumineux porté par l'aldéhyde. La sélectivité de la relation-3,4 provient quant à elle de la configuration (*M*) ou (*P*) de l'allène. Cette configuration provenant elle-même de la pureté optique du mésylate propargylique de départ (Schéma 16).

1.3.3.2 Synthèse du polypropionate *anti, anti, anti, anti* par une séquence itérative^{16d}

Par la suite, Marshall a appliqué cette méthodologie de manière itérative sur un aldéhyde dérivé de celui précédemment créé (Schéma 17).

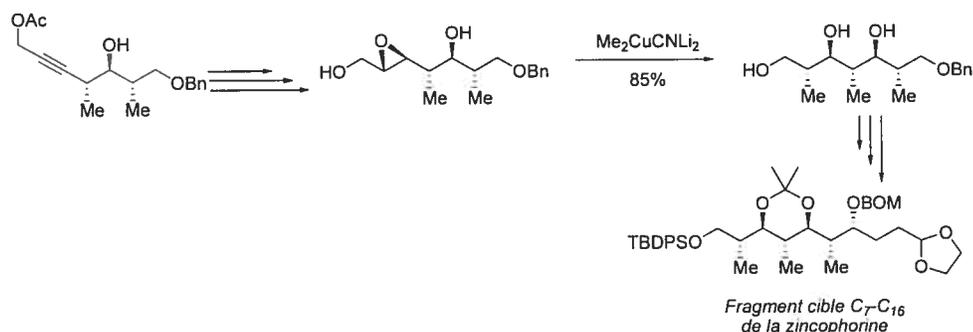
Schéma 17. Itération et synthèse de polypropionates par addition d'allénylzinciques^{16d}



La réaction itérative d'addition d'allénylzinciques fut menée en utilisant les allènes (*P*) et (*M*) dérivant respectivement des mésylates (*R*) et (*S*). Dans le cas de l'allénylzincique de configuration (*P*), la réaction donne typiquement un cas de *match*, puisque la réaction conduit très sélectivement et de manière efficace au composé **i** avec une diastéréosélectivité de 98 :2. Pour ce qui est du réactif (*M*), nous sommes confrontés clairement à un cas *mismatch* puisque le polypropionate désiré **iii** est obtenu dans un ratio de 4 : 1 : 1. Il faut noter qu'on retrouve dans cette réaction, la présence du composé **i**, qui comme le souligne l'auteur, provient très probablement de la racémisation du réactif au cours de la réaction.³⁵ La relation 2,3-*anti* de l'aldéhyde influence évidemment de façon notoire la diastéréosélectivité notée (Schéma 17).

Le groupe de Marshall a réussi à synthétiser le même fragment cible C₇-C₁₆ de la zincophorine que celui obtenu par Roush. (Schéma 18).^{16a}

Schéma 18. Synthèse du fragment cible C₇-C₁₆ de la zincophorine par Marshall^{16a}

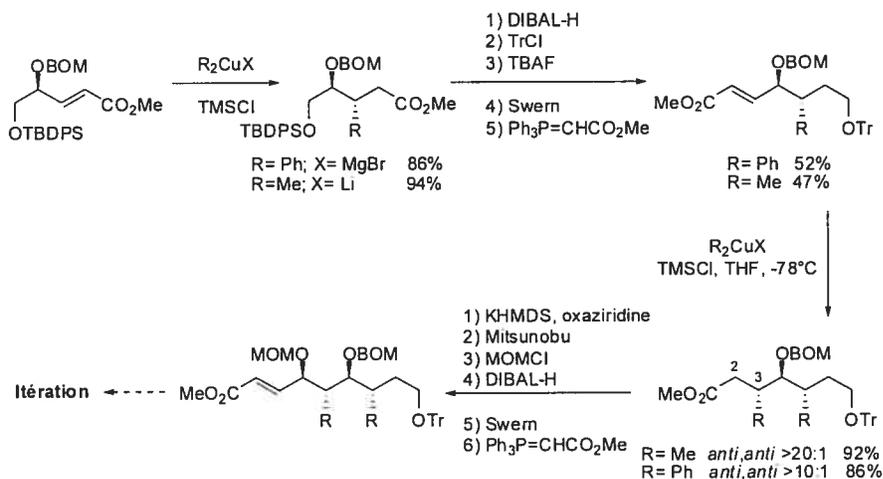


Pour réaliser cette synthèse formelle, le groupe de Marshall a généré stéréosélectivement la stéréotriade *anti, anti* via leur méthodologie, puis en utilisant la méthodologie de Kishi des ouvertures régiosélectives d'époxydes par des cuprates, a créé le centre stéréogénique manquant (Schéma 18).³⁶

1.4 Méthode itérative d'induction-1,2 asymétrique et bidirectionnelle de Hanessian¹⁷

La solution proposée par Hanessian¹⁷ pour l'accès aux propionates et aux polypropionates est basée sur une approche où le substrat doit contrôler l'issue stéréochimique de la réaction. En effet, celle-ci, contrairement aux autres que nous venons de passer en revue, se base sur le principe d'induction-1,2 asymétrique (Schéma 19).

Schéma 19. Synthèse itérative et bidirectionnelle de propionates et polypropionates^{17e}



La puissance de cette méthode réside dans la simplicité de celle-ci. Elle n'emploie que des réactifs courants connus pour donner des réactions à haut rendement. Cette méthode versatile est prédictive. Elle a été élégamment mise en valeur lors de la synthèse de la Bafilomycine A₁ où tous les fragments polypropionate ont été préparés par cette méthodologie.^{17d} Enfin, il faut souligner la variété des structures obtenues par cette méthode selon la nature du cuprate utilisé (méthyle, phényle).

Cependant, il faut noter que les cuprates s'additionnent sur la double liaison *anti* relativement au groupe directeur présent sur le substrat. Pour atteindre la stéréochimie 2,3-*anti*, une étape d'inversion de stéréochimie est nécessaire par le biais d'une réaction de Mitsunobu (Schéma 19).

Enfin, Panek a développé un réactif de crotylation mais ce dernier, bien qu'efficace pour générer le propionate *anti, anti*, ne fonctionne plus sur des aldéhydes plus complexes disubstitués portant une relation stéréochimique 2,3-*anti* et ne sera pas décrit en conséquence.

1.5 Conclusions préliminaires

Nous venons de voir rapidement quelques unes des méthodes les plus couramment utilisées pour générer les propionates et autre polypropionates. Nous avons concentré notre analyse sur les méthodes menant au motif *anti, anti* qui a été qualifié comme « difficilement accessible » par Marshall.^{16a} Ceci est encore plus vrai dans le contexte du polypropionate *anti, anti, anti, anti*.

Les méthodes utilisant des réactifs chiraux nous ont clairement montré leurs limitations. La méthodologie d'Hanessian s'est avérée efficace car elle s'appuie sur une approche où le substrat contrôle la chiralité à créer bien qu'elle souffre des limitations relevées plus haut.

Ce cahier des charges général justifie notre volonté de développer une méthode sous contrôle du substrat, générale et itérative permettant la synthèse de polypropionates. On espérait offrir la première méthode permettant la synthèse directe de tous les motifs propionates. Au cœur de notre approche réside l'expertise acquise par notre laboratoire dans le contrôle de la diastéréosélectivité lors de réactions impliquant des intermédiaires de type radicalaire qui seront revues au Chapitre suivant.

CHAPITRE 2

APPLICATIONS DE LA CHIMIE RADICALAIRE À LA SYNTHÈSE DIASTÉRÉOSÉLECTIVE DE CENTRES STÉRÉOGÉNIQUES. RÔLE DES ACIDES DE LEWIS

2.1 Introduction

La chimie des radicaux a connu un essor impressionnant depuis une quinzaine d'années. D'ailleurs, l'incorporation d'étapes synthétiques comportant des radicaux dans les synthèses totales devient de plus en plus fréquente. Cette évolution est certainement due au nombre croissant de processus diastéréosélectifs et énantiosélectifs impliquant ces intermédiaires.³⁷

Bien que les exemples de cyclisations radicalaires diastéréosélectives soient nombreux, le contrôle de la stéréochimie en série acyclique est une science encore très jeune.³⁸ Des auxiliaires chiraux³⁹ et des acides de Lewis chiraux⁴⁰ ont récemment été utilisés dans des approches efficaces. Une autre approche a également vu le jour dans la dernière décennie. Elle impliquerait l'induction de la chiralité sous contrôle du substrat en exploitant la présence d'un centre chiral adjacent au radical impliqué (induction-1,2).

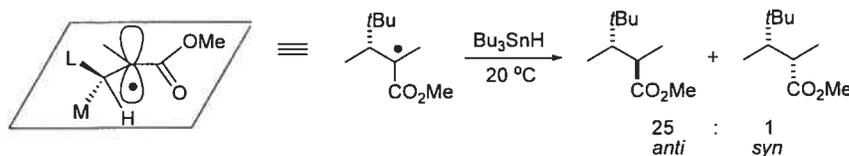
2.2 Influence des effets stéréoélectroniques et stériques en chimie radicalaire

2.2.1 Induction de sélectivité *anti* par l'effet acyclique

Les chimistes ont su tirer avantage de plusieurs facteurs pour obtenir de la sélectivité en série acyclique. Les premiers exemples faisaient intervenir l'effet allylique-1,3 sur des radicaux substitués en α par un ester (Figure 8).⁴¹ En effet, l'électron non apparié de l'orbitale $2p$ est partiellement délocalisé dans le système π

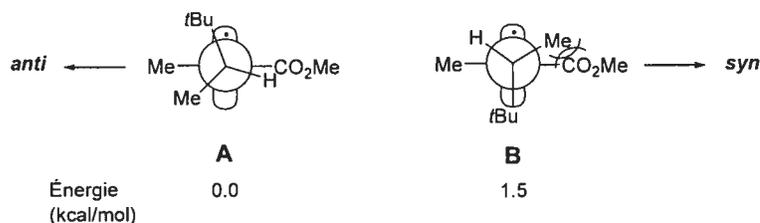
de l'ester, ce qui crée un biais conformationnel sur le centre chiral adjacent où le plus petit substituant (P) du centre chiral s'oriente dans le plan.⁴²

Figure 8. Effet allylique-1,3 pour les radicaux substitués par un ester⁴²



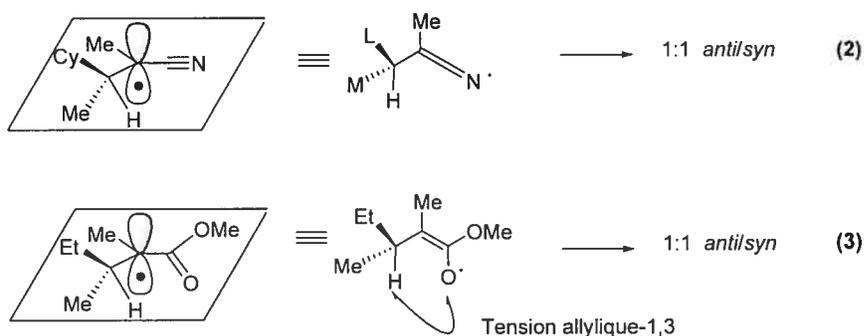
Un exemple représentatif du contrôle par l'effet allylique-1,3 est illustré à la Figure 8 où une excellente diastéréosélectivité de 25/1 en faveur du produit *anti* est obtenue. Des états de transition ont été proposés pour expliquer ce résultat. Parallèlement, des études conformationnelles⁴⁷ ont été menées afin d'appuyer ces états de transition. Enfin, des calculs, appuyés par des études spectroscopiques RPE, ont démontré que la conformation **A** est plus stable que la conformation **B** par 1.5 kcal/mol, en raison de l'interaction allylique-1,3 (Schéma 20).⁴³

Schéma 20. Énergies relatives de deux conformères⁴³



D'autres calculs ont suggéré qu'une approche de Bu_3SnH *anti* au *tert*-butyle sur le conformère **A** mène à l'état de transition de plus basse énergie pour conduire au diastéréoisomère *anti*. Il est à noter que la présence de l'ester est obligatoire afin de maintenir l'effet allylique-1,3. L'ester joue un double rôle mécanistique : il sert d'une part à générer l'énol radicalaire et d'autre part, est à l'origine de l'effet allylique-1,3. En effet, sans ce dernier, il a déjà été montré qu'on perdait tout ratio quand par exemple on le remplaçait par un groupe cyano (Figure 9).^{44, 45}

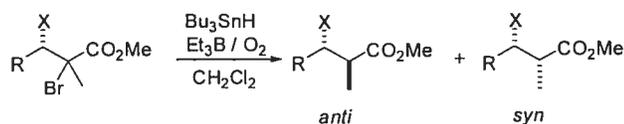
Figure 9. Importance et limitations de l'effet allylique-1,3 pour les radicaux substitués par un ester ou un cyano^{44,45}



Cet effet allylique n'est pas toujours suffisant, en particulier si le substituant le plus volumineux (L) n'a pas un impact stérique important. En effet, si on remplace le groupe *tert*-butyle par un groupe éthyle, on constate une chute du ratio, et ce, malgré la présence de l'effet allylique dû à la présence de l'ester (Figure 9 ; Éq 3) démontrant l'importance mais également les limitations stériques de l'effet allylique-1,3.

Une des approches que notre groupe de recherche a trouvé pour contourner cette limitation a consisté à étudier l'effet d'un substituant polaire placé en β de l'ester sur le centre stéréogène. Par exemple, la substitution du méthyle en position 3 par un méthoxy, dans le système illustré au Tableau 4,^{46,47} permet d'augmenter la sélectivité de 2/1 à 32/1 en faveur du produit *anti* (cf. Entrées 1 et 2). Il a été suggéré que les interactions dipôle-dipôle contribuent à augmenter l'angle dièdre entre les liens β -C, H et α -C,CO₂Et (Schéma 21). Ceci a été appuyé par des calculs ainsi que par des expériences spectroscopiques RPE.⁴⁷ Ainsi, la face supérieure du radical est mieux bloquée pour **E** que pour **C** (Schéma 21). Ces différences à l'état fondamental pourraient se traduire au niveau des états de transition qui sont précoces dans le cas d'intermédiaires radicalaires.

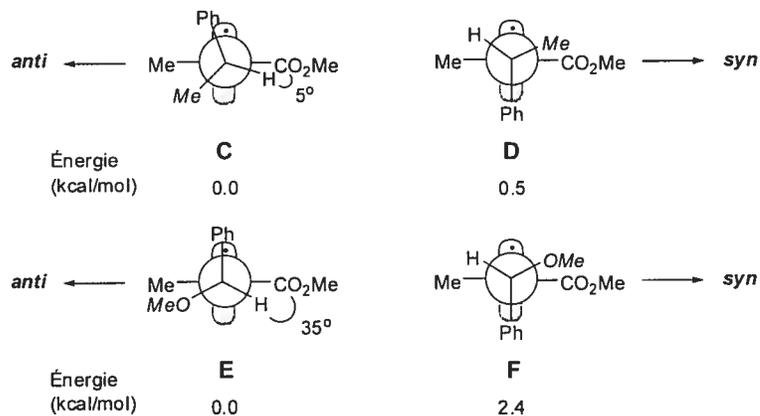
Tableau 4. Influence des substituants du centre stéréogène adjacent au radical sur la diastéréosélectivité^{46,47}



Entrée	X	R	Rapport <i>anti</i> / <i>syn</i>
1	Me	Ph	2 / 1
2	OMe	Ph	32 / 1
3	F	Ph	20 / 1
4	OMe	Me	3 / 1
5	OMe	<i>i</i> Pr	8 / 1
6	OMe	<i>t</i> Bu	20 / 1

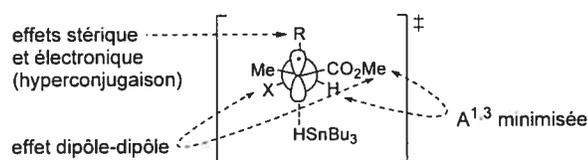
La preuve que les interactions dipôle-dipôle contribuent à augmenter les sélectivités devient évidente lorsque le substituant polaire est un atome de fluor (Tableau 4, Entrée 3).⁴⁷ Cet atome, à peine plus gros qu'un atome d'hydrogène, permet de différencier l'effet allylique-1,3 (comme facteur unique) de l'interaction dipôle-dipôle. Dans ce cas, l'interaction dipolaire demeure le seul effet à l'origine de la diastéréosélectivité observée. Enfin, la diastéréosélectivité diminue lorsque le substituant R devient petit sur le centre stéréogène (Tableau 4, cf. Entrées 4-6).

Schéma 21. Influence d'un substituant polaire sur le centre stéréogène adjacent au radical sur l'énergie relative des conformères⁴⁷



Pour rationaliser les résultats obtenus, un état de transition qui minimise les interactions stériques et électroniques a été proposé (Figure 10). Du point de vue des effets stériques, l'interaction allylique-1,3 est minimisée. De plus, le lien C-R, lorsque placé de façon orthogonale au radical, contribue à minimiser les interactions stériques secondaires. D'autre part, deux effets électroniques favorisent l'état de transition proposé. Premièrement, le groupement électroattracteur X tend à se placer à 180° par rapport à l'ester, minimisant ainsi les répulsions électrostatiques. Deuxièmement, le lien C-R peut interagir favorablement avec le radical. Cette interaction stabilisante implique l'orbitale HOMO du lien σ_{C-R} , qui est de haute énergie, avec l'orbitale SOMO du radical électrophile, qui est de basse énergie. Évidemment, cette interaction stabilisante devient plus importante lorsque R est un groupement électrodonneur, augmentant ainsi l'énergie de l'orbitale HOMO du lien σ_{C-R} . Cette stabilisation par hyperconjugaison^{46c} expliquerait pourquoi la réaction de transfert d'hydrogène impliquant des groupes plus électrodonneurs comme un *tert*-butyle conduisent à de meilleures sélectivités que pour un groupe comme un méthyle, par exemple (Tableau 4, cf. Entrées 4 et 6). Enfin, cela expliquerait également l'effet délétère sur la diastéréosélectivité lorsque R est un groupe électroattracteur.

Figure 10. État de transition proposé menant au produit majoritaire pour la réduction radicalaire acyclique⁴⁷

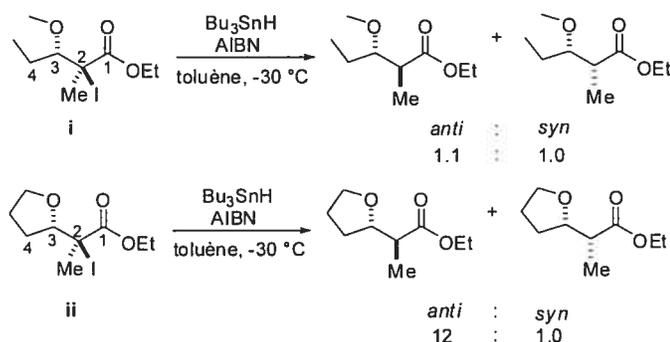


La somme de tous ces effets stériques et stéréoélectroniques appliquée à ces composés acycliques nous ont conduit à appeler cette combinaison d'effets, l'effet acyclique. La faible diastéréosélectivité obtenue lorsque R est petit risquait toutefois de limiter l'utilisation de cette approche (Figure 10).

2.2.2 L'effet exocyclique. Influence de structures cycliques adjacentes au centre radicalaire sur l'issue stéréochimique de la réaction⁴⁸

Une fois encore, cette limitation fut surpassée grâce à un résultat très intéressant obtenu suite aux études précédentes concernant l'effet acyclique. Notre groupe de recherche a ainsi constaté que la réduction radicalaire d'un précurseur radicalaire possédant un cycle adjacent conduit à de bonnes sélectivités *anti*. Ainsi, le dérivé tétrahydrofuranyle **ii** est réduit avec un rapport diastéréosélectif de 12/1 (*anti/syn*) alors que la réduction du composé acyclique **i** donne un faible rapport de 1.1/1.0 (*anti/syn*) comme on pouvait s'y attendre, le groupement R (Et) étant petit (Schéma 22).⁴⁹

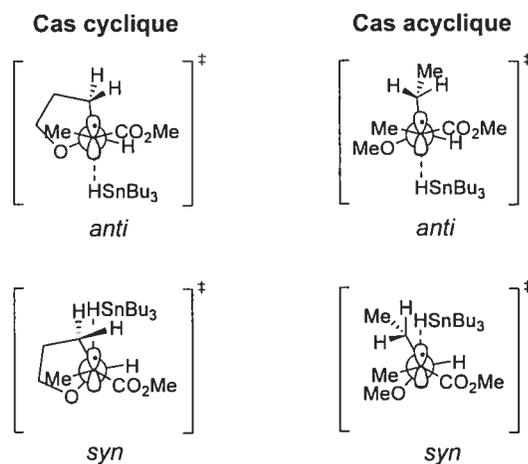
Schéma 22. Réduction radicalaire sous l'influence de l'effet exocyclique⁴⁹



Lorsqu'on analyse les deux structures, on peut s'apercevoir qu'au final, la seule différence entre les deux composés réside dans la présence d'un lien C-C qui a pour effet de faire passer **i** d'un composé acyclique à cyclique **ii**. Il nous semblait alors évident que la présence de ce cycle adjacent au radical formé était l'explication de cette amplification de la diastéréosélectivité. Cet effet ayant pour cause la présence d'un cycle *exo* au radical, nous l'avons nommé, effet exocyclique. Cet effet vient compléter l'effet acyclique dans l'augmentation des ratios en faveur de la relation *anti*.

Pour expliquer cette différence de ratios, nous avons proposé pour chaque précurseur radicalaire, une paire d'états de transition menant respectivement aux produits *syn* et *anti*. Ces états de transition prennent en compte les effets stériques et stéréoelectroniques précédemment mis en évidence (Figure 11).⁴⁹

Figure 11. États de transition proposés pour expliquer la diastéréosélectivité obtenue lors de la réduction radicalaire de i et ii. Explication de l'effet exocyclique⁴⁹



Commençons par expliquer le cas du composé acyclique. Tout d'abord, rappelons que dans l'état de transition proposé, l'effet allylique-1,3 et les interactions dipôle-dipôle sont minimisées, plaçant alors le substituant sur la face supérieure du radical. Dans l'état de transition menant au produit *syn*, les interactions stériques sont ainsi minimisées. La libre rotation permet à la chaîne de placer le méthyle de manière à minimiser les interactions stériques, facilitant ainsi l'approche de l'hydrure d'étain. Les deux états de transition doivent être d'énergies similaires comme le suggère le faible ratio observé. Dans ce cas, on peut imaginer que la différence d'énergie des états de transition menant au produit *syn* et *anti* ne doit pas être très élevée, ce qui expliquerait le faible ratio observé. Dans le cas du composé cyclique, cette libre rotation n'existe plus du fait de la structure rigide proposée par le tétrahydrofurane et empêche ainsi la minimisation stérique notée précédemment. Dans cet état de transition, on peut penser que les hydrogènes pointent vers le radical apportant une différenciation plus marquée de l'encombrement stérique de la face supérieure du radical, rendant l'attaque par l'hydrure plus favorable par la face inférieure du radical. Il en résulte alors un meilleur contrôle de la sélectivité faciale dans le cas des substrats cycliques. On peut supposer que dans le cas cyclique, la différence d'énergie entre ces deux états de transition est plus grande que dans le cas acyclique d'où un ratio amplifié en faveur du composé *anti*.

2.2.3 L'effet exocyclique et ses applications⁵⁰

Pour vérifier la portée de cet effet exocyclique, nous avons cherché à diversifier le type de structures cycliques susceptibles de servir de précurseurs radicalaires et en vérifier la généralité en se servant de diols protégés pour induire la relation 2,3-*anti* (Tableau 5).

Tableau 5. Réduction radicalaire de substrats cycliques. Généralité de l'effet exocyclique⁵⁰

Entrée	Substrat	Ratio (<i>anti</i> / <i>syn</i>)	Rendement
1	R= H	12:1	90%
2	R= Me	52:1	93%
3	R ₁ = Ph; R ₂ = H	43:1	69%
4	R ₁ = Me; R ₂ = Me	32:1	66%
5	R ₁ = H; R ₂ = H	9:1	52%
6	R ₁ = Me; R ₂ = H	>100:1	54%
7	R ₁ = H; R ₂ = Me	>100:1	49%
8		>100:1	94%

Ces résultats ont confirmé la généralité de l'effet exocyclique. Les entrées 1 et 2 du Tableau 5 nous rappellent le type de ratios attendus dans le cas de

tétrahydrofuranes. Nous pouvons voir que nous obtenons d'excellentes sélectivités dans tous les types de structures cycliques de type acétal qu'ils soient sous forme de benzylidènes à 6 membres (Tableau 5, Entrées 3-4) ou d'acétonides à 5 membres (Tableau 5, Entrées 5-7). Enfin des acétals de silylènes conduisent au même type de diastéréosélectivité (Tableau 5, Entrées 8). On a également observé l'augmentation des ratios en faveur du produit *anti* lorsque ces cycles comportent des substitutions judicieuses. Ainsi, les ratios augmentent dramatiquement lorsqu'on substitue un hydrogène par un méthyle sur la chaîne latérale portant le centre stéréogène (Tableau 5, Entrées 2, 6, 7, 8).

Cette amplification de ratios a été attribuée à l'augmentation de l'encombrement stérique apportée par la substitution (en remplaçant un hydrogène par un méthyle) dans l'état de transition proposé précédemment (Figure 11). En effet, la face supérieure du radical se trouve encore plus discriminée par rapport à la face inférieure envers l'attaque de l'hydrure d'étain du fait d'une plus grande gêne stérique. La différence d'énergie entre les deux états de transition dans le cas du composé cyclique se trouve encore augmentée, d'où une augmentation de ratio observée.

Nous avons expliqué lors de la présentation de l'effet acyclique que l'encombrement stérique de la face supérieure était un des éléments permettant d'expliquer les ratios *anti*. Mais il y avait également l'hypothèse que la σ -donation du lien C-R jouait possiblement un rôle par stabilisation de la SOMO du radical (Figure 10). En effet, la littérature rapporte nombres de cas où l'hyperconjugaison peut être invoquée pour justifier une diastéréosélection.⁵¹ Pour vérifier cette influence nous avons entrepris une étude afin d'en déterminer l'importance.^{46c}

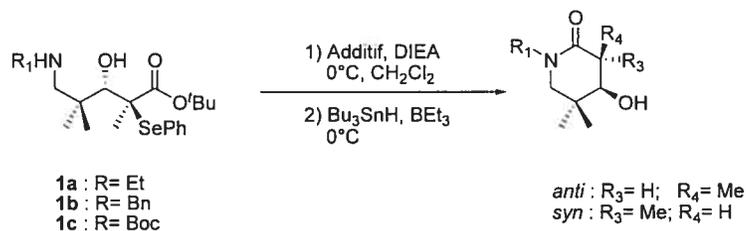
2.2.4 Utilisation des acides de Lewis pour l'induction diastéréosélective.

L'effet endocyclique vs l'effet exocyclique⁵⁰

Nous avons par la suite cherché à prendre avantage de la présence d'acides de Lewis dans le milieu pour contrôler l'issue stéréochimique de nos réactions radicalaires, ce qui était une première dans le domaine. En particulier, les acides de

Lewis de bore se sont révélés extrêmement efficaces à promouvoir des relations *anti* (Tableau 6).

Tableau 6. Réductions radicalaires sous contrôle d'acides de Lewis⁵⁰



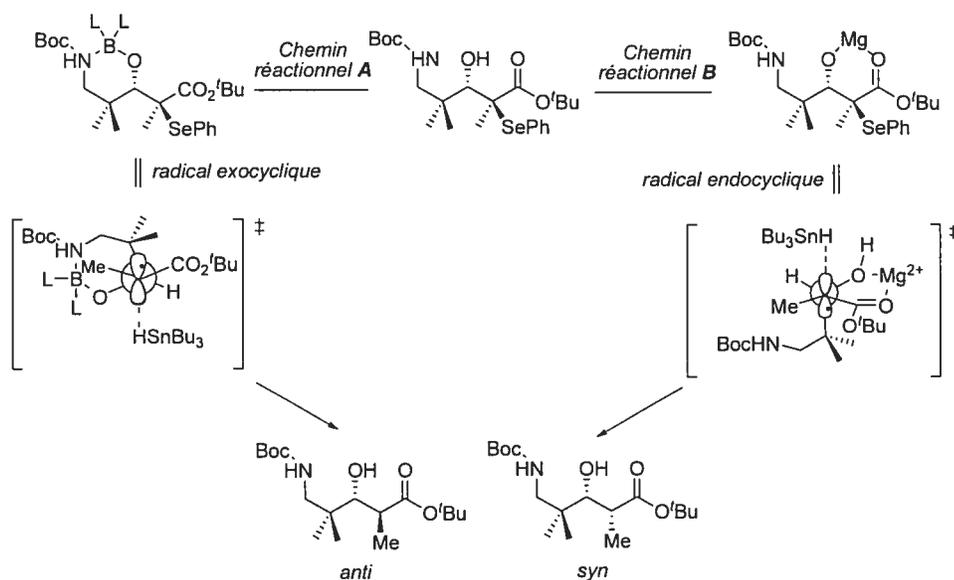
Entrée	Substrat	Additif	Ratio (<i>anti:syn</i>)	Rendement
1	1a	—	13:1	87%
2	1a	Bu ₂ BOTf	70:1	67%
3	1a	MgBr ₂ .OEt ₂	1:2	86%
4	1b	—	5:1	89%
5	1b	MgBr ₂ .OEt ₂	1:14	80%
6	1c	—	1.4:1	88%
7	1c	Bu ₂ BOTf	10:1	92%
8	1c	MgBr ₂ .OEt ₂	1:24	57%

La sélectivité décroît cependant lorsque la basicité de l'amine diminue lorsqu'on passe du groupe éthyle (Tableau 6, Entrée 2) au groupe Boc (Tableau 6, Entrée 7). Des évidences spectroscopiques ont été apportées pour comprendre ce qui se passait. Ainsi et de manière analogue à ce qui avait été fait dans le cas des silanes, une analyse structurale par RMN du proton de l'intermédiaire borinate formé au cours de la réaction sur le substrat **1a** nous a amené à proposer une structure pseudo cyclique où la constante de couplage $J_{\text{H}\beta\text{-H}\gamma}$ est de l'ordre de 9.3 Hz. Ceci laisse supposer une relation *trans*-diaxiale pour ces deux hydrogènes d'un intermédiaire se trouvant dans une conformation de type chaise (Figure 12).

Une autre observation très intéressante a été réalisée lorsque la nature de l'acide de Lewis fut changée. Ainsi, l'utilisation de MgBr₂.OEt₂ a permis d'inverser complètement la tendance observée dans le cas des acides de Lewis de bore, en

faveur des produits de réduction *syn* (Tableau 6, Entrées 3, 5 et 8). Les propriétés établies du magnésium en tant qu'acide de Lewis bidentate et en particulier son habileté à complexer des carbonyles nous ont conduits à proposer un état de transition permettant d'expliquer cette inversion de diastéréosélectivité (Schéma 23).⁴⁹

Schéma 23. Influence du magnésium sur l'état de transition lors de la réduction radicalaire. Effet exocyclique vs effet endocyclique



Nous avons vu précédemment l'état de transition menant au produit *anti* lorsque la réaction était faite sous contrôle de l'effet exocyclique (Schéma 23, Chemin A). Cette fois-ci, la présence de magnésium dans la réaction crée un chélate à 6 membres entre l'alcool et le carbonyle de l'ester (Schéma 23, Chemin B). Dans cette conformation, la chaîne latérale se place alors de manière à encombrer la face inférieure du radical. Ceci facilite l'attaque de l'hydrure par la face supérieure et donne naissance au produit *syn*. Le radical ainsi généré fait partie d'un cycle. D'une manière analogue à l'effet exocyclique, nous avons appelé cette amplification de ratio dû à un complexe bidentate entre l'alcool et l'ester, l'effet endocyclique.

La nature électronique du groupe protecteur présent sur l'amine a une influence notable sur le ratio observé sous contrôle de l'effet endocyclique. En effet, la présence d'un groupe protecteur alkyle rend l'amine plus basique et provoque une

chute de ratio pour le produit *syn* (Tableau 6, Entrée 3). Les ratios augmentent au fur et à mesure que l'amine se trouve désactivée par le groupe protecteur qu'elle porte (Tableau 6, Entrées 5 et 8). On peut expliquer ces observations par la capacité que possède l'amine d'interférer de par sa basicité avec le chemin réactionnel **B** en rendant le chemin réactionnel **A** compétitif en venant complexer le magnésium selon un mode exocyclique. Par la suite nous verrons que les acides de Lewis à base d'aluminium sont plus efficaces à effectuer ces réductions radicalaires sous contrôle de l'effet endocyclique et plus sélectifs en matière de complexation de l'ester en favorisant le chemin réactionnel **B**.

2.2.5 Utilisation de Et₃B comme acide de Lewis et comme réactif pour l'induction diastéréosélective⁵²

Notre laboratoire a également montré qu'il était possible dans le même esprit de prendre avantage du Et₃B comme agent de complexation ainsi qu'initiateur radicalaire (Tableau 7).⁵²

Tableau 7. Rôle et influence de Et₃B sur les réductions radicalaires exocyclique⁵²

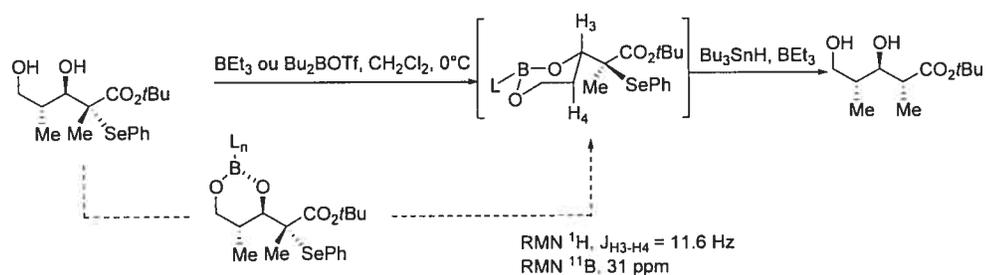
Entrée	Acide de Lewis (equiv)	Ratio (2,3- <i>anti</i> :2,3- <i>syn</i>) ^a	Rendement ^b
1	---	1:2	79%
2	MgBr ₂ ·OEt ₂ (5)	1:>20	94%
3	Et ₃ B (1.3)	>20:1	90%
4	Bu ₂ BOTf (1.3) ^c	>20:1	70%

^a Ratio déterminé par RMN ¹H sur le brut; ^b Rendement après purification
^c 1.5 equiv de DIEA ajoutée avant ajout de l'acide de Lewis

À partir de diols, nous avons pu obtenir chacune des diastéréochimies possibles suivant l'acide de Lewis utilisé. Une expérience de contrôle fut réalisée afin de connaître la diastéréosélectivité intrinsèque au substrat sans l'ajout d'aucun autre acide de Lewis. La réaction donna un faible ratio de 2 : 1 en faveur du produit 2,3-*syn* (Tableau 7, Entrée 1). Ce résultat s'explique par le pont hydrogène entre l'alcool en C₃ et l'ester. Comme un pont hydrogène est également possible entre les alcools en C₃ et en C₅, une compétition des chemins réactionnels est possible, ce qui peut expliquer ce faible ratio. Cette induction en faveur du produit 2,3-*syn* peut être amplifiée si on ajoute MgBr₂.OEt₂ à la réaction. Dans ce cas, la réaction passe uniquement par un chemin endocyclique et donne de bonnes sélectivités en faveur de la relation *syn* (Tableau 7, Entrée 2).

Il est intéressant de noter que lorsqu'on a ajouté une quantité stoechiométrique de Et₃B à la réaction et en présence d'air, la réaction passe, cette fois, par un chemin exocyclique pour nous conduire à de très bons ratios favorisant le produit 2,3-*anti* (Tableau 7, Entrée 3). Le même type de résultat en faveur du produit de réduction *anti* fut obtenu lorsque Bu₂BOTf fut utilisé à la place de Et₃B (Tableau 7, Entrée 4). Les investigations que nous avons faites à la suite de ce résultat nous ont permis de comprendre et d'expliquer ce résultat (Figure 12).

Figure 12. Explications et preuves de structures sur le rôle de Et₃B et Bu₂BOTf dans la réduction radicalaire⁵²



Grâce à des études en RMN du proton et du bore, nous avons pu mettre en évidence la formation d'espèces de types boronates cycliques (Figure 12). En effet, la mesure de la constante de couplage entre H₃ et H₄ nous conduit à proposer une conformation de type chaise pour expliquer la constante de couplage de type axiale-

axiale obtenue ($J = 11.6$ Hz). Par ailleurs, la RMN du bore nous donne une valeur en accord avec celles obtenues dans le cas de boronates.^{53, 54}

Nous venons de voir qu'à partir d'un même substrat, nous sommes capables de dicter l'issue stéréochimique de la réaction de réduction radicalaire simplement en choisissant judicieusement la nature de l'acide de Lewis présent dans le milieu : acide de Lewis de bore pour générer une relation 2,3-*anti* ; acide de Lewis de magnésium ou d'aluminium pour la relation 2,3-*syn* (Schéma 23).

Il nous restait plus qu'à trouver un moyen de générer nos précurseurs radicalaires de manière efficace et diastéréosélective. Là encore, nous souhaitons que notre méthodologie se révèle très générale et également prédictible pour la synthèse de nos précurseurs. Or, une des réactions les plus puissantes pour la création de nouveaux liens C-C et qui remplit parfaitement ce cahier des charges est la réaction de Mukaiyama. Celle-ci ainsi que la réduction radicalaire étant réalisées sous le contrôle d'acide de Lewis, nous avons envisagé la possibilité d'effectuer ces réactions en tandem dans le même milieu réactionnel (*one pot reaction*).

CHAPITRE 3

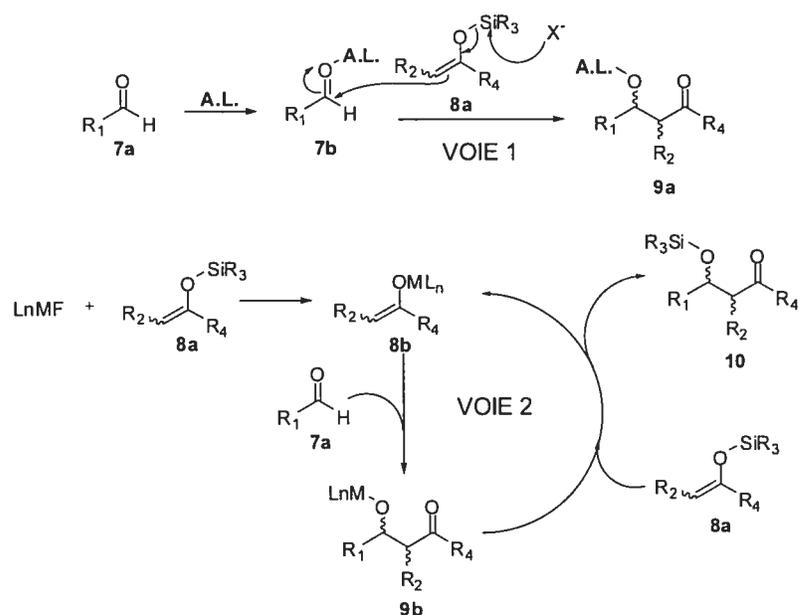
LA RÉACTION DE MUKAIYAMA

3.1 Revue de la littérature

La réaction d'aldolisation et ses variantes constituent, depuis plus de cent ans, un des moyens les plus efficaces pour créer des liaisons carbone-carbone.⁵⁵ Au début, les aldolisations étaient effectuées entre un énolate de lithium, de sodium ou de potassium pour mener à des composés β -hydroxycarbonylés. En 1973-74, le groupe de Mukaiyama a découvert que les éthers d'énol silylés réagissent avec les composés carbonylés en présence d'acides de Lewis pour donner des produits d'aldolisation.⁵⁶ L'aldolisation de ce type est plus chémo- et régiosélective que l'aldolisation classique.⁵⁷ Dans les années '80 sont apparues les premières versions catalytiques énantiosélectives utilisant des acides de Lewis chiraux.⁵⁸ La suite de cette Section décrit brièvement les mécanismes proposés et l'évolution de la réaction de Mukaiyama au cours des dernières années.

Les mécanismes généralement acceptés pour la réaction de Mukaiyama sont illustrés au Schéma 24. Généralement, le carbonyle de l'aldéhyde est d'abord activé par l'acide de Lewis (**7b**),⁵⁹ suivi de l'attaque nucléophile de l'énolate silylé **8a**. Le clivage hétérolytique du lien Si-O de l'énolate est normalement induit par l'attaque d'un halogénure sur l'atome de silicium, ce qui entraîne la condensation de l'énolate sur l'aldéhyde pour donner le produit de condensation **9a** (Voie 1). Plus récemment, Carreira⁶⁰ a démontré que les complexes de métaux mous (Ag(I), Cu(II), Ni(II)) fluorés induisent une transmétallation de l'énolate silylé **8a** menant à la formation d'un énolate de métal mou **8b** (Voie 2). Cet énolate devient alors l'espèce nucléophile qui attaquera l'aldéhyde. Suite à cette attaque, il y a silylation du produit de condensation **9b** pour donner **10** et transmétallation d'un autre énolate silylé **8a** pour régénérer l'énolate de métal mou **8b**.

Schéma 24. Mécanisme proposé pour la réaction de Mukaiyama

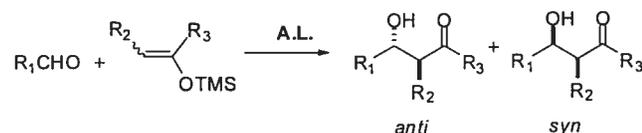


Lorsque la Voie 1 est empruntée, notamment avec des acides de Lewis durs (Ti, Sn, Mg, Al, B, etc.), il a été démontré que les énoxy-Lewis ne sont pas impliqués.⁶¹ En effet, il n'y a pas transmétallation de l'énoxy-Lewis par l'acide de Lewis avant l'attaque sur l'aldéhyde. Par exemple, la réaction d'un énoxy-Lewis de trichlorotitane sur un aldéhyde a une issue réactionnelle différente de celle de la réaction d'un éther d'énol silylé en présence de $TiCl_4$.⁶² En conséquence, les états de transition cycliques de type Zimmerman-Traxler³¹ sont inadéquats pour expliquer la diastéréosélectivité d'une aldolisation de Mukaiyama. Les états de transition acycliques seront plutôt considérés. Notons cependant qu'il existe quelques cas rares faisant intervenir des métaux mous comme le cuivre ou le palladium, par exemple, où la transmétallation a lieu. Les états de transition de type Zimmerman-Traxler doivent alors être invoqués pour expliquer l'issue réactionnelle.⁶³

Lorsqu'un énoxy-Lewis réagit avec un aldéhyde, il y a possibilité de créer deux nouveaux centres stéréogènes. Ces centres ont chacun une configuration absolue (*R* ou *S*) et une configuration relative (*syn* ou *anti*)⁶⁴ l'un par rapport à l'autre. Le cas le plus simple survient lorsqu'un aldéhyde achiral réagit avec un éther d'énol silylé achiral. Dans cette situation, seule la stéréochimie relative des produits est considérée puisque une paire de diastéréoisomères racémiques est obtenue. Il s'agit de

stéréosélection simple. D'excellentes sélectivités peuvent être obtenues si les substrats et l'acide de Lewis sont choisis adéquatement (Tableau 8).^{64, 65, 66}

Tableau 8. Diastéréosélectivités obtenues pour la réaction d'aldéhydes achiraux avec des éthers d'énol silylés achiraux^{64,65,66}



Entrée	R ₁	R ₂	R ₃	Z / E	A.L.	anti / syn	Rdt (%)
1	<i>i</i> -Pr	Me	<i>t</i> -Bu	100 / 0	BF ₃ ·OEt ₂	> 95 / 5	84
2	Ph	<i>t</i> -Bu	OEt	76 / 24	TiCl ₄	< 8 / 92	^a
3	Ph	<i>t</i> -Bu	OEt	< 5 / 95	TiCl ₄	< 8 / 92	^a
4	BnO(CH ₂) ₂ -	Me	Ph	100 / 0	TiCl ₄	10 / 90	^a
5	BnO(CH ₂) ₂ -	Me	Ph	0 / 100	TiCl ₄	10 / 90	^a

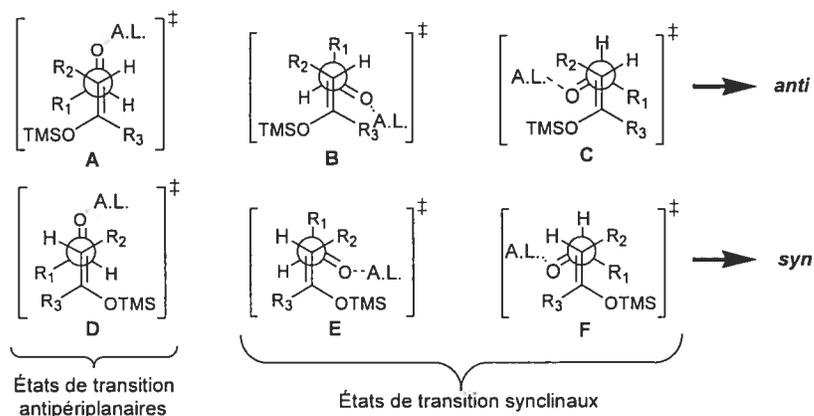
^a Rendement non spécifié.

Les différents états de transition ouverts pour l'addition d'un éther d'énol silylé trisubstitué sur un aldéhyde sont représentés au Schéma 25. L'analyse détaillée de ces états de transition permet d'expliquer les sélectivités des réactions du Tableau 8 en tenant compte des interactions dipôle-dipôle et stériques. Parmi les états de transition proposés, **C** et **E** peuvent être éliminés en raison d'interactions dipolaires défavorables et **B** pour une interaction stérique entre R₃ et l'acide de Lewis. Lorsque R₃ est gros (Tableau 8, Entrée 1), l'état de transition **A** est favorisé par rapport aux états de transition **D** et **F**, ce qui explique la bonne sélectivité *anti*. Mais lorsque R₂ est gros, comme c'est le cas pour les Entrées 2 et 3, l'état de transition **D** est plus bas en énergie que **A** et **F** qui souffrent d'une interaction gauche entre R₁ et R₂. En conséquence, une bonne sélectivité *syn* est obtenue indépendamment de la géométrie de l'éther d'énol silylé.

Il est important de mentionner que tous les états de transition synclinaux doivent être éliminés dans le cas de réactions d'éthers d'énol silylés d'esters sur des aldéhydes. En effet, la substitution de R₃ par OR cause alors des interactions dipôle-

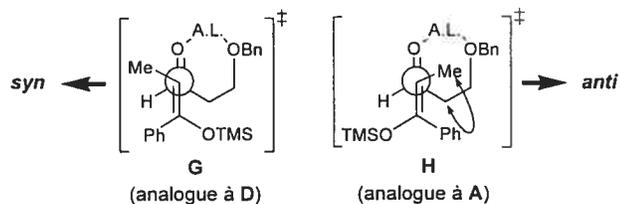
dipôle défavorables pour **B**, **C**, **E** et **F** et seuls les états de transition antipériplanaires **A** et **D** sont considérés (Schéma 25).

Schéma 25. États de transition acycliques pour l'addition d'un éther d'énol silylé trisubstitué *Z* sur un aldéhyde



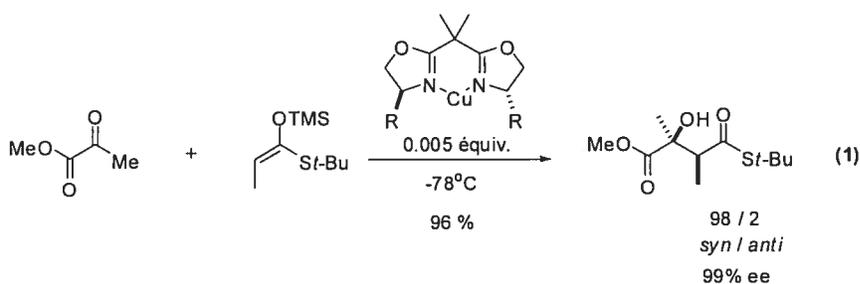
Enfin, il est intéressant de voir qu'il est possible d'obtenir de bonnes sélectivités *syn* avec un groupement R_2 petit (méthyle) en exploitant la possibilité de former un complexe à six membres (Entrées 4 et 5). En effet, l'état de transition **H** (Schéma 26) menant au motif *anti* est défavorisé par rapport à **G** en raison d'une interaction stérique défavorable entre le méthyle et le méthylène.

Schéma 26. États de transition acycliques pour l'addition d'un éther d'énol silylé trisubstitué *E* sur un aldéhyde dans des conditions de chélation



Outre les cas de stéréosélection simple, il est aussi possible de contrôler la stéréochimie absolue en installant un auxiliaire chiral sur l'éther d'énol silylé. Les dérivés du camphre⁶⁷ et de la *N*-méthyléphédrine⁶⁸ se sont avérés parmi les

auxiliaires chiraux les plus efficaces. Puis, vers le début des années '90 sont apparues les premières versions catalytiques de la réaction de Mukaiyama.^{69, 70, 71} Évidemment, les efforts se sont ensuite multipliés dans le but d'en faire une réaction catalytique asymétrique.^{72, 73} À cette fin, plusieurs acides de Lewis chiraux ont été développés. Ceux à base de bore,⁷⁴ d'étain,⁷⁵ de titane⁷⁶ et de cuivre⁷⁷ sont les plus efficaces jusqu'à maintenant. Un exemple impressionnant d'aldolisation de Mukaiyama sous catalyse asymétrique avec un acide de Lewis de cuivre est illustré à l'Équation 1.^{77a} Le produit de condensation est obtenu avec un excellent excès énantiomérique de 99% et un rapport diastéréoisomérique de 98/2 en faveur du motif *syn*, le rendement étant de 96% ! Notons qu'un substrat bidentate est requis dans cette stratégie.

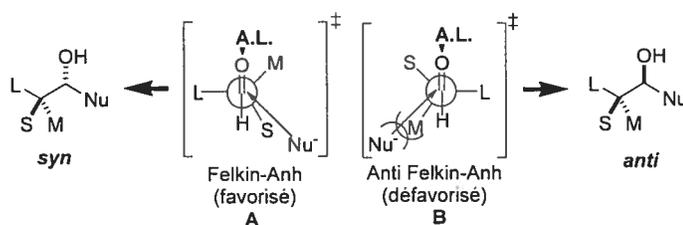


L'utilisation d'ald\u00e9hydes chiraux, lors de la r\u00e9action de Mukaiyama, est un autre moyen efficace d'introduire de nouveaux centres st\u00e9r\u00e9og\u00e9niques en tirant avantage de l'induction-1,2.⁷⁸ En effet, en raison de la pr\u00e9sence d'un centre chiral en α de l'ald\u00e9hyde, les deux faces du carbonyle sont diast\u00e9rotopiques. La trajectoire d'attaque⁷⁹ du nucl\u00e9ophile ainsi que des interactions st\u00e9riques et \u00e9lectroniques peuvent donner lieu \u00e0 une discrimination faciale. Cons\u00e9quemment, l'attaque du nucl\u00e9ophile peut \u00eatre favoris\u00e9e sur l'une des deux faces et mener \u00e0 la formation pr\u00e9f\u00e9rentielle d'un des st\u00e9r\u00e9oisom\u00e8res possibles. Dans le cas de r\u00e9actions d'\u00e9thers d'\u00e9nol silyl\u00e9s sur des ald\u00e9hydes α -chiraux en pr\u00e9sence d'acides de Lewis, les mod\u00e8les de Felkin-Anh et de Cram-ch\u00e9late permettent d'expliquer l'issue r\u00e9actionnelle.

Si aucune ch\u00e9lation ne peut avoir lieu entre un des substituants du centre chiral et l'oxyg\u00e8ne du carbonyle, c'est le mod\u00e8le de Felkin-Anh⁸⁰ qui permet de rationaliser les s\u00e9lectivit\u00e9s *syn* obtenues. Dans ce mod\u00e8le, le plus gros substituant (L) est orient\u00e9 de fa\u00e7on perpendiculaire au carbonyle, ce qui minimise la r\u00e9pulsion

stérique entre L et le nucléophile qui attaque sur la face opposée (Schéma 27). La définition de L s'étend aussi aux groupes électroattracteurs, et ce, peu importe leur taille. Ainsi, l'orbitale anti-liante σ^*_{C-L} est conjuguée avec l'orbitale $\pi_{C=O}$, permettant une délocalisation des électrons vers L. De plus, l'orbitale σ^*_{C-L} est conjuguée avec l'orbitale $\pi^*_{C=O}$ et ceci contribue à stabiliser l'approche du nucléophile grâce à une interaction supplémentaire $HOMO_{Nuc.}-\sigma^*_{C-L}$. Enfin, comme la trajectoire d'attaque du nucléophile est caractérisée par un angle de 103° par rapport au carbonyle,⁷⁹ l'état de transition A minimise la répulsion stérique entre le nucléophile et les substituants du centre chiral (S étant le plus petit groupe et M, le moyen). Conséquemment, l'état de transition A (nommé Felkin-Anh) est de plus basse énergie que B (nommé anti-Felkin-Anh).⁷⁸

Schéma 27. États de transition proposés dans des conditions de non chélation

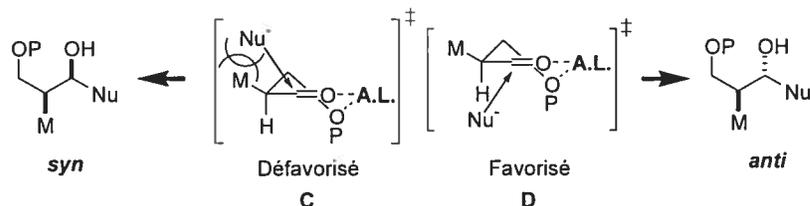


D'autre part, s'il y a chélation entre l'oxygène du carbonyle et un des substituants du centre chiral, le substrat sera figé dans une conformation qui orientera les deux autres groupements nommés S et M sur des côtés opposés du carbonyle. Le nucléophile attaquera alors sur la face qui présente le plus petit substituant. C'est la règle de Cram-chélate.^{81, 82} La formation de cycles temporaires sous forme de chélates pour les transformations énantiosélectives et diastéréosélectives est très répandue, particulièrement lorsqu'un chélate à cinq ou six membres est impliqué. En effet, un bon contrôle requiert une certaine rigidité ou un biais conformationnel, qui est moins marqué pour les cycles à sept membres ou plus.

Les états de transition sous le contrôle de la chélation⁸³ pour un β -alkoxyaldéhyde sont illustrés au Schéma 28. Des études de spectroscopie RMN suggèrent que la conformation demi-chaîne est adoptée par ces chélates à six membres.^{81, 84} L'attaque du nucléophile sur la face la moins encombrée du carbonyle

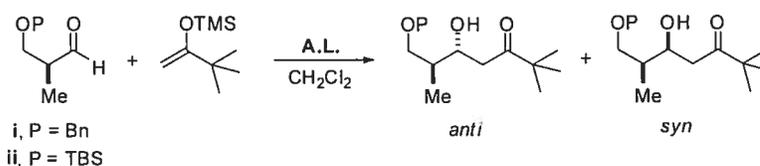
(état de transition **D**) est favorisée par rapport à l'attaque du côté de M (état de transition **C**). Donc, le motif *anti* (aussi appelé produit Cram-chélate ou *anti*-Felkin-Anh) est majoritaire par rapport au motif *syn* (aussi appelé produit Felkin-Anh).

Schéma 28. États de transition proposés dans des conditions de chélation



Quelques exemples intéressants de la réaction de Mukaiyama sur des β -alkoxyaldéhydes α -chiraux sont illustrés au Tableau 9. Pour les substrats ayant la possibilité de former un chélate, l'issue réactionnelle peut dépendre des conditions expérimentales. D'abord, un solvant non complexant tel le dichlorométhane sera choisi pour favoriser la formation du complexe.⁸⁵ La nature du groupe protecteur P et le type d'acide de Lewis sont aussi deux éléments clés à contrôler.⁸⁶

Tableau 9. Diastéréosélectivités obtenues pour la réaction de β -alkoxyaldéhydes chiraux avec un éther d'énol silylé en présence d'acides de Lewis⁸⁷



Entrée	Aldéhyde	A.L.	Rendement (%)	<i>anti</i> / <i>syn</i>
1	ii	TiCl ₄	55	7 / 93
2	i	TiCl ₄	74	95 / 5
3	i	Me ₂ AlCl	45	90 / 10
4	i	BF ₃ ·OEt ₂	76	26 / 74

D'une part, lorsqu'un groupement TBS est utilisé (**ii**), la sélectivité obtenue est de 7/93 en faveur du produit *syn* alors qu'avec un groupement benzyle (**i**), elle est

de 95/5 en faveur du motif *anti* (Tableau 9, Entrées 1 et 2). En effet, il est connu qu'un groupement silylé encombre suffisamment pour prévenir la formation d'un chélate,⁸⁸ le produit Felkin-Anh *syn* étant majoritaire dans de tels cas. Ces résultats justifient le choix d'un benzyle, qui permet la chélation de l'oxygène par l'acide de Lewis, comme groupe protecteur de l'alcool sur l'aldéhyde chiral de départ **1** en vue de l'obtention du motif 3,4-*anti*. D'autre part, pour un groupe protecteur benzyle, de bonnes sélectivités *anti* sont obtenues avec des acides de Lewis bidentates capables de former un chélate (Tableau 9, Entrées 2 et 3).⁸⁷ Avec $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, un acide de Lewis monodentate, les sélectivités sont renversées en faveur du motif *syn*.

Il sera donc intéressant de comparer les résultats que nous obtiendrons avec ces acides de Lewis en fonction des groupes protecteurs utilisés pour la réaction de Mukaiyama. Par ailleurs, dans les cas que nous venons de voir, tous les aldéhydes utilisés ne comportaient qu'un seul centre chiral en α du carbonyle. Cependant, dans une optique de synthèse itérative, nous devons prendre en compte l'impact sur la réaction de la présence cette fois de deux centres chiraux en α et en β . Ces effets stériques seront longuement discutés au Chapitre 5. Tous ces paramètres nous permettent enfin de proposer une stratégie générale pour l'obtention de propionates et de polypropionates grâce à notre méthodologie.

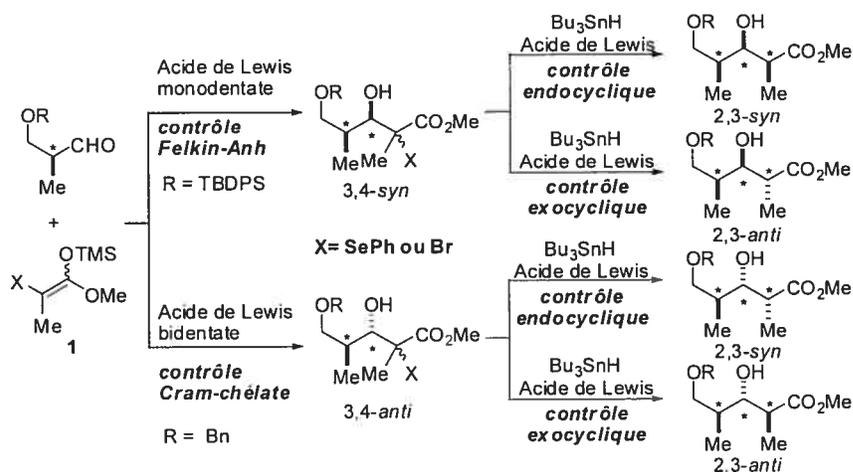
CHAPITRE 4

MÉTHODOLOGIE DE SYNTHÈSE DE MOTIFS PROPIONATE PAR UNE SÉQUENCE TANDEM MUKAIYAMA-RÉDUCTION RADICALE

4.1 Stratégie générale proposée en vue de la synthèse de motifs polypropionate

Nos études et résultats précédents nous ont permis de définir en détail en quoi consisterait notre nouvelle méthodologie. Elle consiste à mettre au point chacune des deux étapes invoquées : réaction de Mukaiyama suivie d'une réduction radicalaire, le tout s'effectuant sous contrôle d'acides de Lewis (Schéma 29).

Schéma 29. Séquence Mukaiyama-réduction radicalaire pour la synthèse de motifs propionate



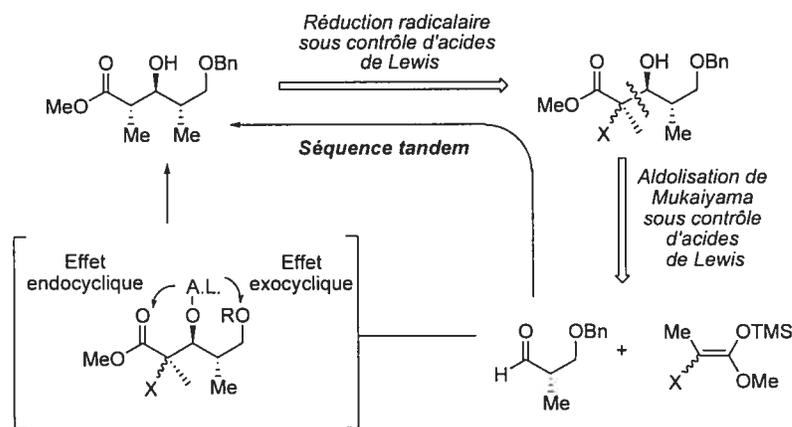
En premier lieu, le précurseur radicalaire sera obtenu par une réaction de Mukaiyama stéréocontrôlée en présence d'un acide de Lewis sur un aldéhyde α -chiral. Le groupe protecteur porté par l'alcool en β aura un rôle crucial dans la possibilité qu'il offre ou non de former des complexes bidentates avec les acides de Lewis appropriés. Ainsi le choix d'un groupement silylé encombré comme le TBDPS devrait empêcher cette possibilité et amener la réaction à passer par un chemin réactionnel sous contrôle Felkin-Anh pour générer la relation 3,4-syn quelque soit la nature monodentate ou bidentate de l'acide de Lewis. Le choix d'un groupe

protecteur tel que le benzyle, offrira quant à lui de passer par un chemin réactionnel sous contrôle Cram-chélate en présence d'un acide de Lewis bidentate pour générer la relation 3,4-*anti*. L'éther d'énol silylé **1** comportera un hétéroatome tel que bromure ou phénylsélénure pouvant être soumis à un clivage homolytique. Le ratio des énols *Z* ou *E* n'aura aucune importance dans notre cas contrairement aux autres méthodes d'aldolisation de Mukaiyama, puisque la géométrie de la double liaison n'a d'influence que sur le centre en C₂. Or, quelque soit la stéréochimie à ce niveau, ce centre sera détruit lors de la réduction radicalaire et chacun des diastéréoisomères en C₂ passera par le même intermédiaire radicalaire.

Enfin, nos premières expériences nous ont amené à déterminer que l'éther d'énol silylé bromé est plus réactif que le phénylséléné. Toutefois ce dernier est plus sélectif dans certains cas que le bromé, probablement du à un encombrement stérique plus fort. Là encore, nous avons un paramètre sur lequel nous pouvons faire levier au besoin dans nos réactions.

Ensuite, nous savions que la réduction radicalaire peut être effectuée soit sous contrôle endocyclique (2,3-*syn*), soit sous contrôle exocyclique/acyclique (2,3-*anti*). En résumé, la stéréochimie des deux nouveaux centres chiraux sera dictée par une suite d'inductions-1,2 à partir du seul centre chiral présent sur l'aldéhyde. La puissance de cette méthode résiderait dans le fait qu'en faisant un choix judicieux de l'acide de Lewis, il sera possible d'obtenir l'isomère désiré (*syn* ou *anti*) à chacune des étapes (Schéma 30).

Schéma 30. Séquence tandem réaction de Mukaiyama-réduction radicalaire



Le but ultime de cette méthodologie est d'arriver à réaliser une séquence Mukaiyama-réduction radicalaire en tandem grâce à un choix d'acide de Lewis commun à chacune des étapes pour générer le propionate voulu à partir de l'aldéhyde de départ.

4.2 Optimisation de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama

4.2.1 Réactions de Mukaiyama sous contrôle Cram-chélate et Felkin-Anh^{10c, 10d}

Nous avons commencé à tester la réaction de Mukaiyama sur nos aldéhydes α -chiraux de départ. La relation 3,4-*anti* étant celle à laquelle nous voulions accéder prioritairement, il était évident qu'un groupe protecteur de type benzyle s'imposait pour favoriser la formation de complexes bidentates avec les acides de Lewis appropriés (Tableau 10).

Tableau 10. Précurseurs radicalaires obtenus par les réactions optimisées de Mukaiyama^{10c, 10d}

Entrée	R	X	A.L. (equiv.)	Ratio ^d (3,4- <i>anti</i> :3,4- <i>syn</i>)	Rendement ^e
1		SePh	TiCl ₄ (1.1) ^{a, b}	>20:1	80%
2		SePh	MgBr ₂ .OEt ₂ (3) ^c	>20:1	81%
3	Bn	Br	MgBr ₂ .OEt ₂ (3) ^c	>20:1	85%
4		SePh	Et ₂ BOTf (1.2)	>20:1	86%
5		Br	TiCl ₄ (1.1) ^a	>20:1	92%
6		SePh	BF ₃ .OEt ₂ (1.1)	1:11	85%
7	TBDPS	SePh	Me ₂ AlCl (2.5)	1:10	78%
8		Br	BF ₃ .OEt ₂ (1.1)	1:8	81%

^a Aldéhyde précomplexé avec l'acide de Lewis; ^b Réaction faite à -100°C; ^c Réaction faite à -40°C; ^d Ratio obtenu par RMN ¹H; ^e Rendement après purification

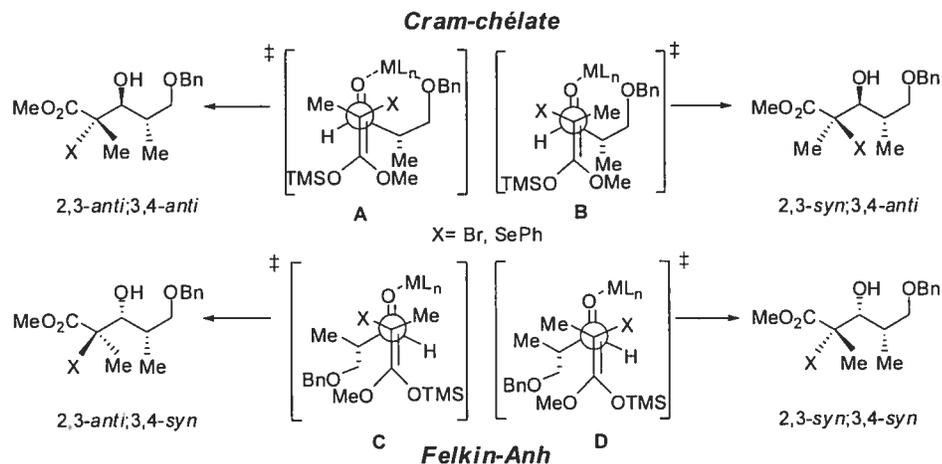
Nous avons en premier lieu commencé à explorer (les entrées 1-3 ont été mises au point par Benoît Cardinal-David) les acides de Lewis bidentates dans l'optique de l'établissement de la relation 3,4-*anti* en passant par des états de transition de type Cram-chélate. Pour cela, des acides de Lewis classiques connus pour être bidentates dans ce contexte ont été employés comme $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (Tableau 10, Entrée 2 et 3) ou TiCl_4 (Tableau 10, Entrées 1 et 5) sur des substrats possédant un alcool protégé sous la forme d'un benzyle (Tableau 10, Entrées 1-5). Dans tous ces cas, la diastéréosélectivité observée est excellente, et les rendements sont bons. Les acides de Lewis de bore tel que Et_2BOTf conduisent également à une excellente sélectivité en faveur des produits 3,4-*anti* et avec un rendement satisfaisant (Tableau 10, Entrée 4).

Par la suite, nous avons cherché à induire sélectivement la relation 3,4-*syn* en passant cette fois-ci par un état de transition de type Felkin-Anh (les entrées 6-7 ont été mises au point par Michel Prévost et Benoît Cardinal-David). Pour optimiser le passage par un tel chemin réactionnel, nous devons nous assurer d'empêcher toute complexation de l'acide de Lewis avec l'alcool en β . Celui-ci fut donc protégé sous la forme d'un silyle encombré (Tableau 10, Entrées 6-8). L'acide de Lewis de choix dans ce cas de figure est le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ qui conduit à une bonne sélectivité et avec un bon rendement (Tableau 10, Entrées 6 et 8). À noter comme mentionné précédemment que nous avons pu jouer sur l'encombrement stérique de l'énolate silylé pour augmenter nos ratios en faveur du produit Felkin-Anh (Tableau 10, Entrées 6 et 7). Des sélectivités du même ordre ont pu également être obtenues par l'utilisation de Me_2AlCl (Tableau 10, Entrée 7).

4.2.2 États de transition proposés pour l'aldolisation de Mukaiyama

Après avoir optimisé les conditions expérimentales pour la réaction de Mukaiyama, nous nous sommes demandé quels états de transition étaient à l'origine des sélectivités obtenues. Comme il a été mentionné dans le Chapitre précédent traitant de la réaction de Mukaiyama, seuls les états de transition acycliques seront considérés et parmi ceux-ci, les états de transition synclinaux ont été éliminés en raison d'interactions dipolaires et/ou stériques défavorables (Schéma 31).

Schéma 31. États de transition Cram-chélate et Felkin-Anh pour la réaction de Mukaiyama avec les énolates silylés tétrasubstitués.



Notons que les ligands sur les acides de Lewis ont été omis dans les états de transition. Nous n'avons pas rapporté non plus, car trop défavorisés, les quatre autres états de transition correspondants à la face d'attaque où les énolates présentent le groupe TMS du côté le plus encombré. L'attaque antipériplanaire de l'énolate *E* ou *Z* sur le complexe bidentate (états de transition Cram-chélate **A**, **B**) prédit la formation des adduits 3,4-*anti*. Les états de transition Felkin-Anh (**C**, **D**) prédisent par ailleurs l'obtention des produits 3,4-*syn*.

4.3 Optimisation de la réaction de réduction radicalaire sous contrôle d'acides de Lewis^{10c, 10d}

Une fois nos précurseurs radicalaires accessibles diastéréosélectivement, il nous restait à les soumettre à la réduction radicalaire en présence d'acides de Lewis appropriés afin de générer les propionates correspondants (Tableau 11).

Tableau 11. Synthèse de propionates à partir de précurseurs radicalaires sous contrôle d'acides de Lewis^{10c, 10d}

Entrée	R	X	A.L. (equiv.)	Ratio ^b (2,3- <i>anti</i> :2,3- <i>syn</i>)	Rendement ^c
X = SePh, Br					
1		SePh	MgBr ₂ .OEt ₂ (3)	1:>20	70%
2		SePh	AlMe ₃ (3)	1:>20	73%
3	R = Bn (3,4- <i>anti</i>)	SePh	Et ₂ BOTf (1.2) ^a	>20:1	92%
4		SePh	Bu ₂ BOTf (1.2) ^a	>20:1	81%
5		Br	Bu ₂ BOTf (1.2) ^a	>20:1	86%
X = SePh, Br					
6		SePh	AlMe ₃ (3)	1:>20	78%
7	R = TBDPS (3,4- <i>syn</i>)	SePh	Me ₂ AlCl (2.5) ^a	1:>20	66%
8		SePh	Et ₂ BOTf (1.2) ^a	>20:1	80%
9		Br	Bu ₂ BOTf (1.2) ^a	>20:1	73%

^a 1.4 equiv DIEA ajouté. ^b Ratio obtenu par RMN ¹H. ^c Rendement après purification

Respectivement, les adduits de Mukaiyama Cram-chélate (Tableau 11, Entrées 1-5) ou Felkin-Anh (Tableau 11, Entrées 6-9) obtenus sous formes de mélanges d'isomères en C₂ furent réduits selon le mode exocyclique en présence d'acides de Lewis de bore tels que Et₂BOTf ou Bu₂BOTf (Tableau 11, Entrées 3-5 et 8-9) ou le mode endocyclique grâce à MgBr₂.OEt₂ (Tableau 11, Entrée 1 ; résultat obtenu par Benoît Cardinal-David) ou par l'utilisation d'acides de Lewis d'aluminium comme AlMe₃ (Tableau 11, Entrées 2 et 6 ; résultats obtenus par Benoît Cardinal-David et Michel Prévost) ou Me₂AlCl (Tableau 11, Entrée 7 ; résultat obtenu par Michel Prévost).

Dans tous les cas examinés, nous avons eu accès diastéréosélectivement au propionate correspondant et avec des rendements bons à excellents. C'est le cas particulièrement du motif propionate 2,3-*anti*-3,4-*anti* qui était à la base de notre projet et celui censé être le plus difficile à générer dans la littérature. Un autre résultat tout à fait intéressant à noter est celui de la réduction de l'adduit Felkin-Anh sous contrôle de l'effet exocyclique (Tableau 11, Entrées 8 et 9). Ce résultat nous a énormément surpris car pour expliquer ce résultat, la réaction semblait devoir passer par un chemin réactionnel exocyclique. Ceci impliquerait que le bore a la capacité de complexer un alcool portant un TBDPS. Au même moment, le groupe d'Evans a montré que l'aluminium avait cette capacité (avec un TBS toutefois) dans le contexte des réactions d'aldolisation de Mukaiyama.⁸⁷ Des études ultérieures faites dans le laboratoire (cf. Mémoire de Maîtrise de Maud Nguyen) nous ont permis d'infirmer cette hypothèse et de répondre à l'interrogation concernant le mécanisme invoqué dans le cas où l'alcool porte un groupe silylé encombré empêchant la chélation. Nous avons montré que dans ces cas-ci, l'effet principal expliquant ce ratio est l'effet acyclique. Le borinate formé servant principalement de groupe protecteur temporaire empêcherait le pont hydrogène entre l'alcool en C₃ et le carbonyle de la fonction ester, ce qui conduirait au produit *syn* (effet endocyclique).

4.4 Optimisation de la séquence tandem Mukaiyama-réduction radicalaire

4.4.1 Méthodologie en tandem appliquée à la série propionate^{10c}

Maintenant que nous avons optimisé chacune des étapes précédentes individuellement, il ne nous restait plus qu'à réaliser les deux réactions lors d'une séquence tandem pour générer directement le propionate à partir de l'aldéhyde benzylé de départ. Évidemment, le motif qui nous intéressait plus particulièrement était le propionate *anti, anti*. Or, celui-ci est obtenu par l'activation et le contrôle des acides de Lewis de bore (Tableau 12).

Tableau 12. Optimisation de la séquence tandem Mukaiyama-réduction radicalaire sur la série propionate^{10c}

Entrée	[C]	énol silylé (equiv.)	A.L. (equiv.)	Ratio ^a (2,3- <i>anti</i> :2,3- <i>syn</i>)	Rendement ^b
1	0.05M	1.2	Et ₂ BOTf (1.2)	>20:1	50%
2	0.1M	1.2	Et ₂ BOTf (1.2)	>30:1 ^c	84%
3	0.1M	1.2	Bu ₂ BOTf (1.2)	>20:1	87%

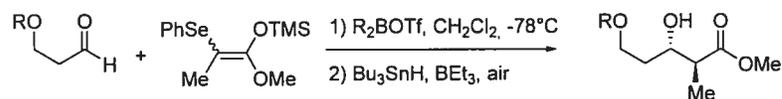
^a Ratio obtenu par RMN ¹H; ^b Rendement après purification; ^c Ratio obtenu par CG diastéréoisomère minoritaire 2,3-*syn*-3,4-*anti*

Nous avons commencé par réaliser cette réaction avec la concentration utilisée précédemment dans chacune des réactions. Malheureusement, dans le cas du Et₂BOTf, il s'est révélé qu'à cette concentration l'étape de réduction radicalaire était très lente à -78°C, donnant lieu à des réactions secondaires qui obèrent le rendement malgré l'excellente sélectivité observée en faveur du propionate *anti, anti* (Tableau 12, Entrée 1). Ce problème fut résolu en doublant la concentration, ce qui a eu pour effet d'accélérer la cinétique de la réaction et de fait, nous avons pu constater une nette amélioration du rendement tout en préservant la diastéréosélectivité (Tableau 12, Entrée 2). Cette procédure fut également appliquée au Bu₂BOTf donnant des résultats similaires en termes de diastéréosélectivité et de rendement (Tableau 12, Entrée 3). Le Bu₂BOTf présente l'avantage par rapport au Et₂BOTf d'être commercialement disponible (le Et₂BOTf est préparé⁸⁹ et stocké) mais il est beaucoup moins réactif lors de la réaction de Mukaiyama (1h30 vs 1 min pour le Et₂BOTf) et demande une étape de clivage oxydatif pour enlever le borinate. Dans le cas du Et₂BOTf, des coévaporations au MeOH suffisent pour s'en débarrasser. Cependant sur une grosse échelle, Bu₂BOTf reste très pratique à utiliser.

4.4.2 Méthodologie en tandem appliquée à la série 1,3-propanediol

Cette méthodologie fut également appliquée à la série des aldéhydes de départ dérivés du 1,3-propanediol (Tableau 13).

Tableau 13. Optimisation de la séquence tandem Mukaiyama-réduction radicalaire sur la série 1,3-propanediol



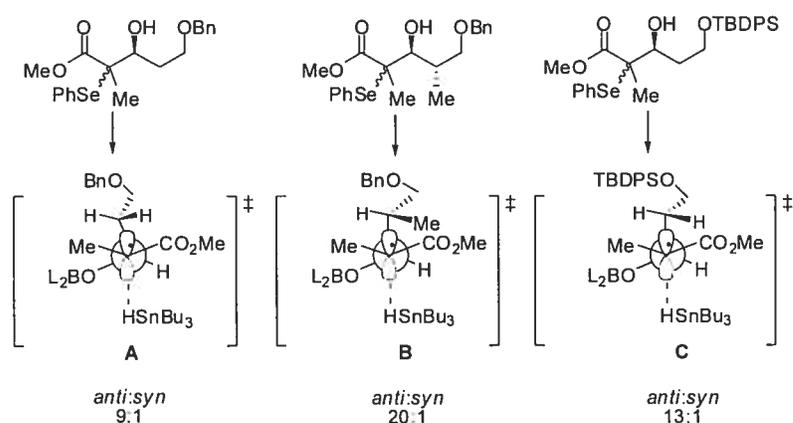
Entrée	R	Température	A.L. (equiv.)	Ratio ^a (2,3- <i>anti</i> :2,3- <i>syn</i>)	Rendement ^b
1	Bn	-78°C	Et ₂ BOTf (1.2)	9:1	78%
2	Bn	-40°C	Et ₂ BOTf (1.2)	6:1	81%
3	TBDPS	-78°C	Bu ₂ BOTf (1.2)	13:1	84%

^a Ratio obtenu par RMN ¹H, ^b Rendement après purification

Cette stratégie fut appliquée sur deux aldéhydes de départ. Le premier était l'aldéhyde benzylé, qui dans les conditions optimisées pour la séquence tandem précédente, nous donna accès au produit 2,3-*anti* avec une sélectivité moindre que celle observée auparavant dans la série des aldéhydes α -méthylés (Tableau 13, Entrée 1). Lorsque la réaction est réalisée à plus haute température, les ratios diminuent en conséquence (Tableau 13, Entrée 2). Enfin, ce ratio a pu être amélioré par le remplacement du groupe protecteur benzyle par un groupe silylé encombré tel que TBDPS (Tableau 13, Entrée 3).⁹⁰

Nous avons cherché à comprendre les ratios que nous observions dans cette série. Au vu des résultats antérieurs obtenus dans le laboratoire au sujet de l'effet de la σ -donation sur les ratios lors de réductions radicalaires sous contrôle de l'effet exocyclique, on peut émettre une hypothèse pour expliquer cela (Figure 13).

Figure 13. Hypothèse sur le rôle de la σ -donation dans les ratios observés dans la série propionate et 1,3-propanediol

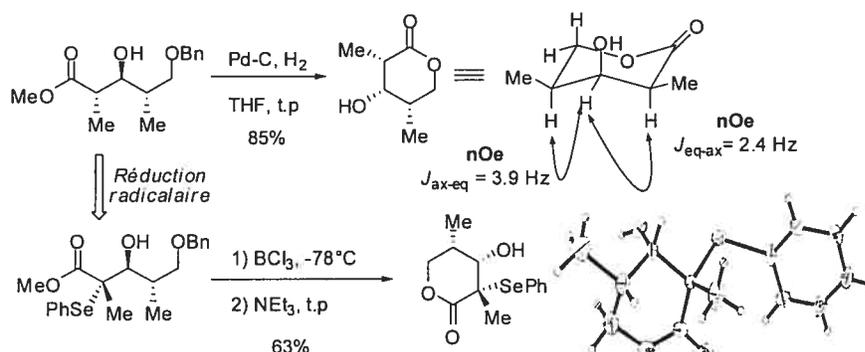


Nous avons déjà souligné dans des travaux antérieurs le rôle important que pouvaient jouer les facteurs stéréoélectroniques sur l'amplification ou la chute des ratios lors de réactions de réductions radicalaires sous contrôle de l'effet exocyclique.⁴⁹ Ainsi la nature électronique et en particulier son caractère σ -donneur sont à prendre en compte pour l'optimisation de l'alignement du lien C₃-C₄ sur l'orbitale SOMO du radical. Dans le cas du propionate, la présence du méthyle en C₄ rend probablement le lien C₃-C₄ plus riche en électron, car plus σ -donneur qu'un simple hydrogène comme dans la série 1,3-propanediol. Par conséquent, on peut imaginer que l'alignement de ce lien est mieux assuré dans l'état de transition **B** (Figure 13) que dans l'état de transition **A** (Figure 13). Enfin, il y a également un facteur stérique supplémentaire qui s'y ajoute. Le méthyle encombre beaucoup plus fortement et efficacement la face supérieure du radical justement grâce à un meilleur alignement des liens. Dans le cas du composé protégé par un TBDPS, il est possible qu'il existe un biais conformationnel expliquant cette hausse de ratio par rapport au benzyle dû à l'encombrement stérique des ligands du silyle. En effet, dans l'état de transition, les ligands présents sur le bore et sur le silyle pourraient interagir stériquement; aussi pour diminuer cette gêne stérique, on peut imaginer que la rotation du lien C₃-C₄ optimiserait l'alignement du proton au dessus de l'orbitale SOMO du radical dans l'état de transition **C** (Figure 13).

4.5 Preuves de structure du propionate et de son précurseur radicalaire

Une fois le propionate *anti, anti* obtenu, il nous restait à apporter une preuve de structure pour cette stéréochimie relative. Cela a été fait de deux manières (Schéma 32).^{10d}

Schéma 32. Preuves de structure du propionate 2-3-*anti*-3,4-*anti* et de son précurseur phénylsélené^{10d}



Tout d'abord nous avons commencé par prouver l'établissement de la relation 3,4-*anti* grâce au précurseur phénylsélené obtenu suite à la réaction de Mukaiyama entre l'aldéhyde benzylé et l'énolate silylé phénylsélené (Cf. Sous-section 4.2.1, Tableau 10, Entrée 2). Cette réaction génère un seul diastéréoisomère qui a été soumis à un clivage du benzyle par BCl₃ à basse température.^{10c} Le diol résultant fut ensuite cyclisé pour générer la lactone correspondante (Schéma 31). À partir des cristaux de cette lactone, nous avons pu obtenir un spectre de diffraction par les Rayons X de la structure qui montre clairement la relation 3,4-*cis* sur la lactone, ce qui correspond à une stéréochimie relative 3,4-*anti* sur la chaîne acyclique du précurseur radicalaire.

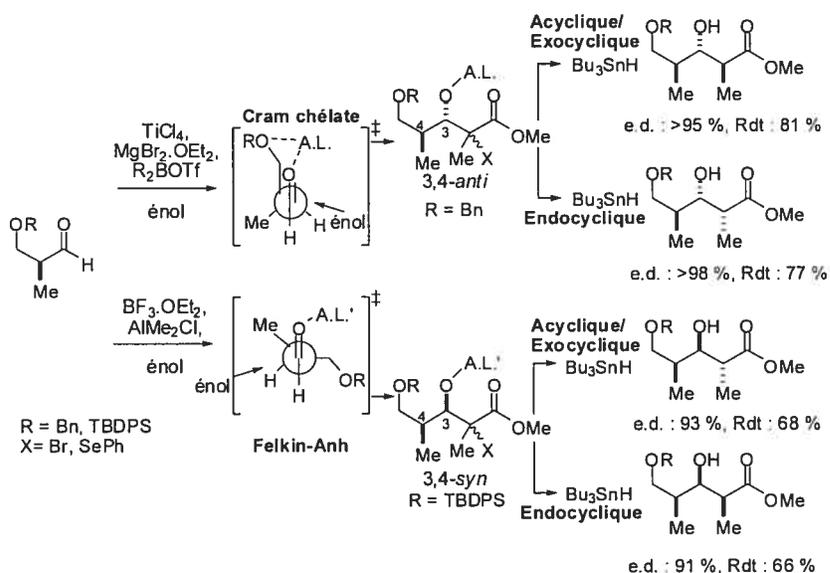
Enfin, il restait à prouver la relation 2,3-*anti*, et ceci a été réalisé à partir du propionate *anti, anti* par hydrogénolyse du benzyle en présence de palladium sur charbon. La réaction nous mène directement à la lactone qui a été étudiée par RMN du proton. L'étude des effets nOe sur les protons du cycle nous a clairement montré

la proximité spatiale entre les protons en C₂-C₃, d'une part, et d'autre part, entre ceux en C₃-C₄ (Schéma 32).

4.6 Application de la méthodologie tandem à la synthèse des quatre propionates

Cette méthodologie a été appliquée avec succès par Karine Houde et Michel Prévost dans la synthèse des trois autres propionates avec la même séquence de réactions (impliquant différents acides de Lewis) et finalement les quatre motifs propionate de base ont été synthétisés par une réaction tandem (Schéma 33).

Schéma 33. Synthèse diastéréosélective des quatre propionates par une séquence en tandem



Dans tous les cas, nous avons réussi à générer les propionates désirés avec un excès diastéréoisomérique supérieur à 90%, mais le plus intéressant réside dans le fait que celui qui était censé être le plus difficile à atteindre, le propionate *anti, anti*, s'est finalement révélé être celui qu'on génère le plus sélectivement et le plus efficacement par notre méthodologie.

Par ailleurs, cette méthodologie a également été appliquée avec succès aux α -aminoaldéhydes (Cf. Mémoire de Maîtrise de Thao Trinh) et enfin aux α -

hydroxyaldéhydes dérivés de l'acide lactique (Cf. Mémoire de Maîtrise de Martin Duplessis).

CHAPITRE 5

SYNTHÈSE ITÉRATIVE DE POLYPROPIONATES EN SÉQUENCE MUKAIYAMA-RÉDUCTION RADICALAIRE

5.1 Introduction et perspectives

Au début de ce travail, nous avons fait une revue de littérature des méthodes existantes pour générer de manière itérative des motifs polypropionate, et plus précisément de celles permettant l'itération d'un autre motif *anti*, *anti* (Cf. Chapitre 1). Nous avons relevé alors que pour la plupart, ces méthodes étaient efficaces pour générer les motifs simples propionate mais qu'elles se révélaient déficientes lorsqu'il s'agissait de les appliquer de manière itérative à des substrats de départ plus complexes comportant plusieurs centres chiraux. Rappelons la difficulté particulière associées à l'obtention diastéréosélective du polypropionate *2,3-anti-3,4-anti-4,5-anti-5,6-anti* ou des polypropionates dérivés du propionate *2,3-anti-3,4-anti*.

Nous venons donc de remplir la première partie du contrat en mettant au point une méthode efficace et générale afin de générer les quatre stéréotriades, ce qui était le minimum et le plus facile à atteindre. Le défi principal reste encore à relever, à savoir l'application itérative de cette nouvelle méthodologie. Et pour commencer, nous nous sommes penchés sur la question principale à laquelle il nous fallait répondre. Quelle va être l'impact de la présence des multiples centres stéréogéniques de l'aldéhyde sur la diastéréosélectivité et la réactivité de notre système dans la réaction de Mukaiyama? En particulier, quel va être le rôle joué par chacun des centres stéréogéniques en α et en β du carbonyle ?

5.2 Études et hypothèses concernant la réaction de Mukaiyama appliquée à des modèles complexes d'induction asymétrique-1,2 et -1,3 combinée

La formulation de nombreux modèles pour prédire l'issue stéréochimique des réactions impliquant un électrophile chiral a été une préoccupation importante de la communauté scientifique. Plusieurs éléments impliqués dans le contrôle de réactions nucléophiles pour dicter la sélectivité π -faciale du carbonyle dans des substrats acycliques ont été énumérés. Plusieurs modèles de l'état de transition impliqué pour prédire l'issue d'addition sur le carbonyle ont été postulés depuis le modèle de Cram en 1952.⁹¹ Présentement, le modèle de Felkin-Anh, impliquant des facteurs stériques, stéréoélectroniques et de tension du substituant α au carbonyle, est le plus généralement évoqué pour expliquer les sélectivités.⁹² Le groupe d'Evans a mis en évidence des aspects intéressants reliés à l'influence de substituants positionnés en α , β ou disubstitué (α et β) du carbonyle lors de réactions d'aldolisation de Mukaiyama. Nous discuterons brièvement des inductions asymétriques-1,2, -1,3 ou combinés (*merged*).⁹³

5.2.1 L'induction asymétrique-1,2⁹³

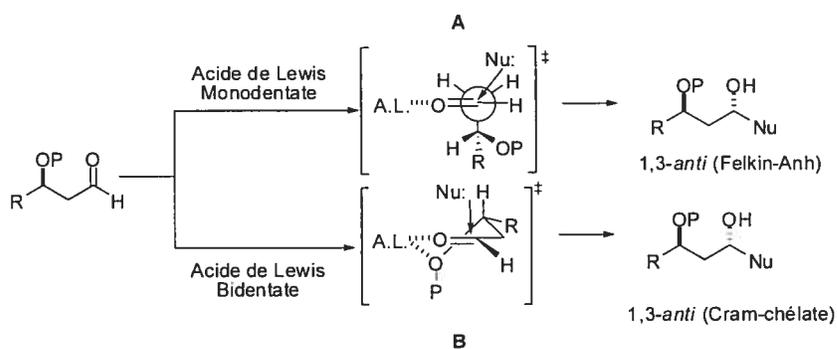
Dans le cadre de l'induction asymétrique-1,2 lors de la réaction de Mukaiyama, les modèles Felkin-Anh et Cram-chélate ont déjà été présentés (Cf. Section 3.1). Plus récemment, un modèle de Cornforth modifié a été proposé par D. A. Evans dans le cas de α -hydroxyaldéhydes.⁹⁴

Lors de l'utilisation d'un acide de Lewis bidentate (TiCl_4 , SnCl_4 , $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, etc.), un contrôle sous mode de chélation très efficace est obtenu lors de l'addition de nucléophiles sur des α -méthyl- β -hydroxyaldéhydes ayant un groupement protecteur de type benzyle. Cette organisation sous forme chélate peut être évitée grâce à l'utilisation de groupements protecteurs silylés encombrés (par exemple, P = *tert*-butyldiméthylsilyle). En effet, les résultats obtenus lors de ces réactions démontrent l'obtention sélective du produit Felkin, c'est-à-dire 1,2-*syn*.⁹³ Keck a démontré, par des études spectroscopiques RMN, que la chélation de la fonction éther dans les substrats de ce type avec SnCl_4 et MgBr_2 n'est pas présente.⁹⁶

5.2.2 L'induction asymétrique-1,3⁹³

Le modèle d'induction asymétrique-1,3 avec les acides de Lewis monodentate a été révisé récemment par D. A. Evans et découle des hypothèses suggérées par Felkin-Anh pour son modèle d'induction asymétrique-1,2.⁹³ Premièrement, dans l'état de transition **A**, les interactions stériques sont minimisées dans la conformation de l'aldéhyde où le substituant en position β est orienté *anti* au lien $C\alpha-C=O$ (Schéma 34). Deuxièmement, il a suggéré que la minimisation du dipôle et des effets stériques favorise l'addition du nucléophile tel que suggéré en **A**. Cet état de transition semble aussi être stabilisé par une interaction électrostatique favorable entre l'hétéroatome en position β et le carbone polarisé du carbonyle. La sélectivité faciale est la résultante de la minimisation des effets stériques et électroniques. L'état de transition proposé qui respecte ces conditions rationalise la sélectivité 1,3-*anti* obtenue (Schéma 34).

Schéma 34. États de transition proposés lors d'induction asymétrique-1,3 dans les réactions d'aldolisation de Mukaiyama



L'état de transition **B** est suggéré pour expliquer la formation préférentielle du diastéréoisomère 1,3-*anti* lors de l'utilisation d'acides de Lewis bidentates (Schéma 30). Il implique l'attaque nucléophile sur la face la moins encombrée d'un intermédiaire conformationnellement rigidifié. Dans ce type de complexe, le métal chélatant doit posséder au minimum deux sites de coordination ouverts afin de complexer simultanément les sites basiques et l'oxygène du carbonyle.⁹⁵ Des expériences spectroscopiques RMN ont déterminé l'importance du groupement

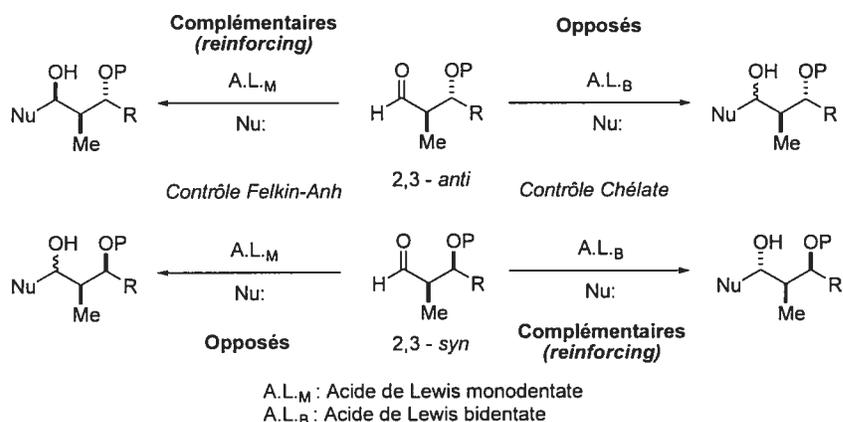
protecteur, ce dernier doit permettre une complexation efficace de l'hétéroatome impliqué.⁹⁶

Il apparaît dès lors évident que l'induction asymétrique-1,2 ou -1,3 joue un rôle important sur l'issue stéréochimique des réactions d'aldolisation de Mukaiyama appliquées à des molécules plus élaborées. Il est donc important de discuter de la contribution de chacun dans des systèmes plus complexes où les substrats possèdent des centres stéréogènes en position α et β . Ce phénomène se nomme induction asymétrique 1,2- et 1,3 combinée (*merged*).⁹³

5.2.3 L'induction asymétrique-1,2 et -1,3 combinée (*merged*)

Les effets des différentes relations 2,3-*anti* ou 2,3-*syn* en fonction du mode d'activation (monodentate ou bidentate) de l'aldéhyde sont présentés au Schéma 35.

Schéma 35. Impact de la configuration relative de l'aldéhyde selon le mode d'activation dans les cas d'induction asymétrique incorporée lors d'aldolisation de Mukaiyama⁸⁷



Pour les aldéhydes ayant un centre stéréogénique en α , la relation 1,2-*syn* (OH vs Me sur l'adduit de Mukaiyama) est favorisée dans les conditions de monoactivation tandis que la relation 1,2-*anti* (OH vs Me sur l'adduit de Mukaiyama) est favorisée dans les conditions de chélation. Dans le cas du centre stéréogène en β , l'addition nucléophile favorise, dans les deux modes d'activation, la formation du produit 1,3-*anti* (OH vs OR sur l'adduit de Mukaiyama). Dans le cas de l'aldéhyde 2,3-*anti*, dans un mode d'activation monodentate, les deux centres stéréogènes poussent l'issue stéréochimique dans la

même direction. On dit de ces derniers qu'ils sont complémentaires (*reinforcing*). Par contre, dans un contrôle chélate, les deux centres stéréogènes s'opposent car l'induction-1,3, avec un acide de Lewis bidentate, favorise le produit 1,2-*syn* tandis que l'induction-1,2 favorise l'adduit 1,2-*anti*. On dit que les deux centres stéréogéniques ont des effets opposés. Donc, les mêmes interprétations décrites ci-dessus peuvent être faites pour le substrat ayant les deux centres stéréogènes *syn* l'un par rapport à l'autre. Il est important de spécifier que les termes complémentaires et opposés se distinguent des termes paire agencée (*match*) et non agencée (*mismatch*) tel que discutés auparavant. Complémentaires et opposés réfèrent à la relation intramoléculaire entre les éléments de stéréocontrôle dans un même substrat tandis que les termes paire agencée et non agencée sont utilisés pour définir la relation intermoléculaire dans une réaction impliquant deux molécules chirales (Schéma 35).

Evans a observé que la grosseur du nucléophile avait une grande importance dans le déroulement stéréosélectif de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama (Tableau 14).⁹³

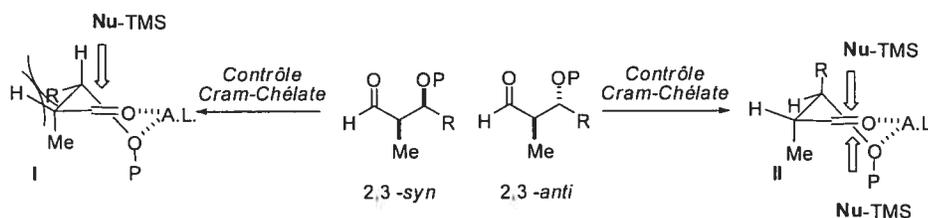
Tableau 14. Exemples de résultats obtenus dans des aldolisations de Mukaiyama à partir d'aldéhydes ayant une relation 2,3-*syn* ou 2,3-*anti*⁹³

Entrée	R	Acide de Lewis	Ratio <i>syn</i> : <i>anti</i>
1	Me	BF ₃ ·OEt ₂	17 : 83
2	<i>i</i> Pr	BF ₃ ·OEt ₂	56 : 44
3	<i>t</i> Bu	BF ₃ ·OEt ₂	96 : 4
4	<i>t</i> Bu	Me ₂ AlCl (2.5 équiv.)	1 : 99
6	<i>t</i> Bu	BF ₃ ·OEt ₂	99 : 1
7	<i>t</i> Bu	Me ₂ AlCl (2.5 équiv.)	48 : 52

En effet, en augmentant la grosseur de R de l'éther d'énol silylé dans les réactions de monoactivation du carbonyle, il a observé que l'induction asymétrique-1,2 prédominait sur l'induction asymétrique-1,3 (Tableau 14, Entrées 1, 2 et 3). Ce phénomène a déjà été noté avec les éthers d'énols silylés développés dans notre laboratoire. L'entrée 4 (substrat ayant la relation 2,3-*syn*, contrôle chélate) et l'entrée 6 (substrat ayant la relation 2,3-*anti*, contrôle Felkin-Anh) démontrent que les deux centres chiraux sont complémentaires ayant comme conséquence des ratios de 99 : 1. Par contre, l'entrée 7 démontre que les deux centres stéréogènes ont des effets directeurs opposés. La synthèse sélective de l'adduit 3,4-*anti* via le mode chélate est donc très difficile.

À la lumière de ces études, nous anticipons la possibilité de rencontrer des problèmes pour l'obtention de bonnes sélectivités sous contrôle de la chélation sur des aldéhydes α,β -disubstitués possédant une stéréochimie relative 2,3-*anti*. (Schéma 36).

Schéma 36. Problèmes potentiels lors de la formation de complexes bidentates sur des aldéhydes 2,3-*anti* vs 2,3-*syn*



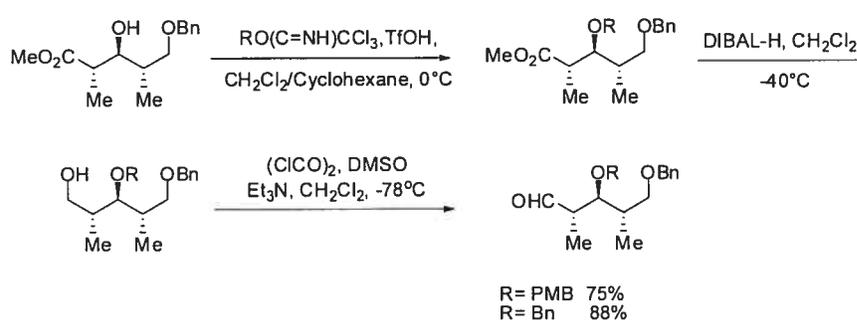
D'autre part, les complexes bidentates d'aldéhydes α,β -disubstitués de stéréochimie relative 2,3-*syn* sont plus difficiles à former puisque le complexe I doit subir une forte interaction gauche entre le méthyle en C₂ et le groupe R en C₃. Cependant, si le complexe est assez fort pour se former, les diastéréosélectivités attendues seront excellentes, puisque les 2 centres stéréogéniques précédemment cités induisent tous deux dans le même sens, c'est-à-dire l'attaque du nucléophile par la face inférieure de I (Schéma 36).

5.3 Premiers pas vers les motifs polypropionate dérivés du motif 2,3-*anti*-3,4-*anti*

5.3.1 Synthèse des aldéhydes itératifs

Afin d'appliquer notre méthodologie, nous avons besoin de fonctionnaliser le propionate 2,3-*anti*-3,4-*anti* pour en faire un aldéhyde itératif. Basé sur notre expérience concernant les conditions nécessaires à l'établissement de relations 3,4-*anti* lors de réactions de Mukaiyama sous contrôle Cram-chélate, nous avons choisi d'installer des groupes protecteurs permettant la chélation de l'oxygène en C₃ et pratique d'un point de vue synthétique (Schéma 37).

Schéma 37. Synthèse des aldéhydes itératifs à partir du propionate 2,3-*anti*-3,4-*anti*



Les aldéhydes itératifs sont obtenus par une séquence classique en trois étapes de protection de l'alcool, réduction de l'ester et oxydation de l'alcool correspondant en aldéhyde (Schéma 37). Celui protégé par un PMB est obtenu avec un rendement global de 75% tandis que celui protégé par un benzyle l'est avec 88% sur trois étapes.

5.3.2 Application de la méthode itérative sur les aldéhydes 2,3-*anti*-3,4-*anti*

Nous avons commencé notre étude en utilisant l'aldéhyde protégé par un PMB pour des raisons de différenciation de groupes protecteurs dans une optique de synthèse totale (Tableau 15).

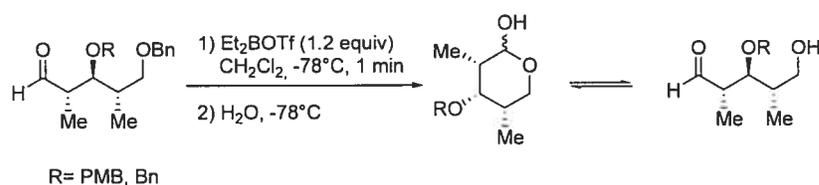
Tableau 15. Réactions itératives d'aldolisation de Mukaiyama sur les aldéhydes 2,3-*anti*-3,4-*anti*

Entrée	R	Température	Mode d'addition	Ratio (3,4- <i>anti</i> :3,4- <i>syn</i>)	Rendement
1	PMB	-78°C	précomplexation	n.d	décomposition
2	PMB	-78°C	inverse	n.d	décomposition
3	PMB	-40°C	inverse	n.d	décomposition
4	Bn	-78°C	inverse	n.d	décomposition

Notre premier essai d'aldolisation sur l'aldéhyde PMB suivant la méthode que nous venions de mettre au point fut couronné d'échec puisque nous n'avons pas eu trace de réaction ni d'ailleurs récupéré l'aldéhyde de départ qui se dégradait (Tableau 15, Entrée 1). Nous avons pensé changer le mode d'addition en utilisant le mode inverse, c'est-à-dire celui où on ajoute l'acide de Lewis à l'aldéhyde et à l'énolate silylé en espérant que la cinétique de la réaction de Mukaiyama soit plus rapide que celle de la dégradation. Mais là encore, nous n'avons récupéré que le produit de la dégradation de l'aldéhyde (Tableau 15, Entrée 2). Nous avons essayé alors à plus haute température en mode inverse, mais toujours de la dégradation (Tableau 15, Entrée 3). Finalement, pensant que le problème était possiblement le caractère labile du PMB en présence d'un acide de Lewis, nous avons utilisé l'aldéhyde protégé par un benzyle dans les conditions optimisées. Le résultat fut tout aussi décevant (Tableau 15, Entrée 4).

Nous avons alors cherché à comprendre quelle était la source du problème pour mieux y remédier. Pour cela, il fallait déterminer d'abord à quel moment se produisait la dégradation de notre substrat (Schéma 38).

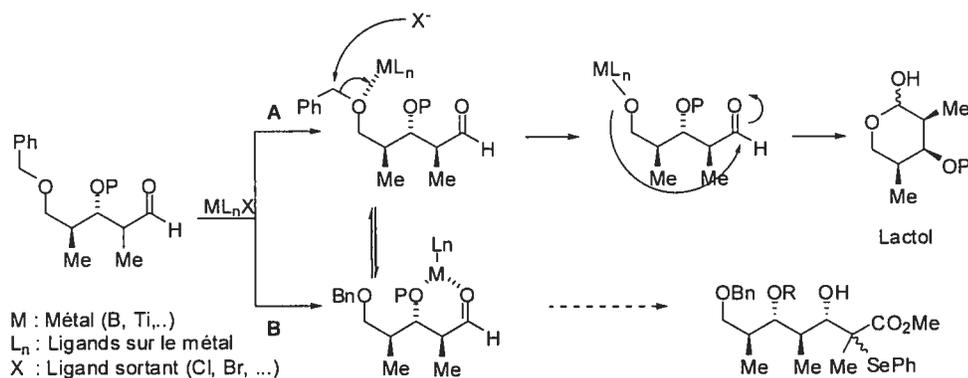
Schéma 38. Expérience de stabilité de l'aldéhyde en présence de l'acide de Lewis Et₂BOTf



Nous avons mis l'aldéhyde en solution à -78°C , puis additionné l'acide de Lewis. Après 1 min, la réaction était arrêtée par l'addition d'eau (Schéma 38). Le spectre ^1H de la RMN du brut nous indiquait un mélange de deux produits qui semblaient correspondre à un lactol en équilibre avec la forme ouverte qui se trouve être celui où le benzyle primaire aurait été clivé.

Ce problème de déprotection sera rencontré à plusieurs reprises dans nos travaux au laboratoire lors de l'application itérative de notre méthodologie à d'autres séries de propionates (Schéma 39).

Schéma 39. Réactions secondaires observées lors des tentatives d'itération de la réaction de Mukaiyama

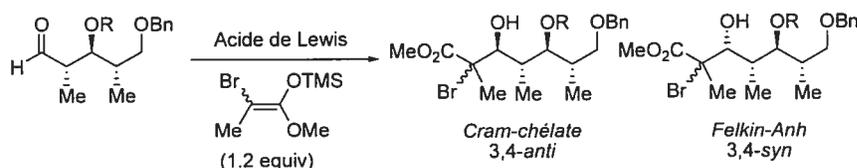


Il nous a semblé dès lors que deux problèmes étaient à l'origine de ces réactions secondaires sur nos aldéhydes. Le premier semble toucher à la régiosélectivité de la complexation du Et₂BOTf. Il est probable que la complexation puisse suivre deux chemins réactionnels (Schéma 39). Si l'acide de Lewis complexe l'alcool primaire, la réaction passe par le chemin **A**, alors que si l'acide de Lewis préfère complexer l'aldéhyde, on suivra le chemin **B**. Les deux espèces sont alors en

équilibre. En condition cinétique, le résultat de la réaction sera dicté par la cinétique de réaction pour chacune de ces deux espèces. Donc si nous sommes capables d'augmenter la cinétique de la réaction de Mukaiyama, nous pourrions favoriser le chemin réactionnel **B** par rapport au chemin réactionnel **A** menant à la dégradation de l'aldéhyde. Enfin, le second problème semble toucher justement la régiosélectivité de la complexation. Pour résoudre ce problème, nous pourrions tester d'autres acides de Lewis plus connus pour leur affinité pour la fonction carbonyle (Schéma 39).

Nous avons testé nos hypothèses en essayant de faire la réaction avec un énolate silylé plus réactif. Comme mentionné et déjà observé auparavant, l'énolate portant un atome de brome est beaucoup plus réactif que son analogue phénylséléné (Tableau 16).

Tableau 16. Réactions de Mukaiyama avec un énolate silylé plus réactif



Entrée	R	Température	Acide de Lewis	Ratio (3,4-anti:3,4-syn)	Rendement
1	PMB	-78°C	Et ₂ BOTf	n.d	décomposition
2	Bn	-78°C	Et ₂ BOTf	n.d	décomposition
3	Bn	-78°C	Bu ₂ BOTf	n.d	décomposition
4	PMB	-40°C-->0°C	MgBr ₂ .OEt ₂	n.d	aldéhyde intact

Notre premier essai avec l'aldéhyde protégé par un PMB a cependant échoué lorsque utilisé en combinaison avec Et₂BOTf puisque là encore l'aldéhyde dégradait (Tableau 16, Entrée 1). Le même essai sur l'aldéhyde protégé par un benzyle fut également un échec (Tableau 16, Entrée 2). Ensuite nous avons décidé d'essayer une source de bore plus encombrée et moins réactive, en espérant plus de sélectivité, mais là encore cela a échoué (Tableau 16, Entrée 3). Finalement, nous avons décidé de tester notre seconde hypothèse qui était de choisir un autre acide de Lewis

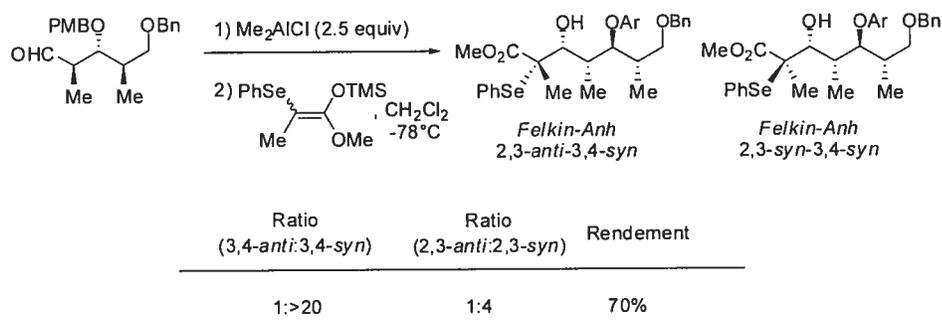
bidentate plus spécifique pour la complexation du carbonyle. Notre choix s'est porté sur $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ dont nous connaissions bien la préférence pour les fonctions carbonylées. Le résultat fut intéressant malgré le fait que la réaction n'ait pas marché. En effet, pour la première fois, nous n'observions pas de dégradation de notre aldéhyde, ce qui semblait indiquer que le magnésium chélatait la fonction carbonyle sans toutefois l'activer suffisamment pour le faire réagir sur un énolate tétrasubstitué (Tableau 16, Entrée 4).

5.4 Réactions de Mukaiyama activées par Me_2AlCl et TiCl_4 en présence de différents éthers d'énols

5.4.1 Réaction de Mukaiyama activée par Me_2AlCl sur l'aldéhyde PMB en présence de l'éther d'énol phénylsélénié

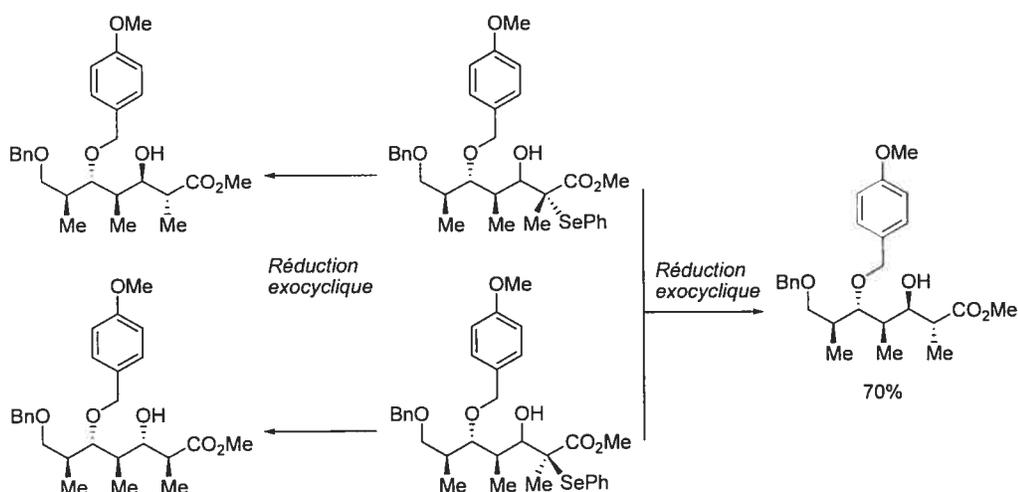
Nous avons entrepris d'activer nos réactions de Mukaiyama avec l'acide de Lewis décrit par D. A. Evans précédemment, c'est-à-dire Me_2AlCl . Ce dernier avait par ailleurs montré ses utilités en tant qu'acide de Lewis dans d'autres types de réaction (Diels-Alder) impliquant des espèces chélatées.⁹⁷ Nous avons d'abord testé cet acide de Lewis en présence de notre éther d'énol phénylsélénié, qui par son encombrement, serait celui le plus à même de nous apporter de la diastéréosélectivité (Schéma 40).

Schéma 40. Aldolisation de Mukaiyama activée par Me_2AlCl en présence de l'énolate silylé phénylsélénié



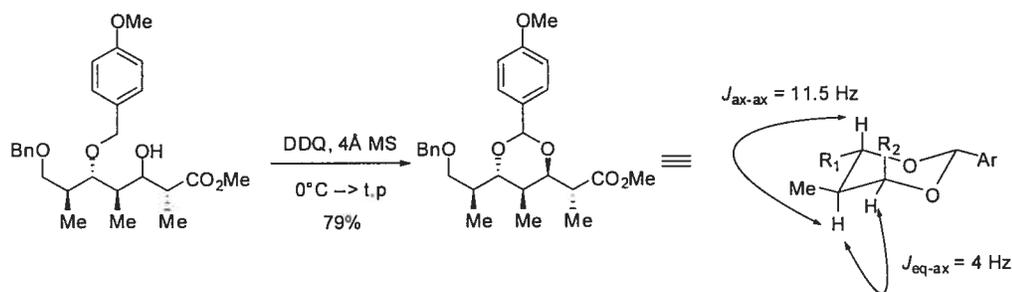
Les conditions utilisées dans cette réaction sont celles décrites par Evans comme optimales dans l'optique d'obtenir un complexe bidentate, c'est-à-dire en précomplexation avec un excès d'acide de Lewis (Schéma 40). Dans cet ordre, nous avons additionné notre éther d'énol séléiné. La réaction fut rapide et donna naissance à deux adduits de Mukaiyama dans un rapport de 4 : 1 et un bon rendement de 70%. Nous ne savions pas si ces deux adduits étaient des diastéréoisomères au niveau du carbone en C₂ ou en C₃. Un des moyens à notre disposition pour répondre à cette interrogation est de séparer chacun des adduits et de leur faire subir une réduction radicalaire dans les mêmes conditions (Schéma 41).

Schéma 41. Différenciation des diastéréoisomères en C₂ et en C₃



Si chacun des diastéréoisomères séparés soumis à une réduction radicalaire, par exemple sous contrôle exocyclique en présence de Et₂BOTf, nous donne un polypropionate différent, nous aurions alors affaire à des diastéréoisomères en C₃ (Schéma 41). Ceci voudrait dire que le ratio de la réaction de Mukaiyama correspond au ratio Cram/Felkin-Anh de la réaction (Schéma 40). Si par contre, les deux réactions menaient séparément au même polypropionate, nous aurions alors deux diastéréoisomères en C₂ (Schéma 41). L'expérience en question s'est soldée par la formation très sélective d'un seul polypropionate (RMN ¹H) et ce dans un rendement satisfaisant (Schéma 41). Cela indique que la réaction a été très sélective pour le ratio Cram/Felkin ou Felkin/Cram. Cette dernière incertitude sera levée par l'obtention d'une preuve de structure et de son étude par RMN ¹H (Schéma 42).

Schéma 42. Preuve de structure du polypropionate réduit



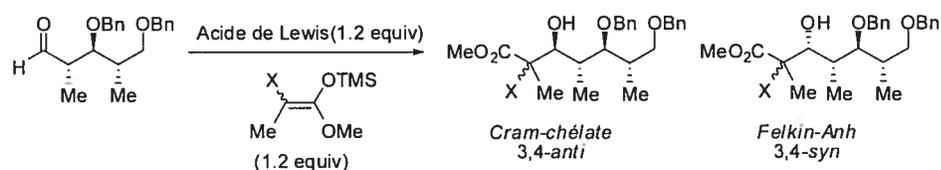
La preuve de structure du produit réduit obtenu par réduction radicalaire sous contrôle de l'effet exocyclique a été fournie en formant le *para*-méthoxybenzylidène lors d'une réaction de cyclisation oxydative (Schéma 42). Cette dernière nous a fourni le benzylidène en question dans un rendement de 79%. L'étude des constantes de couplage en RMN du proton sur le cycle formé nous révèle une grande constante de couplage de type *trans*-diaxiale correspondant à la constante H₄-H₅ (la relation 4,5-*anti* ayant déjà été démontrée). Nous avons également relevé une constante de couplage plus petite correspondant à la constante H₃-H₄. Cela nous a amené à conclure que nous avons la stéréochimie relative 2,3-*anti*-3,4-*syn*. Ceci implique donc que la réaction de Mukaiyama réalisée précédemment avec Me₂AlCl et l'éther d'énol silylé sélénié (Schéma 40) nous conduisait malheureusement aux adduits Felkin-Anh très sélectivement. Ce résultat semble en accord avec les études précédentes concernant la haute diastéréosélectivité attendue lors de réactions sous contrôle Felkin-Anh d'aldéhydes α,β-disubstitués présentant une stéréochimie relative 2,3-*anti* (Cf. Sous-section 5.2.3). Nous montrerons plus tard que l'état de transition Cram-chélate est perturbé par la nature complexante du sélénium porté par l'éther d'énol, conduisant alors la réaction à passer par un état de transition Felkin-Anh (Cf. Sous-section 5.5.4).

Cette expérience nous aura apporté quelques éclaircissements concernant la réaction de Mukaiyama sur notre modèle itératif. Elle nous montre que si on change la nature de l'acide de Lewis, nous pouvons avoir une complexation plus spécifique du carbonyle ce qui résout le problème de dégradation de l'aldéhyde. Elle démontre aussi que l'utilisation d'acides de Lewis plus activants améliore la cinétique de la réaction et permet une bonne réactivité.

5.4.2 Réactions de Mukaiyama activées par TiCl_4 et $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ sur l'aldéhyde benzylé en présence de l'éther d'énol phénylsélené et bromé

La réaction fut réalisée cette fois sur l'aldéhyde benzylé en présence de TiCl_4 pour la voie bidentate et $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ pour la voie monodentate en utilisant l'éther d'énol phénylsélené et bromé (Tableau 17).

Tableau 17. Aldolisation de Mukaiyama activée par TiCl_4 et $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en présence de l'éther d'énol phénylsélené



Entrée	X	Mode d'addition	Acide de Lewis	Ratio (3,4-anti:3,4-syn)	Ratio (2,3-anti:2,3-syn)	Rendement
1	SePh	precomplex	TiCl_4	1:>20	1:>20	75%
2	SePh	inverse	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	1:>20	1:1	90%
3	Br	inverse	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	1:>20	1:4	89%

Nous avons commencé par utiliser TiCl_4 en précomplexation sur l'aldéhyde benzylé et l'éther d'énol phénylsélené. Cette réaction génère un seul diastéréoisomère dans un bon rendement (Tableau 17, Entrée 1). Nous étions alors très satisfait du résultat car il nous semblait crédible que cet adduit soit celui provenant d'un état de transition Cram-chélate. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons effectué un couplage de Mukaiyama selon le mode Felkin-Anh en utilisant $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ qui est l'acide de Lewis de choix dans cette situation. Cette réaction a été réalisée sur les éthers d'énols phénylsélené et bromé avec de très bons rendements (Tableau 17, Entrées 2 et 3). Après comparaison des spectres RMN ^1H et ^{13}C obtenus pour le diastéréoisomère provenant de la réaction avec TiCl_4 et celui d'un des diastéréoisomères de la réaction avec $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, il était clair qu'il s'agissait du même produit. Pour en être sûr, ils ont été réduits chacun de leur côté sous contrôle de l'effet exocyclique. La réduction fournit alors un polypropionate commun,

confirmant la parenté stéréochimique Felkin-Anh du diastéréoisomère ainsi obtenu dans le cas du TiCl_4 .

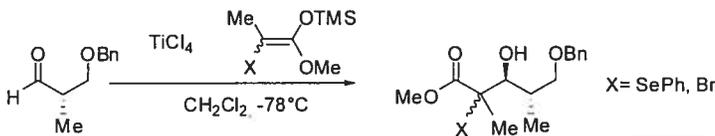
Ce résultat très surprenant au niveau stéréochimique nous a conduit à chercher une explication et les détails expérimentaux propres à ce couplage ont été nos premiers indices sur ce qui se passait. En effet, alors que la plupart des réactions réalisées précédemment au laboratoire avec des acides de Lewis forts tels que TiCl_4 étaient très rapides (réaction complète en 5 min à -78°C), cette réaction particulière (Tableau 17, Entrée 1) prenait 9h à atteindre la complétion. Nous avons d'abord pensé au facteur stérique puisque l'énolate phénylséléné est plus encombré, mais la même réaction effectuée avec $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ et le même énolate silylé est complète en l'espace de quelques minutes à -78°C . Donc le facteur stérique ne pouvait probablement pas expliquer ce ralentissement de la réaction et encore moins la diastéréosélectivité observée. Pour essayer d'y voir plus clair, nous avons décidé alors de faire une étude modèle sur un composé plus simple et plus facile à étudier.

5.5 Études et hypothèses concernant l'influence de l'hétéroatome porté par l'éther d'énol silylé

5.5.1 Études sur l'aldéhyde de départ monobenzylé

Le substrat idéal pour faire cette étude était évidemment notre aldéhyde de départ sur lequel nous avons développé notre méthodologie. En effet, ce dernier présente plusieurs avantages. Le premier réside dans le fait que tous les adduits de Mukaiyama Cram-chélate et Felkin-Anh étaient connus et caractérisés, et ce, avec les éthers d'énols phénylséléné et bromé. Ensuite, il ne présente qu'un seul centre stéréogénique en α du carbonyle, donc les problèmes présumés de la présence de deux substituants en α et β dont la stéréochimie relative s'opposeraient dans un état de transition Cram-chélate sont ainsi évités (Tableau 18).

Tableau 18. Réaction d'aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde simple en présence de TiCl₄ et des énolates silylés phénylsélené et bromé



Entrée	X	Mode d'addition	A.L. (equiv.)	Ratio ^a (3,4- <i>anti</i> :3,4- <i>syn</i>)	Rendement ^b
1	SePh	inverse	TiCl ₄ (1.1)	1:1	77%
2	SePh	précomplexation	TiCl ₄ (1.1)	8:1	80%
3	SePh	précomplexation	TiCl ₄ (1.1)	>20:1 ^c	73%
4	Br	précomplexation	TiCl ₄ (1.1)	>20:1	92%

^a Ratio obtenu par RMN ¹H; ^b Rendement après purification; ^c Réaction faite à -100°C

Les réactions ont été faites à -78°C avec l'aldéhyde et TiCl₄ soit en mode de précomplexation soit en mode inverse (Tableau 18, Entrée 1 et 2). Dans le cas de l'entrée 3, la réaction a été faite à -100°C (résultat obtenu par Benoît Cardinal-David). Lorsque nous avons effectué la réaction avec l'énolate phénylsélené en mode inverse, nous avons eu un ratio de 1 :1 (Tableau 18, Entrée 1 ; résultat obtenu par Benoît Cardinal-David). La même réaction, cette fois en mode précomplexation, se solda par un ratio de 8 :1 en faveur des produits Cram-chélate (Tableau 18, Entrée 2). Ce résultat semblait indiquer que le complexe bidentate doit avoir le temps de s'agencer (tel que déjà relevé par les études de Keck⁹⁸ sur ce même substrat et avec TiCl₄) avant que l'énolate soit présent dans le milieu pour que le voie Felkin-Anh ne puisse pas compétitionner. Un résultat frappant fut obtenu lorsque la même réaction fut réalisée mais cette fois à -100°C. Cette réaction mena à la formation sélective des adduits Cram-chélate (Tableau 18, Entrée 3). Or, il est difficile d'expliquer une telle amplification des ratios par une baisse de la température d'une vingtaine de degrés. Il semblait clair qu'à -78°C, il se produisait quelque chose qui faisait chuter nos ratios et qui ne se produisait pas ou plus à -100°C. Finalement nous avons complété cette série d'expériences en faisant la réaction à -78°C en mode précomplexation avec l'énolate bromé, et à notre grande surprise, nous avons récupéré très sélectivement les adduits Cram-chélate (Tableau 18, Entrée 4). Dans ce cas, le facteur stérique (SePh vs Br) donnait un résultat contre intuitif, puisqu'on s'attendait à ce que

l'énolate phénylsélénié nous donne de meilleurs ratios que celui bromé (Tableau 18, Entrées 2 et 4).

La seule différence entre les entrées 2 et 4 résidant dans la nature de l'hétéroatome présent sur l'énolate silylé (le facteur stérique étant éliminé *de facto*), il semblait clair que le phénylsélénium jouait un rôle dans cette réaction de Mukaiyama. En effet, il semble qu'il soit à la source d'une perturbation du chemin réactionnel de type Cram-chélate dans le cas de l'utilisation de TiCl_4 .

Nous nous sommes alors tournés vers la littérature pour voir si ce genre d'interférences avait déjà été mentionnées, en particulier dans les cas où l'éther d'énol silylé utilisé lors de la réaction de Mukaiyama porte un hétéroatome.

5.5.2 Revue de littérature sur l'influence des hétéroatomes portés par l'éther d'énol silylé sur l'issue stéréochimique de la réaction de Mukaiyama

L'addition d'éthers d'énol silylés substitués par un hétéroatome (particulièrement le soufre) a déjà été étudiée par plusieurs groupes de recherche.⁹⁹ De façon générale, les acides de Lewis insaturés^{78a} (à base de Mg ou de Zn) donnent des sélectivités Cram-chélate élevées alors que les acides de Lewis saturés^{78a} (à base de Ti ou de Sn) donnent des sélectivités médiocres. Deux cas sont rapportés où les diastéréosélectivités obtenues sont dépendantes de l'acide de Lewis utilisé (Tableau 19).^{99a}

Tableau 19. Effet du substituant méthylthio sur le rapport Cram-chélate/Felkin-Anh lors de la réaction de Mukaiyama avec SnCl₄ et MgBr₂^{99a}

Entrée	A.L. (équiv.)	Rendement (%)	Rapports 31 / 32
1	SnCl ₄ (1.1)	65	1.1 / 1.0
2	MgBr ₂ (1.1)	50	18 / 1

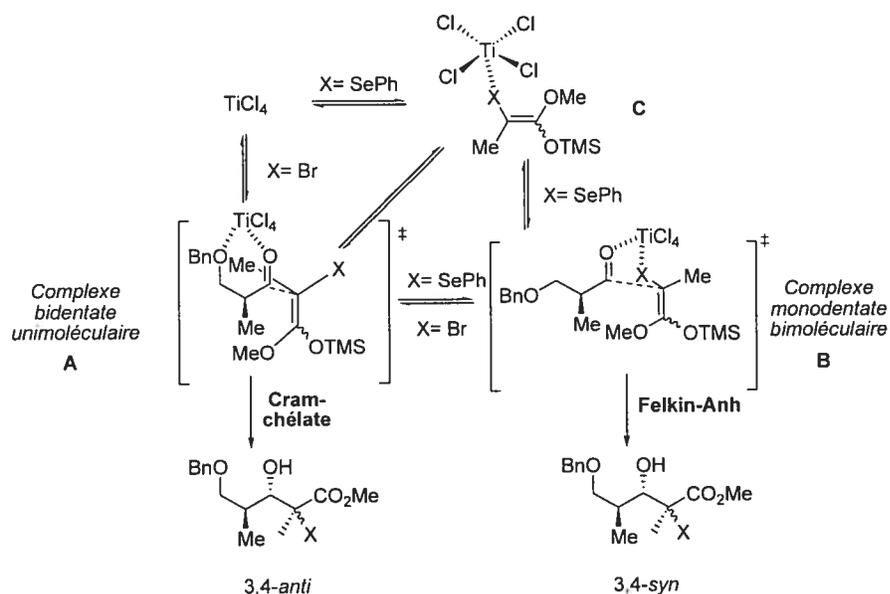
Ainsi, avec SnCl₄, il a été proposé que le groupement méthylthio de l'énolate **30** interférerait avec la formation du complexe, donnant lieu à de faibles sélectivités (Tableau 19, Entrée 1). Lorsque le magnésium est utilisé, par ailleurs, la présence du soufre n'affecte pas le rapport des produits Cram-chélate/Felkin-Anh (Tableau 19, Entrée 2) puisque ce métal a la possibilité d'accepter un ligand supplémentaire.

5.5.3 Influence du sélénium sur l'issue stéréochimique de la réaction de Mukaiyama en présence de titane ou de magnésium

Aucun précédent de ce genre n'existe au sujet du sélénium. Par contre, il est raisonnable de penser que l'effet de ce substituant de l'énolate sur les rapports Cram-chélate/Felkin-Anh soit semblable à celui du soufre puisque ces deux atomes appartiennent à la même famille chimique et qu'ils possèdent chacun deux paires d'électrons libres. Ceci nous permettrait d'expliquer les résultats obtenus avec TiCl₄ qui ont mené à des sélectivités 3,4-*anti* médiocres (Tableau 18, Entrée 2 ; Tableau 17, Entrée 1). Avec TiCl₄, les sélectivités au niveau des centres C₃ et C₄ sont dépendantes du mode d'addition des réactifs. Lorsque TiCl₄ est ajouté après l'éther d'énol silylé, aucune induction en faveur des produits Cram-chélate n'est observée (Tableau 18, Entrée 1). Par contre, en mode de précomplexation de bonnes

sélectivités (8/1) favorisant les produits 3,4-*anti* sont obtenues (Tableau 18, Entrée 2). Finalement, lorsque la précomplexation puis la réaction sont faites à -100°C , d'excellentes diastéréosélectivités sont obtenues en faveur des adduits Cram-chélate (Tableau 18, Entrée 3). Comme nous l'avons mentionné précédemment, cette différence de ratio ne peut s'expliquer par la faible différence de température. Ces différences de sélectivités selon l'ordre d'addition des réactifs ou de température peuvent être expliquées par une compétition entre le sélénium et le groupe chélatant benzyloxy de l'aldéhyde pour la complexation du titane (Schéma 43).

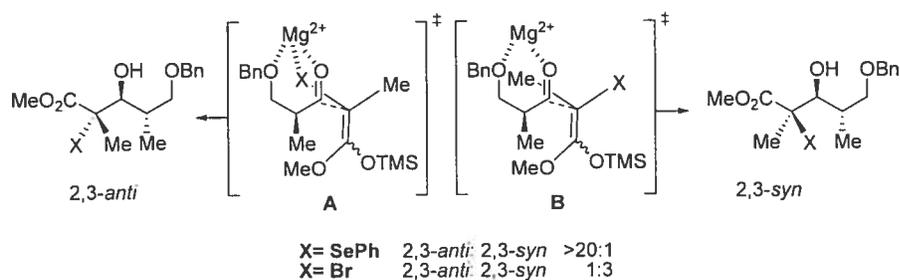
Schéma 43. États de transition bidentate vs monodentate en présence de TiCl_4 et d'un ligand phénylsélénié¹⁰⁰



En mode précomplexation, le complexe bidentate à six membres serait formé avant l'ajout de l'éther d'énol silylé. L'addition du nucléophile sur l'aldéhyde serait alors plus rapide que le bris du complexe par le sélénium. L'état de transition Cram-chélate A (Schéma 43) serait à l'origine des bonnes sélectivités 3,4-*anti* obtenues dans ces cas-ci (Tableau 18, Entrées 2 et 3). On peut toutefois penser que notre ratio a été amoindri par une brisure partielle du complexe bidentate avant que le lien carbone-carbone soit formé. La diastéréosélectivité s'améliore grandement à -100°C , probablement car l'équilibre impliquant le sélénium est encore plus ralenti, rendant l'état de transition A plus compétitif par rapport à l'état de transition B (Tableau 18, Entrée 3). Au contraire, lorsque la température remonte, l'état de transition B

redevient compétitif, ce qui a pour conséquence de réduire le ratio des produits 3,4-*anti* (Tableau 18, Entrée 2). Par ailleurs, en mode d'addition inverse, l'aldéhyde et l'éther d'énol étant déjà présent dans le milieu, un équilibre pourrait s'établir dans lequel le titane pourrait être complexé par le sélénium avant que le complexe bidentate ne puisse s'établir, ne laissant qu'un seul site de chélation sur l'acide de Lewis (Schéma 43, complexe C). Un mode d'activation monodentate, faisant intervenir l'état de transition Felkin-Anh **B** (Schéma 43), serait alors compétitif, expliquant le manque de diastéréosélectivité observé dans ce mode d'addition avec cet acide de Lewis (Tableau 18, Entrée 1). Par ailleurs, il semble que le brome n'ait pas d'influence perturbatrice sur l'issue stéréochimique de la réaction de Mukaiyama lorsque le titane est impliqué. En effet, si on compare les ratios obtenus dans le cas de l'énolate bromé et phénylséléné, on peut noter qu'à conditions identiques, le bromé donne de meilleurs ratios que son équivalent phénylséléné (Tableau 18, Entrées 2 vs 4). Or cette différence ne pouvant s'expliquer par des considérations stériques (l'énolate bromé étant justement moins encombré que le phénylséléné), l'état de transition **A** doit être favorisé dans ce cas d'autant plus que le mode d'addition est en précomplexation. De la même manière, nous pouvons expliquer le fait que le magnésium donne d'aussi bonnes sélectivités quelque soit la nature de l'énolate choisi pour effectuer la réaction (Tableau 10, Entrées 2 et 3). Des études effectuées par ailleurs dans notre laboratoire par B. Cardinal-David suggèrent que le sélénium pourrait avoir un effet directeur sur l'issue stéréochimique de la réaction de Mukaiyama quant à l'établissement très sélective de la relation 2,3-*anti* (Schéma 44).

Schéma 44. Effet directeur des hétéroatomes présents sur l'éther d'énol silylé sur l'issue stéréochimique de la réaction de Mukaiyama activée par $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ ¹⁰⁰



Lorsque la réaction est réalisée avec l'éther d'énol phénylséléné, nous formons diastéréosélectivement le produit 2,3-*anti* (Tableau 10, Entrée 2). Ce résultat, à la lumière de ce nous venons de montrer, pourrait s'expliquer par l'interaction du sélénium dans l'état de transition **A** avec le complexe bidentate formé par le magnésium, ce qui conduirait à générer la relation 2,3-*anti*. Dans le cas du brome, on peut penser que cette interaction n'existe pas ou peu. Dès lors, des facteurs stériques reprennent l'avantage pour favoriser l'état de transition **B** où le brome va se placer du côté le moins encombré, ce qui a pour conséquence de générer la relation 2,3-*syn* majoritaire (Tableau 10, Entrée 3). Le ratio faible 2,3-*syn* vs 2,3-*anti* noté dans ce cas (3 :1) pourrait être expliqué par une faible interaction du brome avec le magnésium qui rendrait l'état de transition **A** compétitif par rapport à **B** (Schéma 44).

5.5.4 Impact du sélénium sur l'aluminium. Réactions de compétitions entre deux éthers d'énols silylés

Au laboratoire, Michel Prévost a entrepris de prouver autrement cette influence du sélénium sur nos réactions de Mukaiyama. Pour ce faire, il a mis au point une réaction de compétition entre notre éther d'énol silylé phénylséléné et celui utilisé par Evans dans ses études, sur notre aldéhyde de départ (Tableau 20).

Tableau 20. Expériences de compétition entre l'énolate phénylséléné et celui de

D. A. Evans

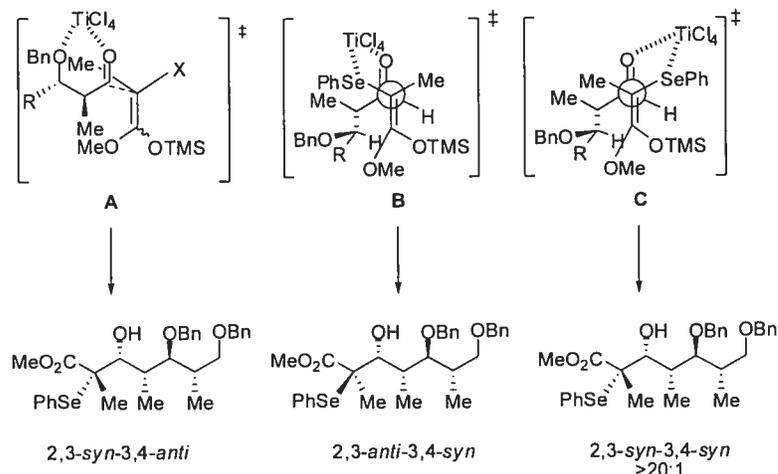
Entrée	Éther d'énol (equiv)	Ratios 3,4- <i>syn</i> /3,4- <i>anti</i> pour le produit A	Ratios 3,4- <i>syn</i> /3,4- <i>anti</i> pour le produit B	Rapport A/B
1	(1)	1/10	--	--
2	(1)	--	1/4	--
3	(1) (1)	1/3	1/4	3/2

Nous voulions par ces expériences montrer l'influence néfaste du sélénium sur les ratios lorsque des acides de Lewis saturés bidentates sont en jeu. Dans ce cas, nous avons choisi l'aluminium décrit par D. A. Evans comme très efficace en tant qu'acide de Lewis bidentate et l'éther d'énol dérivé de la pinacolone dont il s'est servi pour ses réactions.⁸⁷ Avant tout, nous nous sommes assurés que l'éther d'énol d'Evans réagissait plus rapidement que le nôtre pour être sûr que ce dernier serait encore là dans le milieu pour influencer sur le cours du premier.

Lorsqu'on fait réagir l'énolate d'Evans sur l'aldéhyde benzylé précomplexé par Me_2AlCl , nous observons une induction en faveur de la relation 3,4-*anti* pour le produit **A** (Tableau 20, Entrée 1). Les mêmes conditions réactionnelles furent utilisées cette fois avec notre énolate phénylséléiné pour conduire à un faible ratio de 4 : 1 en faveur des adduits Cram-chélate **B** (Tableau 20, Entrée 2). Lorsqu'on met en place la réaction de compétition avec les deux énoles, nous observons d'abord que le ratio des produits **B** reste inchangé, prouvant ainsi que l'autre énolate n'a aucune influence (ou alors n'a pas le temps d'en avoir à cause de sa cinétique) sur le cours de l'issue stéréochimique conduisant aux produits **B** (Tableau 20, Entrée 3). Enfin, on observe une chute du ratio 3,4-*anti* de l'adduit **A**, ce qui semble montrer que le sélénium a dû perturber le complexe bidentate qui mène au produit **A** (Tableau 20, Entrée 3).

Toutes ces informations et expériences démontrent l'influence que peut avoir un hétéroatome porté par un éther d'énol silylé sur l'issue stéréochimique des réactions de Mukaiyama. Nous avons là, peut-être, la réponse au résultat surprenant obtenu avec TiCl_4 , sur notre aldéhyde benzylé itératif, lorsque la réaction avait généré très sélectivement un adduit Felkin-Anh (Tableau 17, Entrée 1). L'explication serait double. La première réside dans la difficulté de générer diastérosélectivement (par une réaction de Mukaiyama) dans le cadre d'un complexe bidentate, la relation 3,4-*anti* lorsque le substrat de départ présente deux substituants α et β avec une stéréochimie relative *anti* entre eux comme il a été montré par Evans dans ses études.⁸⁷ Ensuite, il semblerait que le sélénium détruise toute possibilité de former un complexe bidentate intramoléculaire à cause de sa capacité à complexer le titane (Schéma 45).

Schéma 45. États de transition proposés pour expliquer la diastéréosélectivité observée lors de la réaction de Mukaiyama entre l'aldéhyde itératif benzylé et l'énolate séléné



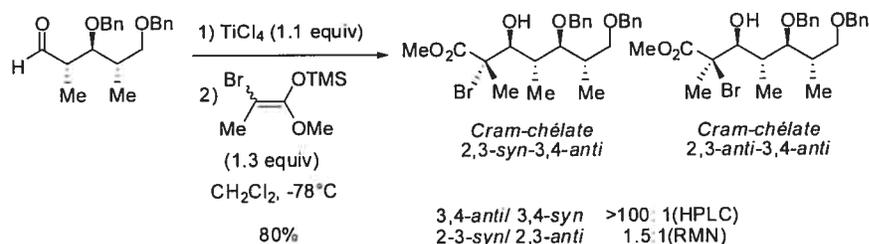
L'explication suggérée pour cette réaction serait la suivante : lorsque l'aldéhyde est précomplexé avec TiCl_4 , nous formons bien un premier complexe bidentate unimoléculaire de type Cram-chélate. Mais lorsqu'à ce complexe est ajouté l'éther d'énol phénylsélénié, ce dernier par sa capacité à chélater le titane vient briser en partie le complexe préorganisé dans l'état de transition A et créer un équilibre avec les complexes bidentates bimoléculaires menant aux états de transition B et C selon un mode Felkin-Anh (Schéma 45). Par ailleurs, on peut croire que l'état de transition B est plus bas en énergie que l'état de transition A. En effet, l'état de transition de type Cram-chélate est beaucoup plus encombré stériquement du fait d'une conformation où les deux substituants α et β occupent chacune des faces d'attaque de l'aldéhyde. L'encombrement stérique de l'éther d'énol phénylsélénié apporte une discrimination supplémentaire. Enfin, la grande diastéréosélectivité observée en faveur d'un des diastéréoisomères pourrait indiquer que l'état de transition C est beaucoup plus bas en énergie que B. Dans l'état de transition B, le phénylsélénié est placé du côté le plus encombré, amenant avec lui le titane avec son encombrement stérique propre. Dans l'état de transition C, le titane et le phénylsélénié viennent se placer du côté le moins encombré pour donner le produit 2,3-syn-3,4-syn (Schéma 45). Il ne restait plus qu'à confronter le résultat de nos études et nos hypothèses à l'expérience.

5.6 Synthèse itérative et diastéréosélective de polypropionates dérivés du motif 2,3-*anti*-3,4-*anti*^{10b}

5.6.1 Réaction de Mukaiyama itérative. Synthèse diastéréosélective des précurseurs radicalaires 3,4-*anti*-4,5-*anti*-5,6-*anti* et 3,4-*syn*-4,5-*anti*-5,6-*anti*

Après ces études, il semblait que la solution qui nous restait à appliquer était l'activation de notre aldéhyde itératif avec TiCl₄ en mode précomplexation et en présence de l'éther d'énol bromé (Schéma 46).

Schéma 46. Réaction de Mukaiyama activée par TiCl₄ sur l'aldéhyde benzylé et en présence de l'éther d'énol bromé



L'aldéhyde benzylé a été précomplexé par TiCl₄, suivi de l'addition de l'énolate bromé. La réaction nous a donné un accès hautement diastéréosélectif aux adduits Cram-chélate avec un bon rendement (Schéma 46). Nous avons alors résolu une partie du problème touchant à l'itération puisque nous pouvions ainsi avoir accès diastéréosélectivement soit aux adduits Cram-chélate soit à ceux Felkin-Anh (Tableau 21).

Tableau 21. Réactions optimisées de Mukaiyama itératives sur l'aldéhyde 2,3-*anti*-3,4-*anti*^{10b}

Entrée	X	Mode d'addition	Acide de Lewis	Ratio ^a (3,4- <i>anti</i> :3,4- <i>syn</i>)	Ratio ^a (2,3- <i>anti</i> :2,3- <i>syn</i>)	Rendement ^b
1	SePh	précomplexation	TiCl ₄	1:>20	1:>20	75%
2	Br	précomplexation	TiCl ₄	>100:1 ^c	1:1.5	80%
3	SePh	inverse	BF ₃ .OEt ₂	1:>20	1:1	90%
4	Br	inverse	BF ₃ .OEt ₂	1:>100 ^c	1:4	89%
5	SePh	inverse	Me ₂ AlCl	1:>20	1:3	83%

^a Ratio déterminé par ¹H RMN, ^b Rendement après purification

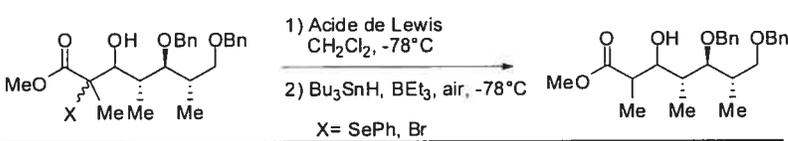
^c Ratio déterminé par HPLC

Pour résumer, les adduits de Mukaiyama Cram-chélate sont accessibles par l'intermédiaire de TiCl₄ et de l'énolate bromé (Tableau 21, Entrée 2). Les adduits de Mukaiyama Felkin-Anh le sont par l'intermédiaire de TiCl₄ et de l'énolate séléné (Tableau 21, Entrée 1), par BF₃.OEt₂ (Tableau 21, Entrées 3 et 4) et enfin grâce à Me₂AlCl (Tableau 21, Entrée 5). Il est intéressant de noter les très hautes diastéréosélectivités obtenues dans le cas de BF₃.OEt₂ (Entrée 4) et de TiCl₄ (Entrée 2). Si nous nous attendions à de bonnes sélectivités dans le cas du BF₃.OEt₂ de par la relation 2,3-*anti* de l'aldéhyde (Cf. Sous-section 5.2.3), la haute diastéréosélectivité notée en faveur des produits Cram-chélate fut très surprenante au vu des études faites par Evans dans ce cadre ci. Nous reviendrons plus tard sur les hypothèses et les explications concernant la diastéréosélectivité.

5.6.2 Réaction de réduction radicalaire itérative. Synthèse diastéréosélective des polypropionates dérivés du propionate 2,3-*anti*-3,4-*anti*^{10b}

Les réactions de Mukaiyama étant désormais optimisées, il nous restait alors qu'à appliquer les conditions appropriées de réduction radicalaire à ces précurseurs (Tableau 22).

Tableau 22. Réactions optimisées de réductions radicalaires sous contrôle exocyclique et endocyclique^{10b}



Entrée	Substrat	X	A.L. (equiv.)	Ratio ^b (2,3- <i>anti</i> :2,3- <i>syn</i>)	Rendement ^c
1		Br	AlMe ₃ (3)	1:>20	68%
2	Cram-chélate 3,4- <i>anti</i>	Br	Et ₂ BOTf (1.2) ^a	>20:1	80%
3		Br	Bu ₂ BOTf (1.2) ^a	>20:1	82%
4		SePh	AlMe ₃ (3)	1:>20	73%
5		SePh	Et ₂ BOTf (1.2) ^a	>20:1	76%
6	Felkin-Anh 3,4- <i>syn</i>	Br	AlMe ₃ (3)	1:>20	70%
7		Br	Et ₂ BOTf (1.2) ^a	>20:1	85%
8		Br	Bu ₂ BOTf (1.2) ^a	>20:1	75%

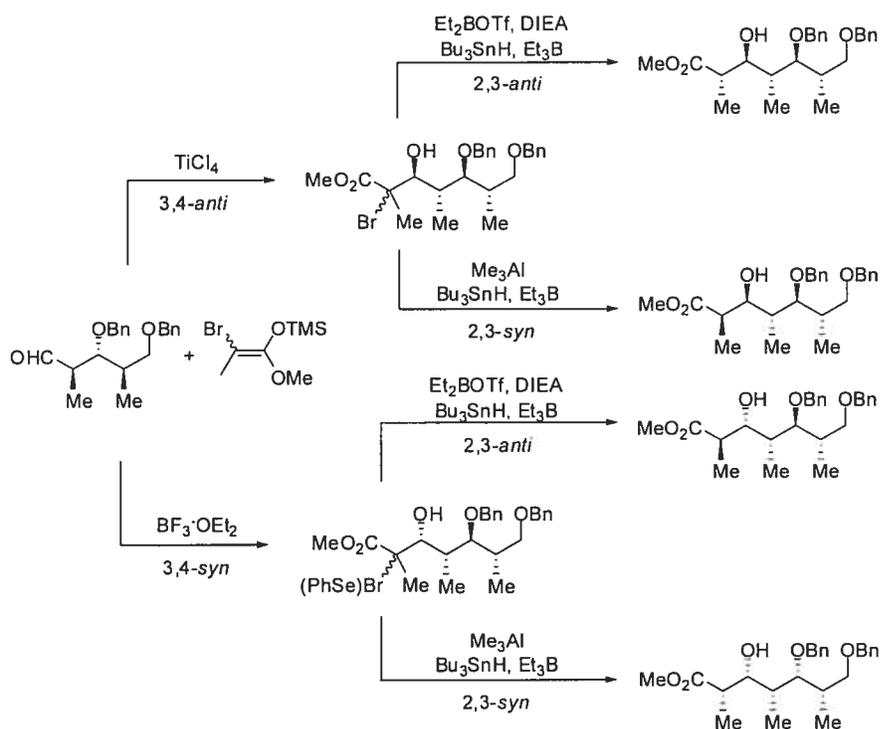
^a 1.4 equiv DIEA ajouté, ^b Ratio obtenu par RMN ¹H, ^c Rendement après purification

La procédure précédemment appliquée aux propionates fut mise en œuvre. Les adduits de Mukaiyama provenant d'une réaction Cram-chélate ont été réduits suivant les conditions appropriées afin de générer la relation 2,3-*anti* diastéréosélectivement grâce à l'effet exocyclique en présence d'acides de Lewis de bore (Tableau 22, Entrées 2 et 3) ou sous contrôle de l'effet endocyclique pour générer sélectivement la relation 2,3-*syn* (Tableau 22, Entrée 1). De façon analogue, les adduits Felkin-Anh ont donné, sous contrôle exocyclique, le propionate correspondant diastéréosélectivement (Tableau 22, Entrées 5, 7, 8). Enfin, le contrôle

endocyclique a permis de compléter cette série de polypropionates (Tableau 22, Entrée 4 et 6).

Comme nous l'avons fait précédemment pour les propionates obtenus grâce à notre méthodologie, le Schéma 47 résume notre approche.

Schéma 47. Approche itérative vers les polypropionates dérivés de la stéréotriade 2,3-*anti*-3,4-*anti*^{10b}

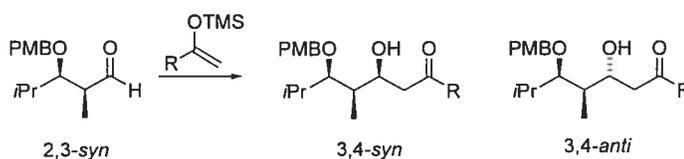


Au final, un simple méthyle présent en α du carbonyle sur l'aldéhyde itératif a servi à diriger et à créer deux autres centres stéréogéniques, la seule variable ajustable étant la nature de l'acide de Lewis qui est la source du contrôle stéréochimique de ces derniers. La robustesse et la standardisation des procédures de réductions radicalaires sous contrôle de l'effet exocyclique (ou acyclique) et endocyclique doivent également être soulignées. Nous avons aussi appliqué cette méthodologie avec succès pour générer les 16 polypropionates possibles.^{10a,10b} Les α -alkoxyaldéhydes ont donné d'aussi bons résultats (Cf. Mémoire de Maîtrise de M. Duplessis), et enfin les aldéhydes α -aminés (Cf. Mémoire de Maîtrise de T. Nguyen).

5.7 Étude et hypothèse concernant la haute diastéréosélectivité Cram-chélate observée en mode bidentate sur des aldéhydes avec une stéréochimie relative 2,3-*anti*

Dans l'étude de D. A. Evans discutée précédemment (Cf. Tableau 14 ; sous-section 5.2.3), l'accroissement des effets stériques au carbone portant l'oxygène de l'énoxysilane s'était révélée positive dans le cas des additions sous le contrôle de type Felkin-Anh et sans effet dans le contexte du chemin réactionnel Cram-chélate impliquant un aldéhyde possédant des substituants avec une stéréochimie relative 2,3-*anti* (Schéma 48).

Schéma 48. Étude de l'encombrement stérique de l'énolate



Cependant, il n'a pas étudié l'influence du facteur stérique du carbone de l'énolate impliqué dans la formation du lien carbone-carbone avec l'aldéhyde, et ce, dans le contexte d'un aldéhyde de stéréochimie relative 2,3-*anti* en condition de chélation. Les résultats et les études réalisées dans le cadre de notre réaction de Mukaiyama itérative discutés précédemment suggèrent que l'influence stérique des substituants sur le carbone de l'énolate impliqué dans la formation du lien carbone-carbone soit évaluée.

Aussi avons-nous essayé de mieux comprendre les facteurs qui pouvaient expliquer cette diastéréosélectivité hors norme observée lors de la réaction de Mukaiyama avec l'énolate bromé. Nous avons vu l'influence que pouvait avoir le sélénium sur le cours et l'issue stéréochimique de la réaction. Le facteur stérique, dans ce cas-ci, n'avait pas été étudié puisque ce dernier était censé renforcer l'induction Cram-chélate. Or, dans le cas de l'énolate bromé, cette induction aurait été attendue moins forte du fait d'un encombrement moindre. Nous avons donc décidé de réaliser une étude sur l'impact stérique du bromure, son impact

électronique, et de manière générale, l'impact du facteur stérique de l'éther d'énol utilisé lors de la réaction (Tableau 23).

Tableau 23. Impact stérique de l'éther d'énol utilisé sur l'issue stéréochimique dans la réaction de Mukaiyama sous contrôle Cram-chélate

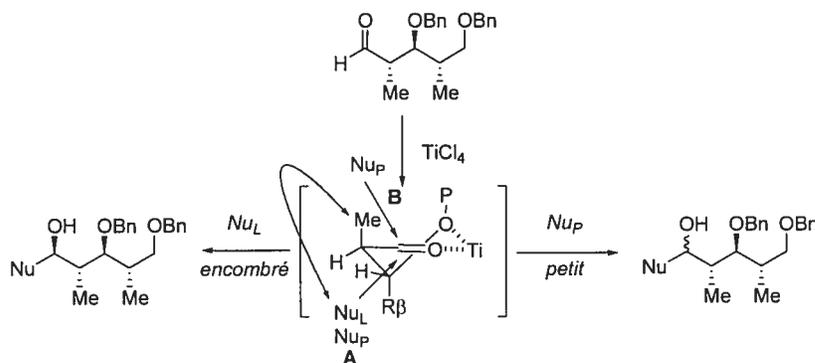
Entrée	Nucléophile silylé	Produit	Ratios ^a 3,4- <i>syn</i> /3,4- <i>anti</i>
1			1:1
2			1:3
3			1:8
4			1:15
4			1:>100 ^b

^a Ratio déterminé par RMN 1H; ^b Ratio déterminé par HPLC

Dans cette étude, nous nous sommes efforcés d'augmenter graduellement l'encombrement stérique du centre réactionnel présent sur l'éther d'énol. Les conditions de précomplexation en présence de TiCl_4 sont identiques. Lorsque l'allylsilane est utilisé, aucune sélectivité n'est obtenue dans ces conditions (Tableau 23, Entrée 1). L'utilisation de l'énolate d'Evans dans nos conditions conduit à une légère augmentation du ratio en faveur des produits Cram-chélate (Tableau 23, Entrée 2). Si l'énolate silylé dérivé du propionate de méthyle est ajouté, nous améliorons encore le ratio des produits Cram-chélate (Tableau 23, Entrée 3). Cette expérience est intéressante si on la compare avec la précédente. Nous pouvons noter que l'encombrement stérique a fortement diminué sur le carbone adjacent (*t*Bu vs

OMe) mais a augmenté au niveau du carbone réactionnel (H vs Me). La comparaison des ratios obtenus dans ces deux cas semblent indiquer que l'encombrement stérique sur le centre réactionnel de l'éther d'énol a plus d'impact sur la diastéréosélectivité que le centre adjacent en condition de chélation. Nous avons donc conservé le même type d'encombrement stérique sur le carbone adjacent (*ie* : OMe) et augmenté encore la taille des substituants sur le carbone réactionnel (*gem* diméthyle) pour constater que les ratios augmentent encore (Tableau 23, Entrée 4). Enfin, le dernier résultat correspond à celui déjà obtenu auparavant avec l'usage de l'éther d'énol bromé (Tableau 23, Entrée 5). Les trois dernières entrées de ce tableau démontrent l'importance de l'encombrement stérique au niveau du centre réactionnel (Schéma 49).

Schéma 49. Chemins réactionnels possibles suivant la grosseur du nucléophile ajouté sur un complexe bidentate de stéréochimie relative *anti*



D'après ces études, nous pouvons déduire que deux chemins réactionnels sont possibles dans des conditions de chélation sur un aldéhyde de stéréochimie relative 2,3-*anti*. Si le nucléophile est petit (Nu_P), la réaction peut emprunter soit le chemin réactionnel **A** conduisant à une attaque du nucléophile par la face opposée au méthyle, soit le chemin réactionnel **B** où le nucléophile attaque du même côté que le méthyle (Schéma 49). En effet, plus le nucléophile est petit, moins la gêne causée par la présence du méthyle aura d'influence, conduisant alors la réaction vers des ratios médiocres (Tableau 23, Entrées 1 et 2). Inversement, si le nucléophile est encombré (Nu_L), le méthyle étant le centre stéréogénique le plus proche du centre électrophile, il aura une importance primordiale dans la discrimination apportée à la face d'attaque de l'aldéhyde, conduisant le nucléophile à attaquer suivant le chemin réactionnel **A**. Plus la taille augmente sur le centre réactionnel du nucléophile, plus le chemin **B**

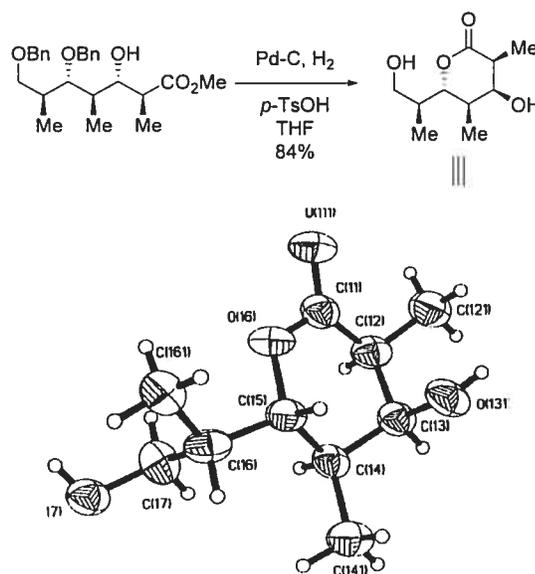
devient défavorisé, améliorant les ratios en faveur des produits Cram-chélate (Tableau 23, Entrées 3-5).

5.8 Preuves de structure des polypropionates dérivés du propionate 2,3-*anti*-3,4-*anti*

5.8.1 Preuves de structure du polypropionate 2,3-*anti*-3,4-*anti*-4,5-*anti*-5,6-*anti*

Comme nous l'avons fait précédemment pour le propionate 2,3-*anti*-3,4-*anti*, nous avons apporté des preuves de structures pour chacun des polypropionates obtenus sous forme de leur lactone respective (Schéma 50).

Schéma 50. Preuves de structure du polypropionate 2,3-*anti*-3,4-*anti*-4,5-*anti*-5,6-*anti*

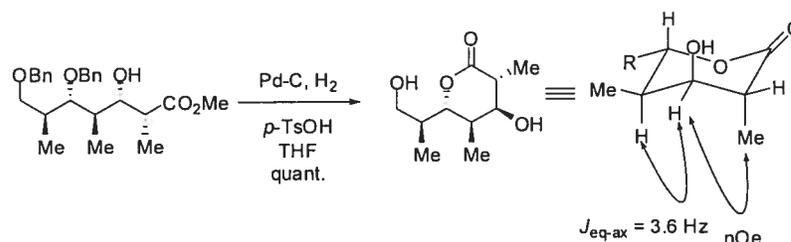


Les benzyles sur le polypropionate furent hydrogénéolysés en présence de palladium sur charbon, d'hydrogène et d'une quantité catalytique d'acide pour générer la lactone dont la recristallisation a permis d'obtenir des cristaux qui ont été étudiés par diffraction des rayons X (Schéma 50). La stéréochimie relative 2,3-*syn*-3,4-*syn* sur la lactone prouve la stéréochimie 2,3-*anti*-3,4-*anti* obtenue sur le polypropionate correspondant.

5.8.2 Preuves de structure du polypropionate 2,3-*syn*-3,4-*anti*-4,5-*anti*-5,6-*anti*

Là encore, l'hydrogénolyse des benzyles du polypropionate et la cyclisation du triol correspondant nous a donné la lactone suivante (Schéma 51).

Schéma 51. Preuves de structure du polypropionate 2,3-*syn*-3,4-*anti*-4,5-*anti*-5,6-*anti*. Étude RMN ^1H des constantes de couplage

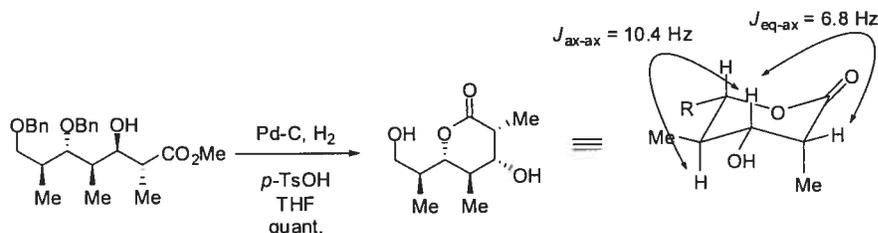


Pour ce polypropionate, sa structure était évidente par déduction avec le polypropionate précédent puisque provenant du même intermédiaire bromé. De plus, les effets nOe ainsi que la constante de couplage $J_{\text{eq-ax}}$ est en accord avec la stéréochimie relative 2,3-*anti*-3,4-*syn* sur la lactone, ce qui correspond à la stéréochimie 2,3-*syn*-3,4-*anti* sur le polypropionate.

5.8.3 Preuves de structure du polypropionate 2,3-*anti*-3,4-*syn*-4,5-*anti*-5,6-*anti*

La même procédure a été employée : hydrogénolyse des benzyles du polypropionate et la cyclisation du triol correspondant pour obtenir la lactone suivante (Schéma 52).

Schéma 52. Preuves de structure du polypropionate 2,3-*anti*-3,4-*syn*-4,5-*anti*-5,6-*anti*. Étude RMN ^1H des constantes de couplage

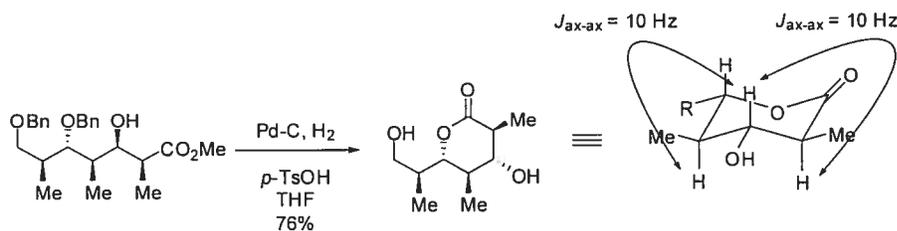


L'étude des constantes de couplage sur la lactone obtenue nous a permis de mettre en évidence la constante de couplage axiale-axiale entre les protons portés en C₃-C₄. Ce qui dénote une disposition relative 3,4-*anti* sur le cycle ce qui correspond à une relation 3,4-*syn* sur le polypropionate. Enfin, la constante de couplage observée pour les protons portés en C₂-C₃ nous indique une stéréochimie relative 2,3-*syn* sur la lactone, soit 2,3-*anti* sur le polypropionate (Schéma 52).

5.8.4 Preuves de structure du polypropionate 2,3-*syn*-3,4-*syn*-4,5-*anti*-5,6-*anti*

L'hydrogénolyse des benzyles du polypropionate et la cyclisation du triol correspondant fut réalisée pour obtenir la lactone suivante (Schéma 53).

Schéma 53. Preuves de structure du polypropionate 2,3-*syn*-3,4-*syn*-4,5-*anti*-5,6-*anti*. Étude RMN ¹H des constantes de couplage



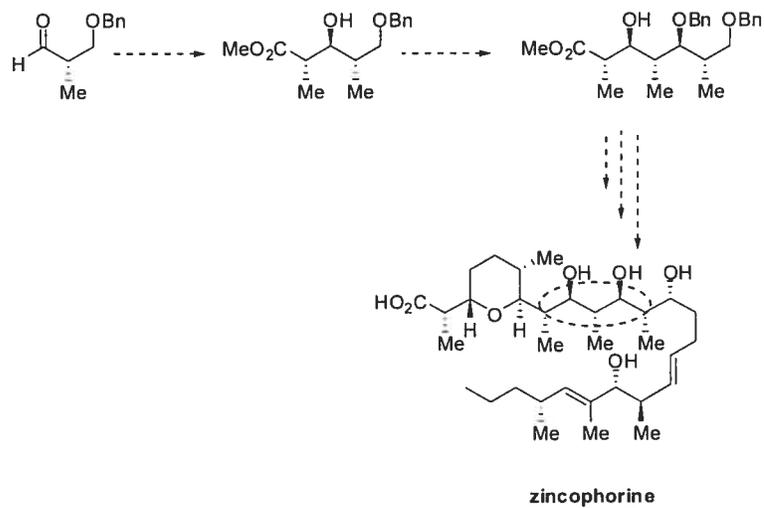
La stéréochimie relative de cette lactone fut facile à prouver étant donné la disposition 2,3-*anti*-3,4-*anti* des substituants du cycle. Et de fait, l'analyse des constantes de couplage nous a confirmé la présence de deux grandes constantes axiale-axiale, confirmant la stéréochimie relative 2,3-*syn*-3,4-*syn* du polypropionate correspondant (Schéma 53).

5.9 Conclusions

Nous avons montré tout le long des derniers chapitres comment il nous a été possible de générer à volonté jusqu'à quatre nouveaux centres stéréogéniques à partir d'un seul en nous appuyant sur une stratégie où le substrat dicte l'issue stéréochimique de la réaction (induction-1,2) et qui s'affranchit donc de la problématique des cas de *mismatch*. Nous avons ainsi pu mettre en évidence

comment un choix judicieux de la nature de l'acide de Lewis, mais aussi la nature de l'éther d'énol utilisé, pouvait solutionner les problèmes rencontrés (Schéma 54).

Schéma 54. De la méthodologie à la synthèse totale de la zincophorine



Désormais, il nous restait à mettre en pratique cette méthodologie dans le cadre d'une synthèse totale. Parmi les cibles biologiques intéressantes citées dans le chapitre premier (Cf. Sous-section 1.1), la zincophorine est bien entendu la molécule de choix, puisqu'il s'agit de l'étalon choisi pour tester la portée des méthodes itératives pour la synthèse du polypropionate *anti, anti, anti, anti*.

CHAPITRE 6

SYNTHÈSES TOTALES ET FORMELLES ANTÉRIEURES

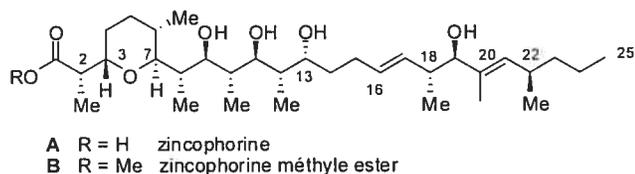
DE LA ZINCOPHORINE

6.1 Introduction

La zincophorine est un polyéther de la famille des ionophores. Comme beaucoup de composés polyoxygénés, ces derniers affichent des propriétés anti-infectieuses très intéressantes. Celles-ci sont généralement expliquées par leur capacité à transporter différents cations à travers les membranes cellulaires en formant des complexes lipophiliques.^{101, 102} Ces cations sont souvent des métaux alcalins ou alcalino-terreux comme le calcium et le magnésium.

Deux groupes ont rapporté indépendamment, en 1984, avoir isolé deux nouveaux ionophores sous leur forme acide carboxylique : la griséocholine¹⁰³ et le M144255.¹⁰⁴ Ces derniers ont été obtenus à partir de cultures provenant de lignées de *Streptomyces griseus*. La structure de la griséocholine fut la première à être élucidée par d'intensives analyses et expériences RMN^{103, 105} alors que la configuration absolue de M144255 fut prouvée sans ambiguïté par une étude de diffraction aux rayons X de son sel de magnésium-zinc.¹⁰⁴ Il se révéla par la suite que ces deux composés ne sont qu'un seul et même composé A (Figure 14).

Figure 14. Structure de la zincophorine et de son ester méthylique



D'un point de vue pharmacologique, ce composé s'est révélé très intéressant par sa grande affinité pour les cations divalents, en particulier le zinc. D'où le nom qui lui a été attribué par la suite de zincophorine. La zincophorine ainsi que son sel

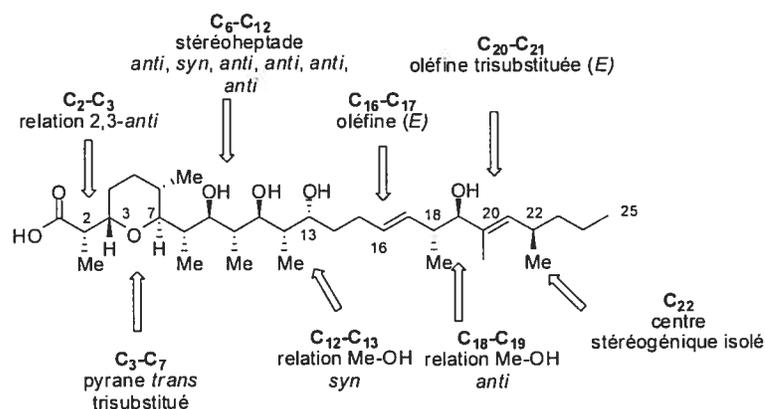
de calcium affichent *in vitro*, une activité envers un large spectre de souches bactériennes Gram positives comme *Clostridium welchii*.^{103,104} Les sels d'ammonium et de sodium présentent une importante activité anticoccidale envers *Eimeria tenella* chez les embryons de poulet.^{103, 104} De plus, l'ester méthylique de la zincophorine **B** a été rapporté possédant des propriétés antivirales tout en ayant une cytotoxicité réduite par rapport à l'acide libre **A**.^{106, 107}

La zincophorine revêt par ailleurs un grand intérêt synthétique comme le prouvent les nombreuses synthèses de fragments rapportées de cet ionophore.^{16a, 15b, 108, 109, 110, 111} Au moment où nous avons lancé notre projet, une seule synthèse totale complétée par le groupe de Danishefsky était rapportée.¹¹² Depuis, les synthèses des groupes de Cossy¹¹³ et de Miyashita¹¹⁴ ont été publiées en 2003 et 2004 respectivement.

6.2 Caractéristiques structurales et défis synthétiques de la zincophorine

L'architecture de la zincophorine inclut la présence d'un pyrane substitué, d'une séquence de polypropionates et différents détails structuraux présentés plus bas (Schéma 55).

Schéma 55. Caractéristiques structurales de la zincophorine



Nous avons relevé huit détails architecturaux intéressants dans la structure de la zincophorine. D'abord, il y a la relation 2,3-*anti* entre le méthyle en C₂ et la jonction du cycle pyranique en C₃. Ce dernier comporte trois substituants, avec en

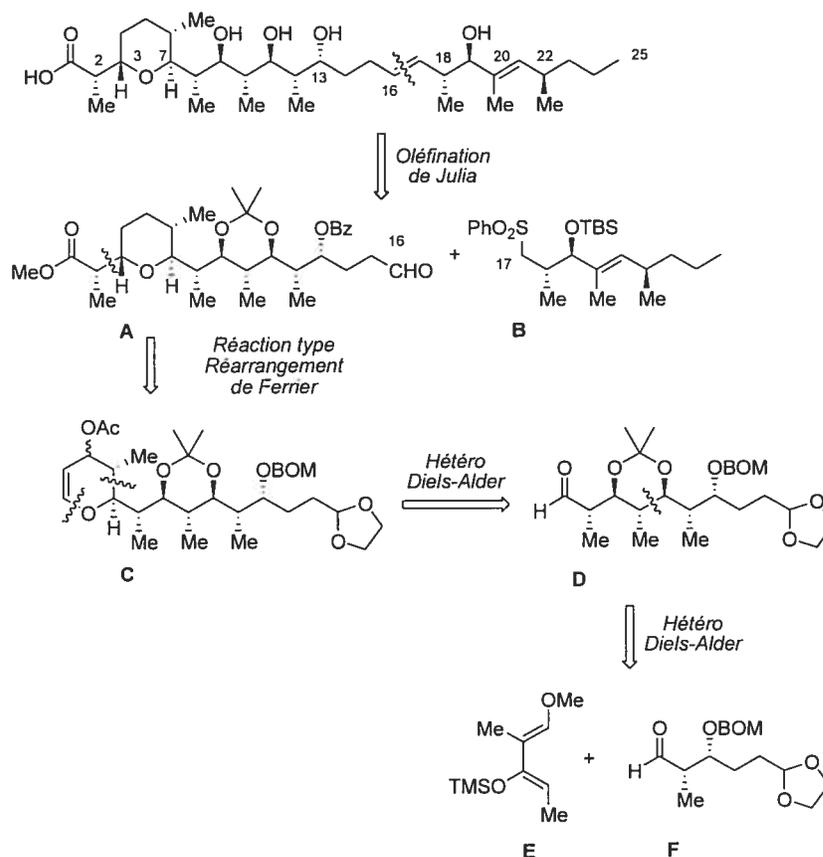
particulier ceux en C₃ et C₇ positionnés *trans* l'un par rapport à l'autre. Une des particularités les plus intéressantes de cette molécule est ce fameux polypropionate C₈-C₁₂ *anti, anti, anti, anti* dont notre méthodologie offre désormais une voie d'accès stéréosélective. Dans une optique de synthèse totale de la zincophorine, ce fragment est en fait un polypropionate C₆-C₁₂ *anti, syn, anti, anti, anti, anti* (Cf. Sous-section 7.1.1 ; rétrosynthèse de la zincophorine). Ce fragment polypropionate se prolonge par la création d'une relation *syn* entre le méthyle en C₁₂ et l'alcool en C₁₃. On trouve par la suite une oléfine (*E*) en C₁₆-C₁₇ suivie d'une relation *anti* entre le méthyle en C₁₈ et l'alcool en C₁₉. Enfin, il y a une autre oléfine (*E*), mais cette fois, trisubstituée et localisée en C₂₀-C₂₁ et un centre stéréogénique isolé en C₂₂.

Tous ces détails architecturaux sont autant de défis synthétiques à relever pour mener à bien la synthèse stéréosélective de la zincophorine. Une revue de la littérature va nous permettre de voir comment chaque groupe a répondu à ces défis.

6.2.1 Synthèse totale de Danishefsky et coll.¹¹²

La synthèse totale proposée met en lumière le potentiel intéressant des réactions d'hétéro Diels-Alder pour la synthèse de fragments polypropionates (Schéma 56).

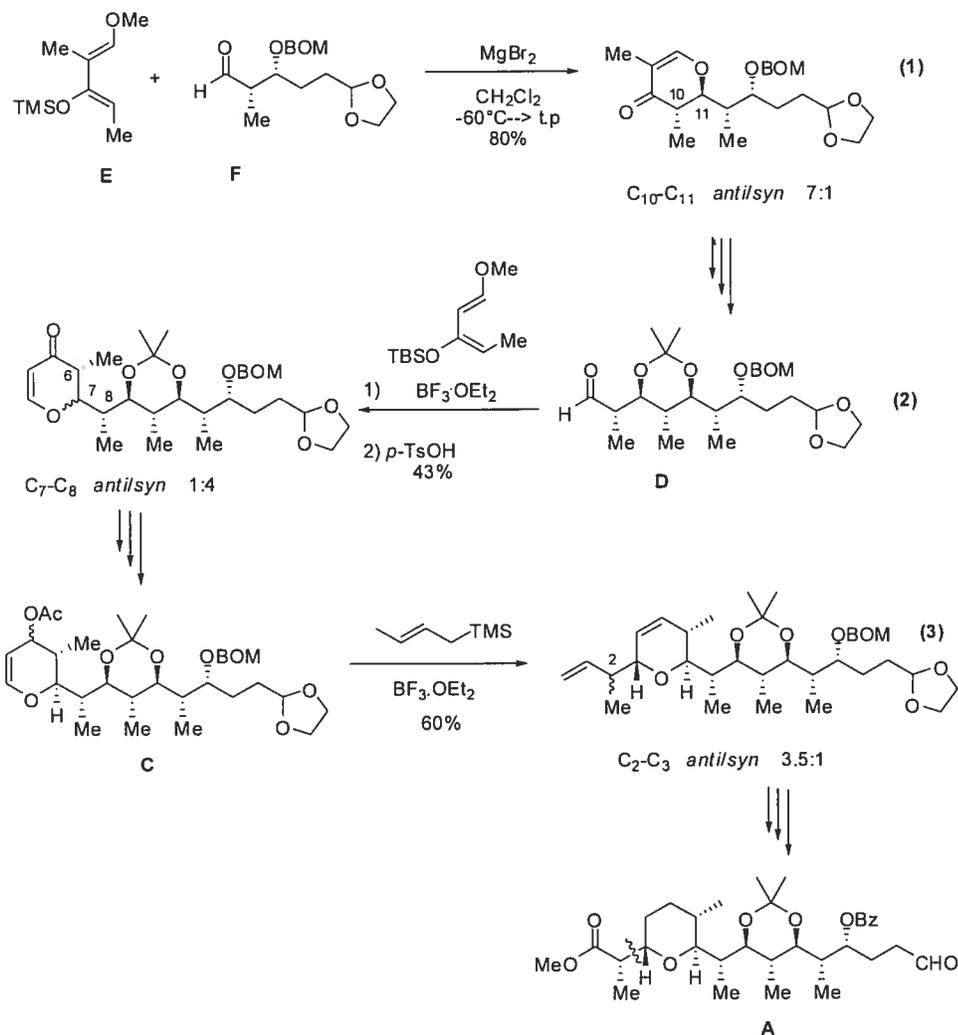
Schéma 56. Rétrosynthèse proposée par Danishefsky de la zincophorine¹¹²



La première disconnection que Danishefsky propose est au niveau de l'oléfine C₁₆-C₁₇ pour donner les composantes d'une réaction d'oléfination de Julia, à savoir l'aldéhyde **A** et la sulfone **B**. La disconnection suivante pour l'aldéhyde génère la relation 2,3-*anti* grâce à une réaction de réarrangement de type Ferrier¹¹⁵ utilisant un carbone nucléophile sur le dihydropyrane **C**. Ce dernier provient lui-même, après plusieurs étapes de fonctionnalisation, d'une réaction d'hétéro Diels-Alder censée installer les centres stéréogéniques C₇-C₈ à partir de l'aldéhyde **D**. Ce dernier provient d'une autre réaction d'hétéro Diels-Alder du diène **E** sur l'aldéhyde **F** qui permet d'installer les centres stéréogéniques en C₉-C₁₀-C₁₁. La rétrosynthèse et la synthèse de la sulfone C₁₇-C₂₅ **B** sera explicitée plus loin dans ce travail (Cf. Section 8.1; Schéma 91).

La synthèse de Danishefsky est imparfaite comme il le reconnaît lui-même à la fin de son article.^{112c} Les sélectivités et la difficulté à atteindre les fragments clés soulignent les défis synthétiques que représente cette molécule (Schéma 57).

Schéma 57. Diastéréosélectivité des étapes clés du fragment C₁-C₁₆ de la synthèse totale de Danishefsky



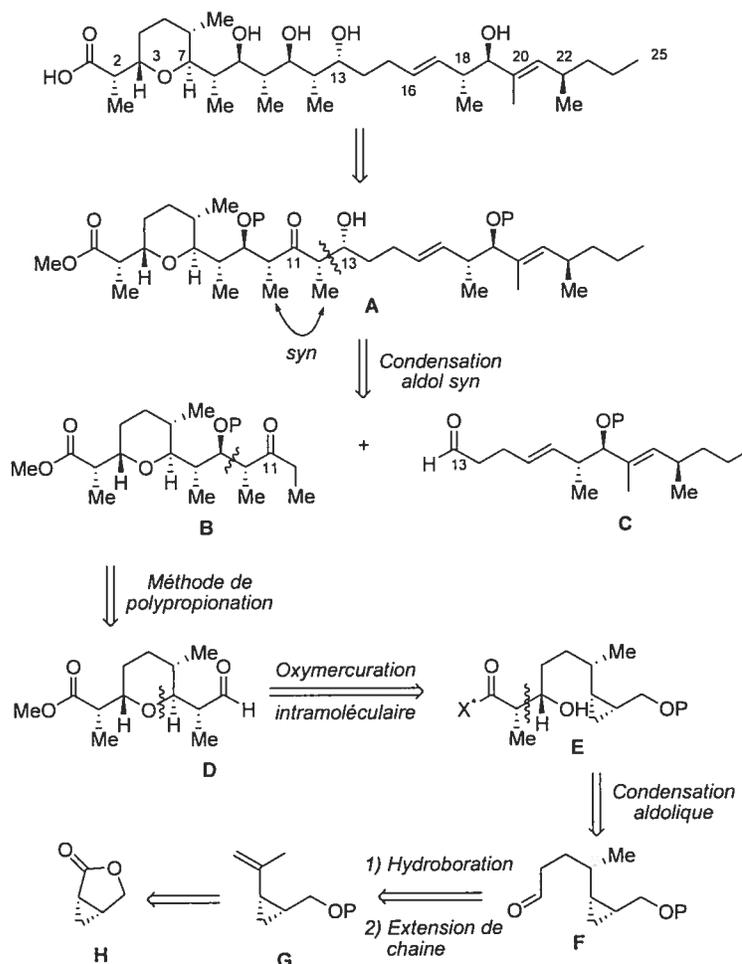
Le premier fragment clé de la synthèse est obtenu grâce à une réaction d'hétéro Diels-Alder entre le diénophile **E** et l'aldéhyde **F** en présence de $MgBr_2$.¹¹⁶ Cette réaction conduit majoritairement au composé avec la stéréochimie relative *anti* désirée en C₁₀-C₁₁ avec un bon rendement (Schéma 57, Eq 1). Plusieurs étapes de fonctionnalisations seront nécessaires afin de générer l'intermédiaire clé suivant, l'aldéhyde **D**. Ce dernier subira la même réaction d'hétéro Diels-Alder mais cette

fois ci en présence du diène (*E, E*). Cette réaction, contre toute attente, ne suivra pas la voie d'une réaction péricyclique mais d'une aldolisation de Mukaiyama pour donner le composé acyclique avec une diastéréosélectivité faible de 4 : 1 en faveur de la stéréochimie relative C₇-C₈ *syn* désirée. Le produit acyclique est cyclisé par une catalyse acide pour générer la dihydropyrone avec un rendement global moyen (Schéma 57, Eq 2). À noter que le diénophile (*E, E*) est très difficile à générer, car minoritaire lors de sa synthèse (*E, E* vs *E, Z*). Enfin, il est séparé de l'autre isomère (*E, Z*) grâce à une résolution dynamique lors d'une réaction de Diels-Alder.¹¹⁷ Finalement, après fonctionnalisation, l'intermédiaire C est obtenu. Ce dihydropyrane fut utilisé dans un réarrangement de type Ferrier en présence du crotylsilane (*E*) pour donner le dihydropyrane trisubstitué avec la stéréochimie relative *trans* entre les substituants en C₃ et C₇, la relation C₂-C₃ étant beaucoup moins bien contrôlée, puisque obtenue avec un ratio de 3.5 : 1 en faveur du composé *anti* désiré (Schéma 57, Eq 3). Finalement, après quelques étapes, l'aldéhyde cible A est obtenu. Il restait à compléter la synthèse de l'autre fragment C₁₇-C₂₅. La synthèse de ce fragment sera plus amplement discutée au Chapitre 8.

Nous voyons que cette synthèse fut très audacieuse par l'utilisation des réactions de Diels-Alder afin de générer plusieurs centres asymétriques en même temps comme pour les polypropionates. Le groupe de Danishefsky a toutefois rencontré des problèmes qui sont allés en grandissant au fur et à mesure que la complexité moléculaire des substrats augmentait.¹¹⁷ Pour la synthèse de l'autre fragment et malgré l'utilisation par deux fois d'auxiliaires chiraux, ils n'ont pu accéder énantiosélectivement ni diastéréosélectivement aux composés désirés.

6.2.2 Synthèse totale de Cossy et coll.¹¹³

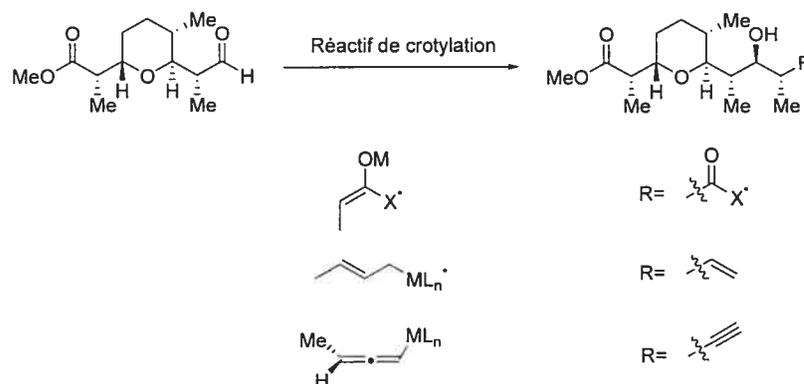
Il fallut attendre 20 ans pour voir une autre synthèse totale de la zincophorine complétée par le groupe de Cossy.¹¹³ Nous ne commenterons dans cette synthèse que les étapes conduisant au fragment C₁-C₁₃ qui a représenté le gros du problème (Schéma 58).

Schéma 58. Rétrosynthèse de la zincophorine proposée par Cossy¹¹³

Dans cette synthèse de la zincophorine, la relation *anti* du diol en C₁₁-C₁₃ proviendrait d'une réduction stéréocontrôlée de la β -hydroxycétone A. Cette dernière pourrait provenir d'un couplage d'aldol entre la cétone B et l'aldéhyde C. La cétone B verrait sa séquence de propionate *anti*, *anti* C₈-C₁₁ créée par une des méthodes classiques de crotylation sur l'aldéhyde D. Le cycle pyranique de ce dernier proviendrait d'une réaction d'oxymercuration intramoléculaire sur le cyclopropane E. Le β -hydroxycarbonyle E résulterait à son tour d'une condensation aldolique sur l'aldéhyde F, qui lui-même serait obtenu par une hydroboration suivie d'une extension de chaîne à partir de l'oléfine G. Enfin, cette oléfine serait obtenue à partir de la γ -lactone énantiopure H (Schéma 58).

Nous ne nous attarderons pas sur toute la synthèse qui s'est révélée globalement bien maîtrisée mais sur les réactions menées sur l'aldéhyde **D** afin de générer la stéréotriade *anti, anti* nécessaire. Cette synthèse est très intéressante car elle souligne toute la difficulté d'utiliser les méthodes classiques commentées précédemment (Cf. Chapitre 1) lorsqu'il s'agit de molécules stéréogéniquement élaborées (Schéma 59).

Schéma 59. Problèmes rencontrés lors de la synthèse du fragment C₁-C₁₃ de la synthèse totale de Cossy¹¹³

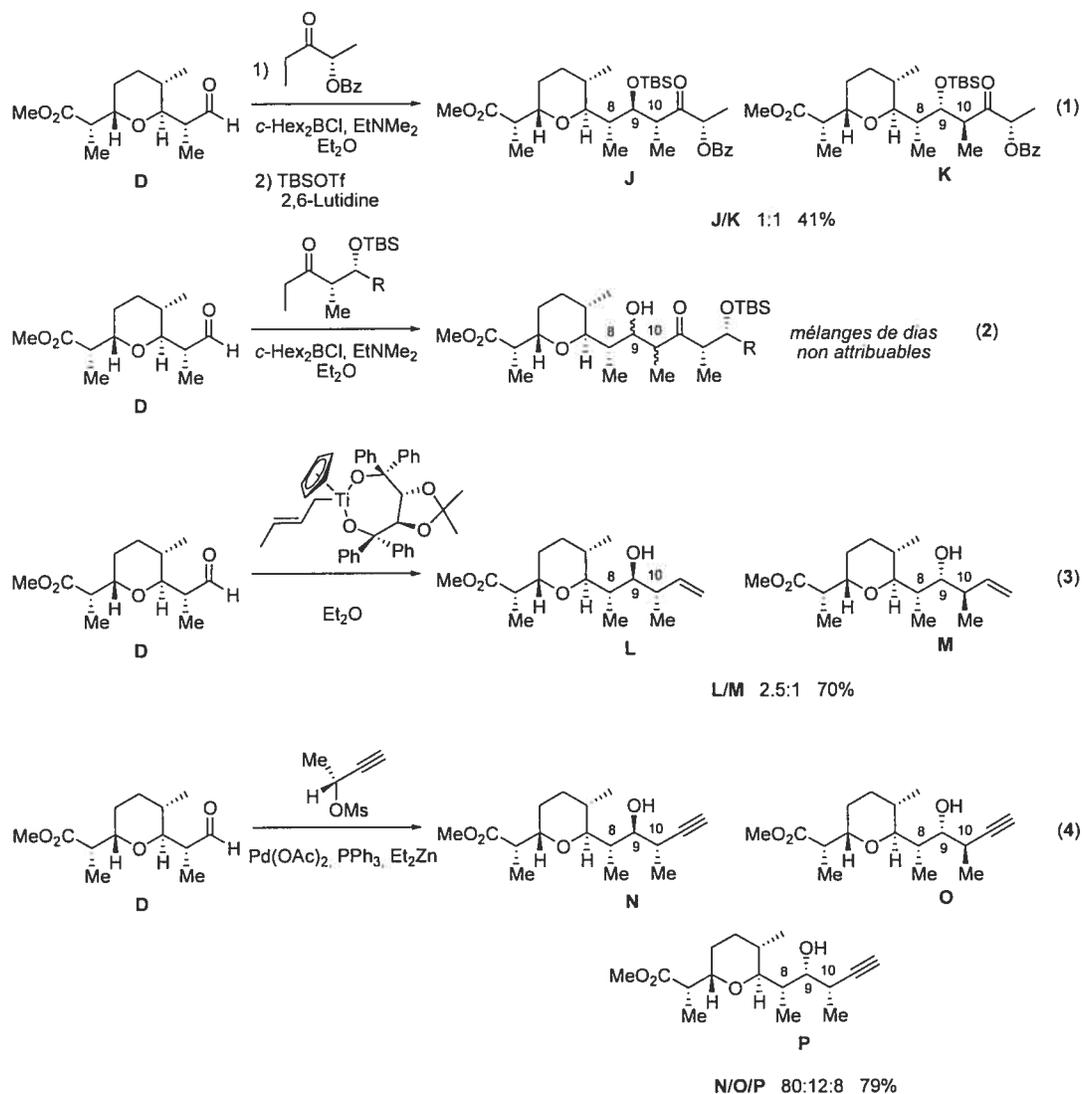


Dans la synthèse de ce fragment, le groupe de Cossy a envisagé de créer la fameuse stéréotriade *anti, anti* par l'utilisation de trois méthodologies différentes. Elle débute ainsi par une réaction d'aldolisation de Paterson¹¹⁸ utilisant un énolate chiral dérivé de l'acide lactique. Ils testèrent également leur propre méthodologie de crotylation utilisant un crotylène titanate chiral.¹¹⁹ Enfin, la méthodologie de Marshall fut testée.^{16d}

Comme nous l'avons mentionné dans l'introduction (Cf. Section 1.1), la création de relations stéréochimiques *anti* est un défi de taille, en particulier lorsque les molécules deviennent plus complexes. Dans ce cas-ci, la stéréochimie relative *anti* en C₈-C₉ suggère que l'addition de ces réactifs devra se faire suivant un état de transition anti-Felkin-Anh défavorisé. Pour contourner le problème du biais stéréochimique de l'induction-1,2 créé par le centre stéréogénique en C₈, l'utilisation de réactifs chiraux a été considérée pour cette réaction de double induction asymétrique.¹²⁰ De plus, selon Evans, on ne peut s'attendre à ce que l'induction-1,3 renforce la diastéréosélectivité anti-Felkin étant donné la stéréochimie relative *syn* en C₇-C₈ (Cf. Sous-section 5.2.3). On voit bien la difficulté de prédire dans quel sens et

surtout quel facteur prédominera. Cette analyse ne tient pas compte du reste de la molécule qui a sans aucun doute son influence. Les résultats de ces réactions sont présentés au Schéma 60.

Schéma 60. Synthèse du fragment polypropionate C₈-C₁₁ *anti*, *anti* de la synthèse totale de Cossy¹¹³



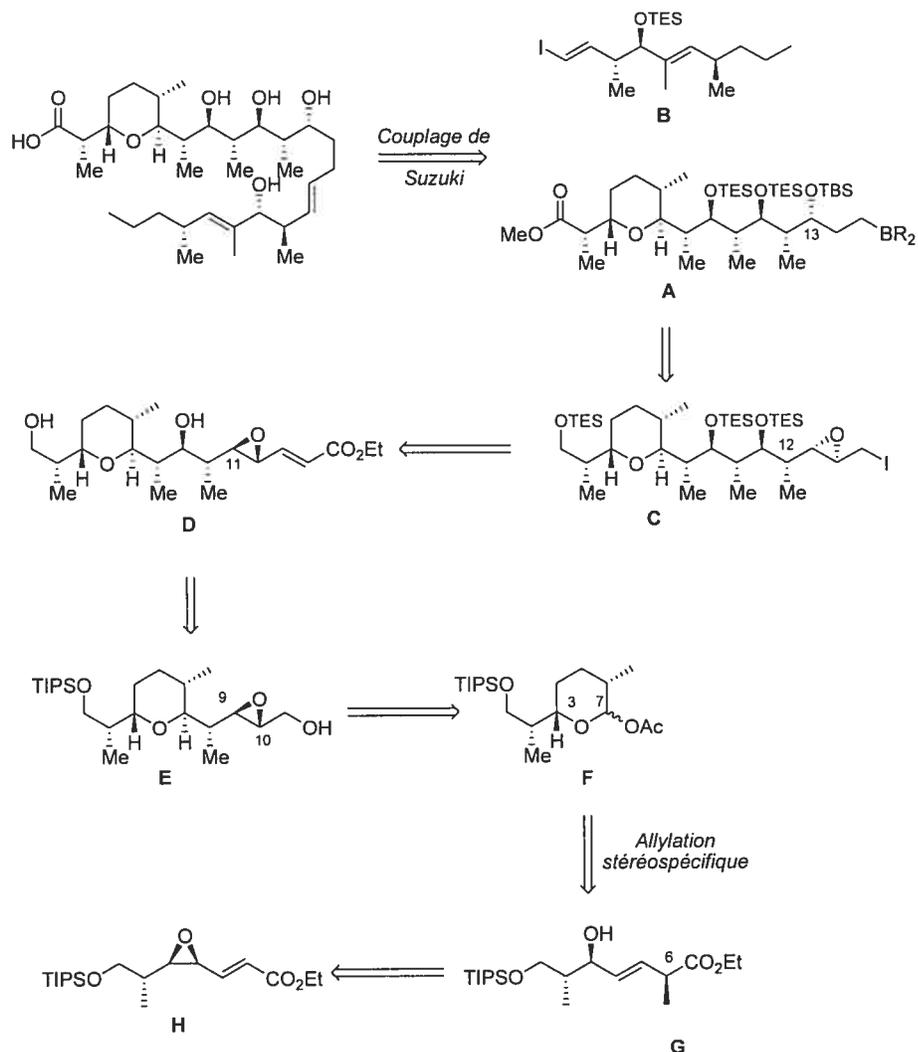
L'aldéhyde a d'abord été soumis à la méthodologie de Paterson employant des énolates chiraux de bore dérivés de l'acide lactique.¹¹⁸ Ces conditions favorisent la formation de l'énolate (*E*) à l'origine de la relation *anti* en C₉-C₁₀ (OH vs Me). Enfin, le centre stéréogénique sur la cétone est censé contrôler la face d'attaque sur

l'aldéhyde **D**. Or cette réaction n'a conduit à aucune diastéréosélectivité puisque les diastéréoisomères **J** (*anti, anti* ; attendu) et **K** (*syn, anti*) sont obtenus dans un rapport de 1 :1 et dans un rendement faible (Schéma 60, Eq 1). Ils ont par la suite essayé un autre couplage d'énol de bore, cette fois avec une cétone plus fonctionnalisée. Les mêmes conditions ont conduit à un résultat plus décevant encore, puisque la réaction semble se produire sans aucune sélectivité, vu la présence d'un nombre de diastéréoisomères non déterminables (Schéma 60, Eq 2). Ils ont décidé ensuite d'appliquer leur propre méthodologie^{119b,119c} en employant les crotyles titanates chiraux développés par Hafner.^{119a} Ces derniers se sont révélés beaucoup plus réactifs que les énols de bore et un peu plus sélectifs puisque le produit attendu **L** est obtenu majoritairement mais avec un ratio faible de 2.5 :1, le minoritaire **M** provenant d'une addition Felkin-Anh d'un crotyle (*E*) sur l'aldéhyde **D** (Schéma 60, Eq 3). Finalement la méthodologie de Marshall sera utilisée en passant par les allénylzinciques.^{16d} Cette réaction donnera les meilleurs résultats en terme de sélectivité en faveur du produit attendu **N** (*anti, anti*), puisque la réaction conduit à un mélange de trois diastéréoisomères **N**, **O** (*syn, anti*) et **P** (*syn, syn*) dans un rapport de 80 :12 :8 avec un bon rendement (Schéma 60, Eq 4). Nous pouvons noter encore une fois la présence d'un troisième diastéréoisomère indésirable **P** provenant d'une racémisation de l'allène chiral³⁵ en cours de réaction, comme cela avait déjà été relevé lors de la présentation de la méthodologie de Marshall appliquée à un modèle itératif dans l'introduction (Cf. Sous-section 1.3.3.2).

Nous constatons de manière concrète toute la difficulté d'utiliser des réactifs chiraux quelqu'ils soient dans l'optique de générer des polypropionates et en particulier celui qui est nécessaire dans le cas de la zincophorine. Enfin, à noter la préparation fastidieuse du fragment C₁₃-C₂₅ complémentaire de cette synthèse totale impliquant quelques 20 étapes.

6.2.3 Synthèse totale de Miyashita et coll.¹¹⁴

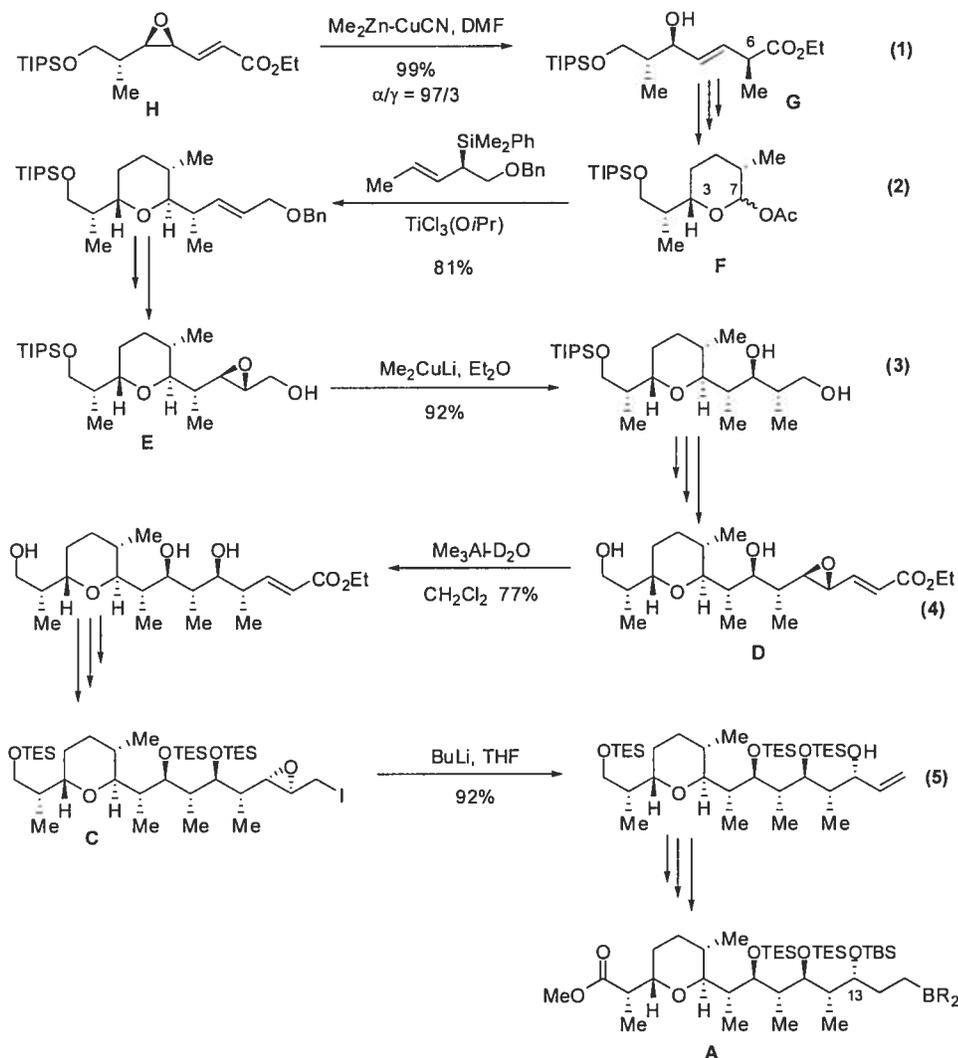
Pratiquement en même temps, sont parus les travaux du groupe de Miyashita et leur version de la synthèse totale de la zincophorine (Schéma 61).¹¹⁴

Schéma 61. Rétrosynthèse de la zincophorine proposée par Miyashita¹¹⁴

La première disconnection proposée par Miyashita et coll. se trouve au niveau du lien C₁₅-C₁₆, ce qui donne naissance aux fragments B et A pouvant être couplés par une réaction de Suzuki. Le centre stéréogénique C₁₃ de ce dernier provient d'une ouverture stéréospécifique de l'époxyde C. À son tour, le centre stéréogénique en C₁₂ proviendrait d'une ouverture-méthylation stéréospécifique de l'époxyde D, dont la relation *anti* en C₉-C₁₀ est créée par une autre ouverture de l'époxyde E. La relation *trans* du tétrahydropyrane a été introduite par une réaction d'allylation sur l'oxonium intermédiaire généré à partir du lactol acétylé F provenant lui-même du composé acyclique G. Le centre stéréogénique en C₆ de ce dernier fut introduit par une réaction de méthylation stéréospécifique S_N2' sur l'époxyde H (Schéma 61).

C'est une synthèse qui à défaut de fournir une nouvelle méthodologie de synthèse de polypropionate générale (puisque limitée *de facto* à générer des relations *anti* par ouverture d'époxydes), reste intéressante car leur approche s'est basée sur le contrôle par le substrat de la diastéréosélectivité des étapes clés (Schéma 62).

Schéma 62. Synthèse du fragment C₁-C₁₅ de la synthèse totale de Miyashita¹¹⁴



Le premier centre stéréogénique en C₆ est induit par une réaction de méthylation et de concert avec l'ouverture S_N2' de l'époxyde H (Schéma 62, Eq 1).¹²¹ La régiochimie de la livraison du méthyle est excellente et favorise la position α . Le composé G est ensuite fonctionnalisé pour donner le lactol protégé F. Ce dernier subit une réaction d'allylation en présence du crotylsilane énantio pur (*E*) pour conduire de manière très sélective à la stéréochimie *trans* sur le

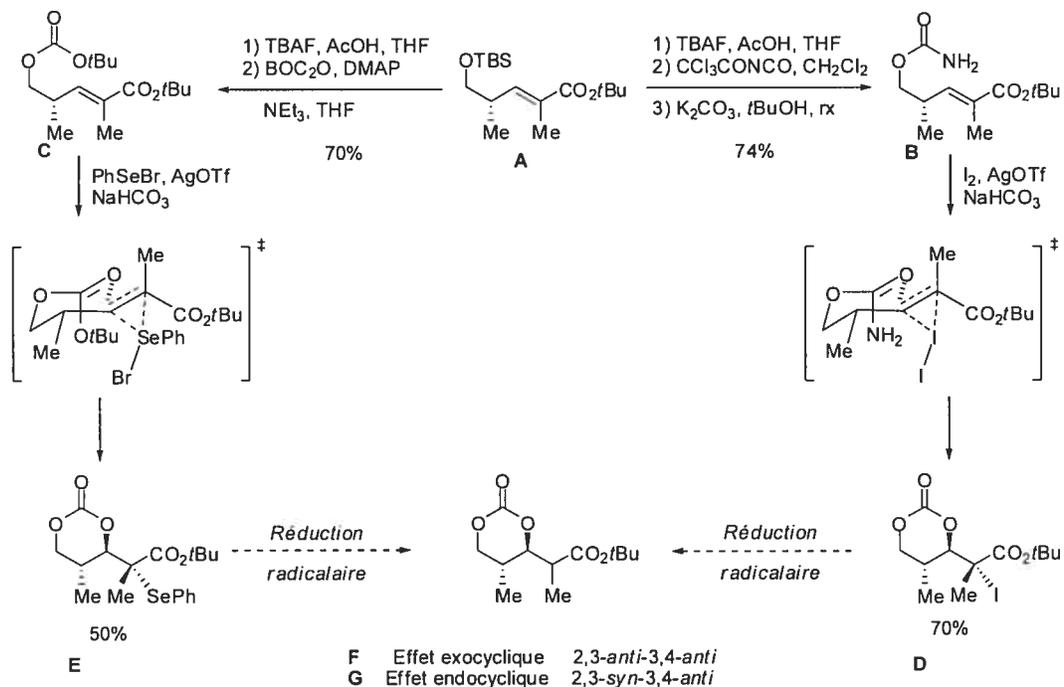
tétrahydropyrane ainsi obtenu (Schéma 62, Eq 2).¹²² Ce dernier est transformé en l'époxyde allylique **E** après quelques étapes. Cet époxyde est alors ouvert par le cuprate de Gilman pour introduire le méthyle en C₁₀ ainsi que la stéréochimie relative *anti* en C₉-C₁₀ grâce à l'ouverture de l'époxyde subséquente (Schéma 62, Eq 3). Le diol ainsi obtenu est transformé en l'ester α,β -insaturé **D**. Celui-ci subit une livraison intermoléculaire d'un méthyle par le biais de Me₃Al¹²³ pour créer le centre stéréogénique en C₁₂ par l'ouverture d'un époxyde pour donner la stéréochimie relative *anti* en C₁₁-C₁₂ (Schéma 62, Eq 4). Ce dernier est transformé pour donner le composé **C** qui, en présence de butyllithium et par abstraction de l'iodure, provoque l'ouverture de l'époxyde¹²⁴ pour créer le dernier centre stéréogénique en C₁₃ et la formation d'un groupe vinyle terminal (Schéma 62, Eq 5). Finalement le vinyle est fonctionnalisé sous forme de borane avec le 9-BBN pour donner le fragment cible C₁-C₁₅.

Cette synthèse s'est révélée très efficace en termes de rendement et de stéréosélectivité. Elle s'est également montrée très différente de l'approche de Cossy pour la synthèse du fragment polypropionate puisqu'elle s'appuie sur l'induction-1,2 (contrôle par le substrat) pour induire chaque centre stéréogénique. Les écueils rencontrés par le groupe de Cossy sont ainsi évités, ceux-ci ayant fait appel à des réactifs chiraux et s'exposant à des cas de *mismatch* concernant la stéréochimie relative *anti, anti, anti, anti*.

6.2.4 Synthèse formelle du fragment C₇-C₁₆ de la zincophorine par Guindon et coll.¹¹¹

Notre laboratoire a proposé il y a quelques années, sa propre version de la synthèse du fragment problématique de la zincophorine en utilisant notre expertise dans le domaine de la chimie radicalaire.¹¹¹ Nous avons également démontré dans ces travaux le potentiel que pouvait avoir les réactions de cyclofonctionnalisation dans ce contexte (Schéma 63).

Schéma 63. Synthèse du propionate 2,3-*anti*-3,4-*anti* par une approche impliquant une cyclofonctionnalisation et une réduction radicalaire¹¹¹



Pour commencer, l'ester α,β -insaturé **A** fut facilement synthétisé. Ce dernier peut être fonctionnalisé soit en carbamate (Schéma 63, composé **B**), soit en carbonate (Schéma 63, composé **C**) avec de bons rendements. Ces derniers sont cyclisés suivant une procédure développée au laboratoire impliquant soit I₂, soit PhSeBr pour donner respectivement les carbonates cycliques **D** ou **E** sous la forme d'un unique diastéréoisomère 2,3-*anti*-3,4-*anti*. Dans chacun des cas, la stéréochimie 3,4-*anti* générée est expliquée par la minimisation des interactions stériques dans l'état de transition, et en particulier de l'effet allylique-1,3. Ces précurseurs radicalaires ont été soumis aux conditions appropriées de réduction radicalaire pour générer le propionate correspondant selon que celle-ci a lieu sous contrôle exocyclique pour donner le diastéréoisomère **F** 2,3-*anti*-3,4-*anti* ou sous contrôle endocyclique afin de générer le diastéréoisomère **G** 2,3-*syn*-3,4-*anti* (Tableau 24).

Tableau 24. Réduction radicalaire exocyclique et endocyclique des carbonates cycliques¹¹¹

Entrée	Substrat	Ratio (2,3- <i>anti</i> :2,3- <i>syn</i>) ^a	Rendement ^b
1	---	>30:1	90%
2	MgBr ₂ .OEt ₂ ^d	1:1	25% ^e
3	---	>30:1	80%
4	MgBr ₂ .OEt ₂ ^d	---	---
5	MgBr ₂ .OEt ₂ ^d	1:>20	94%

^a Ratio déterminé par RMN ¹H sur le brut ^b Rendement après purification

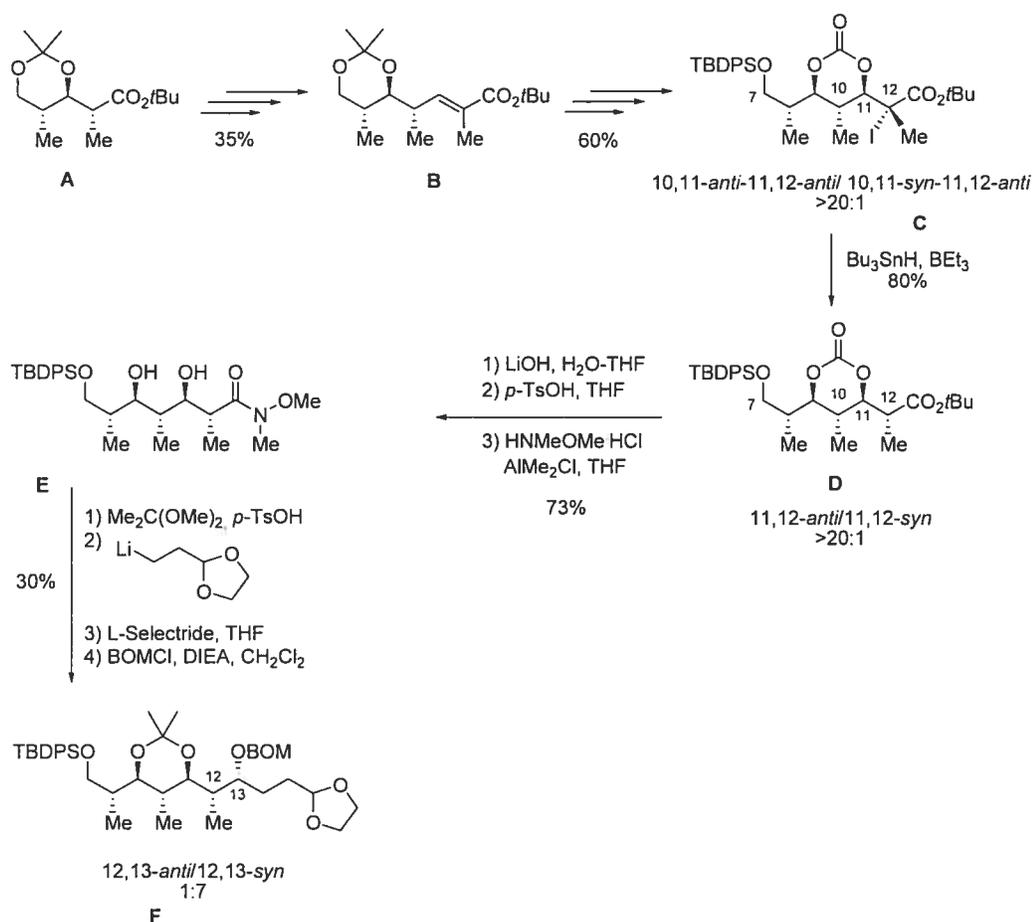
^c Réaction réalisée à -78°C dans THF, ^d Réaction réalisée à 0°C dans CH₂Cl₂

^e Dégradation du substrat de départ

Les deux carbonates **D** (X= I) et **E** (X= SePh) furent réduits séparément. Ainsi, le précurseur phénylsélénié a été soumis à la réduction radicalaire sous contrôle de l'effet exocyclique. Comme attendu, un très bon ratio favorisant le produit avec une relation 2,3-*anti* fut obtenu (Tableau 24, Entrée 1). Sous contrôle de l'effet endocyclique en présence de MgBr₂.OEt₂, les résultats furent médiocres puisqu'aucune sélectivité n'est obtenue en faveur de la relation 2,3-*syn* et que le rendement est très faible (Tableau 24, Entrée 2). Le faible rendement a été expliqué par la dégradation du produit de départ en présence de MgBr₂.OEt₂. Le carbonate est clivé et s'ensuit une rétro-Michael pour redonner l'alcool initial avant cyclisation. Il semblerait que la cinétique de cette réaction soit plus rapide que celle de la réduction radicalaire. En ce qui concerne le ratio, on peut l'expliquer par la compétition entre les chemins réactionnels endocyclique et exocyclique lorsque la chélation se fait sous l'influence de MgBr₂.OEt₂ entre l'alcool en β et l'ester. Dans la série des iodures, les

résultats furent très similaires puisque en condition exocyclique les ratios en faveur du produit 2,3-*anti* sont très bons (Tableau 24, Entrée 3) et la même dégradation du produit de départ est observée en condition endocyclique (Tableau 24, Entrée 4). La solution à ce problème fut trouvée en clivant le carbonate et en faisant la réaction sur le diol correspondant. Effectivement, en condition endocyclique, la réaction nous conduit très sélectivement au produit 2,3-*syn* avec un excellent rendement (Tableau 24, Entrée 5). Une fois le propionate 2,3-*anti*-3,4-*anti* obtenu, il ne restait plus qu'à compléter la synthèse du fragment en question (Schéma 64).

Schéma 64. Synthèse du fragment C₇-C₁₆ de la zincophorine¹¹¹



Ayant généré la stéréotriade **A** *anti*, *anti* par la méthodologie de cyclofonctionnalisation, il restait à l'appliquer de manière itérative. Pour ce faire, le composé **A** fut transformé en l'ester α,β -insaturé **B** après quelques étapes dans un

rendement global de 35% (Schéma 64). Ce dernier à son tour subit la méthodologie développée précédemment pour donner diastéroselectivement l'iodure **C** avec la bonne stéréochimie relative 10,11-*anti* avec un rendement global de 60%. Ce précurseur radicalaire fut réduit sous contrôle de l'effet exocyclique pour donner sélectivement le composé **D** avec la stéréochimie relative 11,12-*anti* (Schéma 64). Par la suite, le carbonate fut clivé et le produit cyclisé sous forme de lactone. Cette dernière est ouverte pour conduire à l'amide de Weinreb **E** dans un rendement global de 73% (Schéma 64). Enfin, le diol est protégé, puis une cétone est obtenue par addition d'un lithien sur l'amide correspondant. Cette cétone est réduite en présence de L-Sélectride pour donner la relation 12,13-*syn* avec un ratio de 7 : 1. L'alcool ainsi généré est ensuite protégé par le groupe BOM, ce qui conduit au fragment C₇-C₁₆ dans un rendement global de 30% pour ces dernières étapes (Schéma 64). L'étape de réduction de la cétone a été étudiée au sein du laboratoire, ce qui a permis de mettre en évidence le rôle que joue le lithium dans la chélation de la cétone en C₁₃ et de l'oxygène en C₁₁ pour expliquer la diastéroselectivité obtenue lors de cette réaction.^{111,125} Cette question sera plus longuement débattue lors de la synthèse totale de la zincophorine puisque cette méthodologie sera utilisée afin d'installer le centre en C₁₃ (Cf. Sous-section 7.6.4).

Après avoir complété cette synthèse et démontré la capacité itérative de notre méthodologie de cyclofonctionnalisation, nous avons voulu faire la même chose de manière plus concise en nombre d'étapes et avec de meilleurs rendements. Bien entendu, nous tenterons d'atteindre cet objectif en appliquant la séquence itérative mise au point pour la synthèse de polypropionates à la synthèse totale de la zincophorine.

CHAPITRE 7

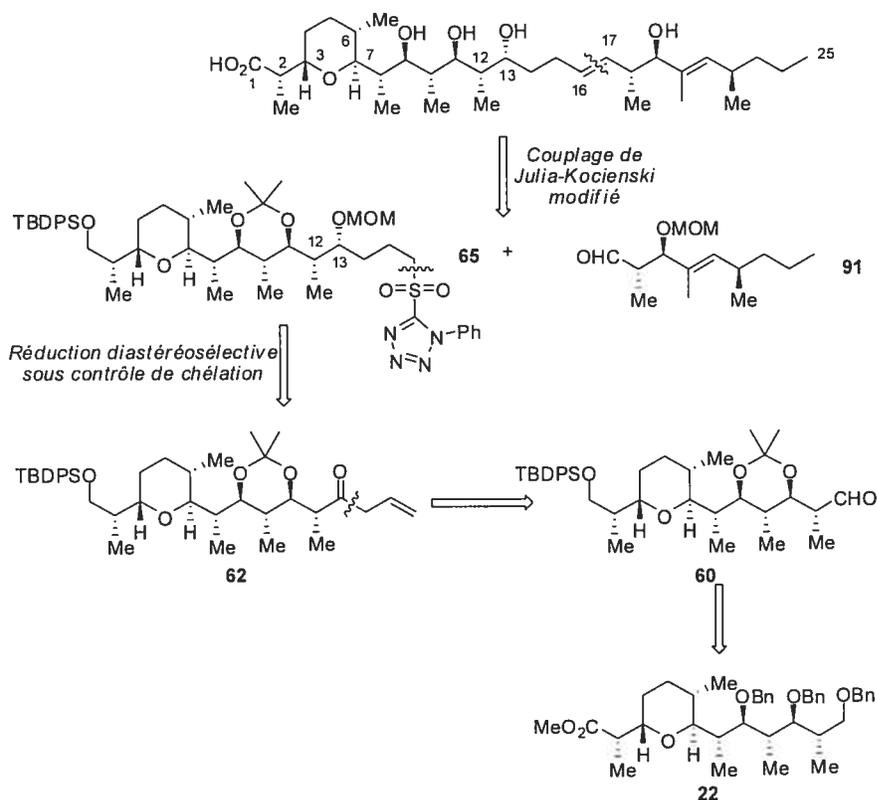
SYNTHÈSE FORMELLE DE LA ZINCOPHORINE

7.1 Synthèse du fragment C₁-C₁₃ par l'approche Est-Ouest

7.1.1 Rétrosynthèse proposée de la zincophorine

La première étape fut de définir notre schéma de rétrosynthèse en fonction de disconnections judicieuses afin de pouvoir mettre en valeur la méthodologie développée dans les chapitres antérieurs par rapport aux défis structurels de cette molécule. Plusieurs schémas rétrosynthétiques paraissaient plausibles. La première décrite plus bas est celle que nous avons nommé l'approche Est-Ouest, c'est-à-dire celle dont la synthèse du fragment C₁-C₁₆ se fait de droite à gauche de la molécule acyclique (Schéma 65).

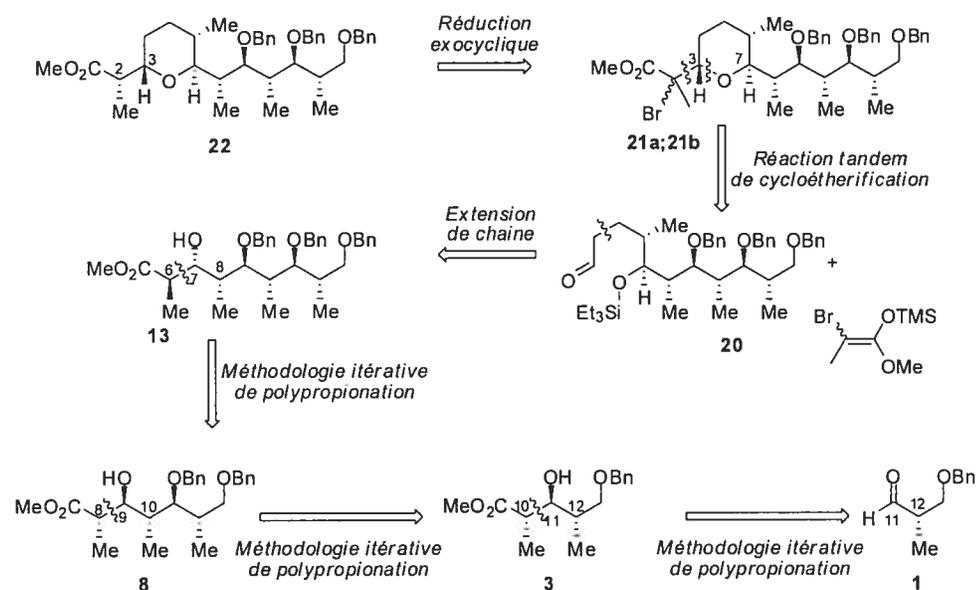
Schéma 65. Rétrosynthèse I de la zincophorine, partie 1: l'approche Est-Ouest



Nous avons envisagé la première disconnection de la zincophorine au niveau de l'oléfine C₁₆-C₁₇ comme pour l'approche proposée par Danishefsky (Cf. Sous-section 6.2.1; Schéma 56). Cette disconnection nous mène vers un sulfobenzotétrazole **65** C₁-C₁₆ et un aldéhyde **91** C₁₇-C₂₅ (La synthèse du fragment **91** sera discutée en détail dans le prochain Chapitre). La stéréochimie relative *syn* en C₁₂-C₁₃ du fragment **65** sera induite par une réduction diastéréosélective de la cétone **62** sous contrôle de la chélation, cette dernière provenant elle-même de l'aldéhyde **60**. Enfin, l'aldéhyde **60** serait obtenu après fonctionnalisation du fragment cible **22** (Schéma 65).

La seconde partie de la rétrosynthèse de la zincophorine par l'approche Est-Ouest est liée à la synthèse de la séquence polypropionate C₅-C₁₃ (Schéma 66).

Schéma 66. Rétrosynthèse de la zincophorine, partie 2: l'approche Est-Ouest



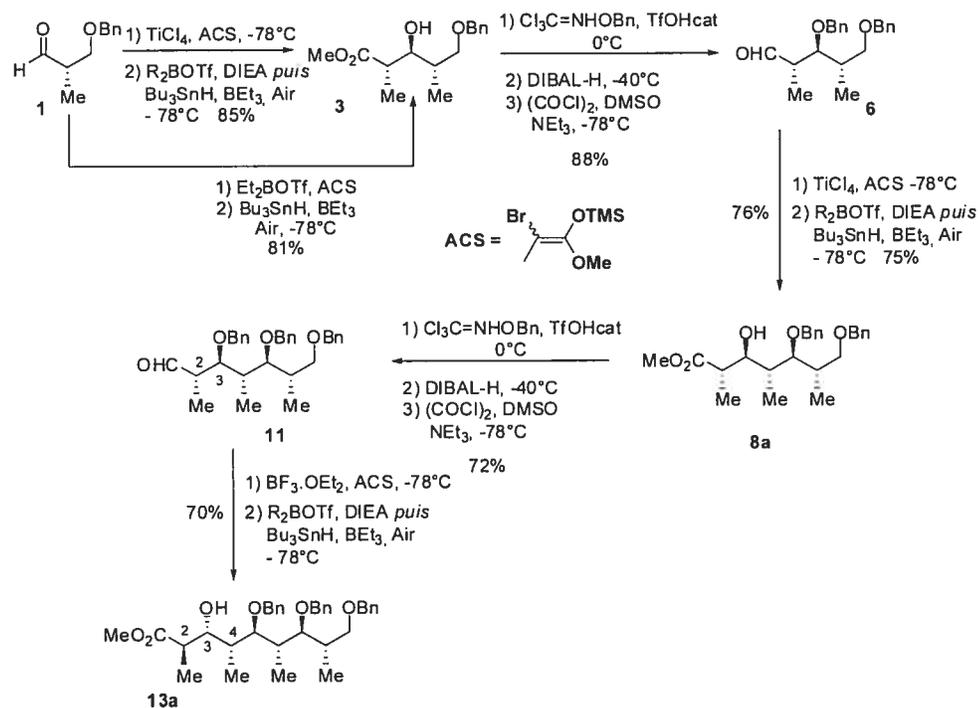
La relation 2,3-*anti* du fragment cible **22** pourrait provenir d'une réduction radicalaire exocyclique sur les précurseurs **21a** et **21b**. Nous prendrions avantage de la présence du pyrane pour induire la stéréochimie désirée. Ces précurseurs radicalaires pourraient provenir d'une réaction tandem de cycloétherification à partir de l'aldéhyde **20** et en présence de l'éther d'énol correspondant bromé ou phénylsélénylé. Cette réaction conduirait à la cyclisation du substrat acyclique et à l'établissement de la stéréochimie *trans* au niveau du pyrane en C₃-C₇. L'aldéhyde **20** serait obtenu par une extension de chaîne du polypropionate **13** (Schéma 66).

Cette analyse rétrosynthétique est intéressante car elle nous permet de mettre en évidence ce fragment polypropionate **13** possédant sept centres stéréogéniques. Le défi que nous aurons donc à relever est celui d'appliquer à nouveau notre méthodologie itérative au polypropionate **8** précédemment synthétisé (Cf. Section 5.6), ce qui constituera un test grandeur nature de la versatilité de notre méthode. La stéréochimie relative 7,8-*syn* nous indique immédiatement qu'il s'agira d'induire une réaction de Mukaiyama par un chemin Felkin-Anh et de réduire les adduits de Mukaiyama ainsi obtenus par une réduction radicalaire de type exocyclique pour créer la stéréochimie relative 6,7-*anti*. La suite de la rétrosynthèse a déjà été exposée dans les chapitres précédents, à savoir que le polypropionate **8** provient également d'une stratégie itérative à partir du propionate **13**, lui-même provenant d'une séquence itérative à partir de l'aldéhyde de départ **1** (Schéma 66).

7.1.2 Synthèse du fragment C₅-C₁₃ par l'approche Est-Ouest

La première partie de la synthèse va nous permettre de tester la validité et la versatilité de notre méthodologie itérative à l'épreuve du fragment C₅-C₁₃ suivant l'approche Est-Ouest (Schéma 67).

Schéma 67. Synthèse du fragment C₅-C₁₃ par l'approche Est-Ouest



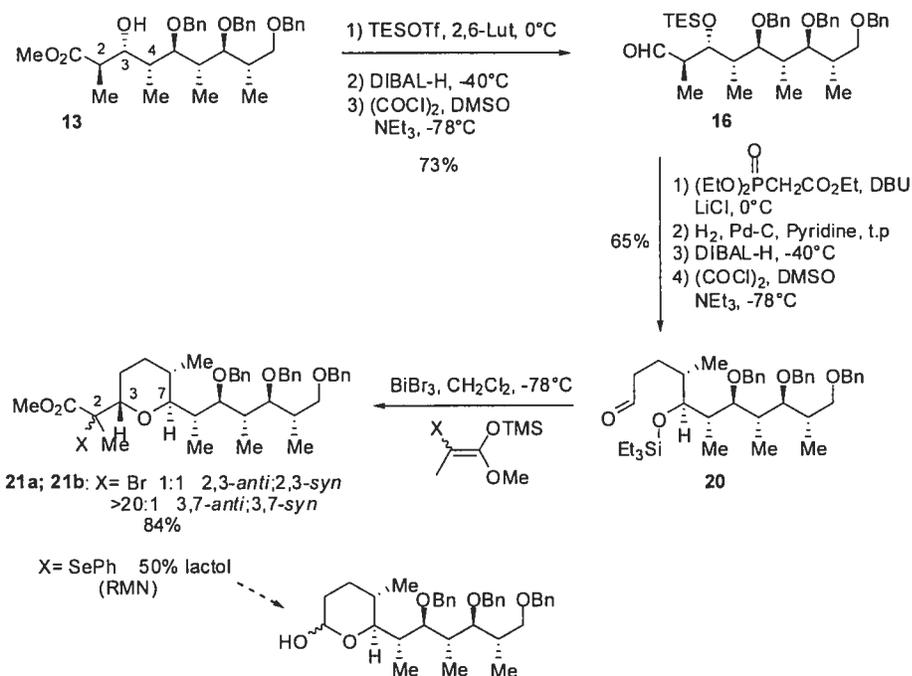
À partir de l'aldéhyde de départ **1**, le propionate **3** *anti, anti* est généré soit par une séquence tandem en utilisant Et₂BOTf, soit en deux étapes par une séquence classique Mukaiyama-réduction radicalaire exocyclique. Cette méthode est applicable sur de larges échelles (30 g du propionate *anti, anti* ont ainsi pu être obtenus). Le propionate **3** est ensuite fonctionnalisé par une suite d'étapes de protection de l'alcool en benzyloxy par la méthode du trichloroacétimide, réduction de l'ester en alcool et oxydation de ce dernier par la méthode de Swern pour donner l'aldéhyde itératif **6**. Celui-ci subit une séquence itérative de Mukaiyama suivant un chemin Cram-chélate et une réduction radicalaire en présence d'un acide de Lewis de bore afin de donner naissance diastérosélectivement au polypropionate **8a** C₇-C₁₃. Il restait à appliquer de nouveau une autre itération afin de générer le fragment **13a** C₅-C₁₃. Pour ce faire, nous avons décidé de protéger notre alcool de nouveau sous la forme d'un benzyloxy (auparavant celui-ci n'avait posé aucun problème lors de son utilisation avec BF₃.OEt₂ ni lors de la réduction radicalaire). Une fois l'alcool protégé, l'ester fut réduit en alcool, puis oxydé en aldéhyde **11** par une oxydation de Swern.

La prochaine étape consistait à générer les adduits de Mukaiyama suivant un mode Felkin-Anh afin d'établir la relation 3,4-*syn*. D'après ce que nous avons observé précédemment sur l'aldéhyde **6** (Schéma 67) dans les chapitres précédents (Cf. Sous-section 5.2.3 et Tableau 14), nous pouvions nous attendre à une bonne induction en faveur des adduits Felkin-Anh dû à la relation 2,3-*anti* de l'aldéhyde **11** (Mode Monodentate). La réaction fut donc réalisée avec BF₃.OEt₂, et de fait, nous avons récupéré les adduits Felkin-Anh dans un rapport de 1:1. Comme précédemment, chacun de ces diastéréoisomères fut réduit séparément dans les mêmes conditions de réduction radicalaire pour conduire au même polypropionate (Cf. Schéma 41), indiquant que les deux diastéréoisomères sont épimères en C₂ (bromures tertiaires). Enfin, ces adduits furent réduits ensemble de manière radicalaire sous contrôle exocyclique afin de générer diastérosélectivement la relation 2,3-*anti* du polypropionate **13** (Schéma 67). Ce résultat nous a pleinement rassuré sur le potentiel et la versatilité de cette méthodologie.

7.1.3 Synthèse du fragment C₁-C₁₃ par l'approche Est-Ouest

Le composé **13** étant diastéréosélectivement accessible, il nous restait à compléter le reste de la synthèse et en particulier à générer le tétrahydropyrane trisubstitué (Schéma 68).

Schéma 68. Synthèse du fragment C₁-C₁₃ par l'approche Est-Ouest

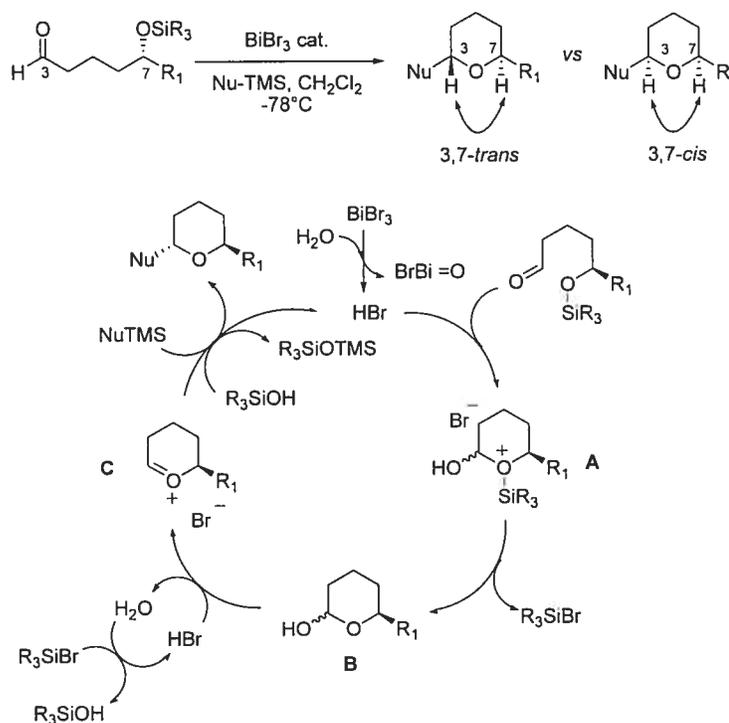


Le fragment **13** fut protégé sous la forme d'un éther silylé qui jouera également un rôle lors de la réaction tandem de cycloétherification (Figure 15). Une fois l'alcool protégé, l'ester est réduit en alcool, puis réoxydé en aldéhyde par une réaction de Swern pour donner le composé **16** avec un rendement global de 73%. L'aldéhyde **16** est ensuite soumis à une réaction de Wittig-Horner pour générer l'ester α,β -insaturé. L'oléfine est hydrogénée chimiosélectivement par du palladium sur charbon en présence des groupes benzyloxy grâce à l'ajout de pyridine à la réaction pour donner la chaîne saturée.¹²⁶ L'ester saturé est réduit en alcool, puis ce dernier oxydé en aldéhyde **20** par une réaction de Swern avec un très bon rendement global de 65% à partir de **16**. L'aldéhyde **20** est prêt pour la réaction de cycloétherification activée par BiBr₃ en présence de l'éther d'énol bromé ou phénylsélénylé.

Cette méthodologie mise au point par P.A. Evans et coll.¹²⁷ était à l'origine publiée pour fonctionner avec des éthers d'énols dérivés de cétones. Notre première tentative de cycloétherification utilisant l'éther d'énol phénylséléné nous a conduit à récupérer majoritairement l'aldéhyde **20** désilylé en équilibre avec son lactol. Ceci s'explique sans doute par la plus faible réactivité et l'encombrement plus marqué de cet énolate qui conduit la réaction à s'arrêter à l'intermédiaire lactol. La solution comme nous l'avons déjà noté précédemment, est l'utilisation de l'énolate bromé qui est plus réactif. Effectivement, la même réaction de cycloétherification effectuée en sa présence nous donne deux diastéréoisomères **21a** et **22b** bromés cycliques dans un ratio de 1 : 1 et dans un bon rendement de 84% (Schéma 68).

La réaction de cycloétherification s'est révélée très utile car en une étape, nous avons cyclisé notre composé acyclique, installé la stéréochimie 3,7-*trans* du pyrane et créé nos précurseurs pour l'étape suivante de réduction radicalaire. Le mécanisme proposé par P.A. Evans et ses collaborateurs suggère un intermédiaire de type oxonium (Figure 15).

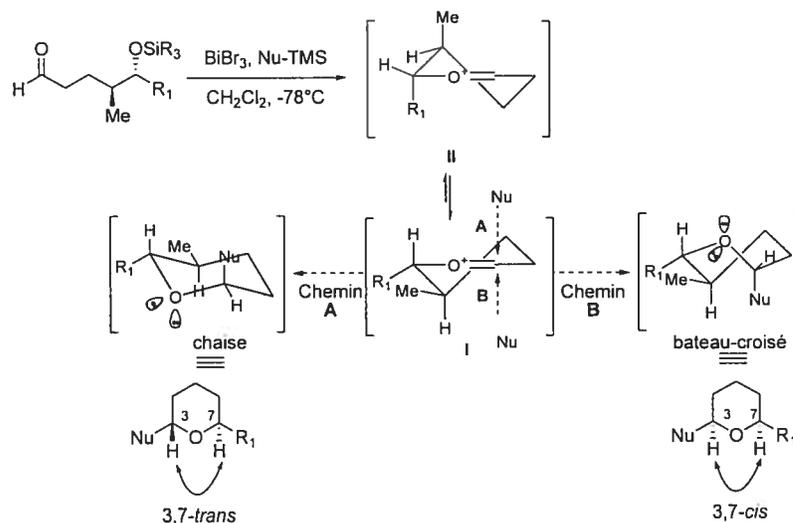
Figure 15. Mécanisme proposé par P.A. Evans et coll pour la réaction de cycloétherification¹²⁷



Pour comprendre quels étaient les facteurs importants de cette réaction, Evans a entrepris des études qui semblent montrer que la présence de traces d'eau est essentielle à l'activité catalytique de la réaction. Cette réaction est activée par une quantité catalytique de BiBr_3 . Il a en particulier mis en évidence le rôle joué par l'espèce métallique BrBi=O^{128} dont la présence semble essentielle au cycle catalytique et le rôle de HBr pour le rendement de la réaction. Evans propose comme point de départ à la réaction l'hydrolyse du bismuth en BrBi=O et HBr . Cet acide de Brønsted sert à activer notre aldéhyde de départ qui subit en retour une attaque nucléophile de l'éther silylé en C_7 pour générer l'intermédiaire réactionnel **A**. Celui-ci subit une désilylation afin de générer le lactol **B** et relâcher dans le milieu Et_3SiBr . Ce dernier s'hydrolyse en présence de traces d'eau pour redonner HBr et un silanol. HBr va ensuite servir d'agent de déshydratation sur le lactol **B** pour donner l'espèce réactive de la réaction, à savoir l'oxonium cyclique **C** sur lequel va réagir le nucléophile silylé (dans notre cas, l'éther d'énol silylé) pour donner stéréosélectivement le tétrahydropyrane avec la relation *3,7-trans*; le silanol précédemment relâché dans le milieu sert à régénérer HBr et relancer le cycle catalytique (Figure 15).

Les réactions d'addition d'un nucléophile silylé sur des intermédiaires de type oxonium sont bien documentées dans la littérature.¹²⁹ L'origine de la grande diastéréosélectivité observée en faveur de la formation de stéréochimie relative *trans* a été expliquée en considérant les états de transition de la réaction (Figure 16).

Figure 16. États de transition proposés pour expliquer la diastéréosélectivité des attaques de nucléophile sur un oxonium cyclique

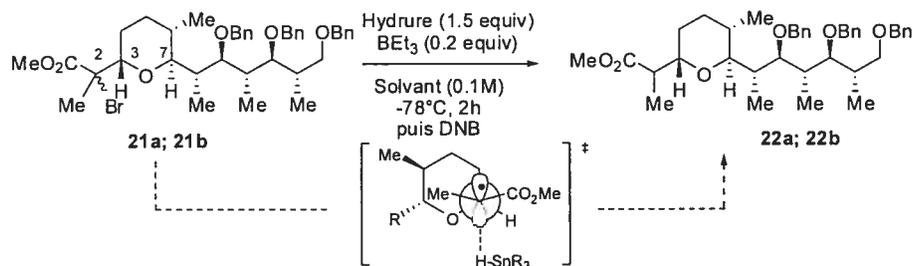


L'origine de cette diastéréosélectivité est expliquée en tenant compte de facteurs stériques et stéréoélectroniques.¹²⁹ En effet, l'oxonium formé lors de la réaction existe en solution suivant deux conformères de type « demi-chaise » **I** et **II** en équilibre (Figure 16). La stéréochimie relative des substituants R_1 et Me sur la chaîne acyclique de l'aldéhyde **20** aura une influence sur l'équilibre conformationnel de l'oxonium et les interactions stériques respectives à chacun dictera alors lequel des conformères **I** ou **II** est le plus stable. Si l'on fait une analyse conformationnelle de chacun, on peut noter que le conformère **I** place tous ses substituants équatoriaux, tandis qu'ils sont axiaux dans le conformère **II**. L'oxonium existe donc majoritairement sous le conformère **I**. Deux états de transition sont donc possibles pour l'attaque sur le conformère **I**. Si l'attaque de l'énolate se fait par la face du bas (Chemin **B**), on passe par un état de transition de type « bateau-croisé ». Si l'attaque se fait par la face supérieure de l'oxonium (Chemin **A**), on passe cette fois-ci par un état de transition de type chaise, qui est beaucoup plus bas en énergie que le bateau-croisé. Or en condition cinétique, c'est l'état de transition de plus basse énergie qui est favorisé, conduisant la réaction à former la relation 3,7-*trans*. Par ailleurs, une autre façon d'expliquer la stéréosélectivité observée implique le principe de réversibilité qui oblige le doublet non-liant de l'oxygène à être antipériplanaire au lien C-Nu qui se crée, ce qui contraint le nucléophile à se présenter en position axiale lors de l'attaque. Or ce critère n'est pas satisfait pour l'état de transition qui ressemble au bateau croisé. Enfin, il faut noter l'importante différence d'énergie entre ces états de transition (*ie* : 5-6 kcal/mol) qui serait à l'origine de la haute diastéréosélectivité observée (Figure 16).¹³⁰

Nous étions alors satisfaits d'avoir pu adapter efficacement le protocole mis au point par P.A. Evans à notre synthèse (cela inclut l'utilisation de notre acétal de cétène silylé tétrasubstitué sur un système fonctionnalisé), ce qui a permis d'atteindre les adduits bromés tertiaires. Les nombreux exemples et études recensés sur la diastéréosélectivité de ces réactions d'addition de nucléophile silylé sur des oxoniums nous permettraient de prévoir l'obtention du tétrahydropyrane 3,7-*trans* par cette méthodologie de cycloétherification. Une fois ces bromures obtenus de manière efficace et diastéréosélective, il nous restait à compléter la synthèse du fragment C_1-C_{13} de la zincophorine en commençant par l'établissement de la relation

anti (en C₂ et C₃) par une réduction radicalaire sous contrôle de l'effet exocyclique fourni par la présence du tétrahydropyrane ainsi généré (Tableau 25).

Tableau 25. Réduction radicalaire exocyclique des précurseurs radicalaires 21a et 21b



Entrée	Substrat	Acide de Lewis	Solvant	Source d'hydruure	Ratios 2,3- <i>anti</i> /2,3- <i>syn</i>
1	21a	---	Toluène	Bu ₃ SnH	1.2:1
2	21b	---	Toluène	Bu ₃ SnH	1.2:1
3	21a;21b	---	Toluène	Bu ₃ SnH	1.2:1
4	21a;21b	---	THF	Bu ₃ SnH	1:1
5	21a;21b	---	Hexane/Toluène	Bu ₃ SnH	1:1
6	21a;21b	MgBr ₂ .OEt ₂	CH ₂ Cl ₂	Bu ₃ SnH	1:2
7	21a;21b	---	CH ₂ Cl ₂	(TMS) ₃ SiH ^a	1:6
8	21a;21b	---	Toluène	Ph ₃ SnH	3.5:1

^a Réaction faite à 0°C

La première étape consistait à s'assurer que les diastéréoisomères **21a** et **22b** le sont au niveau du carbone C₂, ce qui indiquerait que la réaction tandem de cycloétherification a été réalisée diastéréosélectivement. On doit noter que cela ne constitue pas une preuve en soi que cette diastéréosélectivité se soit produite en faveur de la relation 3,7-*trans*. Cette preuve sera apportée plus tard (Cf. Sous-section 7.1.4). Chacun des diastéréoisomères fut séparé et réduit dans les mêmes conditions pour donner le même fragment C₁-C₁₃ réduit avec le même ratio mais, à notre grande surprise, en l'absence de tout contrôle diastéréosélectif (Tableau 25, Entrées 1 et 2) ! Nous avons réalisé jusqu'alors, un grand nombre de réductions exocycliques sur une grande variété de substrats et de structures sans aucun problème de ce genre. Ce résultat fut aussi surprenant que décevant, mais il eut le mérite de nous prouver que les précurseurs radicalaires **21a** et **21b** sont bien diastéréoisomères en C₂ et non en

C₃. La réduction du mélange de bromures, dans les mêmes conditions, conduit toujours à la même absence de sélectivité (Tableau 25, Entrée 3). Par la suite, nous nous sommes servis de notre expertise dans le domaine de la réduction exocyclique afin de varier les conditions expérimentales. Nous avons déjà remarqué que les solvants apolaires tels que le toluène ou le THF favorisaient les réactions exocycliques, probablement en favorisant et en maximisant le dipôle intramoléculaire, d'où un meilleur alignement de la chaîne encombrant la face supérieure avec l'orbitale SOMO du radical (Cf. Sous-section 2.2.2). Nous avons donc essayé le THF, ce qui a conduit à la même absence de diastéréosélectivité (Tableau 25, Entrée 4).

Nous avons alors diminué encore la polarité de notre milieu réactionnel en utilisant un mélange toluène/hexane. Malheureusement cela n'a pas été couronné de succès, les sélectivités étant inexistantes (Tableau 25, Entrée 5). Nous avons aussi réalisé une réduction radicalaire sous contrôle endocyclique en présence de MgBr₂.OEt₂. Encore une fois les résultats furent décevants, un faible ratio de 2 : 1 étant obtenu (Tableau 25, Entrée 6).

La confirmation des stéréochimies avancées en C₂ et C₃ sera ultérieurement validée par comparaison avec des molécules analogues obtenues par Cossy¹¹³ ainsi que Miyashita¹¹⁴ par des méthodologies différentes.

Lors des études préliminaires de l'effet exocyclique, il a été noté qu'il était possible d'augmenter les ratios en utilisant une source d'hydrure plus encombrée telle que Ph₃SnH (Tableau 25, Entrée 8). Effectivement, ceci est facilement explicable en tenant compte des états de transition de l'effet exocyclique vu précédemment (Cf. Sous-section 2.2.2 ; Figure 11). Encouragé par ce résultat, nous avons essayé une autre source d'hydrure encombré : (Me₃Si)₃SiH. Ce dernier est connu pour conduire à des résultats parfois surprenants lorsqu'on les compare aux hydrures d'étain en terme de sélectivité.¹³¹ Cette fois ci n'échappe pas à la règle puisque nous avons eu la surprise de voir une bonne induction (réaction à 0°C) en faveur du produit...2,3-*syn* (Tableau 25, Entrée 7).

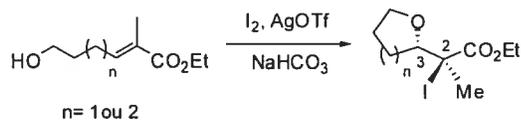
Le résultat obtenu avec $(\text{TSM})_3\text{SiH}$ nous a interpellé sur la possibilité d'une mauvaise attribution des stéréochimies relatives 2,3-*syn* et 2,3-*anti* de nos molécules. Nous avons donc cherché à obtenir une preuve en bonne et due forme du fragment $\text{C}_1\text{-C}_{13}$ obtenu. Malgré tous nos efforts de transformation des fonctionnalités présentes sur le produit réduit, nous n'avons pu obtenir de cristaux susceptibles d'être analysés par diffraction des Rayons X afin de vérifier le sens de la diastéréosélectivité obtenue suite à ces deux réactions stéréogènes (cycloétherification suivie d'une réduction radicalaire exocyclique).

L'étude du spectre RMN ^1H du mélange **22a** ; **22b** s'est révélée impossible vu de la complexité des spectres en présence et du recouvrement des signaux des protons caractéristiques. N'ayant aucune preuve directe de la stéréochimie relative du composé réduit **6a**, nous avons cherché à examiner la diastéréosélectivité de chaque étape individuellement en commençant par la formation du cycle tétrahydropyranique en nous appuyant sur une méthodologie d'étherification déjà employée au sein de notre laboratoire pour la formation de tétrahydrofuranes et en l'adaptant aux tétrahydropyranes.¹³²

7.1.4 Synthèse des 4 tétrahydropyranes $\text{C}_1\text{-C}_{13}$ **22a**, **22b**, **22c** et **22d** par une réaction d'iodocyclisation

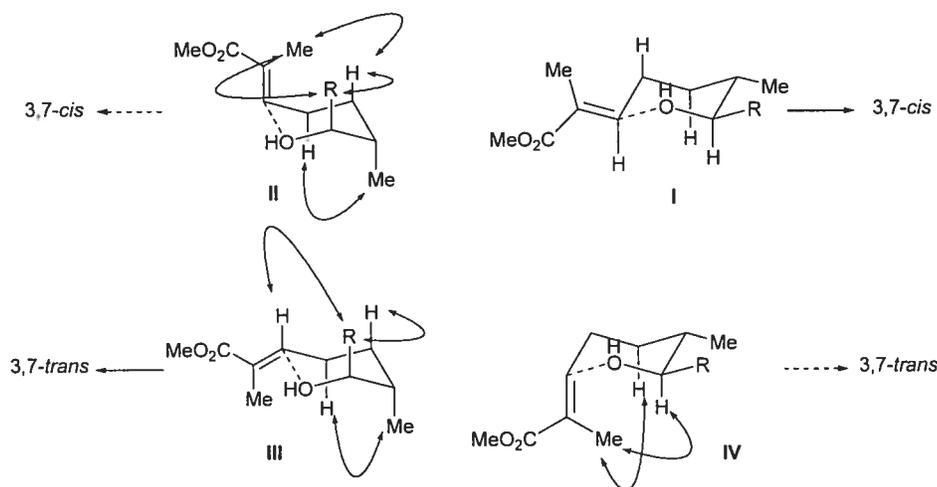
Ayant réalisé séparément la réduction radicalaire des substrats **21a** et **21b** (Tableau 25, Entrées 1 et 2) pour nous conduire aux mêmes produits réduits **22a** et **22b** dans les mêmes ratios, nous étions assurés que ces derniers étaient des diastéréoisomères en C_2 . Connaissant la stéréochimie en C_7 , il serait important de déterminer la stéréochimie en C_3 . Pour fins de comparaison avec nos résultats, nous pourrions générer des tétrahydropyranes diastéréoisomères en C_3 , ayant une stéréochimie relative bien établie en C_2 et C_3 . Une réaction d'iodocycloétherification sous contrôle cinétique a été envisagée (Schéma 69).

Schéma 69. Synthèse de tétrahydrofuranes *via* une iodocyclisation



Le processus de cyclisation de l'alcool sur l'oléfine est très similaire à celui de la cyclofonctionnalisation des carbamates précédemment décrite (Cf. Sous-section 6.2.4). L'alcool s'additionne **antipériplanairement** à l'iodonium ponté conduisant à générer le cycle avec la relation 2,3-*anti* (Schéma 69). La présence de NaHCO_3 est là pour s'assurer du caractère cinétique et irréversible de la réaction en empêchant que la formation de HI ou de TfOH consécutivement à la cyclisation ne puisse créer un équilibre conduisant au produit thermodynamique via une séquence de réactions de type « Michael/Réto-Michael/Michael ». Les états de transition dans le cas des tétrahydropyranes trisubstitués impliqués dans notre étude sont illustrés à la Figure 17.

Figure 17. États de transition proposés pour la formation de tétrahydropyranes trisubstitués par iodoétherification

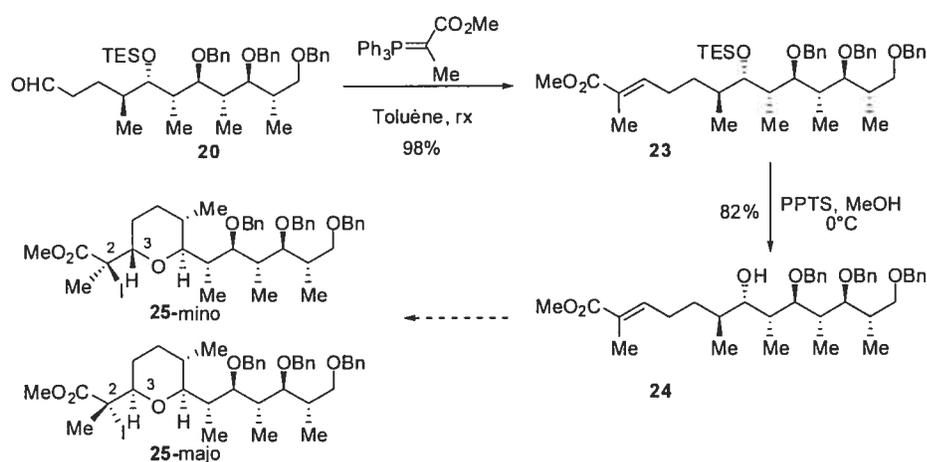


Il est intéressant de noter que des quatre états de transition proposés, l'état de transition **II** semble le plus défavorisé pour des raisons stériques incluant l'effet allylique-1,3 ainsi que des interactions 1,3-diaxiales fortes. L'état de transition **IV** doit être également haut en énergie pour les mêmes raisons. Les états de transition **III** (\rightarrow 3,7-*anti*) et **I** (\rightarrow 3,7-*syn*) devraient être favorisés, particulièrement **I**. Dans

les deux cas, la tension allylique-1,3 est minimisée mais les substituants R et Me étant en position axiale dans **III**, on peut s'attendre à ce que les interactions 1,3-diaxiales rendent cet état de transition plus haut en énergie comparativement à **I** (Figure 17).

L'alcool **24**, précurseur à cette iodoétherification, fut préparé en quelques étapes à partir de l'aldéhyde **20** obtenu précédemment (Schéma 70).

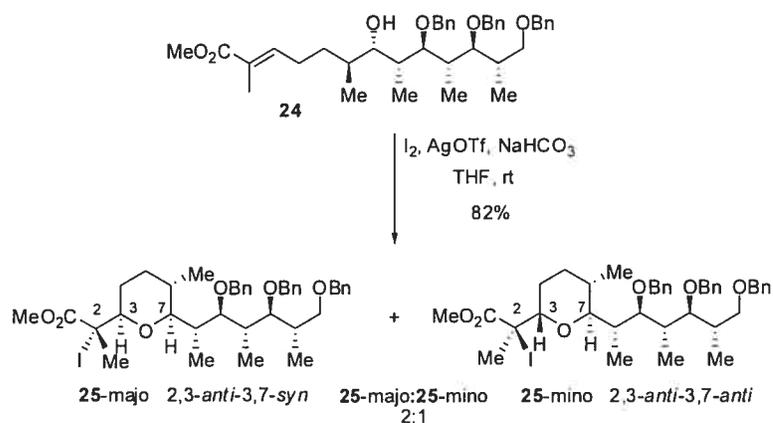
Schéma 70. Synthèse de l'oléfine trisubstituée **24 précurseur de l'iodoétherification**



L'aldéhyde **20** fut soumis à une extension de chaîne grâce à une réaction de Wittig permettant d'installer la fonctionnalité oléfinique nécessaire à l'iodoétherification avec un rendement quantitatif. Il ne restait plus qu'à déprotéger l'alcool silylé **23** en condition acide pour générer l'alcool libre **24** (Schéma 70).

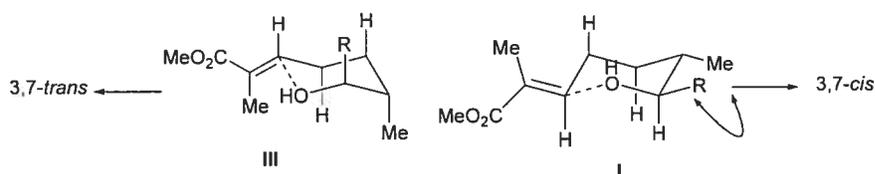
Les précurseurs iodés **25-majo** et **25-mino** devraient posséder la stéréochimie 2,3-*anti* comme nous l'avons vu précédemment (Schéma 69). La seule inconnue restante se situe au niveau de la relation-3,7 du tétrahydropyrane formé. L'iodoétherification fut alors réalisée selon le mode opératoire déjà mis en œuvre précédemment dans notre laboratoire (Schéma 71).¹³²

Schéma 71. Synthèse de précurseurs radicalaires du fragment C₁-C₁₃ par une réaction d'iodoétherification



La cyclisation du composé acyclique **24** a été réalisée avec un bon rendement pour générer les deux diastéréoisomères **25-majo** et **25-mino** (Schéma 71). Nous avons été surpris par ce faible ratio. L'explication de ce résultat trouve peut-être son origine dans la préférence conformationnelle pour les substituants R et Me à se placer en position axiale afin d'alléger les interactions stériques entre eux (Figure 18).

Figure 18. États de transition et diastéréosélectivité de l'iodoétherification

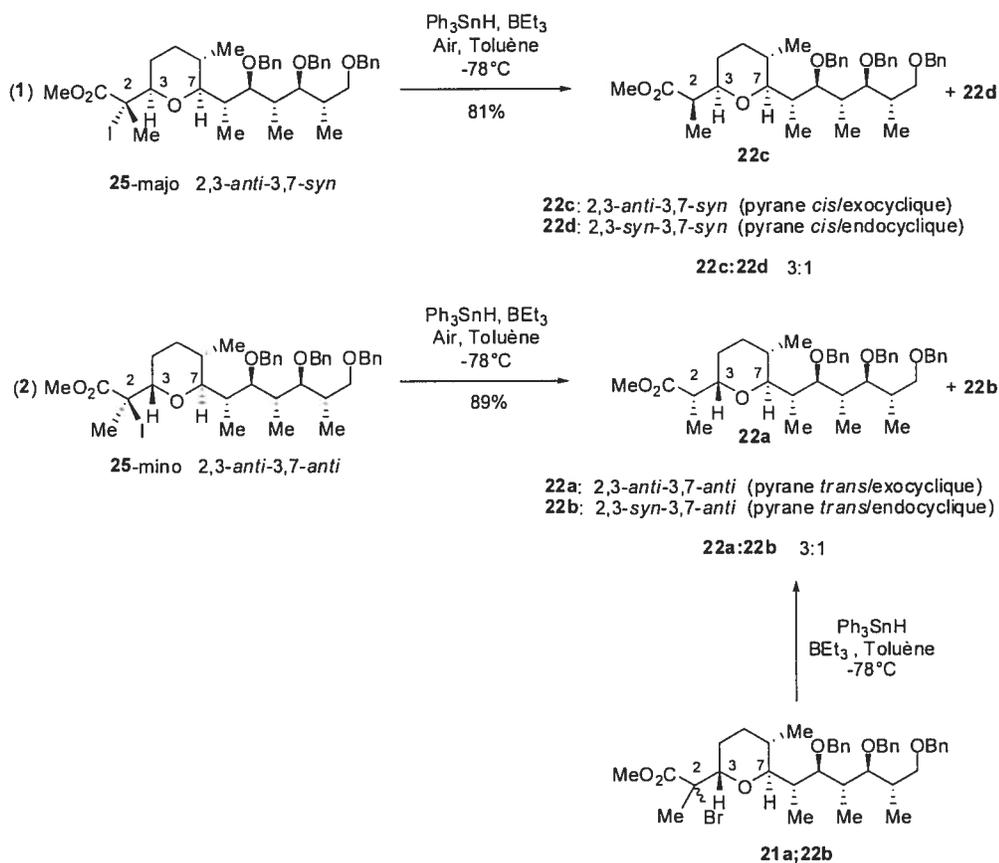


Le faible ratio obtenu semble indiquer que la différence d'énergie des états de transition **I** et **III** doit être faible. Cette hypothèse conformationnelle sera démontrée et explicitée ultérieurement lors d'études conformationnelles sur ce type de tétrahydropyranes trisubstitués (Cf. Sous-section 7.3.2 ; Figure 22). Cette cyclisation nous a fourni deux substrats iodés facilement séparables dans un ratio de 1 :2. Ces produits sont des isomères en C₃.

7.1.5 Réduction radicalaire des substrats iodés **25-majo** et **25-mino** issus de l'iodoétherification

Chacun des iodures **25-mino** et **25-majo** obtenus par iodoétherification fut réduit séparément selon les conditions radicalaires standards utilisées précédemment dans le cas des composés bromés **21a** et **21b** (Schéma 72).

Schéma 72. Réduction radicalaire exocyclique des substrats iodés **25-mino** et **25-majo**



La réduction radicalaire du substrat minoritaire iodé **25-mino** sous contrôle exocyclique nous a conduit au même mélange de tétrahydropyranes **22a** ; **22b** que nous avons obtenus lors de la réduction des composés bromés **21a** ; **21b** (Schéma 72; Eq. 2). Par ailleurs la réduction de l'iodure **25-majo** dans les mêmes conditions conduit à deux tétrahydropyrans différents **22c** ; **22d** avec toujours le même faible ratio de 3 : 1 (Schéma 72 ; Éq. 1). L'analyse RMN du mélange **22c** ; **22d** confirme sans ambiguïté que nous avons affaire à deux nouveaux tétrahydropyrans

spectroscopiquement (^1H , ^{13}C) différents de ceux obtenus par la réduction radicalaire des substrats bromés **21a** ; **21b** obtenus par la réaction de cycloétherification (Cf. Sous-section 7.1.3; Schéma 68).

Ces résultats nous indiquent premièrement que nous avons un mélange isomérique en C_2 dans le cas des produits bromés **21a** ; **21b** confirmant ainsi nos résultats préliminaires (Cf. Tableau 25; Entrées 1 et 2). Enfin, les résultats des réductions exocycliques étant les mêmes pour les deux isomères **25-majo** ; **25-mino** (obtenus par iodoétherification), *il apparaissait clairement que la stéréochimie en C_3 n'influence pas le cours de la réduction radicalaire, ce qui ajoute à l'énigme.*

7.1.6 Hypothèses préliminaires concernant la perte de diastéréosélectivité

Plusieurs hypothèses furent avancées pour nous permettre de comprendre la médiocre diastéréosélectivité lors de la réduction radicalaire des substrats bromés **21a** ; **21b**. Premièrement, nous sommes peut-être confrontés à des problèmes de solubilité du substrat. Il est également possible que la perte de diastéréosélectivité trouve sa source dans la conformation particulière adoptée par le tétrahydropyrane et à la présence sur ce dernier de trois substituants. Enfin, l'environnement stéréochimique à proximité du radical (les substituants présents sur la chaîne en C_7) est possiblement la cause de tous nos maux.

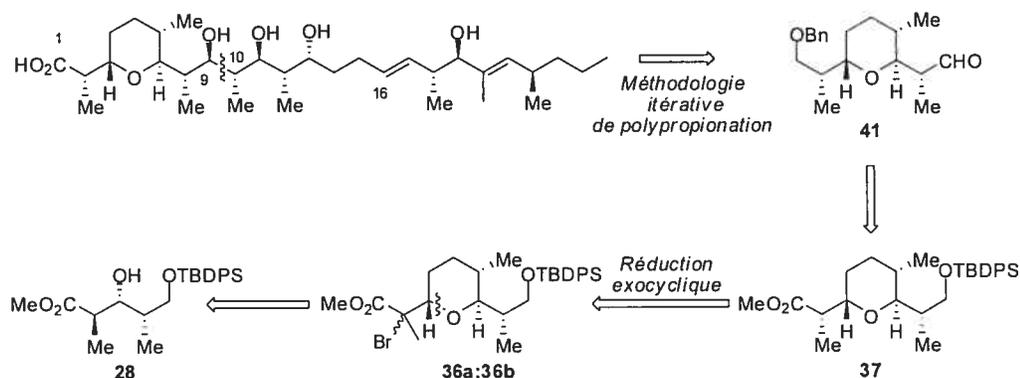
Les prochains sous-chapitres tenteront d'évaluer chacune de ces pistes. Pour faciliter l'étude de ces divers facteurs, nous avons décidé de préparer des substrats modèles plus simples. Et pour commencer, le fragment $\text{C}_1\text{-C}_9$ fut considéré.

7.2 Synthèse du fragment C₁-C₉ et C₁-C₁₁ de la zincophorine comme modèle d'études

7.2.1 Synthèse du fragment C₁-C₉ par cycloétherification. Étude de la réduction radicalaire exocyclique

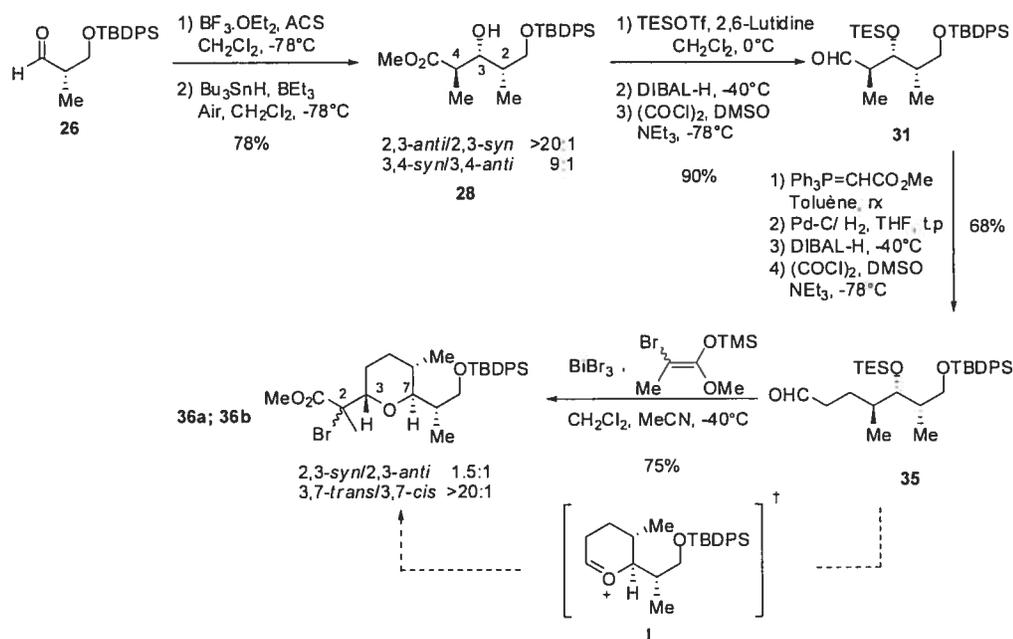
Pour réaliser cette étude,¹³³ nous avons envisagé de réaliser la synthèse du fragment C₁-C₉ **37** par l'approche de cycloétherification précédemment décrite. Ce dernier devrait par la suite nous amener à une synthèse complète du fragment C₁-C₁₆ (Schéma 73).

Schéma 73. Rétrosynthèse du fragment **37** C₁-C₉ de la zincophorine par l'approche Est-Ouest



Nous avons envisagé de réaliser la synthèse de la zincophorine par une suite d'itération de notre méthodologie à partir de l'aldéhyde **41** qui proviendrait à son tour du fragment réduit **37** par la réduction des substrats bromés **36a** ; **36b** sous contrôle de l'effet exocyclique. La synthèse de ces derniers sera réalisée de manière analogue en commençant par le propionate **28** (Schéma 73). La synthèse de ces substrats est illustrée au Schéma 74.

Schéma 74. Synthèse des substrats bromés 36a ; 36b par cycloétherification



L'aldéhyde de départ **26** est soumis à notre méthodologie habituelle : réaction de Mukaiyama avec $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ pour générer la relation 3,4-*syn* et réduction radicalaire sous contrôle acyclique des adduits obtenus afin de générer le propionate 2,3-*anti*-3,4-*syn* avec un rendement de 78%.^{10b, 10c} Ce propionate **28** est ensuite protégé sous forme d'éther silylé, l'ester réduit en alcool et ce dernier oxydé en aldéhyde pour donner l'aldéhyde **31** avec un rendement de 90% pour cette séquence. Cet aldéhyde subit une extension de chaîne par le biais d'une réaction de Wittig, puis d'une hydrogénation de l'oléfine. L'ester saturé ainsi obtenu est réduit en alcool, qui est réoxydé en aldéhyde **35**, le tout dans un très bon rendement global de 67%. Enfin l'aldéhyde **35** est soumis aux mêmes conditions de cycloétherification que dans la synthèse précédente, passant par un carboxonium intermédiaire **I** pour donner, là encore, très sélectivement deux diastéréoisomères bromés **36a** ; **36b** dans un rendement de 75%. (Schéma 74). Une fois nos substrats d'étude bromés **36a** ; **36b** accessibles, il nous restait à réaliser leur réduction radicalaire en mode exocyclique (Tableau 26).

Tableau 26. Optimisation de la réduction radicalaire exocyclique des précurseurs bromés 36

Entrée	Substrat	Solvant	Source d'hydruure	Ratios 37a , 37b ^a 2,3- <i>anti</i> /2,3- <i>syn</i>
1	36a	Toluène	Bu ₃ SnH	8:1
2	36b	Toluène	Bu ₃ SnH	8:1
3	36a+36b	Toluène	Bu ₃ SnH	8:1
4	36a+36b	CH ₂ Cl ₂	Bu ₃ SnH	3:1
5	36a+36b	THF	Bu ₃ SnH	9:1
6	36a+36b	Toluène	Ph ₃ SnH	9:1
7	36a+36b	THF	Ph ₃ SnH	>20:1 ^b

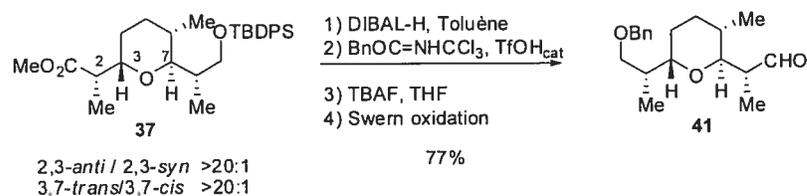
^a Ratio déterminé par RMN ¹H; ^b Obtenu avec un rendement >80% par RMN (composé inséparable du C-silylé de l'énolate)

Après séparation des deux diastéréoisomères **36a** et **36b**, leur réduction radicalaire respective dans les mêmes conditions conduit au même produit réduit dans le même rapport. Ceci nous indique que ces 2 bromures sont diastéréoisomères en C₂ et confirme la haute diastéréosélectivité de la réaction de cycloétherification vers une stéréochimie 3,7-*trans* par rapport à ce qui a été présenté précédemment (Cf. Sous-section 7.1.3 ; Figure 16). Enfin, la stéréochimie 2,3-*anti* observée ici sous le contrôle exocyclique sera confirmée par la preuve de structure présentée ultérieurement. Nous avons été agréablement surpris par les meilleurs ratios obtenus, d'autant plus que la réaction fut réalisée en présence de Bu₃SnH (Tableau 26, Entrées 1 et 2). Par la suite, la même réduction radicalaire a été réalisée sur un mélange. Là encore le même ratio fut observé (Tableau 26, Entrée 3). Lors de la réduction radicalaire des substrats bromés **21a** ; **21b**, nous n'avions observé aucune sélectivité dans les mêmes conditions (Cf. Tableau 25, Entrées 1 et 2). Nous avons alors fait

varier la polarité des solvants réactionnels. L'utilisation de CH_2Cl_2 fut très dommageable en terme de ratio puisqu'en présence de Bu_3SnH , un faible ratio de 3:1 en faveur du produit 2,3-*anti* est récupéré (Tableau 26, Entrée 4). Finalement, le THF s'est révélé le solvant de choix, puisqu'un ratio de 9:1 est obtenu dans le cas de Bu_3SnH (Tableau 26, Entrée 5). Nous avons alors changé notre source d'hydrure. L'utilisation de Ph_3SnH dans le toluène nous donne un ratio similaire (Tableau 26, Entrée 6). Finalement une réduction radicalaire diastéréosélective fut obtenue lorsque Ph_3SnH fut utilisé dans le THF (Tableau 26, Entrée 7).

Les résultats notés pour la réduction, tout en étant plus modestes dans le cas de Bu_3SnH , que la majorité d'autres exemples que nous avons obtenus, étaient toutefois très supérieurs à ceux obtenus dans le cas des substrats bromés **21a** ; **21b**. Le composé **37** a été transformé en aldéhyde **41** ce qui nous permettra éventuellement d'allonger la chaîne d'Ouest en Est. Il s'agit d'une approche développée au laboratoire par le Dr I. Katsoulis et F. Godin (Schéma 75).

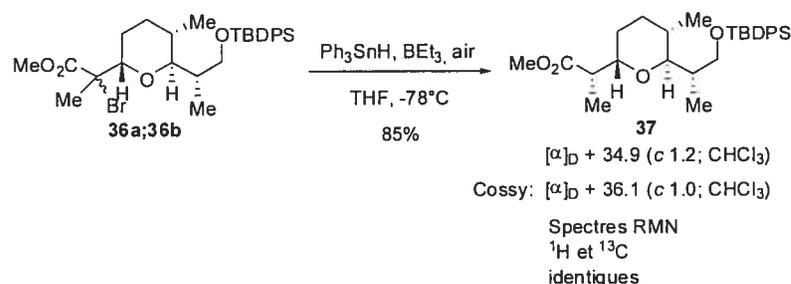
Schéma 75. Synthèse de l'aldéhyde **41**, fragment C₁-C₉ de la zincophorine



Le composé réduit **37** fut ensuite transformé par une séquence de réduction de l'ester en alcool, protection de ce dernier par un benzyle, déprotection de l'éther silylé puis réoxydation de l'alcool en aldéhyde pour fournir l'aldéhyde cible **41** dans un rendement de 77% pour cette séquence (Schéma 75).

La structure du composé **37** a été prouvée par corrélation avec les résultats de la littérature (Schéma 76).^{113a, 113c}

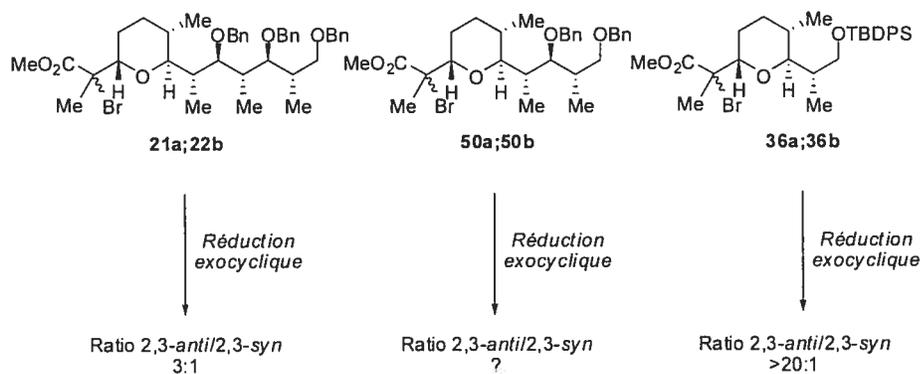
Schéma 76. Preuve de structure par comparaison du tétrahydropyrane 37 avec celui obtenu par Cossy et coll.^{113a}



Le produit réduit **37** fut comparé à celui obtenu par le groupe de Cossy. En effet, ce composé se trouve être un intermédiaire commun à notre synthèse et à la leur. L'analyse spectroscopique en RMN (^1H et ^{13}C), ainsi que la comparaison des rotations optiques est sans ambiguïté quant à l'unicité des deux composés en question (Schéma 76).^{113c}

Ce bon résultat nous permet de confirmer la sélectivité 3,7-*trans* obtenue lors de l'étape de cycloétherification modifiée de P.A. Evans. Cette structure fut également confirmée de manière indépendante, au sein de notre laboratoire, par le Dr. I. Katsoulis dans le cadre d'une synthèse alternative des fragments de la zincophorine. En effet, parallèlement à la synthèse des bromures **36a** ; **36b**, nous avons amorcé la synthèse des bromures **50a** ; **50b** afin de nous éclairer sur l'importance de la longueur de chaîne (Figure 19).

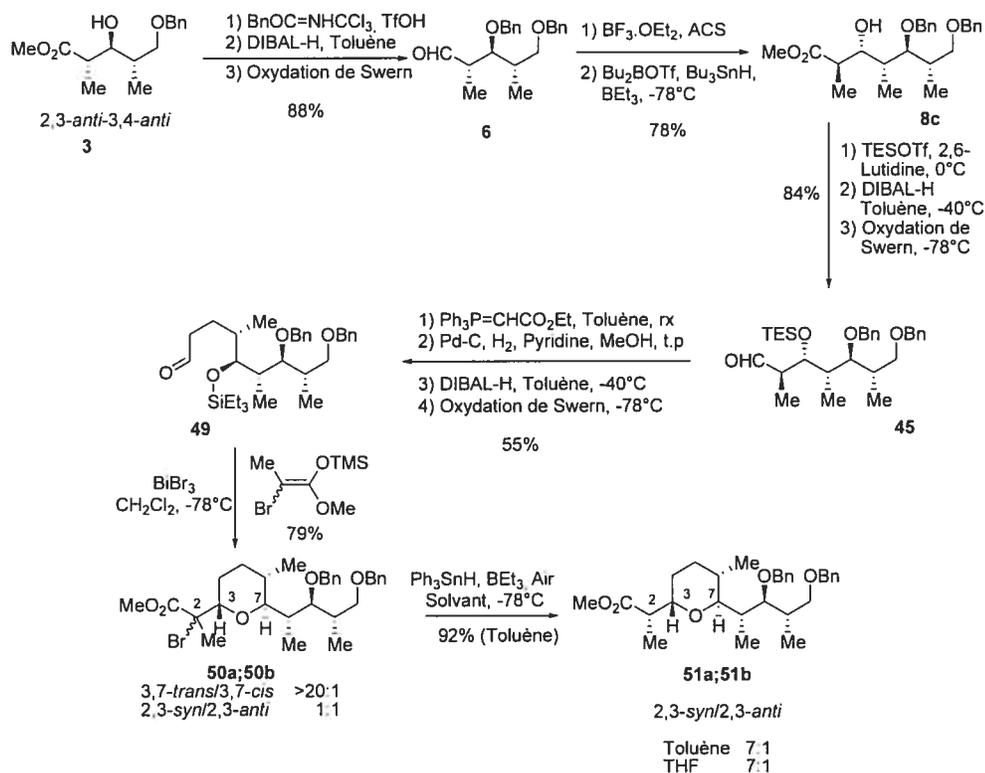
Figure 19. Étude de la taille de la chaîne latérale sur l'issue diastéréosélective de la réduction radicalaire exocyclique



7.2.2 Synthèse du fragment C₁-C₁₁ par cycloétherification

Nous avons alors envisagé de préparer ces substrats bromés **50a** ; **50b** de manière analogue à ce qui a été fait précédemment dans le cas des bromures **21a** ; **21b** et **36a** ; **36b** (Schéma 77).

Schéma 77. Synthèse du fragment **51** C₁-C₁₁ de la zincophorine

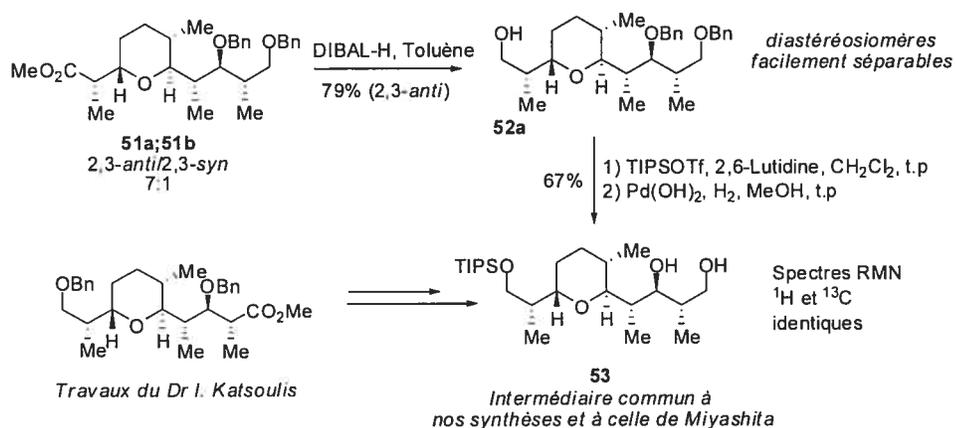


La synthèse débute par le propionate **3** précédemment optimisé, qui est par la suite protégé sous forme de benzyloxy. L'ester est ensuite réduit en alcool puis réoxydé en aldéhyde **6** dans un rendement de 88% pour cette séquence. Ce dernier est soumis à notre méthodologie itérative. La relation 3,4-*syn* est induite par une réaction de Mukaiyama en mode Felkin-Anh en présence de BF₃.OEt₂ et les adduits correspondants sont réduits sous contrôle acyclique en présence de Bu₂BOTf pour générer la relation 2,3-*anti*. Le polypropionate **8c** 2,3-*anti*-3,4-*syn*-4,5-*anti*-5,6-*anti* est obtenue de manière diastéréosélective dans un très bon rendement pour ces deux étapes de 78%. Ce fragment est alors fonctionnalisé suivant une séquence classique de protection par un éther silylé, réduction de l'ester en alcool, puis oxydation de ce

dernier en aldéhyde **45** dans un rendement global de 84%. L'extension de chaîne se fait facilement par une oléfination de Wittig, puis une réduction chimiosélective de l'oléfine en présence des groupes benzyloxy par addition de pyridine. L'ester est réduit en alcool et enfin son oxydation par une réaction de Swern nous mène à l'aldéhyde **49** dans un rendement de 55% pour cette séquence. Ce dernier est soumis à une séquence tandem de cycloétherification classique pour générer deux tétrahydropyranes bromés **50a** ; **50b** dans un ratio de 1:1 et un rendement de 79%. Après séparation de chacun des diastéréoisomères et réduction radicalaire exocyclique, nous récupérons le même tétrahydropyrane réduit indiquant que ces deux bromures sont diastéréoisomères en C₂ et que la réaction de cycloétherification a bien eu lieu diastéréosélectivement. Le mélange de bromures **50a** ; **50b** est par la suite réduit selon un mode exocyclique pour donner les tétrahydropyranes réduits **51a** ; **51b**. Dans le toluène, la réaction procède avec un ratio de 7 :1 en faveur du produit 2,3-*anti* alors que le même ratio est obtenu dans le THF avec d'excellents rendements (Schéma 77).

Il nous restait à fournir une preuve de structure et démontrer que le tétrahydropyrane **51a** majoritaire était bien celui attendu (Schéma 78).

Schéma 78. Preuve de structure du tétrahydropyrane 51a par comparaison avec un intermédiaire commun de la synthèse de Miyashita et coll.¹¹⁴

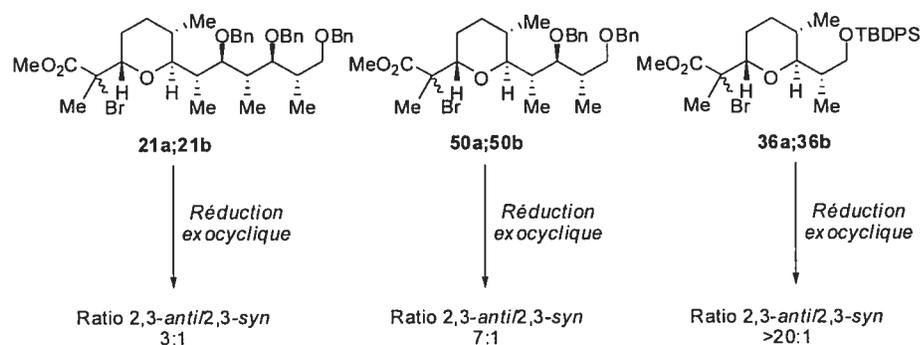


Le mélange de tétrahydropyranes **51a** ; **51b** a été réduit avec DIBAL-H pour donner l'alcool correspondant. À ce stade, les deux diastéréoisomères en C₂ se séparent facilement. Le composé **52a** majoritaire, avec la stéréochimie relative 2,3-

anti, est obtenu avec un rendement de 79%. Ce dernier est protégé sous la forme d'un éther silylé puis subit une hydrogénolyse des groupes benzyloxy en présence de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ pour conduire au diol **53** correspondant dans un rendement de 73%. Ce composé se trouve être commun à notre synthèse et à celle de Miyashita¹¹⁴ (Cf. Sous-section 6.2.3, Schéma 62) et enfin à une autre réalisée par le Dr I. Katsoulis au sein du laboratoire. La comparaison des spectres RMN ^1H et ^{13}C ne laisse aucun doute sur l'unicité de ce composé dans les trois synthèses (Schéma 78).¹¹⁴

Ce résultat nous permet désormais d'avoir une meilleure vue de l'ensemble des résultats plus ou moins attendus lors des réductions radicalaires exocycliques réalisées précédemment (Figure 20).

Figure 20. Résultats obtenus lors de réduction radicalaire exocyclique sur les substrats bromés 21, 36, 50



Avec ces trois résultats en main, nous voyons clairement une tendance apparaître en rapport avec la taille de la chaîne latérale portée par le tétrahydropyrane en C₇. Plus cette chaîne prend de l'expansion plus les ratios semblent chuter. Cependant, nous n'étions pas en mesure de dire pourquoi la taille de la chaîne avait une importance.

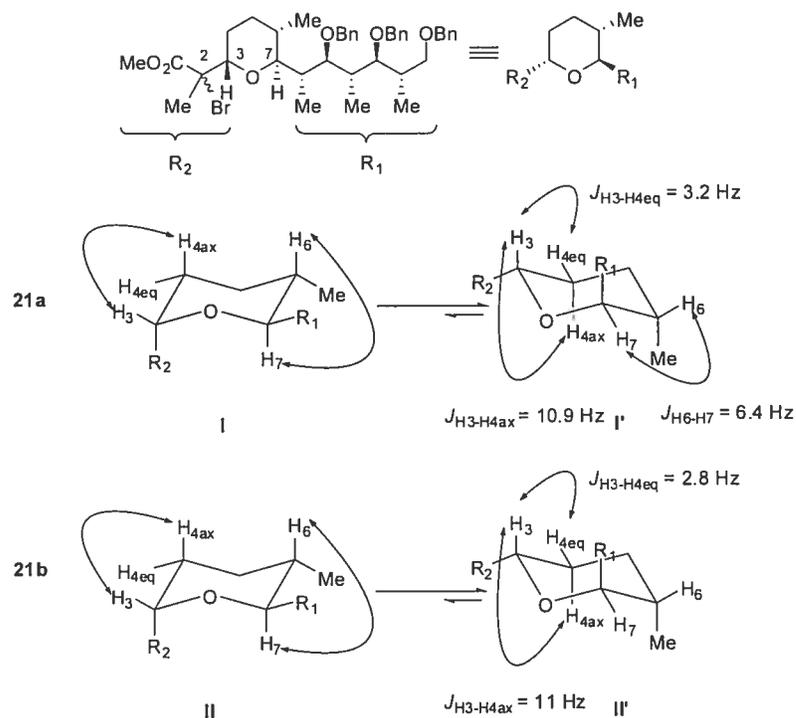
On se rappellera que les propriétés physico-chimiques, le biais conformationnel propre au tétrahydropyrane ou l'interférence de la chaîne latérale en C₇ dans les états de transition avaient été précédemment invoqués comme cause potentielle de la perte de diastéréosélectivité. Une étude conformationnelle fut entreprise pour prendre en compte l'hypothèse conformationnelle.

7.3 Études conformationnelles et hypothèses sur les tétrahydropyranes bromés trisubstitués

7.3.1 Études RMN ^1H de la conformation des tétrahydropyranes bromés 21a et 22b

À la base nous souhaitions étudier la conformation des tétrahydropyranes réduits **22a** ; **22b**. Malheureusement, ces derniers donnant un mélange non séparable par chromatographie, l'étude était très difficile à cause du recouvrement massif de signaux oxygénés dans la zone qui nous intéressait en RMN du proton (Cf. Partie Expérimentale). Aussi avons-nous décidé de faire l'étude sur les substrats bromés **21a** et **21b** dont les signaux sont suffisamment bien définis (Figure 21).

Figure 21. Étude RMN ^1H des intermédiaires bromés **21a** ; **21b**. Détermination de la conformation adoptée par ces tétrahydropyranes



Les diastéréoisomères **21a** et **21b** ont été séparés avant l'étude par RMN. L'étude des résultats par RMN du spectre proton (COSY, irradiation) des substrats bromés **21a** et **21b** fut surprenante puisqu'on s'attendait à avoir les groupes R_1 et Me

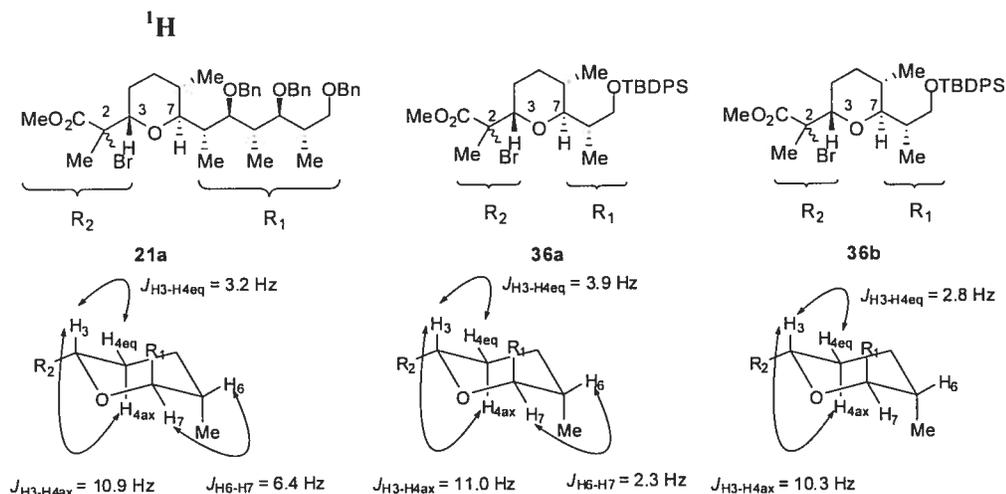
positionnés de façon équatoriale et le groupe R_2 de façon axiale comme sur les conformères **I** et **II**. Il n'en est rien puisque l'étude des constantes de couplage entre les protons du cycle nous révèle que le cycle adopte la conformation **I'** ou **II'** (pour le diastéréoisomère **21a** et **21b** respectivement) où R_1 et Me sont axiaux tandis que R_2 est positionné de manière équatoriale. En effet, nous avons relevé pour **21a** une constante de couplage *trans*-diaxiale entre H_3 et H_{4ax} ($J= 10.9$ Hz ; conformère **I'**) là où on s'attendait à une petite constante de couplage (conformère **I**). En outre, la mesure de la constante de couplage entre H_6 et H_7 nous donne une petite constante de couplage ($J= 6.4$ Hz ; conformère **I'**) alors qu'une *trans*-diaxiale était attendue (conformation **I**). Enfin, nous avons relevé la constante correspondante au couplage entre H_3 et H_4 en accord avec leur relation sur le cycle ($J= 3.2$ Hz ; conformère **I'**). Pour **21b**, nous avons aussi constaté une constante de couplage *trans*-diaxiale entre H_3 et H_{4ax} ($J= 11.0$ Hz ; conformère **II'**) ainsi qu'une autre constante correspondant au couplage entre H_3 et H_4 en accord avec leur relation sur le cycle ($J= 2.8$ Hz ; conformère **II'**).

Ces données semblent indiquer que les interactions gauches entre R_1 en C_7 et Me en C_6 doivent être minimisées quitte à disposer ces derniers en position axiale, favorisant alors la conformation **II** et **II'** respectivement dans le cas de **21a** et **21b** (Figure 21). À la lumière de ces études RMN, cela vient confirmer l'hypothèse conformationnelle avancée quant à la diastéréosélectivité observée lors de l'iodoétherification de l'alcool **24** (Cf. Sous-section 7.1.4; Figure 18).

On pouvait alors se demander si la conformation en question n'est pas à l'origine de cette perte de diastéréosélectivité lors de la réduction radicalaire. Pour répondre à cette interrogation, une étude conformationnelle fut réalisée sur les substrats bromés **36a** et **36b** qui conduisaient à de bonnes diastéréosélectivités.

7.3.2 Études conformationnelles des substrats bromés **21a**, **36a** et **36b** par RMN 1H

Des études RMN de corrélation COSY et d'irradiation nous ont permis de relever et d'attribuer les constantes de couplages caractéristiques de la conformation adoptée par **36a** et **36b** (Figure 22).

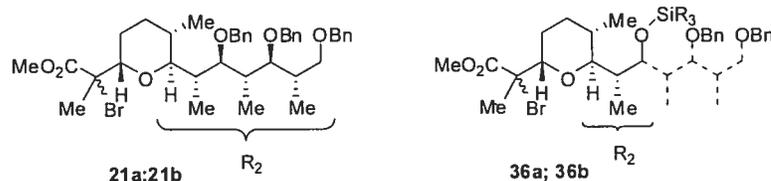
Figure 22. Étude de la conformation des fragments C₁-C₁₃ et C₁-C₉ par RMN

Cette étude nous a amené à en conclure que les tétrahydropyranes bromés **36a** et **36b** adoptaient également une conformation où les groupes R₁ et Me se plaçaient de façon axiale sur le cycle tandis que R₂ est équatoriale comme noté précédemment dans le cas de **7a**. En effet, dans le cas de **36a**, nous avons pu mesurer la constante de couplage entre H₇ et H₆ ($J = 2.3 \text{ Hz}$), ainsi que les constantes caractéristiques entre H₃ et les protons H₄. Ces résultats sont analogues dans le cas de **36b** (même si la constante H₆-H₇ n'a pu être relevée pour cause de recouvrement de signaux). Si ces molécules adoptaient une conformation inverse (*ie* : R₁ et Me équatoriaux ; R₂ axial), nous devrions observer une grande constante de couplage correspondant à une relation *trans*-diaxiale entre H₆ et H₇, ce qui n'est manifestement pas le cas (Figure 22).

De ces études RMN, on peut tirer une conclusion quant à l'hypothèse du biais conformationnel propre au tétrahydropyran pour expliquer la faible diastéréosélectivité obtenue en faveur du tétrahydropyran **22a**. Ainsi, la conformation du tétrahydropyran n'est clairement pas en cause. La preuve est très directe puisque la même conformation est observée par RMN pour les bromés **36a** et **36b** dont la réduction conduit malgré tout à de bons ratios. Cette conclusion est aussi appuyée par les résultats obtenus lors de la réduction des substrats iodés **22a** ; **22b** (diastéréoisomères en C₃) qui donnent également de médiocres diastéréosélectivités au cours du même processus radicalaire. Pourtant, lorsqu'on compare les deux substrats **21** et **36**, on ne peut s'empêcher de noter que la seule différence vient de

l'encombrement stérique du substituant R_2 portant la chaîne polypropionate (Figure 23).

Figure 23. Comparaison structurelle des précurseurs radicalaires 36 et 21



Il faut toutefois noter que ces déductions conformationnelles sont faites sur le produit de départ et ne sont qu'indicatives. Les réactions dépendent d'un radical et de façon plus précise de l'énergie des états de transition impliqués.

7.4 Hypothèses structurales et mécanistiques concernant les tétrahydropyranes trisubstitués

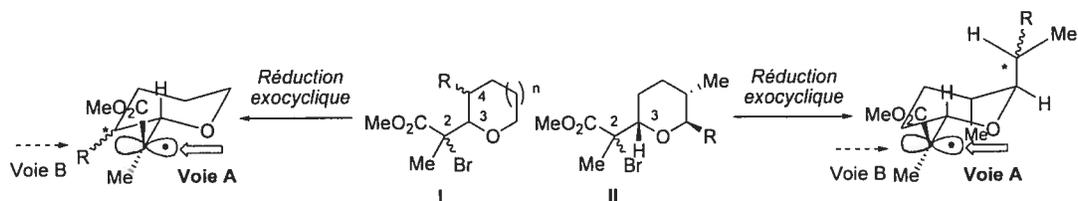
7.4.1 Introduction

Les études conformationnelles en RMN nous ont permis de connaître la conformation de ces tétrahydropyranes à l'état fondamental. À partir de cela, nous avons tenté de suggérer des conformations pour la chaîne latérale en C_7 , appuyées par des calculs de premier niveau en espérant suggérer des voies de synthèse qui limiteraient les problèmes de la réduction radicalaire exocyclique (Si ceux-ci ne dépendent pas de raisons physico-chimiques).

Auparavant, les études et autres développements réalisés dans le cadre de l'effet exocyclique (Cf. Sous-section 2.2.3; Tableau 5) ont été faits sur des substrats cycliques du type **I**, soit des tétrahydropyranes ($n=1$) ou des tétrahydrofuranes (Figure 24). Ces derniers ont toujours conduit à d'excellents ratios favorisant le produit de stéréochimie relative 2,3-*anti* (à savoir l'attaque du radical selon la voie **A**). La présence éventuelle d'un groupe R en C_4 améliorerait encore les ratios en rendant l'attaque du radical par la voie **B** plus difficile et donc plus haute en énergie dans l'état de transition comparativement à l'attaque selon la voie **A**. Or, dans les cas que nous venons de voir, les cycles de type **II** portent des substitutions (R et Me en

C₇ et C₆ respectivement) positionnées différemment sur le tétrahydropyrane. On peut noter que dans l'état de transition, l'issue de la réduction exocyclique (attaque du radical selon la voie A) pourrait être influencée par le positionnement spatial et l'encombrement stérique de R.

Figure 24. Différences structurales des tétrahydropyranes étudiés

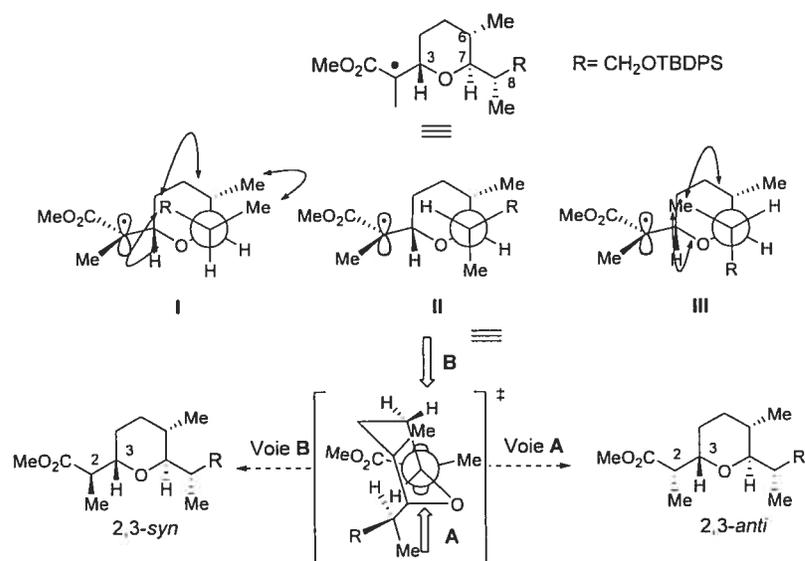


On peut assumer que dans les cas de type **II**, plus R augmente en taille, plus les chances que ce dernier vienne encombrer la face inférieure (conduisant au produit 2,3-*anti*) sont grandes moyennant un repliement vers l'oxygène du cycle, comme semblent l'indiquer les résultats expérimentaux obtenus précédemment (Figure 20). Cela aurait pour conséquence de rendre plus compétitive l'attaque du radical selon la face supérieure (voie **B**) en augmentant l'énergie de l'état de transition correspondant à l'attaque du radical selon la voie **A**. Nous avons donc entrepris d'évaluer cette influence stérique en se basant sur l'étude conformationnelle précédemment décrite dans le cas des substrats bromés **36**, **50**, **21** (Cf. Sous-section 7.3.2 ; Figure 22).

7.4.2 Étude conformationnelle des radicaux dérivant de **36**, **50**, **21**

Les études conformationnelles en RMN nous ont permis de conclure que la chaîne en C₇ est axiale. Présumant que cela serait encore le cas lorsque le radical est formé puis délocalisé dans l'ester, nous avons considéré les trois rotamères possibles de la chaîne en C₇ (Figure 25).

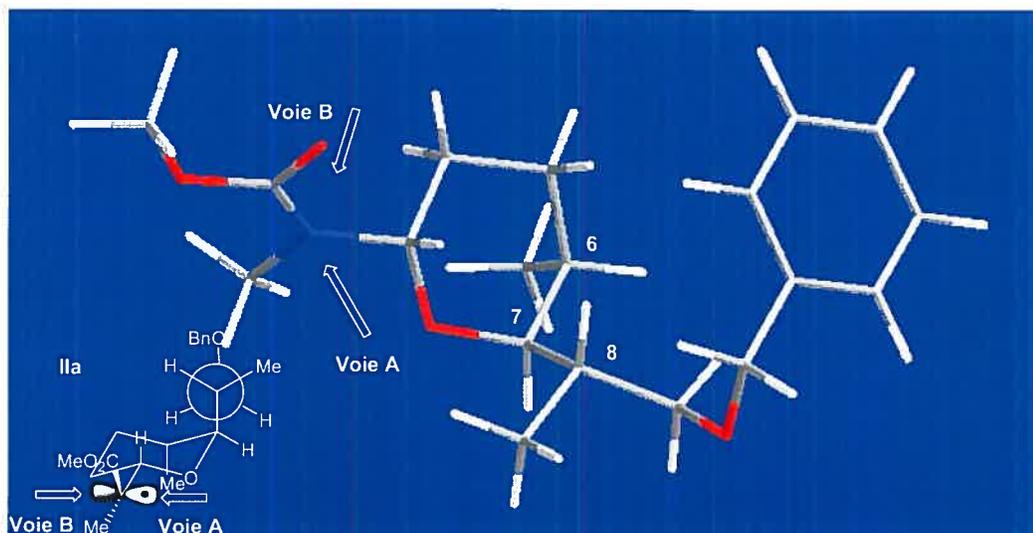
Figure 25. États de transition proposés pour la réduction radicalaire du tétrahydropyrane 36



Lorsque le radical est formé, celui-ci peut adopter trois rotamères différents **I**, **II** et **III** suivant l'agencement des substituants en C₈. En tenant compte des effets stériques potentiels tels que les interactions *syn*-pentane et les interactions gauches, le rotamère **II**, présentant l'hydrogène en C₈ de manière endocyclique, semblerait le plus favorisé (aucune interaction *syn*-pentane; seulement deux interactions gauches; minimisation des interactions 1,3-diaxiales sur le cycle). Dès lors, deux états de transition sont possibles selon que l'attaque du réactif d'étain se fait par la voie **A** ou la voie **B**. Celui de plus basse énergie est celui où l'hydrure est livré par la face inférieure (voie **A**) et conduit au produit de stéréochimie 2,3-*anti* (Figure 25).

Pour nous donner une idée plus précise et plus visuelle de la molécule, en collaboration avec le Dr. B. Wilkes (IRCM), nous avons réalisé une étude de modélisation moléculaire en utilisant la méthode de calcul semi-empirique SYBYL.¹³⁴ Ce calcul a été effectué en tenant compte uniquement de facteurs stériques et en imposant la conformation du radical basée sur la minimisation de la tension allylique-1,3 entre l'ester et l'hydrogène en C₃, ainsi que la minimisation du dipôle entre l'ester et l'oxygène du cycle. Enfin, un atome d'azote a été utilisé afin de mimer le radical qui, une fois délocalisé dans l'ester, est connu pour être planaire (Figure 26).

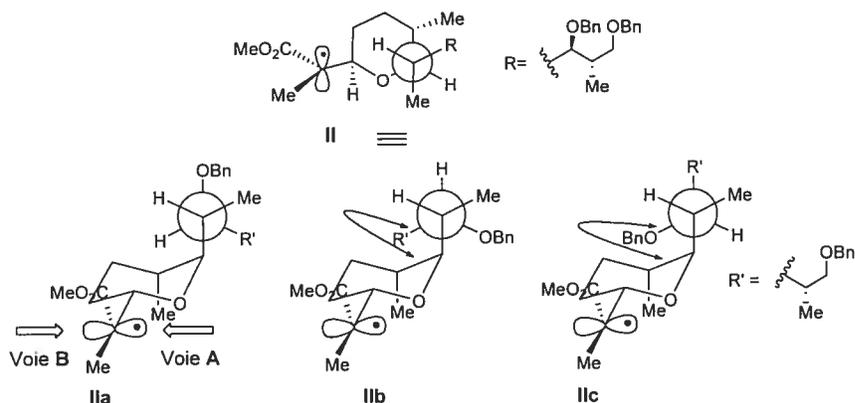
Figure 26. Modélisation moléculaire du radical dérivé du tétrahydropyrane 36



Il est à noter, comme toujours, que ces modélisations semi-empiriques ne donnent qu'une idée approximative de la conformation et que celle-ci ne veut pas nécessairement dire qu'il s'agit de l'espèce réactive dans le milieu (principe de Curtin-Hammett).¹³⁵ Cependant, cela nous donne une bonne représentation en 3D de l'ensemble du système. Enfin, il faut préciser que pour plus de facilité, nous avons effectué le calcul sur un composé présentant un groupe benzyloxy au lieu du groupe silylé TBDPS (des résultats expérimentaux précédents ne laissent pas présumer d'un rôle discriminant à ce niveau). Dans la conformation de plus basse énergie II, l'hydrogène en C₈ pointe en direction du cycle, ce qui a pour effet de placer le groupe R loin du radical (Figure 26). Ceci semblerait insuffisant (expérimentalement) pour provoquer une chute de la diastéréosélectivité. En effet, il faut se rappeler que la réduction radicalaire des substrats bromés **36a** ; **36b** mène au produit 2,3-*anti* de façon diastéréosélective (Figure 20).

Il nous restait à expliquer de manière analogue les ratios obtenus pour les composés bromés **21** et **50** dont la taille de chaîne en C₇ est différente. Cette fois-ci, nous allons devoir pousser notre analyse conformationnelle aux carbones suivants pour pouvoir rationaliser l'influence de la taille de la chaîne en C₇ dans le cas des substrats bromés **50**, étant donné que nous introduisons de nouveaux centres chiraux et que ces derniers auront forcément une influence sur les rotamères représentatifs (Figure 27).

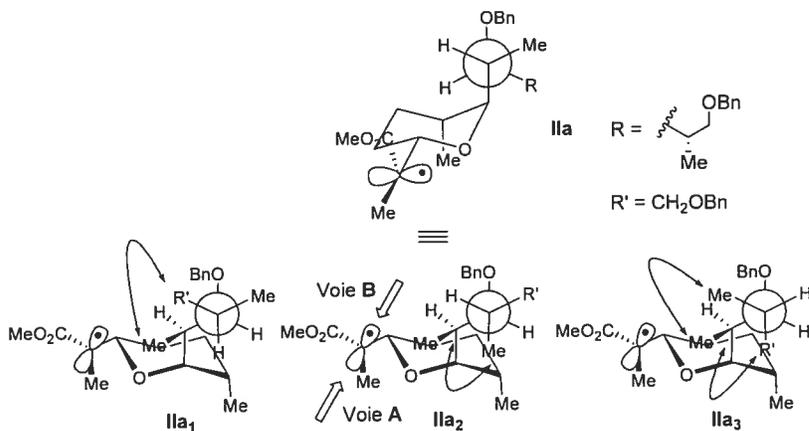
Figure 27. États de transition proposés pour le tétrahydropyrane 50



Nous avons suggéré précédemment que l'hydrogène en C₈ pointe vers l'intérieur du cycle. L'ajout du groupe R' dans le cas de 50 nous amène à considérer les rotamères IIa, IIb et IIc. Le plus favorisé serait IIa, qui a l'avantage de ne pas créer d'interaction *syn*-pentane contrairement à IIb (R' vs THP qui s'ajoute à trois interactions gauches) et IIc (OBn vs THP qui s'ajoute à deux interactions gauches) comme illustré à la Figure 27.

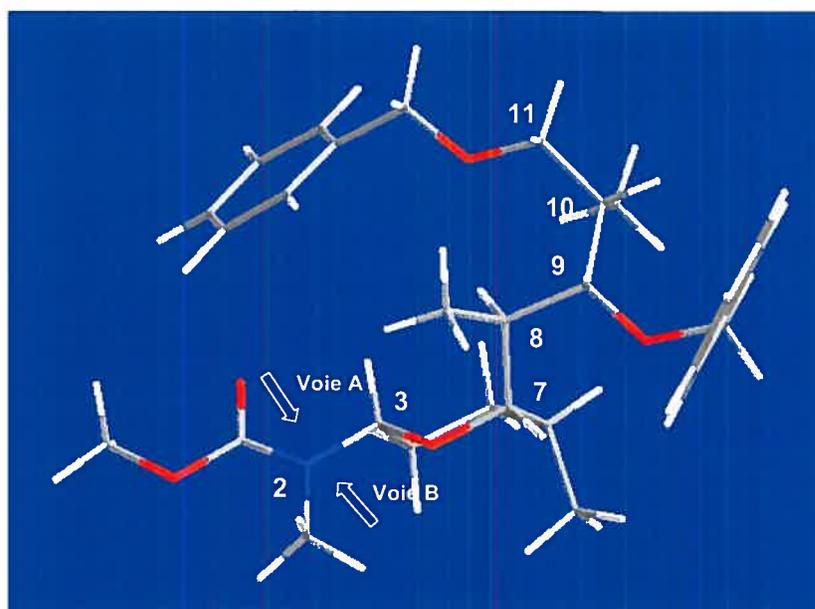
L'analyse des énergies des états de transition dans le cas de 50 est bien plus complexe que dans le cas simple du tétrahydropyrane 36 étant donné que deux nouveaux centres chiraux se sont ajoutés. Cette analyse doit donc être poursuivie sur les carbones suivants où les interactions *syn*-pentanes entre substituants doivent être alléviées (Figure 28).

Figure 28. États de transition (2) proposés pour le tétrahydropyrane 50



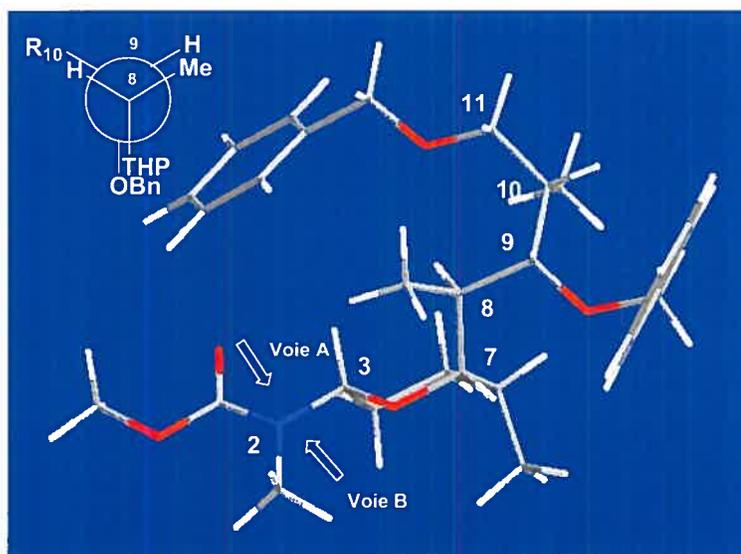
La première remarque concernant cette étude est la présence généralisée de fortes interactions déstabilisantes (*syn*-pentane et interaction gauche) dans les états de transition **IIa₁**, **IIa₂**, **IIa₃** (Figure 28). Ceci rappelé, il est clair qu'une simple analyse de nature stérique peut paraître insuffisante sans tenir compte d'autres effets (tel que le π -stacking, surtout dans ce contexte de molécules possédant plusieurs cycles aromatiques). Une fois encore, nous nous sommes appuyés sur un calcul de modélisation moléculaire afin de nous apporter une idée de la disposition spatiale (Figure 29).

Figure 29. Modélisation moléculaire du radical dérivé du tétrahydropyrane 50



Le résultat obtenu suite à ce calcul nous a étonné. Nous avons effectivement noté précédemment que les états de transition précédents devaient être assez hauts en énergie dû aux nombreuses interactions *syn*-pentane et interactions gauches. Il semblerait bien que ces interactions soient si déstabilisantes que le lien C₈-C₉ préfère placer ses substituants de façon presque éclipsée (Figure 30).

Figure 30. Projection de Newman du lien C₈-C₉



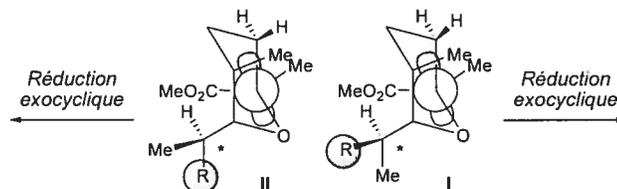
Ceci a pour conséquence de faire disparaître toute interaction *syn*-pentane (comme celles notées dans les conformères **IIa₁**, **IIa₂** et **IIa₃** à la Figure 28). Par ailleurs, l'interaction potentielle entre les méthyles en C₈ et C₁₀ est également minimisée en se plaçant antipériplanaires. Finalement, dans cette disposition spatiale, il semblerait que le groupe benzyloxy en C₁₁ vienne partiellement gêner l'attaque du radical selon la voie A conduisant au produit réduit de stéréochimie 2,3-*anti*, ce qui pourrait expliquer la baisse de diastéréosélectivité observée dans ce cas (Figure 30).

Ces résultats doivent malgré tout être pris avec des pincettes comme nous l'avons déjà mentionné plus haut. Toutefois, ils soulignent la difficulté à raisonner de manière purement stérique lorsque les modèles étudiés gagnent en complexité. D'ailleurs, nous avons voulu reproduire ces analyses dans le cas du tétrahydropyrane **21**, mais la complexité du fragment et le résultat de la modélisation (qui s'est révélée peu conclusive) nous ont conduit à chercher une autre façon de confirmer que la disposition spatiale de la chaîne latérale en C₇ est à l'origine des problèmes lors de la réduction radicalaire.

7.4.3 Hypothèse et solution proposée

À la lumière de ces résultats, l'hypothèse posée plus haut (Cf. Sous-section 7.4.1; Figure 24) semble se confirmer. Logiquement, pour prouver cette dernière il conviendrait de changer la conformation en question (Figure 31).

Figure 31. Inversion de la stéréochimie du centre stéréogénique en C₈

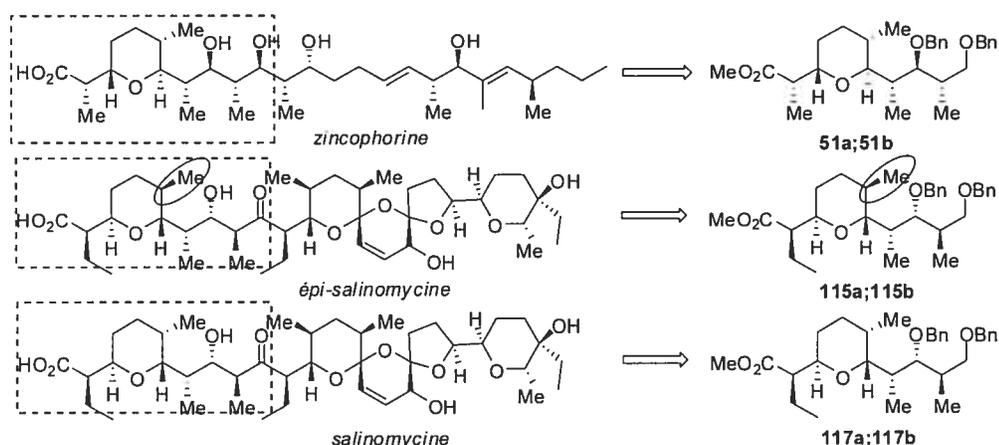


Nous avons vu dans le cas de la stéréochimie de tétrahydropyranes de type I, que les ratios diminuent au fur et à mesure que R est stériquement plus encombrant puisqu'il semble se positionner de plus en plus proche du radical et gêne ainsi l'attaque du radical. On peut donc assumer qu'un changement de stéréochimie du centre chiral portant R (I→II) devrait avoir une incidence sur l'issue de la réduction radicalaire exocyclique. En effet, de façon empirique, cela devrait changer la conformation de la chaîne et allévier les interactions déstabilisantes au niveau de l'état de transition conduisant au produit 2,3-*anti* (Figure 31).

7.4.4 Étude comparative des structures de la zincophorine et de l'épi-salinomycine

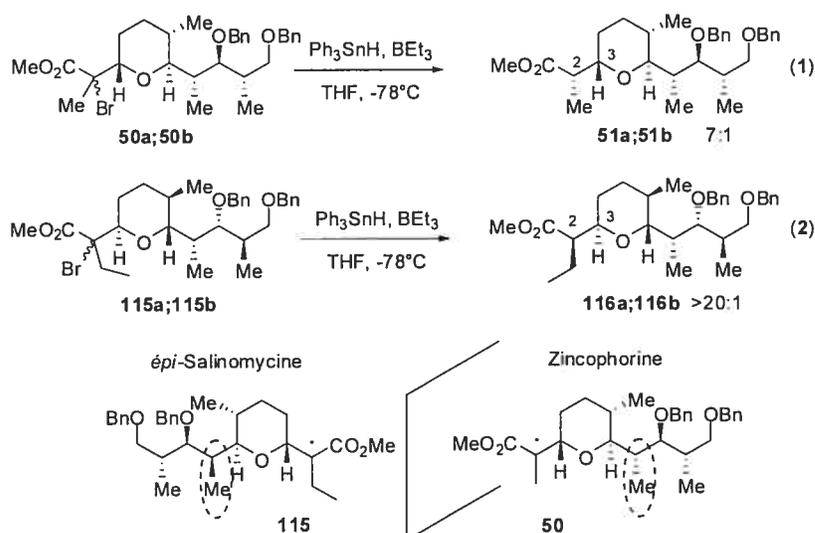
Des résultats obtenus par ailleurs dans notre laboratoire (travaux de J.F. Brazeau) nous ont permis indirectement d'apporter une réponse à cette hypothèse. En effet, Jean-François Brazeau avait entrepris la synthèse d'un fragment de la salinomycine et de l'épi-salinomycine par une voie analogue.¹³⁶ Cette dernière présente des caractéristiques structurales très proches de celles de la zincophorine permettant une application de notre méthodologie itérative et de l'utilisation de la réaction tandem de cycloétherification suivie d'une réduction radicalaire exocyclique (Figure 32).

Figure 32. Structures de l'épi-salinomycine et de la salinomycine et son fragment intéressant notre synthèse de la zincophorine



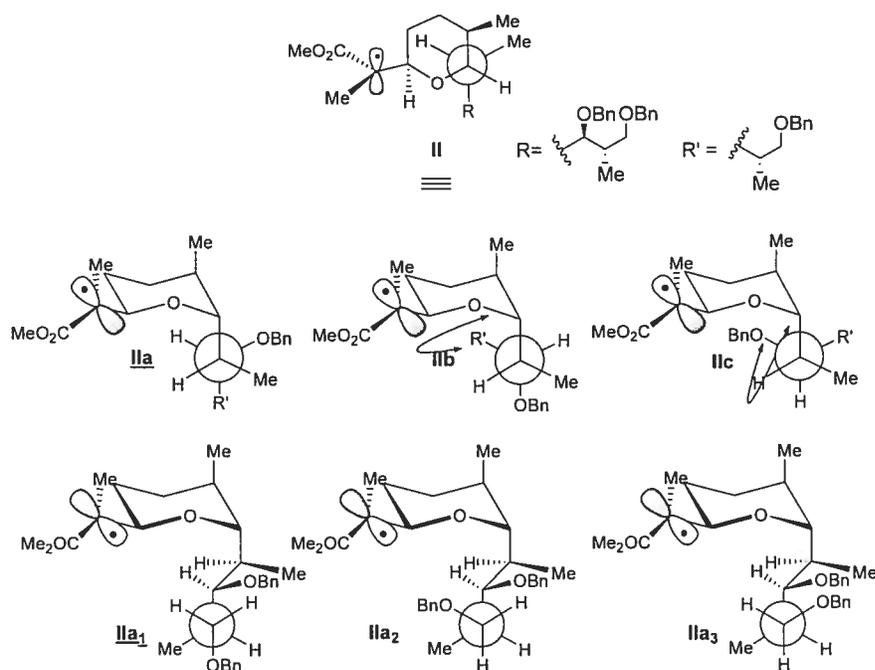
Les différences structurales pour le fragment C₁-C₁₁ entre la zincophorine et l'épi-salinomycine sont minimes. Le centre en C₂ porte un méthyle dans le cas de la zincophorine alors qu'il s'agit d'un éthyle dans le cas de la salinomycine. Cette différence mineure ne devrait pas changer le cours de la réaction de réduction exocyclique (Figure 32). Or, lorsqu'on écrit différemment la structure des intermédiaires radicalaires dans chacun des cas, on peut constater que les deux structures sont pratiquement images miroires l'une de l'autre à l'exception de la stéréochimie du centre en C₈ (Schéma 79).

Schéma 79. Comparaison de structures et corrélation de la stéréochimie en C₈ et la diastéréosélectivité



Nous avons vu que dans le cas des bromés **50**, la réduction radicalaire conduisait aux produit réduits **51** avec une sélectivité de 7: 1 en faveur du produit 2,3-*anti* (Schéma 79 ; Éq 1). Dans le cas des bromés **115**, la réduction conduisant aux produits **116** est diastéréosélective (>20:1) en faveur du produit réduit 2,3-*anti* (Schéma 79 ; Éq 2). Ce résultat confirme notre hypothèse impliquant un repliement de la chaîne latérale en C₇ qui affecterait les ratios (Figure 33).

Figure 33. Conformations proposées pour le radical provenant de 115

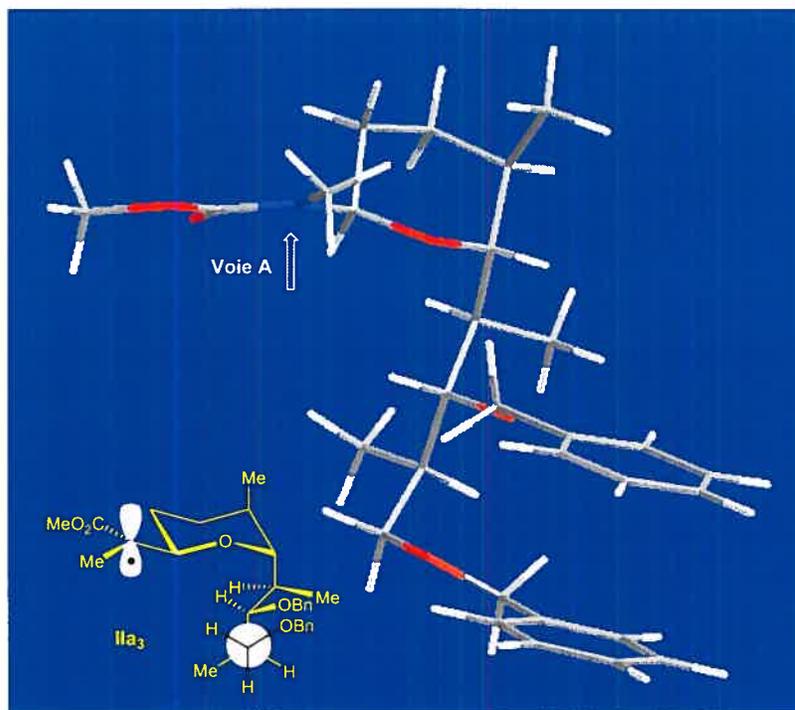


Dans le cas de ce substrat, le rotamère **II** est celui de plus basse énergie (pour cause de minimisations des interactions *syn*-pentane du THP avec les groupes R et Me respectivement). À partir de ce dernier, les rotamères **IIa**, **IIb** et **IIc** peuvent être décrits. De manière analogue à ce qui a été fait précédemment, nous avons déterminé que celui de plus basse énergie doit être **IIa**, où la chaîne R' et le cycle THP minimisent leurs interactions stériques en étant placés antipériplanaires et sans aucune interaction *syn*-pentane. Or, ce n'est pas le cas pour les conformères **IIb** (R' vs THP) et **IIc** (OBn vs THP). Par ailleurs, nous avons pu constater avec le fragment équivalent **50** de la zincophorine (Cf. Sous-section 7.4.2; Figure 29) que le benzyloxy en C₁₁ pouvait être une source de gêne stérique. Il nous faut donc continuer l'analyse au carbone adjacent. Cela nous conduit à choisir le rotamère **IIa₁**

comme étant le plus favorisé par minimisation des interactions stériques dont les interactions gauches (Figure 33).

Pour finir l'étude de ce substrat **115** de l'épi-salinomycine, nous avons obtenu une modélisation moléculaire de ce dernier (Figure 34).

Figure 34. Modélisation moléculaire du radical dérivé du tétrahydropyrane 115



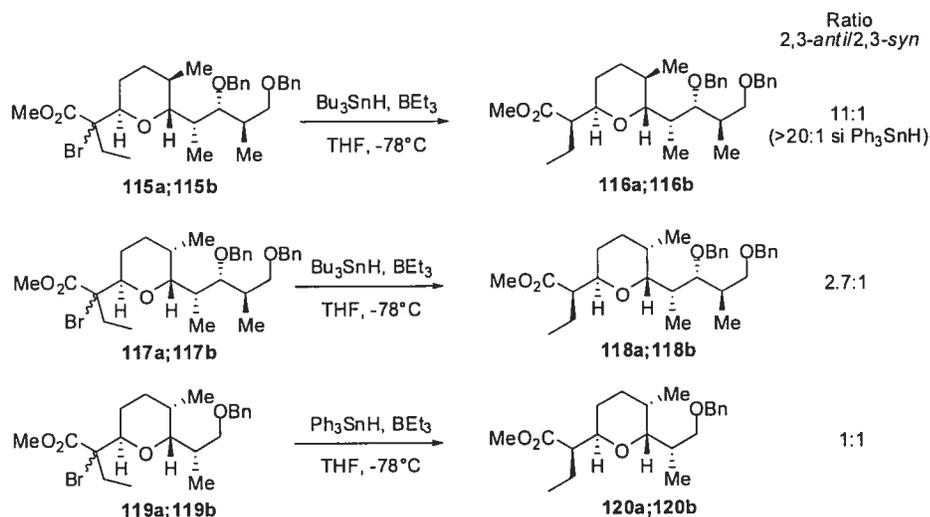
La conformation découlant de ce calcul de modélisation moléculaire n'est pas surprenante puisqu'à la suite de l'inversion de la stéréochimie en C₈, le repliement néfaste de la chaîne vers le radical a été abrogé et l'attaque selon la voie A semblerait plus aisée. Une autre observation intéressante est la possibilité qu'il y ait π -stacking entre les cycles aromatiques (Figure 34).

7.4.5 Inversion de la stéréochimie en C₆. Impact de la stéréochimie relative C₆-C₇

Dans le cadre de la synthèse de la salinomycine et de l'épi-salinomycine (son épimère en C₆), Jean-François Brazeau avait également noté une perte de

diastéréosélectivité lors de la réduction radicalaire lorsqu'on inversait la stéréochimie du méthyle en C₆ (Schéma 80).

Schéma 80. Réduction radicalaire exocyclique des fragments de la salinomycine et de l'épi-salinomycine



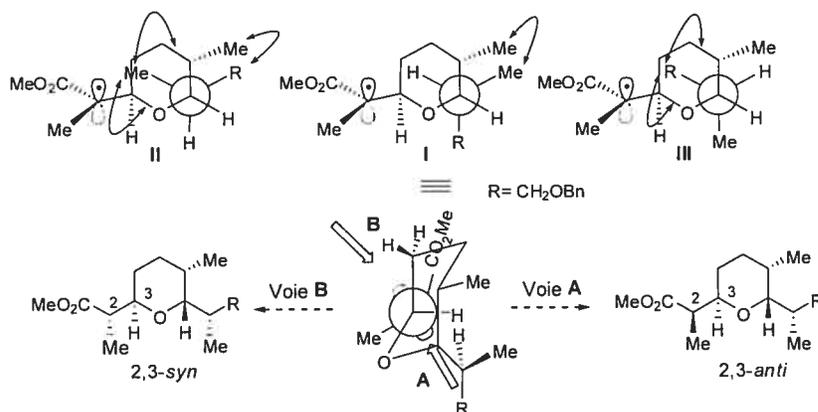
Nous venons de voir que la réduction exocyclique des substrats bromés **115** conduisait diastéréosélectivement (11:1) au produit réduit **116a** de stéréochimie 2,3-*anti*. Or, Jean-François Brazeau a noté que l'inversion de la stéréochimie du méthyle en C₆ conduit à la perte du caractère diastéréosélectif (2.7:1) lorsqu'on réduit les substrats bromés **117**. Plus surprenant, lorsqu'on réduit le substrat modèle **119** avec la même stéréochimie relative que le substrat **117**, nous perdons complètement (1:1) toute diastéréosélectivité (Schéma 80).

Ces résultats semblaient nous indiquer pour la première fois que l'encombrement stérique n'était pas forcément un facteur nécessaire pour expliquer la perte de diastéréosélectivité puisque la réduction des substrats bromés **119** (bien que portant une chaîne latérale de faible encombrement) se fait sans aucun contrôle. Pour tenter d'expliquer ces deux résultats, nous allons faire pour chacun d'eux, le même travail d'analyse que précédemment.

7.4.6 Étude conformationnelle du composé modèle 119

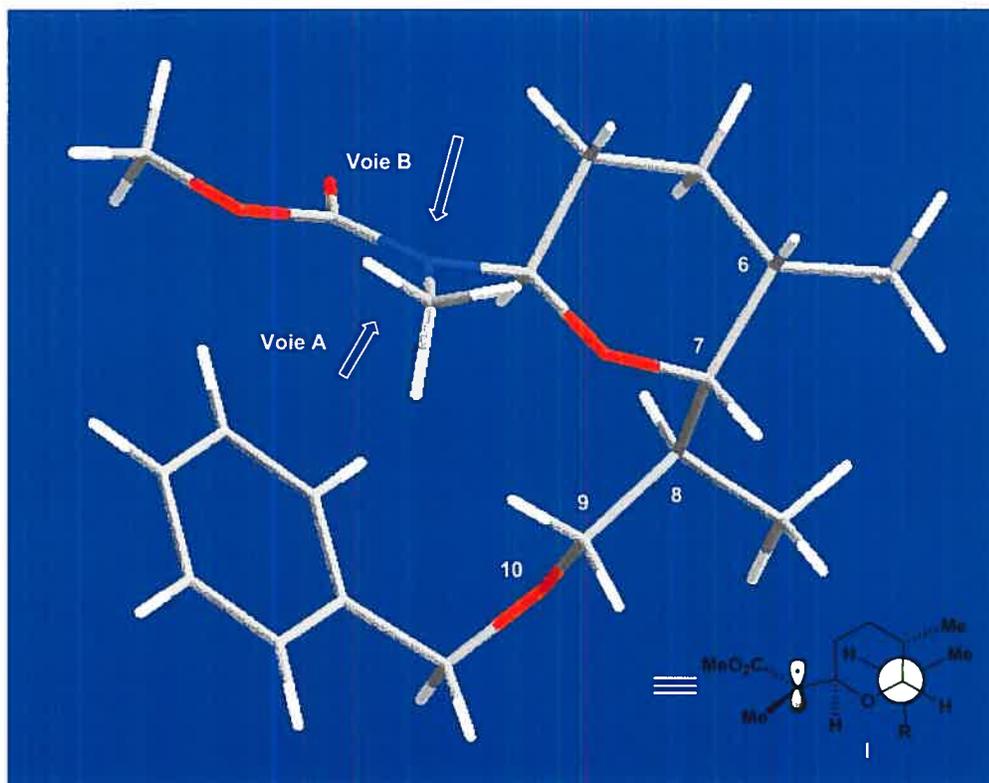
L'explication de ce résultat obtenu lors de la réduction des substrats bromés **119** fut apportée par une analyse conformationnelle analogue à celles précédemment réalisées (Figure 35).

Figure 35. États de transition proposés pour le tétrahydropyrane **119**



Dans le cas du radical **119**, on doit considérer les rotamères **I**, **II** et **III**. Le fait le plus notable est alors que le méthyle en C₆ et la chaîne en C₇ sont gauches (6,7-*syn* relatif) contrairement aux cas précédents (6,7-*anti* relatif). Cet agencement induit irrémédiablement des interactions de type *syn*-pentane qui doivent être minimisées parallèlement aux autres interactions défavorables (interactions 1,3-diaxiales par exemple). Le rotamère **I** serait alors le moins défavorisé (Figure 35). Cependant, la minimisation de l'interaction *syn*-pentane entre les méthyles en C₆ et en C₈ forcerait le groupe R à tourner de telle manière à se retrouver directement sur la trajectoire d'attaque inférieure du radical (voie **A** → 2,3-*anti*), rendant plus difficile la livraison de l'hydrure selon cette face et contribuant à rendre la voie **B** (2,3-*syn*) plus compétitive. La modélisation de ce radical semble aller dans le sens de cette analyse (Figure 36).

Figure 36. Modélisation moléculaire du radical 119 lors de la réduction exocyclique

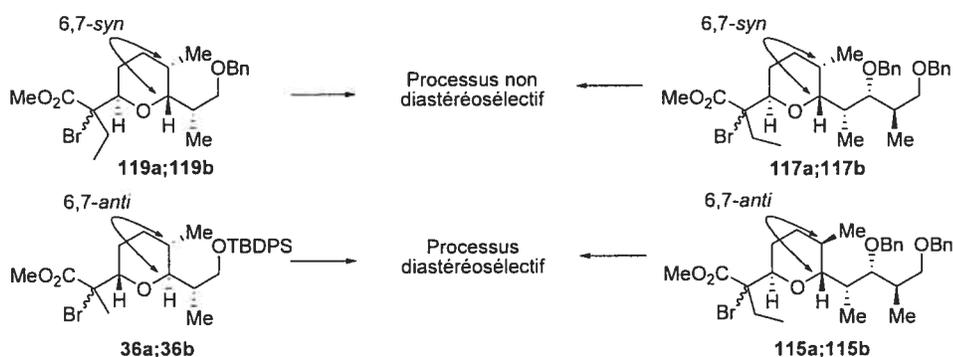


Le calcul confirme assez bien ce que nous avons prédit par l'analyse conformationnelle des états de transition du composé **119**. On s'aperçoit ainsi que les méthyles en C₆ et C₈ sont décalés l'un par rapport à l'autre afin de diminuer leur interaction directe. Ce que nous n'avions pas prévu est le positionnement du cycle aromatique qui pourrait potentiellement venir stabiliser le radical par hyperconjugaison. Or cette interaction, bien que favorable à la stabilisation du radical, est néfaste en terme de diastéréosélectivité puisqu'elle vient encombrer la face inférieure de l'attaque de l'hydrure selon la voie **A** (Figure 36). Ceci pourrait expliquer l'absence de sélectivité (1: 1) lors de la réduction radicalaire exocyclique des précurseurs bromés **119** (Schéma 80).

Comme nous l'avons précisé au début de cette section au sujet de cette modélisation, il ne s'agit que d'une idée de la conformation et n'implique pas que celle-ci soit le conformère réactif. En effet, on observe que le ratio en faveur du produit *anti* a fondu, mais nous n'observons pas de renversement de tendance en faveur du produit *syn* comme cette image pourrait laisser croire.

Nous avons vu avec la réduction radicalaire des composés **21**, **50** et **36** que la diastéréosélectivité chutait avec l'augmentation de la taille de la chaîne latérale en C₇. Or dans le cas des composés **117** et **119**, cette tendance est inversée puisque nous observons une augmentation du ratio en faveur du produit 2,3-*anti* lorsque la taille augmente. Ceci semble indiquer qu'il n'y a pas de règle universelle liée à la taille du substrat, mais plutôt à la stéréochimie relative des substrats et de leur conformation dans l'espace adjacent au radical (Schéma 81).

Schéma 81. Diastéréosélectivité de la réduction exocyclique vs la stéréochimie relative C₆-C₇

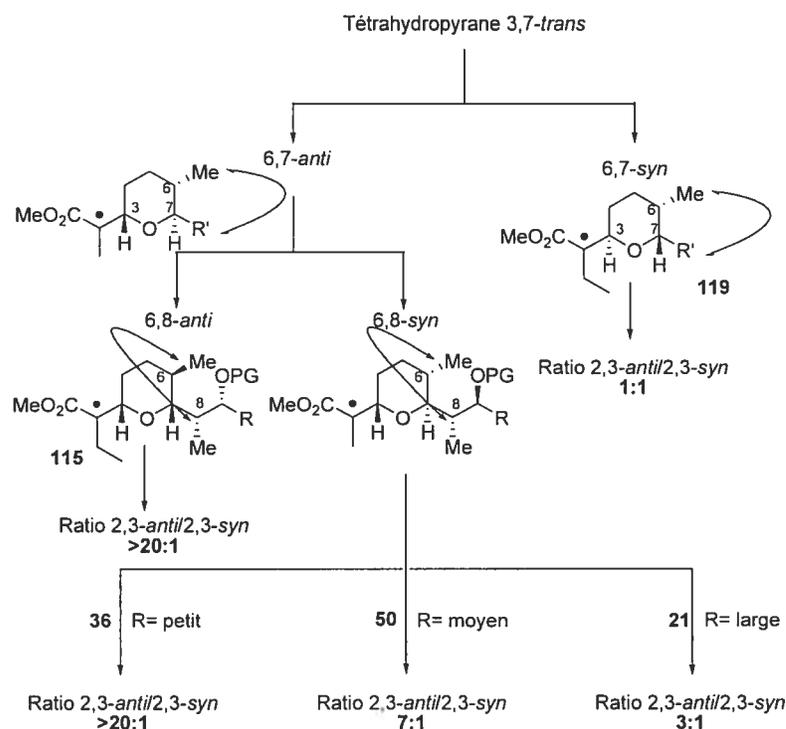


Après avoir réuni tous les résultats obtenus lors des réductions radicalaires, certaines similitudes dans les structures sont apparues. Il semblerait que les réactions non diastéréosélectives sont celles présentant une stéréochimie relative 6,7-*syn* entre la chaîne latérale et le méthyle endocyclique comme dans les cas des composés **117** et **119**. Lorsque cette stéréochimie relative est 6,7-*anti*, comme c'est le cas des composés **36** et **115**, la réduction radicalaire est plus diastéréosélective et la taille de la chaîne latérale semble avoir une influence sur la diastéréosélectivité du processus (Schéma 81).

7.5 Conclusions préliminaires

Ces constatations expérimentales ainsi que ces études nous ont permis d'avoir une image globale de ce qui se produisait lors des réductions radicalaires sous contrôle exocyclique de ce type de tétrahydropyranes *trans* et trisubstitués. Tous ces résultats ont pu être résumés ainsi (Figure 37).

Figure 37. Corrélations entre les stéréochimies relatives -6,7; -6,8 et la diastéréosélectivité de la réduction radicalaire



Ces règles ont été déduites dans nos cas spécifiques de tétrahydropyranes trisubstitués de stéréochimie 3,7-*trans*. Le premier cas de figure considéré est celui où le pyrane possède une stéréochimie 6,7-*syn*. Dans ce cas, nous perdons complètement toute sélectivité comme dans le cas du composé **119**. Les interactions *syn*-pentane entre les méthyles en C₆ et C₈ sont à l'origine de cette perte de sélectivité. Lorsque la stéréochimie relative est 6,7-*anti*, deux cas se présentent selon que la relation entre les méthyles en C₆ et C₈ est *syn* ou *anti*. Dans ce dernier cas, la réaction mène à un bon ratio favorisant le produit 2,3-*anti* comme nous l'avons noté dans le cas du composé **115**. Enfin, si la stéréochimie relative est 6,8-*syn*, alors la taille de la chaîne latérale semble influencer sur les ratios. Lorsque R= H, alors les ratios sont excellents comme pour la réduction de **36**. Si R augmente, on passe d'un bon ratio (7: 1 ; composé **50**) à un faible ratio (3: 1) pour le composé **21** (Figure 37).

L'interférence putative du groupe protecteur de l'hydroxyle secondaire en C₉ ou en C₁₁ suggère alors le remplacement du groupe benzyle. Une séquence

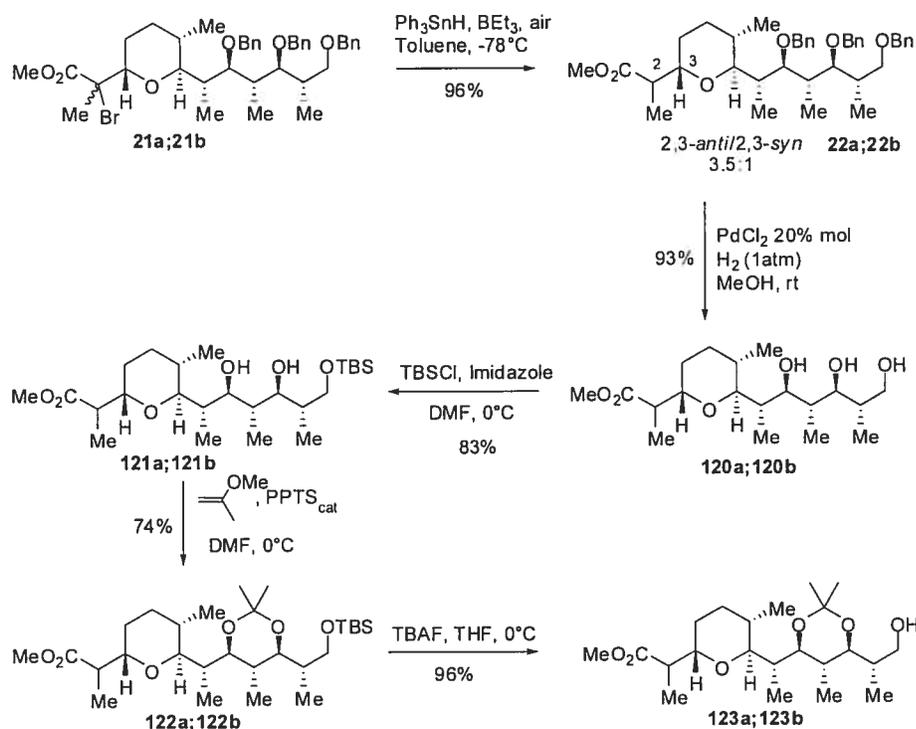
synthétique alternative doit donc être proposée en veillant au choix d'un groupe protecteur plus petit n'interférant pas avec le radical (Cf. Chapitre 8). Un autre remède alternatif serait d'installer un isopropylidène en C₉ et C₁₁ pour briser la conformation problématique. Enfin, il s'agira de compléter l'approche Est-Ouest déjà entreprise avec la synthèse du fragment C₁-C₁₃ obtenu.

7.6 Synthèse des fragments cibles C₁-C₁₆ de la zincophorine

7.6.1 Synthèse du fragment 65 C₁-C₁₆ à partir des composés 22a et 22b

Parallèlement aux études mécanistiques et conformationnelles précitées, nous avons entrepris de compléter la synthèse du fragment C₁-C₁₆ de la zincophorine à partir du mélange **22a**; **22b** issu de la réduction radicalaire exocyclique sur les substrats bromés **21a**; **21b** (Schéma 82).

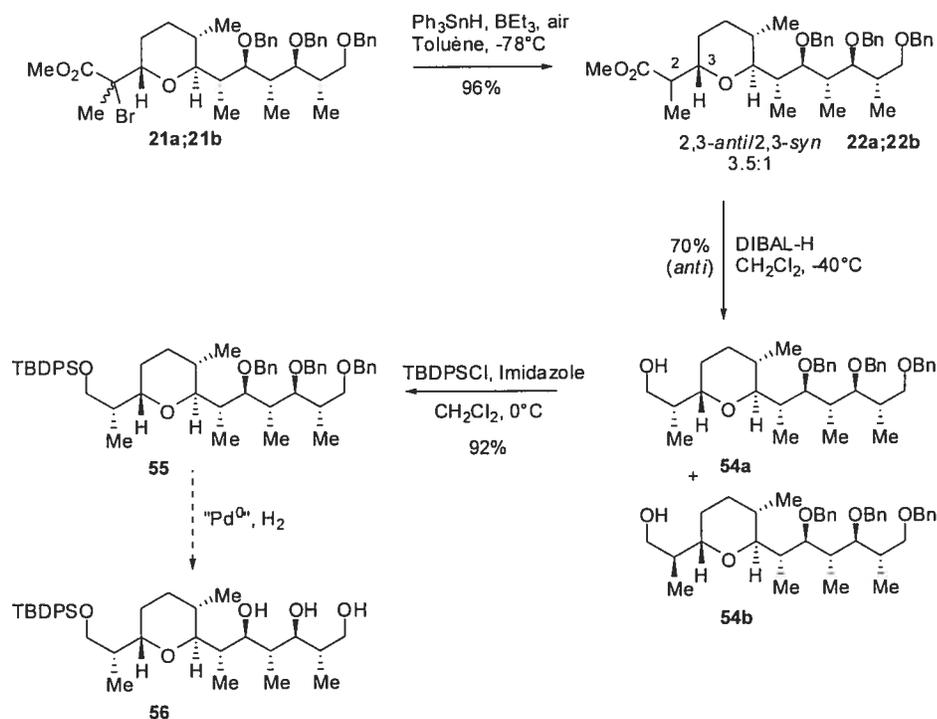
Schéma 82. Fonctionnalisation du fragment C₁-C₁₃ obtenu par cycloétherification



La réduction radicalaire des précurseurs **21a**; **21b** conduit aux tétrahydropyranes réduits **22a**; **22b** avec un excellent rendement. Malheureusement, les deux diastéréoisomères sont inséparables et la synthèse s'est donc poursuivie avec ce mélange. La déprotection des benzyloxys par hydrogénéolyse en présence de PdCl_2 conduit aux triols **120a**; **120b**. L'alcool primaire de ces derniers est protégé par un TBS pour donner les diols **121a**; **121b**. Ceux-ci sont protégés sous forme d'acétonides **122a**; **122b**. Enfin, l'éther silylé est clivé pour donner les alcools **123a**; **123b** (Schéma 82).

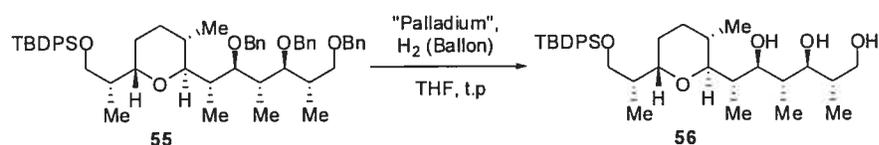
Malgré toutes nos tentatives, nous n'avons pu séparer les deux diastéréoisomères issus de la réduction radicalaire en début de séquence. Probablement que les changements faits sur la molécule se trouvent trop éloignés du centre stéréogénique en question pour permettre d'induire une différence de polarité permettant de les séparer sur gel de silice. En conséquence, nous avons révisé notre schéma de synthèse (Schéma 83).

Schéma 83. Séparation des diastéréoisomères issus de la réduction radicalaire des bromures 21a; 21b



Le mélange de produits **22a**; **22b** fut soumis à une réduction par DIBAL-H de l'ester correspondant en alcool. Le mélange d'alcool **54a** et **54b** obtenu est alors facilement séparable. L'alcool **54a**, de stéréochimie relative 2,3-*anti*, est récupéré avec un rendement isolé de 70%. Il est ensuite protégé sous forme d'éther silylé pour donner le composé **55** avec un rendement quantitatif. Finalement, il ne restait qu'à enlever les benzyles par une hydrogénation au palladium. Cette étape s'est révélée plus ardue dû au caractère étonnamment labile du groupe TBDPS (Tableau 27).

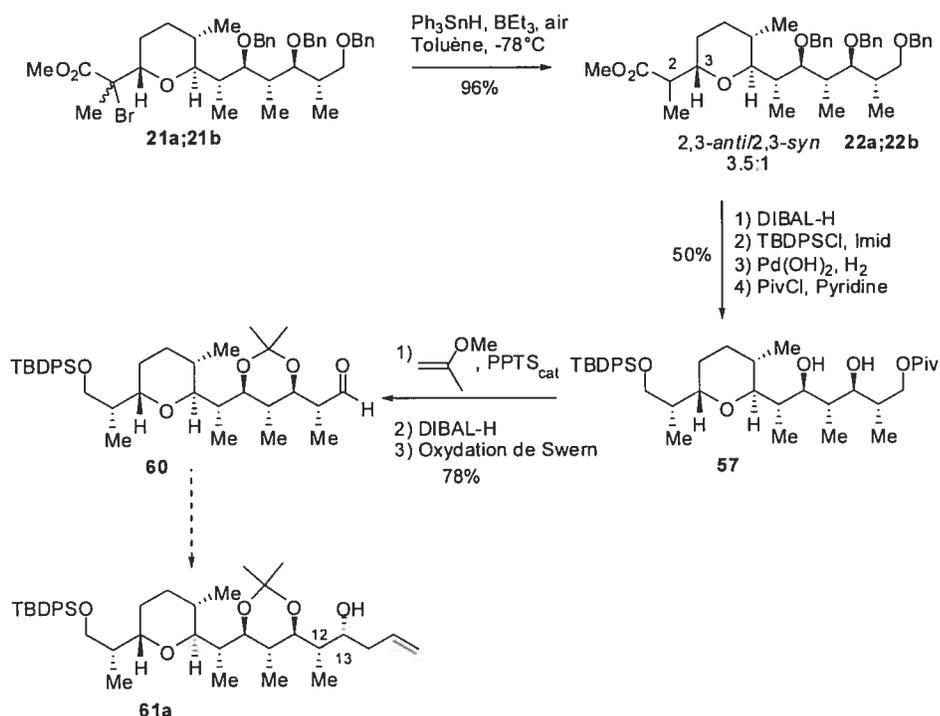
Tableau 27. Optimisation de l'hydrogénolyse des benzyles du composé 55 en vue de la synthèse du triol 56



Source de Palladium	Equiv	Rendement
Pd-C (5%)	40%mol	Pas de réaction
PdCl ₂	40%mol	Tetraol obtenu
Pd(OH) ₂	40%mol	87%

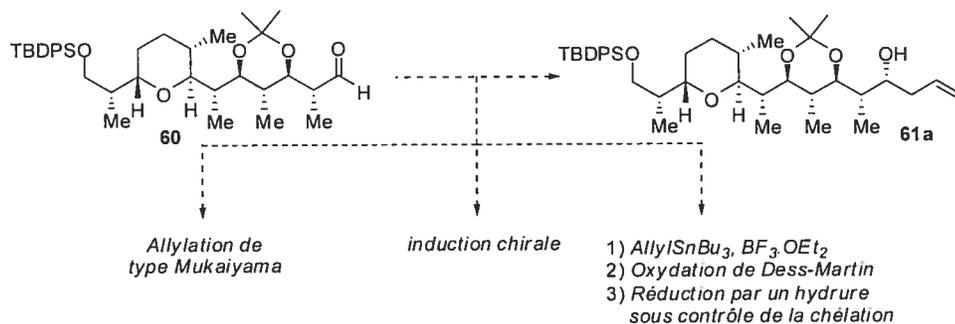
Nos premiers essais avec du charbon palladé furent sans succès puisque seul le produit de départ **55** fut récupéré. Nous avons donc choisi une source de palladium plus réactive : PdCl₂. La réaction en présence de ce dernier conduit irrémédiablement au tétraol provenant de la déprotection des trois benzyles et du TBDPS. Finalement, le catalyseur de Pearlman s'est révélé très efficace pour obtenir le triol **56** dans un très bon rendement (Tableau 27). Le reste de la synthèse pouvait avoir lieu jusqu'à l'aldéhyde **60** (Schéma 84).

Schéma 84. Fonctionnalisation du fragment C₁-C₁₃, synthèse de l'aldéhyde 60



Après déprotection des benzyles, le triol est sélectivement protégé sur l'alcool primaire par un groupe pivaloyle. Le diol **57** est à son tour protégé par un acétonide, puis le pivaloyle est clivé pour donner l'alcool qui est réoxydé à son tour en l'aldéhyde **60** (Schéma 84). Cet aldéhyde doit nous permettre d'introduire le dernier centre stéréogénique en C₁₃ de l'alcool homoallylique **61a** (Figure 38).

Figure 38. Approches envisagées pour l'induction du centre stéréogénique en C₁₃ du fragment C₁-C₁₆



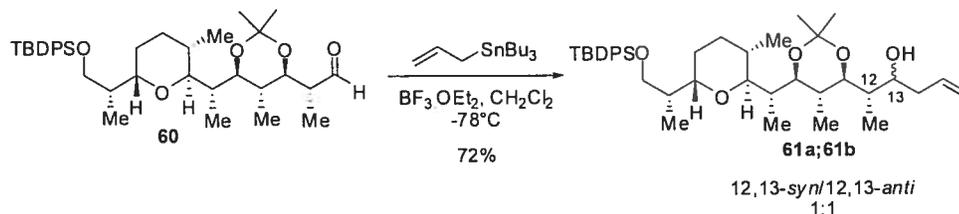
Pour générer la relation 12,13-*syn* du dernier centre chiral du fragment **61a** C₁-C₁₆, nous avons envisagé trois voies d'accès (Figure 38). La première est une voie classique d'allylation par une réaction de type Mukaiyama. Celle-ci doit avoir lieu

selon un mode Felkin-Anh sur l'aldéhyde **60** de stéréochimie 2,3-*anti*. Or, l'encombrement stérique du nucléophile est une donnée majeure dans l'obtention de bonnes diastéréosélectivités, comme nous avons précédemment montré dans une étude à ce sujet (Cf. Section 5.7, Tableau 23). Ainsi pouvons-nous prévoir de faibles sélectivités par cette approche. Nous avons donc également envisagé la possibilité d'induire la chiralité nécessaire par l'utilisation d'un réactif d'allylation chiral. Nous avons déjà exposé quelles sont les limitations d'un tel choix lorsque le substrat est complexe et possède déjà plusieurs centres stéréogéniques (Cf. Section 1.5). Enfin, nous nous sommes proposé d'essayer d'atteindre le même but avec une stratégie où la stéréochimie présente sur notre substrat pourrait induire la chiralité du nouveau centre. Pour ce faire, nous allons utiliser une méthodologie déjà utilisée avec succès au sein de notre laboratoire pour créer le même centre dans une étude antérieure portant sur la synthèse du fragment C₇-C₁₆ (Cf. Sous-section 6.2.4).¹¹¹

7.6.2 Approche de l'induction stéréogénique du centre en C₁₃ par une allylation de type Mukaiyama

Nous avons réalisé l'allylation de l'aldéhyde **60** dans les conditions usuelles de réactions correspondantes (Schéma 85).

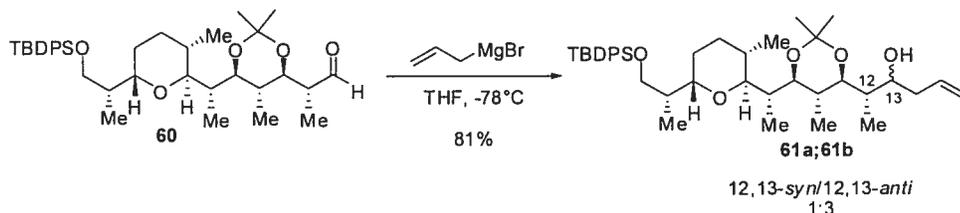
Schéma 85. Réaction d'allylation de Mukaiyama sur l'aldéhyde **60** sous contrôle Felkin-Anh



Nous avons prédit que la réaction se produirait avec un ratio faible favorisant le produit Felkin-Anh (Cf. Tableau 23 ; Section 5.7). En l'occurrence, celle-ci s'est déroulée sans aucune diastéréosélectivité puisqu'un ratio équimolaire du produit **61a** et **61b** est récupéré. Ces deux diastéréoisomères sont facilement séparables par chromatographie sur gel de silice (Schéma 85). Afin d'attribuer le produit originant

de l'état de transition de type Cram-chélate, nous avons réalisé une addition en présence d'un métal bidentate (Schéma 86).

Schéma 86. Réaction d'allylation sur l'aldéhyde 60 sous contrôle de la chélation

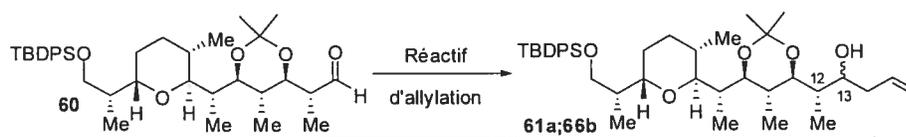


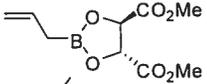
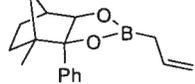
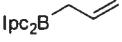
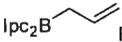
Avant de réaliser cette réaction, nous nous sommes demandés quel type de réaction nous permettrait d'avoir la meilleure diastéréosélectivité et la meilleure efficacité. L'utilisation de TiCl_4 comme acide de Lewis bidentate était difficilement envisageable dans ce cas du fait de la présence du groupe labile acétone et également car l'utilisation de TiCl_4 dans un mode de chélation sur un aldéhyde 2,3-*anti* et en présence d'un réactif peu encombrant tel que l'allylsilane a déjà été montrée comme inefficace (Cf. Section 5.7, Tableau 23). Aussi avons décidé d'utiliser un Grignard, réactif réagissant suivant un mode Cram-chélate. Et effectivement, nous avons constaté une légère induction en faveur de l'un des diastéréoisomères que nous avons dès lors attribué comme celui possédant la stéréochimie 12,13-*anti* (Schéma 86).

Cependant, cette absence de diastéréosélectivité en faveur de la relation 12,13-*syn* nous a conduits à nous tourner vers les réactifs chiraux d'allylation.

7.6.3 Approche de l'induction stéréogénique du centre en C_{13} par des réactifs d'allylation chiraux

Nous avons essayé les réactifs les plus courants et certains qui le sont un peu moins (Tableau 28).

Tableau 28. Réaction d'allylation de l'aldéhyde 60 par des réactifs chiraux


Entrée	Réactif d'allylation	Température	Ratio 12,13- <i>anti</i> /12,13- <i>syn</i>
1		-78°C	Aldéhyde non réagi
2		-78°C	Aldéhyde non réagi
3		-78°C	Aldéhyde non réagi
4	 Réactif "Salt free"	-78°C	Aldéhyde non réagi

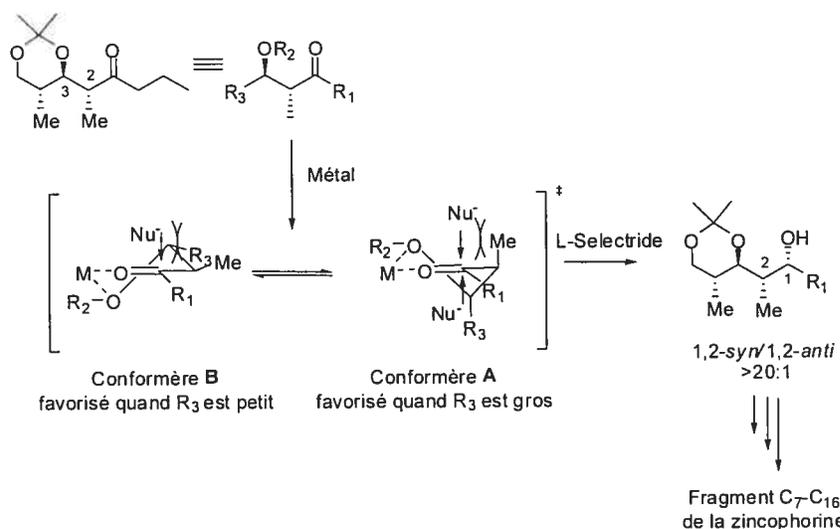
Nous avons d'abord commencé par utiliser les boronates chiraux comme source d'allyle. L'utilisation des allylboronates de Roush s'est révélée inefficace à déclencher la réaction (Tableau 28, Entrée 1).¹⁵ Nous avons également essayé le réactif d'allylation développé par Hall et coll.¹³⁷ catalysé par un sel de terre rare, mais celui-ci a également échoué à réagir (Tableau 28, Entrée 2). Il est connu dans la littérature que les boronates sont moins réactifs que leurs équivalents boranes, or l'utilisation du réactif d'allylation de Brown^{14a} ne s'est malheureusement pas montrée plus efficace à démarrer la réaction (Tableau 28, Entrée 3). Le groupe de Brown a rapporté qu'on pouvait augmenter la réactivité des allylboranes lorsque le sel de magnésium qui se forme lors de la préparation est filtré.^{14c} Ce réactif « sans sel » s'est révélé tout aussi inefficace à produire les produits allylés attendus (Tableau 28, Entrée 4).

L'absence de réactivité dans le cas de l'utilisation de réactifs d'allylation chiraux et la déficience de la diastéréosélectivité dans le cas des allylations de Mukaiyama nous ont amené logiquement vers la dernière voie qui nous restait à explorer, l'induction de la chiralité en C₁₃ *via* la réduction d'une cétone par un hydrure.

7.6.4 Induction stéréogénique du centre en C₁₃ par une réduction diastéréosélective d'une cétone

La réduction diastéréosélective de cétones par des hydrures sur des substrats acycliques est un domaine qui a été très largement étudié. La nature de la relation stéréochimique obtenue dépend d'états de transition suivant les modèles de Felkin-Anh et de Cram-chélate. Dans le cas de ce dernier, le contrôle de la diastéréosélectivité est assuré par un métal (souvent le contre ion) suivant un mode bidentate.¹³⁸ Notre approche, analogue, se fonde sur des travaux antérieurs où la cétone en question porterait une chaîne disubstituée avec une stéréochimie relative 2,3-*anti* (Figure 39).^{111, 138g}

Figure 39. Réduction d'une cétone par un hydrure sous contrôle de la chélation¹¹¹



La diastéréosélectivité 1,2-*syn* obtenue lors de ce type de réduction trouve sa source dans l'état de transition Cram-chélate induit par un métal bidentate. Le substrat chélaté existe alors sous deux conformères A et B de type demi-chaise. L'état de transition B conduit à la relation 1,2-*anti* car l'attaque axiale (préférentielle) se fait par la face du dessus. Si la chaîne R₃ est volumineuse, alors le conformère A devient celui de plus basse énergie en allégeant l'interaction gauche entre R₃ et Me. Dans cette conformation-ci, l'attaque se fait par la face du bas (attaque axiale) pour donner le produit avec la stéréochimie relative 1,2-*syn* (Figure 39).

Cette méthodologie a été utilisée avec succès par notre laboratoire pour générer le fragment C₇-C₁₆ de la zincophorine.¹¹¹ Cette application a trouvé sa source dans une étude faite par Faucher et coll.^{138g} sur ce type de réduction utilisant des contre ions à potentiel bidentate (Tableau 29).

Tableau 29. Réduction de cétones substituées utilisant un réducteur possédant un contre ion bidentate^{138g}

Entrée	Conditions	Chélate / Felkin
1	THF, (THF), -78°C	1 : 28
2	THF, (CH ₂ Cl ₂), -78°C	10 : 1
3	(Et ₂ O-Pentane), CH ₂ Cl ₂ , -78°C	30 : 1
4	L-Selectride, CH ₂ Cl ₂ -78°C	37 : 1
5	Zn(BH ₄) ₂ , Et ₂ O, 0°C	3.6 : 1

The diagram illustrates two reduction reactions. Reaction (i) shows a ketone with a benzoyloxy (OBn) group at the alpha position being reduced by L-Selectride to a secondary alcohol. Two diastereomers are shown: 'Chélation' (the Felkin-Anh product) and 'Felkin-Anh' (the chelated product). Reaction (ii) shows a cyclic ketone with a benzoyloxy group being reduced by a 'Source d'hydrure' to a secondary alcohol, also yielding 'Chélation' and 'Felkin-Anh' diastereomers.

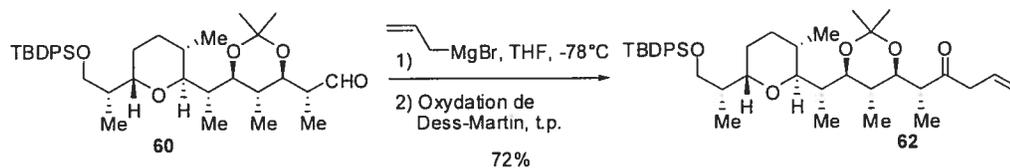
Entrée	Conditions	Chélate / Felkin
1	THF, (THF), -78°C	1 : 28
2	THF, (CH ₂ Cl ₂), -78°C	10 : 1
3	(Et ₂ O-Pentane), CH ₂ Cl ₂ , -78°C	30 : 1
4	L-Selectride, CH ₂ Cl ₂ -78°C	37 : 1
5	Zn(BH ₄) ₂ , Et ₂ O, 0°C	3.6 : 1

Lorsqu'on effectue la réduction d'une cétone telle que **i** (dérivée de l'acide lactique) portant un groupe protecteur propice à la chélation comme un groupe benzyloxy, la sélectivité classique attendue dans le cas où la réaction est faite dans le THF, avec un réactif lui-même en solution dans le THF, est du type Felkin-Anh avec une bonne diastéréosélectivité (Tableau 29, Entrée 1). Si la réaction est maintenant réalisée dans le CH₂Cl₂, mais avec le réactif dans le THF, la sélectivité est complètement inversée en faveur du produit Cram-chélate (Tableau 29, Entrée 2). Enfin, si la réaction est faite dans le CH₂Cl₂, avec un réactif généré dans un mélange de solvants apolaires, les ratios Cram-chélate deviennent *maxima* (Tableau 29, Entrée 3).

L'interprétation de ces résultats par Faucher repose sur l'état de chélation du contre ion utilisé, en l'occurrence le lithium.^{138g} Ce dernier a la possibilité de former un complexe bidentate entre la cétone et le groupe benzyloxy en α . Cette possibilité est maximisée dans les solvants apolaires avec peu d'affinité pour le lithium afin de minimiser la solvation de l'ion, d'où la tendance observée (Tableau 29, Entrées 1-3).

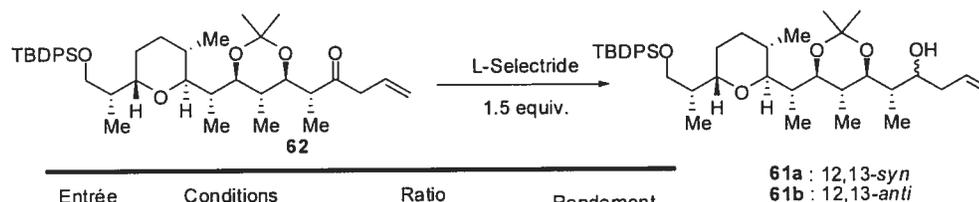
La réduction d'une cétone 2,3-*anti* substituée a également été étudiée avec un substrat comme **ii**. La réduction de ce dernier avec un réducteur comme $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, connu pour favoriser les complexes bidentates, a mené à un faible ratio de 3.6:1 à 0°C (Tableau 29, Entrée 4). Ces ratios peuvent devenir excellents lorsque le L-Selectride est utilisé dans le CH_2Cl_2 à basse température (Tableau 29, Entrée 5). Ces résultats nous ont encouragés à appliquer cette méthodologie à notre propre synthèse (Schéma 87).

Schéma 87. Synthèse du fragment C₁-C₁₆, préparation de la cétone **62**



La cétone **62** est obtenue en deux étapes à partir de l'aldéhyde **60**: une étape d'addition d'un Grignard, suivie d'une oxydation des deux alcools homoallyliques obtenus en la cétone désirée avec un rendement de 72% pour ces deux étapes (Schéma 87). Avec la cétone **62** en main, il ne restait plus qu'à appliquer la méthodologie précédente (Tableau 30).

Tableau 30. Réduction de la cétone **62** par le L-Selectride



^a Réaction incomplète; ^b Réaction complète

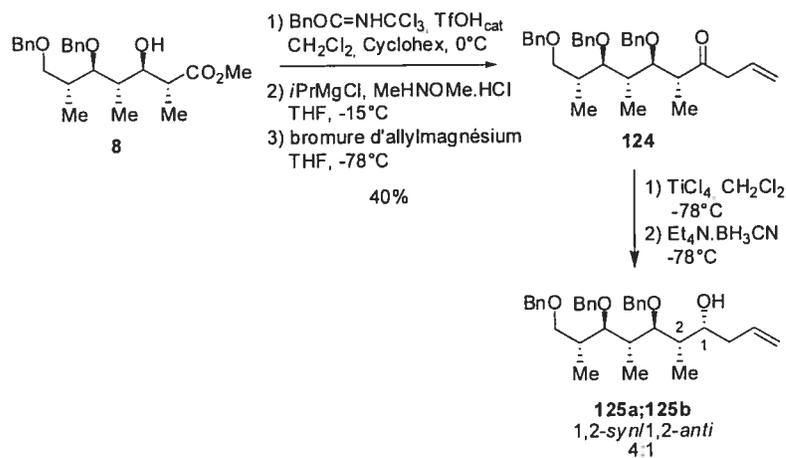
La cétone **62** fut soumise aux conditions précédemment exposées. Malheureusement, nous avons eu la (mauvaise) surprise de constater l'absence de sélectivité dans le sens où nous l'aurions souhaitée. En effet, la réduction du substrat **62** dans le THF avec un réactif dans le THF à -78°C mène à un faible ratio favorisant le produit Felkin-Anh comme prévu selon l'étude précédente, mais dans un

rendement faible car la réaction n'est pas allée à complétion (Tableau 30, Entrée 1). La même réaction faite à 0°C conduit à une absence totale de sélectivité mais à un rendement plus acceptable (Tableau 30, Entrée 2). Si le solvant est changé pour du CH₂Cl₂ à 0°C, un résultat surprenant est obtenu, puisque les ratios deviennent favorables au produit dérivant d'un mode Felkin-Anh et avec une réactivité faible (Tableau 30, Entrée 3). Cette absence de diastéréosélectivité et des rendements faibles ont fortement limité l'utilisation du L-Selectride pour la réduction de la cétone.

Ces résultats décevants en matière de stéréosélectivité ne sont pas si étonnants avec ce que nous avons pu apprendre tout le long de ce travail sur la difficulté d'induire des complexes bidentates lorsque les substrats comportent des centres stéréogéniques qui s'opposent l'un à l'autre (Cf. Sous-section 5.2.3, Schéma 35). Nous avons vu par ailleurs, que nous pouvions vaincre malgré tout ce problème en augmentant l'encombrement stérique du nucléophile, mais que toute sélectivité était perdue si ce n'était pas le cas (Cf. Section 5.7).

Pour s'en convaincre, nous avons décidé de monter un modèle propice à la formation d'un complexe bidentate robuste utilisant la méthodologie de Di Mare et coll.^{138j}, connue pour être efficace dans ce domaine grâce à la formation d'un complexe bidentate induite par TiCl₄ et en présence d'un donneur d'hydrure (Schéma 88).

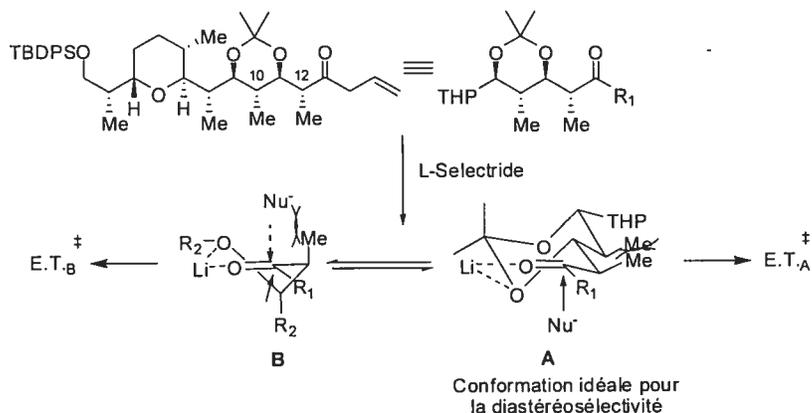
Schéma 88. Complexation d'un substrat modèle par TiCl₄ et réduction en mode Cram-chélate



Le composé **8** est protégé par un benzyle et l'ester est ensuite soumis à une amidation de Weinreb. Ce dernier est mis en présence d'un Grignard à basse température pour donner la cétone allylée **124** dans un rendement global de 40%. Cette cétone est soumise à la méthodologie utilisant TiCl_4 comme acide de Lewis bidentate, le complexe bidentate formé par la cétone étant réduit par une source d'hydrure pour donner le composé **125a** avec la relation 1,2-*syn* dans un ratio de 4 : 1 (Schéma 88).

La difficulté à engendrer une réaction stéréosélective avec un substrat acyclique, pourtant propice à la formation d'un complexe bidentate, nous a dissuadé de chercher plus longtemps une solution impliquant l'utilisation de TiCl_4 en tant qu'acide de Lewis. Pour expliquer cette faible diastéréosélectivité, nous avons proposé des états de transition pour la réduction de la cétone **62** (Figure 40).

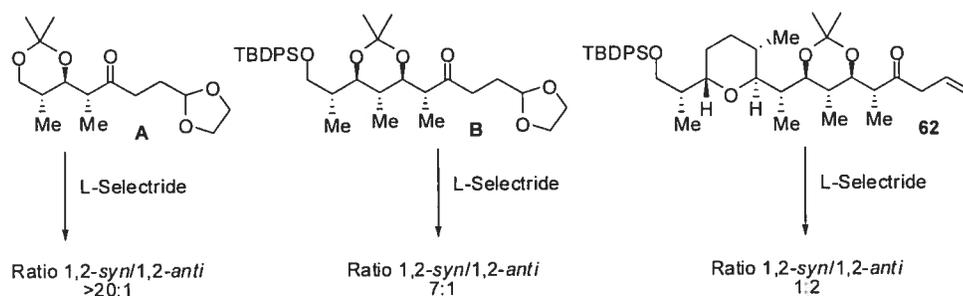
Figure 40. États de transition proposés pour expliquer la diastéréosélectivité de la réduction de la cétone **62**



Comme nous l'avons vu précédemment, lorsqu'un métal comme le lithium est capable de former des complexes bidentates avec le substrat, ces complexes existent sous deux conformères. Le conformère **A** est celui qui est favorisé dans les cas où R_1 est petit, ce qui est notre cas. Or, si ce conformère est le plus favorisé, dans cet état de transition demi-chaise, on se retrouve avec une interaction *syn*-pentane très défavorable entre les méthyles en C_{10} et C_{12} qui doit empêcher la formation d'un tel chélate. Sachant que dans notre cas, la chaîne latérale porte le tétrahydropyrane et une partie d'un propionate, cela doit rendre le complexe encore moins facile à former par manque de flexibilité (Figure 40).

Il est à noter que le groupe de Lautens avait déjà noté cette perte de sélectivité et de réactivité lors d'une réaction sur un substrat analogue et de même stéréochimie lors de la synthèse d'un fragment de la callystatin A.¹³⁹ Il semblerait que là encore, on observe une tendance qui est liée au degré de liberté conformationnelle de la molécule et à son encombrement stérique (Figure 41).

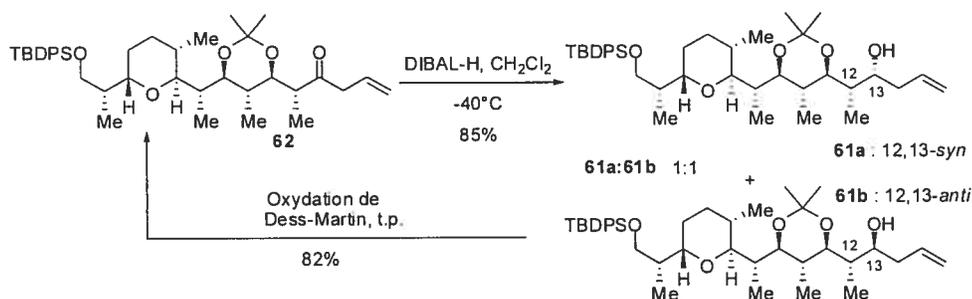
Figure 41. Diastéréosélectivité de la réduction d'une cétone 2,3-*anti* par L-Selectride en fonction de son encombrement stérique



Les substrats **A** et **B** ont déjà été rapportés lors de la synthèse du fragment C₇-C₁₆ de la zincophorine (Cf. Sous-section 6.2.4) au sein de notre groupe.¹¹¹ Nous avons déjà noté une perte de diastéréosélectivité en passant de **A** à **B**. Enfin, ces trois substrats semblent nous montrer que plus la cétone porte un substituant encombré et substitué, moins les ratios sont bons en faveur d'une relation stéréochimique 1,2-*syn*. Probablement que la formation d'un chélate dans ces conditions est de plus en plus difficile énergétiquement parlant, ce qui pourrait expliquer le renversement des sélectivités observées en faveur du produit Felkin-Anh dans le cas de la réduction de **62** (Figure 41).

Nous avons donc décidé d'aller vers la réaction la plus efficace en terme de rendement et de contourner le problème (Schéma 89).

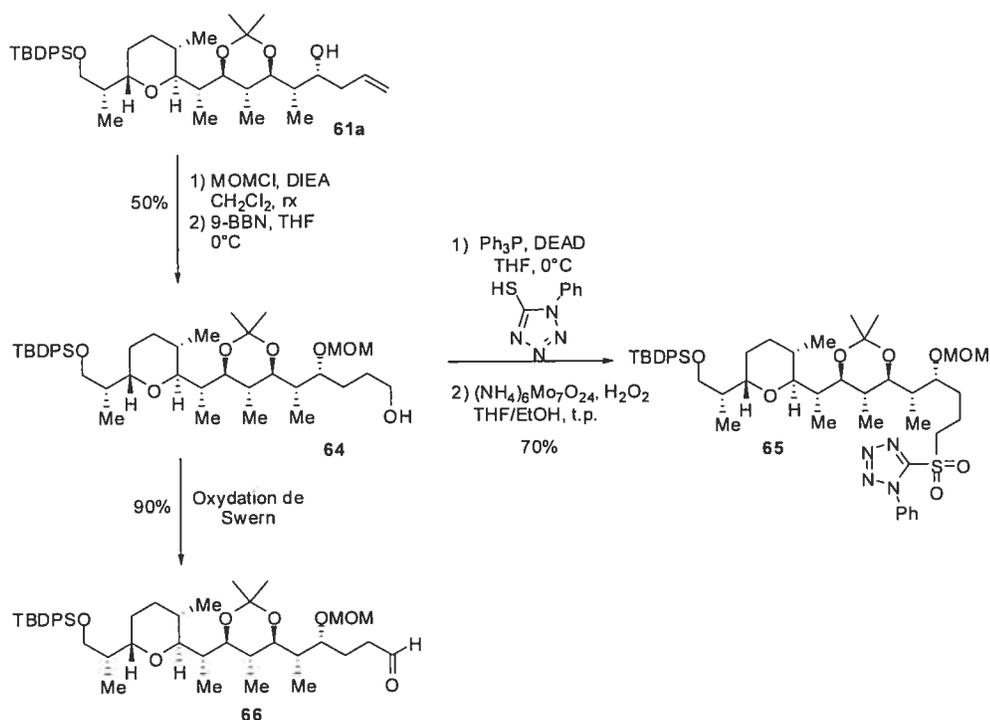
Schéma 89. Réduction de la cétone **62 par DIBAL-H et recyclage du diastéréoisomère non désiré**



La cétone **62** est réduite très efficacement mais sans sélectivité par le DIBAL-H pour donner un mélange équimolaire de **61a** et **62b**. Après séparation sur gel de silice, le diastéréoisomère **62b** est réoxydé en cétone et ainsi plusieurs fois de suite (Schéma 89).

Il restait à préparer les fragments terminaux pour le couplage de Julia-Kocienski (Schéma 90).

Schéma 90. Synthèse des fragments $\text{C}_1\text{-C}_{16}$ de la zincophorine en vue du couplage de Julia-Kocienski



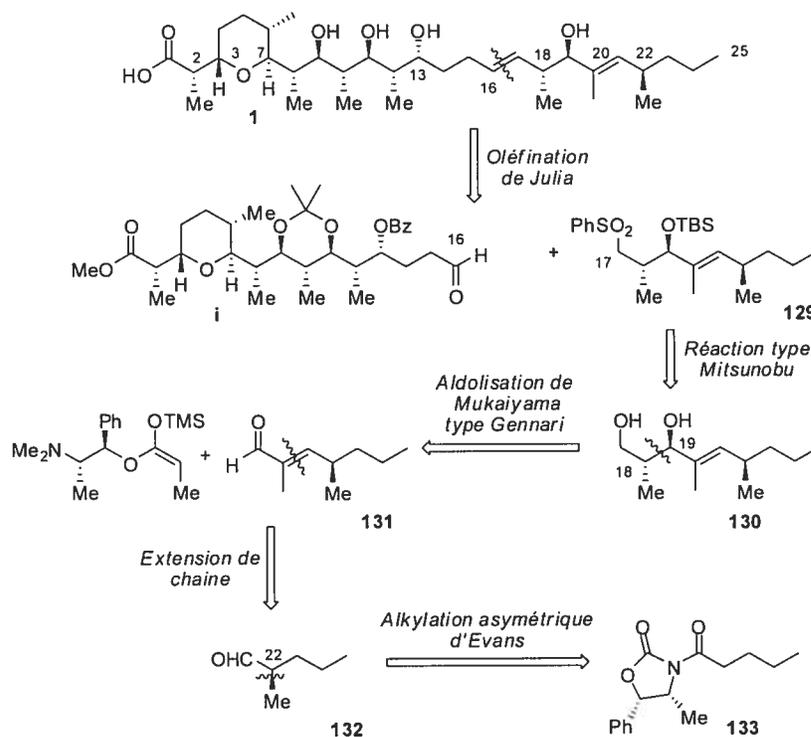
L'alcool homoallylique **61a** est protégé par un MOM et l'oléfine terminale sélectivement hydroborée pour donner l'alcool primaire **64** dans un rendement de 50%. Cet alcool peut donner naissance soit à l'aldéhyde **66** par une oxydation de Swern, soit au sulfobenzotétrazole **65** obtenu par une réaction de Mitsunobu, suivie de l'oxydation du soufre en sulfone avec un rendement global de 70% (Schéma 90).

7.7 Synthèse du fragment C₁₇-C₂₅ de la zincophorine

7.7.1 Approche proposée par Danishefsky^{112b}

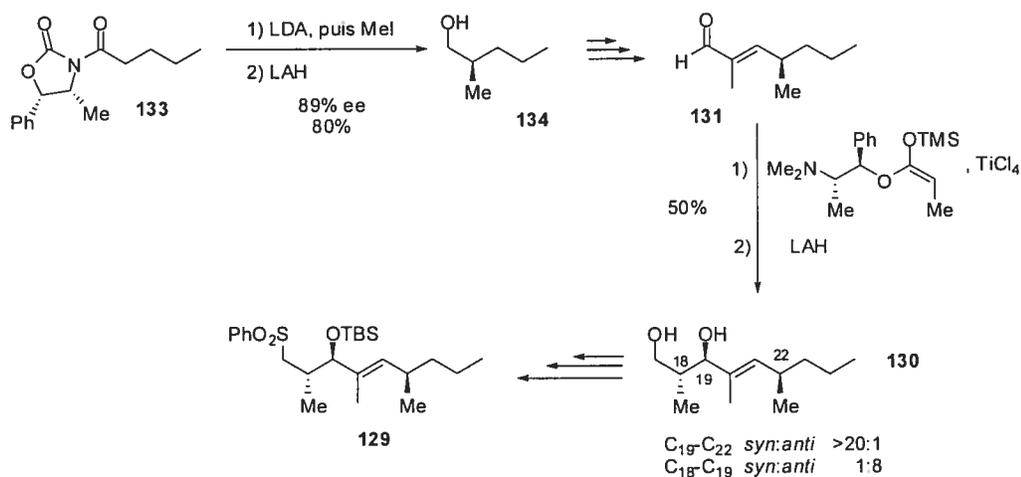
Nous avons vu au Chapitre 6 (Cf. Sous-section 6.2.1) l'approche rétrosynthétique proposée par Danishefsky pour la zincophorine. Notre approche ayant la même première disconnection (contrairement aux synthèses totales de Cossy et Miyashita), il est intéressant de résumer quelle approche ce dernier a suivi afin de générer le fragment C₁₇-C₂₅ (Schéma 91).

Schéma 91. Rétrosynthèse du fragment C₁₇-C₂₅ selon Danishefsky^{112b}



Le groupe de Danishefsky a couplé le fragment C₁-C₁₆ sous forme de l'aldéhyde **i** avec la sulfone **129** en utilisant une réaction de Julia. Cette sulfone proviendrait d'une réaction de Mitsunobu sur le diol **130**. La relation 18,19-*anti* de ce dernier a pour source un couplage de Mukaiyama entre l'aldéhyde α,β -insaturé **131** et un éther d'énol dérivé de l'éphédrine suivant une méthodologie rapportée par Gennari et coll.^{99b} Cet aldéhyde **131** provient à son tour d'une extension de chaîne à partir de l'aldéhyde **132**. Le centre asymétrique en C₂₂ est obtenu à partir d'une alkylation asymétrique de l'oxazolidinone **133** d'Evans (Schéma 91). En voici les grandes lignes pour la synthèse de ce fragment (Schéma 92).

Schéma 92. Diastéréosélectivité des étapes clés du fragment C₁₇-C₂₅^{112b}



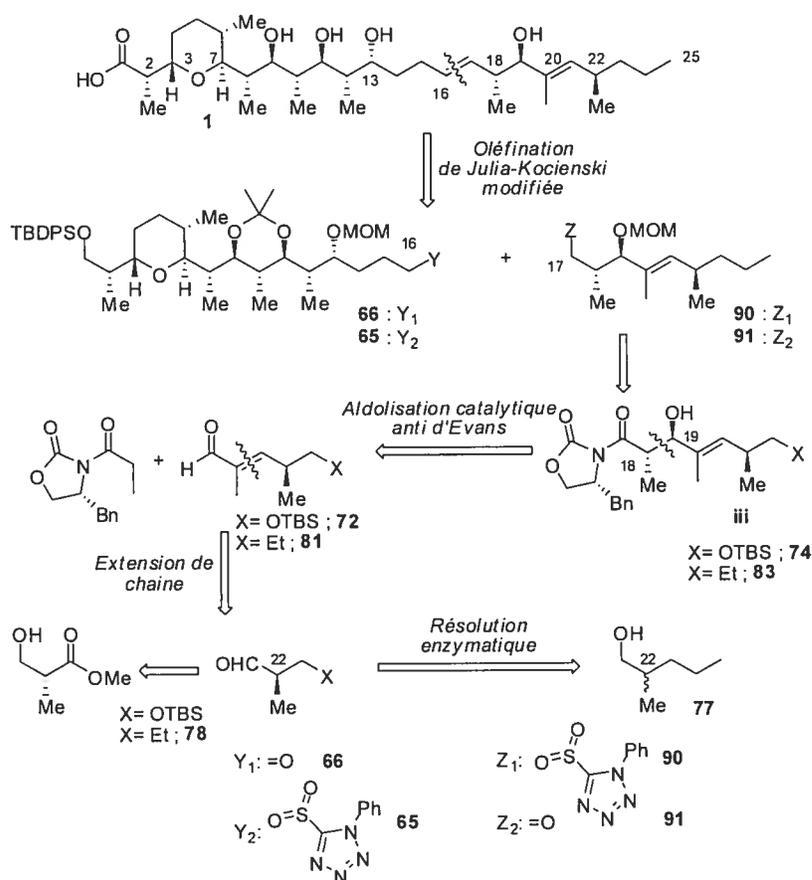
La synthèse de ce fragment commence par une alkylation asymétrique utilisant une oxazolidinone d'Evans modifiée par un groupe valéryle. Après déprotonation avec LDA puis méthylation avec MeI, le composé méthylé est obtenu avec une diastéréosélectivité de 8:1 en faveur du composé souhaité. Après séparation de l'autre diastéréoisomère par HPLC préparative, l'oxazolidinone est enlevée par un traitement à LAH pour donner l'alcool avec un rendement global de 80% et 89% ee. Ce dernier est ensuite fonctionnalisé en l'aldéhyde **131** qui subit une réaction de Mukaiyama suivant la méthodologie développée par Gennari et coll.^{99b} utilisant un acétal de cétène silylé dérivé de l'éphédrine. La diastéréosélectivité faciale est excellente pour la face d'attaque de l'aldéhyde (C₁₉-C₂₂). Le contrôle de la stéréochimie relative C₁₈-C₁₉ (Me vs OH) se révèle un peu moins efficace. Après traitement avec LAH pour enlever l'auxiliaire chiral, le diol est obtenu dans un

rendement global de 50%. Ce dernier, après fonctionnalisation, mène vers le second fragment C₁₇-C₂₅ de la synthèse, prêt pour l'oléfination de Julia.

7.7.2 Approche proposée pour le fragment C₁₇-C₂₅

Notre analyse rétrosynthétique est très similaire à la sienne. Nous avons cependant voulu améliorer la diastéréosélectivité des étapes critiques en incluant des méthodologies plus récentes et potentiellement plus efficaces (Schéma 93).

Schéma 93. Analyse rétrosynthétique du fragment C₁₇-C₂₅

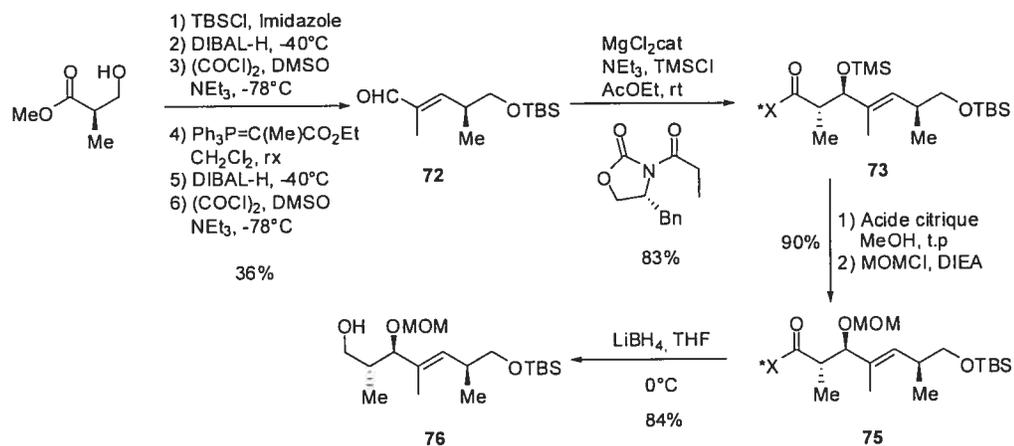


L'analyse rétrosynthétique habituelle nous conduit à un aldéhyde et à un sulfobenzotétrazole. La disconnection prévue nous permet d'envisager de placer l'aldéhyde sur le fragment C₁-C₁₆ et le sulfobenzotétrazole sur le fragment C₁₇-C₂₅. Mais l'inverse fut également considéré. Ceci est facilement envisageable puisqu'à partir de l'alcool précurseur nous pouvons diverger vers les deux composés 65 et 66. Les composés 90 et 91 pourraient provenir d'oxazolidinone d'Evans possédant une

chaîne latérale portant en C₂₃ une position fonctionnalisable (X= OTBS; **74**) ou la chaîne éthyle nécessaire (X= Et; **83**). La stéréochimie 18,19-*anti* de ces derniers pourrait être installée par une méthodologie d'aldolisation *anti* développée par le groupe d'Evans¹⁴⁰ à partir des aldéhydes α,β -insaturés **72** (X= OTBS) ou **81** (X= Et) et de l'oxazolidinone habituelle. Ces aldéhydes proviendraient à leur tour d'une extension de chaîne à partir de l'aldéhyde énantiomériquement pur **77** correspondant. Le centre chiral en C₂₂ de ce dernier pourrait être créé soit à partir de l'ester de Roche énantiomériquement pur soit à partir de l'alcool racémique **77** par une résolution enzymatique (Schéma 93).

La synthèse fut efficace et nous permit d'avoir accès rapidement au fragment C₁₇-C₂₃ (Schéma 94).

Schéma 94. Synthèse du fragment C₁₇-C₂₃ à partir de l'ester de Roche



Le point de départ de cette synthèse fut l'ester de Roche commercialement disponible. À ce moment, nous souhaitions « calibrer » la méthodologie d'Evans pour les aldolisations *anti*. Une séquence classique permet de transformer l'ester en question en aldéhyde protégé par un éther silylé. Ce dernier est engagé dans une réaction de Wittig pour donner l'oléfine *trans* trisubstituée, qui est elle-même convertie ensuite en l'aldéhyde **72** dans un rendement global de 36% pour les six étapes. La méthodologie d'Evans lui est appliquée alors. Cette méthodologie utilisant une quantité catalytique d'un sel de magnésium conduit au produit d'aldol silylé **73** correspondant avec une stéréochimie 2,3-*anti*. Cette méthodologie utilisant une oxazolidinone vient compléter les autres qui conduisent à la relation 2,3-*syn*. La

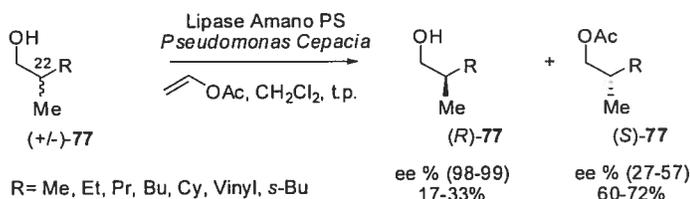
limitation telle que relevée par son auteur^{140a} est la nécessité d'utiliser des substrats insaturés pour obtenir de bonnes diastéréosélectivités. Or, cette limitation n'en est pas une dans notre cas, puisque notre substrat est un aldéhyde α,β -insaturé.

Nous avons pu constater la robustesse de la méthodologie en question puisque celle-ci conduit très sélectivement au produit attendu **73** sous sa forme silylée avec un très bon rendement de 83%. Celui-ci est ensuite déprotégé et reprotégé avec un MOM pour conduire au composé **75**. Nous avons pensé au départ prendre avantage de la présence du TSM sur la molécule pour réduire immédiatement l'oxazolidinone. Malheureusement, ce dernier ne résistait pas au traitement avec LiBH_4 , conduisant ainsi au diol. Mais sous sa forme MOM, le composé fut réduit efficacement à l'alcool **76** correspondant au fragment $\text{C}_{17}\text{-C}_{23}$ avec un rendement de 84% (Schéma 94).

Le potentiel d'une telle voie synthétique ayant été démontrée, nous avons cherché à reproduire ce schéma avec un aldéhyde permettant d'avoir accès directement au fragment $\text{C}_{17}\text{-C}_{25}$. Pour y arriver il nous fallait avoir accès au (*R*)-2-méthylpentanal énantiomériquement pur. La plupart des méthodes permettant d'y accéder faisaient appel au même ester de Roche. De faciles, mais non moins longues et fastidieuses étapes sont nécessaires pour y arriver, sachant qu'on ne crée aucun nouveau centre chiral par toutes ces étapes.

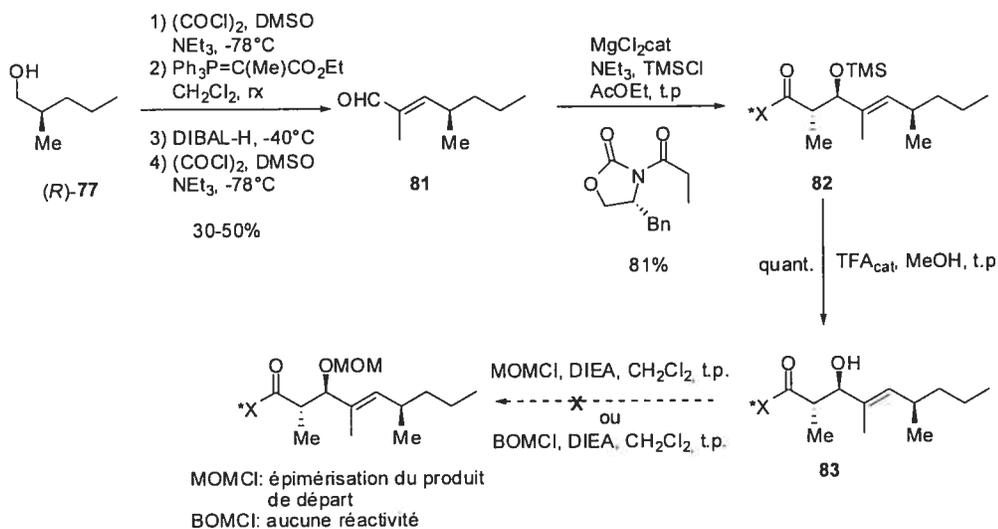
Dans ce genre de situation, les résolutions enzymatiques de produit de départ sont très utiles et efficaces. Mais en général, elles se font sur des alcools secondaires, alors que nous avons un alcool primaire dans notre cas. Finalement, nous avons eu la chance de trouver une méthodologie décrivant la résolution enzymatique d'alcools primaires du type de celui que nous avons (Schéma 95).¹⁴¹

Schéma 95. Méthodologie de résolution enzymatique d'alcools primaires α -méthylés¹⁴¹



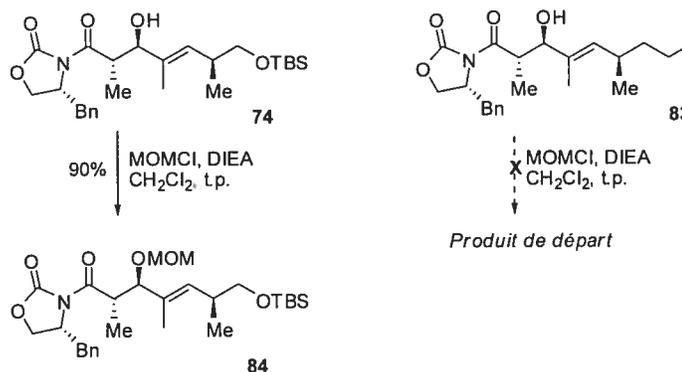
Une des limitations de la méthodologie présentée par Effenberg et coll.¹⁴¹ réside dans l'énantiosélectivité obtenue, car le facteur E ¹⁴² mesuré est peu élevé dans les cas étudiés ($E= 5.7-10$). La méthode se révèle donc très énantiosélective pour l'énantiomère *R* mais avec un rendement très faible, alors que pour l'énantiomère *S*, la réaction a un bon rendement mais le produit acétylé a une pureté optique médiocre. Cette méthodologie, bien qu'imparfaite (en termes de rendement), reste très intéressante car l'énantiomère *R* est celui désiré et les produits de départ sont commercialement disponibles et peu dispendieux. Cela nous a permis d'isoler l'alcool *R* désiré avec des rendements moyens de 15-20% et une excellente pureté optique (Schéma 95). La synthèse du fragment $C_{17}-C_{25}$ a pu se faire à partir de l'alcool énantiomériquement pur ainsi obtenu (Schéma 96).

Schéma 96. Synthèse du fragment $C_{17}-C_{25}$ à partir de l'alcool énantiomériquement pur, partie 1



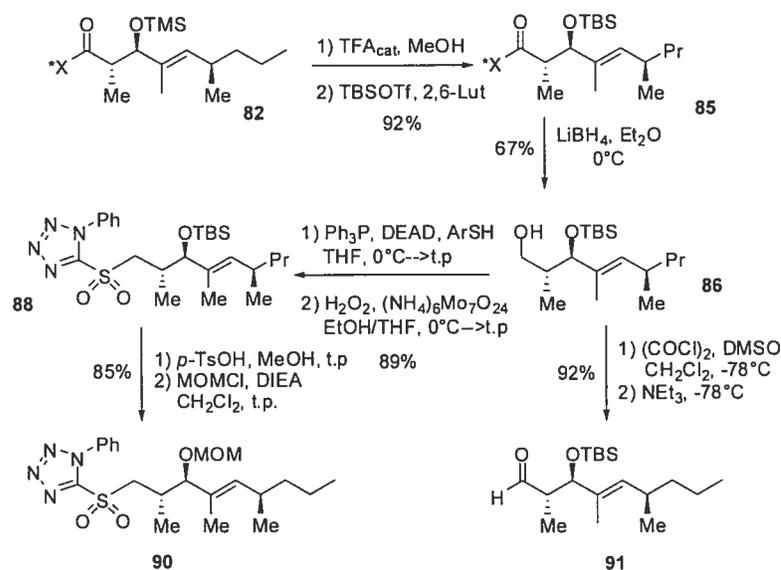
Une séquence analogue à la précédente nous a permis d'avoir accès à l'aldéhyde α,β -insaturé. Dû au caractère volatile de la plupart des intermédiaires dans cette séquence, nous avons mené la plupart des étapes sans isoler aucun substrat. Une méthodologie optimisée a permis de réaliser à partir de (*R*)-77, les trois premières réactions dans le même ballon, ce qui a abouti à avoir un rendement global de 30-50% pour cette séquence. Une fois l'alcool correspondant obtenu, puis oxydé, l'aldéhyde **81** en question fut soumis à la même aldolisation que précédemment et nous avons pu constater qu'elle fonctionnait tout aussi efficacement pour donner le seul produit **82** dans un rendement de 81%. Cela confirme l'énantiosélectivité de la résolution enzymatique ainsi que le caractère diastéréosélectif de l'aldolisation d'Evans. Le TSM est enlevé quantitativement de l'alcool secondaire afin de permettre la protection par le groupe MOM. À notre très grande surprise, la réaction conduisait uniquement à l'épimérisation du produit de départ, alors que la protection par le groupe BOM était totalement inefficace, puisque seul le produit de départ était récupéré intact (Schéma 96). Ce résultat était d'autant plus surprenant que nous avons réussi sans aucun problème la même protection sur un substrat légèrement différent (Figure 42).

Figure 42. Protection des oxazolidinones C₁₇-C₂₃ vs C₁₇-C₂₅



Ce résultat est vraiment surprenant puisqu'intuitivement, on s'attendrait à ce que la réaction de protection du substrat **83** C₁₇-C₂₅ fonctionne au moins aussi bien, celui-ci étant stériquement moins encombré que le fragment **74** C₁₇-C₂₃. Mais malgré tous nos efforts, nous n'avons pu résoudre ce problème. Nous avons donc décidé de continuer en passant par une voie indirecte (Schéma 97).

Schéma 97. Synthèse du fragment C₁₇-C₂₅ à partir de l'alcool énantio pur, partie 2

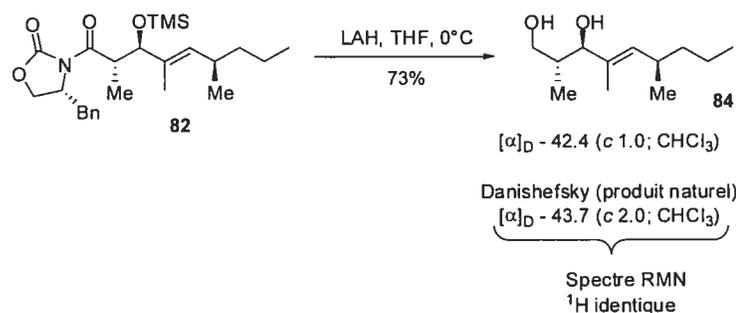


À partir du produit de l'aldolisation au magnésium **82**, le TSM est déprotégé par traitement acide, puis l'alcool libre est reprotégé par le groupe TBS pour donner **85**. L'oxazolidinone est alors clivée par LiBH_4 pour donner l'alcool primaire **86** dans un rendement moyen de 67%. La réaction doit être suivie attentivement par TLC pour éviter que le TBS ne soit clivé à son tour. Cet alcool est un intermédiaire commun aux fragments **90** et **91** C₁₇-C₂₅.

D'une part, il fut transformé en sulfobenzotétrazole **88** par une réaction de Mitsunobu suivie de l'oxydation du thioéther correspondant en sulfone avec un rendement de 89%. Le groupe TBS fut clivé en condition acide puis l'alcool reprotégé par le groupe MOM pour conduire au fragment **90** désiré C₁₇-C₂₅ avec un rendement de 85% sur deux étapes. D'autre part, l'alcool **86** a pu être oxydé par une réaction de Swern pour donner l'aldéhyde **91** correspondant avec un rendement de 92% (Schéma 97).

Il restait à prouver que le fragment obtenu était bien celui attendu en fournissant une preuve de structure. Pour ce faire, nous avons convergé vers un intermédiaire commun de notre synthèse et de celle de Danishefsky (Schéma 98).^{112b}

Schéma 98. Preuve de structure pour le fragment C₁₇-C₂₅



L'intermédiaire commun est le diol qui est obtenu par clivage de l'oxazolidinone **82** et du groupe TSM dans un rendement de 73%. Après comparaison avec le diol rapporté par Danishefsky (lui-même obtenu par dégradation de la molécule naturelle), il est clair que nous possédons le même composé (Schéma 98).

7.8 Conclusions

La synthèse des deux fragments C₁-C₁₆ **65** et **66** constituent en soi une synthèse formelle de la zincophorine eu égard aux travaux précédents de Danishefsky. Nous avons également contribué à trois autres volets de notre projet de recherche. Tout d'abord, nous avons suggéré une nouvelle approche Est-Ouest, basée sur une séquence de cycloétherification-réduction radicalaire permettant d'atteindre le fragment C₁-C₁₆. Par ailleurs, nous avons montré qu'il était possible d'envisager la synthèse du fragment C₁-C₁₆ par une approche complémentaire Ouest-Est toujours basée sur cette séquence de cycloétherification-réduction radicalaire mais démarrant de l'aldéhyde **41** (Cf. Sous-section 7.2.1) ou du fragment **51** (Cf. Sous-section 7.2.2). Ces synthèses ont été complétées (travaux du Dr I. Katsoulis) ou sont en voie de l'être (travaux de F. Godin) au sein de notre laboratoire. Le dernier volet revêt l'étude des problèmes rencontrés lors de la réduction radicalaire ainsi que de la réduction de la cétone en fin de synthèse et l'évaluation des solutions possibles. Ces dernières seront détaillées et mises en application au Chapitre suivant. Enfin, une nouvelle approche énantiosélective et diastéréosélective du fragment C₁₇-C₂₅ a pu être proposée et menée à bien en employant une résolution enzymatique et une aldolisation catalytique *anti* pour chacune des étapes clés de la synthèse des fragments en question **90** et **91**.

CHAPITRE 8

PERSPECTIVES ET RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

8.1 Introduction

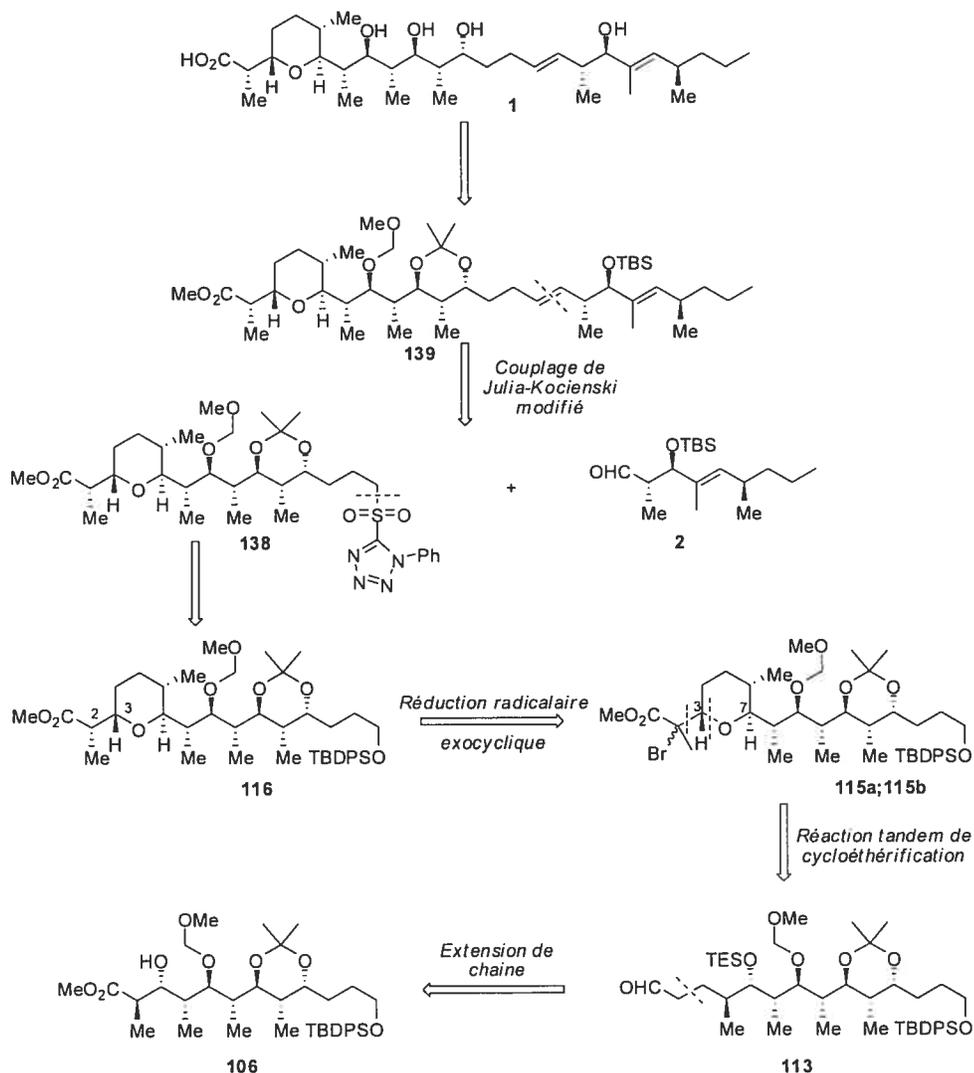
Le premier problème rencontré fut celui de l'introduction du centre stéréogénique en C₂ par une réduction radicalaire exocyclique. Des synthèses alternatives ont alors été proposées, qui ont permis d'atteindre de bonnes diastéréosélectivités lorsque la chaîne latérale en C₇ du tétrahydropyrane était de taille plus réduite. Nous avons également suggéré que des effets combinés du repliement de la chaîne et de la présence du groupe benzyle pourrait avoir un impact sur la trajectoire d'attaque de l'hydrure d'étain sur le radical.

La difficulté à générer diastéréosélectivement le centre en C₁₃ par un complexe bidentate sur un substrat aussi fonctionnalisé (portant des substituants de stéréochimie relative *anti* en α et β) est beaucoup plus contraignante. La logique voudrait qu'on génère ce centre le plus tôt possible dans la synthèse afin de conserver une flexibilité du substrat acyclique nécessaire à la bonne réussite de la réduction de la cétone envisagée.

8.2 Synthèse améliorée du fragment C₁-C₁₆ de la zincophorine

Pour cela, nous devons redéfinir notre schéma de synthèse afin de tenir en compte ces deux solutions et leurs exigences respectives (Schéma 99).

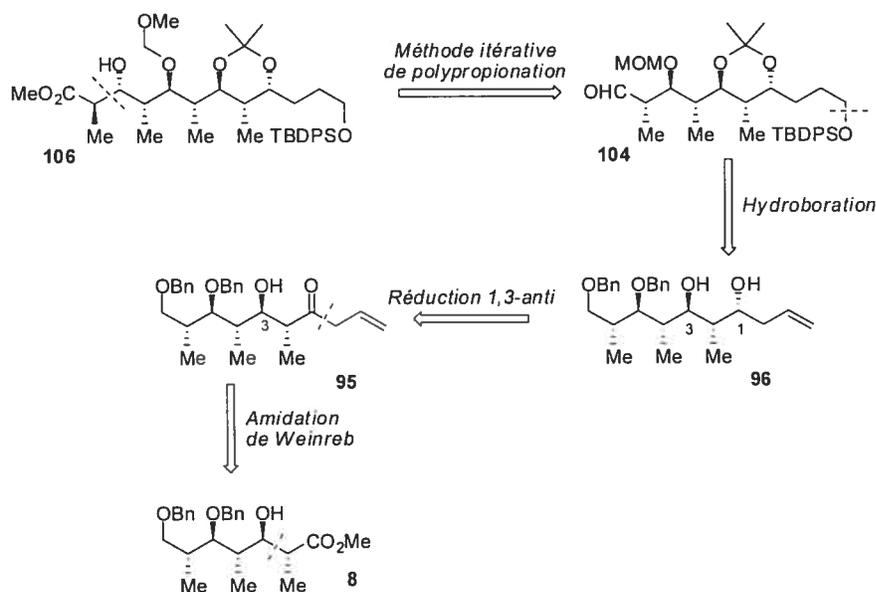
Schéma 99. Rétrosynthèse de la zincophorine, partie 1



Nous avons envisagé notre première disconnection au niveau de la zincophorine **1** au niveau de l'oléfine C₁₆-C₁₇. Cette disconnection nous mène vers l'aldéhyde **2** C₁₇-C₂₅ (Cf. Sous-section 7.7.2) et un sulfobenzotétrazole **138** C₁-C₁₆. Ce dernier serait introduit par une réaction de Mitsunobu suivie de l'oxydation vers la sulfone à partir de l'éther silylé primaire **116**. La stéréochimie 2,3-*anti* de ce composé proviendrait de la réduction exocyclique des précurseurs radicalaires **115a** ; **115b**. Il est à noter que l'alcool en C₉ sera protégé par un groupe MOM et le diol en C₁₁-C₁₃ protégé par un acétonide. Ces deux groupements sont d'une part, beaucoup moins encombrants et d'autre part, la présence de l'isopropylidène devrait imposer une contrainte conformationnelle sur la chaîne latérale du tétrahydropyrane en C₇.

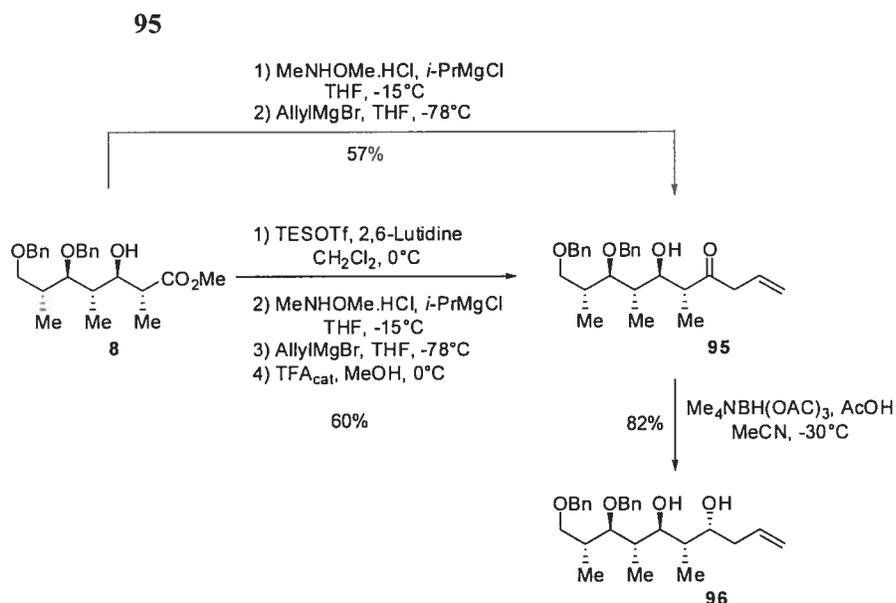
Ces précurseurs bromés **115** proviendraient comme d'habitude de notre stratégie de cycloétherification en tandem à partir de l'aldéhyde **113**. Ce dernier proviendrait à son tour d'une extension de chaîne du polypropionate **106** (Schéma 99) qui serait lui-même préparé suivant le schéma rétrosynthétique suivant (Schéma 100).

Schéma 100. Rétrosynthèse de la zincophorine, partie 2



Le polypropionate **106** proviendrait classiquement d'une méthode itérative de polypropionation à partir de l'aldéhyde **104**. L'alcool primaire en C₁₆ serait introduit par une hydroboration sélective de l'oléfine terminale du composé **96**. Ce diol avec une stéréochimie relative 1,3-*anti*, serait généré par la réduction d'une β-hydroxycétone **95**. Cette dernière proviendrait d'une amidation de Weinreb sur l'ester **8** précédemment synthétisé grâce à notre méthodologie itérative que nous ne détaillerons plus (Schéma 100).

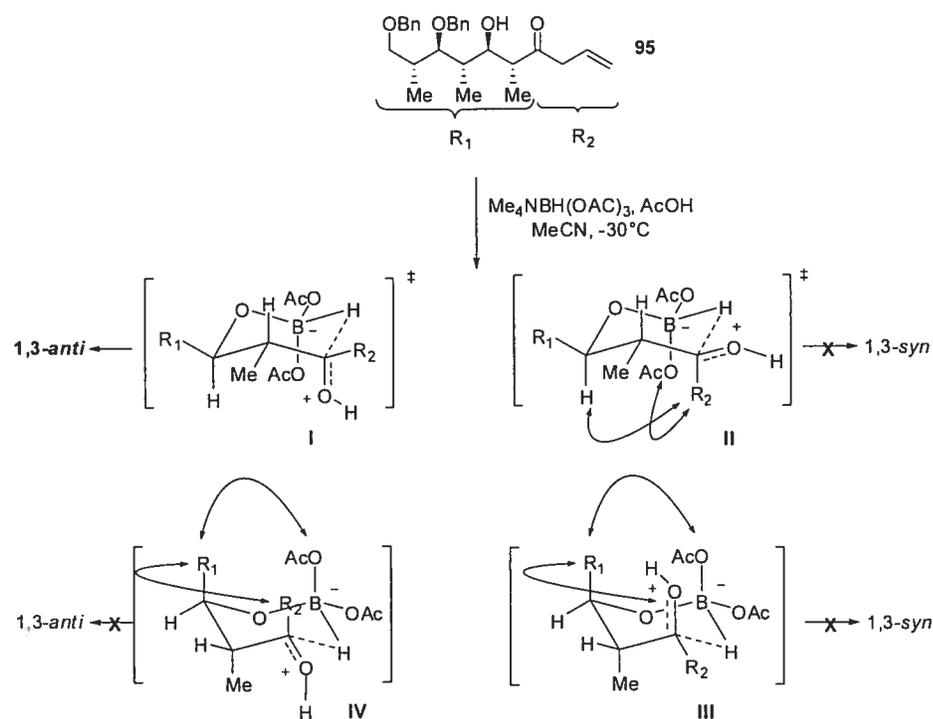
Notre nouvelle approche commence donc par le polypropionate **8** 2,3-*anti*-3,4-*anti*-4,5-*anti*-5,6-*anti* (Schéma 101).

Schéma 101. Synthèse du diol 96 par réduction 1,3-*anti* de la β -hydroxycétone

Le polypropionate **8** est dans un premier temps protégé sous forme d'un éther silylé, puis l'ester soumis à une amidation de Weinreb. La cétone allylée correspondante est ensuite obtenue par addition d'un Grignard, dont l'éther silylé est déprotégé pour donner la β -hydroxycétone **95** dans un rendement global de 60%. Alternativement, nous avons pu accéder à la même β -hydroxycétone **95** en 2 étapes dans un rendement équivalent en se passant des étapes de protection et de déprotection. Pour réduire la cétone hydroxylée, plusieurs méthodologies existent dans la littérature.¹⁴³ Nous avons choisi celle d'Evans et coll.^{143a} utilisant Me₄NBH(OAc)₃ dans l'acide acétique et l'acétonitrile. Cette méthodologie nous a conduit très efficacement à la formation du seul diastéréoisomère 1,3-*anti* du diol **96** (Schéma 101).

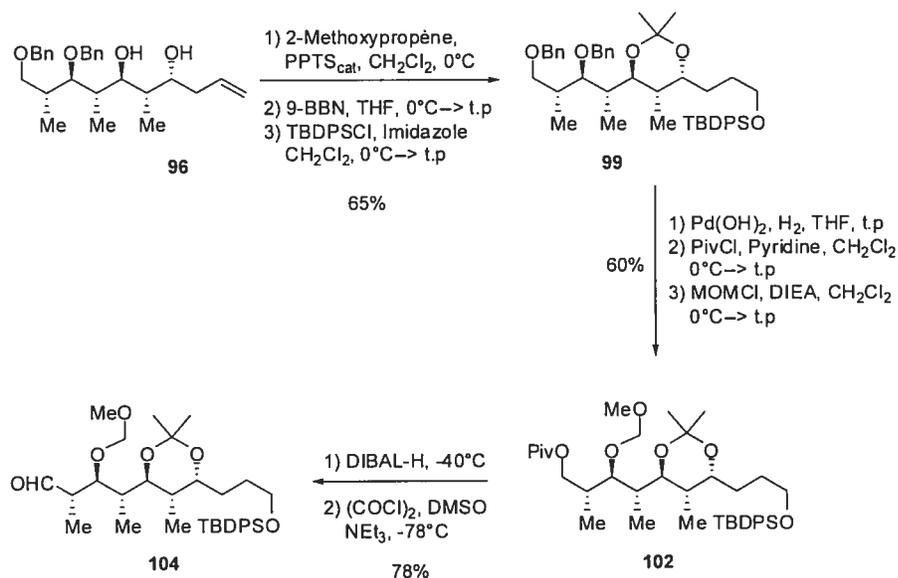
Cette stéréochimie 1,3-*anti* a été expliquée par son auteur en proposant des états de transition cycliques de type Zimmerman-Traxler (Figure 43).³¹

Figure 43. États de transition proposés pour expliquer la diastéréosélectivité 1,3-*anti* des réductions par $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$



Le principe de la réaction réside dans une livraison intramoléculaire d'un hydrure. Le réactif en lui-même ne peut réagir sur la cétone car trop désactivée par les trois acétates présents sur le bore. Par contre, une fois que l'alcool du composé **95** a déplacé un des acétates, le bore redevient suffisamment électropositif pour pouvoir transférer son hydrure de manière intramoléculaire. Cette livraison peut se faire suivant quatre états de transition **I**, **II**, **III** et **IV**. Les états de transition **III** et **IV** où les groupes R_1 et le méthyle en C_2 sont axiaux sont très clairement défavorisés à cause des différentes interactions 1,3-diaxiales. Les deux états de transition à considérer restent **I** et **II**. Dans les deux, R_1 et le méthyle sont placés équatoriaux. La différence en énergie entre ces deux états de transition vient alors des interactions 1,3-diaxiales entre le groupe R_2 et d'une part, un des acétates portés par le bore, et d'autre part, avec un des hydrogènes du cycle. Finalement, l'état de transition **I** doit être beaucoup plus bas en énergie que **II**, ce qui peut expliquer la grande diastéréosélectivité observée (Figure 43). La preuve de structure fut apportée par les étapes suivantes dont la première, la protection du diol en acétonide (Schéma 102).

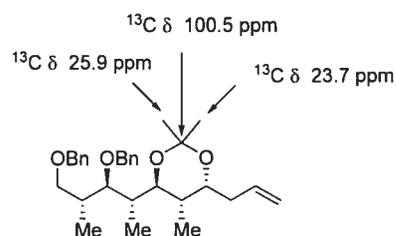
Schéma 102. Synthèse de l'aldéhyde 104



Le diol 1,3-*anti* **96** est protégé par un acétonide, puis l'oléfine terminale est hydroborée pour donner après clivage oxydatif, l'alcool correspondant qui est protégé sous forme de l'éther silylé **99** avec un rendement de 65% pour les trois étapes. Les deux benzyles sont enlevés par une hydrogénolyse en présence du catalyseur de Pearlmann. Le diol correspondant est sélectivement acylé sur l'alcool primaire par un groupe pivaloyle et l'alcool secondaire restant protégé sous forme d'un MOM pour générer le composé **102** avec un rendement global de 60%. Une réduction au DIBAL-H du pivaloyle permet de libérer l'alcool primaire et de l'oxyder à l'aldéhyde **104** par une oxydation de Swern dans un rendement de 78% (Schéma 102).

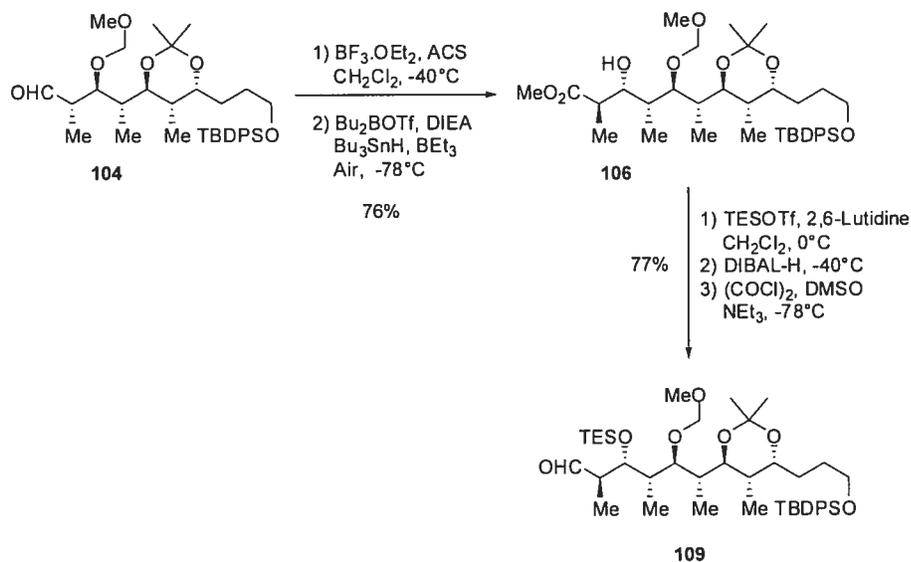
L'acétonide obtenu lors de cette synthèse nous a permis de vérifier que nous avons bien la relation 1,3-*anti* pour le diol **96** en utilisant la méthodologie de Rychnovsky et coll.¹⁴⁴ (Figure 44).

Figure 44. Preuve de structure de la relation 1,3-*anti* du diol **96 par détermination RMN ^{13}C**



L'attribution en RMN ^{13}C des déplacements de l'acétonide a permis de mettre en évidence une différence de déplacements inférieure à 5 ppm pour les carbones de l'acétonide et un déplacement du carbone acétalique de 100.5 ppm (Figure 44). Ces deux caractéristiques nous permettent de vérifier la stéréochimie relative 1,3-*anti* du diol **96** obtenu précédemment (Schéma 102) et de préparer l'aldéhyde **109** nécessaire à la séquence tandem de cycloétherification (Schéma 103).

Schéma 103. Synthèse de l'aldéhyde **109 précurseur de la réaction de cycloétherification**

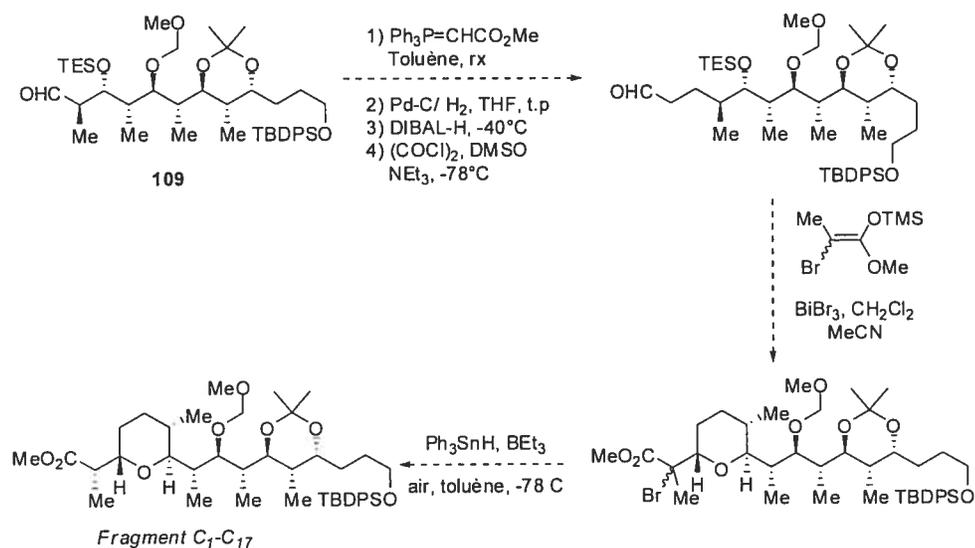


L'aldéhyde **104** est ensuite soumis à notre méthodologie itérative de polypropionation. La relation 2,3-*syn* est générée suivant un mode d'activation monodentate en utilisant $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ comme acide de Lewis. Ces adduits de Mukaiyama sont ensuite réduits sous contrôle exocyclique pour donner le polypropionate **106** de manière diastéréosélective avec un bon rendement global de

76%. Ce dernier est protégé sous forme d'éther silylé, l'estér réduit en alcool, puis réoxydé en l'aldéhyde **109** pour un rendement de 77% pour la séquence.

Afin de compléter la séquence, il nous restera à fonctionnaliser cet aldéhyde vers le précurseur de la réaction de cycloétherification puis ensuite à réduire les substrats bromés ainsi obtenus (Schéma 104).

Schéma 104. Synthèse du fragment C₁-C₁₇. Fin de la synthèse



L'aldéhyde **109** sera soumis à une réaction de Wittig donnant un ester α,β -insaturé dont l'oléfine est ensuite réduite par une hydrogénation au palladium. L'ester saturé est réduit en alcool avant que ce dernier ne soit réoxydé en aldéhyde. Ce dernier permettra d'avoir accès aux tétrahydropyranes bromés qui, une fois réduits, donneront le fragment C₁-C₁₇ désiré. Ces travaux sont actuellement en voie d'achèvement au laboratoire (Schéma 104).

CONCLUSION

Les travaux entrepris dans ce travail ont mis en évidence de manière globale, la possibilité nouvelle, efficace et surtout adaptative offerte par la chimie radicalaire dans le développement de nouveaux outils synthétiques de contrôle stéréochimique dans le contexte de molécules acycliques. Nous avons pu montrer qu'il était possible, à partir d'un seul et même substrat, de dicter l'issue stéréochimique de la réaction grâce à la chiralité existante sur notre molécule, nous permettant ainsi de s'affranchir des limitations dues aux cas de *mismatch*.

La combinaison de la chimie radicalaire et de la réaction de Mukaiyama, le tout sous le contrôle judicieux d'un acide de Lewis, nous a ainsi permis de produire une méthodologie efficace pour l'obtention de propionates et en particulier, de celui connu pour être le plus difficile d'accès : le 2,3-*anti*-3,4-*anti*. Cette stéréochimie, qui était censée être la plus difficile à atteindre, s'est finalement révélée être la plus aisée par notre méthodologie de réaction en tandem, où cette dernière est atteinte très efficacement et diastéréosélectivement en une seule étape.

L'application de notre méthodologie à un cas itératif a mis en lumière toute la difficulté que représente la génération des polypropionates dérivés du propionate précédemment obtenu. En particulier, le contrôle par un complexe bidentate de type Cram-chélate s'est révélé un véritable défi. Les études et enseignements apportés dans le cadre des réactions de Mukaiyama itératives nous ont permis de résoudre le problème. Dans ce cadre, nous avons par ailleurs pu apporter des indications intéressantes sur les facteurs et conditions influençant la réaction de Mukaiyama : la difficulté d'obtenir une réaction diastéréosélective lorsque l'aldéhyde porte deux centres stéréogéniques induisant chacun dans des directions opposées et les solutions pour résoudre cette contradiction. Cette étape acquise, les quatre motifs furent obtenus diastéréosélectivement et surtout, pour la première fois, le motif 2,3-*anti*-3,4-*anti*-4,5-*anti*-5,6-*anti* de façon totalement stéréocontrôlée.

Ce motif nous a finalement permis d'appliquer de manière concrète notre méthodologie à la synthèse de la zincophorine. Le fragment polypropionate C₅-C₁₃ nous a permis de mettre en évidence la versatilité et la robustesse de la méthode lorsqu'il a fallu réitérer de nouveau la méthodologie afin de générer diastéréosélectivement le polypropionate C₅-C₁₃ correspondant. Nous avons également pu développer une nouvelle voie (basée sur les travaux de P. A. Evans) pour obtenir des tétrahydropyranes trisubstitués 3,7-*trans* complexes, précurseurs de réductions radicalaires exocycliques subséquentes.

Les diastéréosélectivités obtenues au cours de celles-ci se sont montrées dépendantes de la conformation adoptée par la molécule et en particulier de l'interaction potentielle entre, d'une part, le méthyle en C₆ et la chaîne portée en C₇ et d'autre part, entre cette même chaîne et le radical. Cette dernière interaction rendrait potentiellement l'attaque de l'hydrure plus difficile. Nous avons pu proposer des solutions dans les cas où le biais conformationnel était défavorable à l'issue stéréochimique de la réduction exocyclique. Cette étude nous a permis de développer différentes approches du fragment C₁-C₁₆ de la zincophorine.

Nous avons pu fournir une nouvelle voie d'accès facile et diastéréosélective à la synthèse du fragment C₁₇-C₂₅, notamment par l'utilisation d'une résolution enzymatique.

Enfin, des travaux sont en cours dans le laboratoire afin d'évaluer notre solution vis-à-vis de la réduction radicalaire de substrats bromés discutés précédemment en réalisant la synthèse du fragment C₁-C₁₇.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère positive d'argon dans des montages préalablement séchés selon les méthodes conventionnelles. Le tétrahydrofurane (THF) et l'éther (Et₂O) ont été distillés sur un mélange sodium/benzophénone sous une atmosphère d'azote immédiatement avant usage. Le dichlorométhane (CH₂Cl₂), le DMSO, la *i*-Pr₂NH, la *i*-Pr₂NEt, la Et₃N, le chlorure de triméthylsilane (TSMCl) et le toluène ont été fraîchement distillés sur CaH₂, sous une atmosphère d'azote. Le chlorure d'oxalyle, le 2-méthyl-1,3-propanediol, le LiAlH₄ (solution 1M/THF), le LiBH₄ (solution 2M/THF), le DIBAL-H (solution de 1M/Hexane), le 2,2,2-trichloroacétimide de benzyle, l'acide triflique, l'hydrure de tributylétain, l'hydrure de triphénylétain, la triéthylborane (solution 1M/Hexane), le tribromure de bismuth, le chlorure de diphenyl-*tert*-butylsilane, l'imidazole, la 2,6-lutidine, le dihydroxyde de palladium, le chlorure de pivaloyle, l'allyle de bromure magnésium, le tétraméthyle ammonium de triacétoxyborohydrure, le 9-BBN (solution 0.5M/THF), le chlorure de méthoxyméthyle (MOMCl), les acides de Lewis : MgBr₂·OEt₂, Me₃Al (2.0 M/Hexane), Me₂AlCl (1.0 M/Hexane), Bu₂BOTf (1.0 M/CH₂Cl₂), BF₃·OEt₂ ont été également achetés et ont été utilisés sans purification supplémentaire. Le Et₂BOTf a été synthétisé selon un protocole décrit dans la littérature.¹⁴⁵ Le 2,2,2-trichloroacétimide de *para*-méthoxybenzyle a également été synthétisé selon un protocole décrit dans la littérature.¹⁴⁶ Le tétrachlorure de titane (TiCl₄) a été distillé en présence de cuivre avant son utilisation. Le *n*-butyllithium (solution 2.5 M/Hexane) a également été acheté et a été titré avant utilisation (point de virage de l'acide diphenylacétique dans du THF anhydre). Les chromatographies éclair 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 (CHCl₃) comme référence interne. Les déplacements chimiques des signaux sont reportés en partie par million (ppm). Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre à transformateur de Fourier. Les spectres de masse SM de basse et de haute résolution ont été enregistrés avec et sans mode d'ionisation (EI et

FAB). Les indices de rotation ont été mesurés par un polarimètre à la raie D du sodium avec une cellule de 1dm de longueur et un volume de 1 mL.

(2*R*,3*S*,4*S*)-methyl 5-(benzyloxy)-2-bromo-3-hydroxy-2,4-dimethylpentanoate (2a) ; (2*S*,3*S*,4*S*)-methyl 5-(benzyloxy)-2-bromo-3-hydroxy-2,4-dimethylpentanoate (2b)

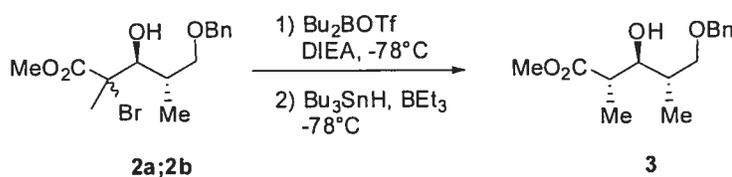


À une solution de l'aldéhyde brut **1** (1 éq ; 56 mmol) dans CH₂Cl₂ (0.1M) à -78°C est ajoutée une solution (1M dans CH₂Cl₂) de TiCl₄ (1.15 éq ; V= 61 mL). L'éther d'énol bromé (1.3 éq ; V= 23.0 mL) est ensuite additionné. Agitation à -78°C pendant 15 min, puis la réaction est neutralisée par NH₄Cl_{sat} à -78°C. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et₂O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat}. Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par Et₂O. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 85:15) pour donner un mélange de bromures **2a** ; **2b** épimériques 2,3-*syn* ; 2,3-*anti* (4 : 1 ; m= 17.5g ; 92%).

(2*R*) : $R_f = 0.33$ (hexanes:EtOAc, 80:20) ; $[\alpha]_D^{25} +13.9^\circ$ (c= 1.24; CHCl₃) ; IR (pur) ν_{max} 3459, 3005, 2990, 1730, 1450, 1260, 1095, 1040, 740 ; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.33 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 4.14 (dd, $J = 4.0$ Hz, 3.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 1.96-2.07 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 0.92 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H) ; ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 137.7, 128.5, 127.8, 127.7, 78.2, 74.0, 73.4, 67.7, 53.1, 36.4, 22.4, 15.2 ; SM (EI) m/z 347 (M⁺, ⁸¹Br, 97%), 345 (M⁺, ⁷⁹Br, 100%), 331 (8), 326 (6), 310 (6), 309 (28) ; SMHR calculée pour C₁₅H₂₁BrO₄ (MH): 345.0701, trouvée: 345.0685 (4.7 ppm) .

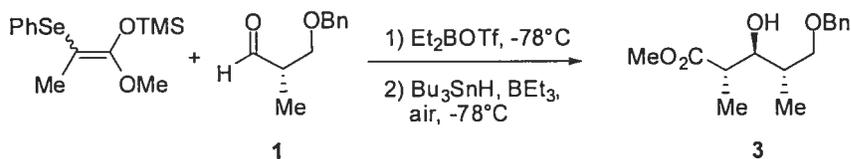
(2*S*) : $R_f = 0.30$ (hexanes:EtOAc, 80:20) ; $[\alpha]_D^{25} +10.1^\circ$ ($c = 1.05$; CHCl_3) ; IR (pur) ν_{max} 3470, 2940, 2860, 1740, 1450, 1380, 1255, 740 ; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.25 (m, 5H), 4.46 (s, 2H), 4.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 4.8$ Hz, 2.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.57-3.53 (m, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.10 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H) ; $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 137.4, 128.9, 128.5, 127.9, 127.5, 80.4, 73.2, 64.0, 53.1, 35.6, 24.4, 17.1 ; **SM (EI)** m/z 347 (M^+ , ^{81}Br , 97%), 345 (M^+ , ^{79}Br , 100%), 331 (21), 326 (24), 312 (19), 310 (100) ; **SMHR** calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrO}_4$ (MH): 345.0701, trouvée: 345.0717 (-4.4 ppm) ; **Analyse** calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrO}_4$: C, 52.19 ; H, 6.13. Trouvée: C, 52.13 ; H, 6.03.

(2*S*,3*S*,4*S*)-methyl 5-(benzyloxy)-3-hydroxy-2,4-dimethylpentanoate (3)



À un mélange de bromures **2a** ; **2b** (1 éq ; 29 mmol) en solution dans CH_2Cl_2 (0.1 M) à -78°C est ajouté successivement DIEA (1.5 éq ; $V = 7.6$ mL), puis une solution 1 M de Bu_2BOTf dans CH_2Cl_2 (1.3 éq ; $V = 38$ mL). Agitation à -78°C pdt 1h, puis addition de Bu_3SnH (1.5 éq ; $V = 11.6$ mL), BEt_3 (0.2 éq ; $V = 5.8$ mL) et enfin d'air (20 mL). Des ajouts supplémentaires de BEt_3 et d'air sont réalisés toutes les heures. Après 4h de réaction à -78°C , la réaction est complète (TLC) et est neutralisée par addition de *p*-DNB. Agitation 15 min à -78°C puis neutralisation par $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$. Les solvants sont évaporés, le résidu est repris par Et_2O , lavé par une solution aqueuse saturée de KF (x2) puis filtré sur Célite/ MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est alors mis en solution dans MeOH puis refroidi à 0°C avant addition de H_2O_2 (45 mL). Agitation à 0°C pdt 1h30, puis neutralisation par H_2O . Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (x2) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié (x2) sur gel de silice (Hex/AcOEt 75:25) pour donner le propionate 2,3-*anti*-3,4-*anti* **3** ($m = 7.0\text{g}$; 90%).

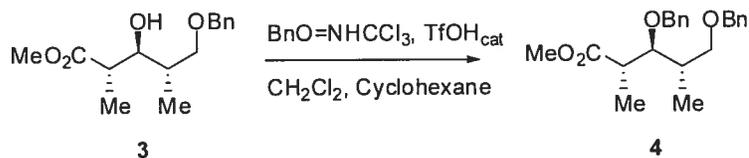
Alternativement, ce composé peut être préparé en une réaction « one pot » :



À une solution de l'aldéhyde brut **1** (1 éq ; 5 mmol) dans CH_2Cl_2 (0.1M) à -78°C est ajouté l'éther d'énol phénylsélééné (1.2 éq ; $m = 1.89 \text{ g}$) puis est ensuite additionnée une solution (1M dans CH_2Cl_2) de Et_2BOTf (1.2 éq ; $V = 6 \text{ mL}$). Agitation à -78°C pendant 5 min, puis addition de Bu_3SnH (1.5 éq ; $V = 2.7 \text{ mL}$), BEt_3 (0.2 éq ; $V = 1.0 \text{ mL}$) et enfin d'air (5 mL). Des ajouts supplémentaires de BEt_3 et d'air sont réalisés toutes les heures. Après 6h de réaction à -78°C , la réaction est complète (TLC) et est neutralisée par addition de *p*-DNB. Agitation 15 min à -78°C puis neutralisation par $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$. Les solvants sont évaporés, le résidu est repris par Et_2O , lavé par une solution aqueuse saturée de KF (x2) puis filtré sur Célite/ MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le résidu est coévaporé avec MeOH (x2). Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/ AcOEt 75:25) pour donner le propionate 2,3-*anti*-3,4-*anti* **3** ($m = 1.09 \text{ g}$; 82%).

$R_f = 0.17$ (hexanes: EtOAc , 80:20) ; $[\alpha]_D^{25} +20.4^\circ$ ($c = 1.0$; CHCl_3) ; IR (pur) ν_{max} 3500, 2879, 1735, 1455, 1198, 1094 ; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.23 (m, 5H), 4.52 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.68-3.61 (m, 2H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.41 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.00-1.84 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3H), 1.02 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H) ; $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 176.1, 137.9, 128.4, 127.7, 127.6, 77.4, 73.4, 73.2, 51.7, 43.0, 36.2, 14.9, 14.5 ; Analyse calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$: C, 67.64 ; H, 8.33. Trouvée: C, 67.65; H, 8.77.

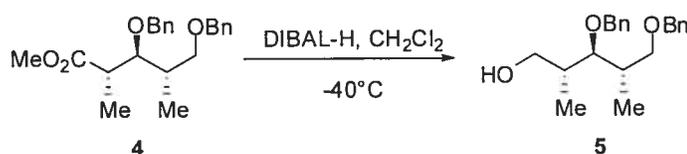
(2*S*,3*S*,4*S*)-methyl 3,5-bis(benzyloxy)-2,4-dimethylpentanoate (4)



Le propionate **3** (1 éq ; 26 mmol) est dissous dans un mélange 2:1 (Cyclohexane/CH₂Cl₂ ; 0.1M) et refroidi à 0°C. À cette solution est ajoutée successivement le 2,2,2-benzyltrichloroacétimide (1.5 éq ; V= 7.33 mL), puis TfOH (0.1 éq ; V= 234 µL) au goutte à goutte. Agitation à 0°C pdt la nuit avant ajout de NEt₃ (0.15 éq ; V= 543 µL). Agitation 10 min à 0°C avant Les solvants sont évaporés. Le résidu est dissous dans l'hexane et filtré sur Célite. Après évaporation, le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 85:15) pour donner le propionate protégé **4** (m= 9.27g ; 92%).

$R_f = 0.21$ (hexanes:EtOAc, 9:1) ; $[\alpha]_D^{25} +12.3^\circ$ (c= 1.12; CHCl₃) ; **IR** (pur) ν_{\max} 3029, 2878, 1736, 1454 ; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.24 (m, 10H), 4.57 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 5.1$ Hz, 7.3 Hz, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.61 (dd, $J = 4.9$ Hz, 9.0 Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 6.5$ Hz, 9.1 Hz, 1H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.19-2.07 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H) ; **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ 175.7, 138.6, 128.3, 128.2, 127.5, 127.4, 83.9, 74.4, 73.1, 71.9, 51.6, 42.6, 35.9, 15.3, 13.5 ; **SM (EI)** m/z 357.2 (MH⁺, 100), 356.2 (M⁺, 80), 355.2 (24), 333.9 (18) ; **SMHR** calculée pour C₂₂H₂₈O₄ (M⁺): 356.1987, trouvée: 356.1970 (4.9 ppm) ; **Analyse** calculée pour C₂₂H₂₈O₄: C, 74.13; H, 7.92. Trouvée: C, 74.07; H, 8.09.

(2R,3R,4S)-3,5-bis(benzyloxy)-2,4-diméthylpentan-1-ol (5)

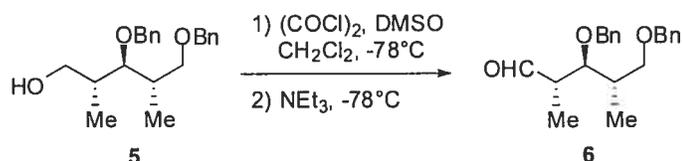


L'ester protégé **4** (1 éq ; 20 mmol) est dissous dans CH₂Cl₂ (0.1M) et refroidi à -40°C. Ajout d'une solution 1M de DIBAL-H (3 éq ; V= 60 mL). Agitation 1h à -40°C, puis neutralisation par MeOH (5 mL), enfin Sel de Rochelle saturée. La solution est agitée pdt 1h à t.p jusqu'à clarification de la phase organique. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et₂O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat}. Les phases aqueuses sont réextraites (x2) par Et₂O. Les

phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 75:25) pour donner l'alcool **5** (quant.).

$R_f = 0.22$ (hexanes:EtOAc, 3:1) ; $[\alpha]_D^{25} -13.7^\circ$ ($c = 0.7$; CHCl_3) ; **IR** (pur) ν_{max} 3439, 3030, 2963, 1454, 736, 698 ; **^1H RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.25 (m, 10H), 4.58 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.78 (dd, $J = 10.8$ Hz, 3.6 Hz, 1H), 3.58 (dd, $J = 11.2$ Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.46 (dd, $J = 6.4$ Hz, 5.2 Hz, 1H), 2.72 (bs, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.11-1.05 (m, 6H) ; **^{13}C RMN** (100 MHz, CDCl_3) δ 138.5, 138.1, 128.5, 128.4, 127.7, 127.6, 127.5, 86.6, 75.2, 73.1, 72.2, 65.4, 37.0, 36.4, 15.8, 15.1 ; **SM** (EI) m/z 333.9 (55), 330.2 (25), 329.2 (MH^+ , 100), 309.8 (22), 307.8 (43), 305.8 (23) ; **SMHR** calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_3$ (MH^+): 329.2116, trouvée: 329.2120 (1.1 ppm) ; **Analyse** calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$: C, 76.78 ; H, 8.59. Trouvée: C, 76,38; H, 8.90.

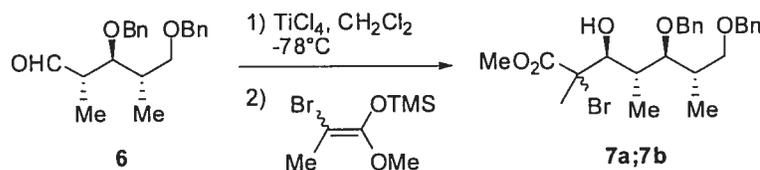
(2*S*,3*S*,4*S*)-3,5-bis(benzyloxy)-2,4-diméthylpentanal (6)



Le chlorure d'oxalyde (1.15 éq ; $V = 2.3$ mL) est ajouté au CH_2Cl_2 (210 mL) à t.p puis refroidi à -78°C . À cette solution est ajoutée au goutte à goutte rapide le DMSO (2.3 éq ; $V = 6.5$ mL). Après 5 min d'agitation à -78°C , l'alcool **5** (1 éq ; 42.0 mmol) en solution dans CH_2Cl_2 (210 mL) y est canulé ce qui donne lieu à la formation d'un précipité blanchâtre. Agitation 30 min à -78°C avant ajout de NEt_3 (5 éq ; $V = 29$ mL). Agitation 1h à -78°C avant de neutraliser par $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ à -78°C . Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 80:20) pour donner l'aldéhyde **6** ($m = 12.8\text{g}$; 94%).

$R_f = 0.35$ (hexanes:EtOAc 8:2) ; $[\alpha]_D^{25} +10.2^\circ$ ($c = 0.9$; CHCl_3) ; **IR** (pur) ν_{max} 3030, 2969, 2859, 1722, 1453, 736, 697 ; **^1H RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ 9.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.36-7.25 (m, 10H), 4.56 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.72 (dd, $J = 7.2$ Hz, 4.4 Hz, 1H), 3.55-3.52 (m, 2H), 2.72 (ddq, $J = 2.3$ Hz, 4.4 Hz, 6.9 Hz, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ; **^{13}C RMN** (100 MHz, CDCl_3) δ 204.5, 138.4, 138.2, 128.9, 128.3, 127.7, 127.6, 127.5, 82.4, 73.8, 73.1, 72.0, 48.6, 36.6, 14.5, 11.4 ; **SM** (EI) m/z 326.2 (M^+ , 12), 235.1 (56), 217.1 (100), 190.1 (32), 177.1 (72), 129.1 (19), 112.1 (23), 91.0 (10) ; **SMHR** calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (M^+): 326.1877, trouvée: 326.1881 (1.5 ppm).

(2S,3S,4R,5S,6S)-methyl 5,7-bis(benzyloxy)-2-bromo-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoate (7a); **(2R,3S,4R,5S,6S)-methyl 5,7-bis(benzyloxy)-2-bromo-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoate (7b)**



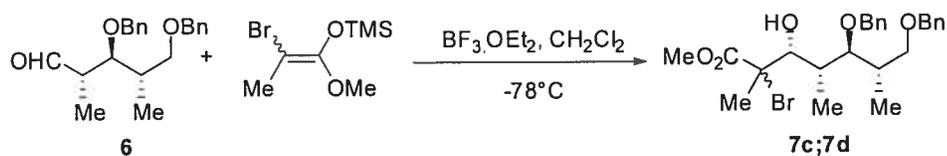
À une solution de l'aldéhyde **6** (1 éq ; 40.0 mmol) dans CH_2Cl_2 (0.1M) à -78°C est ajoutée une solution (1M dans CH_2Cl_2) de TiCl_4 (1.1 éq ; $V = 44.0$ mL). L'éther d'énol bromé (1.3 éq ; $V = 15.0$ mL) est ensuite additionné. Agitation à -78°C pendant 15 min, puis la réaction est neutralisée par $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ à -78°C . Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 85:15) pour donner un mélange de bromures **7a** ; **7b** épimériques 2,3-*syn* ; 2,3-*anti* (1.5 : 1 ; $m = 16.3$ g ; 83%).

(R)-2,3-anti : $R_f = 0.22$ (hexanes:EtOAc 4:1) ; $[\alpha]_D^{25} +5.0^\circ$ ($c = 0.3$; CHCl_3) ; **IR** (pur) ν_{max} 3539, 2950, 2861, 1737, 1452, 1260 ; **^1H RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.25 (m, 10H), 4.61 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.30 (da, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.48 (dd, $J = 8.8$ Hz,

5.6 Hz, 1H), 3.38 (bs, 1H), 2.26-2.14 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H) ; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 138.6, 138.3, 128.4, 128.3, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 85.0, 75.8, 74.0, 73.1, 72.5, 68.5, 52.9, 38.8, 36.9, 21.3, 15.8, 13.8 ; **SM** (FAB) m/z 493.1 (MH^+ , 13), 413.2 (11), 323.1 (76), 303.1 (18), 197.1 (38), 181.0 (100), 112.1 (23), 154.0 (87), 136.0 (83) ; **SMHR** calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{BrO}_5$ (MH^+): 493.1601, trouvée: 493.1590 (2.3 ppm).

(*S*)-2,3-*syn* : $R_f = 0.33$ (hexanes:EtOAc 4:1) ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.26 (m, 10H), 4.64 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.07 (dd, $J = 3.8$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.57 (dd, $J = 4.7$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 8$ Hz, 5.6 Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 8.8$ Hz, 5.6 Hz, 1H), 2.30-2.14 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H) ; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 138.7, 138.1, 128.7, 128.5, 128.0, 127.8, 127.7, 86.9, 78.4, 74.9, 73.3, 72.4, 65.9, 53.4, 39.8, 37.5, 25.9, 17.3, 15.8 ; **SM** (FAB) m/z 493.1 (MH^+ , 17), 277.0 (15), 197.1 (29), 181.1 (100), 136.0 (36) ; **SMHR** calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{BrO}_5$ (MH^+): 493.1589, trouvée: 493.1603 (2.7 ppm).

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-methyl 5,7-bis(benzyloxy)-2-bromo-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoate (7c); **(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-methyl 5,7-bis(benzyloxy)-2-bromo-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoate (7d)**

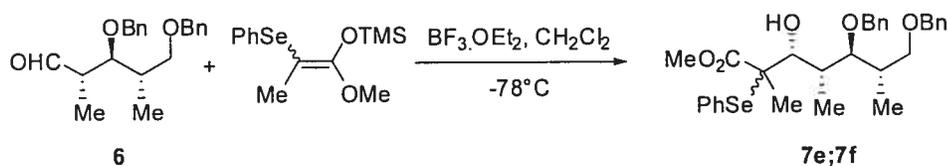


À une solution de l'aldéhyde **6** (1 éq ; 3.4 mmol) et de l'éther d'énol (1.5 éq ; $V = 1.88$ mL) dans CH_2Cl_2 (0.1M) à -78°C est ajouté au goutte à goutte $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.0 éq ; $V = 861$ μL). Agitation 1h à -78°C , puis la réaction est neutralisée par $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ à -78°C . Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt

85:15) pour donner un mélange de bromures **7c** ; **7d** épimériques (*R*)-2,3-*syn* ; (*S*)-2,3-*anti* (4 : 1 ; $m = 1.56\text{g}$; 93%).

(2*R* ; 2*S*): $R_f = 0.28$ (hexanes:EtOAc, 80:20) ; $[\alpha]_D^{25} -24.4^\circ$ ($c = 0.45$; CHCl_3) ; IR (pur) ν_{max} 3522, 2949, 2874, 1737, 1452, 1255, 1085 ; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.23 (m, 10 $\text{H}_{\text{c+d}}$), 4.57 (dd, $J = 22.4\text{Hz}$, 10.8Hz, 2 H_c), 4.50 (s, 2 H_c), 4.43 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1 H_c), 3.77 (s, 3 H_d), 3.76 (s, 3 H_c), 3.76-3.74 (m, 1 $\text{H}_{\text{c+d}}$), 3.68 (dd, $J = 9.2\text{Hz}$, 4.8 Hz, 1 H_d), 3.65 (dd, $J = 8.8\text{Hz}$, 4.8 Hz, 1 H_c), 3.56 (dd, $J = 8.8\text{Hz}$, 3.6 Hz, 1 H_d), 3.53 (dd, $J = 8.8\text{Hz}$, 3.6 Hz, 1 H_c), 3.47 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1 H_c), 3.43 (dd, $J = 9.2\text{Hz}$, 2.8 Hz, 1 H_d), 3.38 (dd, $J = 8.8\text{Hz}$, 3.2 Hz, 1 H_c), 3.08 (d, $J = 3.2\text{Hz}$, 1 H_d), 2.42 (dq, $J = 6.8\text{Hz}$, 2.8 Hz, 1 H_d), 2.19-2.05 (m, 1 $\text{H}_{\text{c+d}}$), 1.98 (m, 1 $\text{H}_{\text{c+d}}$), 1.13 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 3 H_d), 1.12 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 3 H_d), 1.10 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3 H_c), 1.03 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3 H_c) ; $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ **3c**: 171.4, 138.6, 138.2, 128.7, 128.7, 128.6, 128.1, 128.0, 127.8, 127.8, 88.0, 76.1, 74.3, 73.4, 72.1, 66.4, 53.3, 36.6, 36.0, 24.8, 15.4, 13.5 ; **3d**: 171.9, 138.3, 129.9, 129.2, 129.1, 129.0, 88.2, 77.4, 73.8, 73.4, 72.3, 63.1, 53.4, 36.6, 34.4, 23.8, 15.5, 14.0 ; SM (FAB) m/z 493 (MH^+ , 40), 460 (9), 307 (14), 181 (14), 154 (100) ; SMHR calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{BrO}_5$ (MH^+): 493.1589, trouvée: 493.1598 (1.7 ppm) ; Analyse calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{BrO}_5$: C, 60.85; H, 6.74. Trouvée: C, 61.16; H, 6.92.

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-methyl 5,7-bis(benzyloxy)-3-hydroxy-2,4,6-trimethyl-2-(phenylselanyl)heptanoate (**7e**); (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-methyl 5,7-bis(benzyloxy)-3-hydroxy-2,4,6-trimethyl-2-(phenylselanyl)heptanoate (**7f**)



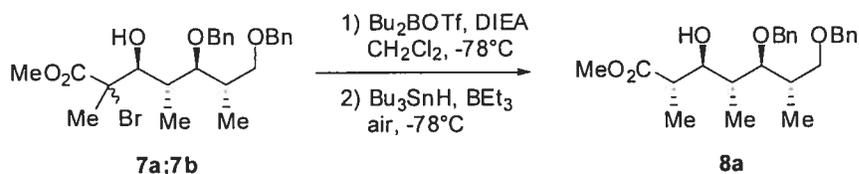
À une solution de l'aldéhyde (1 éq ; 1.54 mmol) et de l'éther d'énol (1.5 éq ; $V = 744\ \mu\text{L}$) dans CH_2Cl_2 (0.1M) à -78°C est ajouté au goutte à goutte $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.0 éq ; $V = 390\ \mu\text{L}$). Agitation 1h à -78°C , puis la réaction est neutralisée par $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ à -78°C . Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O

puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 80:20) pour donner un mélange de bromures **7e** ; **7f** épimériques 2,3-*syn* ; 2,3-*anti* (1 : 1 ; $m = 0.72\text{g}$; 82%).

(*R*)-2,3-*syn* : $R_f = 0.36$ (hexanes:EtOAc, 80:20) ; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.38-7.24 (m, 13H), 4.59 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.49 (da, $J = 1.8$ Hz, 2H), 4.43 (sa, 1H), 3.66 (dd, $J = 8.8$ Hz, 4.4 Hz, 1H), 3.52 (sa, 1H), 3.5 (s, 3H), 3.47 (dd, $J = 8.8$ Hz, 3.2 Hz, 1H), 3.35 (dd, $J = 9.2$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ; $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 173.1, 138.7, 138.3, 129.5, 128.8, 128.7, 128.6, 128.0, 127.8, 127, 7, 88.6, 76.0, 73.3, 72.2, 71.3, 57.3, 52.0, 36.6, 36.4, 19.1, 15.1, 14.3 ; **SM** (FAB) m/z 571 (MH⁺, 8); 553 (21); 463 (7); 307 (8); 181 (11); 91 (100); 77 (22); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{Se}$ (MH⁺): 571.1962, trouvée: 571.195 (1.7 ppm); **Analyse** calculée pour $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Se}$: C, 65.37; H, 6.72. Trouvée: C, 65.71; H, 7.04.

(*S*)-2,3-*anti* : $R_f = 0.25$ (hexanes:EtOAc, 80:20) ; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.38-7.23 (m, 13H), 4.68 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.69 (da, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.56 (dd, $J = 5.9$ Hz, 8.9 Hz, 1H), 3.48 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ; $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 175.0, 138.8, 138.3, 129.0, 128.6, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 86.8, 76.0, 74.5, 73.3, 72.2, 55.2, 52.4, 36.5, 36.4, 20.8, 16.2, 12.3 ; **Analyse** calculée pour $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Se}$: C, 65.37; H, 6.72. Trouvée: C, 65.54; H, 7.11.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-methyl 5,7-bis(benzyloxy)-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoate (8a**)**

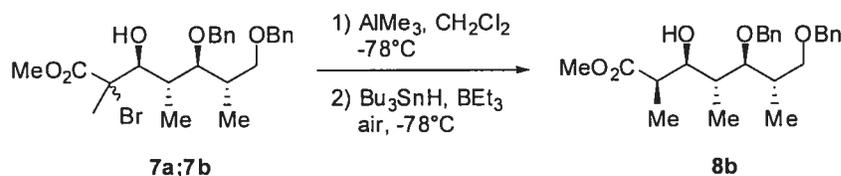


À un mélange de bromures **7a** ; **7b** (1 éq ; 20.5 mmol) en solution dans CH_2Cl_2 (0.1M) à -78°C est ajouté successivement DIEA (1.5 éq ; $V= 5.3$ mL), puis une solution 1M de Bu_2BOTf dans CH_2Cl_2 (1.3 éq ; $V= 26.6$ mL). Agitation à -78°C pdt 1h, puis addition de Bu_3SnH (1.5 éq ; $V= 8.3$ mL), BEt_3 (0.2 éq ; $V= 4.1$ mL) et enfin d'air (20 mL). Des ajouts supplémentaires de BEt_3 et d'air sont réalisés toutes les heures. Après 4h de réaction à -78°C , la réaction est complète (TLC) et est neutralisée par addition de *p*-DNB. Agitation 15 min à -78°C puis neutralisation par $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$. Les solvants sont évaporés, le résidu est repris par Et_2O , lavé par une solution aqueuse saturée de KF (x2) puis filtré sur Célite/ MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est alors mis en solution dans MeOH puis refroidi à 0°C avant addition de H_2O_2 (0.4 mL). Agitation à 0°C pdt 1h30, puis neutralisation par H_2O . Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (x2) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié (x2) sur gel de silice (Hex/ AcOEt 75:25) pour donner le stéréopentadecane **8a** correspondant ($m= 6.76$ g ; 80%).

$R_f = 0.28$ (hexanes: EtOAc , 75:25) ; $[\alpha]_D^{25} +5.6^\circ$ ($c= 0.66$; CHCl_3) ; IR (pur) ν_{max} 3466, 2969, 1718, 1455 ; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.27 (m, 10H), 4.57 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.62-3.60 (m, 1H), 3.59 (dd, $J = 9.0$ Hz, 4.3 Hz, 1H), 3.52 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 9.1$ Hz, 6.4 Hz, 1H), 2.79 (dq, $J = 7.2$ Hz, 3.8 Hz, 1H), 2.26-2.15 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ; $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 176.3, 138.6, 138.4, 128.3, 127.7, 127.6, 127.5, 85.4, 76.6, 74.3, 73.0, 72.4, 51.6, 42.0, 39.0, 37.0, 15.8, 15.2, 15.0 ; SM (EI) m/z 418.8 (18), 415.2 (MH^+ , 36), 392.7 (100) ; SMHR

calculée pour $C_{25}H_{35}O_5$ (MH^+): 415.2484, trouvée: 415.2485 (0.2 ppm) ; **Analyse**
calculée pour $C_{25}H_{34}O_5$: C, 72.43; H, 8.27. Trouvée: C, 72.61; H, 8.62.

(2R,3S,4R,5S,6S)-methyl 5,7-bis(benzyloxy)-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoate (8b)

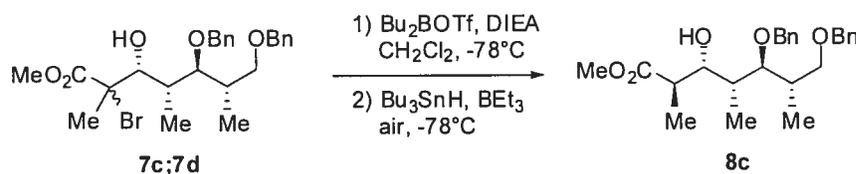


À un mélange de bromures **7a** ; **7b** (1 éq ; 0.5 mmol) en solution dans CH_2Cl_2 (0.1M) à -78°C est ajoutée une solution (2M dans hexane) de AlMe_3 (3 éq ; $V = 750 \mu\text{L}$). La solution est agitée 45 min à -78°C puis addition de Bu_3SnH (1.5 éq ; $V = 202 \mu\text{L}$), BEt_3 (0.2 éq ; $V = 100 \mu\text{L}$) et enfin d'air (1 mL). Un ajout supplémentaire de BEt_3 et d'air est réalisé après 1 heure. Après 3h de réaction à -78°C , la réaction est complète (TLC) et est neutralisée par addition de *p*-DNB. Agitation 15 min à -78°C puis neutralisation par MeOH ($250 \mu\text{L}$) et ensuite $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$. La solution est agitée pdt 1h à t.p jusqu'à clarification de la phase organique. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (x2) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 75:25) pour donner le stéréopentade **8b** correspondant ($m = 0.135\text{g}$; 68%).

$R_f = 0.28$ (hexanes:EtOAc, 75:25) ; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.26 (m, 10H), 4.63 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 2.5$ Hz, 9.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.63 (br, 1H), 3.60 (dd, $J = 4.8$ Hz, 9.1 Hz, 1H), 3.52 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 6.4$ Hz, 9.1 Hz, 1H), 2.63 (dq, $J = 3.0$ Hz, 7.0 Hz, 1H), 2.27-2.16 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.15 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ; $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 176.3, 138.6, 138.1, 128.4, 128.3, 127.8, 127.7, 127.6,

127.5, 86.5, 74.5, 74.0, 73.1, 72.4, 51.8, 41.9, 37.9, 37.3, 15.8, 15.0, 8.9 ; **SM** (FAB) m/z 415 (MH^+ , 12), 199 (100), 109 (48), 100 (73) ; **SMHR** calculée pour $C_{25}H_{35}O_5$ (MH^+): 415.2484, trouvée: 415.2501 (4.0 ppm) ; **Analyse** calculée pour $C_{25}H_{34}O_5$: C, 72.43; H, 8.27. Trouvée: C, 72.67; H, 8.16.

(2R,3R,4R,5S,6S)-methyl 5,7-bis(benzyloxy)-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoate (8c)

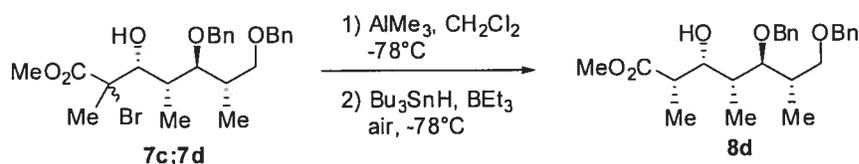


À un mélange de bromures **7c** ; **7d** (1 éq ; 3.16 mmol) en solution dans CH_2Cl_2 (0.1M) à -78°C est ajouté successivement DIEA (1.5 éq ; $V=826 \mu\text{L}$), puis une solution 1M de Bu_2BOTf dans CH_2Cl_2 (1.3 éq ; $V=4.1 \text{ mL}$). Agitation à -78°C pdt 1h, puis addition de Bu_3SnH (1.5 éq ; $V=1.27 \text{ mL}$), BEt_3 (0.2 éq ; $V=600 \mu\text{L}$) et enfin d'air (5 mL). Des ajouts supplémentaires de BEt_3 et d'air sont réalisés toutes les heures. Après 4h de réaction à -78°C , la réaction est complète (TLC) et est neutralisée par addition de *p*-DNB. Agitation 15 min à -78°C puis neutralisation par $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$. Les solvants sont évaporés, le résidu est repris par Et_2O , lavé par une solution aqueuse saturée de KF (x2) puis filtré sur Célite/ MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est alors mis en solution dans MeOH puis refroidi à 0°C avant addition de H_2O_2 (2 mL). Agitation à 0°C pdt 1h30, puis neutralisation par H_2O . Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (x2) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié (x2) sur gel de silice (Hex/ AcOEt 75:25) pour donner le polypropionate **8c** correspondant ($m=1.07\text{g}$; 85%).

$R_f = 0.26$ (hexanes: EtOAc , 75:25) ; **IR** (pur) ν_{max} 3491, 2971, 1738, 1456 ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -39.1^\circ$ ($c=0.45$; CHCl_3) ; **^1H RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.19 (m, 10H), 4.59 (d, $J=10.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.55 (d, $J=10.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.13 (d, $J=9.6 \text{ Hz}$, 1H),

3.78 (br, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.69 (dd, $J = 4.5$ Hz, 9.0 Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 2.7$ Hz, 9.3 Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 3.3$ Hz, 8.9 Hz, 1H), 2.59 (dq, $J = 7.0$ Hz, 10.0 Hz, 1H), 2.24-2.12 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 176.6, 138.4, 137.8, 128.4, 128.3, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.5, 86.7, 76.1, 73.1, 72.4, 72.1, 51.8, 43.5, 36.6, 33.8, 15.1, 13.6, 11.1; SM (FAB) m/z 415 (MH^+ , 13), 181 (21), 91 (100), 57 (8); SMHR calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_5$ (MH^+): 415.2484, trouvée: 415.2496 (2.8 ppm); Analyse calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_5$: C, 72.43; H, 8.27. Trouvée: C, 72.68; H, 8.22.

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-methyl 5,7-bis(benzyloxy)-3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoate (8d)

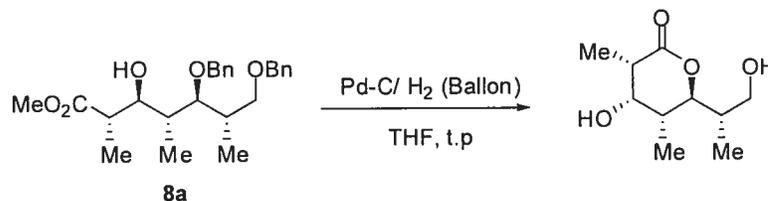


À un mélange de bromures **7c**; **7d** (1 éq; 0.63 mmol) en solution dans CH_2Cl_2 (0.1M) à -78°C est ajouté une solution (2M dans hexane) de AlMe_3 (3 éq; $V = 950 \mu\text{L}$). La solution est agitée 45 min à -78°C puis addition de Bu_3SnH (1.5 éq; $V = 254 \mu\text{L}$), BEt_3 (0.2 éq; $V = 126 \mu\text{L}$) et enfin d'air (1 mL). Un ajout supplémentaire de BEt_3 et d'air est réalisé après 1 heure. Après 3h de réaction à -78°C , la réaction est complète (TLC) et est neutralisée par addition de *p*-DNB. Agitation 15 min à -78°C puis neutralisation par MeOH (250 μL) et ensuite $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$. La solution est agitée pdt 1h à t.p jusqu'à clarification de la phase organique. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (x2) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/ AcOEt 80:20) pour donner le stéréopentade **8d** correspondant ($m = 0.2\text{g}$; 76%).

$R_f = 0.28$ (hexanes: EtOAc , 80:20); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.21 (m, 10H), 4.58 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.02 (d, $J =$

9.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.70 (dd, $J = 4.4$ Hz, 8.9 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.53 (dd, $J = 2.0$ Hz, 9.9 Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 3.2$ Hz, 8.9 Hz, 1H), 2.62 (dq, $J = 6.9$ Hz, 10.0 Hz, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 175.7, 138.7, 138.1, 128.7, 128.5, 128.1, 127.9, 127.8, 127.7, 87.3, 76.2, 73.3, 72.4, 71.8, 51.6, 44.1, 37.0, 35.9, 15.2, 14.7, 12.1 ; **SM** (FAB) m/z 415 (MH^+ , 23), 181 (35), 154 (31), 91 (100) ; **SMHR** calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_5$ (MH^+): 415.2484, trouvée: 415.2492 (1.8 ppm) ; **Analyse** calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_5$: C, 72.43; H, 8.27. Trouvée: C, 72.27; H, 8.64.

(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-4-hydroxy-6-((*S*)-1-hydroxypropan-2-yl)-3,5-dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-2-one

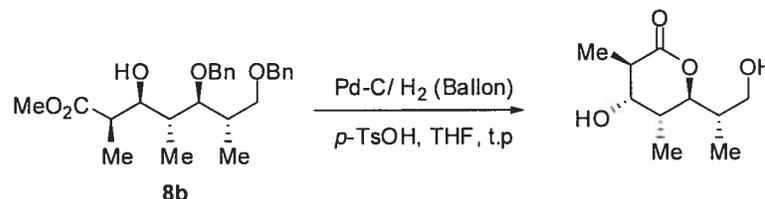


Le polypropionate **8a** (1 éq ; 0.85 mmol) est dissout dans THF (0.1M) sous Ar. Ajout du Pd-C (10% sur charbon ; $m = 0.18\text{g}$). Deux cycles Vide/ H_2 sont effectués pour purger le ballon. La réaction est agitée sous atmosphère d'hydrogène pdt la nuit à t.p. Filtration sur Célite puis les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 30:70) pour donner la lactone correspondante ($m = 0.145\text{g}$; 84%).

$R_f = 0.2$ (hexanes:EtOAc, 30:70) ; $P_f = 120$ °C ; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DSMO}-d_6$) δ 5.2 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.46 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.57 (br, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.52 (dq, $J = 6.8$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.83 (s, $J = 6$ Hz, 1H), 1.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H) ; ^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DSMO}-d_6$) δ 174.1, 84.4, 71.9, 61.8, 42.4, 37.2, 35.7, 15.7, 14.9, 13.4 ; **SM** (EI) m/z 203.94 (36), 203.12 (MH^+ , 25), 184.11 (100), 179.93 (23) ; **SMHR**

calculée pour $C_{10}H_{19}O_4$ (MH^+): 203.1283, trouvée: 203.1285 (1.3 ppm) ; **Analyse** calculée pour $C_{10}H_{18}O_4$: C, 59.39; H, 8.97. Trouvée: C, 59.29; H, 9.23.

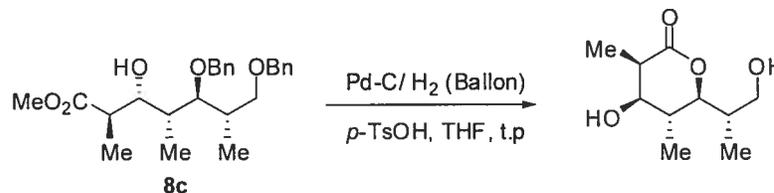
(3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-4-hydroxy-6-((*S*)-1-hydroxypropan-2-yl)-3,5-dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-2-one



Le polypropionate **8b** (1 éq ; 0.3 mmol) est dissout dans THF (0.1M) sous Ar. Ajout du *p*-TsOH (0.2 éq ; m= 0.011mg) et ensuite du Pd-C (10% sur charbon ; m= 0.016g). Deux cycles Vide/H₂ sont effectués pour purger le ballon. La réaction est agitée sous atmosphère d'hydrogène pdt la nuit à t.p. Filtration sur Célite puis Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 30:70) pour donner la lactone correspondante (m= 0.06g ; quant.).

R_f = 0.17 (hexanes:EtOAc, 30:70) ; 1H RMN (400 MHz, Acetone-*d*₆) δ 4.28 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 10 Hz, 2.8 Hz, 1H), 3.76-3.71 (m, 2H), 3.58 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.46 (ddd, J = 10.4 Hz, 6.8 Hz, 5.2 Hz, 1H), 2.77 (dq, J = 6.8 Hz, 3.5 Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ; ^{13}C RMN (100 MHz, Acetone-*d*₆) δ 174.5, 84.3, 76.2, 63.1, 40.3, 38.9, 38.7, 16.6, 15.2, 11.9 ; **SM** (FAB) m/z 307 (15), 203 (MH^+ , 22), 154 (100), 136 (89), 77 (39) ; **SMHR** calculée pour $C_{10}H_{19}O_4$ (MH^+): 203.1283, trouvée: 203.1280 (1.7 ppm).

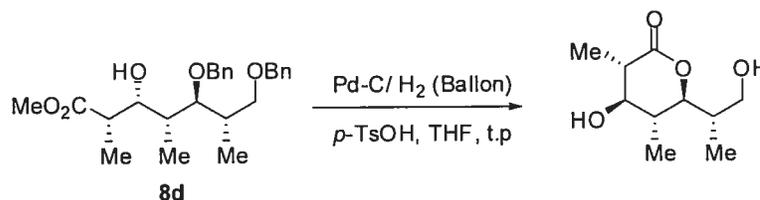
(3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-4-hydroxy-6-((*S*)-1-hydroxypropan-2-yl)-3,5-dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-2-one



Le polypropionate **8c** (1 éq ; 0.84 mmol) est dissout dans THF (0.1M) sous Ar. Ajout du *p*-TsOH (0.1 éq ; m= 0.015g) et ensuite du Pd-C (5% sur charbon ; m= 0.350g). Deux cycles Vide/H₂ sont effectués pour purger le ballon. La réaction est agitée sous atmosphère d'hydrogène pdt la nuit à t.p. Filtration sur Célite puis Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 30:70) pour donner la lactone correspondante (m= 0.17g ; quant.).

$R_f = 0.15$ (hexanes:EtOAc, 3:7) ; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, Acetone-*d*₆) δ 4.36 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 9.6$ Hz, 3.2 Hz, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.58 (dq, $J = 7.2$ Hz, 4.4 Hz, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ; $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 179.0, 88.0, 76.3, 66.5, 47.7, 42.0, 36.7, 20.4, 20.1, 18.0 ; **SM** (FAB) m/z 307 (17), 203 (MH⁺, 3), 154 (100), 89 (30), 77 (31) ; **SMHR** calculée pour C₁₀H₁₉O₄ (MH⁺): 203.1283, trouvée: 203.1275(4.1 ppm).

(3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-4-hydroxy-6-((*S*)-1-hydroxypropan-2-yl)-3,5-dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-2-one

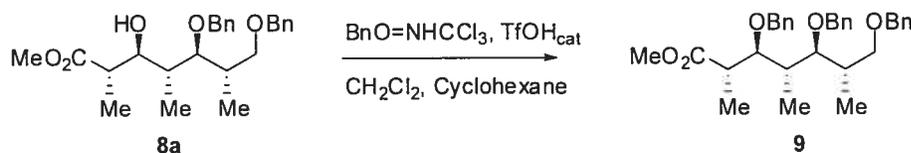


Le polypropionate **8d** (1 éq ; 0.67 mmol) est dissout dans THF (0.1M) sous Ar. Ajout du *p*-TsOH (0.1 éq ; m= 0.013 g) et ensuite du Pd-C (5% sur charbon ; m=

0.035g). Deux cycles Vide/H₂ sont effectués pour purger le ballon. La réaction est agitée sous atmosphère d'hydrogène pdt la nuit à t.p. Filtration sur Célite puis Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 10:90) pour donner la lactone correspondante (m= 0.103g ; 76%).

$R_f = 0.22$ (hexanes:EtOAc, 10:90) ; $P_f = 88$ °C ; ¹H RMN (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 4.40 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 10.4$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 3.72 (ddd, $J = 5.5$ Hz, 6.3 Hz, 10.5 Hz, 1H), 3.62 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.40 (ddd, $J = 4.9$ Hz, 6.7 Hz, 10.5 Hz, 1H), 3.23 (dt, $J = 10$ Hz, 6.4 Hz, 1H), 2.30 (dq, $J = 10$ Hz, 7.2 Hz, 1H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ; ¹³C RMN (100 MHz, Acetone-*d*6) δ 173.5, 85.4, 75.4, 62.7, 45.3, 39.6, 37.8, 15.6, 14.1, 13.7 ; SM (FAB) m/z 405 (48), 356 (8), 307 (13), 289 (10), 203 (100), 154 (64), 137 (66), 136 (49) ; SMHR calculée pour C₁₀H₁₉O₄ (MH⁺): 203.1283, trouvée: 203.1273 (1.5 ppm).

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-methyl 3,5,7-tris(benzyloxy)-2,4,6-trimethylheptanoate (9)

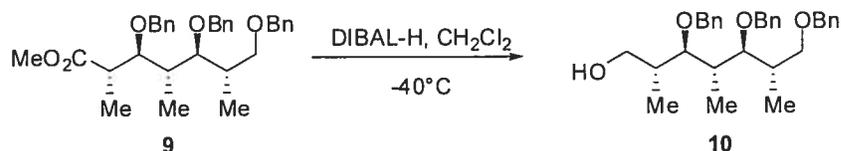


Le polypropionate **8a** (1 éq ; 24.5 mmol) est dissous dans un mélange 2:1 (Cyclohexane/CH₂Cl₂ ; 0.1M) et refroidi à 0°C. À cette solution est ajoutée successivement le 2,2,2-benzyltrichloroacétimide (1.5 éq ; V= 6.7 mL), puis TfOH (0.1 éq ; V= 218 μ L) au goutte à goutte. Agitation à 0°C pdt la nuit avant ajout de NEt₃ (0.15 éq ; V= 512 μ L). Agitation 10 min à 0°C avant Les solvants sont évaporés. Le résidu est dissous dans l'hexane et filtré sur Célite. Après évaporation, le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 85:15) pour donner le polypropionate protégé (m= 9.9 g ; 81%).

$R_f = 0.25$ (hexanes:EtOAc, 85:15) ; $[\alpha]_D^{25} +12.2^\circ$ (c= 0.45; CHCl₃) ; IR (pur) ν_{max} 3087, 3063, 3029, 2879, 1735, 1454 ; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.13 (m,

15H), 4.65 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.47 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.44 (da, $J = 1.6$ Hz, 2H), 3.86 (ta, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.62-3.59 (m, 1H), 3.55 (dd, $J = 10.5$ Hz, 4.7 Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 9.1$ Hz, 7.0 Hz, 1H), 2.98 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.16 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 175.9, 139.3, 128.5, 128.4, 127.9, 27.7, 127.6, 127.6, 127.5, 83.6, 83.3, 73.7, 73.2, 73.2, 72.8, 51.7, 42.6, 37.7, 36.6, 16.4, 14.0, 13.2; **SM** (ESI) m/z 519.3 (MH^+ , 100), 541.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 55), 181.1 (100); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{O}_5$ (MH^+): 519.3111, trouvée: 519.3095 (-1.8 ppm).

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,5,7-tris(benzyloxy)-2,4,6-trimethylheptan-1-ol (10)

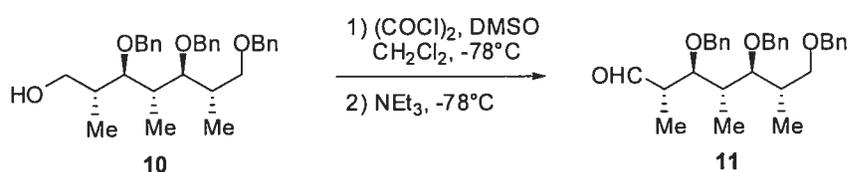


L'ester protégé **9** (1 éq ; 3.3 mmol) est dissous dans CH_2Cl_2 (0.1M) et refroidi à -40°C . Ajout d'une solution 1M de DIBAL-H (3 éq ; $V = 10$ mL). Agitation 1h à -40°C , puis neutralisation par MeOH (1 mL), enfin Sel de Rochelle saturée. La solution est agitée pdt 1h à t.p jusqu'à clarification de la phase organique. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (x2) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 75:25) pour donner l'alcool **10** ($m = 1.41\text{g}$; 93%).

$R_f = 0.19$ (hexanes:EtOAc, 75:25) ; $[\alpha]_D^{25} -10.0^\circ$ ($c = 0.39$; CHCl_3) ; **IR** (pur) ν_{max} 3451, 3063, 3030, 1495, 1455 ; **^1H RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.24 (m, 15H), 4.65 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.55 (da, $J = 1.5$ Hz, 2H), 4.48 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.81 (ddd, $J = 11.1$ Hz, 4.8 Hz, 3.3 Hz, 1H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.57-3.46 (m, 3H), 2.86 (dd, $J = 6.7$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J =$

6.3 Hz, 3H) ; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 139.1, 138.9, 138.4, 129.2, 128.6, 128.5, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6, 127.6 ; SM (ESI) m/z 499.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100), 477.2 (MH^+ , 30), 369.2 (10) ; SMHR calculée pour $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 499.2824, trouvée: 499.2824 (0.7 ppm) ; Analyse calculée pour $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_4$: C, 78.11; H, 8.46. Trouvée: C, 78.27; H, 8.55.

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,5,7-tris(benzyloxy)-2,4,6-trimethylheptanal (11)

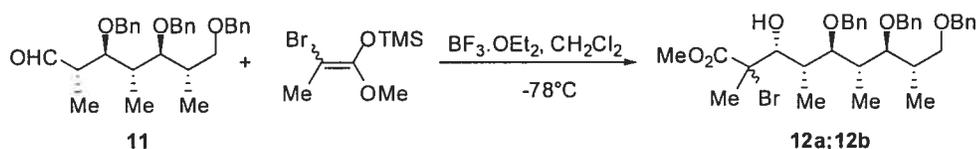


Le chlorure d'oxalyle (1.15 éq ; $V= 1.4$ mL) est ajouté au CH_2Cl_2 (70 mL) à t.p puis refroidi à -78°C . À cette solution est ajoutée au goutte à goutte rapide le DMSO (2.3 éq ; $V= 2.3$ mL). Après 5 min d'agitation à -78°C , l'alcool **10** (1 éq ; 13.8 mmol) en solution dans CH_2Cl_2 (70 mL) y est canulé ce qui donne lieu à la formation d'un précipité blanchâtre. Agitation 30 min à -78°C avant ajout de NEt_3 (5 éq ; $V= 9.6$ mL). Agitation 1h à -78°C avant de neutraliser par $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ à -78°C . Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 85:15) pour donner l'aldéhyde **11** ($m= 5.90$ g ; 90%).

$R_f = 0.32$ (hexanes:EtOAc, 80:20) ; $[\alpha]_D^{25} +10.2^\circ$ ($c= 0.38$; CHCl_3) ; IR (pur) ν_{max} 3030, 1720, 1454, 736 ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.79 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.40-7.22 (m, 15H), 4.62-4.38 (m, 6H), 3.84 (dd, $J = 5.4$ Hz, 3.3 Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 9.0$ Hz, 4.5 Hz, 1H), 3.47 (ddd, $J = 7.4$ Hz, 7.0 Hz, 1.6 Hz, 2H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.38-2.24 (m, 1H), 2.21-2.07 (m, 1H), 1.10 (d, $J = 3.9$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J = 3.8$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H) ; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 205.4, 138.9, 138.8, 138.5, 128.5, 127.8, 127.7, 83.8, 82.3, 74.4, 73.3, 72.6, 72.5, 48.5, 37.8, 36.7,

16.1, 13.6, 12.7 ; **SM** (ESI) m/z 497.2 ($M+Na^+$, 100), 345.2 (60), 237.1 (30) ;
Analyse calculée pour $C_{31}H_{38}O_4$: C, 78.45; H, 8.07. Trouvée: C, 78.48; H, 8.28.

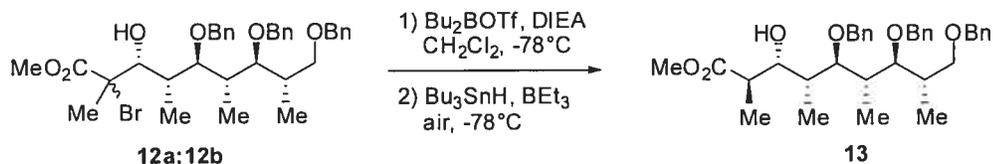
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*,7*S*,8*S*)-methyl 5,7,9-tris(benzyloxy)-2-bromo-3-hydroxy-2,4,6,8-tetramethylnonanoate (12a); (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*,7*S*,8*S*)-methyl 5,7,9-tris(benzyloxy)-2-bromo-3-hydroxy-2,4,6,8-tetramethylnonanoate (12b)



À une solution de l'aldéhyde **11** (1 éq ; 17.9 mmol) et de l'éther d'énol (1.3 éq ; V= 6.7 mL) dans CH_2Cl_2 à $-78^\circ C$ est ajouté au goutte à goutte $BF_3.OEt_2$ (2.0 éq ; V= 4.5 mL). Agitation 1h à $-78^\circ C$, puis la réaction est neutralisée par NH_4Cl_{sat} à $-78^\circ C$. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de $NaCl_{sat}$. Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$. Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 85:15) pour donner un mélange inséparable de bromures **12a** ; **12b** épimériques 2,3-*syn* ; 2,3-*anti* qui est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

R_f = 0.23 (hexanes:EtOAc, 80:20) ; $[\alpha]_D^{25}$ -27.1° (c= 0.35; $CHCl_3$) ; **IR** (pur) ν_{max} 3461, 2876, 1730, 1453, 1252, 735 ; **SM** (ESI) m/z 663.2 ($M+Na^+$, 30), 583.2 (100) ; **SMHR** calculée pour $C_{35}H_{45}BrO_6Na$ ($M+Na^+$): 663.2297, trouvée: 663.2308 (1.6 ppm).

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*,7*S*,8*S*)-methyl 5,7,9-tris(benzyloxy)-3-hydroxy-2,4,6,8-tetramethylnonanoate (13**)**

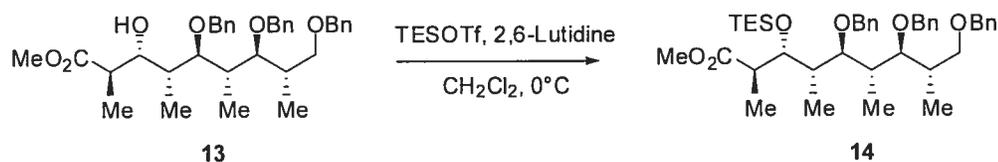


À un mélange de bromures **12a** ; **12b** (1 éq ; 6.7 mmol) en solution dans CH_2Cl_2 (0.1M) à -78°C est ajouté successivement DIEA (1.5 éq ; $V= 1.83$ mL), puis une solution 1M de Bu_2BOTf dans CH_2Cl_2 (1.3 éq ; $V= 8.7$ mL). Agitation à -78°C pdt 1h, puis addition de Bu_3SnH (1.5 éq ; $V= 2.7$ mL), BEt_3 (0.2 éq ; $V= 1.3$ mL) et enfin d'air (2 mL). Des ajouts supplémentaires de BEt_3 et d'air sont réalisés toutes les heures. Après 4h de réaction à -78°C , la réaction est complète (TLC) et est neutralisée par addition de *p*-DNB. Agitation 15 min à -78°C puis neutralisation par $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$. Les solvants sont évaporés, le résidu est repris par Et_2O , lavé par une solution aqueuse saturée de KF (x2) puis filtré sur Célite/ MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est alors mis en solution dans MeOH puis refroidi à 0°C avant addition de H_2O_2 (7 mL). Agitation à 0°C pdt 1h30, puis neutralisation par H_2O . Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (x2) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié (x2) sur gel de silice (Hex/ AcOEt 75:25) pour donner le polypropionate **13** ($m= 3.0\text{g}$; 82%).

$R_f = 0.25$ (hexanes: EtOAc , 75:25) ; $[\alpha]_D^{25} -41.7^\circ$ ($c= 0.23$; CHCl_3) ; IR (pur) ν_{max} 3494, 3030,2969, 1737, 1455 ; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.20 (m, 15H), 4.67 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.70-3.67 (m, 1H), 3.60-3.49 (m, 3H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.20-2.09 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ; $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 176.9, 139.1, 138.9, 137.9, 128.7, 128.5, 128.5, 128.0, 127.8, 127.8, 127.6, 86.9, 83.8, 75.0, 74.1, 73.2, 73.1, 72.8, 52.0, 43.8, 37.7, 37.1, 34.4, 16.5, 14.6, 13.8,

12.0 ; **SM** (FAB) m/z 563.2 (MH^+ , 24), 181.1 (100), 154.0 (35) ; **SMHR** calculée pour $C_{31}H_{40}O_4Na$ ($M+Na^+$): 499.2824, trouvée: 499.2824 (0.7 ppm) ; **Analyse** calculée pour $C_{35}H_{46}O_6$: C, 74.70; H, 8.24. Trouvée: C, 74.74; H, 7.92.

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*,7*S*,8*S*)-methyl 5,7,9-tris(benzyloxy)-2,4,6,8-tetramethyl-3-(triethylsilyloxy)nonanoate (14)

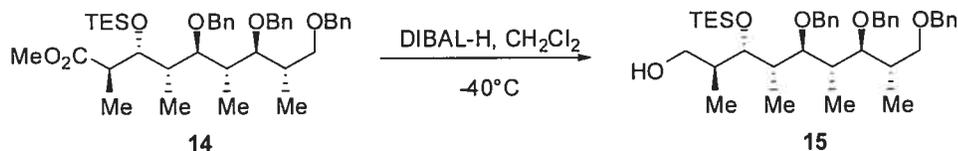


L'hydroxyester **13** (1 éq ; 4.0 mmol) est dissous dans CH_2Cl_2 (0.1M) et refroidi à 0°C . Addition de 2,6-lutidine (1.2 éq ; $V=842\ \mu\text{L}$) et TESOTf (1.1 éq ; $V=1.0\ \text{mL}$) goutte à goutte. Agitation à 0°C pdt 1h puis la réaction est neutralisée par $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 90:10) pour donner le composé silylé **14** (quant.).

$R_f = 0.19$ (hexanes:EtOAc, 90:10) ; $[\alpha]_D^{25} +18.2^\circ$ ($c=0.22$; CHCl_3) ; **IR** (pur) ν_{max} 2954, 2877, 1738, 1455, 734 ; **^1H RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.22 (m, 15H), 4.74 (d, $J=3.9\ \text{Hz}$, 1H), 4.71 (d, $J=4.0\ \text{Hz}$, 1H), 4.60 (d, $J=21.0\ \text{Hz}$, 1H), 4.57 (d, $J=21.0\ \text{Hz}$, 1H), 4.50 (d, $J=12.0\ \text{Hz}$, 1H), 4.46 (d, $J=12.0\ \text{Hz}$, 1H), 4.23 (dd, $J=7.4\ \text{Hz}$, 1.7 Hz, 1H), 3.72 (dd, $J=9.2\ \text{Hz}$, 5.0 Hz, 1H), 3.61-3.54 (m, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.46-3.39 (m, 2H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.27-2.15 (m, 1H), 1.10 (d, $J=4.7\ \text{Hz}$, 3H), 1.08 (d, $J=5.0\ \text{Hz}$, 3H), 0.92-0.86 (m, 12H), 0.84 (d, $J=7.0\ \text{Hz}$, 3H), 0.64-0.47 (m, 6H) ; **^{13}C RMN** (100 MHz, CDCl_3) δ 175.8, 139.6, 139.5, 139.0, 128.5, 128.4, 128.3, 127.7, 127.6, 127.4, 127.3, 127.1, 126.9, 85.1, 83.8, 77.4, 74.3, 73.6, 73.3, 72.5, 51.5, 46.0, 39.6, 37.6, 36.5, 16.7, 16.1, 13.9, 11.9, 7.2, 5.8 ; **SM** (ESI) m/z 699.4 ($M+Na^+$, 100), 591.3 (10), 435.2 (12) ; **SMHR** calculée pour

$C_{41}H_{60}O_6NaSi$ ($M+Na^+$): 699.4057, trouvée: 699.4059 (0.3 ppm) ; **Analyse** calculée pour $C_{41}H_{60}O_6$: C, 72.74; H, 8.93. Trouvée: C, 72.72; H, 8.83.

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*)-5,7,9-tris(benzyloxy)-2,4,6,8-tetramethyl-3-(triethylsilyloxy)nonan-1-ol (15)

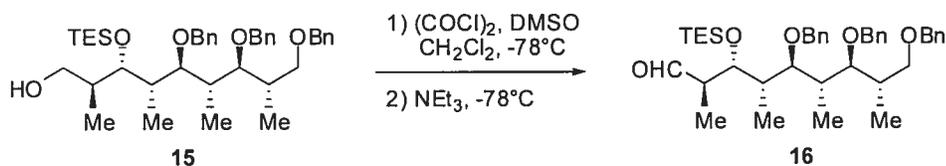


L'ester protégé **14** (1 éq ; 10.3 mmol) est dissous dans CH_2Cl_2 (0.1M) et refroidi à $-40^\circ C$. Ajout d'une solution 1M de DIBAL-H (3 éq ; $V= 31.0$ mL). Agitation 1h à $-40^\circ C$, puis neutralisation par MeOH (4 mL), enfin Sel de Rochelle saturée. La solution est agitée pdt 1h à t.p jusqu'à clarification de la phase organique. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de $NaCl_{sat}$. Les phases aqueuses sont réextraites (x2) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$. Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 80:20) pour donner l'alcool **15** (quant.).

$R_f = 0.25$ (hexanes:EtOAc, 80:20) ; $[\alpha]_D^{25} +36.4^\circ$ ($c= 0.22$; $CHCl_3$) ; **IR** (pur) ν_{max} 3466, 2957, 2876, 1455 ; **1H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.20 (m, 15H), 4.69 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.58-4.48 (m, 3H), 4.45 (sa, 2H), 4.15 (sa, 1H), 3.89 (da, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.73-3.60 (m, 3H), 3.60-3.47 (m, 3H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 1H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.27-2.15 (m, 1H), 1.10 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 0.92-0.86 (m, 12H), 0.84 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.64-0.47 (m, 6H) ; **^{13}C RMN** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 139.4, 138.9, 138.5, 129.2, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.3, 126.9, 85.0, 83.7, 77.4, 75.3, 73.7, 73.3, 73.2, 72.4, 65.8, 41.3, 38.7, 37.8, 36.5, 16.5, 14.8, 13.3, 13.2, 7.2, 5.6, 5.5 ; **SM** (ESI) m/z 649.4 (MH^+ , 55), 541.3 (30), 433.3 (50), 301.2 (70), 203.1 (100) ; **SMHR** calculée pour $C_{40}H_{60}O_5NaSi$ ($M+Na^+$):

671.4108, trouvée: 671.4095 (1.9 ppm) ; **Analyse** calculée pour $C_{40}H_{60}O_5Si$: C, 74.03; H, 9.32. Trouvée: C, 74.17; H, 9.62.

(2R,3R,4R,5R,6S,7S,8S)-5,7,9-tris(benzyloxy)-2,4,6,8-tetramethyl-3-(triethylsilyloxy)nonanal (16)

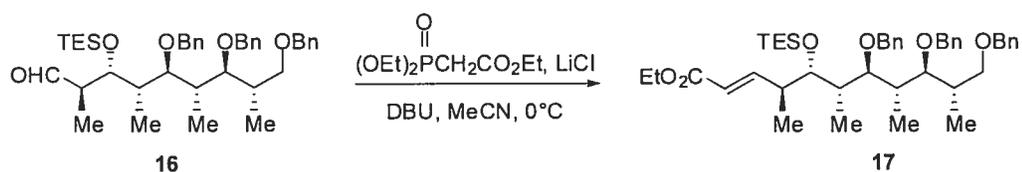


Le chlorure d'oxalyle (1.15 éq ; $V = 960 \mu\text{L}$) est ajouté au CH_2Cl_2 (50 mL) à t.p puis refroidi à -78°C . À cette solution est ajoutée au goutte à goutte rapide le DMSO (2.3 éq ; $V = 1.56 \text{ mL}$). Après 5 min d'agitation à -78°C , l'alcool **15** (1 éq ; 9.5 mmol) en solution dans CH_2Cl_2 (50 mL) y est canulé ce qui donne lieu à la formation d'un précipité blanchâtre. Agitation 30 min à -78°C avant ajout de NEt_3 (5 éq ; $V = 6.6 \text{ mL}$). Agitation 1h à -78°C avant de neutraliser par $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ à -78°C . Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 90:10) pour donner l'aldéhyde **16** ($m = 6.0\text{g}$; quant.).

$R_f = 0.39$ (hexanes:EtOAc, 85:15) ; $[\alpha]_D^{25} +16.9^\circ$ ($c = 0.13$; CHCl_3) ; **IR** (pur) ν_{max} 2959, 2876, 1726, 1455 ; **^1H RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ 9.61 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.35-7.20 (m, 15H), 4.74 (d, $J = 11.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.68 (d, $J = 11.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.59 (d, $J = 11.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.53 (d, $J = 11.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.16 (dd, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 3.0 Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 5.0 Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 3.3 Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 3.1 Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 7.4 Hz, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.28-2.12 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 1H), 1.10 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H), 1.08 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H), 0.92 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H), 0.88 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 9H), 0.82 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H), 0.53 (q, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 6H) ; **^{13}C RMN** (100 MHz, CDCl_3) δ 205.4, 139.5, 139.2, 138.9, 128.5, 128.4, 127.7, 127.6, 127.5, 127.3, 126.9, 84.9,

83.8, 74.5, 73.7, 73.4, 73.3, 72.5, 52.2, 40.7, 37.7, 36.6, 16.6, 15.8, 12.6, 11.4, 7.2, 5.7 ; **SM** (FAB) m/z 647.4 (MH^+ , 15), 201.1 (50), 181.1 (100) ; **SMHR** calculée pour $C_{40}H_{58}O_5NaSi$ ($M+Na^+$): 669.3951, trouvée: 669.3962 (1.6 ppm) ; **Analyse** calculée pour $C_{40}H_{58}O_5Si$: C, 74.26; H, 9.04. Trouvée: C, 74.49; H, 9.31.

(4*S*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*,10*S*,*E*)-ethyl 7,9,11-tris(benzyloxy)-4,6,8,10-tetramethyl-5-(triethylsilyloxy)undec-2-enoate (17)

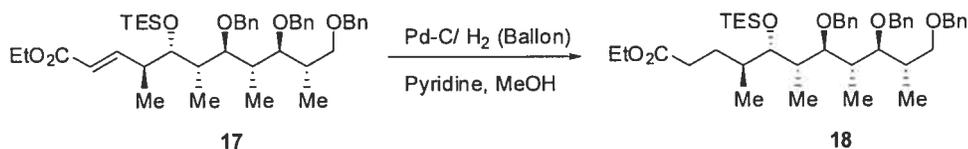


Du LiCl (5.6 éq ; $m = 2.23\text{g}$) est séché sous vide (0.08 mm Hg) à la flamme puis remis sous Ar et finalement en suspension dans MeCN (48 mL). Cette suspension est refroidie à 0°C avant addition de phosphonacétate (1.3 éq ; $V = 2.34\text{ mL}$), puis DBU (1.25 éq ; $V = 1.75\text{ mL}$). Agitation 30 min à t.p, puis la solution est de nouveau refroidie à 0°C avant que l'aldéhyde **16** (1 éq ; 9.4 mmol) en solution dans MeCN (48 mL) soit canulé dans la réaction. Agitation pdt 4h à 0°C avant de neutraliser par NH_4Cl_{sat} . Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de $NaCl_{\text{sat}}$. Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$. Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 90:10) pour donner l'ester **17** α,β -insaturé *E* ($m = 6.1\text{ g}$; 90%).

$R_f = 0.22$ (hexanes:EtOAc, 90:10) ; $[\alpha]_D^{25} +6.0^\circ$ ($c = 0.15$; $CHCl_3$) ; **IR** (pur) ν_{max} 2960, 2876, 1718, 1455; **1H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.23 (m, 15H), 6.95 (dd, $J = 8.3\text{ Hz}, 15.8\text{ Hz}$, 1H), 5.70 (dd, $J = 1.1\text{ Hz}, 15.8\text{ Hz}$, 1H), 4.68 (d, $J = 11.9\text{ Hz}$, 1H), 4.67 (d, $J = 11.7\text{ Hz}$, 1H), 4.54 (d, $J = 11.9\text{ Hz}$, 1H), 4.53 (d, $J = 11.7\text{ Hz}$, 1H), 4.49 (d, $J = 11.9\text{ Hz}$, 1H), 4.45 (d, $J = 11.9\text{ Hz}$, 1H), 4.16 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.89 (dd, $J = 3.2\text{ Hz}, 5.2\text{ Hz}$, 1H), 3.69 (dd, $J = 4.7\text{ Hz}, 9.2\text{ Hz}$, 1H), 3.56 (dd, $J = 3.7\text{ Hz}, 7.7\text{ Hz}$, 1H), 3.46-3.38 (m, 2H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.24-2.13 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.26 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H), 1.08 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H),

1.06 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.92-1.86 (m, 15H), 0.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.58-0.51 (m, 6H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 166.8, 152.3, 139.6, 139.4, 139.0, 128.5, 128.4, 128.3, 127.7, 127.6, 127.3, 127.2, 127.2, 127.0, 121.3, 84.9, 83.7, 77.4, 76.1, 73.6, 73.4, 73.2, 72.6, 60.2, 42.8, 40.5, 37.6, 36.5, 16.8, 16.7, 15.7, 14.5, 12.4, 7.3, 5.9; **SM** (FAB) m/z 717.1 (MH^+ , 38), 501.2 (25), 271.1 (100), 181.1 (90); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{44}\text{H}_{64}\text{O}_6\text{NaSi}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 739.4370, trouvée: 739.4351 (2.6 ppm); **Analyse** calculée pour $\text{C}_{44}\text{H}_{64}\text{O}_6\text{Si}$: C, 73.70; H, 9.00. Trouvée: C, 73.87; H, 9.06.

(4*S*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*,10*S*)-ethyl 7,9,11-tris(benzyloxy)-4,6,8,10-tetramethyl-5-(triethylsilyloxy)undecanoate (18)

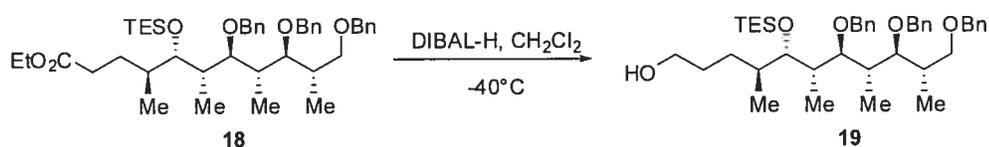


L'oléfine **17** (1 éq ; 1.95 mmol) est dissoute dans MeOH (0.1M) sous Ar. Ajout de la pyridine (1.5 éq ; V= 250 μL) puis du Pd-C (5% sur charbon ; m= 0.28g). Deux cycles Vide/ H_2 sont effectués pour purger la réaction. La réaction est agitée sous atmosphère d'hydrogène pdt la nuit à t.p. Filtration sur Célite puis Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 90:10) pour donner l'ester saturé **18** (m= 1.4g ; 97%).

$R_f = 0.23$ (hexanes:EtOAc, 90:10) ; $[\alpha]_D^{25} +25.0^\circ$ (c= 0.12; CHCl_3) ; **IR** (pur) ν_{max} 2957, 2875, 1734, 1455, 1090 ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.20 (m, 15H), 4.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.07 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.79 (dd, $J = 4.7$ Hz, 2.6 Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 9.2$ Hz, 4.7 Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 7.9$ Hz, 3.3 Hz, 1H), 3.45-3.38 (m, 2H), 2.34-2.06 (m, 4H), 2.01-1.88 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 1H), 1.54-1.42 (m, 1H), 1.30-1.16 (m, 1H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.93-0.86 (m, 12H), 0.72 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.55 (q, $J = 8.1$ Hz, 6H) ; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 174.1, 139.6, 139.5, 139.0, 129.2, 128.5, 128.4, 128.4, 128.3, 127.7, 127.6, 127.3, 127.2,

127.0, 125.5, 85.3, 83.7, 77.4, 76.1, 73.5, 73.4, 73.2, 72.6, 60.3, 39.2, 38.9, 37.6, 36.5, 32.7, 27.6, 16.7, 15.9, 15.5, 14.4, 12.9, 7.3, 5.8 ; **SM** (ESI) m/z 627.3 (MH^+ -TES+Na⁺, 100), 605.3 (MH^+ -TES, 18), 437.2 (100), 283.1 (50) ; **SMHR** calculée pour C₃₈H₅₂O₆Na (MH -TES+Na⁺): 627.3662, trouvée: 627.3670 (1.3 ppm); **Analyse** calculée pour C₄₄H₆₄O₆Si: C, 73.49; H, 9.25. Trouvée: C, 73.62; H, 9.01.

(4*S*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*,10*S*)-7,9,11-tris(benzyloxy)-4,6,8,10-tetramethyl-5-(triethylsilyloxy)undecan-1-ol (19)

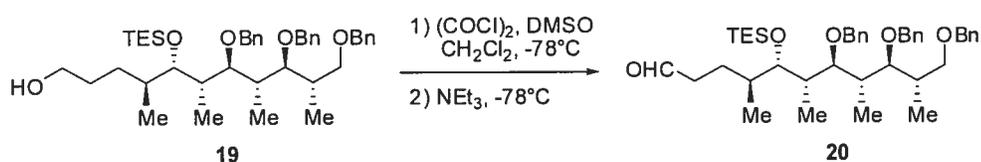


L'ester **18** (1 éq ; 1.11 mmol) est dissous dans CH₂Cl₂ (0.1M) et refroidi à -40°C. Ajout d'une solution 1M de DIBAL-H (3 éq ; V= 3.3 mL). Agitation 1h à -40°C, puis neutralisation par MeOH (100 µL), enfin Sel de Rochelle saturée. La solution est agitée pdt 1h à t.p jusqu'à clarification de la phase organique. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et₂O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat}. Les phases aqueuses sont réextraites (x2) par Et₂O. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 80:20) pour donner l'alcool **19** (m= 0.76g ; quant.).

R_f = 0.3 (hexanes:EtOAc, 75:25) ; $[\alpha]_D^{25}$ +23.6° (c= 0.33; CHCl₃) ; **IR** (pur) ν_{max} 3431, 2956, 2912, 2875, 1455, 1090, 1066, 733 ; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.22 (m, 15H), 4.73 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 4.3 Hz, 2.7 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 9.2 Hz, 4.7 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 8.0 Hz, 3.3 Hz, 1H), 3.47-3.35 (m, 4H), 2.38-2.26 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.54-1.38 (m, 2H), 1.38-1.22 (m, 2H), 1.10 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 0.95-0.88 (m, 12H), 0.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.56

(q, $J = 7.5$ Hz, 6H) ; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 139.7, 139.5, 139.0, 128.5, 128.4, 128.3, 127.7, 127.6, 127.4, 127.1, 126.9, 85.5, 83.8, 77.4, 76.0, 73.5, 73.3, 72.6, 63.4, 39.5, 38.8, 37.6, 36.5, 31.0, 28.4, 16.8, 16.0, 15.6, 13.0, 7.3, 5.9; **SM** (FAB) m/z 677.3 (MH^+ , 10), 231.2 (28), 201.2 (27), 181.2 (100) ; **SMHR** calculée pour $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{MH- TES} + \text{Na}^+$): 585.3556, trouvée: 585.3564 (1.4 ppm) ; **Analyse** calculée pour $\text{C}_{42}\text{H}_{64}\text{O}_5\text{Si}$: C, 74.51; H, 9.53. Trouvée: C, 74.27; H, 9.71.

(4*S*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*,10*S*)-7,9,11-tris(benzyloxy)-4,6,8,10-tetramethyl-5-(triethylsilyloxy)undecanal (20)

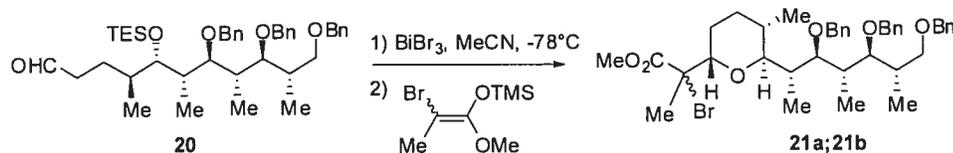


Le chlorure d'oxalyle (1.15 éq ; $V = 100 \mu\text{L}$) est ajouté au CH_2Cl_2 (5 mL) à t.p puis refroidi à -78°C . À cette solution est ajoutée au goutte à goutte rapide le DMSO (2.3 éq ; $V = 163 \mu\text{L}$). Après 5 min d'agitation à -78°C , l'alcool **19** (1 éq ; 0.97 mmol) en solution dans CH_2Cl_2 (5 mL) y est canulé ce qui donne lieu à la formation d'un précipité blanchâtre. Agitation 30 min à -78°C avant ajout de NEt_3 (5 éq ; $V = 676 \mu\text{L}$). Agitation 1h à -78°C avant de neutraliser par $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ à -78°C . Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 85:15) pour donner l'aldéhyde **20** ($m = 0.6\text{g}$; 92%).

$R_f = 0.33$ (hexanes:EtOAc, 85:15) ; $[\alpha]_D^{25} +26.9^\circ$ ($c = 0.23$; CHCl_3) ; **IR** (pur) ν_{max} 3030, 2716, 1726, 1455, 734, 698; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.51 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.40-7.20 (m, 15H), 4.73 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 2.4$ Hz, 4.4 Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 5.0$ Hz, 9.2 Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 3.2$ Hz, 8.2 Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 7.6$ Hz, 9.1 Hz, 1H), 3.40 (dd, J

= 3.1 Hz, 9.0 Hz, 1H), 2.41-2.10 (m, 3H), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 1H), 1.51-1.40 (m, 1H), 1.13-1.06 (m, 6H), 0.95-0.86 (m, 12H), 0.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.55 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 203.1, 139.6, 139.4, 139.0, 128.5, 128.4, 128.3, 127.7, 127.6, 127.4, 127.4, 127.1, 126.8, 85.8, 83.8, 77.4, 75.8, 73.7, 73.5, 73.3, 72.5, 42.2, 39.2, 39.1, 37.5, 36.6, 24.6, 16.7, 15.9, 15.8, 13.0, 7.3, 5.8; SM (ESI) m/z 675.4 (M^+ , 100), 435.2 (30), 343.2 (32), 229.1 (27); SMHR calculée pour $\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{O}_5\text{NaSi}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 697.4264, trouvée: 697.4270 (0.8 ppm); Analyse calculée pour $\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{O}_5\text{Si}$: C, 74.73; H, 9.26. Trouvée: C, 74.49; H, 9.31.

(R)-methyl 2-bromo-2-((2S,5S,6S)-5-methyl-6-((2S,3S,4S,5S,6S)-3,5,7-tris(benzyloxy)-4,6-dimethylheptan-2-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate (21a); (S)-methyl 2-bromo-2-((2S,5S,6S)-5-methyl-6-((2S,3S,4S,5S,6S)-3,5,7-tris(benzyloxy)-4,6-dimethylheptan-2-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate (22b)



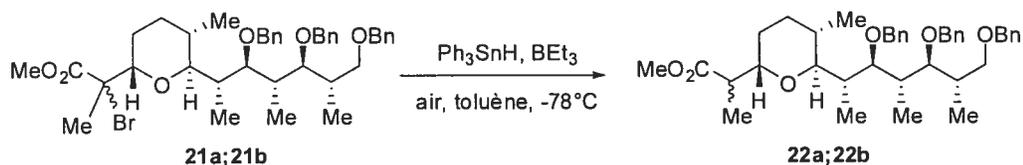
L'aldéhyde (1 éq ; 5.1 mmol) est dissous dans CH_2Cl_2 (51 mL) et refroidi à -78°C . Une solution de BiBr_3 (1 éq ; $m = 2.29\text{g}$) dans MeCN (10.2 mL) est ajoutée goutte à goutte. L'éther d'énol (1.5 éq ; $V = 2.8\text{ mL}$) est ensuite additionné. Agitation 1h à -78°C avant de neutraliser par $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ à -78°C . Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 85:15) pour donner un mélange de bromures **21a** ; **21b** 2,3-*syn* ; 2,3-*anti* (1:1 ; $m = 0.57\text{g}$; 82%).

21a : $R_f = 0.38$ (hexanes:EtOAc, 85:15) ; $[\alpha]_D^{25} +19.0^\circ$ ($c = 0.20$; CHCl_3) ; IR (pur) ν_{max} 2960, 2873, 1741, 1453, 1377, 1262, 966, 735, 699 ; ^1H RMN (400 MHz,

CDCl₃) δ 7.35-7.20 (m, 15H), 4.63 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 25.6$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 25.9$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 2.44$ Hz, 2H), 4.15 (dd, $J = 11.0$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67-3.60 (m, 2H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.44-3.32 (m, 2H), 2.30-2.06 (m, 3H), 1.94-1.60 (m, 4H), 1.84 (s, 1H), 1.41-1.32 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 0.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H) ; ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 171.7, 139.5, 139.0, 128.5, 128.4, 128.3, 127.7, 127.5, 127.4, 127.4, 127.3, 84.4, 83.6, 80.4, 77.4, 73.9, 73.7, 73.4, 73.2, 72.8, 62.2, 53.1, 38.0, 36.6, 36.5, 27.6, 25.9, 22.6, 20.8, 18.0, 16.7, 15.4, 12.1 ; **SM** (FAB) m/z 709.3 (M⁺, 20), 307.0 (20), 264.9 (80), 181.1 (90), 154.0 (100), 136.0 (75) ; **SMHR** calculée pour C₄₀H₅₄BrO₆ (MH⁺): 709.3103, trouvée: 709.3069 (4.8 ppm) ; **Analyse** calculée pour C₄₀H₅₃BrO₆: C, 67.69 ; H, 7.53. Trouvée: C, 67.05; H, 7.71.

21b : $R_f = 0.32$ (hexanes:EtOAc, 85:15) ; $[\alpha]_D^{25} +19.0^\circ$ (c= 0.20; CHCl₃) ; **IR** (pur) ν_{\max} 2959, 2873, 1739, 1453, 1264, 735, 698 ; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.23 (m, 15H), 4.69 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 10.9$ Hz, 3.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (dd, $J = 7.5$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 1H), 3.42 (dd, $J = 9.1$ Hz, 7.3 Hz, 1H), 2.38-2.08 (m, 3H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.81-1.62 (m, 4H), 1.47-1.32 (m, 2H), 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ; ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 171.2, 139.6, 139.5, 139.1, 128.5, 128.4, 128.3, 127.7, 127.5, 127.5, 127.5, 127.4, 127.3, 84.2, 83.6, 80.3, 74.2, 73.5, 73.4, 73.2, 72.9, 66.0, 53.4, 38.2, 36.5, 36.4, 27.6, 25.5, 24.2, 22.0, 18.2, 17.0, 15.0, 12.8 ; **SM** (ESI) m/z 731.1 (M+Na⁺, 100), 651.3 (50) ; **SMHR** calculée pour C₄₀H₅₂O₆ (M-HBr⁺): 628.3777, trouvée: 628.3763 (2.1 ppm) ; **Analyse** calculée pour C₄₀H₅₃BrO₆: C, 67.69 ; H, 7.53. Trouvée: C, 67.98; H, 7.49.

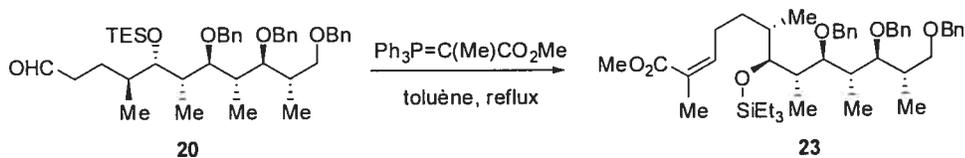
(*S*)-methyl 2-((2*S*,5*S*,6*S*)-5-methyl-6-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,5,7-tris(benzyloxy)-4,6-dimethylheptan-2-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propanoate (**22a**); (*R*)-methyl 2-((2*S*,5*S*,6*S*)-5-methyl-6-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,5,7-tris(benzyloxy)-4,6-dimethylheptan-2-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propanoate (**22b**)



Le mélange de bromures **21a** ; **21b** (1 éq; 1.4 mmol) est dissous dans le toluène (10 mL) et refroidi à -78°C . Une solution de Ph_3SnH (2.0 éq ; $m = 0.982\text{g}$) dans le toluène (4 mL) est ajoutée, puis la BEt_3 (0.2 éq ; $V = 280\ \mu\text{L}$) et l'air (2 mL). Des ajouts supplémentaires de BEt_3 et d'air sont réalisés toutes les heures. Après 3h de réaction à -78°C , la réaction est complète (TLC) et est neutralisée par addition de *m*-DNB. Agitation 15 min à -78°C puis la réaction est remontée à température de la pièce. Les solvants sont évaporés, le brut est chromatographié (x2) sur gel de silice (Hex/AcOEt 85:15) pour donner un mélange inséparable de produits réduits **23a** ; **23b** 2,3-*anti* ; 2,3-*syn* (3:1; $m = 0.853\text{g}$; 92%).

$R_f = 0.27$ (hexanes:EtOAc, 85:15) ; $[\alpha]_D^{25} +28.6^{\circ}$ ($c = 0.39$; CHCl_3) ; IR (pur) ν_{max} 2949, 1737, 1455, 1376, 966, 734, 698; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.19 (m, 15 $\text{H}_{\text{a,b}}$), 4.72-4.37 (m, 6 $\text{H}_{\text{a,b}}$), 3.90-3.83 (m, 1 H_{a}), 3.82-3.75 (m, 1 H_{b}), 3.68 (dd, $J = 9.2\ \text{Hz}$, 4.4 Hz, 1 H_{a}), 3.64 (s, 3 H_{b}), 3.61 (s, 3 H_{a}), 3.59-3.50 (m, 2 $\text{H}_{\text{a,b}}$), 3.46-3.38 (m, 2 $\text{H}_{\text{a,b}}$), 2.88-2.79 (m, 1 H_{b}), 2.73-2.64 (m, 1 H_{a}), 2.34-2.04 (m, 3 $\text{H}_{\text{a,b}}$), 1.76-1.38 (m, 4 $\text{H}_{\text{a,b}}$), 1.29-1.18 (m, 1 H_{a}), 1.14 (d, $J = 6.8\ \text{Hz}$, 3 H_{b}), 1.10 (d, $J = 7.0\ \text{Hz}$, 3 H_{b}), 1.08-0.99 (m, 9 H_{a}), 0.96 (d, $J = 7.1\ \text{Hz}$, 3 H_{b}), 0.92 (d, $J = 7.0\ \text{Hz}$, 3 H_{a}), 0.75 (d, $J = 6.6\ \text{Hz}$, 3 H_{a}), 0.72 (d, $J = 6.3\ \text{Hz}$, 3 H_{b}) ; $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 175.9, 140.2, 139.8, 139.1, 129.1, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 127.6, 127.5, 127.4, 127.3, 127.2, 127.1, 127.0, 126.9, 84.8, 84.2, 82.0, 78.5, 75.1, 73.6, 73.2, 72.5, 51.6, 45.8, 45.7, 38.1, 37.5, 36.6, 33.0, 31.4, 29.1, 17.0, 16.9, 13.2, 10.4 ; SM (ESI) m/z 631.4 (MH^+ , 25), 415.3 (80), 325.2 (35), 185.1 (100) ; SMHR calculée pour $\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{O}_6$ (MH^+): 631.3999, trouvée: 631.3974 (3.9 ppm) ; Analyse calculée pour $\text{C}_{40}\text{H}_{55}\text{O}_6$: C, 76.16 ; H, 8.63. Trouvée: C, 76.50; H, 8.63.

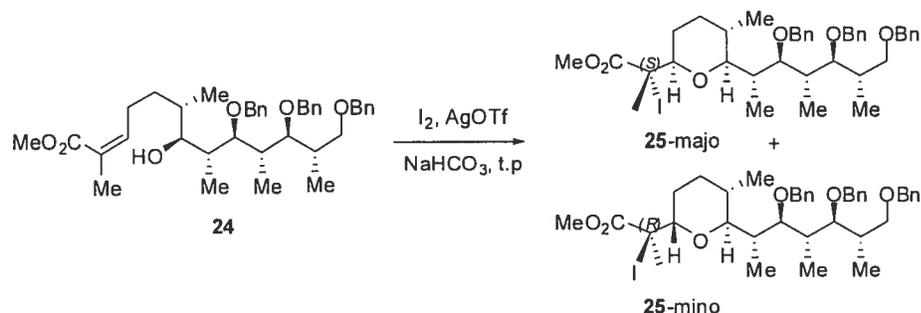
(6*S*,7*S*,8*S*,9*S*,10*S*,11*S*,12*S*,*E*)-methyl 9,11,13-tris(benzyloxy)-2,6,8,10,12-pentamethyl-7-(triethylsilyloxy)tridec-2-enoate (**23**)



L'aldéhyde **20** (1 éq ; 0.3 mmol) est dissous dans le toluène (0.1M) à t.p. Addition du phosphorane (2 éq ; m= 0.211g). Le mélange est alors porté au reflux pdt la nuit. Le mélange est ensuite refroidi et évaporé. Le résidu est trituré dans l'hexane puis filtré sur Célite. Les solvants sont évaporés, le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 85:15) pour donner l'oléfine *E* trisubstituée **23** (m= 0.219g ; 98%).

$R_f = 0.36$ (hexanes:EtOAc, 90:10) ; $[\alpha]_D^{25} +15.0^\circ$ (c= 0.1; CHCl₃) ; **IR** (pur) ν_{\max} 2955, 2876, 1714, 1455, 734, 697; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.20 (m, 15H), 6.65 (dt, $J = 1.3$ Hz, 7.5 Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 2.6$ Hz, 4.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.57 (dd, $J = 3.2$ Hz, 7.9 Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 7.6$ Hz, 9.1 Hz, 1H), 3.39 (dd, $J = 3.1$ Hz, 9.0 Hz, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.24-2.14 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 1H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.55-1.35 (m, 2H), 1.33-1.23 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.94-0.86 (m, 9H), 0.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 9H) ; **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ 168.9, 143.2, 139.6, 139.4, 139.0, 129.1, 128.5, 128.4, 128.3, 127.7, 127.6, 127.4, 127.4, 127.3, 127.1, 126.9, 119.9, 85.5, 83.7, 77.5, 76.2, 73.5, 73.2, 72.6, 51.8, 39.2, 39.1, 37.6, 36.5, 31.3, 26.9, 16.7, 15.9, 15.6, 13.0, 12.5, 7.3, 5.8 ; **SM** (ESI) m/z 675.4 (M⁺, 100), 435.2 (30), 343.2 (32), 229.1 (27); **SMHR** calculée pour C₄₂H₆₂O₅NaSi (M+Na⁺): 697.4264, trouvée: 697.4270 (0.8 ppm) ; **Analyse** calculée pour C₄₂H₆₂O₅Si: C, 74.73 ; H, 9.26. Trouvée: C, 74.49; H, 9.31.

(*S*)-methyl 2-iodo-2-((2*R*,5*S*,6*S*)-5-methyl-6-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,5,7-tris(benzyloxy)-4,6-dimethylheptan-2-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propanoate (25-majo) ; (*R*)-methyl 2-iodo-2-((2*S*,5*S*,6*S*)-5-methyl-6-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,5,7-tris(benzyloxy)-4,6-dimethylheptan-2-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propanoate (25-mino)

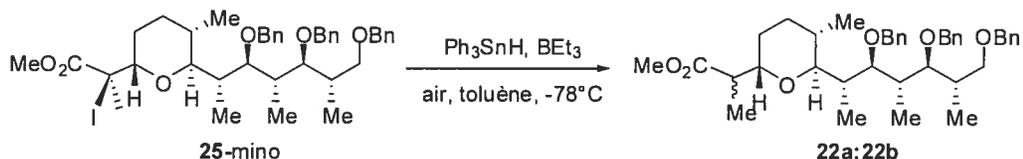


L'alcool **24** (1 éq ; 0.21 mmol) est dissous dans THF (0.05 M) à t.p. Addition de NaHCO₃ (4 éq ; m= 0.07g) et I₂ (6 éq ; m= 0.32g). La réaction est placée à l'abri de la lumière. Agitation pdt 1h à t.p avant ajout de AgOTf (2 éq ; m= 0.108g). Agitation 1h à t.p avant filtration sur Célite et Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 90:10) pour donner un mélange difficilement séparable de 2 pyranes *cis* **25-majo** et *trans* **25-mino** (2 : 1 ; m= 0.13g ; 82%).

R_f = 0.15 (hexanes:EtOAc, 80:20) ; **[α]²⁵_D** +63.0° (c= 0.2 ; CHCl₃) ; **IR** (pur) ν_{max} 2957, 2875, 1735, 1453, 1251, 1092, 1065, 734, 697 ; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.12 (m, 15H), 4.77 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.68-4.42 (m, 11H), 4.12 (dd, *J* = 3.4 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 1.9 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.54 (dd, *J* = 2.0 Hz, 9.2 Hz, 1H), 3.46-3.25 (m, 4H), 2.28-2.07 (m, 8H), 2.05-1.95 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 1.87-1.73 (m, 2H), 1.45-1.27 (m, 4H), 1.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.77 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.45 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ; **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ 173.2, 173.2, 140.0, 139.8, 139.6, 139.1, 139.0, 129.1, 128.5, 128.3, 128.2, 127.9, 127.7, 127.5, 127.4, 127.3, 127.1, 127.0, 126.8, 126.6, 84.8, 84.5, 84.1, 83.7, 82.7, 80.8, 80.5, 76.9, 75.1,

74.8, 73.8, 73.6, 73.4, 73.2, 72.8, 72.4, 53.3, 53.0, 43.8, 43.1, 38.6, 37.9, 37.5, 36.9, 36.6, 36.5, 33.1, 27.4, 26.5, 25.4, 25.0, 22.4, 18.0, 17.0, 17.0, 16.9, 15.6, 12.0, 10.5 ; **SM** (ESI) m/z 779.2 ($M+Na^+$, 100), 757.2 (MH^+ , 25), 581.1 (80), 559.1 (50), 381.2 (35) ; **SMHR** calculée pour $C_{40}H_{53}IO_6Na$ ($M+Na^+$): 779.2785, trouvée: 779.2778 (-0.8 ppm).

(*S*)-methyl 2-((2*S*,5*S*,6*S*)-5-methyl-6-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,5,7-tris(benzyloxy)-4,6-dimethylheptan-2-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propanoate (**22a**); (*R*)-methyl 2-((2*S*,5*S*,6*S*)-5-methyl-6-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,5,7-tris(benzyloxy)-4,6-dimethylheptan-2-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propanoate (**22b**)

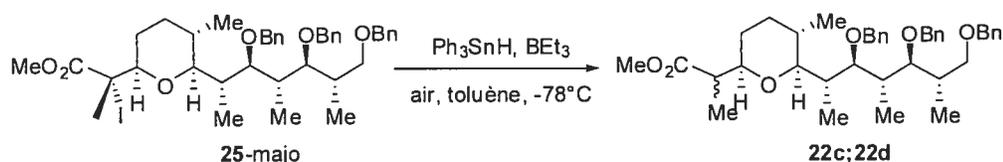


L'iodure minoritaire **25-mino** (1 éq ; 0.16 mmol) est dissous dans le toluène (0.8 mL) puis refroidi à -78°C . On ajoute une solution de Ph_3SnH (2 éq ; $m = 0.112\text{g}$) dissous dans du toluène (0.8 mL). Agitation 5 min à -78°C avant addition de BEt_3 (0.2 éq ; $V = 30\text{ mL}$) et d'air (100 mL). Après 2h, la réaction est terminée (TLC). Ajout de *m*-DNB. Agitation pdt 15 min à -78°C puis la réaction est remontée à t.p. Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 85:15) pour donner un mélange inséparable des 2 pyranes réduits **22a** ; **22b** (*anti/syn* 3 : 1 ; $m = 0.091\text{g}$; 89%).

$R_f = 0.27$ (hexanes:EtOAc, 85:15) ; $[\alpha]_D^{25} +28.6^\circ$ ($c = 0.39$; CHCl_3) ; **IR** (pur) ν_{max} 2949, 1737, 1455, 1376, 966, 734, 698; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.19 (m, 15 $H_{a,b}$), 4.72-4.37 (m, 6 $H_{a,b}$), 3.90-3.83 (m, 1 H_a), 3.82-3.75 (m, 1 H_b), 3.68 (dd, $J = 9.2\text{ Hz}$, 4.4 Hz, 1 H_a), 3.64 (s, 3 H_b), 3.61 (s, 3 H_a), 3.59-3.50 (m, 2 $H_{a,b}$), 3.46-3.38 (m, 2 $H_{a,b}$), 2.88-2.79 (m, 1 H_b), 2.73-2.64 (m, 1 H_a), 2.34-2.04 (m, 3 $H_{a,b}$), 1.76-1.38 (m, 4 $H_{a,b}$), 1.29-1.18 (m, 1 H_a), 1.14 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3 H_b), 1.10 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3 H_b), 1.08-0.99 (m, 9 H_a), 0.96 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3 H_b), 0.92 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3 H_a), 0.75 (d, $J = 6.6$

Hz, 3H_a), 0.72 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H_b) ; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 175.9, 140.2, 139.8, 139.1, 129.1, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 127.6, 127.5, 127.4, 127.3, 127.2, 127.1, 127.0, 126.9, 84.8, 84.2, 82.0, 78.5, 75.1, 73.6, 73.2, 72.5, 51.6, 45.8, 45.7, 38.1, 37.5, 36.6, 33.0, 31.4, 29.1, 17.0, 16.9, 13.2, 10.4 ; **SM** (ESI) m/z 631.4 (MH⁺, 25), 415.3 (80), 325.2 (35), 185.1 (100) ; **SMHR** calculée pour C₄₀H₅₆O₆ (MH⁺): 631.3999, trouvée: 631.3974 (3.9 ppm) ; **Analyse** calculée pour C₄₀H₅₅O₆: C, 76.16 ; H, 8.63. Trouvée: C, 76.50; H, 8.63.

(R)-methyl 2-((2R,5S,6S)-5-methyl-6-((2S,3S,4S,5S,6S)-3,5,7-tris(benzyloxy)-4,6-dimethylheptan-2-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate (22c); (S)-methyl 2-((2R,5S,6S)-5-methyl-6-((2S,3S,4S,5S,6S)-3,5,7-tris(benzyloxy)-4,6-dimethylheptan-2-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate (22d)

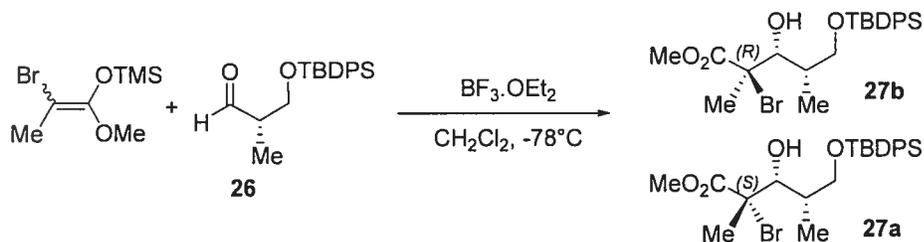


L'iodure majoritaire **25-majo** (1 éq ; 0.16 mmol) est dissous dans le toluène (0.8 mL) puis refroidi à -78°C. On ajoute une solution de Ph₃SnH (2 éq ; m= 0.112g) dissous dans du toluène (0.8 mL). Agitation 5 min à -78°C avant addition de BEt₃ (0.2 éq ; V= 30 mL) et d'air (100 mL). Après 2h, la réaction est terminée (TLC). Ajout de *m*-DNB. Agitation pdt 15 min à -78°C puis la réaction est remontée à t.p. Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 85:15) pour donner un mélange difficilement séparable de 2 pyranes réduits **22c** ; **22d** (*anti/syn* 3 :1 ; m= 0.040 g ; 83%).

$R_f = 0.27$ (hexanes:EtOAc, 85:15) ; $[\alpha]_D^{25} +35.3^\circ$ (c= 0.15; CHCl₃) ; **IR** (pur) ν_{\max} 2949, 1739, 1455, 1376, 966, 734, 698 ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.23 (m, 15H_c, _d), 4.80-4.73 (m, 1H_c, _d), 4.66-4.43 (m, 5H_c, _d), 3.77 (dd, $J = 9.3$ Hz, 4.8 Hz, 1H_c), 3.65 (s, 3H_c), 3.61 (s, 3H_d), 3.58-3.52 (m, 1H_c, _d), 3.46-3.31 (m, 2H_c, _d), 3.26 (dd, $J = 9.9$ Hz, 1.6 Hz, 1H_d), 3.20 (dd, $J = 9.8$ Hz, 1.3 Hz, 1H_c), 2.54-2.44 (m, 1H_c, _d), 2.28-2.18 (m, 2H_c, _d), 2.05-1.96 (m, 1H_c, _d), 1.75-1.67 (m, 1H_c, _d), 1.62-1.56 (m,

^1H , d), 1.42-1.34 (m, 1H_c , d), 1.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H_d), 1.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H_d), 1.07 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H_c), 1.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H_c), 0.83 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H_d), 0.80 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H_c), 0.49 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H_d), 0.43 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H_c) ; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 176.0, 140.3, 139.8, 139.1, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 127.6, 127.5, 127.4, 127.2, 127.1, 127.0, 126.9, 84.6, 84.2, 82.1, 78.5, 77.7, 76.9, 75.1, 73.6, 73.2, 72.5, 51.7, 45.8, 45.7, 38.1, 37.5, 36.6, 33.0, 31.5, 29.1, 17.1, 16.9, 13.2, 10.5 ; **SM** (ESI) m/z 653.3 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100), 631.3 (MH^+ , 20), 351.0 (25) ; **SMHR** calculée pour $\text{C}_{40}\text{H}_{54}\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 653.3818, trouvée: 653.3801 (-2.6 ppm).

(2*S*,3*R*,4*S*)-methyl 2-bromo-5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3-hydroxy-2,4-dimethylpentanoate (27a); (2*R*,3*R*,4*S*)-methyl 2-bromo-5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3-hydroxy-2,4-dimethylpentanoate (27b)

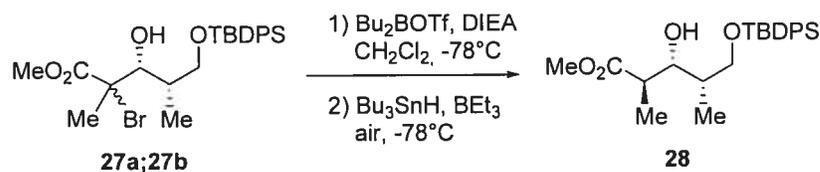


L'aldéhyde **26** (1 éq ; 27.0 mmol) est dissous dans CH_2Cl_2 (0.1 M) à t.p. puis est refroidi à -78°C . À cette solution est ajouté l'éther d'énol bromé (2 éq ; $V = 16.6$ mL) suivi par une addition goutte à goutte de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.0 éq ; $V = 6.85$ mL). Agitation 15 min à 78°C avant de neutraliser la réaction par l'ajout d'une solution saturée de NH_4Cl . Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O , lavé par une solution de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (3x) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 85:15) pour donner les adduits de Mukaiyama **27** correspondants avec un ratio (3,4-*syn*/3,4-*anti*) de 9 : 1 ($m = 10.33$ g ; 78%).

$R_f = 0.44$ (Hexanes:EtOAc, 80:20) ; $[\alpha]_D^{25} + 3.4^\circ$ ($c = 0.53$; CHCl_3) ; **IR** (pur) ν_{max} 3558, 1737, 1589, 1468, 1429, 1264, 1109, 832 ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ

7.70-7.63 (m, 4 H), 7.47-7.36 (m, 6 H), 4.32 (dd, $J = 2.1$ Hz, 4.8 Hz, 1 H_{majo}), 4.23 (dd, $J = 3.6$ Hz, 7.7 Hz, 1 H_{mino}), 3.83 (dd, $J = 4.2$ Hz, 10.1 Hz, 1 H_{mino}), 3.80 (s, 3 H_{mino}), 3.73 (s, 3 H_{majo}), 3.73-3.69 (m, 1 H_{mino}), 3.57 (dd, $J = 7.2$ Hz, 9.8 Hz, 1 H_{majo}), 3.52 (dd, $J = 5.9$ Hz, 10.0 Hz, 1 H_{majo}), 2.61 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H_{majo}), 1.91 (s, 3 H_{majo}), 1.87 (s, 3 H_{mino}), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.07 (s, 9 H_{mino}), 1.07 (s, 9 H_{majo}), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H_{majo}), 0.86 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H_{mino}) ; ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 135.9, 135.8, 133.7, 130.0, 128.0, 75.1, 68.2, 68.0, 53.5, 37.6, 27.1, 24.5, 22.0, 19.463, 14.7, 11.1 ; **SM** (ESI) m/z 515.1 (^{79}Br ; $\text{M}+\text{Na}^+$, 100), 517.1 (^{81}Br ; $\text{M}+\text{Na}^+$, 100), 435.3 (20) ; **SMHR** calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Si}^{79}\text{Br}$ ($\text{M}-t\text{Bu}+\text{Na}^+$): 435.0627, trouvée: 435.0634 (-1.7 ppm).

(2*R*,3*R*,4*S*)-methyl 5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3-hydroxy-2,4-dimethylpentanoate (28)

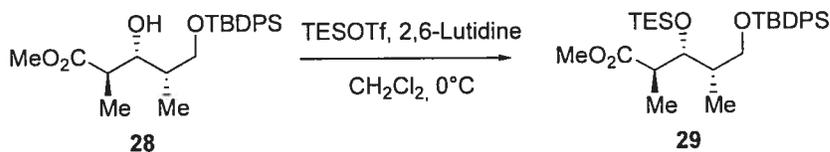


À un mélange de bromures **27a** ; **27b** (1 éq ; 19.4 mmol) en solution dans CH_2Cl_2 (0.1 M) à -78°C est ajouté successivement DIEA (1.5 éq ; $V = 4.9$ mL), puis une solution 1 M de Bu_2BOTf dans CH_2Cl_2 (1.3 éq ; $V = 25.2$ mL). Agitation à -78°C pdt 1h, puis addition de Bu_3SnH (1.5 éq ; $V = 7.8$ mL), BEt_3 (0.2 éq ; $V = 3.9$ mL) et enfin d'air (20 mL). Des ajouts supplémentaires de BEt_3 et d'air sont réalisés toutes les heures. Après 4h de réaction à -78°C , la réaction est complète (TLC) et est neutralisée par addition de *p*-DNB. Agitation 15 min à -78°C puis neutralisation par $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$. Les solvants sont évaporés, le résidu est repris par Et_2O , lavé par une solution aqueuse saturée de KF (x2) puis filtré sur Célite/ MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est alors mis en solution dans MeOH puis refroidi à 0°C avant addition de H_2O_2 (45 mL). Agitation à 0°C pdt 1h30, puis neutralisation par H_2O . Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (x2) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut

est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 75:25) pour donner diastéréosélectivement le propionate **28** 2,3-*anti*-3,4-*syn* (m= 5.8 g ; 72 %).

$R_f = 0.19$ (hexanes:Éther, 70:30) ; $[\alpha]_D^{25} +20.4^\circ$ (c= 1.0; CHCl₃) ; **IR** (pur) ν_{\max} 3512, 2956, 2933, 2859, 1735 ; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.64 (m, 4H), 7.48-7.36 (m, 6H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.01 (bs, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 1.81-1.74 (m, 1H), 1.10 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ; **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ 176.8, 135.7, 135.6, 133.2, 133.0, 129.9, 129.8, 127.8, 74.9, 68.3, 51.9, 43.3, 36.3, 26.9, 19.2, 14.2, 9.4 ; **SM (FAB)** m/z 415 (MH⁺, 7), 383 (9), 325 (10), 279 (57), 259 (23), 239 (13), 199 (55), 159 (27), 135 (100) ; **SMHR** calculée pour C₂₄H₃₅O₄Si (MH⁺): 415.2305, trouvée: 415.2302 (0.7 ppm).

(2*R*,3*R*,4*S*)-methyl 5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2,4-dimethyl-3-(triethylsilyloxy)pentanoate (29**)**

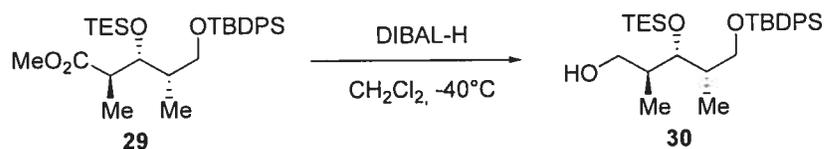


Le propionate **28** (1 éq ; 13.9 mmol) est dissous dans CH₂Cl₂ (0.1 M) et refroidi à 0°C. Addition de 2,6-lutidine (1.2 éq ; V= 1.8 mL) et TESOTf (1.1 éq ; V= 3.5 mL) goutte à goutte. Agitation à 0°C pdt 1h puis la réaction est neutralisée par NH₄Cl_{sat}. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et₂O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat}. Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par Et₂O. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 90:10) pour donner le composé silylé **29** (m= 7.22 g ; quant.).

$R_f = 0.42$ (Hexanes:EtOAc, 90:10) ; $[\alpha]_D^{25} -12.4^\circ$ (c= 0.5 ; CHCl₃) ; **IR** (pur) ν_{\max} 1741, 1460, 1429, 1242, 1194, 1008, 823, 800, 738, 703 ; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.61 (m, 4H), 7.45-7.34 (m, 6H), 4.15 (dd, $J = 2.0$ Hz, 8.7 Hz, 1H),

3.64 (s, 3H), 3.55 (dd, $J = 7.7$ Hz, 10.0 Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 6.5$ Hz, 10.0 Hz, 1H), 2.63 (dq, $J = 7.1$ Hz, 8.6 Hz, 1H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.06 (s, 9H), 1.04 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.77 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.61-0.44(m, 6H) ; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 176.3, 135.8, 135.8, 134.1, 134.0, 129.8, 127.8, 76.9, 73.6, 66.7, 51.6, 45.3, 38.2, 27.1, 19.4, 14.4, 9.9, 7.1, 5.4 ; **SM** (APCI) m/z 528.9 (M^+ , 100), 451.1 (20), 414.8 (30), 273.0 (75), 259.1 (46) ; **SMHR** calculée pour $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{O}_4\text{Si}_2$ ($\text{M}-\text{Et}^+$): 499.2699, trouvée: 499.2709 (-1.9 ppm).

(2*S*,3*S*,4*S*)-5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2,4-dimethyl-3-(triethylsilyloxy)pentan-1-ol :

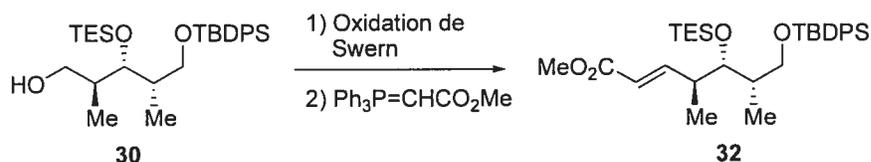


L'ester protégé **29** (1 éq ; 13.7 mmol) est dissous dans CH_2Cl_2 (0.1 M) et refroidi à -40°C . Ajout d'une solution 1 M de DIBAL-H (3 éq ; $V = 41.1$ mL). Agitation 1h à -40°C , puis neutralisation par MeOH (4 mL), enfin Sel de Rochelle saturée. La solution est agitée pdt 1h à t.p jusqu'à clarification de la phase organique. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (x2) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 80:20) pour donner l'alcool **30** ($m = 6.59$ g ; 96 %).

$R_f = 0.3$ (Hexanes:EtOAc, 80:20) ; $[\alpha]_D^{25} +4.2^\circ$ ($c = 0.44$; CHCl_3) ; **IR** (pur) ν_{max} 3435, 2956, 2877, 1468, 1109, 823, 739 ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.61 (m, 4H), 7.46-7.35 (m, 6H), 3.87 (dd, $J = 3.4$ Hz, 6.3 Hz, 1H), 3.59 (ta, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.54 (dd, $J = 7.4$ Hz, 10.1 Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 5.8$ Hz, 10.1 Hz, 1H), 2.56 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.06 (s, 9H), 0.97-0.91 (m, 15H), 0.86 ($J = 6.9$ Hz, 3H), 0.66-0.58 (m, 6H) ; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 135.8, 133.9, 133.9, 129.8, 127.8, 79.5, 66.5, 66.5, 66.3, 41.5, 39.9, 38.8, 27.0, 19.4, 15.2, 11.7, 7.2, 7.1, 5.4, 5.3

; **SM** (APCI) m/z 500.9 (M^+ , 100), 422.9 (33), 386.9 (15), 345.1 (40), 291.0 (31); **SMHR** calculée pour $C_{27}H_{43}O_3Si_2$ ($M-Et^+$): 471.2750, trouvée: 471.2738 (2.6 ppm); **Analyse** calculée pour $C_{29}H_{48}O_3Si_2$: C, 69.54; H, 9.66. Trouvée: C, 69.88; H, 10.06.

(4*S*,5*S*,6*S*,*E*)-methyl 7-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-4,6-dimethyl-5-(triethylsilyloxy)hept-2-enoate (32)

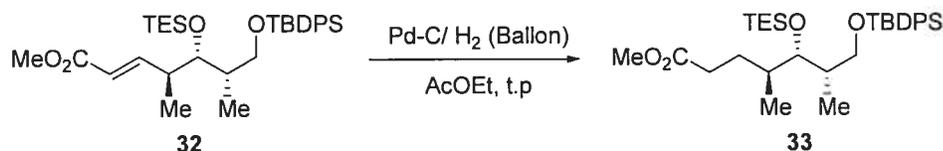


Le chlorure d'oxalyde (1.15 éq ; V= 1.30 mL) est ajouté au CH_2Cl_2 (88 mL) à t.p puis refroidi à -78°C . À cette solution est ajoutée au goutte à goutte rapide le DMSO (2.3 éq ; V= 2.1 mL). Après 5 min d'agitation à -78°C , l'alcool **30** (1 éq ; 12.8 mmol) en solution dans CH_2Cl_2 (32 mL) y est canulé ce qui donne lieu à la formation d'un précipité blanchâtre. Agitation 30 min à -78°C avant ajout de NEt_3 (5 éq ; V= 8.9 mL). Agitation 1h à -78°C avant d'ajouter le phosphorane solide (1.5 éq ; m= 6.42 g) à -78°C . La réaction est agitée remontée à t.p puis mise au reflux pdt 36h. La solution est alors refroidie à t.p. Les solvants sont évaporés. Le résidu est trituré dans l'hexane, puis filtré sur Célite. Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 90:10) pour donner l'ester α,β -insaturé **32** (m= 6.52 g ; 92 %).

R_f = 0.26 (Hexanes:EtOAc, 95:5) ; $[\alpha]_D^{25}$ -8.3° (c= 0.40 ; CHCl_3) ; **IR** (pur) ν_{max} 1726, 1656, 1461, 1429, 1271, 1240, 1109, 823, 738, 704 ; **^1H RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.61 (m, 4H), 7.46-7.35 (m, 6H), 7.0 (ddd, J = 1.3 Hz, 8.3 Hz, 15.8 Hz, 1H), 5.74 (dt, J = 1.3 Hz, 15.8 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 3.6 Hz, 5.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.52 (dd, J = 7.2 Hz, 10.1 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 6.0 Hz, 10.1 Hz, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 1H), 1.05 (s, 9H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (ta, J = 7.9 Hz, 9H), 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.61-0.52(m, 6H) ; **^{13}C RMN** (100 MHz, CDCl_3) δ 167.3, 152.9, 135.9, 135.8, 129.8, 129.8, 127.8, 120.7, 75.3, 66.5, 51.6, 41.6, 39.4, 27.0, 19.4, 16.9, 11.5, 7.2, 5.5 ; **SM** (APCI) m/z 554.8 (M^+ , 15), 478.1

(30), 477.1 (100), 345.1 (32), 299.0 (21) ; **SMHR** calculée pour $C_{30}H_{45}O_4Si_2$ ($M-Et^+$): 525.2856, trouvée: 525.2869 (-2.5 ppm).

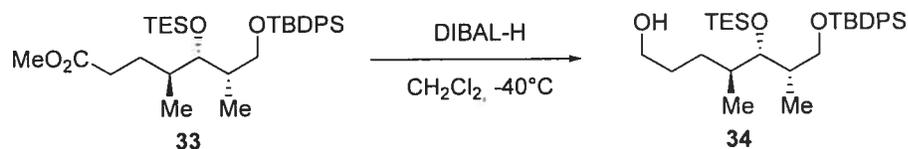
(4*S*,5*S*,6*S*)-methyl 7-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-4,6-dimethyl-5-(triethylsilyloxy)heptanoate (33)



L'oléfine **32** (1 éq ; 10.4 mmol) est dissoute dans AcOEt (0.1 M) à t.p. Le système est placé sous Argon. Le palladium sur charbon (5% ; m= 1.10 g) est chargé dans le ballon. Deux cycles de vide/ H_2 sont effectués pour purger le système. La réaction est agitée à t.p pdt la nuit sous atmosphère de H_2 avant filtration sur Célite. Les solvants sont évaporés. Le brut obtenu est suffisamment propre pour être utilisé dans l'étape suivante **33** (m= 4.81 g ; 86 %).

R_f = 0.24 (Hexanes:EtOAc, 95:5) ; $[\alpha]_D^{25}$ -0.5° (c= 0.66 ; $CHCl_3$) ; **IR** (pur) ν_{max} 2956, 2877, 1741, 1462, 1429, 1109, 823, 738, 703 ; **1H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68-7.62 (m, 4H), 7.45-7.34 (m, 6H), 3.70 (dd, J = 3.0 Hz, 6.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.52 (dd, J = 7.5 Hz, 9.9 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 6.0 Hz, 9.9 Hz, 1H), 2.37 (ddd, J = 5.6 Hz, 10.1 Hz, 15.6 Hz, 1H), 2.22 (ddd, J = 6.4 Hz, 10.0 Hz, 15.6 Hz, 1H), 1.91-1.75 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.35 (ddt, J = 5.5 Hz, 10.0 Hz, 15.2 Hz, 1H), 1.05 (s, 9H), 0.92 (t, J = 7.9 Hz, 9H), 0.85 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.57 (t, J = 7.9 Hz, 6H) ; **^{13}C RMN** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.3, 135.6, 129.5, 129.5, 127.5, 75.7, 67.0, 51.4, 38.2, 37.4, 32.8, 27.9, 26.8, 19.2, 15.9, 11.3, 7.0, 5.3, 5.3 ; **SM** (APCI) m/z 556.9 (M^+ , 100), 424.9 (62), 348.1 (19), 347.1 (64), 168.9 (100) ; **SMHR** calculée pour $C_{30}H_{47}O_4Si_2$ ($M-Et^+$): 527.3012, trouvée: 527.3016 (-0.7 ppm) ; **Analyse** calculée pour $C_{29}H_{48}O_3Si_2$: C, 69.01 ; H, 9.41. Trouvée: C, 69.29; H, 9.59.

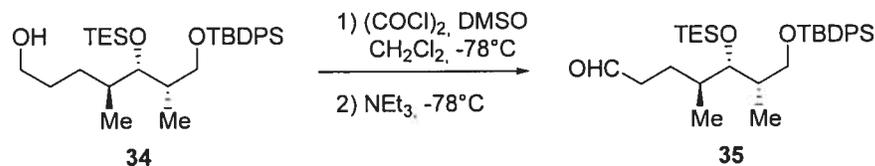
(4*S*,5*S*,6*S*)-7-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-4,6-dimethyl-5-(triethylsilyloxy)heptan-1-ol (**34**)



L'ester **33** (1 éq ; 6.2 mmol) est dissous dans CH_2Cl_2 (0.1 M) et refroidi à -40°C . Ajout d'une solution 1 M de DIBAL-H (3 éq ; $V = 18.5$ mL). Agitation 1h à -40°C , puis neutralisation par MeOH (2 mL), enfin Sel de Rochelle saturée. La solution est agitée pdt 1h à t.p jusqu'à clarification de la phase organique. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (x2) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 80:20) pour donner l'alcool **34** ($m = 3.40$ g ; 96 %).

$R_f = 0.31$ (Hexanes:EtOAc, 80:20) ; $[\alpha]_D^{25} -0.8^\circ$ ($c = 0.48$; CHCl_3) ; IR (pur) ν_{max} 3329, 2955, 2876, 1463, 1427, 1109, 823, 738, 704 ; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.62 (m, 4H), 7.45-7.34 (m, 6H), 3.68 (dd, $J = 2.8$ Hz, 5.9 Hz, 1H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.52 (dd, $J = 7.4$ Hz, 9.9 Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 6.2$ Hz, 9.9 Hz, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.59-1.49 (m, 2H), 1.50-1.38 (m, 2H), 1.30 (bs, 1H), 1.05 (s, 9H), 0.92 (t, $J = 8.1$ Hz, 9H), 0.86(d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.57 (t, $J = 8.1$ Hz, 6H) ; $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 135.8, 134.2, 134.1, 129.7, 127.8, 76.1, 67.3, 63.6, 38.3, 37.9, 31.1, 29.0, 27.1, 19.4, 16.4, 11.4, 7.3, 5.6, 5.6 ; SM (ESI) m/z 551.3 (M^+ , 100), 284.1 (10) ; SMHR calculée pour $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{O}_3\text{Si}_2$ ($\text{M-TES}+\text{Na}^+$): 437.2488, trouvée: 437.2503 (3.4 ppm).

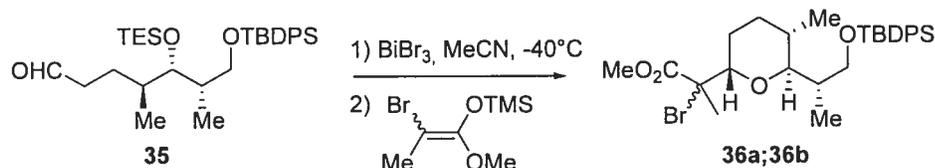
(4*S*,5*S*,6*S*)-7-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-4,6-diméthyl-5-(triéthylsilyloxy)heptanaldéhyde (**35**)



Le chlorure d'oxalyle (1.15 éq ; V= 1.0 mL) est ajouté au CH₂Cl₂ (70 mL) à t.p puis refroidi à -78°C. À cette solution est ajoutée au goutte à goutte rapide le DSMO (2.3 éq ; V= 1.65 mL). Après 5 min d'agitation à -78°C, l'alcool **34** (1 éq ; 10.1 mmol) en solution dans CH₂Cl₂ (27 mL) y est canulé ce qui donne lieu à la formation d'un précipité blanchâtre. Agitation 30 min à -78°C avant ajout de NEt₃ (5 éq ; V= 7.0 mL). Agitation 1h à -78°C avant de neutraliser par NH₄Cl_{sat} à -78°C. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et₂O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat}. Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par Et₂O. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 90:10) pour donner l'aldéhyde **35** (m= 3.97 g ; 74%).

R_f = 0.25 (Hexanes:EtOAc, 90:10) ; $[\alpha]_D^{25}$ -0.5° (c= 0.98 ; CHCl₃) ; IR (pur) ν_{\max} 2957, 2876, 1727, 1463, 1426, 1109, 1108, 823, 738, 703 ; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.72 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.69-7.62 (m, 4H), 7.46-7.35 (m, 6H), 3.70 (dd, *J* = 3.0 Hz, 6.1Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 7.4 Hz, 9.9 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 6.1 Hz, 10.0 Hz, 1H), 2.46 (dddd, *J* = 1.8 Hz, 5.6 Hz, 9.7 Hz, 17.0 Hz, 1H), 2.38-2.28 (m, 1H), 1.90-1.74 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.33 (ddt, *J* = 5.6 Hz, 9.6 Hz, 13.9 Hz, 1H), 1.06 (s, 9H), 0.92 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.57 (t, *J* = 7.9 Hz, 6H) ; ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 203.1, 135.8, 134.0, 134.0, 129.8, 127.8, 76.0, 67.1, 42.4, 38.5, 37.5, 27.1, 25.1, 19.4, 16.4, 11.5, 7.3, 5.6 ; SM (ESI) *m/z* 527.2 (MH⁺, 100), 526.2 (M⁺, 90), 395.2 (15), 270.0 (10) ; SMHR calculée pour C₂₉H₄₅O₃Si₂ (M-TES⁺): 497.2907, trouvée: 497.2894 (2.5 ppm) ; Analyse calculée pour C₃₁H₅₀O₃Si₂: C, 70.66 ; H, 9.56. Trouvée: C, 70.30; H, 9.96.

methyl-2-bromo-2-((2*S*,5*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propan-2-yl)-5-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propanoate (36a; 36b)



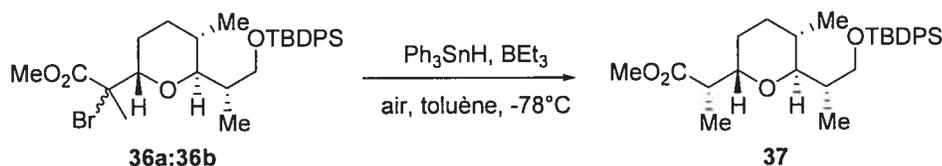
L'aldéhyde **35** (1 éq ; 4.6 mmol) est dissous dans CH₂Cl₂ (45 mL) et refroidi à -40°C. Une solution de BiBr₃ (1 éq ; m= 2.06 g) dans MeCN (9 mL) est ajoutée goutte à goutte. L'éther d'énol (1.5 éq ; V= 2.8 mL) est ensuite additionné. Agitation 1h à -40°C avant de neutraliser par NH₄Cl_{sat} à -40°C. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et₂O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat}. Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par Et₂O. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 90:10) pour donner un mélange de bromures **36a** ; **36b** 2,3-*syn* ; 2,3-*anti* (1.5:1 ; m= 2.83g ; 75% par RMN) contaminé par le C-silylé provenant de l'éther d'énol.

36a : R_f = 0.41 (Hexanes:EtOAc, 90:10) ; [α]_D²⁵ +4.49° (c= 0.54 ; CHCl₃) ; IR (pur) ν_{max} 2957, 2860, 1742, 1448, 1431, 1254, 1109, 1043, 849, 704 ; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.62 (m, 4H), 7.46-7.35 (m, 6H), 4.09 (dd, J = 3.9 Hz, 10.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.54 (dd, J = 4.6 Hz, 10.2 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 4.9 Hz, 10.2 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 2.3 Hz, 9.7 Hz, 1H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 3H), 1.48-1.41 (m, 1H), 1.06 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 3H) ; ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ ; SM (APCI) m/z 560.9 (⁷⁹Br ; M⁺, 100), 562.9 (⁸¹Br ; M⁺, 100), 485.0 (16), 483.0 (20), 306.9 (20), 304.9 (22) ; SMHR calculée pour C₂₅H₃₂O₄Si⁸¹Br (M-*t*Bu⁺): 505.1232, trouvée: 505.1245 (-2.4 ppm).

36b : R_f = 0.33 (Hexanes:EtOAc, 90:10) ; [α]_D²⁵ +4.49° (c= 0.54 ; CHCl₃) ; IR (pur) ν_{max} 2957, 2860, 1742, 1448, 1431, 1254, 1109, 1043, 849, 704 ; ¹H RMN (400

MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.61 (m, 4H), 7.44-7.35 (m, 6H), 3.88 (dd, $J = 2.8$ Hz, 11.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.60-3.50 (m, 3H), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.84-1.63 (m, 3H), 1.47-1.37 (m, 1H), 1.37-1.30 (m, 1H), 1.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.05 (s, 9H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ ; SM (APCI) m/z 560.9 (⁷⁹Br ; M⁺, 100), 562.9 (⁸¹Br ; M⁺, 100), 485.0 (16), 483.0 (20), 306.9 (20), 304.9 (22) ; SMHR calculée pour C₂₅H₃₂O₄Si⁸¹Br (M-*t*Bu⁺): 505.1232, trouvée: 505.1245 (-2.4 ppm).

Methyl 2-((2*S*,5*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propan-2-yl)-5-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propanoate (37)

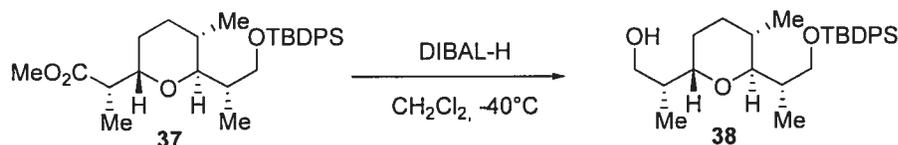


Le mélange de bromures **36a** ; **36b** précédent (1 éq ; 1.0 mmol) est dissous dans le toluène (5 mL) puis refroidi à -78°C. On ajoute une solution de Ph₃SnH (2 éq ; m= 0.7 g) dissous dans du toluène (5 mL). Agitation 5 min à -78°C avant addition de BEt₃ (0.2 éq ; V= 200 µL) et d'air (1 mL). Après 2h, la réaction est terminée (TLC). Ajout de *m*-DNB. Agitation pdt 15 min à -78°C puis la réaction est remontée à t.p. Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 90:10) pour donner diastéréosélectivement le composé 2,3-*anti* **37** (m= 0.38g ; 75%).

$R_f = 0.22$ (Hexanes:EtOAc, 90:10) ; $[\alpha]_D^{25} +34.9^\circ$ (c= 0.46 ; CHCl₃) ; IR (pur) ν_{\max} 3070, 3049, 2931, 2857, 1741, 1460, 1430, 1268, 1167, 1110 ; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.63 (m, 4H), 7.43-7.34 (m, 6H), 3.75 (dt, $J = 5.1$ Hz, 10.2 Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 4.3$ Hz, 10.0 Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 7.5$ Hz, 10.0 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.29 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.78 (dq, $J = 6.9$ Hz, 9.8 Hz, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 4H), 1.31-1.20 (m, 1H), 1.04 (s, 9H), 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ; ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 176.0, 135.8,

134.3, 134.1, 129.7, 127.8, 78.3, 73.8, 67.7, 51.5, 42.0, 36.4, 30.1, 27.1, 26.4, 24.5, 19.5, 18.2, 14.2, 11.3 ; **SM** (ESI) m/z 483.3 (MH^+ , 60), 394.2 (100) ; **SMHR** calculée pour $C_{28}H_{39}O_3Si$ (M^+-OMe): 451.2668, trouvée: 451.2663 (1.0 ppm).

(R)-2-((2S,5S,6S)-6-((S)-1-(tert-butylidiphenylsilyloxy)propan-2-yl)-5-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)propan-1-ol (38)

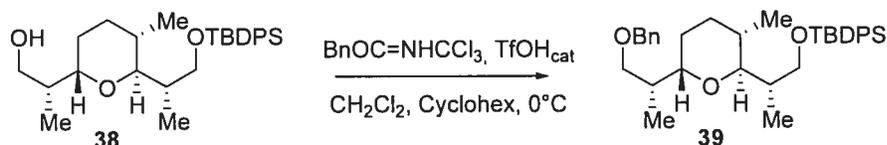


L'ester **37** (1 éq ; 3.8 mmol) est dissous dans CH_2Cl_2 (0.1 M) et refroidi à $-40^\circ C$. Ajout d'une solution 1 M de DIBAL-H (3 éq ; $V=11.4$ mL). Agitation 1h à $-40^\circ C$, puis neutralisation par MeOH (3 mL), enfin Sel de Rochelle saturée. La solution est agitée pdt 1h à t.p jusqu'à clarification de la phase organique. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de $NaCl_{sat}$. Les phases aqueuses sont réextraites (x2) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$. Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 75:25) pour donner l'alcool **38** ($m=1.40$ g ; 81 %).

$R_f=0.30$ (Hexanes:EtOAc, 75:25) ; $[\alpha]_D^{25}+19.4^\circ$ ($c=0.34$; $CHCl_3$) ; **IR** (pur) ν_{max} 3453, 2957, 2859, 1461, 1428, 1110, 1024, 703 ; **1H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68-7.62 (m, 4H), 7.46-7.35 (m, 6H), 3.67-3.56 (m, 3H), 3.51 (dd, $J=5.4$ Hz, 10.1Hz, 1H), 3.49-3.40 (m, 2H), 2.93 (dd, $J=4.4$ Hz, 7.2 Hz, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.77-1.47 (m, 4H), 1.39-1.29 (m, 1H), 1.05 (s, 9H), 0.99 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J=6.9$ Hz, 3H) ; **^{13}C RMN** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 135.8, 134.0, 129.8, 127.8, 78.6, 76.1, 67.7, 66.7, 38.1, 35.5, 28.9, 27.0, 25.8, 25.2, 19.5, 18.5, 14.0, 12.6 ; **SM** (ESI) m/z 477.1 ($M+Na^+$, 100), 445.0 (20) ; **SMHR** calculée pour $C_{24}H_{33}O_3Si$ (M^+-tBu): 397.2199, trouvée: 397.2210 (-2.8

ppm) ; **Analyse** calculée pour $C_{28}H_{42}O_3Si$: C, 73.96 ; H, 9.31. Trouvée: C, 73.74; H, 9.62.

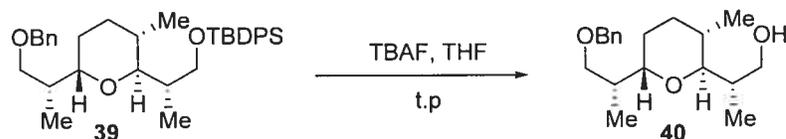
((S)-2-((2S,3S,6S)-6-((R)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)propoxy)(tert-butyl)diphenylsilane (39)



L'alcool primaire **38** (1 éq ; 3 mmol) est dissous dans un mélange 2:1 (Cyclohexane/ CH_2Cl_2 ; 0.1M) et refroidi à $0^\circ C$. À cette solution est ajoutée successivement le 2,2,2-benzyltrichloroacétimide (1.5 éq ; $V= 840 \mu L$), puis $TfOH$ (0.1 éq ; $V= 27 \mu L$) au goutte à goutte. Agitation à $0^\circ C$ pdt la nuit avant ajout de NEt_3 (0.15 éq ; $V= 54 \mu L$). Agitation 10 min à $0^\circ C$ avant Les solvants sont évaporés. Le résidu est dissous dans l'hexane et filtré sur Célite. Après évaporation, le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/ $AcOEt$ 90:10) pour donner l'alcool protégé **39** ($m= 1.47 g$; 90 %).

$R_f = 0.40$ (Hexanes: $EtOAc$, 90:10) ; $[\alpha]_D^{25} +25.8^\circ$ ($c= 0.33$; $CHCl_3$) ; **IR** (pur) ν_{max} 3069, 2858, 1459, 1428, 1109, 1023, 823, 738, 702 ; **1H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70-7.63 (m, 4H), 7.44-7.33 (m, 6H), 7.33-7.22 (m, 5H), 4.37 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 6.0$ Hz, 9.9 Hz, 1H), 3.57-3.47 (m, 3H), 3.40-3.34 (m, 2H), 2.19-2.08 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 4H), 1.36-1.24 (m, 1H), 1.05 (s, 9H), 0.93-0.88 (m, 9H) ; **^{13}C RMN** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 135.8, 135.8, 129.7, 128.4, 127.8, 127.7, 127.4, 76.8, 73.2, 73.0, 72.7, 67.2, 36.3, 34.5, 30.3, 27.1, 26.8, 25.0, 19.5, 18.3, 14.5, 11.3 ; **SM** (ESI) m/z 545.3 (MH^+ , 100) 567.3 ($M+Na^+$, 45), 288.1 (20) ; **SMHR** calculée pour $C_{35}H_{48}O_3Si$ (MH^+): 545.3451, trouvée: 545.3438 (-1.3 ppm) ; **Analyse** calculée pour $C_{35}H_{48}O_3Si$: C, 77.16 ; H, 8.81. Trouvée: C, 77.08; H, 8.86.

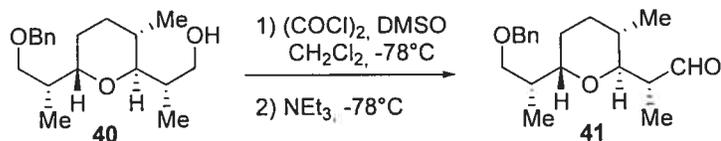
(S)-2-((2S,3S,6S)-6-((R)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)propan-1-ol (40)



L'alcool silylé **39** (1 éq ; 3.0 mmol) est dissous dans le THF (27 mL) et refroidi à 0°C. Une solution 1 M (dans le THF) de TBAF (1.2 éq ; V= 3.6 mL) est ajoutée goutte à goutte. Agitation à t.p pdt la nuit avant de neutraliser par NH₄Cl_{sat}. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et₂O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat}. Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par Et₂O. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 75:25) pour donner l'alcool primaire **40** (m= 0.83 g ; 91 %).

R_f = 0.22 (Hexanes:EtOAc, 75:25) ; $[\alpha]_D^{25} +64.0^\circ$ (c= 0.25 ; CHCl₃) ; IR (pur) ν_{max} 3441, 2961, 1456, 1074, 1020, 967, 737, 698 ; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.33 (m, 4H), 7.30-7.26 (m, 1H), 4.56 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.65-3.52 (m, 3H), 3.55 (dd, J = 5.6 Hz, 10.7 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 2.9 Hz, 9.4 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 6.9 Hz, 9.1 Hz, 1H), 2.66 (bs, 1H), 2.35 (ddp, J = 3.6 Hz, 6.9 Hz, 10.5 Hz, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.33-1.21 (m, 1H), 0.95 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ; ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 138.6, 128.3, 127.7, 127.4, 78.7, 74.7, 73.1, 72.7, 67.6, 35.2, 31.8, 27.0, 25.8, 17.6, 14.9, 9.3 ; SM (EI) m/z 306.2 (M⁺, 2), 157.1 (35), 91.0 (100) ; SMHR calculée pour C₁₉H₃₀O₃ (M⁺): 306.2195, trouvée: 306.2189 (1.8 ppm) ; Analyse calculée pour C₁₉H₃₀O₃: C, 74.47 ; H, 9.87. Trouvée: C, 74.17 ; H, 9.82.

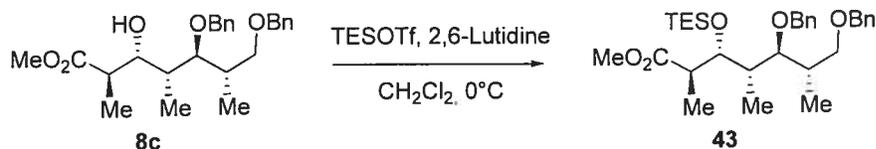
(R)-2-((2S,3S,6S)-6-((R)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-tetrahydro-3-methyl-2H-pyran-2-yl)propanal (41)



Le chlorure d'oxalyle (1.15 éq ; V= 200 μ L) est ajouté au CH_2Cl_2 (15 mL) à t.p puis refroidi à -78°C . À cette solution est ajoutée au goutte à goutte rapide le DMSO (2.3 éq ; V= 326 μ L). Après 5 min d'agitation à -78°C , l'alcool **40** (1 éq ; 2.0 mmol) en solution dans CH_2Cl_2 (5 mL) y est canulé ce qui donne lieu à la formation d'un précipité blanchâtre. Agitation 30 min à -78°C avant ajout de NEt_3 (5 éq ; V= 1.40 mL). Agitation 1h à -78°C avant de neutraliser par $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ à -78°C . Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 80:20) pour donner l'aldéhyde **41** (m= 0.58 g ; 94 %).

R_f = 0.28 (Hexanes:EtOAc, 85:15) ; $[\alpha]_D^{25} +21.9^\circ$ (c= 1.2 ; CHCl_3) ; IR (pur) ν_{max} 2927, 2856, 1725, 1455, 1092, 1020, 737, 698 ; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.54 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 5H), 4.49 (s, 2H), 3.74 (dd, J = 4.4 Hz, 8.0 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 3.5 Hz, 9.1 Hz, 1H), 3.38-3.46 (m, 1H), 3.24 (dd, J = 7.5 Hz, 9.1 Hz, 1H), 2.57 (ddq, J = 1.2 Hz, 4.5 Hz, 7.0 Hz, 1H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.73-1.55 (m, 3H), 1.42-1.29 (m, 1H), 1.09 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H) ; $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 204.7, 138.7, 128.3, 127.6, 127.4, 75.1, 73.9, 73.1, 72.5, 47.7, 33.1, 31.1, 26.5, 25.1, 17.8, 14.4, 7.1 ; SM (ESI) m/z 305.2 (MH^+ , 25), 247.1 (30), 197.1 (100), 157.1 (90) ; SMHR calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 327.1936, trouvée: 327.1926 (-3.2 ppm).

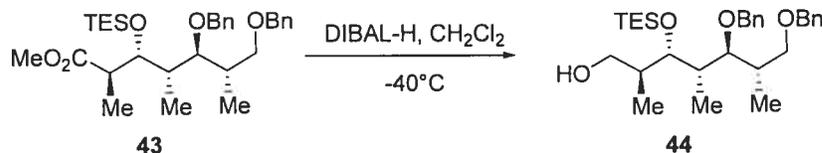
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-methyl 5,7-bis(benzyloxy)-2,4,6-trimethyl-3-(triethylsilyloxy)heptanoate (43)



L'hydroxyester **8c** (1 éq ; 2.15 mmol) est dissous dans CH_2Cl_2 (0.1M) et refroidi à 0°C . Addition de 2,6-lutidine (1.4 éq ; $V = 350 \mu\text{L}$) et TESOTf (1.2 éq ; $V = 583 \mu\text{L}$) goutte à goutte. Agitation à 0°C pdt 1h puis la réaction est neutralisée par $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 90:10) pour donner le composé silylé **43** ($m = 0.98\text{g}$; 86%).

$R_f = 0.23$ (hexanes:EtOAc, 90:10) ; $[\alpha]_D^{25} -4.3^\circ$ ($c = 0.23$; CHCl_3) ; **IR** (pur) ν_{max} 2953, 2876, 1739, 1455, 734, 697 ; **^1H RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.25 (m, 10H), 4.66 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 1.8$ Hz, 7.3 Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 4.8$ Hz, 9.2 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.42 (ta, $J = 7.5$ Hz), 3.34 (dd, $J = 3.2$ Hz, 8.5 Hz, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.59 (q, $J = 7.0$ Hz, 6H) ; **^{13}C RMN** (100 MHz, CDCl_3) δ 175.7, 139.2, 138.9, 128.5, 128.4, 127.7, 127.6, 127.5, 84.2, 74.2, 74.0, 73.2, 72.4, 51.6, 46.1, 38.8, 36.1, 16.3, 14.0, 11.2, 7.2, 5.8 ; **SM** (ESI) m/z 551.3 ($\text{M} + \text{Na}^+$, 100), 529.3 (MH^+ , 10), 437.2 (50) ; **SMHR** calculée pour $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{NaSi}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$): 551.3169, trouvée: 551.3146 (4.1 ppm).

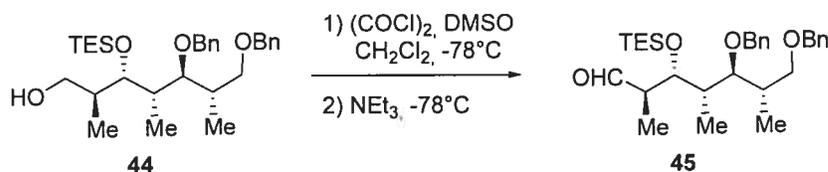
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-5,7-bis(benzyloxy)-2,4,6-trimethyl-3-(triethylsilyloxy)heptan-1-ol (44)



L'ester protégé **43** (1 éq ; 1.85 mmol) est dissous dans CH₂Cl₂ (0.1 M) et refroidi à -40°C. Ajout d'une solution 1M de DIBAL-H (3 éq ; V= 5.6 mL). Agitation 1h à -40°C, puis neutralisation par MeOH (0.5 mL), enfin Sel de Rochelle saturée. La solution est agitée pdt 1h à t.p jusqu'à clarification de la phase organique. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et₂O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat}. Les phases aqueuses sont réextraites (x2) par Et₂O. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 80:20) pour donner l'alcool **44** (m= 0.84g ; 90%).

$R_f = 0.26$ (hexanes:EtOAc, 80:20) ; $[\alpha]_D^{25} +14.3^\circ$ (c= 0.21 ; CHCl₃) ; **IR** (pur) ν_{max} 3462, 2957, 2876, 1455, 735, 697 ; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.26 (m, 10H), 4.68 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 2.8$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 5.2$ Hz, 9.2 Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 4.3$ Hz, 7.3 Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 5.2$ Hz, 7.2 Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 7.5$ Hz, 9.1 Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 3.1$ Hz, 8.6 Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 5.2$ Hz, 7.3 Hz, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H) ppm 0.91 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.62 (q, $J = 7.5$ Hz, 6H) ; **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ 138.6, 138.3, 129.0, 128.4, 128.3, 128.2, 127.6, 127.5, 127.4, 84.8, 76.6, 75.4, 73.9, 73.1, 72.2, 65.7, 40.8, 38.4, 35.8, 15.8, 13.5, 12.2, 7.0, 5.4 ; **SM** (ESI) m/z 521.2 (M+Na⁺, 100), 499.3 (MH⁺, 5), 407.2 (50), 367.2 (20), 259.1 (18) ; **SMHR** calculée pour C₃₁H₄₈O₅NaSi (M+Na⁺): 521.3063, trouvée: 521.3050 (2.5 ppm).

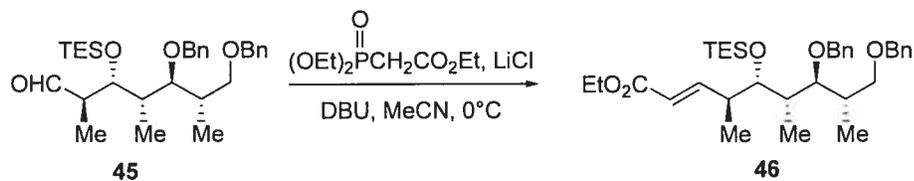
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5,7-bis(benzyloxy)-2,4,6-trimethyl-3-(triethylsilyloxy)heptanal
(45)



Le chlorure d'oxalyle (1.15 éq ; V= 160 μL) est ajouté au CH_2Cl_2 (8 mL) à t.p puis refroidi à -78°C . À cette solution est ajoutée au goutte à goutte rapide le DMSO (2.3 éq ; V= 261 μL). Après 5 min d'agitation à -78°C , l'alcool **44** (1 éq ; 1.6 mmol) en solution dans CH_2Cl_2 (8 mL) y est canulé ce qui donne lieu à la formation d'un précipité blanchâtre. Agitation 30 min à -78°C avant ajout de NEt_3 (5 éq ; V= 1.1 mL). Agitation 1h à -78°C avant de neutraliser par $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ à -78°C . Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 85:15) pour donner l'aldéhyde **45** (m= 0.76g ; quant.).

R_f = 0.50 (hexanes:EtOAc, 80:20) ; $[\alpha]_D^{25}$ -14.3 $^\circ$ (c= 0.26; CHCl_3) ; **IR** (pur) ν_{max} 2957, 2876, 1726, 1455, 1090, 735 ; **^1H RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ 9.70 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 10H), 4.67 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 3.3 Hz, 5.7 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 4.9 Hz, 9.1 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 7.4 Hz, 9.1 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 3.7 Hz, 8.0 Hz, 1H), 2.55 (ddq, J = 2.7 Hz, 5.9 Hz, 6.9 Hz, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H), 1.95 (ddq, J = 3.4 Hz, 7.1 Hz, 14.3 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (ta, J = 7.9 Hz, 12H), 0.59 (q, J = 7.8 Hz, 6H) ; **^{13}C RMN** (100 MHz, CDCl_3) δ 205.4, 139.0, 138.8, 129.2, 128.5, 128.4, 127.7, 127.7, 127.6, 127.3, 84.2, 74.4, 74.1, 73.3, 72.4, 52.0, 40.1, 36.3, 16.1, 12.1, 11.7, 7.2, 5.7 ; **SM** (ESI) m/z 499.3 (MH^+ , 100), 367.2 (25), 259.1 (100), 153.1 (30) ; **SMHR** calculée pour $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{NaSi}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 521.3063, trouvée: 521.3066 (0.6 ppm) ; **Analyse** calculée pour $\text{C}_{37}\text{H}_{56}\text{O}_5\text{Si}$: C, 72.24; H, 9.30. Trouvée: C, 72.00; H, 9.38.

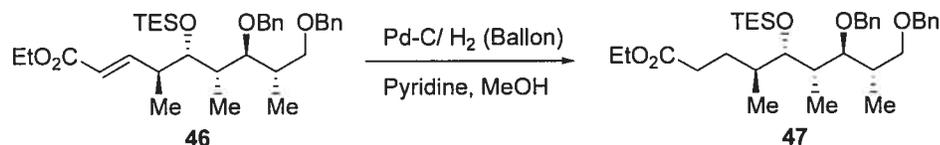
(4*S*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,*E*)-ethyl 7,9-bis(benzyloxy)-4,6,8-trimethyl-5-(triethylsilyloxy)non-2-enoate (**46**)



Du LiCl (5.6 éq ; m= 0.346g) est séché sous vide (0.08 mm Hg) à la flamme puis remis sous Ar et finalement en suspension dans MeCN (10 mL). Cette suspension est refroidie à 0°C avant addition de phosphonacétate (1.3 éq ; V= 380 µL), puis DBU (1.25 éq ; V= 273 µL). Agitation 30 min à t.p, puis la solution est de nouveau refroidie à 0°C avant que l'aldéhyde **45** (1 éq ; 1.46 mmol) en solution dans MeCN (5 mL) soit canulé dans la réaction. Agitation pdt 4h à 0°C avant de neutraliser par NH₄Cl_{sat}. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et₂O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat}. Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par Et₂O. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 90:10) pour donner l'ester (*E*)- α,β-insaturé **46** (m= 0.800g ; 96%).

R_f = 0.20 (hexanes:EtOAc, 90:10) ; $[\alpha]_D^{25}$ -14.2 ° (c= 0.12; CHCl₃) ; IR (pur) ν_{max} 2959, 2876, 1719, 1455, 1240, 734 ; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ; ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 166.8, 152.2, 139.2, 138.9, 129.2, 128.5, 128.4, 127.7, 127.6, 127.5, 127.3, 121.4, 84.3, 77.4, 76.0, 74.0, 73.3, 72.5, 60.3, 42.7, 39.8, 36.2, 17.0, 16.3, 14.5, 11.9, 7.3, 5.9 ; SM (ESI) m/z 591.3 (M+Na⁺, 100), 569.3 (MH⁺, 35), 477.2 (15) ; SMHR calculée pour C₃₄H₅₂O₅NaSi (M+Na⁺): 591.3482, trouvée: 591.3470 (2.0 ppm).

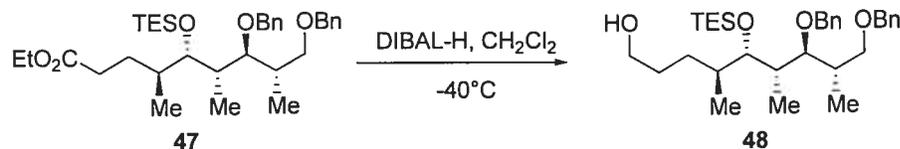
(4*S*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*)-ethyl 7,9-bis(benzyloxy)-4,6,8-trimethyl-5-(triethylsilyloxy)nonanoate (**47**)



L'oléfine **46** (1 éq ; 1.4 mmol) est dissoute dans MeOH (0.1 M) sous Ar. Ajout de la pyridine (1.0 éq ; V= 112 μ L) puis du Pd-C (5% sur charbon ; m= 0.16g). Deux cycles Vide/H₂ sont effectués pour purger le ballon. La réaction est agitée sous atmosphère d'hydrogène pdt la nuit à t.p. Filtration sur Célite puis Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 90:10) pour donner l'ester saturé **47** (m= 0.775g ; 97%).

R_f = 0.29 (hexanes:EtOAc, 90:10) ; $[\alpha]_D^{25}$ -2.2 ° (c= 0.23; CHCl₃) ; **IR** (pur) ν_{max} 2957, 2876, 1735, 1455, 1178, 1093, 735; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.25 (m, 10H), 4.63 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (dd, J = 2.9 Hz, 5.0 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 4.5 Hz, 9.1 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 8.0 Hz, 9.1 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 3.4 Hz, 8.0 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 5.6 Hz, 9.6 Hz, 1H), 2.22 (dd, J = 6.6 Hz, 9.5 Hz, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.91 (dp, J = 3.0 Hz, 7.2 Hz, 1H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.59-1.49 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.9 Hz, 9H), 0.87 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.60 (q, J = 8.1 Hz, 6H) ; **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ 174.1, 139.3, 139.0, 129.2, 128.5, 128.4, 127.7, 127.6, 127.4, 84.9, 77.4, 76.2, 74.1, 73.2, 72.5, 60.3, 38.7, 38.6, 36.1, 32.7, 27.8, 16.5, 16.1, 14.4, 12.2, 7.3, 5.9 ; **SM** (ESI) m/z 571.3 (MH⁺, 50), 439.2 (25), 331.2 (100) ; **SMHR** calculée pour C₃₄H₅₄O₅NaSi (M+Na⁺): 593.3638, trouvée: 593.3629 (1.6 ppm) ; **Analyse** calculée pour C₃₄H₅₄O₅Si: C, 71.53; H, 9.53. Trouvée: C, 71.64; H, 9.89.

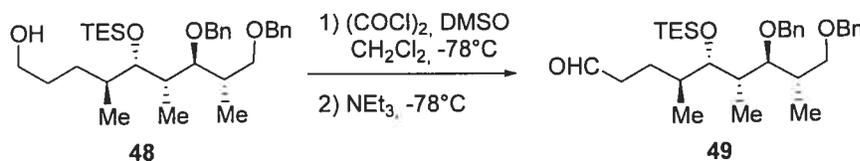
(4*S*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*)-7,9-bis(benzyloxy)-4,6,8-trimethyl-5-(triethylsilyloxy)nonan-1-ol (48)



L'ester **47** (1 éq ; 1.4 mmol) est dissous dans CH_2Cl_2 (0.1 M) et refroidi à -40°C . Ajout d'une solution 1M de DIBAL-H (3 éq ; $V = 4.2$ mL). Agitation 1h à -40°C , puis neutralisation par MeOH (250 μL), enfin Sel de Rochelle saturée. La solution est agitée pdt 1h à t.p jusqu'à clarification de la phase organique. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (x2) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 75:25) pour donner l'alcool **48** ($m = 0.66\text{g}$; 91%).

$R_f = 0.25$ (hexanes:EtOAc, 75:25); $[\alpha]_D^{25} +8.2^\circ$ ($c = 0.11$; CHCl_3); **IR** (pur) ν_{max} 3404, 2956, 2875, 1455, 734; **^1H RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.25 (m, 10H), 4.65 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 2.6$ Hz, 4.7 Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 4.5$ Hz, 9.1 Hz, 1H), 3.50 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 8.3$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 3.2$ Hz, 8.2 Hz, 1H), 2.36 (br, 1H), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.90 (dp, $J = 3.0$ Hz, 7.0 Hz, 1H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.47-1.35 (m, 2H), 1.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.07-1.02 (m, 1H), 0.95 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.60 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H); **^{13}C RMN** (100 MHz, CDCl_3) δ 139.3, 139.0, 128.5, 128.4, 127.7, 127.6, 127.5, 127.5, 85.1, 77.4, 75.9, 74.2, 73.2, 72.5, 63.5, 39.4, 38.2, 36.1, 31.1, 28.6, 16.6, 16.2, 12.3, 7.4, 5.9; **SM** (ESI) m/z 551.4 ($\text{M} + \text{Na}^+$, 25); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{O}_4\text{NaSi}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$): 551.3533, trouvée: 551.3548 (2.8 ppm); **Analyse** calculée pour $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{O}_4\text{Si}$: C, 72.68; H, 9.91. Trouvée: C, 72.83; H, 9.92.

(4*S*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*)-7,9-bis(benzyloxy)-4,6,8-trimethyl-5-(triethylsilyloxy)nonanal
(49)

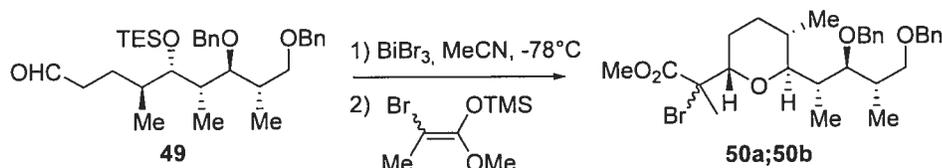


Le chlorure d'oxalyle (1.15 éq ; V= 130 μ L) est ajouté au CH_2Cl_2 (7 mL) à t.p puis refroidi à -78°C . À cette solution est ajoutée au goutte à goutte rapide le DMSO (2.3 éq ; V= 213 μ L). Après 5 min d'agitation à -78°C , l'alcool **48** (1 éq ; 1.30 mmol) en solution dans CH_2Cl_2 (6 mL) y est canulé ce qui donne lieu à la formation d'un précipité blanchâtre. Agitation 30 min à -78°C avant ajout de NEt_3 (5 éq ; V= 900 μ L). Agitation 1h à -78°C avant de neutraliser par $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ à -78°C . Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 85:15) pour donner l'aldéhyde **49** (m= 0.57g ; 84%).

R_f = 0.33 (hexanes:EtOAc, 85:15) ; $[\alpha]_D^{25} +3.9^\circ$ (c= 0.18; CHCl_3) ; IR (pur) ν_{max} 2957, 2876, 1725, 1454, 734, 697 ; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.61 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 10H), 4.67 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 2.7 Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 4.7 Hz, 9.2 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 7.9 Hz, 9.1 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 3.2 Hz, 8.3 Hz, 1H), 2.39-2.25 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.89 (ddq, J = 2.5 Hz, 6.9 Hz, 14.0 Hz, 1H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.33 (ddt, J = 5.7 Hz, 9.1 Hz, 14.8 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.9 Hz, 9H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.60 (q, J = 7.9 Hz, 6H) ; $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 203.1, 139.2, 138.9, 128.5, 128.5, 128.4, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 85.0, 75.8, 74.2, 73.3, 72.5, 42.3, 38.9, 38.4, 36.1, 24.3, 16.5, 16.2, 12.3, 7.3, 5.8 ; SM (ESI) m/z 549.4 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 10), 527.4 (MH, 100), 395.3 (20), 287.2 (15), 181.1 (40) ; SMHR calculée pour $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{NaSi}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 549.3376, trouvée: 549.3380

(0.7 ppm) ; **Analyse** calculée pour C₃₂H₅₂O₄Si: C, 72.95; H, 9.57. Trouvée: C, 73.19 ; H, 9.76.

methyl 2-((2*S*,5*S*,6*S*)-6-((2*S*,3*S*,4*S*)-3,5-bis(benzyloxy)-4-methylpentan-2-yl)-5-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-2-bromopropanoate (50a ; 50b)

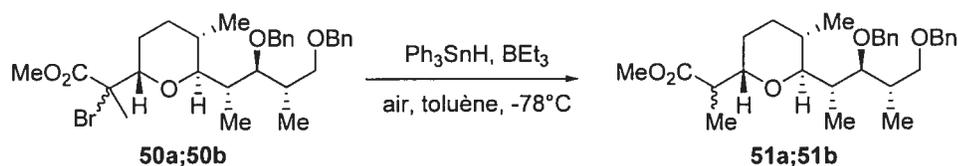


L'aldéhyde **49** (1 éq ; 1.06 mmol) est dissous dans CH₂Cl₂ (10 mL) et refroidi à -78°C. Une solution de BiBr₃ (1 éq ; m= 0.476g) dans MeCN (2.0 mL) est ajoutée goutte à goutte. L'éther d'énol (1.5 éq ; V= 391 µL) est ensuite additionné. Agitation 1h à -78°C avant de neutraliser par NH₄Cl_{sat} à -78°C. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et₂O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat}. Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par Et₂O. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 90:10) pour donner un mélange de bromures **50a** ; **50b** 2,3-*syn* ; 2,3-*anti* (1:1 ; m= 0.47g ; 79%).

$R_{fA} = 0.17$; $R_{fB} = 0.17$ (hexanes:EtOAc, 90:10) ; $[\alpha]_D^{25} +25.0^\circ$ (c= 0.28; CHCl₃) ; **IR** (pur) ν_{max} 3029, 2956, 1741, 1453, 1378, 1263, 735, 698 ; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.24 (m, 10H), 4.70 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.53-4.45 (m, 6H), 4.20 (dd, $J = 3.1$ Hz, 11.0 Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 3.4$ Hz, 11.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 3H), 3.44-3.36 (m, 3H), 3.29 (dd, $J = 4.5$ Hz, 6.9 Hz, 1H), 2.22 (dd, $J = 6.8$ Hz, 13.6 Hz, 1H), 2.14 (dd, $J = 6.8$ Hz, 13.3 Hz, 1H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.89-1.68 (m, 6H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.44-1.36 (m, 1H), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ; **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ 174.1, 173.9, 139.6, 139.5, 139.0, 129.2, 128.5, 128.4, 128.4, 128.3, 127.7, 127.5, 127.3, 127.2, 126.9, 125.5, 85.3, 83.7, 77.4, 76.1, 73.5, 73.4, 73.2, 72.6, 60.3, 39.2, 38.9, 37.6,

36.5, 32.7, 27.6, 16.7, 15.9, 15.5, 14.4, 12.9 ; **SM** (ESI) m/z 585.2 ($^{81}\text{Br}, \text{M}+\text{Na}^+$, 90), 583.2 ($^{79}\text{Br}, \text{M}+\text{Na}^+$, 90), 426.9 (^{81}Br , 70), 424.9 (^{79}Br , 70), 365.0 (^{81}Br , 100), 363.0 (^{79}Br , 100), 283.0 (^{81}Br , 20), 281.0 (^{79}Br , 20) ; **SMHR** calculée pour $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{O}_5\text{NaBr}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 583.2035, trouvée: 583.2037 (0.3 ppm).

(S)-methyl 2-((2S,5S,6S)-6-((2S,3S,4S)-3,5-bis(benzyloxy)-4-methylpentan-2-yl)-5-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate (51)

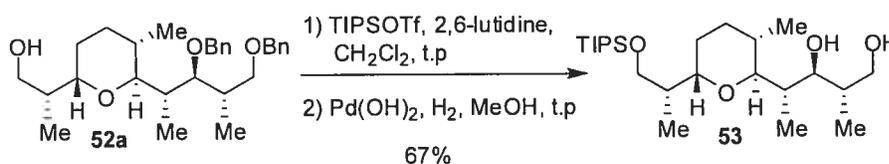


Le mélange de bromures **50a** ; **50b** (1 éq; 0.78 mmol) est dissous dans le toluène (8 mL) et refroidi à -78°C . Une solution de Ph_3SnH (2.0 éq ; $m = 0.55\text{g}$) dans le toluène (8 mL) est ajoutée, puis la BEt_3 (0.2 éq ; $V = 160 \mu\text{L}$) et l'air (2 mL). Des ajouts supplémentaires de BEt_3 et d'air sont réalisés toutes les heures. Après 3h de réaction à -78°C , la réaction est complète (TLC) et est neutralisée par addition de *m*-DNB. Agitation 15 min à -78°C puis la réaction est remontée à température de la pièce. Les solvants sont évaporés, le brut est chromatographié (x2) sur gel de silice (Hex/AcOEt 85:15) pour donner un mélange de produits réduits **51a** ; **51b** 2,3-*anti* ; 2,3-*syn* (7:1; $m = 0.346\text{g}$; 92%).

$R_f = 0.23$ (hexanes:EtOAc, 85:15) ; $[\alpha]_D^{25} +23.3^\circ$ ($c = 0.30$; CHCl_3) ; **IR** (pur) ν_{max} 3060, 2861, 1737, 1455, 1166, 966, 735, 697 ; **^1H RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.30 (m, 6H), 7.30-7.24 (m, 4H), 4.67 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.49 (sa, 1H), 4.49 (sa, 1H), 4.49 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.89 (ddd, $J = 4.4$ Hz, 7.4 Hz, 9.5 Hz, 1H), 3.80 (dt, $J = 4.8$ Hz, 9.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.53 (dd, $J = 4.8$ Hz, 6.9 Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 3.5$ Hz, 7.8 Hz, 1H), 2.81 (dq, $J = 6.8$ Hz, 9.5 Hz, 1H), 2.70 (dq, $J = 7.1$ Hz, 9.4 Hz, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.81-1.45 (m, 10H), 1.33-1.23 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.91

(d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ; SM (ESI) m/z 505.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100), 483.2 (MH, 98), 376.2 (22), 375.2 (60), 261.1 (20) ; SMHR calculée pour $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 505.2930, trouvée: 505.2945 (3.0 ppm).

(2*S*,3*S*,4*S*)-2-methyl-4-((2*S*,3*S*,6*S*)-3-methyl-6-((*R*)-1-(triisopropylsilyloxy)propan-2-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)pentane-1,3-diol (53)

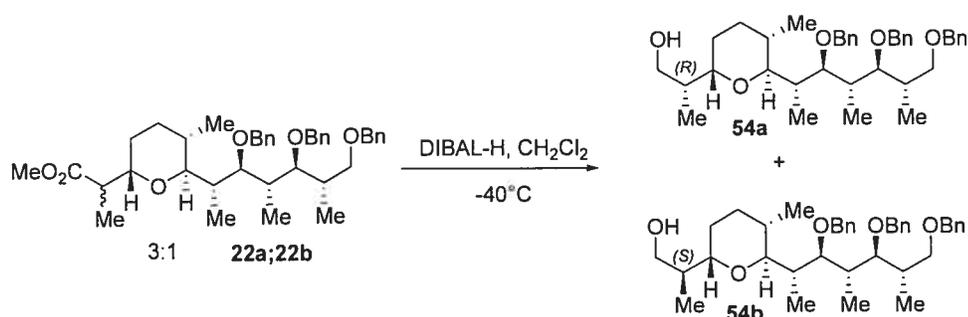


L'alcool **52a** (1 éq ; 0.15 mmol) est dissous dans CH_2Cl_2 (0.1M) et refroidi à 0°C . Addition de 2,6-lutidine (1.4 éq ; $V = 24 \mu\text{L}$) et TIPSOTf (1.2 éq ; $V = 49 \mu\text{L}$) goutte à goutte. Agitation à 0°C pdt 1h puis la réaction est neutralisée par $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est remis en solution dans THF (0.1 M) à t.p sous Ar. Ajout de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ puis le ballon est purgé par 2 cycles Vide/ H_2 . Agitation à t.p sous H_2 pdt 30h, puis filtration sur Célite. Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 65:35) pour donner le diol **53** ($m = 0.5\text{g}$; 67%).

$R_f = 0.18$ (hexanes:EtOAc, 80:20) ; $[\alpha]_D^{25} +41.3^\circ$ ($c = 0.8$; CHCl_3) ; IR (pur) ν_{max} 3419, 2932, 1461, 1382, 1095, 1012, 774 ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.91 (ddd, $J = 9.8$ Hz, 4.2 Hz, 3.4 Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 9.7$ Hz, 4.4 Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 9.7$ Hz, 3.1 Hz, 1H), 3.72-3.63 (m, 4H), 3.44 (dd, $J = 9.5$ Hz, 3.1 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.72-1.54 (m, 5H), 1.25 (m, 2H), 1.09 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.04 (d, $J = 4.8$ Hz, 18H), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ

83.3, 76.1, 73.4, 69.0, 65.1, 38.0, 33.9, 33.6, 31.8, 27.0, 25.9, 18.0, 17.9, 14.2, 13.7, 11.9, 11.3 ; **SMHR** calculée pour $C_{24}H_{51}O_4NaSi$ (MH^+): 431.3557, trouvée: 431.3537 (3.1 ppm).

(R)-2-((2*S*,5*S*,6*S*)-6-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,5,7-tris(benzyloxy)-4,6-dimethylheptan-2-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propan-1-ol (**54b**) ; **(S)**-2-((2*S*,5*S*,6*S*)-6-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,5,7-tris(benzyloxy)-4,6-dimethylheptan-2-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propan-1-ol (**54a**)



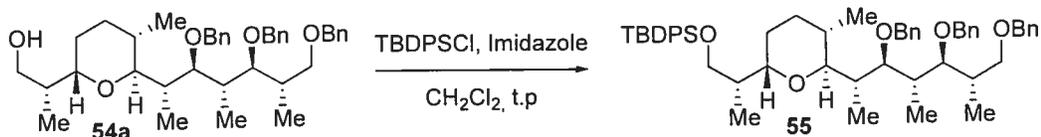
Le mélange épimérique **22a** ; **22b** (1 éq ; 0.72 mmol) est dissous dans CH₂Cl₂ (0.1 M) et refroidi à -40°C. Ajout d'une solution 1M de DIBAL-H (3 éq ; V= 2.1 mL). Agitation 1h à -40°C, puis neutralisation par MeOH (0.5mL), enfin Sel de Rochelle saturée. La solution est agitée pdt 1h à t.p jusqu'à clarification de la phase organique. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et₂O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat}. Les phases aqueuses sont réextraites (x2) par Et₂O. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 75:25) pour donner un mélange facilement séparable des alcools (*S*)-*syn* **54b** et (*R*)-*anti* **54a** (m= 0.3g ; 70% *anti*).

54a : $R_f = 0.22$ (hexanes:EtOAc, 75:25) ; $[\alpha]_D^{25} +5.9^\circ$ (c= 0.17; CHCl₃) ; **IR** (pur) ν_{max} 3468, 2961, 1455, 1378, 734, 697; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.20 (m, 15H), 4.68 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 4.50 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 3.67 (dd, $J = 9.1$ Hz, 4.1 Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 6.1$ Hz, 3.8 Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 5.1$ Hz, 3.8 Hz, 1H), 3.54-3.45 (m, 4H), 3.42 (dd, $J = 9.1$ Hz,

7.4 Hz, 1H), 3.10 (b, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.25-2.06 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.88-1.67 (m, 1H), 1.68-1.47 (m, 3H), 1.35-1.22 (m, 1H), 1.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 139.6, 139.4, 139.0, 128.5, 128.4, 128.3, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 127.3, 84.5, 83.4, 77.4, 73.6, 73.3, 73.2, 72.8, 68.2, 38.0, 37.0, 36.6, 36.4, 30.1, 26.5, 25.9, 18.6, 16.9, 14.5, 14.1, 12.7; **SM** (ESI) m/z 625.3 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100), 603.3 (MH^+ , 10), 437.1 (20); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{39}\text{H}_{54}\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 625.3869, trouvée: 625.3887 (2.9 ppm); **Analyse** calculée pour $\text{C}_{39}\text{H}_{54}\text{O}_5$: C, 77.70; H, 9.03. Trouvée: C, 77.36; H, 9.26.

54b: $R_f = 0.16$ (hexanes:EtOAc, 75:25); **IR** (pur) ν_{max} 3457, 3029, 1495, 1455, 1378, 1090, 734, 697; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.20 (m, 15H), 4.65 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.50 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 3.72-3.48 (m, 7H), 3.42 (dd, $J = 9.0$ Hz, 7.5 Hz, 1H), 2.51 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 2.34-2.20 (m, 2H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.45-1.27 (m, 2H), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 139.5, 139.5, 139.0, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 127.7, 128.0, 127.5, 127.3, 83.8, 83.6, 78.5, 74.0, 73.5, 73.2, 72.8, 66.5, 38.2, 37.7, 36.5, 36.3, 28.9, 26.2, 23.2, 18.4, 16.8, 14.6, 12.7, 12.6; **SM** (ESI) m/z 625.3 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100), 603.4 (MH^+ , 80), 495.3 (20); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{39}\text{H}_{55}\text{O}_5$ (MH^+): 603.4050, trouvée: 603.4038 (1.9 ppm).

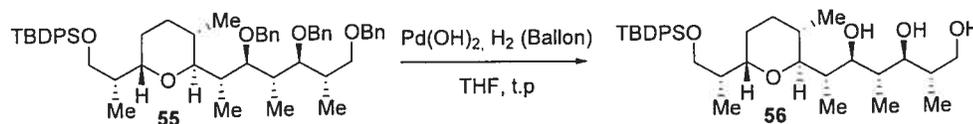
tert-butyl((*R*)-2-((2*S*,5*S*,6*S*)-5-methyl-6-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,5,7-tris(benzyloxy)-4,6-dimethylheptan-2-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propoxy)diphenylsilane (**55**)



L'alcool **54a** (1 éq ; 1.16 mmol) est dissous dans CH₂Cl₂ (0.2 M), puis refroidi à 0°C. On ajoute ensuite l'imidazole (2.2 éq ; m= 0.174g) et TBDPSCI (1.1 éq ; V= 326µL). Agitation à t.p pdt la nuit, avant de neutraliser par NH₄Cl_{sat}. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et₂O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat}. Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par Et₂O. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄. Le composé **55** est suffisamment pur pour être utilisé tel quel dans l'étape suivante.

$R_f = 0.25$ (hexanes:EtOAc, 90:10) ; $[\alpha]_D^{25} +27.7^\circ$ (c= 0.13; CHCl₃) ; IR (pur) ν_{max} 2857, 1455, 1091, 735, 699 ; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ; ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 139.7, 139.1, 135.9, 134.2, 129.7, 128.2, 127.8, 127.7, 127.5, 127.1, 127.1, 127.0, 85.1, 83.8, 77.4, 76.6, 73.9, 73.5, 73.2, 72.6, 71.9, 65.9, 37.8, 37.5, 36.5, 36.5, 30.4, 27.1, 24.9, 19.5, 18.3, 17.0, 16.4, 13.6, 11.7 ; SM (ESI) m/z 841.5 (MH⁺, 5), 359.3 (100), 341.3 (97) ; SMHR calculée pour C₅₅H₇₃O₅Si (MH⁺): 841.5227, trouvée: 841.5212 (-1.0 ppm).

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-6-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-2,4-dimethylheptane-1,3,5-triol (56**)**

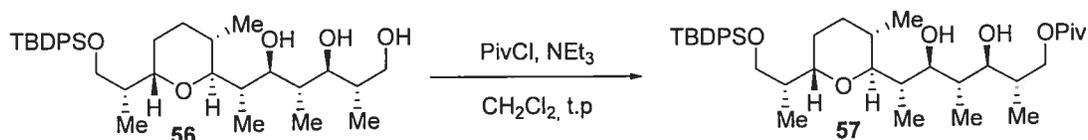


Le composé silylé **55** (1 éq ; 0.95 mmol) est dissous dans THF (0.05 M) à t.p sous Ar. Ajout de Pd(OH)₂ puis le ballon est purgé par 2 cycles Vide/H₂. Agitation à t.p sous H₂ pdt 30h, puis filtration sur Célite. Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 65:35) pour donner le triol **56** (m= 0.5g ; 92%).

$R_f = 0.28$ (hexanes:EtOAc, 65:35) ; $[\alpha]_D^{25} +62.1^\circ$ (c= 0.14; CHCl₃) ; IR (pur) ν_{max} 3380, 2859, 1459, 1428, 1383, 823, 739, 702 ; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67-

7.63 (m, 2H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.44-7.34 (m, 6H), 5.65 (s, 1H), 4.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.92 (dd, $J = 10.0$ Hz, 3.0 Hz, 1H), 3.77 (td, $J = 10.9$ Hz, 2.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 10.1$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 10.5$ Hz, 1.9 Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 8.5$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.10 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.1 Hz, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.82-1.54 (m, 7H), 1.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.86 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 8H) ; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 136.0, 135.8, 133.9, 129.8, 129.2, 128.4, 127.8, 84.0, 82.7, 77.4, 76.4, 73.0, 65.3, 64.6, 39.5, 35.7, 34.0, 33.7, 31.8, 27.3, 27.2, 25.8, 19.6, 18.0, 15.7, 14.3, 13.4, 11.5 ; **SM** (ESI) m/z 593.3 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 98), 571.3 (MH^+ , 100), 493.3 (20), 365.1 (20) ; **SMHR** calculée pour $\text{C}_{34}\text{H}_{55}\text{O}_5\text{Si}$ (MH^+): 571.3819, trouvée: 571.3814 (0.8 ppm).

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-6-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-3,5-dihydroxy-2,4-dimethylheptyl pivaloate (57)

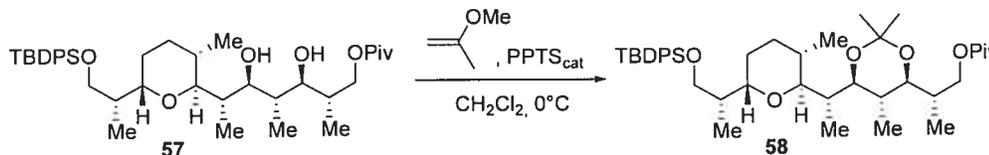


Le triol **56** (1 éq ; 0.85 mmol) est dissous dans CH_2Cl_2 (0.1 M) et refroidi à 0°C . Ajout de Pyridine (5 éq ; $V = 261 \mu\text{L}$) et PivCl (2.5 éq ; $V = 343 \mu\text{L}$). Agitation à t.p pdt 24h, puis neutralisation par $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O , lavé par une solution saturée de NaHCO_3 puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/ AcOEt 85:15) pour donner le diol **57** ($m = 0.502\text{g}$; 90%).

$R_f = 0.19$ (hexanes: EtOAc , 85:15) ; $[\alpha]_D^{25} +22.5^\circ$ ($c = 0.12$; CHCl_3) ; **IR** (pur) ν_{max} 3393, 2963, 2932, 1726, 1159, 1112, 1072, 1007, 703 ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3)

δ 7.67-7.63 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 6H), 4.50 (b, 1H), 4.21 (dd, $J = 10.8$ Hz, 5.2 Hz, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.93 (dd, $J = 10.0$ Hz, 3.1 Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 10.8$ Hz, 8.3 Hz, 1H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 2.19-2.08 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.74-1.45 (m, 8H), 1.17 (s, 9H), 1.09 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.77 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.73 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 178.9, 136.0, 135.8, 133.9, 129.7, 127.8, 127.8, 84.0, 80.1, 77.4, 76.5, 73.3, 65.4, 39.0, 35.0, 33.9, 33.7, 31.8, 27.4, 27.3, 27.2, 25.8, 19.6, 18.0, 15.8, 14.1, 13.4, 11.4; **SM** (ESI) m/z 677.4 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100), 655.4 (MH^+ , 25), 381.3 (30) ; **SMHR** calculée pour $\text{C}_{39}\text{H}_{63}\text{O}_6\text{Si}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 655.4394, trouvée: 655.4377 (2.6 ppm) ; **Analyse** calculée pour $\text{C}_{39}\text{H}_{62}\text{O}_6\text{Si}$: C, 71.52; H, 9.54. Trouvée: C, 71.57; H, 9.73.

(S)-2-((4S,5S,6R)-6-((R)-1-((2S,3S,6S)-6-((R)-1-(tert-butyl)diphenylsilyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)ethyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl)propyl pivalate (58)

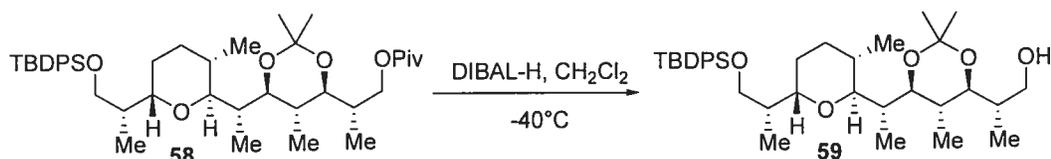


Le diol **57** (1 éq ; 0.73 mmol) est dissous dans DMF (0.1 M) puis refroidi à 0°C. Ajout du 2-méthoxypropène (6 éq ; $V = 410 \mu\text{L}$) et du PPTS (10% mol ; $m = 0.017\text{g}$). Agitation à t.p pdt 3h puis la solution est versée dans une ampoule contenant de l'hexane et une solution de NaCl_{sat} . La phase organique est lavée (3x) par la solution de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par de l'hexane. Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 90 :10) pour donner le composé protégé **58** ($m = 0.49\text{g}$; 96%).

$R_f = 0.34$ (hexanes:EtOAc, 90:10) ; $[\alpha]_D^{25} +17.1^\circ$ ($c = 0.14$; CHCl_3) ; **IR** (pur) ν_{max} 2962, 1728, 1155, 1111, 703 ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.63 (m, 4H),

7.43-7.33 (m, 6H), 4.21 (dd, $J = 11.0$ Hz, 5.7 Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 11.0$ Hz, 7.3 Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 9.7$ Hz, 5.5 Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 9.8$ Hz, 4.7 Hz, 1H), 3.60 (dt, $J = 8.1$ Hz, 3.8 Hz, 1H), 3.39 (dd, $J = 7.4$ Hz, 4.5 Hz, 1H), 3.32 (dd, $J = 10.0$ Hz, 3.1 Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 10.2$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 1H), 1.44-1.29 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (s, 9H), 1.05 (s, 9H), 0.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.77 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 178.9, 135.9, 134.3, 129.6, 127.7, 97.8, 78.0, 77.4, 77.3, 71.0, 65.8, 65.6, 39.9, 38.5, 36.8, 34.1, 33.3, 31.8, 30.1, 29.8, 27.4, 27.1, 26.2, 23.5, 22.8, 19.6, 19.4, 18.6, 15.9, 13.9, 13.3, 13.1; **SM** (ESI) m/z 695.5 (MH^+ , 100), 637.4 (30), 395.2 (85); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{42}\text{H}_{66}\text{O}_6\text{NaSi}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 717.4526, trouvée: 717.4518 (1.2 ppm); **Analyse** calculée pour $\text{C}_{42}\text{H}_{66}\text{O}_6\text{Si}$: C, 72.58; H, 9.57. Trouvée: C, 72.31; H, 9.70.

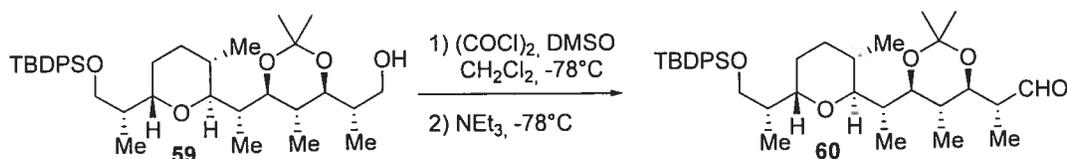
(*S*)-2-((4*S*,5*S*,6*R*)-6-((*R*)-1-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)ethyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl)propan-1-ol (59**)**



Le pivaloate **58** (1 éq; 0.69 mmol) est dissous dans CH_2Cl_2 (0.1 M) et refroidi à -40°C . Ajout d'une solution 1 M de DIBAL-H (3 éq; $V = 2.1\text{mL}$). Agitation 1h à -40°C , puis neutralisation par MeOH (0.5mL), enfin Sel de Rochelle saturée. La solution est agitée pdt 1h à t.p jusqu'à clarification de la phase organique. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (x2) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 80 :20) pour donner l'alcool **59** ($m = 0.413\text{g}$; 98%).

$R_f = 0.22$ (hexanes:EtOAc, 80:20) ; $[\alpha]_D^{25} + 17.5^\circ$ ($c = 0.65$; CHCl_3) ; **IR** (pur) ν_{max} 3457, 2859, 1461, 1428, 1379, 1254, 740, 703 ; **$^1\text{H RMN}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.63 (m, 4H), 7.44-7.31 (m, 6H), 3.94 (dd, $J = 11.0$ Hz, 4.0 Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 11.0$ Hz, 6.3 Hz, 1H), 3.66-3.57 (m, 2H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.43-3.31 (m, 3H), 2.88 (bs, 1H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.87-1.74 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 1H), 1.45-1.29 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.73 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ; **$^{13}\text{C RMN}$** (100 MHz, CDCl_3) δ 135.9, 134.4, 129.7, 129.6, 127.7, 98.2, 80.3, 77.9, 77.3, 71.2, 65.9, 64.0, 38.2, 36.9, 34.5, 34.3, 30.3, 30.1, 27.2, 26.4, 23.7, 19.6, 19.1, 18.7, 15.6, 14.1, 13.4, 13.3 ; **SM** (ESI) m/z 633.3 ($\text{M} + \text{Na}^+$, 100), 611.4 (MH^+ , 40), 553.4 (25) ; **SMHR** calculée pour $\text{C}_{37}\text{H}_{59}\text{O}_5\text{Si}$ (MH^+): 611.4132, trouvée: 611.4130 (0.2 ppm).

(*R*)-2-((4*R*,5*R*,6*R*)-6-((*R*)-1-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)ethyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl)propanal (60)

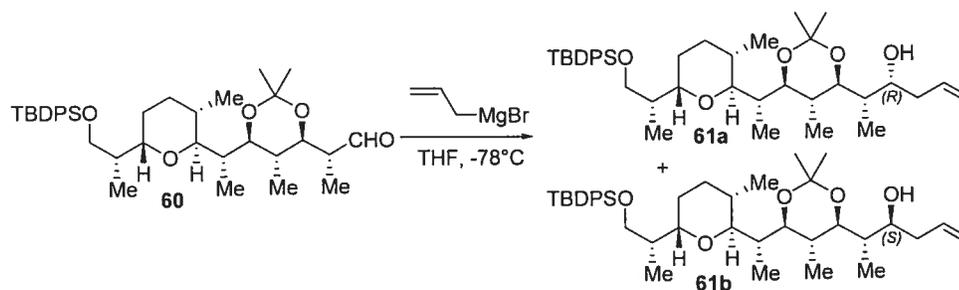


Le chlorure d'oxalyloxy (1.15 éq ; $V = 67 \mu\text{L}$) est ajouté au CH_2Cl_2 (3.5 mL) à t.p puis refroidi à -78°C . À cette solution est ajoutée au goutte à goutte rapide le DMSO (2.3 éq ; $V = 110 \mu\text{L}$). Après 5 min d'agitation à -78°C , l'alcool **59** (1 éq ; 0.67 mmol) en solution dans CH_2Cl_2 (3.5 mL) y est canulé ce qui donne lieu à la formation d'un précipité blanchâtre. Agitation 30 min à -78°C avant ajout de NEt_3 (5 éq ; $V = 466 \mu\text{L}$). Agitation 1h à -78°C avant de neutraliser par $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ à -78°C . Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est

chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 90 :10) pour donner l'aldéhyde **60** (m= 0.36g ; 88%).

$R_f = 0.21$ (hexanes:EtOAc, 90:10) ; $[\alpha]_D^{25} + 12.6^\circ$ (c= 0.35 ; CHCl_3) ; IR (pur) ν_{max} 2858, 1725, 1379, 1202, 704 ; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.73 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 4H), 7.43-7.33 (m, 6H), 3.71 (dd, $J = 9.69, 5.37$ Hz, 1H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.50 (dd, $J = 10.41, 1.99$ Hz, 1H), 3.38-3.32 (m, 2H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 2H), 1.59-1.48 (m, 1H), 1.46-1.37 (m, 1H), 1.37-1.28 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.77 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ; $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 205.3, 135.9, 134.3, 134.3, 129.7, 129.6, 127.7, 98.1, 77.7, 77.0, 71.2, 65.8, 47.5, 38.0, 36.9, 34.4, 30.1, 30.0, 27.1, 26.4, 23.7, 19.6, 19.1, 18.6, 13.9, 13.4, 13.1, 11.9 ; SM (ESI) m/z 609.5 (MH^+ , 70), 533.4 (50), 395.3 (50), 277.2 (100) ; SMHR calculée pour $\text{C}_{37}\text{H}_{56}\text{O}_5\text{NaSi}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 631.3795, trouvée: 631.3781 (2.2 ppm) ; Analyse calculée pour $\text{C}_{37}\text{H}_{56}\text{O}_5\text{Si}$: C, 72.98; H, 9.27. Trouvée: C, 72.95; H, 9.51.

(2*S*,3*R*)-2-((4*S*,5*S*,6*R*)-6-((*R*)-1-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)ethyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl)hex-5-en-3-ol (**61a**); (2*S*,3*S*)-2-((4*S*,5*S*,6*R*)-6-((*R*)-1-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)ethyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl)hex-5-en-3-ol (**61b**)



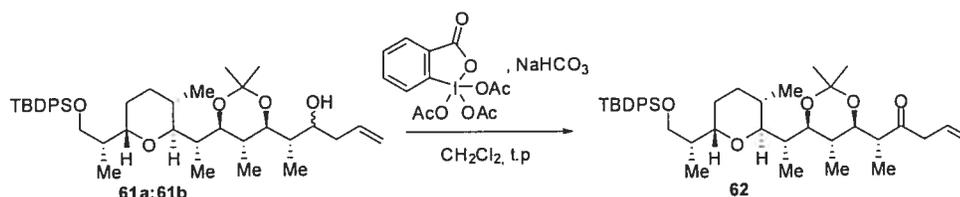
L'aldéhyde (1 éq ; 0.9 mmol) est dissous dans THF (0.1M) et refroidi à -78°C. Ajout d'une solution 1M (dans THF) de bromure d'allylmagnésium (2 éq ; V= 1.8 mL) goutte à goutte. Agitation pdt 2h30 à -78°C puis neutralisation par $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ à -78°C. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 90 :10) pour donner un mélange séparable d'alcools (*R*)-*syn* **61a** et (*S*)-*anti* **61b** (1 :2 ; m= 0.55g ; 94%).

61a : $R_f = 0.20$ (hexanes:EtOAc, 90:10) ; $[\alpha]_D^{25} + 38.0^\circ$ (c= 0.15 ; CHCl_3) ; **IR** (pur) ν_{max} 3484, 2960, 2859, 1460, 1428, 703 ; **$^1\text{H RMN}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.63 (m, 4H), 7.43-7.33 (m, 6H), 5.95-5.83 (m, 1H), 5.14-5.06 (m, 2H), 3.72 (dd, $J = 9.7$ Hz, 5.3 Hz, 1H), 3.69-3.58 (m, 3H), 3.39 (dd, $J = 6.8$ Hz, 4.9 Hz, 1H), 3.35-3.29 (m, 2H), 2.90 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.96-1.74 (m, 4H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 1H), 1.46-1.28 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.77 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ; **$^{13}\text{C RMN}$** (100 MHz, CDCl_3) δ 136.2, 135.9, 134.3, 129.7, 129.6, 127.7, 117.2, 98.0, 79.8, 77.6, 77.4, 73.5, 71.1, 65.8, 40.0, 39.0, 38.1, 36.9, 35.4, 30.3, 30.0, 27.1, 26.7, 26.4, 23.7, 19.6, 19.2, 18.6, 16.8, 14.0, 13.7, 13.3 ; **SM** (ESI) m/z 673.3 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100), 651.3 (MH^+ , 60), 637.2 (65), 381.2 (52), 343.1 (60) ; **SMHR** calculée pour $\text{C}_{40}\text{H}_{62}\text{O}_5\text{NaSi}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 673.4264, trouvée: 673.4274 (1.4 ppm).

61b : $R_f = 0.33$ (hexanes:EtOAc, 90:10) ; $[\alpha]_D^{25} + 23.5^\circ$ (c= 0.2 ; CHCl_3) ; **IR** (pur) ν_{max} 3520, 3071, 2859, 1461, 1428, 1379, 703 ; **$^1\text{H RMN}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.65 (m, 4H), 7.44-7.35 (m, 6H), 5.86-5.77 (m, 1H), 5.13 (ddd, $J = 1.5$ Hz, 3.2 Hz, 17.1 Hz, 1H), 5.10-5.07 (m, 1H), 4.01 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 9.7$ Hz, 5.4 Hz, 1H), 3.68-3.60 (m, 3H), 3.42 (dd, $J = 10.4$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.40-3.36 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.86-1.72 (m, 4H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 2H), 1.47-1.40 (m, 1H), 1.40-1.33 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 1.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.72 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ; **^{13}C**

RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 135.9, 135.9, 135.7, 134.3, 134.3, 129.7, 129.6, 127.7, 117.0, 98.3, 81.1, 78.0, 71.1, 69.8, 65.6, 39.4, 38.2, 37.1, 35.1, 33.6, 30.2, 30.1, 27.1, 26.4, 23.7, 19.6, 19.0, 18.7, 14.2, 13.4, 13.0, 11.0 ; **SM** (ESI) m/z 673.3 (M+Na⁺, 80), 651.3 (MH⁺, 20), 637.2 (100), 381.2 (65) ; **SMHR** calculée pour C₄₀H₆₂O₅NaSi (M+Na⁺): 673.4264, trouvée: 673.4260 (0.6 ppm).

(R)-2-((4R,5R,6R)-6-((R)-1-((2S,3S,6S)-6-((R)-1-(tert-butyl)diphenylsilyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)ethyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl)hex-5-en-3-one (62)

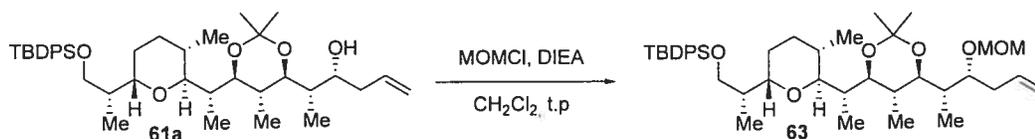


Le mélange d'alcools homoallyliques **61a** ; **61b** (1 éq ; 0.24 mmol) est dissous dans CH₂Cl₂ (0.1 M) à t.p. Ajout de NaHCO₃ solide (10 éq ; m= 0.206g) puis du périodine de Dess-Martin (2 éq ; m= 0.203g). Agitation à t.p pdt 4h. La réaction est ensuite évaporée, et le résidu purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Hex/AcOEt 90:10) pour donner la cétone correspondante **62** (m= 0.130 g ; 84%).

R_f = 0.26 (hexanes:EtOAc, 90:10) ; **IR** (pur) ν_{\max} 2929, 2851, 1702, 1641, 1463, 1379, 740, 703 ; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.62 (m, 4H), 7.43-7.33 (m, 6H), 5.91 (ddt, J = 6.9 Hz, 10.2 Hz, 17.1 Hz, 1H), 5.16-5.10 (m, 1H), 5.10-5.01 (m, 1H), 3.70 (dd, J = 5.3 Hz, 9.7 Hz, 1H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.43 (dd, J = 3.5 Hz, 10.1 Hz, 1H), 3.41-3.30 (m, 3H), 3.21 (dta, J = 6.7 Hz, 17.6 Hz, 1H), 2.71 (dq, J = 3.6 Hz, 7.0 Hz, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.55-1.43 (m, 3H), 1.43-1.28 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.18 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.95 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ; **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ 211.5, 135.9, 134.3, 134.2, 131.5, 129.6, 129.6, 127.7, 118.1, 97.9, 77.8, 77.4, 77.0, 71.0, 65.8, 49.9, 46.0, 38.4, 36.3, 34.7, 30.0, 29.9, 27.1, 26.2, 23.5, 19.6, 19.2, 18.6, 14.4, 13.9, 13.4, 13.3 ; **SM** (ESI) m/z 671.3 (M+Na⁺, 100), 649.3 (MH⁺, 25), 591.2 (25),

381.2 (30) ; **SMHR** calculée pour $C_{40}H_{60}O_5NaSi$ ($M+Na^+$): 671.4108, trouvée: 671.4104 (-0.6 ppm).

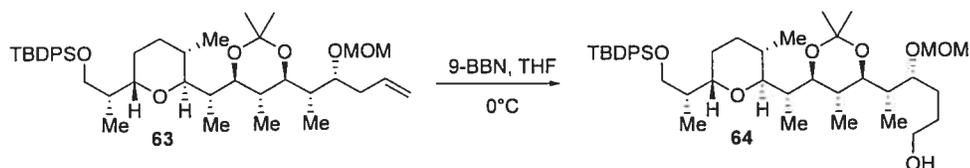
tert-butyl((*R*)-2-((2*S*,5*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-((4*R*,5*S*,6*S*)-6-((2*S*,3*R*)-3-(methoxymethoxy)hex-5-en-2-yl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl)ethyl)-5-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propoxy)diphenylsilane (**63**)



L'alcool libre **61a** (1 éq ; 0.7 mmol) est dissous dans CH_2Cl_2 (0.1 M) à t.p. Ajout successif de DIEA (6 éq ; $V = 800 \mu l$) puis de MOMCl (3 éq ; $V = 175 \mu l$). Agitation à t.p pdt 24h. La réaction est ensuite évaporée, et le résidu purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Hex/AcOEt 90:10) pour donner l'alcool protégé correspondant **63** ($m = 0.500 g$; quant.).

$R_f = 0.44$ (hexanes:EtOAc, 90:10) ; $[\alpha]_D^{25} + 12.6^\circ$ ($c = 0.38$; $CHCl_3$) ; **IR** (pur) ν_{max} 2929, 2851, 1465, 1377, 1110, 1041, 701 ; **¹H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70-7.66 (m, 4H), 7.45-7.36 (m, 6H), 5.93 (ddt, $J = 7.1$ Hz, 10.2 Hz, 17.1 Hz, 1H), 5.06-5.02 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 2H), 3.61 (dt, $J = 3.1$ Hz, 8.3 Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 4.0$ Hz, 7.8 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.34 (dd, $J = 2.8$ Hz, 10.1 Hz, 1H), 3.31 (dd, $J = 2.9$ Hz, 10.2 Hz, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.20-2.07 (m, 3H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 1H), 1.43-1.33 (m, 2H), 1.40-1.33 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ; **¹³C RMN** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 136.8, 135.9, 134.3, 129.6, 129.6, 127.7, 116.2, 97.8, 96.5, 78.4, 78.2, 78.0, 77.8, 77.5, 70.8, 65.8, 55.8, 39.0, 36.8, 36.6, 36.0, 34.2, 30.2, 29.6, 27.1, 26.1, 23.2, 19.6, 19.1, 18.6, 14.8, 13.2, 13.2, 12.8 ; **SM** (ESI) m/z 717.4 ($M+Na^+$, 100), 695.4 (MH^+ , 10), 637.2 (25), 605.3 (20), 381.2 (40) ; **SMHR** calculée pour $C_{42}H_{66}O_6NaSi$ ($M+Na^+$): 717.4526, trouvée: 717.4544 (2.5 ppm).

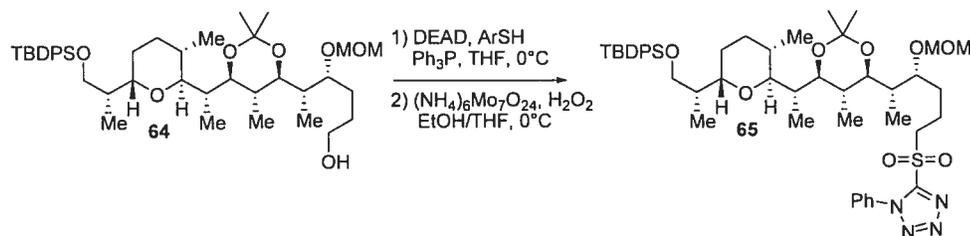
(4*R*,5*S*)-5-((4*S*,5*S*,6*R*)-6-((*R*)-1-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)ethyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-4-(methoxymethoxy)hexan-1-ol (**64**)



L'oléfine homoallylique **63** (1 éq ; 0.7 mmol) est dissoute dans le THF (0.2 M) puis refroidie à 0°C. Addition goutte à goutte d'une solution (0.5 M dans THF) de 9-BBN (3 éq ; V= 4.2 ml). Agitation pdt 5h à 0°C puis addition lente de MeOH (2.5 mL), d'une solution aqueuse (3 M) de NaOH (1.2 mL). Enfin, une solution concentrée (35% vol) de H₂O₂ (730 µL) est ajoutée goutte à goutte. Agitation à t.p pdt la nuit. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et₂O, lavé par une solution aqueuse de HCl (1 M), puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat}. Les phases aqueuses sont réextraites (3x) par Et₂O. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 70:30) pour donner l'alcool correspondant **64** (m= 0.42 g ; 84%).

R_f = 0.15 (hexanes:EtOAc, 70:30) ; $[\alpha]_D^{25} + 5.4^\circ$ (c= 0.47 ; CHCl₃) ; IR (pur) ν_{max} 3436, 2931, 2859, 1109, 1037, 703 ; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.66 (m, 4H), 7.45-7.35 (m, 6H), 4.72 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.75-3.69 (m, 2H), 3.70-3.64 (m, 4H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.34 (dd, J = 2.9 Hz, 10.0 Hz, 1H), 3.29 (dd, J = 3.0 Hz, 10.1 Hz, 1H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.94-1.80 (m, 3H), 1.77-1.33 (m, 8H), 1.24 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 1.01 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.5 Hz, 3H) ; ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 135.9, 135.9, 134.4, 129.6, 127.7, 97.8, 96.7, 78.6, 78.2, 78.1, 77.7, 70.9, 65.9, 63.3, 55.9, 38.8, 36.8, 36.2, 35.0, 34.2, 30.2, 29.8, 29.4, 28.0, 27.6, 27.2, 26.2, 23.4, 22.9, 19.6, 19.2, 18.7, 14.7, 13.4, 13.3, 12.9 ; SM (ESI) m/z 735.4 (M+Na⁺, 5), 637.3 (18), 497.3 (100), 415.2 (70) ; SMHR calculée pour C₄₂H₆₈O₇NaSi (M+Na⁺): 735.45538, trouvée: 735.46298 (0.4 ppm).

5-{5-[6-(1-{6-[2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-1-methyl-ethyl]-3-methyl-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-ethyl)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-4-methoxymethoxy-hexane-1-sulfonyl}-1-phenyl-1*H*-tetrazole (65)



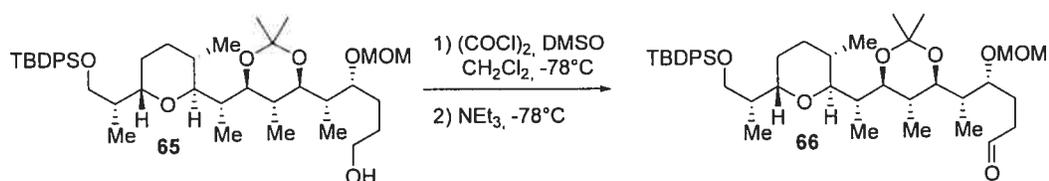
Le DEAD (1.5 éq ; V= 90 µL) est ajouté goutte à goutte à une solution de PPh₃ (1.4 éq ; m= 0.139 g) et de 1-Phenyl-1*H*-tetrazole-5-thiol (1.5 éq ; m= 0.101 g) dans THF (3 mL) à 0°C. Agitation 10 min à 0°C puis l'alcool **64** (1 éq ; 0.38 mmol) en solution dans THF (1 mL) est canulé. Agitation 4h à t.p.

À la solution précédente refroidie à 0°C est ajouté le réactif d'oxidation préparé comme suit : dans un ballon est ajouté goutte à goutte (**Réaction vive !**) une solution aqueuse (30% wt) de H₂O₂ (10 éq ; V= 390 µL) à du (NH₄)₆Mo₇O₂₄ (0.2 éq ; m= 0.094 g). Une solution jaune fluorescente est ainsi obtenue à la fin de l'addition. Cette solution est additionnée goutte à goutte au mélange réactionnel à 0°C. Agitation 24h à t.p. À la fin de la réaction un précipité jaune s'est formé. La réaction est neutralisée par une solution aqueuse saturée de Na₂S₂O₃. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et₂O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat}. Les phases aqueuses sont réextraites (3x) par Et₂O. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 80:20) pour donner la sulfone correspondante **65** (m= 0.264g ; 77%).

R_f = 0.27 (hexanes:EtOAc, 80:20) ; **[α]_D²⁵** +5.8 ° (c= 0.30; CHCl₃) ; **IR** (pur) ν_{max} 2932, 1462, 1151, 1110, 1033, 704 ; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76-7.57 (m, 9H), 7.45-7.33 (m, 6H), 4.70 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.82-3.57 (m, 6H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.33 (dd, *J* = 2.9 Hz, 10.0 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J* = 3.0 Hz, 10.1 Hz, 1H), 2.19-1.77 (m, 7H), 1.75-1.48 (m, 5H), 1.45-1.32 (m,

2H), 1.25 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 153.7, 135.9, 135.9, 134.4, 133.3, 131.6, 129.9, 129.7, 129.6, 127.7, 125.3, 97.8, 96.7, 78.2, 78.0, 77.8, 77.6, 71.0, 65.9, 56.4, 56.1, 38.6, 36.7, 36.5, 34.3, 30.3, 30.2, 29.9, 27.2, 26.2, 23.5, 19.6, 19.2, 19.1, 18.6, 14.6, 13.4, 13.3, 12.8; **SM** (ESI) m/z 927.4 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100), 905.4 (MH^+ , 45), 705.4 (15), 158.0 (15); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{49}\text{H}_{72}\text{O}_8\text{N}_4\text{NaSSi}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 927.4738, trouvée: 927.4725 (-0.7 ppm).

(4*R*,5*S*)-5-((4*S*,5*S*,6*R*)-6-((*R*)-1-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)ethyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-4-(methoxymethoxy)hexanal (66)

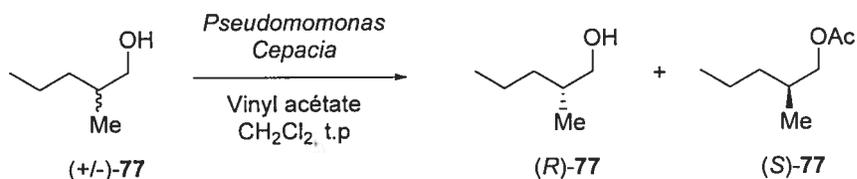


Le chlorure d'oxalyle (1.15 éq ; $V = 100 \mu\text{L}$) est ajouté au CH_2Cl_2 (5 mL) à t.p puis refroidi à -78°C . À cette solution est ajoutée au goutte à goutte rapide le DMSO (2.3 éq ; $V = 163 \mu\text{L}$). Après 5 min d'agitation à -78°C , l'alcool **65** (1 éq ; 0.97 mmol) en solution dans CH_2Cl_2 (5 mL) y est canulé ce qui donne lieu à la formation d'un précipité blanchâtre. Agitation 30 min à -78°C avant ajout de NEt_3 (5 éq ; $V = 676 \mu\text{L}$). Agitation 1h à -78°C avant de neutraliser par $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ à -78°C . Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 85:15) pour donner l'aldéhyde **66** ($m = 0.63 \text{ g}$; 92%).

$R_f = 0.18$ (hexanes:EtOAc, 85:15) ; $[\alpha]_D^{25} + 4.5^\circ$ ($c = 0.2$; CHCl_3) ; **IR** (pur) ν_{max} 2933, 2858, 1726, 1379, 1110, 1036, 703 ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.75 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.71-7.64 (m, 4H), 7.45-7.35 (m, 6H), 4.65 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.55

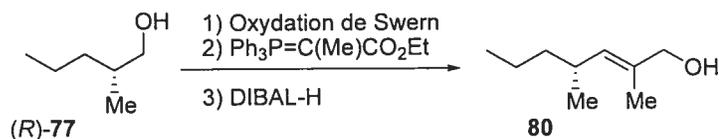
(d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.69-3.58 (m, 3H), 3.01 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.33 (dd, $J = 2.9$ Hz, 10.0 Hz, 1H), 3.28 (dd, $J = 3.0$ Hz, 10.1 Hz, 1H), 2.52-2.30 (m, 2H), 2.20-2.06 (m, 3H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 3H), 1.60-1.48 (m, 1H), 1.45-1.31 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.02-0.93 (m, 9H), 0.91 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 203.3, 135.9, 135.9, 134.4, 134.3, 129.7, 129.6, 127.7, 97.8, 96.7, 78.2, 78.1, 77.9, 77.6, 71.0, 65.9, 56.0, 41.2, 38.7, 36.8, 36.4, 34.2, 30.2, 29.9, 27.2, 26.2, 24.5, 23.5, 19.6, 19.2, 18.7, 14.5, 13.3, 12.5; **SM** (ESI) m/z 733.4 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100), 711.4 (MH^+ , 65), 497.3 (100), 415.2 (70); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{42}\text{H}_{66}\text{O}_7\text{NaSi}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 733.4578, trouvée: 733.4470 (0.02 ppm).

(*R*)-2-methylpentan-1-ol (77)



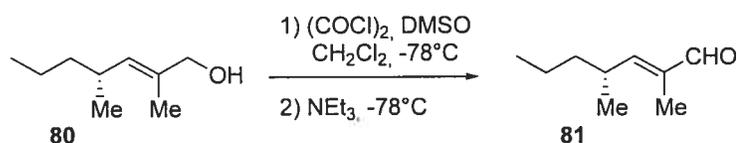
L'alcool racémique 77 (1 éq ; 75 mmol) est dissous dans CH_2Cl_2 (110 mL) à t.p. Addition de l'acétate de vinyle (4 éq ; 300 mmol) et de la lipase Amano PS [*Pseudomonas cepacia*] (2g). Agitation pdt la nuit à t.p sous Ar. Le CH_2Cl_2 est évaporé aux $\frac{3}{4}$ et est remplacé par Et_2O . La lipase est filtrée sur Célite. Les solvants sont évaporés avec précaution dans un bain d'évaporateur froid (**produit volatile !** ; **p.e= 144°C/760 mm Hg**). Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 75:25) pour donner l'alcool énantiomériquement pur (*R*)-77 ($m = 1.5\text{g}$; 19%).

(*R,E*)-2,4-dimethylhept-2-en-1-ol (80)



Le chlorure d'oxalyle (1.15 éq ; V= 1.41 mL) est ajouté au CH₂Cl₂ (70 mL) à t.p puis refroidi à -78°C. À cette solution est ajoutée au goutte à goutte rapide le DMSO (2.3 éq ; V= 2.3 mL). Après 5 min d'agitation à -78°C, l'alcool (*R*)-77 (1 éq ; 14.1 mmol) en solution dans CH₂Cl₂ (70 mL) y est canulé ce qui donne lieu à la formation d'un précipité blanchâtre. Agitation 30 min à -78°C avant ajout de NEt₃ (5 éq ; V= 9.8 mL). Agitation 1h à -78°C avant d'ajouter le phosphorane solide (1.3 éq ; m= 6.59g) à -78°C. La réaction est agitée à t.p pdt 36h. La solution est alors refroidie à -40°C avant l'ajout rapide d'une solution (1M ds Hexanes) de DIBAL-H (6 éq ; V= 85 mL). Agitation 1h à -40°C, puis ajout de quelques mL de méthanol (doucement, **réaction très exothermique !**). Après 2 min, une solution de sel de Rochelle saturée est ajoutée et la réaction remontée à t.p. La solution est agitée pdt 1h à t.p jusqu'à clarification de la phase organique. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et₂O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat}. Les phases aqueuses sont réextraites (x2) par Et₂O. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés dans un bain d'évaporateur froid. Le résidu est trituré dans l'hexane, puis filtré sur Céélite. Les solvants sont évaporés. L'alcool allylique **80** ainsi obtenu est utilisé tel quel pour la réaction suivante.

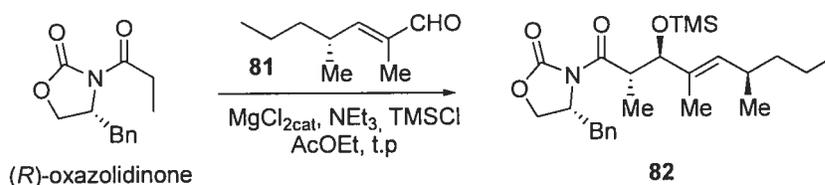
(*R,E*)-2,4-dimethylhept-2-enal (81**)**



Le chlorure d'oxalyle (1.15 éq ; V= 1.26 mL) est ajouté au CH₂Cl₂ (60 mL) à t.p puis refroidi à -78°C. À cette solution est ajoutée au goutte à goutte rapide le DMSO (2.3 éq ; V= 2.0 mL). Après 5 min d'agitation à -78°C, l'alcool **80** précédemment obtenu (1 éq ; 12.6mmol) en solution dans CH₂Cl₂ (60 mL) y est canulé ce qui donne lieu à la formation d'un précipité blanchâtre. Agitation 30 min à -78°C avant ajout de NEt₃ (5 éq ; V= 8.8 mL). Agitation 1h à -78°C avant de neutraliser par NH₄Cl_{sat} à -78°C. La réaction est remontée à t.p avant de procéder à

l'extraction avec CH₂Cl₂. La phase organique est lavée (x2) par une solution aqueuse de NaCl_{sat}. Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par CH₂Cl₂. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés dans un bain d'évaporateur froid. L'aldéhyde **81** est utilisé tel quel pour l'étape d'aldolisation suivante.

(R)-4-benzyl-3-((2S,3R,6R,E)-2,4,6-trimethyl-3-(trimethylsilyloxy)non-4-enoyl)oxazolidin-2-one (82)

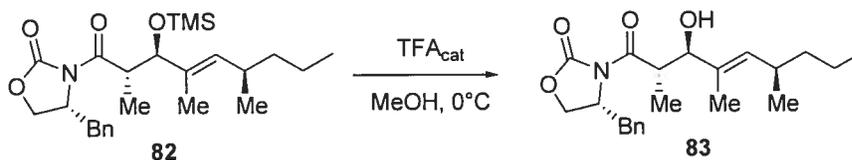


L'aldéhyde **81** (1 éq ; 10.7 mmol) est mis en solution dans AcOEt (HPLC Grade ; 40 mL) à t.p. Addition successive à t.p de l'oxazolidinone (1.2 éq ; m= 2.99g), du MgCl₂ (0.2 éq ; m= 0.204g), la NEt₃ (2.4 éq ; V= 3.57 mL) et TSMCl (2 éq ; V= 2.7 mL). Agitation à t.p pdt la nuit puis la réaction est filtrée sur un pad de silice préconditionnée à Et₂O. Le produit est récupéré avec Et₂O. Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 85:15) pour donner le produit d'aldol silylé **82** (m= 3.48g ; 73%).

R_f = 0.27 (hexanes:EtOAc, 85:15) ; $[\alpha]_D^{25}$ -50.0 ° (c= 0.15; CHCl₃) ; **IR** (pur) ν_{max} 2958, 1784, 1669, 1386, 1212, 882, 841 ; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.32 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 3H), 5.16 (dd, J = 1.2 Hz, 9.7 Hz, 1H), 4.72 (ddt, J = 3.3 Hz, 7.8 Hz, 9.6 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.19-4.08 (m, 2H), 3.33 (dd, J = 3.3 Hz, 13.4 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 9.6 Hz, 13.4 Hz, 1H), 2.47-2.35 (m, 1H), 1.62 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.35-1.16 (m, 4H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.89-0.84 (m, 3H), 0.05 (s, 9H) ; **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ 176.8, 153.4, 136.8, 135.7, 133.3, 129.7, 129.1, 127.4, 82.6, 65.8, 55.3, 41.6, 39.9, 38.2, 32.0, 20.9, 20.7, 14.5, 14.3, 10.7, -0.4 ; **SM** (ESI) m/z 468.2 (M+Na⁺, 8), 396.2 (M-TSM+Na⁺, 75), 356.2 (80) ; **SMHR** calculée pour C₂₂H₃₁NO₄Na (M-TSM+Na⁺): 396.2151, trouvée: 396.2137 (3.5 ppm) ; **Analyse**

calculée pour C₂₅H₃₉NO₄Si: C, 67.37; H, 8.82 ; N, 3.14 . Trouvée: C, 67.16; H, 9.17; N, 3.11.

(R)-4-benzyl-3-((2S,3R,6R,E)-3-hydroxy-2,4,6-trimethylnon-4-enoyl)oxazolidin-2-one (83)



L'aldol silylé **82** (1 éq ; 7.8 mmol) est dissous dans MeOH (HPLC Grade ; 80 mL) à t.p. Après refroidissement à 0°C, une goutte de TFA est additionnée. Agitation 30 min à 0°C, puis le TFA est coévaporé avec du toluène et enfin Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 75:25) pour donner l'alcool libre **83** (m= 2.53g ; 87%).

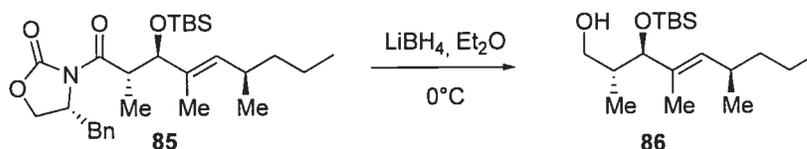
R_f = 0.26 (hexanes:EtOAc, 75:25) ; $[\alpha]_D^{25}$ -69.6 ° (c= 0.28; CHCl₃) ; **IR** (pur) ν_{max} 3510, 2957, 2871, 1780, 1698, 1388, 1212, 1012 ; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.24 (m, 5H), 5.24 (dd, J = 1.3 Hz, 9.6 Hz, 1H), 4.70 (ddt, J = 3.2 Hz, 6.6 Hz, 7.1 Hz, 1H), 4.23-4.06 (m, 4H), 3.32 (dd, J = 3.4 Hz, 13.5 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 9.4 Hz, 13.5 Hz, 1H), 2.51 (br, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H), 1.68 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.33-1.17 (m, 4H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 3H) ; **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ 177.0, 154.1, 137.0, 135.6, 132.8, 129.7, 129.1, 127.5, 82.0, 66.2, 55.9, 40.8, 39.9, 37.9, 32.1, 21.1, 20.9, 15.0, 14.4, 10.9 ; **SM** (ESI) m/z 396.2 (M+Na⁺, 45), 356.1 (MH⁺-H₂O, 100) ; **SMHR** calculée pour C₂₂H₃₁NO₄Na (M+Na⁺): 396.2151, trouvée: 396.2153 (0.6 ppm) ; **Analyse** calculée pour C₂₂H₃₁NO₄: C, 70.75; H, 8.37 ; N, 3.75 . Trouvée: C, 70.85; H, 8.57; N, 3.72.

(E,2R,3R,6R)-2,4,6-trimethylnon-4-ène-1,3-diol (84)

aqueuse de NaCl_{sat}. Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par Et₂O. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 90:10) pour donner l'alcool silylé **85** (m= 2.8g ; 96%).

R_f = 0.24 (hexanes:EtOAc, 90:10) ; $[\alpha]_D^{25}$ -21.8 ° (c= 0.22; CHCl₃) ; IR (pur) ν_{max} 2858, 1787, 1698, 1455, 1385, 1209, 838, 777 ; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.31 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 3H), 5.14 (da, J = 9.5 Hz, 1H), 4.66 (dq, J = 3.2 Hz, 6.9 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.18-4.06 (m, 3H), 3.43 (dd, J = 3.2 Hz, 13.3 Hz, 1H), 2.66 (dd, J = 10.2 Hz, 13.2 Hz, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.32-1.15 (m, 4H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.88-0.84 (m, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.00 (s, 3H) ; ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 176.5, 153.4, 136.7, 135.9, 133.3, 129.6, 129.2, 127.4, 81.9, 77.4, 65.9, 41.9, 39.9, 38.6, 32.0, 26.1, 20.9, 20.7, 18.3, 15.2, 14.4, 10.8, -4.1, -4.7 ; SM (ESI) m/z 510.3 (M+Na⁺, 60), 488.3 (MH⁺, 5), 356.2 (100), 252.2 (20) ; SMHR calculée pour C₂₈H₄₅NO₄NaSi (M+Na⁺): 510.3016, trouvée: 510.3006 (1.9 ppm) ; Analyse calculée pour C₂₈H₄₅NO₄Si: C, 68.95; H, 9.30 ; N, 2.87 . Trouvée: C, 68.99; H, 9.61; N, 2.86.

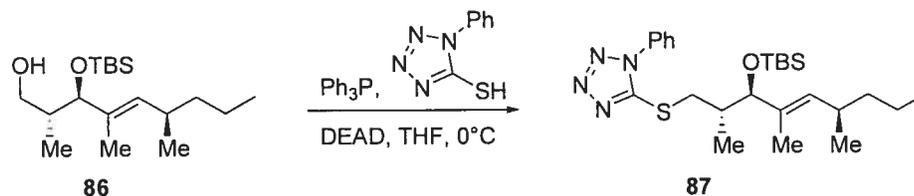
(2R,3R,6R,E)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2,4,6-trimethylnon-4-en-1-ol (86)



L'oxazolidinone **85** (1 éq ; 4.4 mmol) est mis en solution dans Et₂O (0.1 M) à 0°C. Ajout goutte à goutte d'une solution (1 M dans THF) de LiBH₄. Agitation à 0°C pdt la nuit. Puis la réaction est neutralisée par une solution aqueuse de HCl 1 M. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et₂O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat}. Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par Et₂O. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 80:20) pour donner l'alcool **86** (m= 0.92g ; 67%).

$R_f = 0.31$ (hexanes:EtOAc, 90:10) ; $[\alpha]_D^{25} -8.6^\circ$ ($c = 0.14$; CHCl_3) ; **IR** (pur) ν_{max} 3411, 2957, 2929, 2857, 1459, 1252, 1058, 837, 775 ; **^1H RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ 5.06 (da, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.01 (dd, $J = 5.2$ Hz, 6.3 Hz, 1H), 2.44-2.32 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.56 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.32-1.14 (m, 4H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88-0.84 (m, 3H), 0.74 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.01 (s, 3H) ; **^{13}C RMN** (100 MHz, CDCl_3) δ 135.2, 134.1, 85.9, 67.7, 40.0, 38.3, 31.9, 26.0, 20.9, 20.7, 18.2, 14.4, 14.4, 11.4, -3.9, -4.9 ; **SM** (ESI) m/z 316.2 ($\text{M}+2\text{H}^+$, 50), (MH^+ , 15), 183.1 (100), 165.1 (50), 164.0 (25), 99.0 (45) ; **SMHR** calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{NaSi}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 337.2539, trouvée: 337.2547 (2.4 ppm).

5-((2*S*,3*R*,6*R*,*E*)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,4,6-trimethylnon-4-enylthio)-1-phenyl-1*H*-tetrazole (87)

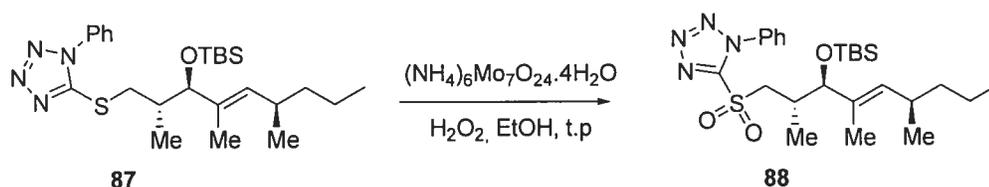


Le DEAD (1.5 éq ; $V = 118 \mu\text{L}$) est ajouté goutte à goutte à une solution de PPh_3 (1.4 éq ; $m = 0.183\text{g}$) et de 1-Phenyl-1*H*-tetrazole-5-thiol (1.5 éq ; $m = 0.133\text{g}$) dans THF (3 mL) à 0°C . Agitation 10 min à 0°C puis l'alcool **86** (1 éq ; 0.5 mmol) en solution dans THF (2 mL) est canulé. Agitation 2h à t.p avant de neutraliser par H_2O . Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 95:5) pour donner le thiol correspondant **87** ($m = 0.2\text{g}$; 84%).

$R_f = 0.15$ (hexanes:EtOAc, 95:5) ; $[\alpha]_D^{25} +7.4^\circ$ ($c = 0.19$; CHCl_3) ; **IR** (pur) ν_{max} 2957, 2858, 1598, 1501, 1463, 1385, 1251, 1059 ; **^1H RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ ;

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 155.4, 135.4, 134.0, 133.8, 130.2, 124.1, 119.9, 109.5, 82.6, 40.0, 37.3, 37.0, 32.0, 26.0, 20.9, 20.8, 18.3, 16.3, 14.3, 11.5, -4.1, -4.9 ; SM (ESI) m/z 497.1 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 20), 475.1 (MH^+ , 50), 343.0 (100) ; SMHR calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{OSSi}$ (MH^+): 475.2927, trouvée: 475.2920 (1.4 ppm).

5-((2*S*,3*R*,6*R*,*E*)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,4,6-triméthylnon-4-enylsulfonyl)-1-phenyl-1*H*-tetrazole (88)

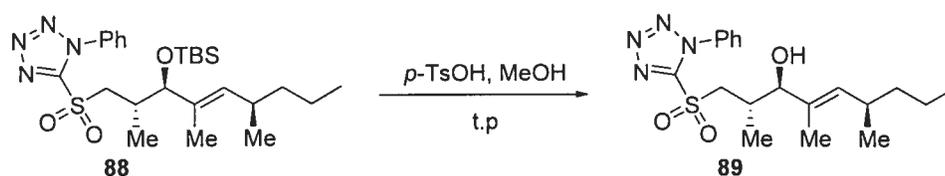


Le thiol **87** (1 éq ; 0.23 mmol) est dissous dans EtOH (0.1M) et refroidi à 0°C. Le réactif d'oxydation est préparé comme suit : dans un ballon est ajouté goutte à goutte (**Réaction vive !**) une solution aqueuse (30% wt) de H_2O_2 (10 éq ; $V = 230 \mu\text{L}$) à du $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$ (3 éq ; $m = 0.135\text{g}$). Une solution jaune fluorescente est ainsi obtenue à la fin de l'addition. Cette solution est additionnée goutte à goutte au mélange réactionnel à 0°C. Agitation 24h à t.p. À la fin de la réaction un précipité jaune s'est formé. La réaction est neutralisée par une solution aqueuse saturée de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (3x) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 80:20) pour donner la sulfone correspondante **88** ($m = 0.113\text{g}$; quant.).

$R_f = 0.21$ (hexanes:EtOAc, 85:15) ; $[\alpha]_D^{25} +22.6^\circ$ ($c = 0.30$; CHCl_3) ; IR (pur) ν_{max} 2956, 2929, 2859, 1462, 1339, 1152, 837, 775, 762 ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72-7.68 (m, 2H), 7.66-7.59 (m, 3H), 5.19 (da, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 2.2$ Hz, 14.4 Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 10.3$ Hz, 14.4 Hz, 1H), 2.50-2.37 (m, 2H), 1.57 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.33-1.18 (m, 4H), 1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.90-0.86 (m, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.01 (s,

3H) ; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 154.5, 136.0, 133.4, 132.7, 131.6, 129.8, 125.4, 81.7, 58.6, 39.9, 32.3, 32.1, 26.0, 20.9, 18.4, 17.3, 14.3, 12.2, -4.1, -4.9 ; **SMHR** calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{NaO}_3\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 529.2645, trouvée: 529.2633 (-1.1 ppm).

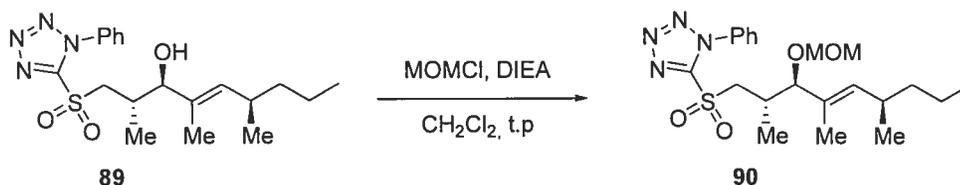
(2*S*,3*R*,6*R*,*E*)-2,4,6-triméthyl-1-(1-phenyl-1*H*-tetrazol-5-ylsulfonyl)non-4-en-3-ol (89)



La sulfone silylée **88** (1 éq ; 0.14 mmol) est dissoute dans le MeOH (0.1 M) à t.p. À cette solution est ajouté *p*-TsOH.H₂O (2 éq ; 0.28 mmol). La réaction est agitée pdt 48h à t.p avant ajout de NEt₃ (3éq ; 0.42 mmol). Après 5 min, les solvants sont évaporés et le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Hex/AcOEt 70:30) pour donner l'alcool correspondant **89** (m= 0.053 g ; quant.).

$R_f = 0.19$ (hexanes:EtOAc, 70:30) ; $[\alpha]^{25}_D +36.0^\circ$ (c= 0.15; CHCl_3) ; **IR** (pur) ν_{max} 3551, 2957, 2926, 2870, 1498, 1459, 1339, 1151, 763 ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72-7.68 (m, 2H), 7.67-7.59 (m, 3H), 5.22 (da, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 2.7$ Hz, 14.7 Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 9.1$ Hz, 14.7 Hz, 1H), 2.53-2.37 (m, 2H), 1.77 (br, 1H), 1.61 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.35-1.16 (m, 4H), 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.88-0.86 (m, 3H) ; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 154.4, 136.7, 133.3, 132.9, 131.6, 129.8, 125.6, 81.3, 59.0, 39.8, 32.1, 31.9, 21.1, 20.9, 17.5, 14.4, 11.5 ; **SMHR** calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{NaO}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 415.1780 , trouvée: 415.1771 (-0.7 ppm).

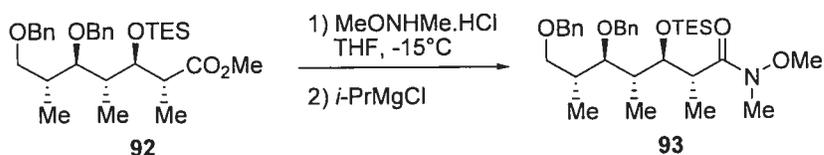
5-((2*S*,3*R*,6*R*,*E*)-3-(methoxymethoxy)-2,4,6-triméthylnon-4-enylsulfonyl)-1-phenyl-1*H*-tetrazole (90)



L'alcool libre **89** (1 éq ; 0.14 mmol) est dissous dans CH_2Cl_2 à t.p. Ajout successif de DIEA (6 éq ; 0.84 mmol) puis de MOMCl (3 éq ; 0.42 mmol). Agitation à t.p pdt 24h. La réaction est ensuite évaporée, et le résidu purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Hex/AcOEt 80:20) pour donner l'alcool protégé correspondant **90** (m= 0.060 g ; quant.).

$R_f = 0.32$ (hexanes:EtOAc, 80:20) ; $[\alpha]_D^{25} +126.0^\circ$ (c= 0.30; CHCl_3) ; **IR** (pur) ν_{max} 2956, 2929, 1498, 1459, 1341, 1152, 1028, 763 ; **^1H RMN** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.72-7.69 (m, 2H), 7.67-7.59 (m, 3H), 5.23 (da, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 2.5$ Hz, 14.4 Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 10.0$ Hz, 14.4 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 1.54 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.35-1.18 (m, 4H), 1.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.90-0.86 (m, 3H) ; **^{13}C RMN** (100 MHz, CDCl_3) δ 154.5, 139.6, 133.4, 131.6, 129.8, 128.9, 125.5, 93.5, 84.6, 59.1, 56.4, 39.8, 32.3, 30.7, 21.2, 20.9, 17.1, 14.3, 11.4 ; **SM** (ESI) m/z 459.1 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 70), 437.1 (MH^+ , 18), 375.1 (100), 347.1 (50) ; **SMHR** calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{NaO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 459.2042 , trouvée: 459.2047 (1.1 ppm).

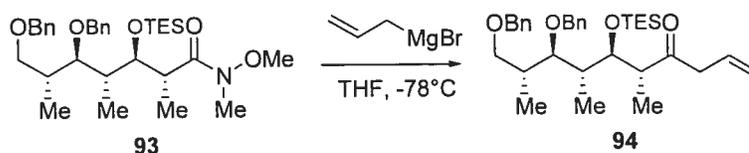
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-5,7-bis(benzyloxy)-*N*-methoxy-*N*,2,4,6-tetramethyl-3-(triethylsilyloxy)heptanamide (93)



L'ester silylé **92** (1 éq ; 0.8 mmol) et MeONHMe.HCl (12 éq ; 9.6 mmol) sont dissous dans le THF (0.1 M) à t.p puis refroidi à -20°C . Addition au goutte à goutte rapide d'une solution (1 M dans THF) de *i*PrMgCl (18 éq ; 14.4 mmol). Agitation 1h à -20°C avant d'ajouter doucement MeOH (5 mL), puis une solution aqueuse de HCl (1 M). Le système biphasique est agité jusqu'à clarification des phases. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et₂O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat}. Les phases aqueuses sont réextraites (3x) par Et₂O. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 80:20) pour donner l'amide de Weinreb correspondant **93** (m= 0.430 g ; 95%).

$R_f = 0.20$ (hexanes:EtOAc, 85:15) ; $[\alpha]_D^{25} +30.9^{\circ}$ (c= 0.33 ; CHCl₃) ; IR (pur) ν_{max} 2959, 2876, 1660, 1456, 1066, 1005, 734, 696 ; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.30 (m, 10H), 4.92 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 0.9$ Hz, 9.7 Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 5.3$ Hz, 9.2 Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 1.8$ Hz, 9.9 Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 7.8$ Hz, 9.2 Hz, 1H), 3.36-3.24 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.22-2.11 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.05-0.99 (m, 1H), 0.94 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.64-0.56 (m, 6H) ; ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 177.5, 140.0, 138.9, 128.5, 128.3, 127.7, 127.6, 126.9, 126.4, 83.7, 78.4, 77.5, 73.5, 73.3, 72.3, 60.9, 40.7, 37.8, 36.5, 32.0, 16.8, 16.8, 15.6, 7.3, 5.5 ; SM (ESI) m/z 466.2 (MH-⁺TES+Na⁺, 65), 444.2 (MH₂⁺-TES, 18), 228.1 (60), 181.1 (70), 146.0 (100) ; SMHR calculée pour C₂₆H₃₇NNaO₅ (MH-⁺TES+Na⁺): 466.2569 , trouvée: 459.2585 (3.0 ppm).

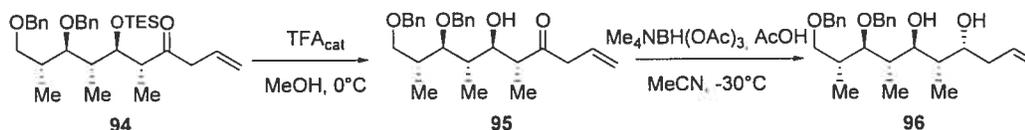
(5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-8,10-bis(benzyloxy)-5,7,9-triméthyl-6-(triéthylsilyloxy)dec-1-en-4-one (94)



L'amide de Weinreb **93** (1 éq ; 0.7 mmol) est dissous dans le THF (0.1 M) à t.p puis refroidi à -78°C . Une solution (1 M dans THF) de bromure d'allylemagnésium (3 éq ; 2.1 mmol) est ajouté goutte à goutte. Agitation 1h à -78°C avant d'ajouter doucement une solution aqueuse de HCl (1 M). Le système biphasique est agité jusqu'à clarification des phases. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (3x) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 90:10) pour donner la cétone homoallylique correspondante **94** ($m=0.350\text{ g}$; 90%).

$R_f = 0.24$ (hexanes:EtOAc, 90:10) ; $[\alpha]_D^{25} +54.2^{\circ}$ ($c=0.26$; CHCl_3) ; **IR** (pur) ν_{max} 2958, 2877, 1716, 1455, 1377, 734, 697 ; **$^1\text{H RMN}$** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.32 (m, 10H), 5.85 (ddt, $J = 6.9\text{ Hz}$, 10.3 Hz, 17.2 Hz, 1H), 5.10 (ddt, $J = 1.3\text{ Hz}$, 3.0 Hz, 10.3 Hz, 1H), 4.99 (ddt, $J = 1.5\text{ Hz}$, 3.2 Hz, 17.2 Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 11.6\text{ Hz}$, 1H), 4.66 (d, $J = 11.6\text{ Hz}$, 1H), 4.52 (s, 3H), 4.12 (dd, $J = 2.4\text{ Hz}$, 7.9 Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 5.3\text{ Hz}$, 9.2 Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 2.7\text{ Hz}$, 9.3 Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 7.4\text{ Hz}$, 9.2 Hz, 1H), 3.15 (ddt, $J = 1.3\text{ Hz}$, 7.0 Hz, 17.6 Hz, 1H), 3.06 (ddt, $J = 1.4\text{ Hz}$, 6.8 Hz, 17.6 Hz, 1H), 2.99 (p, $J = 7.1\text{ Hz}$, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.15 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H), 0.98-0.93 (m, 15H), 0.68 (q, $J = 7.8\text{ Hz}$, 6H) ; **$^{13}\text{C RMN}$** (125 MHz, CDCl_3) δ 212.8, 139.5, 138.9, 131.2, 128.5, 128.4, 127.7, 127.6, 127.4, 127.2, 118.3, 84.1, 74.1, 73.3, 72.4, 50.3, 48.2, 39.8, 36.5, 16.6, 14.7, 7.3, 5.5 ; **SM** (ESI) m/z 561.3 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 20), 490.3 (20), 489.2 (60), 447.2 (100), 349.1 (15) ; **SMHR** calculée pour $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{NaO}_4\text{Si}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 561.3376 , trouvée: 561.3403 (4.8 ppm).

(4*S*,5*R*,6*R*,7*R*,8*S*,9*S*)-8,10-bis(benzyloxy)-5,7,9-trimethyldec-1-ene-4,6-diol (96)

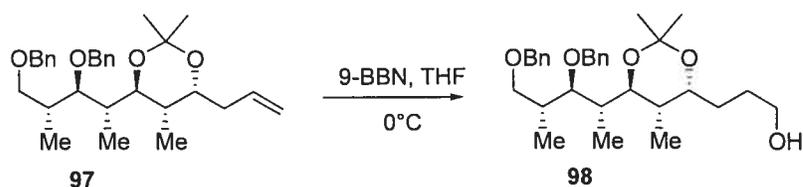


La cétone silylée **94** (1 éq ; 0.6 mmol) est dissoute dans MeOH (0.1 M) puis refroidie à 0°C. Ajout goutte à goutte d'acide trifluoroacétique (0.15 éq ; 0.12 mmol). Agitation pdt 2h à 0°C. Addition de NEt₃ (2 éq ; 1.2 mmol) et agitation 5 min à 0°C. Les solvants sont évaporés. Le résidu est rapidement filtré sur un pad de silice conditionné avec un mélange Hex/AcOEt (75:25). Le produit est élué avec ce même mélange de solvants. Les solvants sont évaporés. La cétone **95** ainsi obtenue est utilisée immédiatement dans l'étape suivante.

Dans un ballon, le triacétoxyborohydrure de tétrabutylammonium (10 éq ; 6 mmol) est suspendu dans l'acétonitrile (5 mL) à t.p. On ajoute alors AcOH (5 mL) rapidement à cette suspension, ce qui conduit à solubiliser la suspension précédente. Cette solution est agitée 30 min à t.p puis refroidie à -30°C. L'hydroxycétone **95** précédemment obtenue est mise en solution dans l'acétonitrile (2.5 mL) et canulée au goutte à goutte dans la solution de borohydrure à -30°C. La réaction est agitée overnight puis est neutralisée par une solution saturée de sel de Rochelle. Agitation 1h à t.p. Puis du NaHCO₃ solide est ajouté TRÈS lentement jusqu'à neutralisation. Agitation à t.p pdt 2h. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et₂O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat}. Les phases aqueuses sont réextraites (3x) par Et₂O. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 80:20 → 75 :25) pour donner le diol correspondant **96** (m= 0.230 g ; 82%).

R_f = 0.5 (hexanes:EtOAc, 75:25) ; IR (pur) ν_{\max} 3425, 2968, 2933, 2877, 1455, 1090, 971, 735, 698 ; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.28 (m, 10H), 5.86-5.76 (m, 1H), 5.13 (dd, *J* = 1.5 Hz, 17.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 1.0 Hz, 10.2 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.50-3.45 (m, 2H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.21-2.10 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ; ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 138.6, 135.6, 128.7, 128.5, 128.2, 128.1, 127.8, 127.8, 117.1, 88.6, 81.0, 75.3, 73.4, 72.3, 70.2, 39.4, 38.6, 37.9, 36.0, 16.1, 15.8, 11.2 ; SM (ESI) *m/z* 449.2 (M+Na⁺, 100), 427.2 (MH⁺, 45) ; SMHR calculée pour C₂₇H₃₉O₄ (M⁺): 427.2848, trouvée: 427.2850 (0.4 ppm).

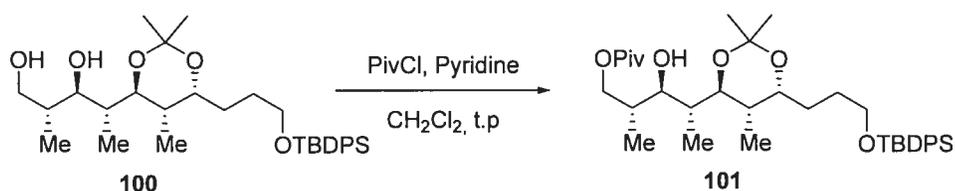
3-((4*S*,5*R*,6*R*)-6-((2*S*,3*S*,4*S*)-3,5-bis(benzyloxy)-4-methylpentan-2-yl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl)propan-1-ol (98**)**



L'oléfine homoallylique **97** (1 éq ; 2.87 mmol) est dissoute dans le THF (0.2 M) puis refroidie à 0°C. Addition goutte à goutte d'une solution (0.5 M dans THF) de 9-BBN (3 éq ; 8.7 mmol). Agitation pdt 5h à 0°C puis addition lente de MeOH (10 mL), d'une solution aqueuse (3 M) de NaOH (5 mL). Enfin, une solution concentrée (35% vol) de H₂O₂ (3 mL) est ajoutée goutte à goutte. Agitation à t.p pdt la nuit. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et₂O, lavé par une solution aqueuse de HCl (1 M), puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat}. Les phases aqueuses sont réextraites (3x) par Et₂O. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 65:35) pour donner l'alcool correspondant **98** (m= 1.25 g ; 90%).

R_f = 0.21 (Hexanes:EtOAc, 65:35) ; **IR** (pur) ν_{max} 3400, 2964, 2933, 2875, 1454, 1378, 1093, 1066, 735, 697 ; **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.25 (m, 10H), 4.66 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.72 (dt, $J = 3.9$ Hz, 9.6 Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 3.9$ Hz, 9.1 Hz, 1H), 3.67-3.57 (m, 2H), 3.54 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 7.2$ Hz, 9.1 Hz, 1H), 3.37 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.75-1.50 (m, 4H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ; **¹³C RMN** (125 MHz, CDCl₃) δ 139.6, 139.0, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 128.1, 127.9,

(2*S*,3*S*,4*S*)-4-((4*S*,5*R*,6*S*)-6-(3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-3-hydroxy-2-methylpentyl pivalate (101**)**

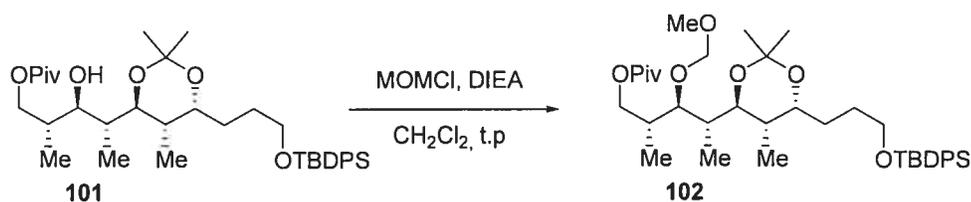


Le diol **100** (1 éq ; 0.28 mmol) est dissous dans CH₂Cl₂ (0.1 M) puis refroidi à 0°C. Addition successif de pyridine (5 éq ; 1.4 mmol), et de PivCl (2.5 éq ; 0.7 mmol). Agitation à t.p pdt 2h. Neutralisation par une solution saturée de NH₄Cl. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et₂O, lavé par une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, puis par une solution de NaCl_{sat}. Les phases aqueuses sont réextraites (3x) par Et₂O. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 85:15) pour donner l'alcool correspondant **101** (m= 0.148 g ; 84%).

R_f = 0.23 (Hexanes:EtOAc, 85:15) ; **IR** (pur) ν_{\max} 3493, 2964, 2934, 1727, 1380, 1162, 1109, 703 ; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.63 (m, 4H), 7.45-7.35 (m, 6H), 4.30 (dd, $J = 5.0$ Hz, 11.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 0.8$ Hz, 2.2 Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 8.0$ Hz, 10.9 Hz, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.74-3.60 (m, 2H), 3.45 (dt, $J = 2.6$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 3.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.57-1.47 (m, 1H), 1.48-1.40 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.21 (s, 9H), 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ; **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ 178.9, 135.7, 134.1, 129.7, 127.8, 100.8, 81.1, 79.5, 69.3, 65.6, 63.9, 41.5, 39.0, 35.2, 29.2, 27.4, 27.0, 25.9, 23.7, 19.4, 15.9, 13.5, 13.2 ; **SM** (ESI) m/z 649.3 (M+Na⁺, 70), 627.4 (MH⁺,

100), 569.3 (80), 429.2 (85), 313.2 (20) ; **SMHR** calculée pour $C_{37}H_{58}O_6NaSi$ ($M+Na^+$): 649.3900, trouvée: 649.3899 (-0.2 ppm).

(2*S*,3*S*,4*S*)-4-((4*R*,5*R*,6*S*)-6-(3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-3-(methoxymethoxy)-2-methylpentyl pivalate (102**)**

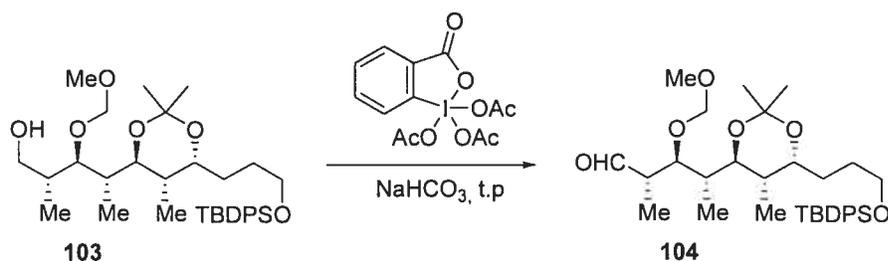


L'alcool **101** (1 éq ; 0.19 mmol) dissous dans CH_2Cl_2 (0.1 M) puis refroidi à 0°C . Addition successif de DIEA (6 éq ; 1.14 mmol), et de MOMCl (3 éq ; 0.57 mmol). Agitation à t.p pdt 24h. Neutralisation par une solution saturée de NH_4Cl . Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O , lavé par une solution de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (3x) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/ AcOEt 90:10) pour donner l'alcool protégé correspondant **102** ($m=0.148$ g ; quant.).

$R_f = 0.18$ (Hexanes: EtOAc , 90:10) ; **IR** (pur) ν_{max} 3071, 2964, 1729, 1473, 1378, 1285, 1154, 1109, 703 ; **$^1\text{H RMN}$** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.67 (m, 4H), 7.45-7.37 (m, 6H), 4.71 (d, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 4.58 (d, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 4.27 (dd, $J = 3.8$ Hz, 10.8 Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 7.2$ Hz, 10.9 Hz, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.16-2.07 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.50-1.41 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.23 (s, 9H), 1.06 (s, 9H), 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ; **$^{13}\text{C RMN}$** (125 MHz, CDCl_3) δ 178.9, 135.8, 134.2, 129.7, 127.8, 119.9, 100.3, 97.7, 82.2, 76.6, 69.3, 67.0, 64.0, 56.2, 41.5, 39.0, 38.5, 34.8, 29.3, 27.4, 27.0, 25.8, 23.7, 19.4, 16.1, 12.9, 12.5 ; **SM** (ESI) m/z 693.4

23.8, 19.4, 16.3, 12.9, 12.3 ; **SM** (ESI) m/z 587.3(MH^+ , 45), 586.8 (45), 586.3 (100) ; **SMHR** calculée pour $C_{34}H_{55}O_6Si$ (MH^+): 587.3768, trouvée: 587.3753 (-1.4 ppm).

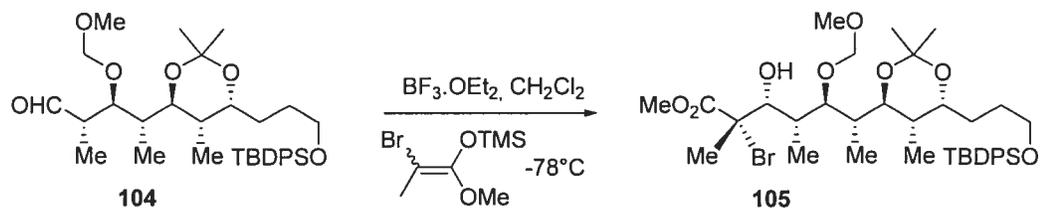
(2*R*,3*R*,4*S*)-4-((4*R*,5*R*,6*S*)-6-(3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-3-(methoxymethoxy)-2-methylpentanal (104)



L'alcool **103** (1 éq ; 1.11 mmol) est dissous dans CH_2Cl_2 à t.p. Ajout de $NaHCO_3$ solide (10 éq ; 11.1 mmol). Agitation 10 min à t.p avant l'addition du périodine de Dess-Martin (1.5 éq ; 1.66 mmol). Agitation 4h à t.p. Les solvants sont évaporés, le résidu est repris dans un mélange Hex/AcOEt (85 :15), puis filtré sur un pad de silice conditionné avec le même éluant que précédemment. Après évaporation, l'aldéhyde **104** ainsi obtenu est utilisé tel quel dans l'étape suivante ($m = 0.590$ g ; 90%).

$R_f = 0.3$ (Hexanes:EtOAc, 85:15) ; **IR** (pur) ν_{max} 2934, 2892, 2859, 1723, 1108, 1034, 703 ; **SM** (ESI) m/z 607.3 ($M+Na^+$, 40), 567.2 (100), 527.3 (70), 465.2 (45) ; **SMHR** calculée pour $C_{34}H_{52}O_6NaSi$ ($M+Na^+$): 607.3431, trouvée: 607.3424 (-1.1 ppm).

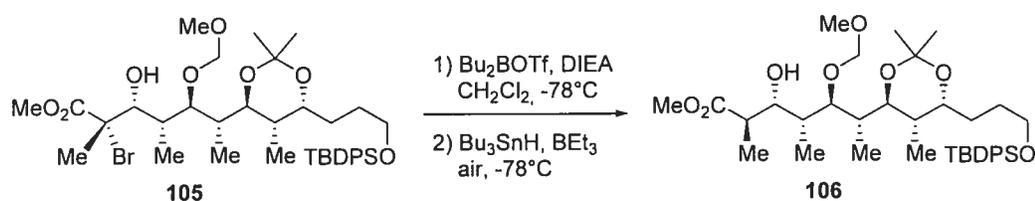
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-methyl 2-bromo-6-((4*R*,5*R*,6*S*)-6-(3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-3-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,4-dimethylheptanoate (105)



L'aldéhyde **104** (1 éq ; 1.0 mmol) est dissous dans CH_2Cl_2 à t.p. puis est refroidi à -78°C . À cette solution est ajouté l'éther d'énol bromé (2 éq ; 3 mmol) suivi par une addition goutte à goutte de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.5 éq ; 1.5 mmol). Agitation 45 min à 78°C avant de neutraliser la réaction par l'ajout d'une solution saturée de NH_4Cl . Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O , lavé par une solution de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (3x) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/AcOEt 80:20) pour donner l'adduit de Mukaiyama correspondant **105** de manière sélective ($m = 0.680 \text{ g}$; 90%).

$R_f = 0.22$ (Hexanes:EtOAc, 80:20) ; IR (pur) ν_{max} 3484, 2935, 2891, 2859, 1737, 1227, 1108, 1031, 703 ; $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.71-7.66 (m, 4H), 7.46-7.37 (m, 6H), 4.75 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 1 H), 4.69 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 1 H), 4.50 (dd, $J = 1.0 \text{ Hz}$, 3.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.51 (t, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.39 (d, $J = 3.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.50-1.42 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 1.04 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H), 1.04 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H), 0.87 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H) ; $^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 135.8, 135.8, 134.3, 129.3, 129.7, 127.8, 100.5, 98.9, 87.2, 74.5, 69.5, 67.4, 64.1, 56.4, 53.3, 40.0, 38.2, 36.6, 29.4, 27.2, 27.1, 25.6, 25.2, 23.7, 19.4, 14.1, 12.8, 12.7 ; SM (ESI) m/z 775.2 (^{81}Br ; $\text{M} + \text{Na}^+$, 100), 773.2 (^{79}Br ; $\text{M} + \text{Na}^+$, 95), 681.2 (^{81}Br ; 60), 681.2 (^{79}Br ; 55), 663.2 (^{81}Br ; 25), 661.2 (^{79}Br ; 25) ; SMHR calculée pour $\text{C}_{38}\text{H}_{59}\text{BrO}_8\text{NaSi}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$): 773.3060, trouvée: 773.3077 (2.2 ppm).

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-methyl 6-((4*R*,5*R*,6*S*)-6-(3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-3-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,4-dimethylheptanoate (**106**)

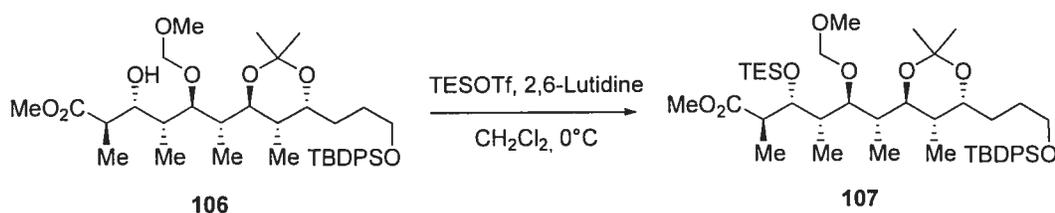


L'adduit de Mukaiyama **105** (1 éq ; 0.29 mmol) en solution dans CH₂Cl₂ (0.1 M) à -78°C est ajouté successivement DIEA (1.5 éq ; V= 76 µL), puis une solution 1 M de Bu₂BOTf dans CH₂Cl₂ (1.3 éq ; V= 380 µL). Agitation à -78°C pdt 1h, puis addition de Bu₃SnH (1.5 éq ; V= 116 µL), BEt₃ (0.4 éq ; V= 11.6 µL) et enfin d'air. Après 4h de réaction à -78°C, la réaction est complète (TLC) et est neutralisée par addition de *p*-DNB. Agitation 15 min à -78°C puis neutralisation par NH₄Cl_{sat}. Les solvants sont évaporés, le résidu est repris par Et₂O, lavé par une solution aqueuse saturée de KF (x2) puis filtré sur Célite/MgSO₄. Les solvants sont évaporés. Le brut est alors mis en solution dans MeOH puis refroidi à 0°C avant addition de H₂O₂ (45 mL). Agitation à 0°C pdt 1h30, puis neutralisation par H₂O. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et₂O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat}. Les phases aqueuses sont réextraites (x2) par Et₂O. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié (x2) sur gel de silice (Hex/AcOEt 75:25) pour donner sélectivement le propionate correspondant **106** (m= 0.140 g ; 94%).

R_f = 0.20 (Hexanes:EtOAc, 75:25) ; IR (pur) ν_{max} 3498, 2936, 1739, 1379, 1226, 1109, 1029, 704 ; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.64 (m, 4H), 7.45-7.34 (m,

6H), 4.72 (d, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 4.63 (d, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 4.19 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.79-3.56 (m, 5H), 3.72 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.25(t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.62 (dq, $J = 7.0$ Hz, 10.1 Hz, 1H), 2.09-1.96 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.61-1.49 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.06 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.03 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ; ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 177.0, 135.8, 134.2, 129.7, 127.8, 100.4, 98.2, 85.1, 76.7, 72.7, 69.4, 64.0, 56.6, 51.9, 43.6, 40.8, 38.3, 34.6, 29.3, 27.2, 27.0, 25.7, 23.6, 19.4, 14.0, 13.6, 12.8, 10.8 ; SMHR calculée pour $\text{C}_{38}\text{H}_{60}\text{O}_8\text{NaSi}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 695.3955, trouvée: 695.3943 (-1.0 ppm).

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-methyl 6-((4*R*,5*R*,6*S*)-6-(3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-5-(methoxymethoxy)-2,4-dimethyl-3-(triethylsilyloxy)heptanoate (107)



L'hydroxyester **106** (1 éq ; 0.14 mmol) est dissous dans CH_2Cl_2 (0.1 M) et refroidi à 0°C . Addition de 2,6-lutidine (1.4 éq ; $V = 24 \mu\text{L}$) et TESOTf (1.2 éq ; $V = 40 \mu\text{L}$) goutte à goutte. Agitation à 0°C pdt 1h puis la réaction est neutralisée par $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$. Les solvants sont évaporés, le résidu est extrait de manière usuelle par Et_2O puis par une solution aqueuse de NaCl_{sat} . Les phases aqueuses sont réextraites (2x) par Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice (Hex/ AcOEt 90:10) pour donner le composé silylé **107** ($m = 0.110$ g ; quant.).

$R_f = 0.27$ (Hexanes: EtOAc , 90:10) ; IR (pur) ν_{max} 2952, 2878, 1740, 1460, 1379, 1109, 1038, 738, 703 ; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.71-7.67 (m, 4H), 7.46-7.37 (m, 6H), 4.76 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 4.68 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 4.27 (dd, $J = 1.0$ Hz, 7.8 Hz, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.52

(dd, $J = 2.0$ Hz, 9.2 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.37 (dd, $J = 6.5$ Hz, 8.7 Hz, 1H), 3.25 (p, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 1H), 1.49-1.42 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.10 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.07 (s, 9H), 1.02 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.66-0.56 (m, 6H) ; ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 176.0, 135.8, 135.8, 134.3, 129.7, 127.8, 100.2, 98.3, 75.9, 73.6, 69.1, 64.1, 56.1, 51.6, 46.3, 41.6, 38.8, 38.4, 29.3, 27.3, 27.1, 27.0, 26.1, 23.8, 19.4, 14.0, 12.9, 12.1, 10.9, 7.3, 5.7 ; **SM** (ESI) m/z 809.4 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 10), 695.3 (100), 601.3 (90), 338.3 (60) ; **SMHR** calculée pour $\text{C}_{44}\text{H}_{74}\text{O}_8\text{NaSi}_2$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 809.4820, trouvée: 809.4807 (-0.8 ppm).

RÉFÉRENCES

-
- ¹ Perada, A.; Summers, R.G.; Stassi, D.L.; Ruan, X.; Katz, L. *Microbiology* **1998**, *144*, 543.
- ² Xue, Y.; Zhao, L.; Liu, H.-W.; Sherman, D. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 12111.
- ³ a) Hoffmann, R. W. *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 503. b) Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 489. c) Hoffmann, R. W.; Dahmann, G. *Synthesis* **1994**, 629. d) Evans, D. A. *Aldrichimica Acta* **1982**, *15*, 23. e) Masamune, S.; Choy, W. *Aldrichimica Acta* **1982**, *15*, 23. f) Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4151. g) Mukaiyama, T. *Org. React.* **1982**, *28*, 103. h) Heathcock, C. H. *Aldrichimica Acta* **1990**, *23*, 99.
- ⁴ Weissman, K. J.; Leadlay, P. F. *Nat. Rev. Microbiol.* **2005**, *3*, 925. b) Fortman, J. L.; Sherman, D. H. *ChemBioChem*, **2005**, *6*, 960.
- ⁵ Cohen, M., Changing patterns of infectious disease. *Nature*, **406**, 762-767 (2000). b) Fauch, A. S., Infectious diseases : considerations for the 21st century. *Clin. Infect. Dis.*, **32**, 675-685 (2001). c) Nathan, C., Antibiotics at the crossroads. *Nature*, **431**, 899-902 (2004). d) Leeb, M., A shot in the arm. *Nature*, **431**, 892-893 (2004). e) Walsh, C., "Antibiotics, Action, Origins, Resistance", ASM Press, Washington, DC, pp. 97-105 (2003).
- ⁶ Caminero, J. A., Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment *Eur. Respir. J.* **2005**; *25*, 928.
- ⁷ Yoneyama, H.; Katsumata, R. *Biosci, Biotechnol. Biochem.* **2006**, *70*, (5), 1060.
- ⁸ Gallant, J. E., Perspective-Antiretroviral Drug Resistance *Topics in HIV Medicine*, **13**, (5), 138-142 (2005).

⁹ Borowski, E.; Bontemps-Gracsz, M. M.; Piwkowska, A. *Acta Biochim. Polon.* **52**, 3, 609-627.

¹⁰ a) Guindon, Y.; Brazeau, J. F. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2599. b) Mochirian, P.; Cardinal-David, B.; Guérin, B.; Prévost, M.; Guindon, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7067. c) Guindon, Y.; Prévost, M.; Mochirian, P.; Guérin, B. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1019. d) 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.

¹¹ a) Goodhue, C. T.; Schaeffer, J. R. *Biotechnol. Bioeng.* **1971**, 13, 203. b) Branca, Q.; Fischli, A. *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 925. c) Collum, D. B.; McDonald, J. H.; Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2117.

¹² a) Paterson, I.; Lister, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 585. b) Paterson, I.; Goodman, J. M.; Isaka, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7121. c) Paterson, I.; Lister, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1749. d) Paterson, I.; Channon, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 797. e) Paterson, I. *Pure App. Chem.* **1992**, 64, 1821. f) Paterson, I.; Wallace, D. J.; Velazquez, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9083. g) Paterson, I.; Wallace, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9087. h) Paterson, I.; Wallace, D. J.; Cowden, C. J. *Synthesis* **1998**, 35, 639.

¹³ a) Evans, D. A.; Sheppard, G. S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5192. b) Evans, D. A.; Clark, J. S.; Metternich, R.; Novack, V. J.; Sheppard, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 866. c) Evans, D. A.; Ng, H. P.; Clark, J. S.; Rieger, D. L. *Tetrahedron* **1992**, 48, 2127.

¹⁴ a) Brown, H. C.; Bhat, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5919. b) Brown, H. C.; Bhat, K. S.; Randad, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 54, 1570. c) Brown, H. C.; Racherla, U. S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 401.

¹⁵ a) Roush, W. R.; Palkowitz, A. D.; Ando, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6348. b) Roush, W. R.; Chemler, S. R. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3800. c) Roush, W. R.;

Chemler, S. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4643. d) Roush, W. R.; Chemler, S. R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1319.

¹⁶ a) Marshall, J. A.; Palovich, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3701. b) Marshall, J. A.; Maxson, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 630. c) Marshall, J. A.; Johns, B. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *65*, 1501. d) Marshall, J. A.; Schaaf, G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7825.

¹⁷ a) Hanessian, S.; Sumi, K. *Synthesis* **1991**, 1083. b) Hanessian, S.; Gai, Y.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7473. c) Hanessian, S.; Gai, Y.; Wang, W.; Olivier, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10034. d) Hanessian, S.; Ma, J.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10200. e) Hanessian, S.; Ma, J.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4627.

¹⁸ Une méthodologie pour l'induction de relations 2,3-*anti* simples a été mise au point récemment (Cf. référence 136).

¹⁹ Brown, H. C.; Dhar, R. K.; Kakshi, R. K.; Pandiarajan, P. K.; Singaram, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3441.

²⁰ a) Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447. b) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560.

²¹ Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5190.

²² Chen, K.-M.; Hardtmann, G. E.; Prasad, K.; Repic, O.; Shapiro, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 155.

²³ Kiyooka, H.; Kuroda, H.; Shimasaki, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3009.

²⁴ Masamune, S.; Choy, W.; Kerdesky, F. A. J.; Imperiali, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1566.

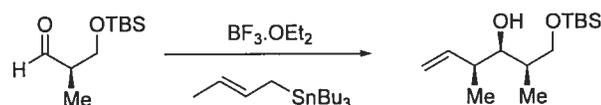
²⁵ a) Choudhury, A.; Thornton, E. R. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5701. b) Panyachotipun, C.; Thornton, E. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *30*, 6001. c) Choudhury, A.; Thornton, E. R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2221.

²⁶ Heathcock, C. H.; Van Draanen, N. A.; Arseniyadis, S.; Crimmins, M. T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2499.

²⁷ a) Goodhue, C. T.; Schaeffer, J. R. *Biotechnol. Bioeng.* **1971**, *13*, 203. b) Branca, Q.; Fischli, A. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 925. c) Collum, D. B.; McDonald, J. H.; Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2117.

²⁸ Keck, G. E.; Abbott, D. E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1883.

²⁹ Seule la synthèse du motif suivant fut diastéréosélective



³⁰ a) Panek, J. S.; Cirillo, P. F.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 999. b) Panek, J. S.; Yang, M.; Xu, F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5790. c) Nareshkumar, F. J.; Cirillo, P. F.; Schaus, J. V.; Panek, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8723. d) Nareshkumar, F. J.; Takenaka, N.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12475.

³¹ a) Zimmerman, H. E.; Traxler, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920. b) Procter, G.; *Asymmetric Synthesis*; Oxford University Press, **1996**. c) voir aussi pour des revues : Heathcock, C. H. (1983), dans *Asymmetric Synthesis*, (ed. J. D. Morrison), Vol 3, pp. 154-160, Academic Press, New York; d) Heathcock, C. H. *Aldrichimica Acta* **1990**, *23*, 99. e) Li, Y.; Paddon-Row, M. N.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3684.

³² Roush, W. R.; Ando, K.; Powers, D. B.; Palkowitz, A. D. and Halterman, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6339.

-
- ³³ Roush, W. R.; Grover, P. T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3806.
- ³⁴ Roush, W. R.; Chemler, S. R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1319.
- ³⁵ a) Poisson, J.-F.; Normant, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4639. b) Poisson, J.-F.; Chemla, F.; Normant, J.-F. *Synlett* **2001**, 305.
- ³⁶ a) Iio, H.; Nagaoka, H.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7965. b) Nagaoka, H.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3873. c) Harada, T.; Kagamihara, Y.; Tanaka, S.; Sakamoto, K.; Oku, A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1637.
- ³⁷ Pour une étude des paramètres cinétiques des étapes élémentaires, voir : a) Carlsson, D. J.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 7047. b) Wagner, P. J.; Sedon, J. H.; Lindstrom, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2579. c) Chatgililoglu, C.; Ingold, K. U.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7739. d) Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 753. e) Ingold, K. U.; Luszyk, J.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 346. f) Johnson, L. J.; Luszyk, J.; Wayner, D. D.; Abeywickreyma, A. N.; Beckwith, A. L. J.; Scaiano, J. C.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4594. g) Curran, D. P.; Van Elburg, P. A.; Giese, B.; Gilges, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2861. h) Curran, D. P.; Qi, H.; Porter, N. A.; Su, Q.; Wu, W.-X. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4489.
- ³⁸ a) Cha, J.-K.; Kin, N.-S. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1761. b) Sibi, M.; Ji, J. *Angew. Chem.* **1996**, *35*, 190. c) Hart, D.J.; Huang, H.C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3749. d) Crich, D.; Davies, J.W. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *27*, 4205. e) Porter, N. A.; Giese, B.; Curran, D. P. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 296. f) Renaud, P.; Sibi, M.P. *Radicals in Organic Synthesis*, Volume 2 : Applications, VHC : Weinheim, **2001**.
- ³⁹ a) Hamon, D. P. G.; Massy-Westropp, R. A.; Razzino, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 722. b) Hamon, D. P. G.; Massy-Westropp, R. A.; Razzino, P. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4183. c) Kano, S.; Yokomatsu, T.; Shibuya, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 513. d) Porter, N. A.; Rosenstein, I. J.; Breyer, R. A.; Bruhnke, J. D.; Wu,

W.-X.; McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7664. e) Stack, J. G.; Curran, D. P.; Geib, S. V.; Rebek, J.; Ballester, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7007. f) Sibi, M. P.; Ji, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 190. g) Curran, D. P.; Shen, W.; Zhang, J.; Heffner, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6738. h) Sibi, M. P.; Ji, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6090.

⁴⁰ a) Wu, J. H.; Radinov, R.; Porter, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11029. b) Wu, J. H.; Zhang, G.; Porter, N. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2067. c) Murakata, M.; Jono, T.; Mizuno, Y.; Hoshino, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11713. d) Porter, N. A.; Wu, J. H.; Zhang, G.; Reed, A. D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6702. e) Porter, N. A.; Feng, H.; Kavrakova, I. K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6713.

⁴¹ a) Hart, D. J.; Huang, H.-C.; Krishnamurthy, R.; Schwartz, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7507. b) Hart, D. J.; Krishnamurthy, T. *Synlett* **1991**, 412. c) Giese, B.; Bulliard, M.; Zeitz, H.-G. *Synlett* **1991**, 425. e) Hart, D. J.; Huang, H.-C.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3749. f) Guindon, Y.; Lavallée, J.-F.; Boisvert, L.; Chabot, C.; Delorme, D.; Yoakim, C.; Hall, D.; Lemieux, R.; Simonneau, B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 27. g) Kopping, B.; Chatgililoglu, C.; Zehnder, M.; Giese, B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3994. h) Hart, D. J.; Krishnamurthy, R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4457.

⁴² Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841.

⁴³ Giese, B.; Damm, W.; Wetterich, F.; Zeitz, H.-G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1863.

⁴⁴ a) Giese, B.; Bulliard, M.; Zeitz, H.-G. *Synlett* **1991**, 425.

⁴⁵ Résultats du Dr Jean Rancourt, non publiés.

⁴⁶ a) Durkin, K.; Liotta, D.; Rancourt, J.; Lavallée, J.-F.; Boisvert, L.; Guindon, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4912. b) Guindon, Y.; Yoakim, C.; Gorys, V.; Ogilvie,

W. W.; Delorme, D.; Renaud, J.; Robinson, G.; Lavallée, J.-F.; Slassi, A.; Jung, G.; Rancourt, J.; Durkin, K.; Liotta, D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1166. c) Guindon, Y.; Slassi, A.; Rancourt, J.; Bantle, G.; Bencheqroun, M.; Murtagh, M.; Ghire, E.; Jung, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 288.

⁴⁷ a) Guindon, Y.; Yoakim, C.; Lemieux, R.; Boisvert, L.; Delorme, D.; Lavallée, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2845. b) Giese, B.; Bulliard, M.; Wetterich, F.; Zeitz, H. G.; Rancourt, J.; Guindon, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5885.

⁴⁸ Guindon, Y.; Yoakim, C.; Gorys, V.; Ogilvie, W. W.; Delorme, D.; Renaud, J.; Robinson, G.; Lavallée, J.-F.; Slassi, A.; Jung, G.; Rancourt, J.; Durkin, K.; Liotta, D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1166.

⁴⁹ Guindon, Y.; Guérin, B.; Rancourt, J.; Chabot, C.; Mackintosh, N. and Ogilvie, W. *W. Pure App. Chem.* **1996**, *68*, 89.

⁵⁰ Guindon, Y.; Faucher, A.-M.; Bourque, É.; Caron, C.; Jung, G.; Landry, S. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9276.

⁵¹ a) Cohen, T.; Lin, M.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1130. b) Danishefsky, S. J.; Langer, M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3672. c) Rychnovsky, S. D.; Mickus, D. E. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3011. c) Vedejs, E.; Dent, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6861. d) Juaristi, E.; Cuevas, G.; Vela, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5796. e) Salzner, U.; Schleyer, P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2138. f) Vedejs, E.; Dent, W. H.; Kendall, J. T.; Oliver, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3556. g) Cuevas, G.; Juaristi, E.; Vela, A. *THEOCHEM* **1997**, *418*, 231. h) Anderson, J. E.; Cai, J.; Davies, A. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 2633. i) Wiberg, K. B.; Hammer, J. D.; Castejon, H.; Bailey, W. F.; DeLeon, E. L.; Jarret, R. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2085. j) Uehara, F.; Sato, M.; Kaneko, C.; Kurihara, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1436. k) Juaristi, E.; Rosquete-Pina, G. A. Vazquez-Hernandez, M.; Mota, A. *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 589.

⁵² Bouvier, J.-P.; Jung, G.; Liu, Z.; Guérin, B.; Guindon, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1391.

-
- ⁵³ Koster, R.; Fenzl, W.; Seidel, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 352.
- ⁵⁴ Dalhoff, W. V. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 463.
- ⁵⁵ a) Kane, R. *Ann. Physik Chem.* **1838**, 44, 475. b) Modern Aldol Reactions, R. Mahrwald (Ed.), Wiley-VCH: Weinheim, 2004, Vol. 1&2.
- ⁵⁶ a) Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, 1012. b) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7503. c) Saigo, K.; Osaki, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1975**, 989. d) Mukaiyama, T. *Org. React.* **1982**, 28, 203.
- ⁵⁷ Mukaiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, 16, 817.
- ⁵⁸ Mukaiyama, T. *Aldrichimica Acta* **1996**, 29, 59.
- ⁵⁹ a) Lefour, J.-M.; Loupy, A. *Tetrahedron* **1978**, 34, 2597. b) Loupy, A.; Meyer, G.; Tchoubar, B. *Tetrahedron* **1978**, 34, 1333. c) Chan, T. H.; Brook, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2943. d) Murthy, A. S. N.; Bhardwaj, A. P. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1984**, 2, 727. e) Reetz, M. T.; Hüllmann, M.; Seitz, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 477. f) Shambayati, S.; Schreiber, S. L. dans *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon : Oxford, **1993**; Vol. 1, Chapter 1.10, p. 283.
- ⁶⁰ Carreira, E. M.; Krüger, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 837.
- ⁶¹ Chan, T. H.; Brook, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2943.
- ⁶² a) Kuwajima, I.; Nakamura, E. *Acc. Chem. Res.* **1985**, 18, 181. b) Harrison, C. R. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4135.

⁶³ a) Krüger, J.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 837. b) Pagenkopf, B. L.; Krüger, J.; Stojanovic, A.; Carreira, E. M. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3312. c) Sodeoka, M.; Ohrai, K.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2648.

⁶⁴ Masamune, S.; Ali, S. A.; Snitman, D. L.; Garvey, D. S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 557.

⁶⁵ Dubois, J.-E.; Axiotis, G.; Bertounesque, E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4655.

⁶⁶ Reetz, M. T.; Kessler, K.; Jung, A. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4327.

⁶⁷ a) Helmchen, G.; Leikauf, U.; Taufer-Knöpfel, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 874. b) Oppolzer, W.; Marco-Contelles, J. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1699. c) Oppolzer, W. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1969. d) Oppolzer, W.; Blagg, J.; Rodriguez, I.; Walther, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2767. e) Oppolzer, W.; Starkemann, C.; Rodriguez, I.; Bernadinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 61. f) Oppolzer, W.; Starkemann, C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2439.

⁶⁸ a) Palazzi, C.; Colombo, L.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1735. b) Gennari, C.; Bernardi, A.; Colombo, L.; Scolastico, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5812. c) Gennari, C.; Colombo, L.; Bertolini, G.; Schimperia, G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2754. d) Zelle, R. E.; DeNinno, M. P.; Selnick, H. G.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5032.

⁶⁹ Quelques exemples : a) Le Roux, C.; Gaspard-Iloughmane, H.; Dubac, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1835. b) Bach, T.; Fox, D. N. A.; Reetz, M. T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1634. c) Mukaiyama, T.; Kobayashi, S.; Murakami, M. *Chem. Lett.* **1985**, 447.

⁷⁰ Études mécanistiques : a) Carreira, E. M.; Singer, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4323. b) Denmark, S. E.; Chen, C.-T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4327.

⁷¹ Catalyse par les fluorures : a) Nakamura, E.; Shimizu, M.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1699. b) Bellassoued, M.; Dubois, J.-E.; Bertounesque, E. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2623.

⁷² Pour une revue de la littérature, voir : a) Réf. 11e et 11f. b) Gröger, H.; Vogel, E. M.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1137. c) Nelson, S. G. *Tet. Asym.* **1998**, 9, 357.

⁷³ Pour des études mécanistiques, voir : a) Reetz, M. T.; Raguse, B.; Math, C. F.; Hügel, H. M.; Bach, T.; Fox, D. N. A. *Tetrahedron* **1992**, 48, 5731. b) Lubineau, A.; Meyer, E. *Tetrahedron* **1988**, 44, 6065. c) Hollis, T. K.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4570.

⁷⁴ a) Deloux, L.; Srebnik, M. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 763. b) Wallbaum, S.; Martens, J. *Tet. Asym.* **1992**, 3, 1475. c) Kiyooka, S.-I. *Rev. Heteroat. Chem.* **1997**, 17, 245. d) Corey, E. J.; Cywin, C. L.; Roper, T. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6907. e) Furuta, K.; Maruyama, T.; Yamamoto, H. *Synlett* **1991**, 439. f) Furuta, K.; Maruyama, T.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1041. g) Corey, E. J.; Barnes-Seeman, D.; Lee, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4351.

⁷⁵ a) Réf. 16 b) Kobayashi, S.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1098. c) Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Fujishita, Y.; Shiina, I.; Mukaiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4247. d) Kobayashi, S.; Horibe, M.; Matsumura, M. *Synlett* **1995**, 675. e) Kobayashi, S.; Horibe, M. *Tet. Asym.* **1995**, 6, 2565. f) Kobayashi, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1989**, 1001. g) Kobayashi, S.; Sano, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1989**, 1319. h) Kobayashi, S.; Kawasuji, T.; Mori, N.; *Chem. Lett.* **1994**, 217. i) Kobayashi, S.; Horibe, M. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1472. j) Mukaiyama, T.; Shiina, I.; Sakata, K.; Emura, T.; Deto, K.; Saitoh, M. *Chem. Lett.* **1995**, 179. k) Evans, D. A.; MacMillan, D. W. C.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10859.

⁷⁶ a) Keck, G. E.; Krishnamurthy, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2363. b) Keck, G. E.; Li, X.-Y.; Krishnamurthy, D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5998. c) Carreira, E. M.; Singer, R. A.; Lee, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8837. d) Singer, R. A.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12360. e) Singer, R. A.; Carreira, E. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 927. f) Hollis, T. K.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4570. g) Mikami, K.; Matsukawa, S.; Nagashima, M.; Funabashi, H.; Morishima, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 579. h) Mikami, K.; Matsukawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4077. i) Mikami, K.; Matsukawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7039. j) Mikami, K.; Matsukawa, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3133.

⁷⁷ a) Evans, D. A.; Murry, J. A.; Kozlowsky, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814. b) Evans, D. A.; Kozlowsky, M. C.; Burgey, C. S.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7893. c) Kobayashi, S.; Nagayama, S.; Busujima, T. *Chem. Lett.* **1999**, 71. d) Kobayashi, S.; Nagayama, S.; Busujima, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8739.

⁷⁸ Pour des articles de revue, voir : a) Heathcock, C. H. dans *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon : Oxford, 1993; Vol. 2, Chapter 2.4. b) Mahrwald, R. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095. c) Mengel, A. ; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191. d) Qin, H.; Arya, P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 917. e) Machajewski, T. D.; Wong, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 1352. f) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Garcia, J. M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 37.

⁷⁹ a) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065. b) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 153.

⁸⁰ a) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *18*, 2199. b) Anh, N. T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 145. c) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 61. d) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *3*, 155.

⁸¹ Pour une revue à ce sujet, voir : Reetz, M. T. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 462.

⁸² a) Cram, D. J.; Elhafez, F. A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828. b) Reetz, M. T.; Huellmann, M.; Seitz, T. *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 478. c) Reetz, M. T.; Huellmann, M.; Seitz, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 477. d) Reetz, M. T.; Raguse, B.; Seitz, T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8561.

⁸³ Pour des considérations stéréoélectroniques de ces états de transition, voir : a) Romero, J. A. C.; Tabacco, S. A.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 168. b) Lewis, M. D.; Cha, J. K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976.

⁸⁴ a) Keck, G. E.; Castellino, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3847. b) Keck, G. E.; Castellino, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 281.

⁸⁵ Keck, G. E.; Boden, E. P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 265.

⁸⁶ a) Shea, K. J.; Gobeille, R.; Bramblett, J.; Thompson, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1611. b) West, R.; Wilson, L. S.; Powell, D. L. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *178*, 5. c) Overman, L. E.; McCready, R. J.; *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2355. d) Keck, G. E.; Castellino, S.; Wiley, M. R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5478 e) Reetz, M. T.; Hüllmann, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1600. f) Frye, S. V.; Eliel, E. L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *28*, 3223. g) Kahn, S. D.; Keck, G. E.; Hehre, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 279. h) Frye, S. V.; Eliel, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 484. i) Keck, G. E.; Andrus, M. B.; Castellino, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8136. j) Shambayati, S.; Blake, J. F.; Wierschke, S. G.; Jorgensen, W. J.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 697. k) Ukaji, Y.; Kanda, H.; Yamamoto, K.; Fujisawa, T. *Chem. Lett.* **1990**, 597. l) Keck, G. E.; Palani, A.; McHardy, S. F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3113. m) Crimmins, M. T.; Rafferty, S. W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5649.

⁸⁷ Evans, D. A.; Allison, B. D.; Yang, M.; Masse, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10840.

⁸⁸ a) Chen, X.; Hortelano, R. R.; Eliel, E. L.; Frye, S. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1778. b) Willard, M. J.; Hintze, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5539.

⁸⁹ Nguyen, G.; Perlmutter, P.; Rose, M. L.; Vounatsos, F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 893.

⁹⁰ Travaux non publiés de la Maîtrise de Maud Nguyen (Université de Montréal 2006).

⁹¹ a) Cram, D. J.; Abd Elhafez, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828. b) Prelog, V. *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 308. c) Cornforth, J. W.; Cornforth, R. H.; Mathew, K. K. *J. Chem. Soc.* **1959**, 112. d) Karabatsos, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1367.

⁹² a) Cherest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199. b) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chem.* **1977**, *1*, 61. c) Anh, N. T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 145. d) Lodge, E. P.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3353. e) Lodge, E. P.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2819.

⁹³ a) Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. J.; Livingston, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6619. b) Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322. c) Evans, D. A.; Allison, B. D.; Yang, M.; Masse, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10840.

⁹⁴ a) Evans, D. A.; Siska, S. J. and Cee, V. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 1761. b) Evans, D. A.; Cramer, C. J.; Cee, V. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2920.

⁹⁵ Schreiber, S.L. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon: Oxford, 1993; Vol.1, Chapter 1.10

⁹⁶ a) Keck, G. E., Castellino, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3847. b) Keck, G. E.; Castellino, S.; Wiley, M. R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5478. c) Keck, G. E.; Boden, E. P.; Wiley, M. R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 896.

⁹⁷ a) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1238. b) Evans, D. A.; Miller, S. J.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6460. c) Evans, D. A.; Olhava, E. J.; Johnson, J. S.; Janey, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *24*, 3372. d) Evans, D. A.; Allison, B. D.; Yang, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4457.

⁹⁸ Keck, G. E.; Castellino, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3847.

⁹⁹ a) Bernardi, A.; Cardani, S.; Colombo, L.; Poli, G.; Schimperna, G.; Scolastico, C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 888. b) Bernardi, A.; Cardani, S.; Gennari, C.; Poli, G.; Scolastico, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6509. c) Heathcock, C. H.; Montgomery, S. H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1001. d) Uenishi, J.-I.; Tomozane, H.; Yamato, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3467. e) Uenishi, J.-I.; Tomozane, H.; Yamato, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 717. f) Takai, K.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3247. g) Banfi, L.; Cardani, S.; Potenza, D.; Scolastico, C. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2317. h) Guanti, G.; Banfi, L.; Narisano, E.; Scolastico, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3517. i) Oesterle, T.; Simchen, G. *Synthesis* **1985**, 403. j) Hvidt, T.; Martin O. R.; Szarek, W. A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3807. k) Guanti, G.; Banfi, L.; Narisano, E.; Scolastico, C. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3671.

¹⁰⁰ Cardinal-David, B.; Guérin, B. and Guindon, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 776.

¹⁰¹ *Polyether Antibiotics*; Westley, J. W., Ed.; Marcel Dekker: New-York, Vol. 1, 1982; Vol. 2, 1983.

¹⁰² Dobler, M. In *Ionophores and their Structures*; Wiley: New-York, 1981.

¹⁰³ Gräfe, U.; Schade, W.; Roth, M.; Radics, L.; Incze, M.; Ujszasky, K. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 836.

¹⁰⁴ Brooks, H. A.; Gardner, D.; Poyser, J. P.; King, T. J. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1501.

-
- ¹⁰⁵ Radics, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 599.
- ¹⁰⁶ Gräfe, U.; Tonew, E.; Shade, W.; Reinhardt, G.; Härtl, A. Ger. (East) Patent DD 231 793, 1986.
- ¹⁰⁷ Tonew, E.; Tonew, M.; Gräfe, U.; Zopel, P. *Pharmazie* **1988**, *43*, 717.
- ¹⁰⁸ a) Balestra, M.; Wittman, M. D.; Kallmerten, J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6905.
b) Cywin, C. L.; Kallmerten, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1103.
- ¹⁰⁹ Booyesen, J. F.; Holzapfel, C. W. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1473.
- ¹¹⁰ Burke, S. D.; Ng, R. A.; Morrison, J. A.; Alberti, M. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3160.
- ¹¹¹ Guindon, Y.; Murtagh, L.; Caron, V.; Landry, S. R.; Jung, G.; Bencheqroun, M.; Faucher, A.-M.; Guérin, B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5427.
- ¹¹² a) Danishefsky, S.; Harvey, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6647. b) Danishefsky, S. J.; DeNinno, S.; Lartey, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2082. c) Danishefsky, S. J.; Selnick, H. G.; Zelle, R. B.; DeNinno, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4368.
- ¹¹³ a) Cossy, J.; Blanchard, N.; Defosseux, M.; Meyer, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *41*, 2144. b) Cossy, J.; Blanchard, N.; Defosseux, M.; Meyer, C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4037. c) Cossy, J.; Blanchard, N.; Defosseux, M.; Meyer, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4626.
- ¹¹⁴ Komatsu, K.; Tanino, K.; Miyashita, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 4341.

¹¹⁵ a) Ferrier, R. *J. Chem. Soc.* **1964**, 5443. b) Luche, J. L.; Gamal, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5848.

¹¹⁶ a) Danishefsky, S. J. *Aldrichimica Acta* **1986**, *19*, 59. b) Danishefsky, S. J.; DeNinno, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 15. c) Danishefsky, S. J.; Pearson, W. H.; Harvey, D. F.; Maring, C. J.; Springer, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1256. d) Danishefsky, S. J.; Maring, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1269.

¹¹⁷ Danishefsky, S. J.; Larson, E.; Askin, D.; Kato, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1246.

¹¹⁸ a) Paterson, I.; Wallace, D. J.; Velazquez, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9083. b) Paterson, I.; Wallace, D. J.; Cowden, C. J. *Synthesis* **1998**, 639.

¹¹⁹ a) Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothe-Streit, P.; Schwarzenbach, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321. b) Cossy, J.; BouzBouz, S.; Radaux, F.; Willis, C.; Bellosta, V. *Synlett* **2002**, 1595. c) Cossy, J.; BouzBouz, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3995.

¹²⁰ a) Mengel, S.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191. b) Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4151. c) Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J. S.; Sita, L. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1.

¹²¹ Hirai, A.; Matsui, A.; Komatsu, K.; Tanino, K.; Miyashita, M. *Chem. Commun.* **2002**, 1970.

¹²² a) Fleming, I.; Dunoguès, J.; Smithers, R. *Org. React.* **1989**, *37*, 2. b) Masse, C. E.; Panek, J. S. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1293.

¹²³ Miyashita, M.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6483.

¹²⁴ Marshall, J. A.; Sedrani, R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5496.

¹²⁵ a) Arai, Y.; Suzuki, A.; Masuda, T.; Masaki, Y.; Shiro, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1765. b) Faucher, A. M.; Brochu, C.; Landry, S. R.; Duchesne, I.; Hantos, S.; Roy, A.; Myles, A.; Legault, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8425.

¹²⁶ Sajiki, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3465.

¹²⁷ Evans, P. A.; Cui, J.; Gharpure, S. J.; Hinkle, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11456.

¹²⁸ a) Matano, Y.; Ikegami, T.; Suzuki, H. In *Organobismuth Chemistry*, Eds.; Elsevier: New-York 2001; Chapter 2, pp 21-245. b) Bajwa, J. S.; Vivello, J.; Slade, J.; Repic, O.; Blackbock, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6021.

¹²⁹ a) Lewis, M. D.; Cha, J. K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976. b) Sassaman, M. B.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *44*, 3771. c) Homma, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1989**, 259. (d) Romero, J. A. C.; Tabacco, S. A.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 168.

¹³⁰ Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic compounds*; Wiley-Interscience: New-York, 1994, p. 688.

¹³¹ a) Curran, D. P.; Keller, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13706. b) Yamaguchi, K.; Kazuta, Y.; Abe, H.; Matsuda, A. and Shuto, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9255. c) Apeloig, Y.; Naksh, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10781.

¹³² Travaux non publiés de la synthèse du fragment C₁-C₉ de la zincophorine par Élyse Bourque.

¹³³ Travaux réalisés par Isabelle Fontaine, étudiante coop de l'Université de Sherbrooke.

¹³⁴ Les calculs ont été menés en utilisant le logiciel de modélisation moléculaire SYBYL version 7.0 (Tripos Associates, St. Louis, MO), sur une station de travail Silicon Graphics Indigo Extreme. Le champ de force standard Tripos a été utilisé pour les calculs d'énergie. Les molécules ont été minimisées en utilisant la méthode du gradient conjugué jusqu'à un changement d'énergie d'un facteur inférieur à 10^{-6} par temps d'étape. Chacune des conformations de départ a été minimisée de façon systématique. Dans chacun des calculs, les conformères trouvés ont été regroupés en familles basées sur la similarité de leurs angles dièdres ($\pm 30^\circ$). Dans chaque famille, le composé de plus basse énergie fut également systématiquement minimisé, et les conformères résultants regroupés et rangés par ordre croissant d'énergie.

¹³⁵ a) Seeman, J. I. *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 83. b) Seeman, J. I. *J. Chem. Educ.* **1986**, *63*, 42.

¹³⁶ a) Larossa, I et coll. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 527. b) Kocienski et al. *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1* **1998**, *9*. c) Kinashi H, et al. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *49*, 4955.

¹³⁷ Lachance, H.; Lu, X.; Gravel, M. and Dennis G. Hall *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10160.

¹³⁸ a) Reetz, M. T.; Drewes, M. W.; Lennick, K.; Schmitz, A.; Holdgrün, X. *Tetrahedron : Asymmetry* **1990**, *1*, 375. b) Reetz, M. T.; Drewes, M. W.; Lennick, K.; Schmitz, A.; Holdgrün, X. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1531. c) Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Medici, A.; Pedrini, P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 693. d) Nakata, T.; Oishi, T. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 338. e) Nakata, T.; Suenaga, T.; Nakashima, K.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6529. f) Mori, Y.; Kuhara, M.; Takeuchi, A.; Suzuki, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5419. g) Faucher, A. M.; Brochu, C.; Landry, S. R.; Duchesne, I.; Hantos, S.; Roy, A.; Myles, A. and Claude Legault, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8425. h) Mori, S.; Nakamura, M.; Nakamura, E.; Koga, N.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5055. i) Chen, X.; Hortelano, E. R.; Eliel, E. L.; Frye, S. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1778. j) Sarko, C. R.; Guch, I. C.; DiMare, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *59*, 705.

-
- ¹³⁹ Lautens, M.; Stammers, T. A. *Synthesis* **2002**, *14*, 1993.
- ¹⁴⁰ a) Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T.; Downey, C.W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 392. b) Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T.; Downey, C.W. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1127.
- ¹⁴¹ Effenberg, F.; Barth, S. *Tet. Asym.* **1990**, *4*, 823.
- ¹⁴² a) Chen, C.-S.; Fujimoto, Y.; Girdaukas, G.; Sih, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7294. b) Chen, C.-S.; Fujimoto, Y.; Girdaukas, G.; Sih, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2812. c) Chen, C.-S.; Sih, C. J. *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 711. d) Chen, C.-S.; Sih, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 695.
- ¹⁴³ a) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560. b) Anwar, S.; Davis, A. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 831. c) Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447.
- ¹⁴⁴ Rychnovsky, S. D.; Rogers, B.; Yang, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511.
- ¹⁴⁵ Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Vogel, E.; Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099.
- ¹⁴⁶ Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4139.