

Université de Montréal

Formation itérative du motif *anti*-polypropionate *via* les réactions
d'iodocyclisation et de réduction radicalaire en tandem. Application
à la synthèse du fragment C₇-C₁₆ de la Zincophorine.

par

Valérie Caron

Département de chimie

Faculté des Arts et Sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M. Sc.)
en chimie

décembre, 1998

© Valérie Caron



QD
3
U54
1999
V.007



Université de Montréal

Bibliothèque



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

Formation itérative du motif *anti*-polypropionate *via* les réactions
d'iodocyclisation et de réduction radicalaire en tandem. Application
à la synthèse du fragment C₇-C₁₆ de la Zincophorine.

présenté par:
Valérie Caron

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Jeffrey Keillor	président-rapporteur
Yvan Guindon	directeur de recherche
William Lubell	membre du jury

Mémoire accepté le: 99-03-22.....

Sommaire

Ce manuscrit est consacré à l'élaboration d'une nouvelle stratégie de synthèse de motifs *anti*-polypropionate où les groupements méthyle et hydroxyle sont en alternance. Ce type de motif se retrouve fréquemment dans de nombreux produits naturels dérivés de polykétides ainsi que dans les produits naturels macrocycliques, d'où l'importance de sa synthèse. Toutefois, l'obtention de ce motif est reconnue comme difficile et peu de méthodes sont connues pour sa construction. Quelques unes de ces stratégies seront brièvement discutées à la section 3 de l'introduction.

Nous proposons une approche à la synthèse du motif *anti*-polypropionate par l'utilisation en tandem et de manière itérative des réactions d'iodocyclisation et de réduction radicalaire. Ces deux étapes hautement diastéréosélectives permettent de générer deux nouveaux centres stéréogéniques contigus à partir d'un premier centre déjà existant. Il devient donc intéressant d'appliquer cette méthodologie à la synthèse du fragment C₇-C₁₆ de la Zincophorine. Ces deux étapes-clé feront l'objet de revues de littérature et les étapes de la synthèse seront discutées en détail au chapitre 1.

Au cours de ce chapitre, nous proposons également une approche à la synthèse de dérivés du fragment C₇-C₁₆ de la Zincophorine par l'utilisation d'acides de Lewis lors de l'étape de réduction radicalaire conduisant majoritairement au produit de réduction *syn*. Selon les combinaisons utilisées, c'est-à-dire, l'iodocyclisation suivie de la réduction radicalaire avec ou sans acide de Lewis, il sera donc possible de construire différents motifs polypropionate.

Table des matières

Sommaire.....	iii
Table des matières	iv
Liste des tableaux	vii
Listes des figures	viii
Liste des abréviations	x
Remerciements	xiii

Introduction

1. Généralités.....	1
2. Approches synthétiques dans l'obtention des stéréotriades A, B et C.....	2
2.1 La condensaton aldolique et définition de double stéréodifférentiation	2
2.2 La crotylboronation	4
3. Approches synthétiques dans l'obtention de la stéréotriade D	5
4. Notre approche synthétique pour l'obtention de la stéréotriade D	8

Chapitre 1

Synthèse du fragment C₇-C₁₆ de la Zincophorine

1.1 Revue de la littérature	10
1.2 Rétrosynthèse du fragment C ₇ -C ₁₆ de la Zincophorine.....	13
1.3 Synthèse du carbamate 31 , précurseur de l'iodocyclisation	15
1.4 Iodocyclisation	16
1.4.1 Généralités.....	16
1.4.2 Facteurs influençants la stéréosélectivité	17
1.4.3 Optimisation des conditions réactionnelles de l'iodocyclisation conduisant à des carbonates.....	21

1.4.4 Synthèse de l'iodure 30 , précurseur de la réduction radicalaire	24
1.4.5 Modèle d'états de transition pour la réaction d'iodocyclisation.....	24
1.5 Réduction radicalaire	26
1.5.1 Généralités.....	26
1.5.2 L'effet des substituants sur la sélectivité de la réduction radicalaire.....	27
1.5.3 Effet exocyclique.....	28
1.5.4 Application de notre méthodologie pour la synthèse du composé 29	30
1.5.5 Réduction radicalaire sous contrôle de la chélation	30
1.5.6 Optimisation des conditions réactionnelles de la réduction radicalaire en présence d'acides de Lewis pour l'obtention du produit <i>syn</i> majoritaire 43	31
1.6 Synthèse du synthon 12 à partir du carbonate 29	35
Conclusion.....	46

Partie expérimentale

1. Généralités.....	47
2. Protocoles.....	48
Le (<i>R</i>)-3-(<i>tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)-2-méthylpropionate de méthyle (32).....	48
Le (<i>S</i>)-3-(<i>tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)-2-méthylpropan-1-ol (33)	49
Le (<i>R</i>)-3-(<i>tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)-2-méthylpropionaldéhyde (34).....	50
Le (<i>S</i>)-3-(<i>tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)-2,4-diméthylpent-2-enoate de <i>tert</i> -butyle (36)	50
Le (4 <i>S</i>)-5-hydroxy-2,4-diméthylpent-2-enoate de <i>tert</i> -butyle (37).....	51
Le (4 <i>S</i>)-5-carbamoyloxy-2,4-diméthylpent-2-enoate de <i>tert</i> -butyle (31)	52
Le (2 <i>R</i>)-2-iodo-2-[(4 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)-5-méthyl-2-oxo-[1,3]-dioxan-4-yl]-propionate de <i>tert</i> -butyle (30)	53
Le (2 <i>R</i>)-2-[(4 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)-5-méthyl-2-oxo-[1,3]-dioxan-4-yl]-propionate de <i>tert</i> -butyle (29)	55
Le (2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-3,5-dihydroxy-2,4-diméthylpentanoate de <i>tert</i> -butyle (48)	56
Le (2 <i>R</i>)-2-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2,5-triméthyl-[1,3]-dioxan-4-yl]]propionate de <i>tert</i> -butyle (49)	57
Le (2 <i>R</i>)-2-[(4 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)-2,2,5-triméthyl-[1,3]-dioxan-4-yl]]-propan-1-ol (50)	58

Le (2 <i>R</i>)-2-[(4 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)-2,2,5-triméthyl-[1,3]-dioxan-4-yl)]-propionaldéhyde (51)	59
Le (4 <i>S</i>)-4-[(4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-2,2,5-triméthyl-[1,3]-dioxan-4-yl)]-2-méthylpent-2-énoate de <i>tert</i> -butyle (52).....	60
Le (4 <i>S</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-5,7-dihydroxy-2,4,6-triméthylhept-2-énoate de <i>tert</i> -butyle (53).....	61
Le (4 <i>S</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-7-[(<i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)-5-hydroxy-2,4,6-triméthylhept-2-énoate de <i>tert</i> -butyle (54).....	62
Le (4 <i>S</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-7-[(<i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)-5-carbamoyloxy-2,4,6-triméthylhept-2-énoate de <i>tert</i> -butyle (28).....	63
Le (2 <i>R</i>)-2-[(4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i>)-6-[(1 <i>R</i>)-2- <i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy-1-méthyléthyl]-5-méthyl-2-oxo-[1,3]-dioxan-4-yl]-2-iodopropionate de <i>tert</i> -butyle (27)	64
Le (2 <i>R</i>)-2-[(4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i>)-6-[(1 <i>R</i>)-2- <i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy-1-méthyléthyl]-5-méthyl-2-oxo-[1,3]-dioxan-4-yl]propionate de <i>tert</i> -butyle (26).....	65
Le (3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-6-[(1 <i>R</i>)-2-(<i>tert</i> -butyldiphénylsilyloxy-1-méthyléthyl)-4-hydroxy-3,5-diméthyltétrahydropyran-2-one (25).....	66
Le (2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i>)-7-[(<i>tert</i> -butyldiphénylsilyloxy)-3,5-dihydroxy- <i>N,N</i> -méthoxyméthyl-2,4,6-triméthylhepténamide (55)	67
Le (2 <i>R</i>)-2-[(4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i>)-6-[(1 <i>R</i>)-2- <i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy-1-méthyléthyl]-2,2,5-triméthyl-[1,3]-dioxan-4-yl]- <i>N,N</i> -méthoxyméthylpropanamide (24)	69
Le (2 <i>R</i>)-2-[(4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i>)-6-[(1 <i>R</i>)-2- <i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy-1-méthyléthyl]-2,2,5-triméthyl-[1,3]-dioxan-4-yl]-5-[1,3]-dioxolanepentan-3-one (58).....	70
Le (2 <i>S</i> , 3 <i>R</i>)-2-[(4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i>)-6-[(1 <i>R</i>)-2- <i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy-1-méthyléthyl]-2,2,5-triméthyl-[1,3]-dioxan-4-yl]-5-[1,3]-dioxolanepentan-3-ol (63)	71
Le (2 <i>S</i> , 3 <i>R</i>)-3-benzyloxyméthoxy-2-[(4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i>)-6-[(1 <i>R</i>)-2- <i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy-1-méthyléthyl]-2,2,5-triméthyl-[1,3]-dioxan-4-yl]-5-[1,3]-dioxolanepentane (12) ..	72
Références	74

Liste des tableaux

Tableau 1: Effet du substituant en position allylique lors de la réaction d'iodocyclisation	18
Tableau 2: Effets des substituants R_1 et R_2 sur la diastéréosélectivité.....	18
Tableau 3: Utilisation du triflate d'argent (I).....	20
Tableau 4: Optimisation des conditions de réaction de l'iodocyclisation	21
Tableau 5: L'effet des substituants R_1 et Y	27
Tableau 6: Effet exocyclique.....	29
Tableau 7: Réduction du phénylsélénure 45 en présence d'acides de Lewis	34

Listes des figures

Figure 1: Structures de l'Erythronolide B et de la Rifamycine S	1
Figure 2: Les quatre stéréotriades A à D	2
Figure 3: Double stéréodifférentiation dans les réactions d' <i>anti</i> -aldol entre un énolate chiral et des aldéhydes chiraux.....	3
Figure 4: Double stéréodifférentiation dans les réactions de <i>syn</i> -aldol entre des énoles chiraux et un aldéhyde chiral	4
Figure 5: Addition de crotylboronates <i>E</i> ou <i>Z</i> sur un aldéhyde chiral	4
Figure 6: Hydroboration et acétalisation avec le (-)-menthone.....	5
Figure 7: Addition d'un énolate chiral et hydroboration	6
Figure 8: Allylboration et hydroboration	7
Figure 9: Crotylation d'un aldéhyde avec le (<i>Z</i>)-crotyltrifluorosilane.....	7
Figure 10: Iodocyclisation et réduction radicalaire en tandem	8
Figure 11: Utilisation d'acides de Lewis lors de la réduction radicalaire.....	9
Figure 12: Dérivés polypropionate possibles par l'iodocyclisation et la réduction radicalaire.	9
Figure 13: La Zincophorine.....	10
Figure 14: Rétrosynthèse du synthon 12 proposé par Danishefsky	11
Figure 15: Rétrosynthèse du synthon 12 proposée par Roush	12
Figure 16: Rétrosynthèse du synthon 12 proposé par notre groupe.....	14
Figure 17: Protection de l'alcool de départ et réduction de l'ester 32	15
Figure 18: Oxydation en aldéhyde et réaction de Wittig	15
Figure 19: Préparation de l'ylure 35	16
Figure 20: Déprotection de l'alcool primaire 36 et formation du carbamate 31	16
Figure 21: Halocyclisation électrophile.	17
Figure 22: Effet de la géométrie de l'oléfine sur la réaction d'iodocarbamation.....	19
Figure 23: Mécanisme proposé pour le traitement suivant l'iodocyclisation.....	23
Figure 24: Première étape-clé; l'iodocyclisation.	24
Figure 25: États de transition proposés pour l'iodocyclisation du carbamate 31	25
Figure 26: Effet allylique-1,3	25

Figure 27: Réduction stéréosélective d'esters α -halo- β -alkoxylés.....	26
Figure 28: État de transition proposé pour l'obtention du produit majoritaire <i>anti</i>	28
Figure 29: État de transition proposé en présence d'un cycle	29
Figure 30: État de transition proposé pour l'obtention du produit <i>anti</i> 29	30
Figure 31: Radical endocyclique avec acide de Lewis	31
Figure 32: Réduction radicalaire en présence d'acides de Lewis	31
Figure 33: Rétro-cyclofonctionalisation et décarboxylation.....	32
Figure 34: Protection de l'alcool 37 et phénylsélenocyclisation	33
Figure 35: Méthode alternative pour générer le produit <i>syn</i>	34
Figure 36: Saponification du carbonate 29 et protection du diol 48	35
Figure 37: Preuve de stéréochimie du centre stéréogénique C ₉	35
Figure 38: Réduction de l'ester 49 et oxydation de l'alcool 50	36
Figure 39: Réaction de Wittig, déprotection et monoprotection de l'alcool primaire.....	37
Figure 40: Formation du carbamate 28 , iodocyclisation et réduction radicalaire	38
Figure 41: Preuve de stéréochimie des centres stéréogéniques C ₁₀ et C ₁₁	38
Figure 42: Saponification du carbonate cyclique 26 et lactonisation.....	39
Figure 43: Preuve de stéréochimie du centre stéréogénique C ₁₂	39
Figure 44: Ouverture de la lactone 25 en amide de Weinreb 55	40
Figure 45: Protection du diol 55 en acétonide 24	40
Figure 46: Mécanisme de formation de la lactone 25	41
Figure 47: Addition de l'organomagnésien sur l'isobutyraldéhyde.....	41
Figure 48: Addition de l'organomagnésien sur l'amide de Weinreb 24	42
Figure 49: Addition de l'organolithien sur l'isobutyraldéhyde.....	42
Figure 50: Addition de l'organolithien sur l'amide de Weinreb 24	43
Figure 51: Intermédiaire chélaté lors de l'addition nucléophile	43
Figure 52: Études modèles de la réduction	44
Figure 53: Mécanisme proposé pour la réduction avec le L-Sélectride	45
Figure 54: Réduction de la cétone 58 par le L-Sélectride	45
Figure 55: Protection de l'alcool 63 pour conduire au synthon désiré 12	46

Liste des abréviations

AcOEt:	acétate d'éthyle
AgOTf:	trifluorométhanesulfonate d'argent
Ar:	aryle
BOC:	benzyloxycarbone
BOM:	benzyloxyméthyl éther
Bu ^t :	<i>tert</i> -butyle
Bn:	benzyle
cHex:	cyclohexyle
DIBAL-H:	hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA:	diisopropyléthylamine
DMAP:	diméthylaminopyridine
DMSO:	diméthylsulfoxyde
E:	électrophile
Et:	éthyle
FAB:	"fast atomic bombardment"
GP:	groupement protecteur
Hz:	Hertz
IC:	ionisation chimique
IE:	ionisation par impact électronique
IR:	infrarouge
<i>J</i> :	constante de couplage
Me:	méthyle
MM:	masse moléculaire
Nu:	nucléophile
Ph:	phényle
Pr ⁱ :	<i>iso</i> -propyle
RMN:	résonance magnétique nucléaire
SM:	spectrométrie de masse

SMHR:	spectrométrie de masse à haute résolution
TBAF:	fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS ou TBS:	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDPS:	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
THF:	tétrahydrofurane
TMS:	triméthylsilyle

À mon fiancé,
à Paul

Remerciements

J'aimerais remercier le Dr Yvan Guindon pour m'avoir permis d'accomplir mes études de maîtrise au sein de son laboratoire. Un merci tout spécial au Dr Grace Jung pour son enthousiasme et son encouragement, et au Dr Brigitte Guérin pour son aide judicieuse et son appréciation au cours de la rédaction de ce mémoire.

Je ne peux passer sous silence l'immense support du Dr Mohammed Bencheqroun tout au long de mes études. Merci pour un nombre incalculable de conseils, de discours de motivation, pour cette bibliothèque chimique ambulante, merci pour ton amitié. Je remercie également tout le groupe de recherche pour les discussions intéressantes.

Je tiens à remercier spécialement mes amies, Virginie, Jacinthe, Guylaine ainsi que ma famille et ma belle-famille pour leur encouragement constant et leur compréhension. Maman Chantal et papa Yves, votre énergie positive et votre amour inconditionnel m'aideront toujours à atteindre mes buts, vous avez une part dans cette maîtrise!

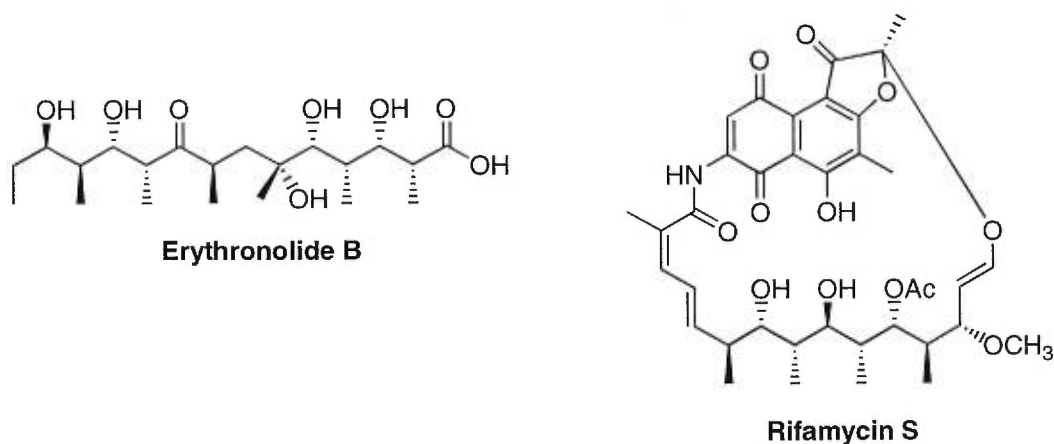
Un remerciement du plus profond de mon cœur avec tout mon âme et tout mon amour, à Paul. Merci mon p'tit cœur pour tous ces beaux samedis d'été passés au labo! Tu m'as rendu la vie plus facile pendant ces pénibles années de maîtrise. Tu as su tirer le meilleur de moi-même par ton implication, ta compréhension, ton énergie, ta sagesse, ton talent d'humoriste et surtout par l'immensité de ton amour.

Introduction

1. Généralités

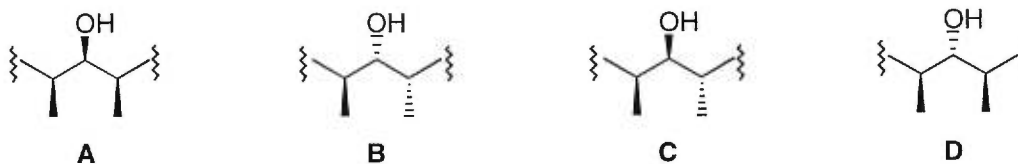
Durant les vingt dernières années, un effort considérable a été réalisé pour le développement de méthodologies de synthèse d'unités propionate où les groupements méthyle et hydroxyle sont en alternance. L'importance de synthétiser des composés ayant plusieurs centres stéréogéniques contigus provient de la présence de motifs polypropionate retrouvés dans de nombreux produits naturels biologiquement actifs comme l'Erythronolide B, ainsi que dans les antibiotiques macrocycliques comme la Rifamycin S (Figure 1).

Figure 1: Structures de l'Erythronolide B et de la Rifamycin S



L'intérêt grandissant pour cette classe de composés a conduit au développement de diverses stratégies permettant la construction de deux nouveaux centres stéréogéniques à partir d'un centre déjà existant conduisant à trois centres stéréogéniques contigus, plus communément appelé motif polypropionate. Quatre arrangements de centres stéréogéniques appelés stéréotriades **A** à **D** (Figure 2) doivent être considérés.¹ Pour la définition de ces triades, seule la configuration relative est considérée (un énantiomère existe pour chacune de ces triades).

Figure 2: Les quatres stéréotriades A à D



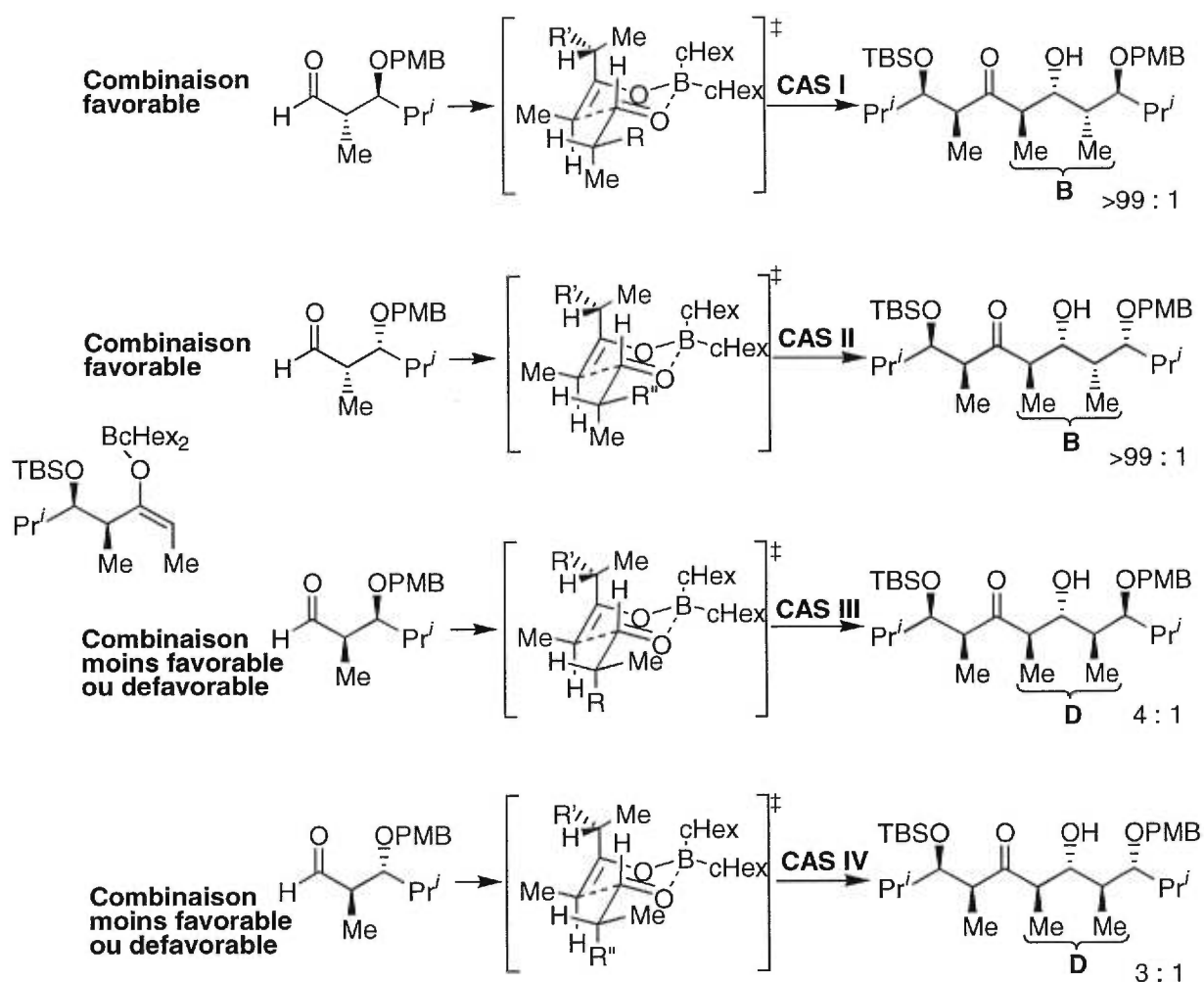
Les stéréotriades **A** (*syn, syn*), **B** (*anti, syn*) et **C** (*syn, anti*) sont facilement obtenues avec de bons rendements ainsi qu'avec de bonnes diastéréosélectivités par le biais des réactions d'addition d'énolates chiraux et par l'addition de crotylboronates sur des aldéhydes chiraux. Jusqu'à maintenant, seulement quelques exemples connus conduisent à la formation de la stéréotriade **D**. Nous allons proposer notre approche de synthèse de ce motif *anti, anti*-dipropionate (**D**) ainsi que son application dans la synthèse du produit naturel, la Zincophorine.

2. Approches synthétiques dans l'obtention des stéréotriades A, B et C

2.1 La condensation aldolique et définition de double stéréodifférentiation

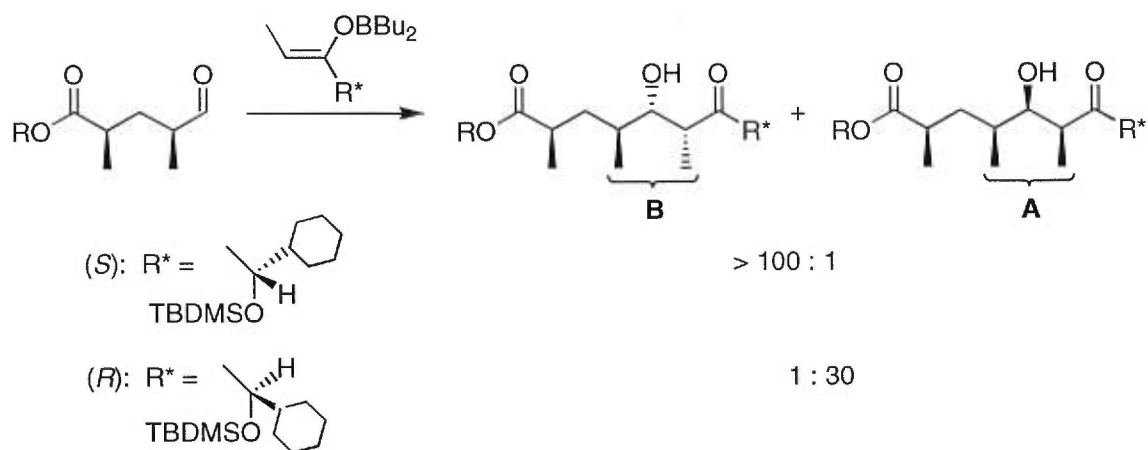
Lorsque deux composantes chirales réagissent ensemble, la "stéréosélectivité intrinsèque" de chacun des composés est importante. Lors de la réaction d'aldol, une combinaison favorable (*match pair*) entre l'énolate et l'aldéhyde chiraux conduiront à une grande diastéréosélectivité lorsque les deux composantes sont complémentaires. Les autres combinaisons, comme les combinaisons partielles (*partial match*) ou défavorables (*mismatch pair*) conduiront à de plus faibles diastéréosélectivités.² Ce concept est connu sous le nom de double stéréodifférentiation et est illustré à la figure 3.³ Dans cet exemple, l'énolate *E* chiral demeure constant et la stéréochimie de l'aldéhyde est variée. Pour chaque cas, l'état de transition de plus basse énergie est représenté. Les cas I et II, dans lesquels la combinaison des deux composés est la plus favorable, conduisent à d'excellentes diastéréosélectivités en passant par un état de transition Zimmerman-Traxler. Ces deux cas représentent les meilleures combinaisons dans l'obtention de la stéréotriade **B**. Les cas III

Figure 3: Double stéréodifférentiation dans les réactions d'*anti*-aldol entre un énolate chiral et des aldéhydes chiraux³



et IV correspondent à des combinaisons défavorables où de pauvres diastéréosélectivités sont obtenues. Il est important de mentionner que les cas III et IV conduisent à la stéréotriade **D** mais l'obtention de ce motif est beaucoup plus difficile par cette approche. Il est à noter que l'utilisation de l'énolate *Z* conduit à quatre composés *syn*-aldol en présence des mêmes aldéhydes de la figure 3. Par contre, la combinaison favorable n'est pas obtenue avec le même aldéhyde (cas I) que dans l'exemple de la figure 3. Un second exemple de combinaisons favorables et partielles est bien illustré à la figure 4 où les énolates (*S*) et (*R*) doivent être utilisés avec le même aldéhyde chiral de façon à obtenir les stéréotriades **B** et **A**, respectivement.⁴

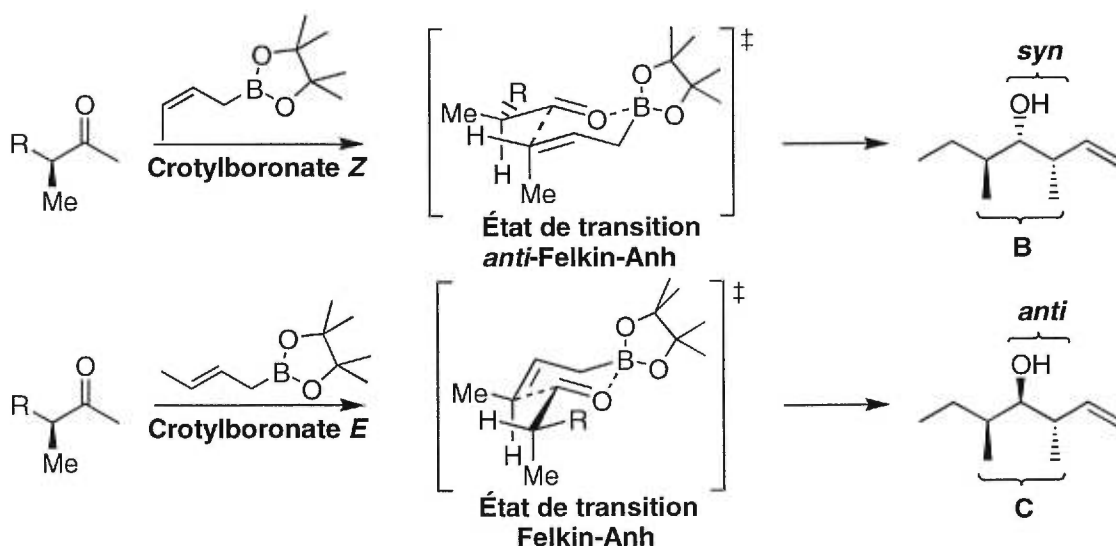
Figure 4: Double stéréodifférentiation dans les réactions de *syn*-aldol entre des énolates chiraux et un aldéhyde chiral⁴



2.2 La crotylboronation

Les crotylboronates *Z* et *E* s'additionnent aux aldéhydes avec une grande diastéréosélectivité. Dans le cas d'additions aux aldéhydes chiraux, les coordonnées de réaction passent par un état de transition *anti*-Felkin-Anh lorsque le crotylboronate *Z* est utilisé, tandis que l'addition du crotylboronate *E* conduit à l'état de transition Felkin-Anh. Ce contrôle stéréochimique peut permettre la construction des stéréotriades **B** et **C** en employant les crotylboronates *Z* et *E* de Roush, respectivement.⁵

Figure 5: Addition de crotylboronates *E* ou *Z* sur un aldéhyde chiral⁵

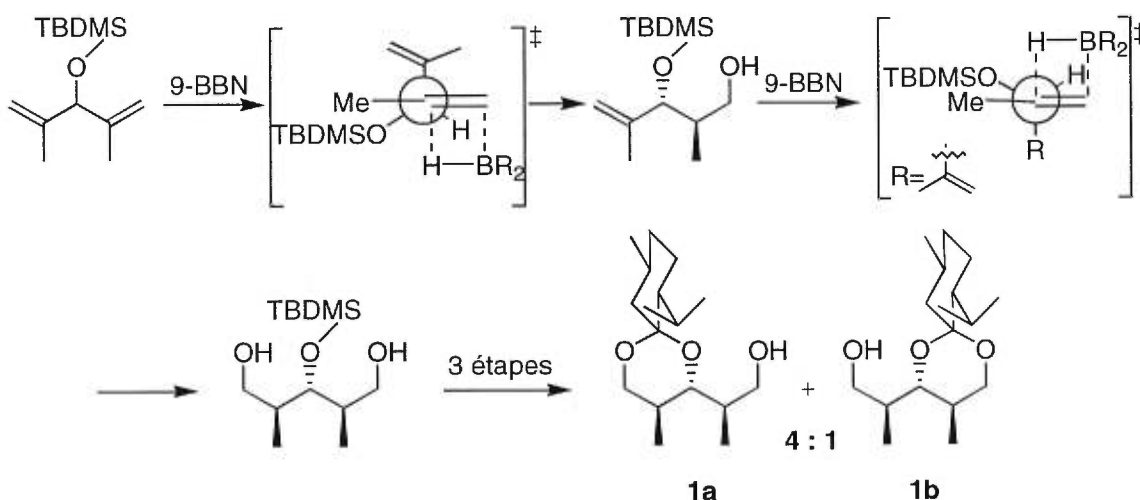


Cette diastéréosélectivité est bien illustrée à la figure 5 par les états de transition de plus basse énergie. Dans les deux cas, le lien C-R (où $R > \text{Me}$) est antipériplanaire à la nouvelle liaison qui se forme, minimisant ainsi les interactions gauches pentanes entre les substituants des deux réactifs. Bien que les méthodologies discutées dans les sections 2.1 et 2.2 soient efficaces dans la construction de motifs polypropionate **A**, **B** et **C**, elles comportent certaines limitations pour l'obtention des stéréotriades **D**.⁶ En effet, ce motif *anti,anti*-dipropionate provient de combinaisons défavorables des deux composantes chirales dans les réactions d'aldol ce qui donne de pauvres diastéréosélectivités comme pour le cas III (4 : 1) et le cas IV (3 : 1) de la figure 3. Pour cette raison, nous allons voir quelques stratégies de la littérature pour la synthèse de la stéréotriade **D**.

3. Approches synthétiques dans l'obtention de la stéréotriade **D**

L'une des stratégies possibles consiste en l'utilisation d'un fragment bifonctionnel par lequel la molécule cible est obtenue en effectuant des élongations de chaîne dans les deux directions. Un exemple de cette approche, employée par Harada,⁷ est illustré à la figure 6.

Figure 6: Hydroboration et acétalisation avec le (-)-menthone^{7,8}

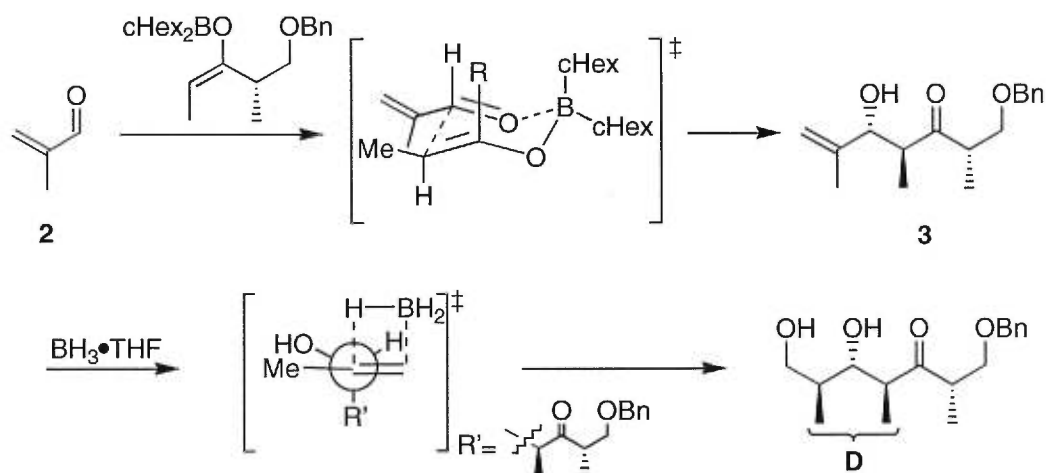


Elle consiste en l'induction asymétrique interne par hydroboration de l'alcool méthallyle silylé (fragment symétrique) dans la construction des composés **1a** et **1b** (figure 6), méthode

déjà développée par Still.⁸ L'hydroboration consiste en une addition stéréospécifique *syn*. Les états de transition de plus basse énergie pour chaque hydroboration sont présentés à la figure 6. Ils reposent sur la minimisation des interactions allyliques-1,3. Le triol symétrique obtenu doit toutefois être désymétrisé avec le (-)-menthone et les deux diastéréoisomères doivent être séparés, ce qui constitue un désavantage à cette approche.

Afin d'éviter le problème de combinaison défavorable décrit à la section 2, il devient plus prudent d'utiliser un aldéhyde achiral en présence d'un réactif chiral et d'introduire le centre stéréogénique manquant par la suite. Cette approche a élégamment été utilisée par Paterson et son groupe.⁹ L'addition d'un énolate chiral à la méthacroléine **2** pour donner l'alcool **3** a été suivie par l'hydroboration stéréosélective pour construire la stéréotriade **D** (figure 7).

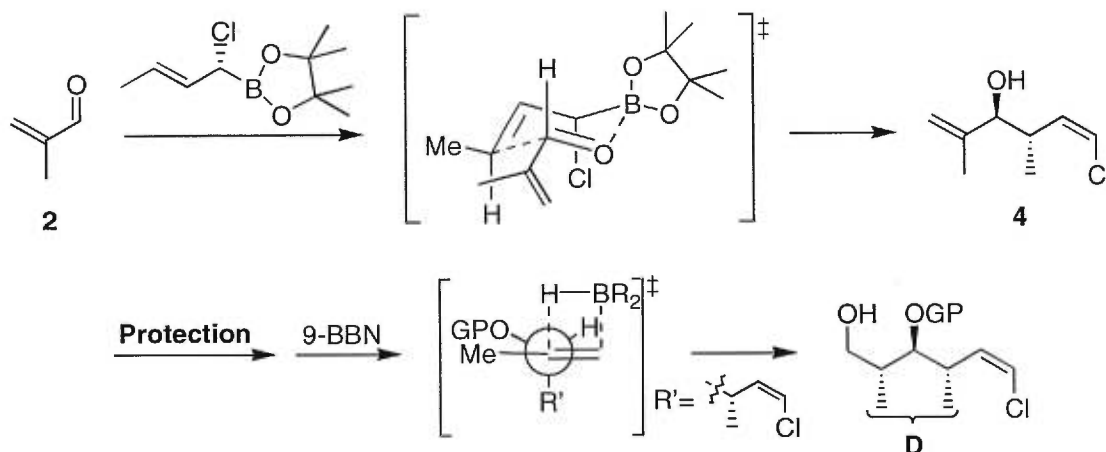
Figure 7: Addition d'un énolate chiral et hydroboration⁹



Hoffmann et ses collaborateurs⁶ ont développé une approche complémentaire en effectuant une allylboration énantiosélective de la méthacroléine **2** pour donner l'alcool **4** suivie d'une hydroboration du lien double 1,1-disubstitué (figure 8). Le substituant chlore présent dans le composé **4** joue un rôle essentiel dans la différenciation des deux terminaisons oléfiniques de la molécule. En effet, l'hydroboration régiosélective pour donner le diol final peut être effectuée en utilisant le 9-borabicyclo[3.3.1]nonane (9-BBN).⁸ La stéréosélectivité en faveur de la stéréotriade **D** est supérieure à 95%. L'inconvénient de ces deux dernières

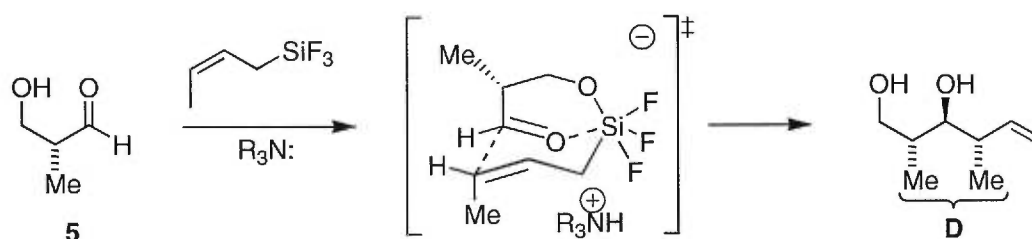
méthodologies de Paterson et de Hoffmann est l'impossibilité de les utiliser de manière itérative.

Figure 8: Allylboration et hydroboration⁸



La construction de la stéréotriade **D** a récemment été réalisée par William R. Roush¹⁰ *via* la crotylation d'aldéhydes β -hydroxyl- α -méthylés. L'auteur propose le modèle d'état de transition bicyclique présenté à la figure 9 dans lequel l'induction asymétrique est contrôlée par le substrat.

Figure 9: Crotylation d'un aldéhyde avec le (Z)-Crotyltrifluorosilane¹⁰



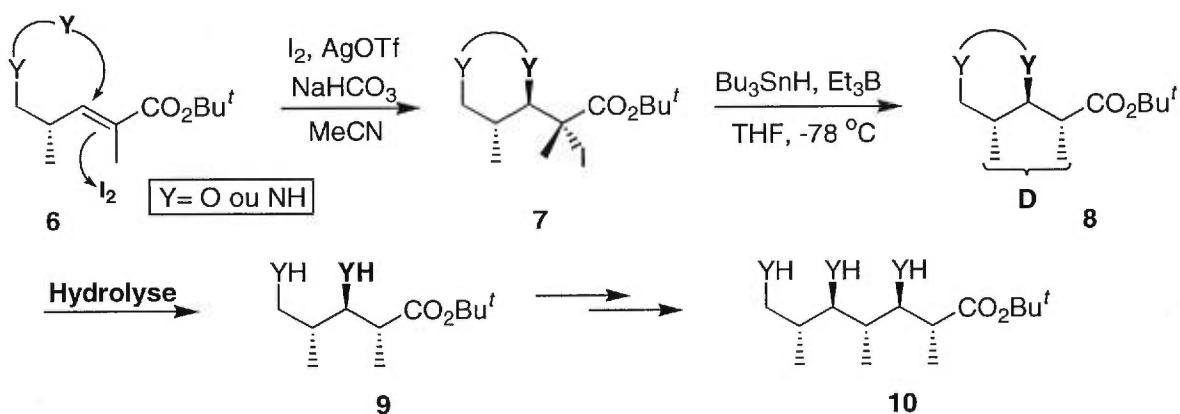
Le substituant β -hydroxyle de l'aldéhyde **5** de départ est en coordination avec le silyle du (Z)-crotyltrifluorosilane forçant ainsi la chaîne alkylée de l'aldéhyde d'adopter la position axiale dans l'état de transition. La formation du nouveau lien carbone-carbone se fait donc du côté opposé au substituant méthyle en position α de l'aldéhyde, générant ainsi la stéréotriade **D** tant convoitée. Cette méthodologie a l'avantage d'être utilisable de manière

itérative dû à la présence de la double liaison terminale fonctionnalisable et conduit à une bonne diastéréosélectivité.

4. Notre approche synthétique pour l'obtention de la stéréotriade **D**

Nous proposons la construction de la stéréotriade **D** par l'utilisation en tandem des réactions d'iodocyclisation et de réduction radicalaire développées dans nos laboratoires (figure 10). L'application de cette approche en tandem a pris naissance lors de la synthèse de l'unité C₁₇ à C₂₂ de l'Ionomycine,¹¹ où le motif *anti,anti*-dipropionate est présent.

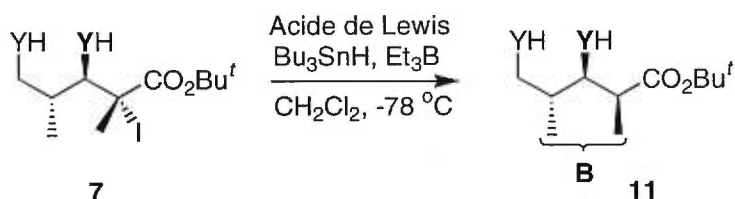
Figure 10: Iodocyclisation et réduction radicalaire en tandem



Cette méthodologie permet de convertir un ester α,β -insaturé **6** en iodure tertiaire **7** par l'addition de l'iode sur la double liaison suivie de l'attaque d'un hétéroatome pour conduire à la formation du cycle. Nous avons démontré que l'iodocyclisation peut être contrôlée par une minimisation des interactions allyliques-1,3 et que la présence d'une double liaison trisubstituée permet d'obtenir une excellente sélectivité avec une oléfine *E*. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus lors d'iodocyclisation avec des oléfines *Z*.¹¹ L'iodure tertiaire **7** obtenu est ensuite soumis aux conditions de réduction radicalaire pour donner le composé **8**. Le cycle nouvellement formé, exo au radical, permet à son tour de contrôler l'étape de réduction radicalaire par des effets stériques et électroniques que nous allons voir en détails dans le prochain chapitre. Cette stratégie nous permet donc d'obtenir facilement la stéréotriade **D**, jusqu'à maintenant difficilement accessible. L'iodocyclisation

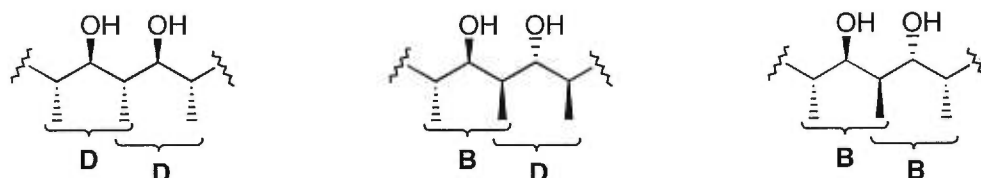
constitue une étape très importante puisqu'elle a la particularité de délivrer un hétéroatome (NH ou O) à partir d'un premier hétéroatome en position α ou β par le biais d'un cycle. Si ce cycle peut être facilement hydrolysé, nous pourrions alors obtenir le composé **9** (diol ou amino alcool ou diamine). De manière itérative, l'acool ou l'amine secondaire peut à son tour délivrer un second hétéroatome pour conduire à des motifs *anti,anti* répétitif comme illustré (composé **10**). L'application de cette stratégie peut également conduire à la stéréotriade **B** simplement par l'utilisation d'acides de Lewis lors de l'étape de réduction radicalaire (figure 11). En effet, l'iodure **7**, en présence d'un acide de Lewis bidentate, permettrait d'obtenir un produit de réduction *syn* conduisant à la stéréotriade **B** présente dans le composé **11**.

Figure 11: Utilisation d'acides de Lewis lors de la réduction radicalaire



En plus d'être versatile et hautement diastéréosélective, notre méthodologie pourrait être utilisée de manière itérative dû à la présence de l'ester, dont la fonction peut être modifiée. Les différentes combinaisons de réactions peuvent être adoptées en vue d'obtenir une variété de motifs polypropionates regroupant les stéréotriades **B** et **D**, comme présentés à la figure 12.

Figure 12: Dérivés polypropionate possibles par l'iodocyclisation et la réduction radicalaire.



L'intérêt d'appliquer notre méthodologie de synthèse stéréosélective d'unités *anti,anti*-dipropionate s'est porté sur le fragment C_7 à C_{16} de la Zincophorine (figure 13) qui sera présentée au prochain chapitre.

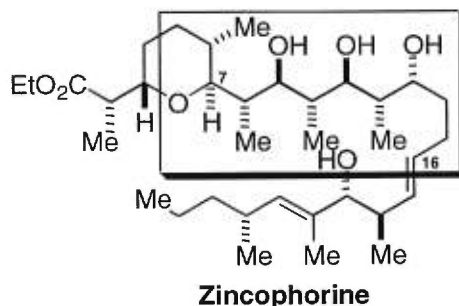
Chapitre 1

Synthèse du fragment C₇-C₁₆ de la Zincophorine

1.1 Revue de la littérature

La Zincophorine est un produit naturel acyclique, isolé de *Streptomyces griseus*,¹² et possède une activité antibiotique contre les bactéries Gram positif. Sa grande affinité à complexer les cations divalents, particulièrement les cations Zn⁺⁺ et Ca⁺⁺, lui donne un caractère ionophore ce qui permet le passage des ions à travers la membrane cellulaire.

Figure 13: La Zincophorine

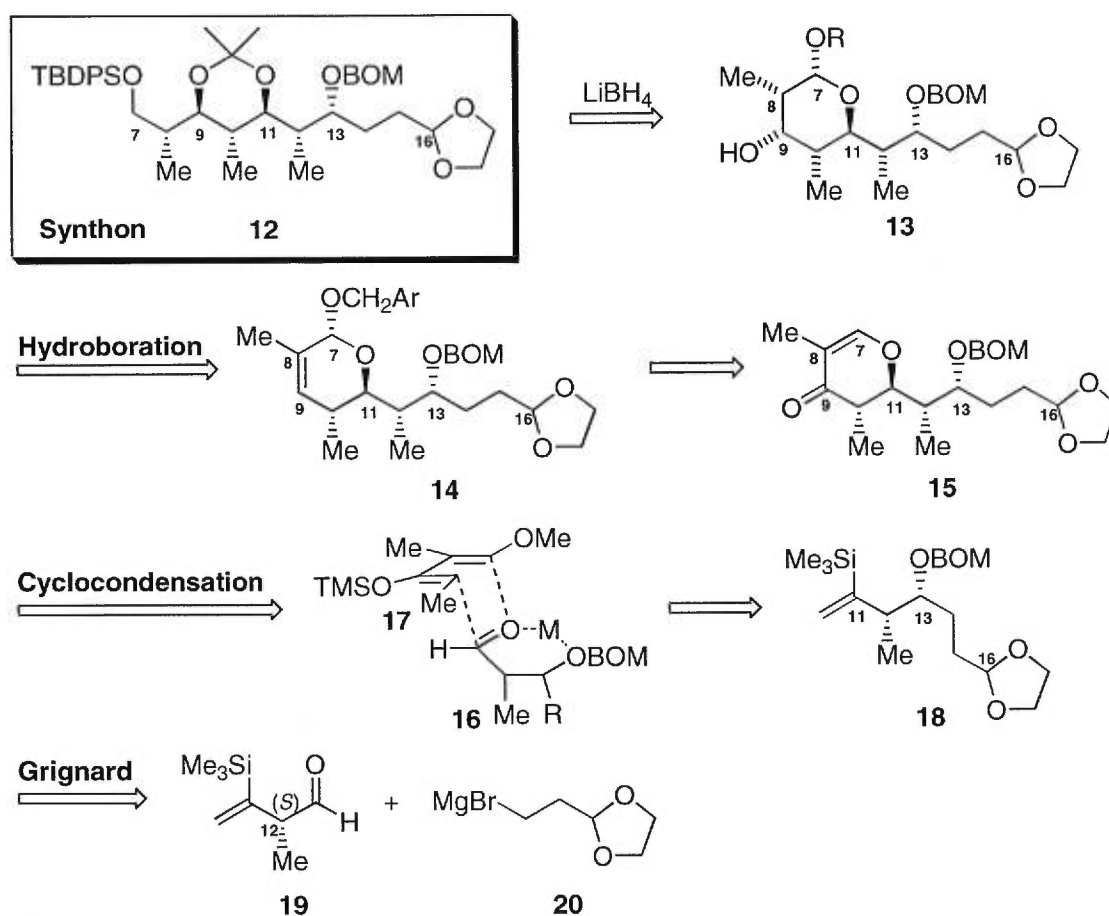


La configuration absolue de la Zincophorine a été déterminée par des mesures cristallographiques sur le sel de zinc-magnésium et sa première synthèse totale a été accomplie par Danishefsky et ses collaborateurs^{13,14,15} en 1988. Les étapes importantes de la synthèse du fragment C₇ à C₁₆ rapportée par le groupe de Danishefsky sont présentées ci-dessous.

D'un point de vue rétrosynthétique, le synthon désiré **12**, représenté à la figure 14, a été généré par l'ouverture de l'hémiacétal **13** à l'aide du borohydrure de lithium. La stéréochimie en C₈ a été obtenue par une réaction d'hydroboration par le BH₃.DMS sur la face β de la double liaison trisubstituée du composé **14**. Malheureusement, la stéréochimie en C₉, obtenue lors de cette étape, devait être inversée par le biais d'une oxydation de type Swern suivie d'une réduction par le L-Sélectride de la cétone correspondante.

L'intermédiaire **14** a été formé par la réduction de la cétone α,β -insaturée **15**, suivie d'une addition nucléophile sur le carbone sp^2 en C₇, favorisant ainsi l'élimination par le départ de l'alcool nouvellement formé. Le dihydropyrone **15** provient d'une cyclocondensation entre l'aldéhyde **16** et le diène **17**, permettant d'établir la bonne stéréochimie de deux nouveaux centres stéréogéniques en C₁₀ et C₁₁ avec un ratio de 7:1 seulement en faveur du produit désiré **15** et un rendement de 80%.

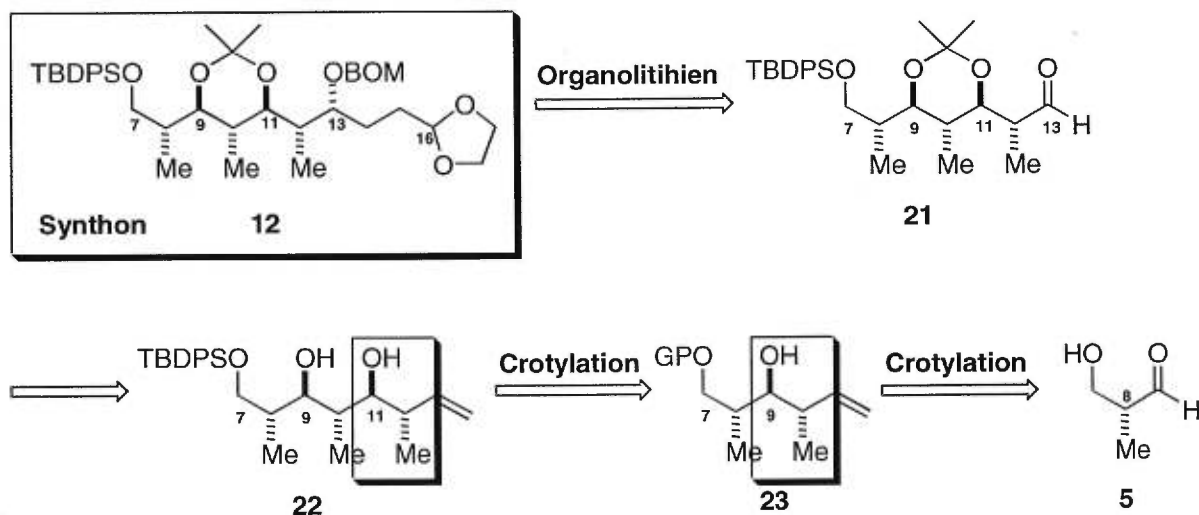
Figure 14: Rétrosynthèse du synthon **12 proposé par Danishefsky¹⁵**



Finalement, la stéréochimie en C₁₃ de l'aldéhyde **16** a été le fruit d'une réaction de Grignard entre l'aldéhyde **19** et l'organomagnésien **20** dans un rendement de 90% et la stéréochimie obtenue a été celle prédite par les règles de Felkin.¹⁶ Cette synthèse fait appel à une variété de réactions chimiques pour la construction des centres stéréogéniques avec des rapports diastéréosélectifs acceptables.

La synthèse de ce même fragment a récemment été réalisée par William R. Roush¹⁰ *via* la crotylation d'aldéhydes β -hydroxyl- α -méthylés (figure 15), discutée précédemment (Introduction). La stéréochimie en C₁₃ est le résultat d'une addition d'un organolithien sur l'aldéhyde **21** avec une diastéréosélectivité de 6:1 en faveur du produit *syn*. La construction des deux motifs *anti,anti*-dipropionate entre les carbones C₈ et C₁₂ du synthon se fait par l'addition du nouveau réactif (*Z*)-crotyltrifluorosilane sur les aldéhydes correspondants avec des diastéréosélectivités de 12 : 1 en faveur des produits désirés *anti*. L'avantage de cette stratégie de synthèse consiste en l'utilisation d'une méthodologie itérative dans la construction des stéréotriades **D** mais l'obtention de meilleurs rapports diastéréosélectifs pourraient être envisagés.

Figure 15: Rétrosynthèse du synthon 12 proposée par Roush¹⁰



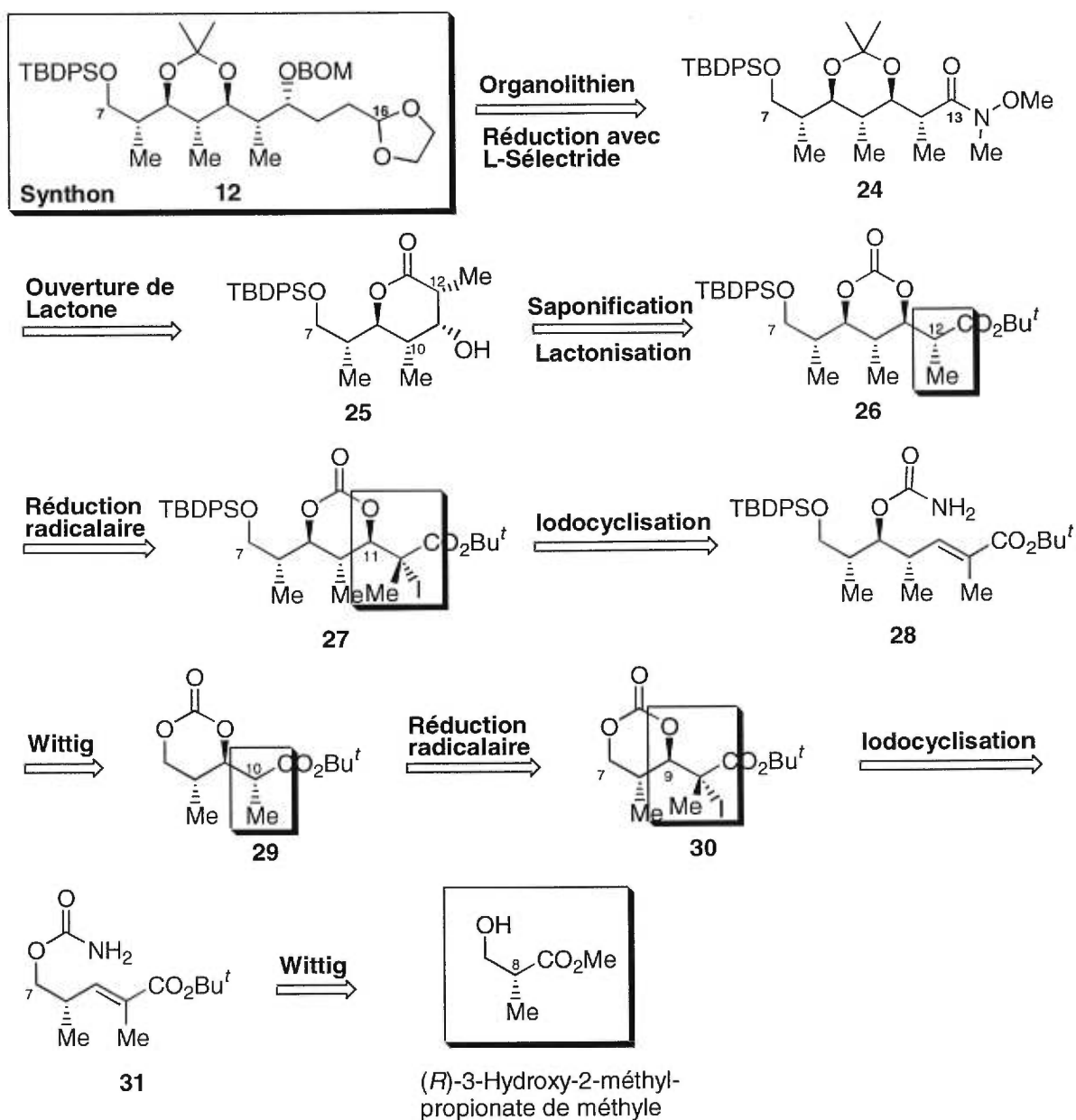
1.2 Rétrosynthèse du fragment C₇-C₁₆ de la Zincophorine

Notre but synthétique est le fragment C₇ à C₁₆ de la Zincophorine qui comprend six centres chiraux. Cinq nouveaux centres chiraux sont introduits *via* un transfert de chiralité à partir du premier centre chiral présent sur le produit de départ, le (*R*)-3-hydroxy-2-méthylpropionate de méthyle. Nous proposons une synthèse linéaire en utilisant les réactions d'iodocyclisation et de réduction radicalaire en tandem et de manière itérative pour créer quatre nouveaux centres chiraux sur cinq. Le dernier centre asymétrique est contrôlé par une réduction avec le L-Sélectride sous le contrôle de la chélation. Les étapes-clé procèdent avec d'excellentes diastéréosélectivités ainsi qu'avec de très bons rendements.

Le schéma rétrosynthétique présente les étapes importantes dans la synthèse du fragment d'intérêt (figure 16). Le synthon désiré **12** est obtenu par l'addition d'un organolithien sur l'amide de Weinreb **24** suivi de la réduction avec le L-Sélectride pour l'obtention de l'alcool en C₁₃ et pour l'élongation de la chaîne afin d'introduire les carbones C₁₄ à C₁₆. L'amide de Weinreb **24** provient de l'ouverture de la lactone **25** par une amine en présence d'un acide de Lewis. La lactone **25** résulte de la saponification du carbonate **26** suivi d'une lactonisation sous catalyse acide. Ce carbonate cyclique **26** est le résultat de la réduction radicalaire de l'iodure tertiaire **27**, qui provient de l'iodocyclisation sur le carbamate **28**. Cet ester α,β -insaturé **28** est formé à partir d'une série de transformations (saponification / protection / réduction / oxydation) réalisée sur le carbonate **29** avant d'effectuer la réaction de Wittig.

Cette combinaison de réactions constitue une séquence en tandem qui est répétée une seconde fois pour conduire au premier motif *anti* polypropionate **29** en commençant par la réduction radicalaire de l'iodure tertiaire **30**. La formation du produit cyclique **30** provient de l'iodocyclisation sur le carbamate **31**. De nouveau, une série de transformations (protection / réduction / oxydation / Wittig / déprotection) est effectuée sur le produit de départ pour former le carbamate **31**.

Figure 16: Rétrosynthèse du synthon 12 proposé par notre groupe

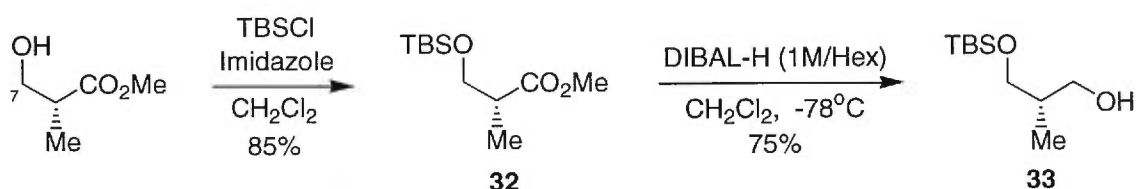


Notre méthodologie est utilisée de manière itérative tout comme celle de Roush avec l'avantage d'obtenir d'excellents rapports diastéréosélectifs pour chacune des étapes-clé. Une revue de littérature ainsi que les optimisations de ces deux étapes-clé seront discutées en détails à la section 1.4 pour la réaction d'iodocyclisation et à la section 1.5 pour la réduction radicalaire.

1.3 Synthèse du carbamate 31, précurseur de l'iodocyclisation

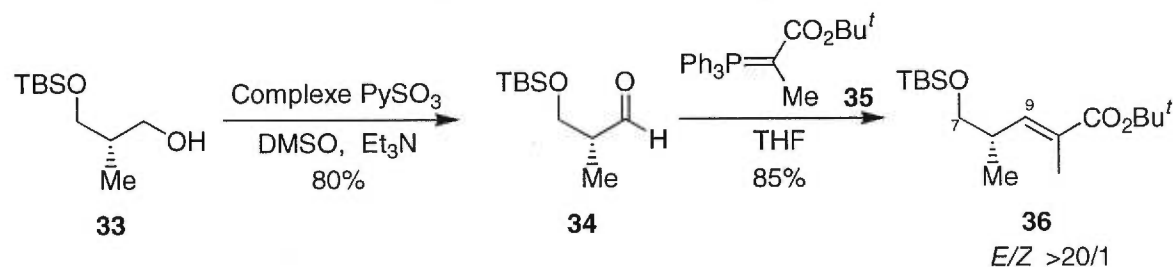
L'alcool primaire de départ a été protégé sous les conditions classiques par le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle en présence d'imidazole¹⁷ et le composé protégé **32** obtenu a été réduit par l'hydrure de di-*iso*-butylaluminium pour conduire à l'alcool **33** (figure 17).

Figure 17: Protection de l'alcool de départ et réduction de l'ester 32



Ce dernier a été oxydé en aldéhyde **34** en présence du complexe pyridine trioxyde de soufre avec un rendement de 80% (figure 18). L'oxydation de l'alcool **33** sous les conditions d'oxydation de Swern a également été réalisée mais de faibles rendements ont été observés, résultant de l'élimination du groupement protecteur silylé. La réduction de l'ester **32** en aldéhyde **34** par l'hydrure de diisobutylaluminium étant trop difficile à contrôler, nous avons simplement réduit l'ester directement en alcool **33** pour ensuite l'oxyder en aldéhyde **34** avec de très bons rendements pour les deux étapes.

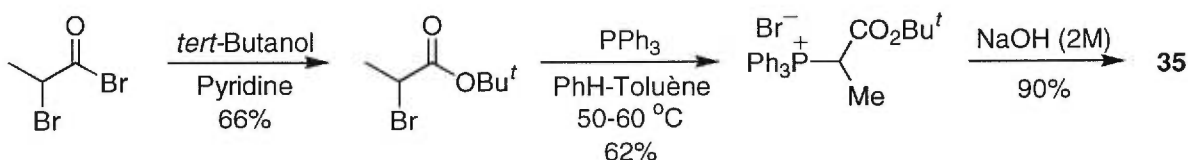
Figure 18: Oxydation en aldéhyde et réaction de Wittig



L'aldéhyde **34** a ensuite été converti en ester α,β -insaturé **36** avec un rapport de >20:1 (déterminé par RMN ¹H) en faveur du produit de géométrie *trans* (*E*) par le biais d'une réaction de Wittig en utilisant l'ylure **35**. Le réactif de Wittig **35**, n'étant pas disponible

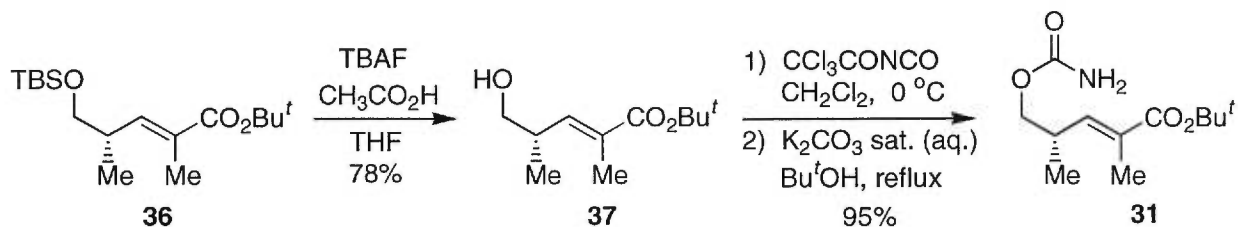
commerciallement, a été préparé selon la synthèse présentée à la figure 19. Le bromure d'acide de départ est transformé en ester *tert*-butylique suivi de l'addition de la triphénylphosphine et d'un traitement basique pour conduire à l'ylure **35** désiré avec de bons rendements pour les trois étapes.¹⁸

Figure 19: Préparation de l'ylure **35**¹⁸



L'alcool primaire **37** a été obtenu sous les conditions classiques de déprotection¹⁷ en employant le fluorure de tétrabutylammonium sur le composé **36**, pour être par la suite transformé en carbamate **31** par l'addition du trichloroacétylisocyanate dans le CH_2Cl_2 suivi d'un traitement basique dans un rendement de 95%.¹⁹ Il est à noter qu'un reflux de 6 h a été nécessaire afin de transformer l'isocyanate en fonction carbamate (figure 20).

Figure 20: Déprotection en alcool primaire et formation du carbamate **31**¹⁹



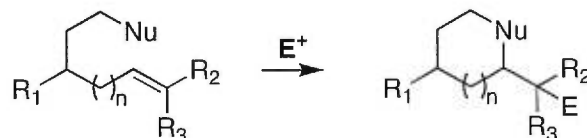
1.4 Iodocyclisation

1.4.1 Généralités

La fonctionnalisation d'une double liaison par le biais d'un électrophile est l'une des réactions les plus utilisées en synthèse organique. Le terme "cyclofonctionnalisation" consiste en une addition électrophile (E) sur une double liaison favorisant une attaque

nucléophile intramoléculaire concomitante. Le produit résultant de la cyclisation possède un groupement fonctionnel (**E**) pouvant être modifié au besoin (figure 21).^{20,21}

Figure 21: Halocyclisation électrophile



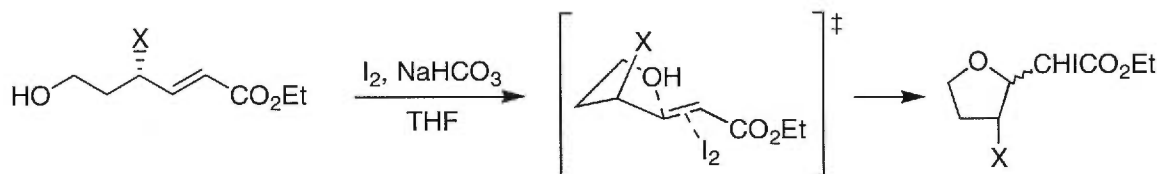
Cardillo propose que cette méthode, utilisée de manière itérative, permet de construire une chaîne alkyle polyfonctionnalisée ayant plusieurs centres chiraux contigus avec un excellent transfert de chiralité observé pour chaque étape. L'halocyclisation via un N-carbamate est une réaction importante qui conduit à la formation efficace de différents aminoalcools.²⁰

1.4.2 Facteurs influençant la stéréosélectivité

Dans les réactions de cyclofonctionnalisation sous contrôle cinétique, des effets stériques et électroniques des substituants en position allylique de la double liaison offre un contrôle de la stéréochimie relative des centres sp^3 nouvellement créés. Notre groupe s'est intéressé au contrôle de la sélectivité de réactions conduisant à des tétrahydrofuranes en faisant varier la nature du substituant en position allylique (tableau 1). Les différents groupements utilisés ont conduit aux produits de substitution *cis* comme produit majoritaire avec une sélectivité décroissante ($F > OH \geq OCH_3 > CH_3$). Nous proposons une conformation pseudo-chaîse, avec le substituant X en position axiale, comme modèle pour l'attaque électrophile comme illustré par l'état de transition du tableau 1. Ce modèle d'état de transition repose sur des calculs par AM1, et tient compte de tous les résultats expérimentaux. Pour les substituants où $X = F, OH$ et OMe , un effet déstabilisant est présent lorsque ces substituants occupent la position équatoriale. Cette déstabilisation est due à l'effet électroattracteur de la LUMO de la liaison C-X en conjugaison avec les électrons π de la double liaison. Cependant, lorsque $X = Me$, la préférence pour ce même état de transition avec le Me axial n'est pas facilement explicable en termes d'effets moléculaires

de stabilisation par hyperconjugaison. En considérant les angles de torsion, la conformation où l'oléfine est équatoriale est préférée puisque cette conformation est décalée.²²

Tableau 1: Effet du substituant en position allylique lors de réaction d'iodocyclisation²²



X	rapport <i>cis</i> : <i>trans</i>
F	9.3 : 1
OH	7.2 : 1
OCH ₃	6.6 : 1
Me	2.3 : 1

Cardillo et ses collaborateurs ont montré un bon exemple d'iodocarbamation de sels d'ammine en présence d'iode adsorbé sur Amberlyst sous la forme CO_3^{-2} . Sous contrôle cinétique, les carbamates cycliques sont obtenus avec de bons rendements et avec une grande régiosélectivité (5-*exo* favorisée). Il a été démontré que la stéréosélectivité de la réaction est hautement dépendante de la nature des substituants R_1 en position allylique et R_2 sur l'ammine (tableau 2).²³ Pour $\text{R}_1 = \text{C}_3\text{H}_7$ et $\text{R}_2 = \text{H}$, la sélectivité *cis* : *trans* est très faible, augmentant de façon significative en faveur du produit *trans* lorsque $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{OBn}$ (tableau 2, entrée 3).

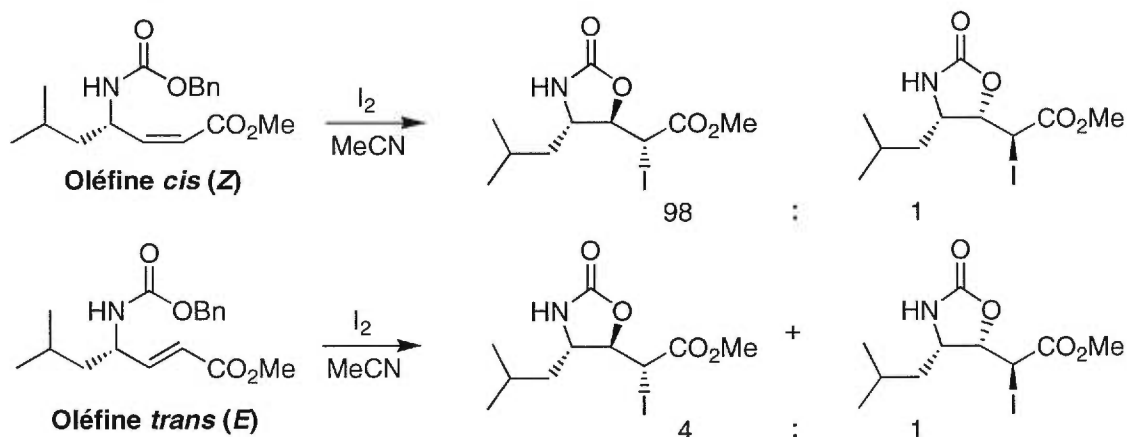
Tableau 2: Effets des substituants R_1 et R_2 sur la diastéréosélectivité²³

Entrée	Substrat	rapport <i>cis</i> : <i>trans</i>
1	$\text{R}_1 = \text{Pr}$; $\text{R}_2 = \text{H}$	55 : 45
2	$\text{R}_1 = \text{Pr}$; $\text{R}_2 = \text{Bn}$	30 : 70
3	$\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{OBn}$; $\text{R}_2 = \text{H}$	30 : 70
4	$\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{OBn}$; $\text{R}_2 = \text{Bn}$	1 : 99

Il a déjà été rapporté²⁴ que les substituants *N*-benzylés jouent un rôle important dans le contrôle de l'iodocarbamation conduisant à l'isomère *trans*, thermodynamiquement plus stable. De façon à augmenter la diastéréosélectivité, les auteurs ont préparé de ces dérivés *N*-benzylallylaminés et ont remarqué un changement considérable des rapports *cis* : *trans* des entrées 2 et 4 comparativement aux rapports des entrées 1 et 3, respectivement.

Misiti et Zappia ont démontré que la géométrie de la double liaison a également un effet important sur la stéréochimie de la réaction d'iodocarbamation. À la figure 22, une oléfine de géométrie *cis* (*Z*) possédant un substituant en position allylique procède à la cyclisation avec une grande stéréosélectivité pour donner des hétérocycles. Par contre, l'oléfine de géométrie *trans* (*E*) donne des hétérocycles avec une pauvre stéréosélectivité. La stéréochimie relative de ces nouveaux cycles entre le substituant allylique initial et la liaison du cycle nouvellement formé est *trans*.²⁵

Figure 22: Effet de la géométrie de l'oléfine sur la réaction d'iodocarbamation²⁵

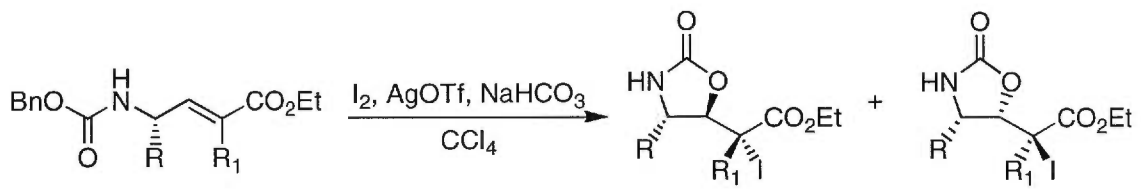


Ces résultats peuvent être expliqués en considérant les interactions allyliques-1,3. Les états de transitions conduisant au produit cyclique de stéréochimie *cis* sont déstabilisés par ce type d'interaction, favorisant ainsi la formation des produits de cyclisation *trans*. Nous allons voir en détails, à la section 1.4.5, ces états de transitions pour la réaction d'iodocyclisation de carbamates.

Notre groupe a rapporté une conclusion identique pour les cyclisations électrophiles d'oléfines terminales disubstituées. Ces résultats sont présentés au tableau 3. Dans le cas d'oléfines trisubstituées de géométrie *E*, les interactions allyliques-1,3 sont possibles et par conséquent, la stéréosélectivité obtenue est significativement plus grande pour ces oléfines (entrées 4, 5 et 6) que dans le cas d'une oléfine de géométrie *trans* (*E*) disubstituée (entrée 7).²⁶

L'iodocyclisation de carbamates implique une addition électrophile de l'iode sur la double liaison suivie de l'attaque nucléophile du carbamate pour la formation du cycle. Dans la majorité des exemples d'iodocyclisations, les oléfines de départ sont riches en électrons ce qui facilite l'addition électrophile de l'iode sur la double liaison et par conséquent, accroît la vitesse de cyclisation contrairement aux alcènes pauvres en électrons, comme pour l'ester α,β -insaturé du tableau 3.

Tableau 3: Utilisation du triflate d'argent (I)²⁶



Entrée	R	R ₁	AgOTf (équivalents)	Temps (h)	Rendement (%)	Rapport Trans:Cis
1	C ₆ H ₁₁	Me	0	0.75	0	--
2	C ₆ H ₁₁	Me	1	0.75	5	>20 : 1
3	C ₆ H ₁₁	Me	2	0.75	17	>20 : 1
4	C ₆ H ₁₁	Me	3	0.75	96	>20 : 1
5	Pr ⁱ	Me	5	4	75	>20 : 1
6	Bu ^t	Me	5	4	72	>20 : 1
7	CH ₂ (C ₆ H ₁₁)	H	3	3	81	1 : 1

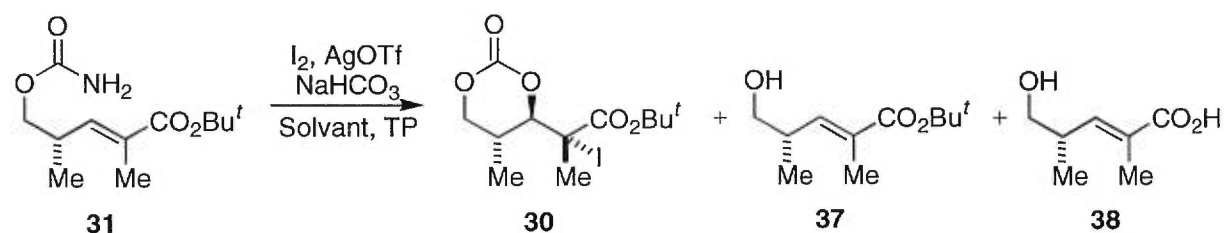
Nous avons proposé l'utilisation de triflate d'argent (I) pour augmenter la vitesse d'iodocyclisation de ces systèmes α,β -insaturés pauvres en électrons. Les essais initiaux d'iodocarbamation sous les conditions classiques de la littérature (I₂, NaHCO₃, THF ou MeCN) étaient problématiques: les temps de réaction étaient longs (quelques jours) et les

rendements, faibles. Lorsque la réaction était effectuée dans le CCl_4 en présence de 3 à 5 équivalents de triflate d'argent (I), une hausse considérable de la vitesse de réaction était observée (tableau 3, entrées 1 à 4).

1.4.3 Optimisation des conditions réactionnelles de l'iodocyclisation conduisant à des carbonates

Nous avons appliqué les conditions d'iodocyclisation développées dans nos laboratoires²⁶ sur le substrat **31**. Malheureusement, nous n'obtenions que 50% de rendement, l'autre 50% correspondant au produit de départ. Nous avons donc effectué une étude de solvant afin d'optimiser les conditions réactionnelles (tableau 4).

Tableau 4: Optimisation des conditions de réaction de l'iodocyclisation



Entrée	Solvant	AgOTf (équivalents)	Temps (h)	30*	31*	37*	38*	Rendement (%)
1	MeCN	6	21	1	3	3		12
2	H ₂ O-CHCl ₃	6	168	1	3			18
3	CHCl ₃	6	21		X	X		--
4	CCl ₄	6	16		X		X	--
5	THF	6	24	4.4	1			67
6	Et ₂ O	6	21				X	--
7	DMF	6	21		X			--
8	THF	6.5	24	1	1			55
9	MeCN	6.5	2.5	1	1			36
10	MeCN	6.5	3	3	1			70

*Les ratios ont été déterminés à partir du brut de la réaction par spectroscopie RMN ¹H. Où X correspond aux produits observés, mais le ratio n'a pas été déterminé.

Les réactions présentées aux entrées 1 à 7 ont été effectuées, à la température de la pièce, à une concentration de 0.2 M pour chaque solvant en présence de 3 équivalents de chacun des réactifs (I_2 , $NaHCO_3$, $AgOTf$). Trois ajouts additionnels de 1 équivalent de chacun des réactifs (I_2 , $NaHCO_3$, $AgOTf$) ont été effectués aux 30 min. Pour les réactions des entrées 8, 9 et 10, un ajout de 3.5 équivalents de triflate d'argent ainsi que l'ajout de 3 équivalents de chacun des deux autres réactifs ont été effectués au début de la réaction suivis des trois ajouts additionnels aux 30 min. Malgré le fait qu'un certain pourcentage de produit de départ est récupéré lors de cette réaction d'iodocyclisation, nous avons trouvé que la meilleure condition est celle où la réaction est effectuée dans l'acétonitrile avec 3.5 équivalents de triflate d'argent pour démarrer la réaction (entrée 10). Ces conditions réactionnelles ont donc été adoptées tout au long de la synthèse. Il est important de mentionner que les résultats de l'entrée 10 est le fruit des optimisations des conditions de réaction ainsi que des conditions de traitement, qui sera discutée dans le prochain paragraphe.

L'optimisation du traitement de la réaction a également été étudié puisque nous avons remarqué une réversibilité de la réaction lors du traitement. La chromatographie sur couche mince montrait que la réaction se rendait à complétion mais une fois le traitement effectué, de 50% à 75% de produit de départ était retrouvé. Différents traitements ont été étudiés afin de contrer ce problème. Dans un premier temps, des lavages aqueux avec HCl (1 M), afin d'acidifier la réaction à pH 7, ont été réalisés sans aucun succès. Des rendements entre 25% et 35% en faveur du produit final étaient obtenus et plusieurs intermédiaires réactionnels ont été observés. Nous avons essayé d'améliorer ce procédé en additionnant l'acide chlorhydrique 1M jusqu'à ce que le mélange réactionnel atteigne un pH=5. Nous avons obtenu cette fois un mélange complexe de produits non caractérisés. Il était maintenant évident que la réaction était sensible au pH lors de l'étape de traitement.

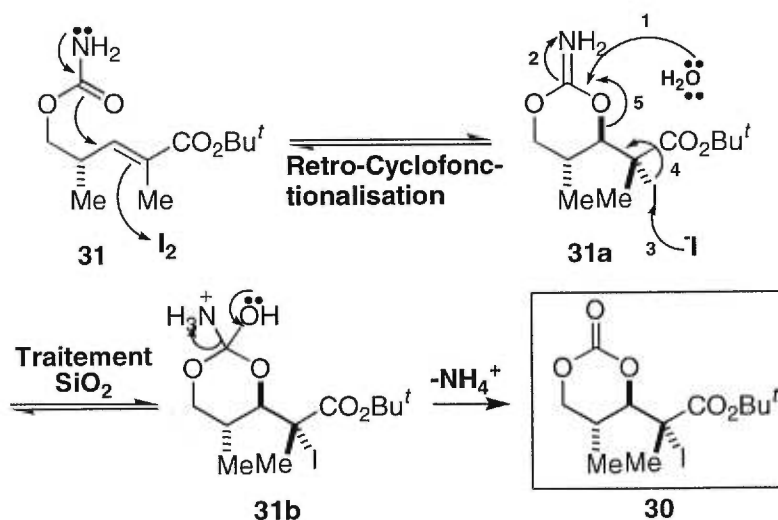
Nous avons donc décidé d'utiliser différents tampons à pH 5 ainsi qu'un pH mètre afin de contrôler le pH du mélange réactionnel en traitement. Nous avons employé comme solutions de traitement de l'acide chlorhydrique 0.001 M (pH 5) ainsi que les solutions tampons d'acide citrique (pH 2.5) et de $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ (pH 4.5-5). Toutes trois ont donné

des rapports de produit de départ/produit final de 1:1, n'apportant visiblement pas d'amélioration sur la méthode précédente.

Finalement, afin de reproduire les conditions de traitement apparent lors de l'analyse par chromatographie sur couche mince, nous avons ajouté 1 g de gel de silice par 0.5 mmol de substrat suivi de l'ajout d'AcOEt (10 mL). Cette formule nous a donné un rendement de 71% en produit final désiré et seulement 9% de produit de départ récupéré. Nous avons donc appliqué ce traitement pour la réaction d'iodocyclisation tout au long de la synthèse.

Nous proposons un mécanisme expliquant la réaction réversible de rétro-cyclofonctionalisation conduisant au produit de départ, ainsi que le rôle de la silice dans le traitement de la réaction (figure 23). L'addition électrophile de l'iode sur la double liaison de l'ester α,β -insaturé **31** et la cyclisation nucléophile par l'attaque de la fonction carbamate, conduit au premier intermédiaire dioxoiminium **31a** avec une vitesse de réaction rapide. Cet intermédiaire peut subir deux transformations possibles tout dépendant des conditions de traitement employées.

Figure 23: Mécanisme proposé pour le traitement suivant l'iodocyclisation



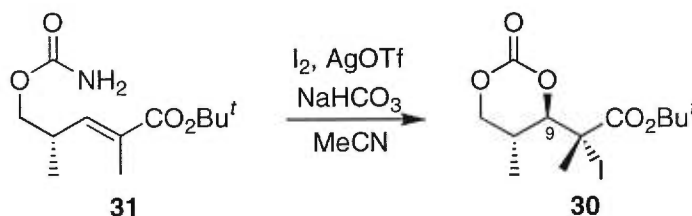
La première transformation est celle où une source de I dans le milieu lors du traitement vient attaquer l'iode déjà en place sur l'intermédiaire et la molécule subit une rétro-

cyclofonctionnalisation indésirable pour simplement retourner au produit de départ **31** (flèches **3**, **4**, **5** et **2**, figure 23). Le dioxoiminium peut subir une attaque nucléophile d'une molécule d'eau et par transfert de proton, former l'intermédiaire **31b** (flèches **1** et **2**, figure 23). L'ajout de gel de silice est essentiel à cette étape puisqu'elle permettrait de piéger l'ammoniac par la protonation, éliminant ainsi la réversibilité de la réaction en déplaçant l'équilibre vers les produits. L'assistance des doublets d'électrons sur l'oxygène de l'intermédiaire facilite le départ de l'ammoniac afin d'obtenir l'iodure cyclique **30**, précurseur de la réduction radicalaire.

1.4.4 Synthèse de l'iodure **30**, précurseur de la réduction radicalaire

En tenant compte de ces optimisations, nous proposons l'iodocyclisation du carbamate **31** comme première étape-clé de la synthèse du fragment C₇ à C₁₆ de la Zincophorine afin de contrôler la stéréochimie du centre C₉ du produit de cyclisation *trans* **30** désiré (figure 24).

Figure 24: Première étape-clé; l'iodocyclisation.



1.4.5 Modèle d'états de transition pour la réaction d'iodocyclisation

Nous avons démontré que l'iodocyclisation d'une double liaison trisubstituée de géométrie *E* conduit à la formation du produit de cyclisation *trans* avec une excellente diastéréosélectivité (figure 24). Cette sélectivité en faveur du produit majoritaire *trans* peut être expliquée par l'étude des quatre états de transition possibles pour cette réaction d'iodocyclisation schématisés à la figure 25. Sur les quatre états de transition, deux états de transition conduisent au produit *trans* (**I**, **III**), tandis que deux conduisent au produit *cis* (**II**, **IV**).

L'état de transition **I** conduisant au produit *trans* semble être celui de plus basse énergie (figure 25). Aux états de transition **II** et **IV** nous retrouvons des interactions allyliques-1,3 ($A^{1,3}$) défavorables entre les deux substituants méthyle tandis que l'état de transition **III** présente des interactions 1,3-diaxiales défavorables entre le substituant méthyle et la fonction amine du carbamate. Afin d'expliquer ce concept d'interactions allyliques-1,3, nous présentons à la figure 26 un exemple provenant d'une revue littéraire de R. W. Hoffman.²⁷

Figure 25: États de transition proposés pour l'iodocyclisation du carbamate 30

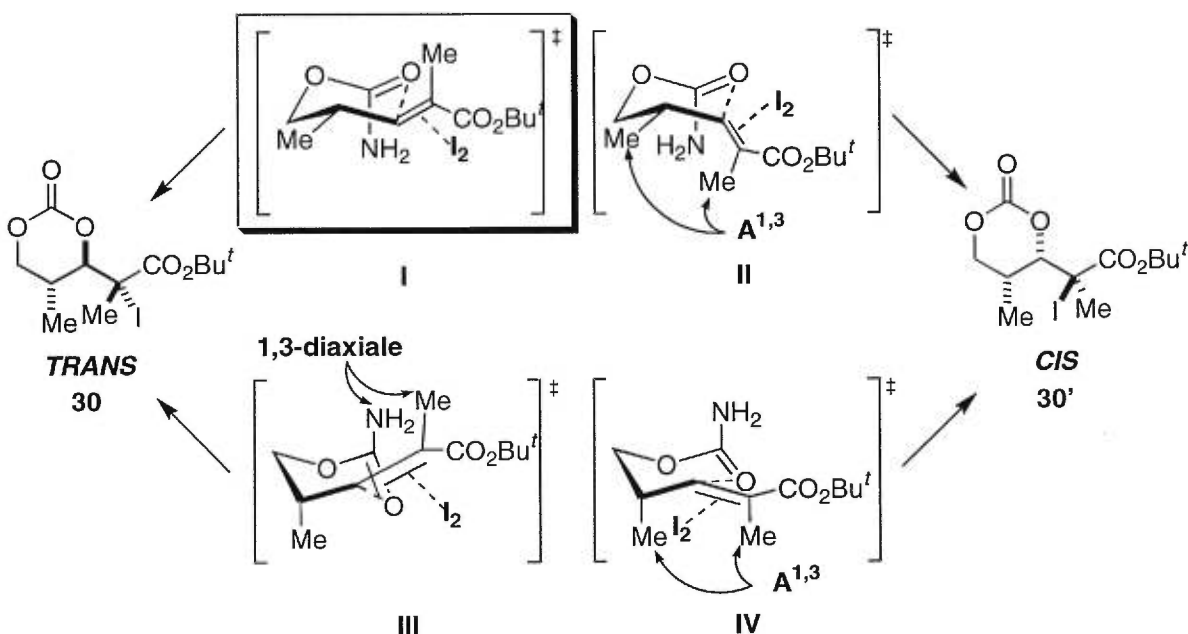
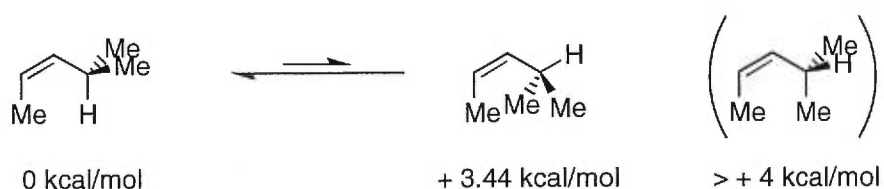


Figure 26: Effet allylique-1,3²⁷



En présence d'une oléfine de géométrie *cis*, la conformation préférentielle, c'est-à-dire de plus basse énergie relative (0 kcal/mol), est celle où le plus petit substituant en position

allylique (Hydrogène) se place dans le plan de la double liaison afin de minimiser les interactions stérique.

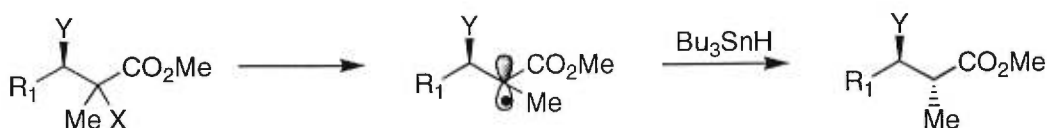
1.5 Réduction radicalaire

1.5.1 Généralités

Le contrôle de la stéréochimie dans les réactions impliquant des radicaux acycliques a reçu une attention considérable depuis le début des années 1990.²⁸ Différents niveaux de diastéréosélectivité ont déjà été atteints par les stratégies impliquant des auxiliaires chiraux²⁹ ou des centres chiraux vicinaux déjà existants (induction-1,2).^{30,31} L'étendue de ces réactions a été développée en utilisant des acides de Lewis mono-³² et bidentate^{33,34} ainsi que la complexation du solvant³⁵ et les liaisons hydrogène intramoléculaires.³⁶ Des résultats récents montrent que le contrôle par l'approche du réactif en employant des acides de Lewis chiraux est aussi possible en chimie radicalaire.³⁷ Les prochaines sections seront consacrées à la stéréoinduction-1,2 et à l'effet exocyclique lors de la réduction radicalaire.

En chimie radicalaire, la stéréoinduction-1,2 est obtenue dans un système où un centre stéréogénique en α du radical acyclique dirige l'attaque d'un hydruure ou d'un allyle. Notre groupe de recherche s'est particulièrement intéressé à la réactivité des radicaux en α d'un ester et d'un centre stéréogénique portant un groupement électroattracteur Y (i.e OMe, OH et F) (figure 27).^{31a,d} Ces radicaux peuvent être obtenus par le clivage homolytique d'un halogénure (X = I ou Br) ou d'un phénylsélénure.

Figure 27: Réduction stéréosélective d'esters α -halo- β -alkoxylés³¹



1.5.2 L'effet des substituants sur la sélectivité de la réduction radicalaire

La sélectivité en faveur de la configuration relative *anti* peut être augmentée de manière significative lorsqu'un atome électronégatif comme l'oxygène ou le fluor (au lieu d'un atome de carbone) se trouve au centre stéréogénique (Y) en α du radical (tableau 5, entrées 1 à 3).^{31d} Lorsqu'un groupement donneur ($R_1=Me$) occupe cette position, de très faibles rapports diastéréosélectifs sont obtenus (entrée 4). Puisque ces réactions sont sous contrôle cinétique, une hausse de la diastéréosélectivité est observée lorsque la température de la réaction est diminuée.^{31a} Ainsi des ratios de 32 : 1 (entrée 2) en faveur des produits *anti* peuvent être atteints lorsque la température est diminuée à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, comparativement à 11 : 1 lorsque la réaction est effectuée à $-10\text{ }^\circ\text{C}$ (entrée 1).

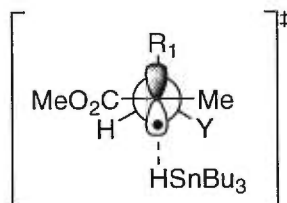
Tableau 5: L'effet des substituants R_1 et Y³¹

Entrée	R_1	Y	T ($^\circ\text{C}$)	Rapport <i>anti:syn</i>
1	Ph	OMe	-10	11 : 1
2	Ph	OMe	-78	32 : 1
3	Ph	F	-78	20 : 1
4	Ph	Me	-78	2 : 1
5	Pr^i	OMe	-78	8 : 1
6	Et	OMe	-78	1.5 : 1

Notre espoir d'utiliser la réaction de transfert d'hydrogène de façon générale en synthèse était estompé en s'apercevant qu'une bonne diastéréosélectivité était limitée aux substrats portant un groupement R_1 aromatique (entrée 2).^{31a} Il est démontré par les entrées 5 et 6 du tableau 5 que les rapports diastéréosélectifs *anti* : *syn* sont clairement diminués lorsque R_1 est plus petit, comme un groupement isopropyle ou un groupement éthyle. Nous remarquons d'après les résultats du tableau 5 que le produit majoritaire obtenu lors de

ces réactions de transfert d'hydrogène est le produit de stéréochimie *anti*. La figure 28 présente l'état de transition proposé pour la formation de ce produit de réduction *anti*.

Figure 28: État de transition proposé pour l'obtention du produit majoritaire *anti*³¹



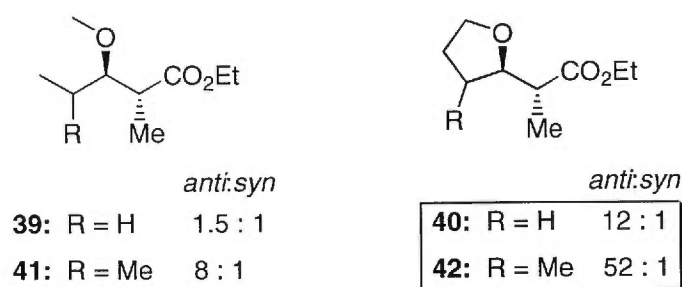
La présence d'un radical planaire en α d'une fonction ester a pour effet de donner un caractère sp^2 à cette liaison par la délocalisation du radical sur la fonction carbonyle de l'ester. D'un point de vue stérique, il peut donc y avoir minimisation des interactions allyliques-1,3. L'état de transition proposé de la figure 28 peut également être stabilisé par deux effets électroniques. Premièrement, l'opposition de la fonction ester au groupement méthoxy réduit les répulsions électrostatiques intramoléculaires. Un deuxième effet électronique, qui diminue l'énergie de l'état de transition, implique une interaction entre le radical et le lien C-R₁. Le radical ayant une orbitale moléculaire (SOMO) de basse énergie peut être stabilisé par hyperconjugaison par la fonctionnalité qui possède l'orbitale moléculaire (HOMO) de plus haute énergie, comme le lien C-R₁. En d'autres mots, un radical pauvre en énergie peut être stabilisé par un effet σ donneur avec le meilleur substituant électrodonneur, dans ce cas-ci le lien C-R₁ puisque qu'il est en parfait alignement avec l'orbitale p du radical.

1.5.3 Effet exocyclique

Il a été observé que les substrats ayant les groupements Y et R₁ (figure 27) liés ensemble dans un cycle subissaient une réduction radicalaire avec une meilleure diastéréosélectivité que leurs contre parties acycliques. Par exemple, les réactions de transfert d'hydrogène des composés **40** et **42** (à -30 °C) du tableau 6 démontre une augmentation de la sélectivité en faveur de la configuration *anti* comparativement aux

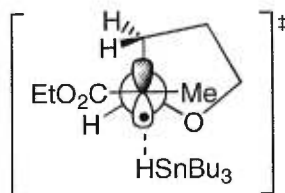
réactions (à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) de leurs analogues acycliques correspondants **39** et **41**, respectivement.^{31e}

Tableau 6: Effet exocyclique^{31e}



Afin de comprendre l'origine de ces hausses de diastéréosélectivité, nous avons préparé un certain nombre d'esters α -halogénés cycliques et acycliques et étudié leurs réductions sous conditions radicalaires.^{31d} Il a donc été démontré par cette étude que l'augmentation de la sélectivité *anti* dans les réductions radicalaires sur ces composés provient principalement de la présence d'un cycle adjacent au radical ("effet exocyclique"). L'hypothèse mécanistique s'explique par le fait que la présence du cycle exo au radical contribue à empêcher la rotation du lien parallèle au radical. La face supérieure du radical est bloquée donc la face inférieure devient plus dégagée à l'attaque de l'hydrure pour conduire au produit désiré *anti* majoritaire (figure 29).

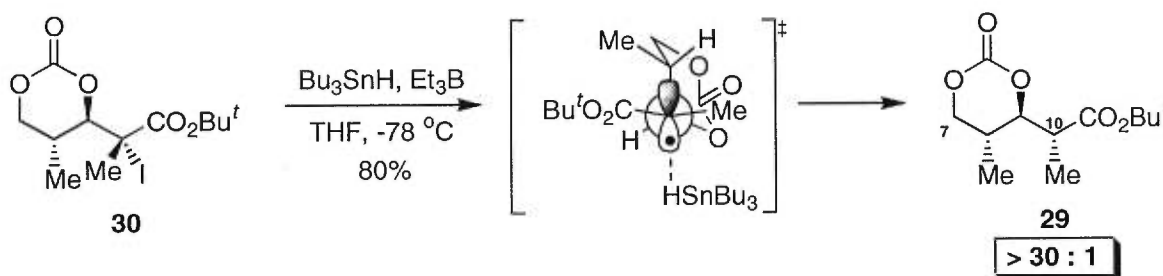
Figure 29: État de transition proposé en présence d'un cycle^{31d}



1.5.4 Application de notre méthodologie pour la synthèse du composé 29

Nous avons présenté précédemment l'étape-clé, soit l'iodocyclisation, permettant de contrôler la stéréochimie du centre C₉ pour la synthèse du fragment C₇ à C₁₆ de la Zincophorine. L'induction asymétrique-1,2, pour la réaction de réduction radicalaire, est à l'origine du contrôle de la stéréochimie du centre C₁₀. Afin d'expliquer l'excellente diastéréosélectivité supérieure à 30 : 1 en faveur du produit de réduction *anti* 29, la figure 30 présente l'état de transition que nous proposons pour cette réaction.

Figure 30: État de transition proposé pour l'obtention du produit *anti* 29



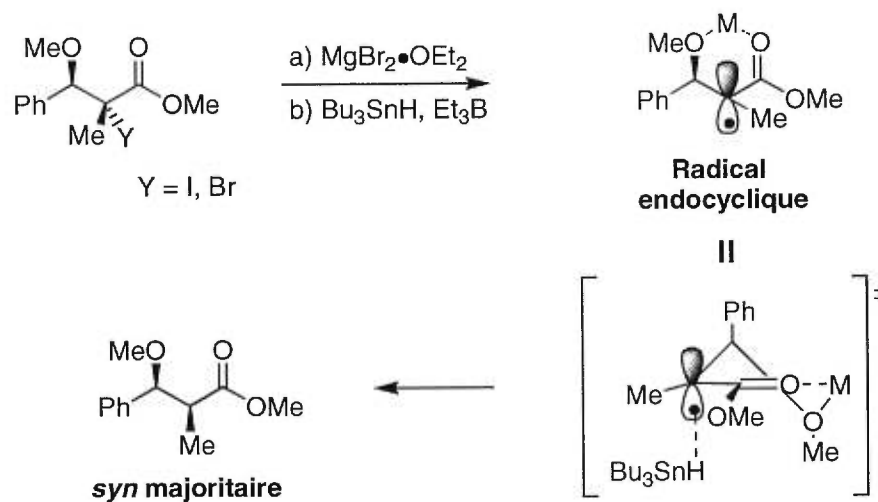
Ce modèle d'état de transition repose sur la minimisation d'effets stériques et électroniques ainsi que l'effet exocyclique mentionné précédemment. Nous notons que la face supérieure du radical est très encombrée et que l'addition de l'hydrure se fait préférentiellement sur la face inférieure pour conduire au produit *anti* majoritaire 29.

1.5.5 Réduction radicalaire sous contrôle de la chélation

Après avoir exploré la réaction de transfert d'hydrogène conduisant au composé majoritaire de diastéréosélectivité *anti*, notre intérêt s'est porté sur l'obtention du produit de réduction *syn* par l'utilisation d'acides de Lewis lors de la réduction radicalaire. Cela nous permettrait alors de développer une méthodologie de synthèse qui conduirait à une série de composés dérivés du fragment C₇ à C₁₆ de la Zincophorine. Nous avons déjà démontré qu'en utilisant $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ comme acide de Lewis, il est possible de former ce radical

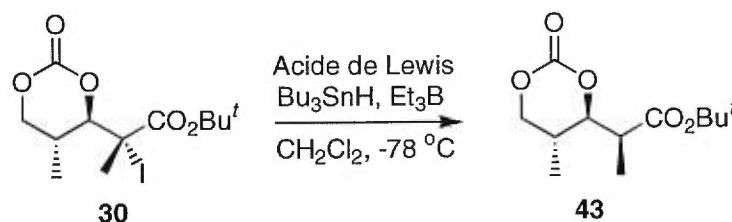
endocyclique conduisant au produit de réduction *syn* avec une excellente diastéréosélectivité (20:1, figure 31).^{34a}

Figure 31: Radical endocyclique avec acide de Lewis^{34a}



En tenant compte de ce résultat, il devenait alors intéressant d'appliquer cette stratégie pour la réduction radicalaire du composé **30** afin d'obtenir le produit de réduction de stéréochimie *syn* **43** (figure 32).

Figure 32: Réduction radicalaire en présence d'acides de Lewis

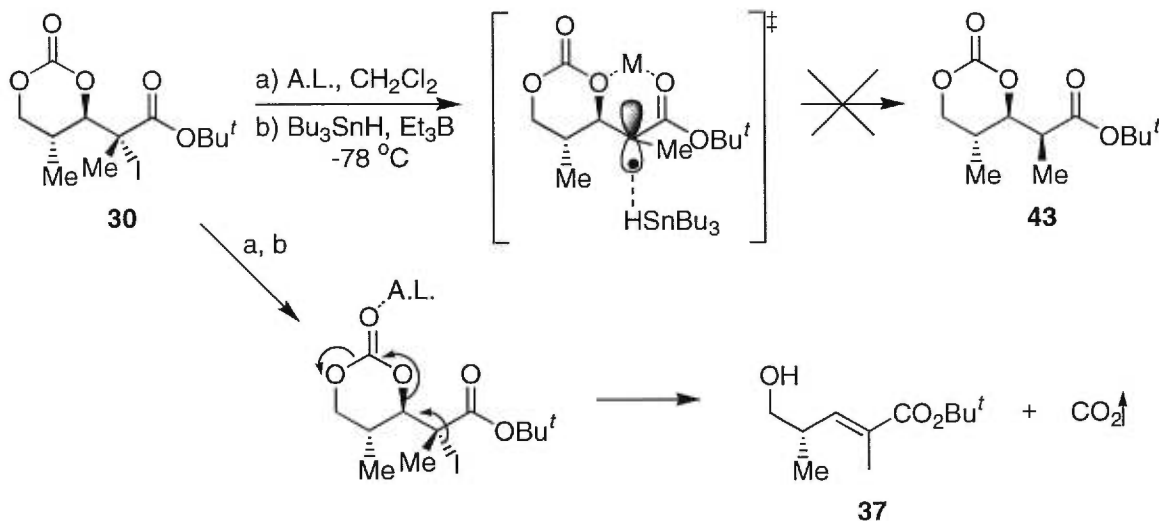


1.5.6 Optimisation des conditions réactionnelles de la réduction radicalaire en présence d'acides de Lewis pour l'obtention du produit *syn* majoritaire **43**

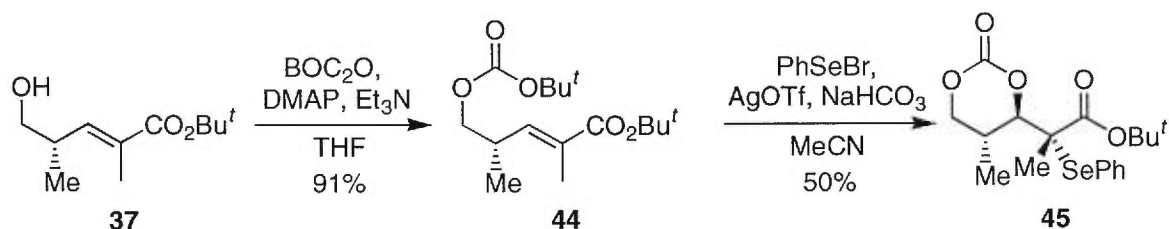
Différents acides de Lewis, comme $MgBr_2 \cdot OEt_2$, MgI_2 et ZnI_2 , ont été utilisés lors de cette étude. Lors de réductions radicalaire sur le substrat **30** en présence de $MgBr_2 \cdot OEt_2$, différents ordres d'additions ont été effectués en employant 3 équivalents d'acide de Lewis

et en laissant un temps de chélation de 0 à 30 minutes avant d'être soumis aux conditions de réduction radicalaire. Nous avons fait varier le nombre d'équivalents d'acide de Lewis dans le cas du ZnI_2 . Les essais ont tous conduits majoritairement au produit **37**, avec dans un cas, une fraction majoritaire du produit de réduction *anti*. Malheureusement, le produit de réduction *syn* n'a pu être obtenu dû à l'instabilité de l'iodure de départ **30** en présence d'acides de Lewis. Les acides de Lewis étudiés favoriseraient une réaction de rétro-cyclofonctionalisation suivie d'une décarboxylation pour conduire à l'alcool primaire **37** (figure 33). La force motrice de cette réaction peut s'expliquer par un dégagement de CO_2 .

Figure 33: Rétro-cyclofonctionalisation et décarboxylation

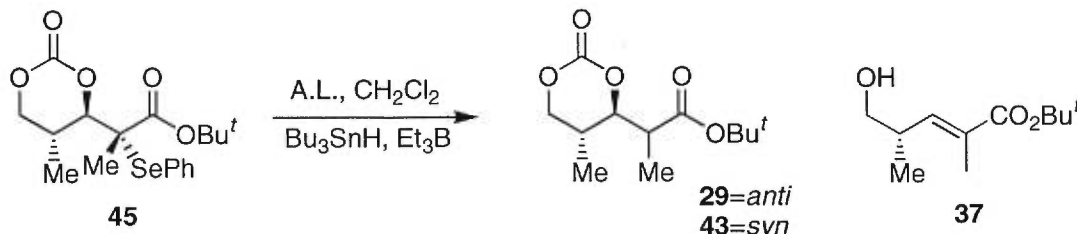


Afin de remédier à ce problème d'instabilité, nous avons préparé le dérivé phénylsélenure **45** du composé **30**. Nous avons d'abord tenté la phénylsélenocyclisation à partir du carbamate **31** (précurseur de l'iodocyclisation), mais seul le produit de départ a été récupéré. Nous avons donc modifié la synthèse en additionnant le groupement BOC (composé **44**) sur l'alcool primaire **37** pour ensuite effectuer la cyclisation en présence de bromure de phénylsélénium (figure 34).

Figure 34: Protection de l'alcool 37 et phénylsélenocyclisation

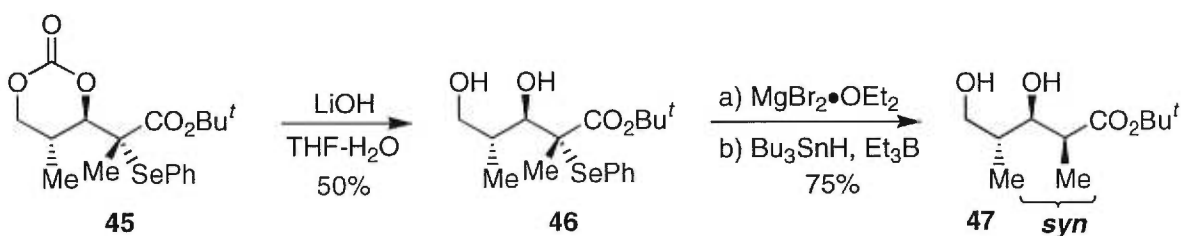
Ce composé a été soumis aux conditions de réduction radicalaire en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ et un rapport de 3:1 en faveur du produit d'élimination **37** a été obtenu (Tableau 8, entrée 3). La fraction minoritaire représente elle-même un rapport de 1:1 des produits de réductions *anti* et *syn*. Différents ordres d'additions ont été effectués dans le cas du $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ mais les essais ont tous conduit majoritairement au produit de rétro-cyclofonctionnalisation suivi de la décarboxylation **37** (entrées 1 à 5). Deux autres essais ont été effectués avec ZnI_2 et ZnOTf sans aucun succès (entrées 6 et 7).

Ces résultats étant évidemment insatisfaisants, nous avons orienté notre stratégie de synthèse pour l'obtention du produit *syn* autrement. Le phénylsélenure **45** plus stable, a été hydrolysé en diol pour être réduit en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ et de Bu_3SnH dans le CH_2Cl_2 et conduire au produit désiré de stéréochimie *syn* **47** (figure 35). Bien que cette méthode inverse les étapes de saponification et de réduction radicalaire par rapport à la synthèse principale, le nombre d'étapes demeurent toutefois équivalent. Cette séquence conduit au produit de stéréochimie *syn* avec une excellente diastéréosélectivité (>30 : 1) et avec un rendement de 75%.

Tableau 7: Réduction du phénylsélénure 45 en présence d'acides de Lewis


Entrée	Acide de Lewis	équivalent d'A.L.	T (°C)	Rapport <i>anti</i> : <i>syn</i> ^a	Rendement 29 et 43 (%)
1	MgBr ₂ •OEt ₂ ^b	3	-78	--	0 ^c
2	MgBr ₂ •OEt ₂ ^d	3	-78	1 : 1	20 ^e
3	MgBr ₂ •OEt ₂ ^f	3	-78	1 : 1	25 ^e
4	MgBr ₂ •OEt ₂ ^g	3	-78	>100 : 1	8 ^h
5	MgBr ₂ •OEt ₂ ⁱ	3	-78	--	0 ^c
6	ZnI ₂ ^j	3	-50	>100 : 1	70
7	ZnOTf ^k	3	-78	--	0 ^c

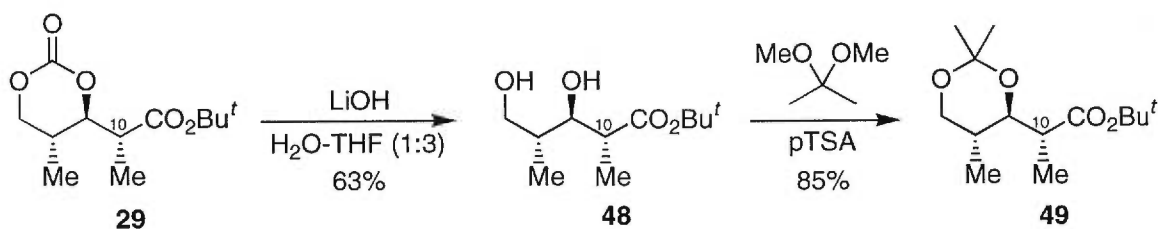
^aLe rapport *anti* : *syn* a été déterminé sur le mélange réactionnel brut par RMN ¹H. ^bLe produit de départ 45 et l'A.L. ont été agités 10-15 min à -78 °C et ensuite Bu₃SnH et Et₃B ont été ajoutés. ^cProduit de rétro-Michael suivi d'une décarboxylation 37. ^dLe produit de départ 45 en solution à -78 °C a été ajouté à l'A.L. en solution à -78 °C et ensuite Bu₃SnH et Et₃B ont été ajoutés. ^eRendement pour les produits *anti* et *syn* combinés. ^fL'A.L. en solution à -78 °C a été ajouté au produit de départ 45 en solution à -78 °C et ensuite Bu₃SnH et Et₃B ont été ajoutés. ^gL'A.L. préalablement filtré et refroidi à -78 °C a été ajouté au mélange du produit de départ 45 et de Bu₃SnH à -78 °C. Le mélange a été agité pendant 15 min et Et₃B a été ajouté. ^hRendement du produit *anti* seulement, 8% de produit de départ et le reste étant du produit d'élimination 37. ⁱLe produit de départ 45 en solution dans le THF à -78 °C a été ajouté à l'A.L. en solution dans le THF à -78 °C et le mélange a été agité pendant 15 min. Ensuite, Bu₃SnH et Et₃B ont été ajoutés. ^jL'A.L. en solution à T °C a été ajouté à la solution du produit de départ à T °C et le mélange a été agité 15 min. Ensuite, Bu₃SnH et Et₃B ont été ajoutés.

Figure 35: Méthode alternative pour générer le produit *syn*


1.6 Synthèse du synthon 12 à partir du carbonate 29

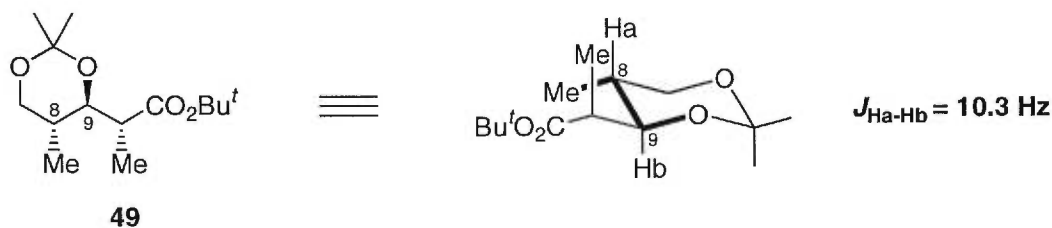
La synthèse a ensuite été poursuivie par la saponification du carbonate **29** effectuée dans un mélange d'eau et de THF en présence d'hydroxyde de lithium pour conduire au diol **48** (figure 36). Ce diol a ensuite été protégé en acétonide **49** par le 2,2-diméthoxypropane en présence d'acide *para*-toluènesulfonique. Il est important de mentionner que la comparaison des spectres RMN ^1H du diol *anti* **48** et du diol *syn* **47** nous a permis de conclure que la réduction radicalaire du composé **46** (figure 35) en présence d'un acide de Lewis a conduit au composé **47**.

Figure 36: Saponification du carbonate 29 et protection du diol 48



L'acétonide obtenu a pu servir d'intermédiaire cyclique pour prouver la relation *anti* entre le substituant méthyle du cycle en position C₈ et le lien C-O du cycle (figure 37). La grande constante de couplage de 10.6 Hz entre le Ha et le Hb nous indique que ces deux protons sont *trans* l'un par rapport à l'autre et permet de conclure que le méthyle en position C₈ et la liaison C-O du cycle sont *anti*.

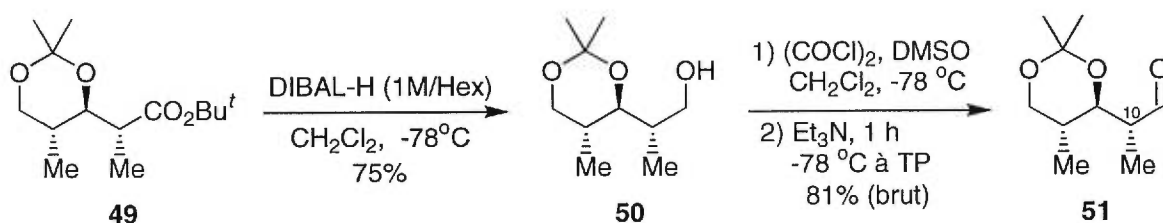
Figure 37: Preuve de stéréochimie du centre stéréogénique C₉



Le contrôle de la réduction de l'ester **49** en aldéhyde **51** avec DIBAL-H était une fois de plus trop difficile, cette réduction a été continuée jusqu'à l'alcool **50** avec un rendement

de 75% (figure 38). L'oxydation de l'alcool **50**, en utilisant les conditions avec le complexe pyridine trioxyde de soufre, causait l'épimérisation du centre C₁₀. Les conditions d'oxydation de Swern ont été utilisées sur l'alcool **50** pour conduire à l'aldéhyde **51**. L'aldéhyde, pouvant facilement s'épimériser par chromatographie sur gel de silice, a été engagé immédiatement dans la prochaine réaction sans aucune purification.

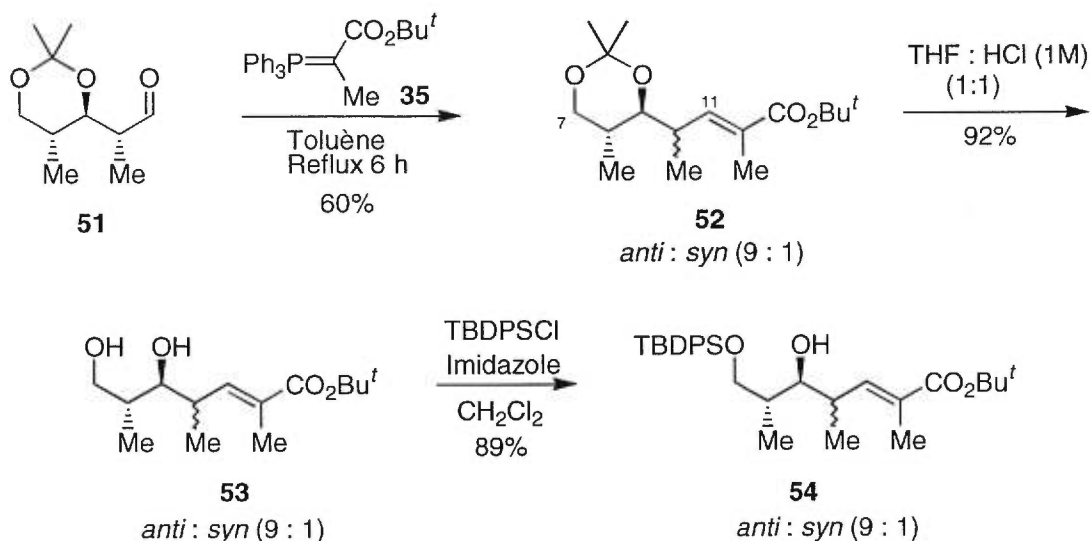
Figure 38: Réduction de l'ester **49 et oxydation de l'alcool **50****



La deuxième réaction de Wittig (figure 39) a été effectuée sur l'aldéhyde brut **51** en utilisant le même ylure **35** décrit précédemment. Les conditions de réaction de Wittig employées auparavant ont été appliquées sans grand succès, puisqu'après cinq jours à la température de la pièce, une grande quantité de produit de départ se trouvait dans le milieu réactionnel. Cependant, la réaction s'est complétée lorsque le mélange a été porté à reflux pendant 6 h. Nous avons alors observé, par RMN ¹H, de l'épimérisation en C₁₀ avec un rapport de 8 : 1 en faveur du produit désiré. Des méthodes alternatives d'oléfination, incluant les conditions de Horner-Wadsworth-Emmons, ont été examinées avec comme résultat le produit de β-élimination majoritaire et l'ester **52** minoritaire.

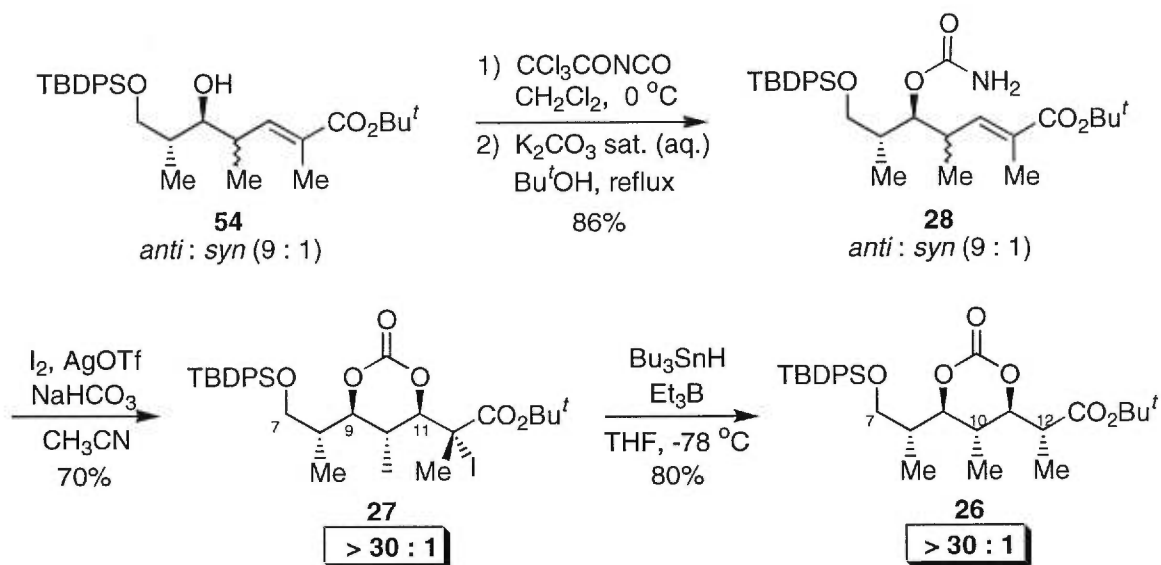
Le mélange inséparable d'épimères obtenu lors de l'étape d'oléfination a été engagé dans la synthèse. Ce mélange a pu être séparé subséquemment à l'étape d'iodocyclisation. L'acétonide **52** a été déprotégé avec un mélange 1 : 1 de THF et d'acide chlorhydrique 1M pour conduire au diol **53** avec un excellent rendement de 92%. La monoprotection a ensuite pu être réalisée sans problème sur l'alcool primaire par le chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle en présence d'imidazole³⁸ pour donner le diol monoprotégé **54**.

Figure 39: Réaction de Wittig, déprotection et monoprotection de l'alcool primaire



L'alcool secondaire **54** a été transformé en carbamate **28** avec les mêmes conditions d'addition décrites pour le composé **31**.¹⁹ Pour se faire, un reflux de 6 h a été nécessaire afin d'obtenir la fonction carbamate désirée avec rendement de 86% (figure 40). L'ester α,β -insaturé **28** a été traité sous les conditions d'iodocyclisation décrites précédemment (section 1.4.4) pour conduire à l'iodure tertiaire **27** avec un rendement de 70% et une diastéréosélectivité >30 : 1 (déterminée par la RMN ¹H) en faveur du produit de configuration *anti*. À ce niveau le mélange de diastéréoisomères a été séparé. L'iodure tertiaire **27** a été soumis aux conditions de réduction radicalaire optimisées (section 1.5.4) pour le contrôle de la stéréochimie en C₁₂ du composé **26** (figure 40). Seul le produit *anti* a été observé.

Figure 40: Formation du carbamate 28, iodocyclisation et réduction radicalaire



Ce composé cyclique **26** nous a permis de prouver la stéréochimie des centres C_{10} et C_{11} par l'analyse des constantes de couplage J (figure 41). Les hydrogènes Hb et Hc sont *trans* l'un par rapport à l'autre puisqu'une grande constante de couplage $J_{\text{Hb-Hc}}$ de 10.6 Hz est observée. Par cette valeur de constante, nous pouvons conclure que le substituant méthyle du centre stéréogénique en C_{10} a une relation *anti* avec le lien C-O du cycle en position stéréogénique en C_9 et par le fait même, prouve que la première réduction radicalaire a permis d'obtenir la stéréochimie *anti* voulue. Une deuxième constante de couplage de 10.4 Hz a été déterminée entre les hydrogènes Hc et Hd; ils sont également *trans*. Elle permet de prouver que la deuxième iodocyclisation de la synthèse procède de manière à ce que le lien C-O du cycle nouvellement formé soit *anti* au substituant méthyle du cycle.

Figure 41: Preuve de stéréochimie des centres stéréogéniques C_{10} et C_{11}

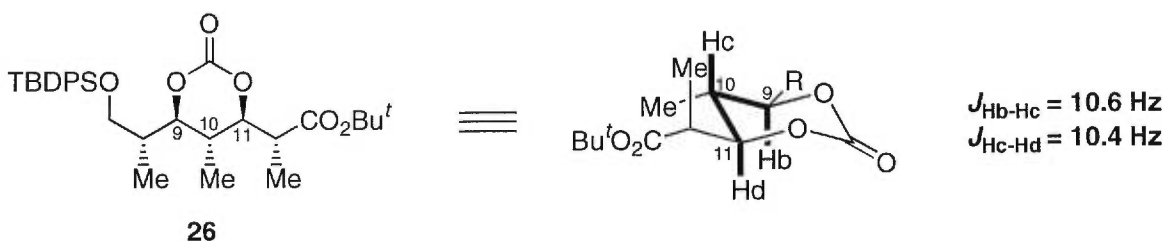
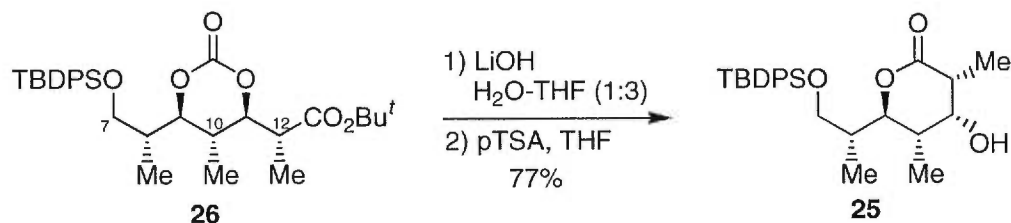
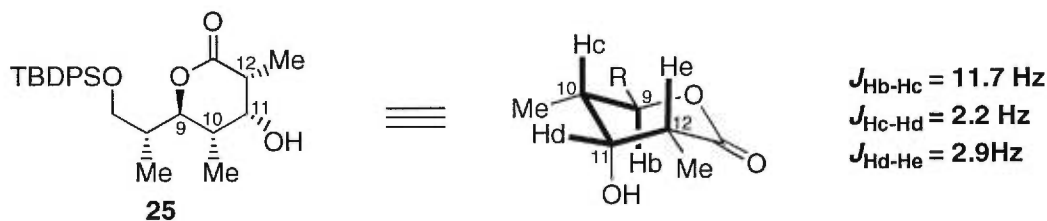
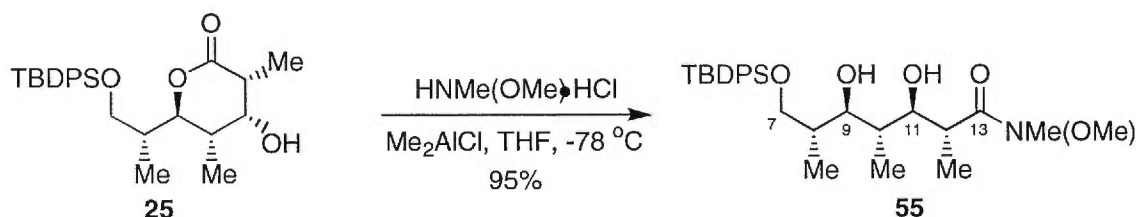


Figure 42: Saponification du carbonate cyclique 26 et lactonisation

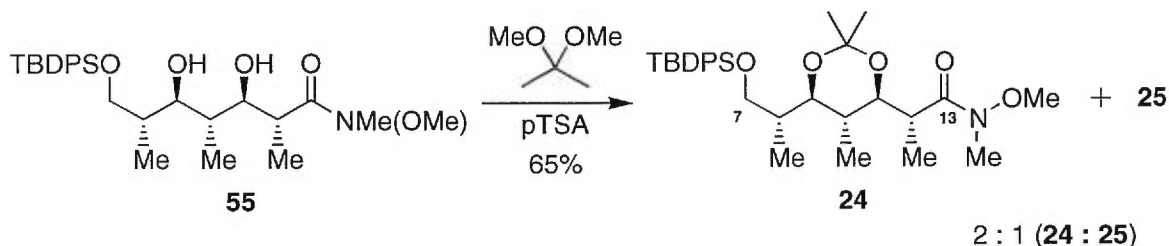
Le carbonate cyclique **26** a subi une saponification en présence d'hydroxyle de lithium pour être ensuite lactonisé en milieu acide (figure 42). La saponification du composé **26** a conduit à un mélange de lactone **25** et du diol déprotégé. Afin de convertir complètement le diol non cyclisé en lactone **25**, le mélange brut a été solubilisé dans le THF et agité toute une nuit en présence d'acide *para*-toluènesulfonique pour conduire à la lactone avec un rendement de 77%. Ce troisième intermédiaire cyclique **25** a également fourni les preuves stéréochimiques des centres C₁₀, C₁₁ et C₁₂ par l'analyse des différentes constantes de couplage (figure 43).

Figure 43: Preuve de stéréochimie du centre stéréogénique C₁₂

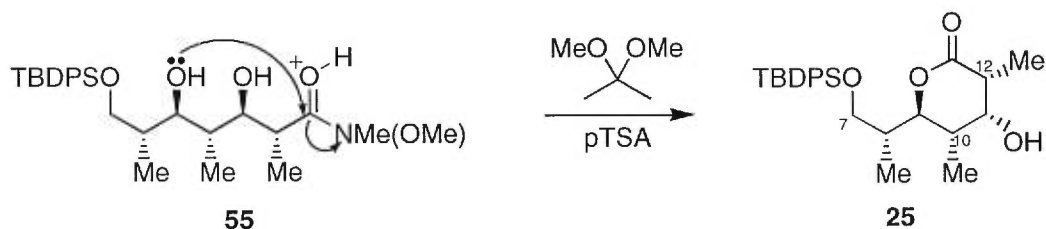
La stéréochimie des centres C₉, C₁₀ et C₁₁ a déjà été prouvée par les deux autres preuves de stéréochimie discutées précédemment (figures 37 et 41), la lactone **25** nous a donné une constante de couplage entre les hydrogènes Hd et He afin de déterminer la stéréochimie du centre stéréogénique en C₁₂. La faible constante de couplage $J_{\text{Hd-He}}$ de 2.9 Hz révèle une géométrie relative *cis* entre les hydrogènes Hd et He et prouve que la réduction radicalaire du centre C₁₂ a conduit au produit *anti*.

Figure 44: Ouverture de la lactone 25 en amide de Weinreb 55⁴⁰

Les conditions de Weinreb,³⁹ soit l'utilisation de l'hydrochlorure de *N,O*-diméthylhydroxyamine avec la triméthylaluminium comme acide de Lewis, ont résulté en l'ouverture de la lactone **25** avec un rendement de 50% après 8 h de réaction. Afin d'améliorer ces conditions, nous avons appliqué les conditions de préparation d'amides *N*-méthoxy-*N*-méthyle développées par Shimizu et ses collaborateurs⁴⁰ qui suggèrent l'utilisation du même réactif aminé avec le chlorure de diméthylaluminium comme acide de Lewis. Sous ces conditions et un temps de réaction de 30 min à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, l'amide de Weinreb **55** a été obtenu avec un rendement de 95% (figure 44).

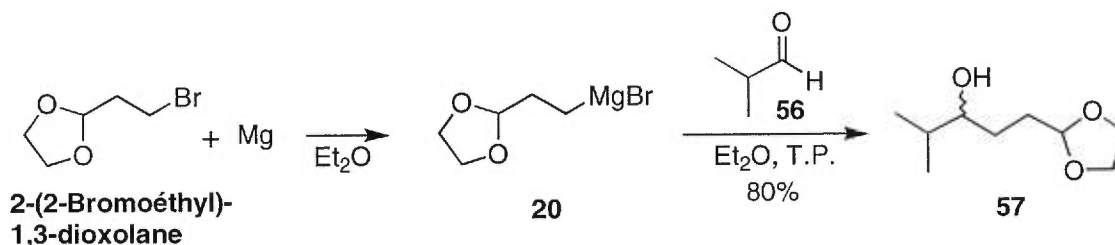
Figure 45: Protection du diol 55 en acétonide 24

La protection du diol **55**, sous les conditions classiques pour la formation d'acétonide (pTSA et 2,2-diméthoxypropane), a conduit à la formation d'un mélange de 2 : 1 de l'acétonide désiré **24** et de la lactone **25** (figure 45). Ce résultat décevant peut se comprendre par le mécanisme de la figure 46 qui montre que la présence de l'acide catalyse la réaction en protonant le carbonyle de la fonction amide favorisant l'attaque de l'hydroxyle pour former le cycle à six membres, plus stable.

Figure 46: Mécanisme de formation de la lactone 25

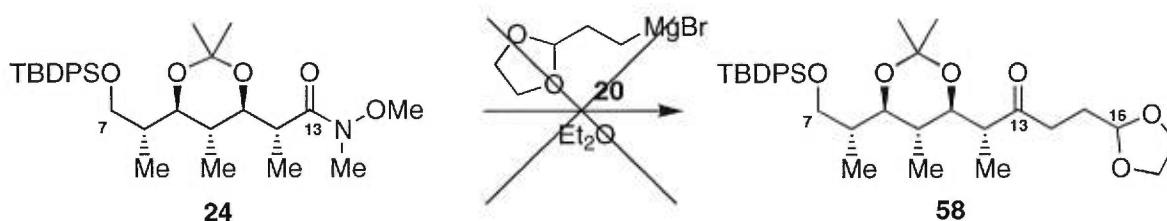
Nous avons tenté d'améliorer les conditions réactionnelles en changeant l'acide para-toluènesulfonique (PTSA) pour le para-toluènesulfonate de pyridinium (PPTS) ou en effectuant la réaction dans l'acétone distillée au lieu du 2,2-diméthoxypropane. Aucune de ces conditions n'a amélioré le rendement et aucune de ces réactions se complétaient. Comme la lactone récupérée correspond à un intermédiaire de la synthèse, nous avons utilisé la méthode initiale de formation de l'acétonide.

Les amides hydroxante O-méthyle N-méthyle (amides de Weinreb) sont des intermédiaires très utiles en synthèse organique puisqu'ils réagissent efficacement avec les organométalliques pour conduire aux cétones correspondantes.⁴¹ Nous avons donc proposé l'addition d'un réactif de Grignard sur l'amide de Weinreb déjà en place pour installer la chaîne de C₁₃ à C₁₆ du fragment final. Dans un premier temps, nous avons tenté l'addition de l'organomagnésien **20** sur l'isobutyraldéhyde comme composé modèle. L'organomagnésien **20** a été formé *in situ* à partir du 2-(2-bromoéthyl)-1,3-dioxolane et du magnésium en prenant la précaution de flamber tout le montage (ballon, réfrigérant et agitateur magnétique) avant le début de la réaction et en initiant celle-ci avec une source de chaleur. Son addition sur l'aldéhyde **56** à donner l'alcool correspondant **57** avec un rendement de 80% (figure 47).

Figure 47: Addition de l'organomagnésien sur l'isobutyraldéhyde

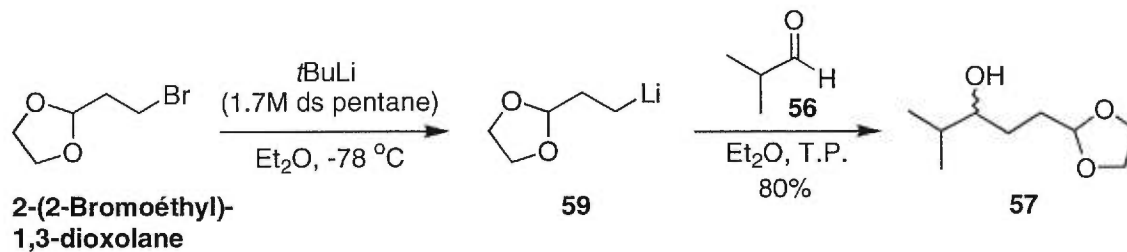
Après avoir réalisé cette réaction contrôle, il devenait donc possible de tenter l'addition de ce même organomagnésien sur l'amide de Weinreb **24** en appliquant les mêmes conditions (figure 48). Plusieurs essais de la même réaction ont été effectués et seul le produit de départ a été récupéré. Même le chauffage à reflux du mélange réactionnel après l'addition de l'organomagnésien n'a pas conduit au produit d'addition. Il était donc clair à ce point que la réactivité de l'organomagnésien préparé *in situ* n'était pas assez élevée pour s'additionner sur l'amide de Weinreb **24**.

Figure 48: Addition de l'organomagnésien sur l'amide de Weinreb 24



Nous avons donc envisagé la préparation d'un organométallique qui serait plus réactif que le magnésien. Notre choix s'est posé sur un organolithien que nous avons préparé selon la méthode présentée à la figure 49. L'addition du *tert*-butyllithium (1.7 M dans le pentane) goutte à goutte sur le bromure de départ s'est effectuée à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et le mélange a été agité à cette température pendant 1 h.

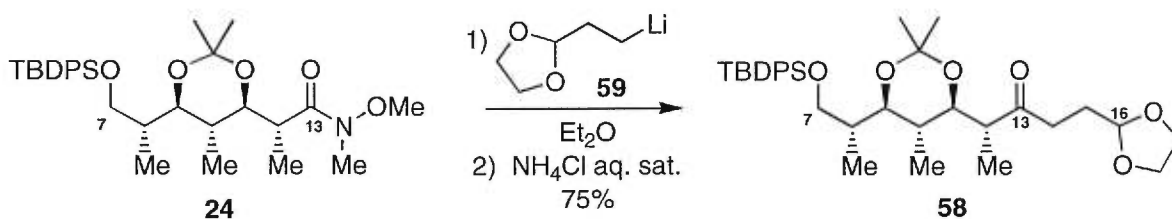
Figure 49: Addition de l'organolithien sur l'isobutyraldéhyde



Afin de vérifier la formation et la réactivité de l'organolithien **59**, nous avons effectué de nouveau une réaction contrôle avec l'isobutyraldéhyde **56** qui a conduit à l'alcool désiré **57** avec un bon rendement. Il a été observé que le temps de réaction avec l'organolithien était beaucoup plus court qu'avec l'organomagnésien. Après seulement 20

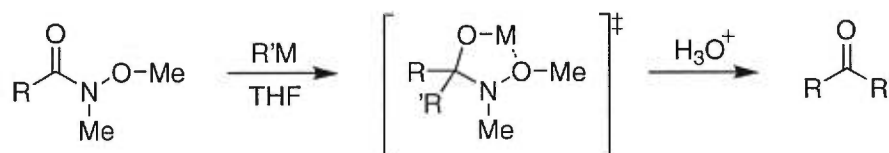
min, l'addition était complétée comparativement à 3 h dans le cas de l'addition de l'organomagnésien. Ces résultats satisfaisants nous encourageaient à entreprendre la réaction sous les mêmes conditions avec l'amide de Weinreb **24**. L'organolithien a été préparé *in situ* et une fois l'amide de départ ajouté à la solution, le mélange réactionnel a été agité à la température de la pièce pendant 30 minutes seulement. Le traitement de la réaction en milieu acide nous a permis d'obtenir la cétone désirée **58** avec un rendement 75% (figure 50). Étant donné que le traitement de la réaction avec une solution d'HCl 10% dans l'éthanol a conduit à un produit d'hydrolyse de la fonction acétale, nous avons utilisé des conditions de traitement acide plus douces en versant le mélange réactionnel sur une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium à 0 °C.

Figure 50: Addition de l'organolithien sur l'amide de Weinreb **24**



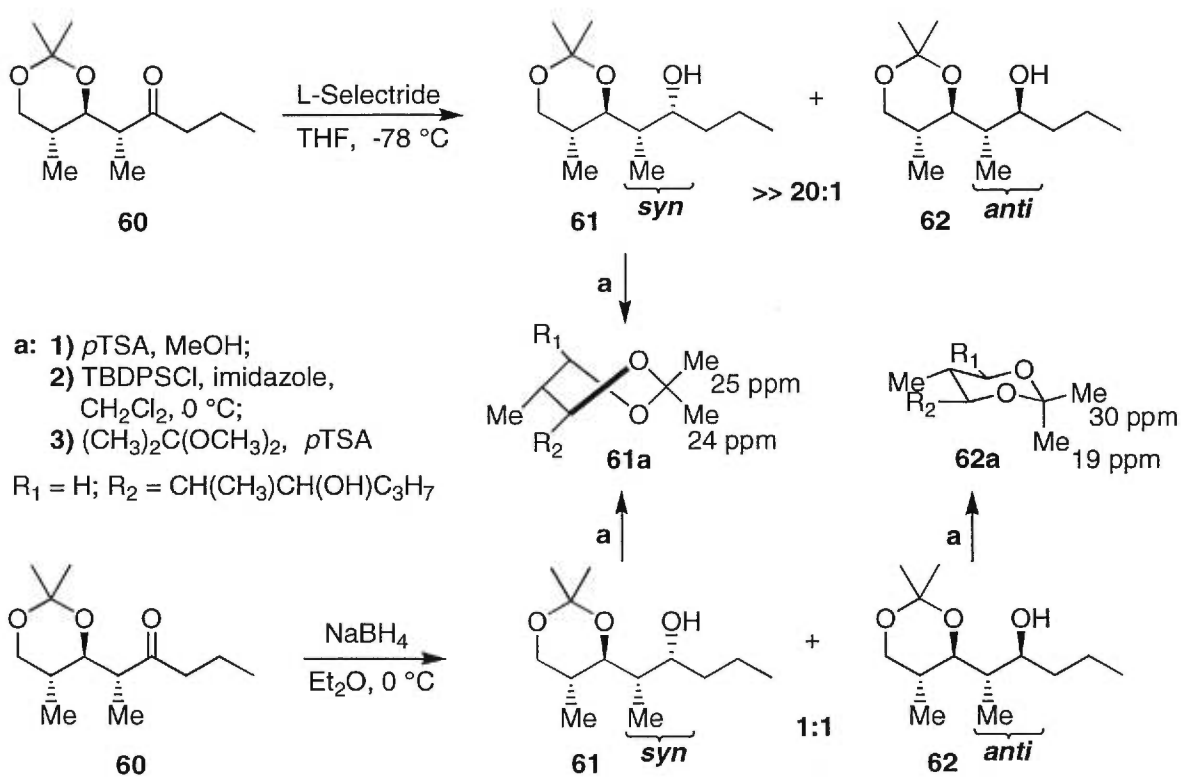
Weinreb et son groupe⁴¹ ont démontré que les amides *N*-méthoxy-*N*-méthyle réagissent avec les réactifs de Grignard et les organolithiens pour conduire aux cétones correspondantes. La formation d'alcools tertiaires n'est pas observée même avec un grand excès en espèce organométallique. Les auteurs proposent que cette conversion procède par un intermédiaire métal-chélaté très stable démontré à la figure 51, ce qui expliquerait la mono-addition de produit. Le composé **58** obtenu par la réaction d'alkylation devait subir que deux transformations supplémentaires pour conduire au fragment C₇ à C₁₆ de la Zincophorine. La cétone en C₁₃ devait être réduite en alcool pour être ensuite protégée sous forme d'éther benzyloxyméthylé.

Figure 51: Intermédiaire chélaté lors de l'addition nucléophile⁴¹



Des études modèles ont été réalisées par des membres de notre groupe⁴² afin de déterminer quel serait le meilleur réducteur pour conduire à l'alcool de stéréochimie *syn* par rapport au substituant méthyle en α de la cétone. Le composé modèle de la figure 52 a été réduit par le L-Selectride avec une sélectivité supérieure à 20 : 1 en faveur du produit *syn*. Un rapport de 1 : 1 a toutefois été obtenu lorsqu'un réducteur tel le borohydrure de sodium a été utilisé. Afin de prouver la stéréochimie des deux produits obtenus, chaque alcool a été transformé en acétonide avec l'alcool secondaire adjacent en suivant les étapes indiquées en **a** (figure 52). Des études RMN ¹³C sur les acétonides ont déjà été rapportées par Rychnovsky et son groupe.⁴³

Figure 52: Études modèles de la réduction⁴²



L'alcool **61** *syn* conduit à l'acétonide **61a** *anti*; ce dernier existe sous la conformation du bateau croisé de façon à éviter les interactions 1,3-diaxiales qui seraient présentes dans l'une ou l'autre des conformations chaises. Le spectre RMN ¹³C de cet acétonide montre que les deux méthyles ont des déplacements chimiques identiques de 25 ppm. Ceci signifie qu'ils sont équivalents comme le suggère la conformation bateau.⁴³ Par contre, l'acétonide **62a**

syn, provenant de l'alcool **62** *anti*, existe sous la conformation chaise où le méthyle en position équatoriale a un déplacement chimique de 30 ppm et celui en position axiale a un déplacement chimique de 19 ppm.⁴³

Maintenant que nous savons que la réduction par le L-Sélectride permet la formation majoritaire de l'alcool *syn* selon les systèmes modèles, nous proposons un mécanisme pour cette réduction (figure 53). Des études rapportées par Y. Arai et ses collaborateurs⁴⁴ montrent que la réduction avec le L-Sélectride procède sous le contrôle de la chélation par le lithium. L'attaque de l'hydrure se fait sur la face supérieure (face *Si*) de la fonction carbonyle sur un intermédiaire bateau croisé (figure 53). Suite à cette étude, l'alcool majoritaire **63** a été obtenu avec un rapport de 7 : 1 et avec un rendement de 72% (figure 54).

Figure 53: Mécanisme proposé pour la réduction avec le L-Sélectride

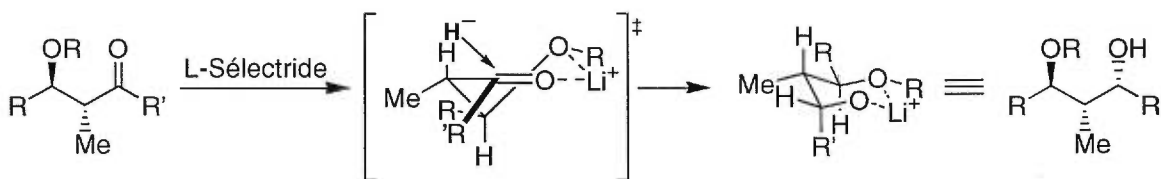
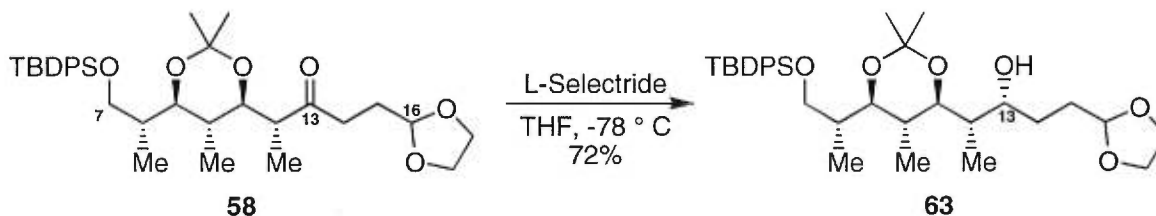
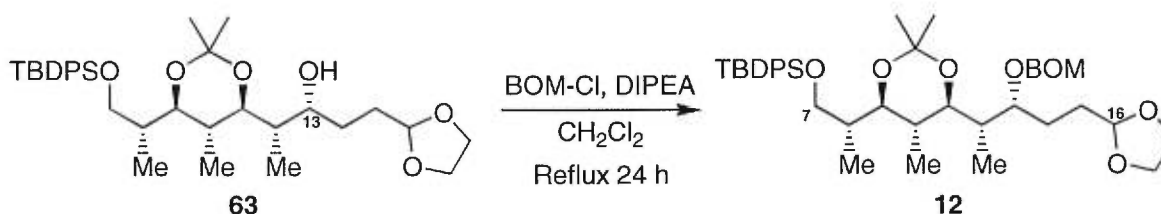


Figure 54: Réduction de la cétone **58 par le L-Sélectride**



Le synthon désiré **12**, soit le fragment C₇ à C₁₆ de la Zincophorine, a été finalement obtenu par la protection de l'alcool **63** en utilisant les conditions de protection appliquées par Roush dans sa synthèse du même fragment.¹⁰ L'alcool a été protégé par le chlorure de benzyloxyméthyl éther en présence de diisopropyléthylamine (figure 55). Le mélange réactionnel se devait d'être chauffé à reflux pendant 24 h puisque les mêmes conditions de réaction ont été essayées à la température de la pièce et après 48 h d'agitation seul le produit de départ était récupéré.

Figure 55: Protection de l'alcool 63 pour conduire au synthon désiré 12¹⁰



Conclusion

Cette étude a permis de démontrer l'utilité de construction de motif *anti*-polypropionate en synthèse organique. Les quelques stratégies de synthèse de ce motif déjà connues dans la littérature ont été brièvement présentées. Nous avons présenté notre méthodologie de synthèse du motif *anti,anti*-dipropionate s'appliquant parfaitement à la synthèse du fragment C₇-C₁₆ de la Zincophorine. Quatre des six centres stéréogéniques présents sur la molécule ont été générés par l'utilisation des réactions d'iodocyclisation et de réduction radicalaire en tandem à partir d'un premier centre chiral de source commerciale. De bons rendements ainsi que d'excellents rapports diastéréosélectifs (>30 : 1) ont été obtenus pour ces étapes-clé. Le sixième centre stéréogénique a été obtenu par une réduction en présence de L-Sélectride avec un rendement satisfaisant de 72% et rapport diastéréosélectif de 7 : 1 en faveur de l'alcool désiré.

Le succès de notre approche synthétique de motifs *anti*-polypropionate nous a permis de constater que cette méthodologie donnerait accès à une grande variété de produits naturels biologiquement actifs. Nous avons également prouvé qu'il sera possible d'obtenir plusieurs dérivés d'un même composé par la construction de motifs *anti,syn*-dipropionate en utilisant un acide de Lewis lors de l'étape de réduction radicalaire. Nous avons donc réussi à développer une méthodologie de synthèse d'unités propionate ayant une diversité nécessaire à la synthèse de produits naturels.

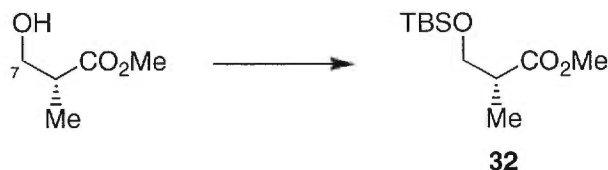
Partie expérimentale

1. Généralités

Les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous une atmosphère d'azote dans des montages préalablement séchés à l'étuve en utilisant les techniques standard de seringue.⁴⁵ Le tétrahydrofurane (THF) et l'éther (Et₂O) ont été distillés dans un milieu sodium/benzophénone sous une atmosphère d'azote immédiatement avant usage. Le THF anhydre utilisé pour les réductions radicalaires a été acheté chez Aldrich sans distillation ultérieure. Le dichlorométhane (CH₂Cl₂), le DMSO et la Et₃N ont été fraîchement distillés sur CaH₂ sous une atmosphère d'azote. Le (*R*)-3-hydroxy-2-méthylpropionate de méthyle, le DIBAL-H (solution de 1 M/Hexane), l'hydrure de tributylétain, la triéthylborane (solution de 1 M/Hexane) et le 2,2-diméthoxypropane ont également été achetés chez Aldrich sans purification ultérieure. Le chlorure d'oxalyle a été acheté chez Aldrich et une distillation avant utilisation a été nécessaire. Les chromatographies éclair ont été effectuées sur un gel de silice Merck 60 (0.040-0.063 mm) en utilisant une pression d'air. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques F-254 de gel de silice Merck (0.25 mm). Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un appareil à point de fusion électrothermique Mettler Toledo et n'ont pas été corrigés. Les spectres RMN ont été enregistrés sur un spectromètre Varian VXR-400S avec le pic résiduel du solvant comme référence interne. Les spectres IR ont été enregistrés par un spectrophotomètre Perkin-Elmer 781. Les spectres de masse (MS) de basse et de haute résolution ont été enregistrés sur un instrument MF 50 TACT opérant à 70 eV. Les modes d'ionisation chimique (IC) ou par impact électronique (IE) ont été utilisés. Les indices de rotation ont été mesurés par un polarimètre Perkin-Elmer 343 à la raie D du sodium avec une cellule de 1 dm de longueur et un volume de 1 mL.

2. Protocoles

Le (*R*)-3-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-2-méthylpropionate de méthyle (**32**)



À une solution de (*R*)-3-hydroxy-2-méthylpropionate de méthyle (15.08 g, 128 mmol) dans le CH₂Cl₂ (130 mL) à 0 °C, sont ajoutés successivement l'imidazole (19.12 g, 281 mmol) et le TBDMSCl (26.94 g, 179 mmol). Le mélange est amené à la température de la pièce. Après 1 h d'agitation, le mélange réactionnel est filtré sur Célite™ et rincé avec du CH₂Cl₂. La phase organique est lavée avec HCl 10% (35 mL), H₂O (35 mL), une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (35 mL) et une solution aqueuse saturée de NaCl (35 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une purification par distillation sous pression réduite sur colonne Vigreux (45 °C, 0.6 mmHg) a conduit à l'ester silylé **32** (25.38 g, 85%) sous une forme d'huile incolore.

R_f 0.9 (Hexane : AcOEt, 8 : 2)

Formule brute: C₁₁H₂₄O₃Si

MM: 232.39 g/mol

[α]_D²⁰ -20.2° (c 1.07, CHCl₃)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.03 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.62-2.67 (m, 1H), 3.64 (dd, *J* = 6.0, 9.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.77 (dd, *J* = 6.8, 9.7 Hz, 1H) ppm;

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ -5.6, 13.3, 18.1, 25.7, 42.4, 51.4, 65.1, 175.4 ppm;

IR (film) ν_{max}. 2900, 1750, 1460, 1430, 1380, 1360, 1250, 1180, 1100 cm⁻¹;

SM (FAB) m/e 233 (30%, MH), 217 (25%), 201 (6%), 175 (2%), 91 (100%);

SMHR calculé pour C₁₁H₂₅O₃Si (MH) 233.1573, trouvé 233.1567 (± 2.5 ppm).

Anal. Calculée pour C₁₁H₂₄O₃Si: C, 56.9; H, 10.4. Trouvée: C, 56.49; H, 10.39.

Le (S)-3-(tert-butyldiméthylsilyloxy)-2-méthylpropan-1-ol (33)



Le composé **32** est dissout (9.48 g, 41 mmol) dans le CH₂Cl₂ (200 mL) et refroidi à -78 °C. À l'aide d'une ampoule à addition, le DIBAL-H (1M/Hex) (82 mL, 82 mmol) est ajouté goutte à goutte sur une période d'une heure. La solution est agitée à -78 °C environ 1 h et le milieu réactionnel est ramené à la température de la pièce pour s'assurer de la formation complète de l'alcool. Le mélange est refroidi de nouveau à -78 °C, traité avec une solution tampon à pH 7.2 (100ml) et ramenée à la température de la pièce. Le gel obtenu est filtré sur Célite™ et rincé avec du CH₂Cl₂. La phase organique est lavée avec H₂O (50 mL) et une solution aqueuse saturée de NaCl (50 mL). Les sels d'aluminium sont rincés avec AcOEt (50 mL) et les phases aqueuses sont de nouveau extraites avec de l'AcOEt (2 x 25 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification se fait par distillation (60 °C, 0.8 mmHg) pour donner l'alcool désiré **33** (6.25 g, 75%).

R_f 0.48 (Hexane : AcOEt, 8 : 2)

Formule brute: C₁₀H₂₄O₂Si

MM: 204.38 g/mol

[α]_D²⁰ -7.5° (c 1.06, CHCl₃)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.05 (s, 6H), 0.82 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.88-1.95 (m, 1H), 2.90 (dd, *J* = 4.2, 6.6 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 8.1, 9.7 Hz, 1H), 3.55-3.62 (m, 2H), 3.71 (dd, *J* = 4.4, 9.7 Hz, 1H) ppm;

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ -5.5, 13.1, 18.2, 25.9, 37.0, 68.4, 68.8 ppm;

IR (film) ν_{max}. 3350, 2900, 1470, 1380, 1360, 1250 cm⁻¹;

SM (FAB) m/e 205 (36%, MH), 147 (2%), 89 (31%), 73 (100%);

SMHR calculé pour C₁₀H₂₅O₂Si (MH) 205.1624, trouvé 205.1624 (± 0.2 ppm).

Le (*R*)-3-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-2-méthylpropionaldéhyde (**34**)



L'alcool silylé **33** (11.08 g, 54 mmol) est solubilisé dans le DMSO (270 mL) et refroidi à 10 °C. La Et₃N (18 mL, 130 mmol) est ajoutée à la solution ainsi que le complexe PySO₃ (17.26 g, 108 mmol). Le mélange réactionnel est agité à la température de la pièce pour une période de 3 h. Le mélange est ensuite refroidi à 10 °C et dilué avec 100 mL d'H₂O. La phase aqueuse est extraite à l'hexane (3 x 100 mL), séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par distillation (60 °C, 0.9 mmHg) pour donner l'aldéhyde **34** (8.6901 g, 80%) sous forme d'une huile incolore.

R_f 0.82 (Hexane : AcOEt, 8 : 2)

Formule brute: C₁₀H₂₂O₂Si

MM: 202.36 g/mol

[α]_D²⁰ -36.6° (c 1.16, CHCl₃)

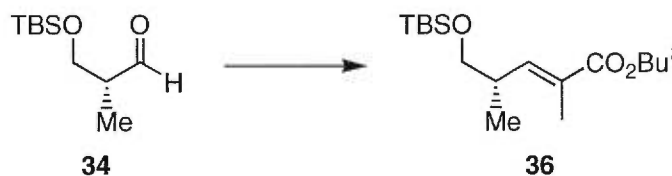
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.05 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.09 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.49-2.58 (m, 1H), 3.80 (dd, *J* = 6.1, 10.2 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 5.2, 10.2 Hz, 1H), 9.74 (s, 1H) ppm;

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ -5.5, 10.3, 18.2, 25.8, 48.8, 63.4, 204.7 ppm;

IR (film) ν_{max}. 2900, 1720, 1460, 1250, 1100, 840 cm⁻¹;

SM (CI) m/e 203 (100%, MH⁺), 185 (5%), 145 (35%), 115 (2%).

Le (*S*)-5-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-2,4-diméthylpent-2-énoate de *tert*-butyle (**36**)



Le (*tert*-butoxycarbonyléthylidène)triphénylphosphorane¹⁸ (23.15 g, 60 mmol) est ajouté à une solution de l'aldéhyde **34** (6 g, 30 mmol) dans le THF (150 mL). Le mélange réactionnel est agité à la température de la pièce pendant 24 h. Le THF est ensuite évaporé, l'Et₂O (100 mL) est ajouté et la solution est filtrée sur Célite™ et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur colonne de silice (Hexane : AcOEt, 95 : 5) afin d'obtenir l'oléfine désirée **36** (6.75 g, 72%) dans un rapport *E/Z* de 32 : 1.

R_f 0.96 (Hexane : AcOEt, 8 : 2)

Formule brute: C₁₇H₃₄O₃Si

MM: 314.54 g/mol

[α]_D²⁰ -3.9° (c 0.96, CHCl₃)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.03 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.81 (s, 3H), 2.64-2.68 (m, 1H), 3.48 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.44 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H) ppm;

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ -5.4, 12.7, 16.3, 18.3, 25.9, 28.1, 36.2, 67.2, 79.9, 129.3, 143.5, 167.6 ppm;

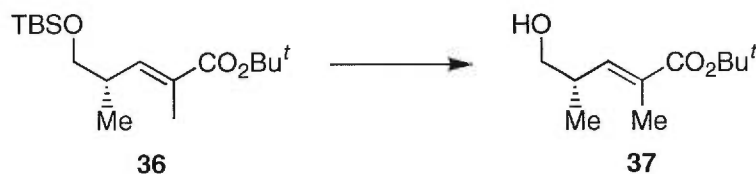
IR (film) ν_{max}. 2900, 1700, 1470, 1370 cm⁻¹;

SM (FAB) m/e 315.5 (40%, MH), 259 (100%), 241 (80%), 201 (54%), 127 (38%);

SMHR calculé pour C₁₇H₃₅O₃Si (MH) 315.2355, trouvé 315.2338 (± 5.5 ppm).

Anal. Calculée pour C₁₇H₃₄O₃Si: C, 64.92; H, 10.90. Trouvée: C, 64.65; H, 10.81.

Le (4*S*)-5-hydroxy-2,4-diméthylpent-2-énoate de *tert*-butyle (37)



À une solution de l'ester silylé **36** (9.95 g, 32 mmol) dans le THF (160 mL) est ajouté l'acide acétique (3.6 mL, 63 mmol) et la solution est refroidie à 0 °C. À l'aide d'une ampoule à addition, le TBAF (1.0 M dans THF, 64 mL, 64 mmol) est ajouté goutte à goutte

sur une période de 30 min. Le mélange est agité à la température de la pièce pendant 3 h. Une solution tampon à pH 7.2 (100 mL) est ajoutée au milieu réactionnel et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 75 mL). Les phases organiques sont combinées et séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié sur colonne de silice par chromatographie éclair (Hexane : AcOEt, 4 : 1) pour conduire à l'alcool primaire désiré **37** (5.01 g, 78 %).

R_f 0.5 (Hexane : AcOEt, 1 : 1)

Formule brute: C₁₁H₂₀O₃

MM: 200.28 g/mol

[α]_D²⁰ -20.7° (c 1.06, CHCl₃)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.81 (s, 3H), 1.99 (s, 1H), 2.70 (ddd, *J* = 3.5, 6.8, 9.9 Hz, 1H), 3.48 (m, 2H), 6.41 (dd, *J* = 1.5, 2.7 Hz, 1H) ppm;

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 12.7, 16.0, 28.0, 36.1, 67.0, 80.2, 130.3, 142.8, 167.5 ppm;

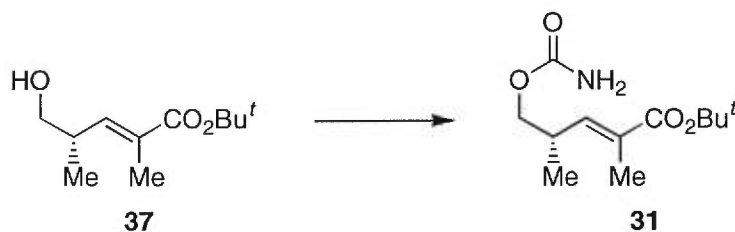
IR (film) ν_{max}. 3450, 2990, 2940, 2880, 1700, 1650, 1460 cm⁻¹;

SM (FAB) m/e; 201 (29%, MH), 145 (100%), 127 (82%), 57 (84%);

SMHR calculé pour C₁₁H₂₁O₃ (MH) 201.1491, trouvé 201.1497 (± 3.2 ppm).

Anal. Calculée pour C₁₁H₂₀O₃: C, 65.97; H, 10.07. Trouvée: C, 66.54; H, 10.54.

Le (4*S*)-5-carbamoyloxy-2,4-diméthylpent-2-énoate de *tert*-butyle (**31**)



L'alcool primaire **37** (4.74 g, 24 mmol) est solubilisé dans le CH₂Cl₂ (120 mL) et refroidi à 0 °C. L'isocyanate de trichloroacétyle (3.7 mL, 31 mmol) est ensuite ajouté goutte à goutte à la solution. Le mélange est agité à la température de la pièce pendant 1 h et le solvant est ensuite évaporé. L'intermédiaire est solubilisé dans l'alcool *tert*-butylique (59 mL) et une solution de K₂CO₃ dans l'eau (32 mL, 52g/50 mL H₂O) est ajoutée à la solution.

Le mélange est chauffé à reflux pendant 6 h et refroidi ensuite à 0 °C. Le mélange réactionnel est acidifié jusqu'à pH 7 en ajoutant doucement une solution 5M de HCl. La solution est alors diluée avec de l'AcOEt (75 mL) et la phase organique lavée avec H₂O (2 x 50 mL) et une solution aqueuse saturée de NaCl (2 x 50 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 3 : 1) a permis l'obtention du carbamate **31** désiré (5.7 g, 98%) sous forme d'une huile incolore.

R_f 0.45 (Hexane : AcOEt, 1 : 1)

Formule brute: C₁₂H₂₁O₄N

MM: 243.30 g/mol

[α]_D²⁰ -14.1° (c 1.02, CHCl₃)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.82 (s, 3H), 2.84-2.88 (m, 1H), 3.92 (dd, *J* = 7.3, 10.6 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 6.3, 10.4 Hz, 1H) 4.59 (bs, 2H), 6.44 (dd, *J* = 1.0, 9.5 Hz, 1H) ppm;

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 12.7, 16.3, 28.0, 33.0, 72.6, 80.2, 130.3, 141.7, 156.9, 167.3 ppm;

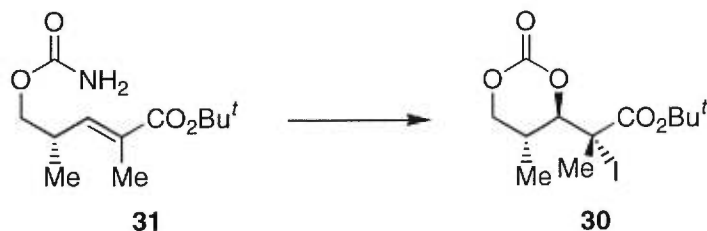
IR (film) ν_{max}. 3450, 3370, 3200, 2990, 1720, 1600, 1460, 1400, 1370, 1150 cm⁻¹;

SM (FAB) m/e; 241 (9%, MH), 188 (27%), 133 (100%), 127 (52%), 109 (9%);

SMHR calculé pour C₁₂H₂₂O₄N (MH) 244.1549, trouvé 244.1556 (± 3.0 ppm).

Anal. Calculée pour C₁₂H₂₁O₄N: C, 59.24; H, 8.70. Trouvée: C, 59.06; H, 8.97.

Le (2*R*)-2-iodo-2-[(4*R*, 5*R*)-5-méthyl-2-oxo-[1,3]-dioxan-4-yl]-propionate de *tert*-butyle (**30**)



Le carbamate **31** (1.70 g, 7 mmol) est solubilisé dans le CH₃CN (30 mL) et le NaHCO₃ (1.46 g, 17 mmol), le trifluorométhanesulfonate d'argent (4.48 g, 17 mmol) et l'iode (3.54 g, 14 mmol) sont ajoutés simultanément à la solution tout en prenant soin de protéger le mélange de la lumière. Après 0.5 h et 1 h de réaction, un équivalent de chacun des réactifs est rajouté au mélange. La réaction est suivie par CCM et une fois complétée, le mélange est refroidi à 0 °C et du gel de silice (50 g), 10 mL d'AcOEt ainsi que quelques gouttes d'eau sont additionnés. La suspension est filtrée sur Célite™ et rincée avec de l'AcOEt (50 mL). La phase organique est lavée avec H₂O (25 mL), une solution aqueuse saturée de NaCl (2 x 25 mL) et une solution de Na₂S₂O₃ 10% (2 x 50 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 3 : 1) pour donner le carbonate iodé désiré **30** (1.81 g, 70%) sous forme d'une huile jaune.

R_f 0.79 (Hexane : AcOEt, 5 : 1)

Formule brute: C₁₂H₁₉O₅I

MM: 370.18 g/mol

[α]_D²⁰ -14.9° (c 1.08, CHCl₃)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.50 (s, 9H), 2.09 (s, 3H), 2.45-2.51 (m, 1H), 4.03 (dd, *J* = 7.7, 11.0 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 4.8, 11.0 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H) ppm;

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 17.2, 25.6, 27.5, 31.2, 41.6, 70.8, 83.5, 87.4, 149.1, 169.0 ppm;

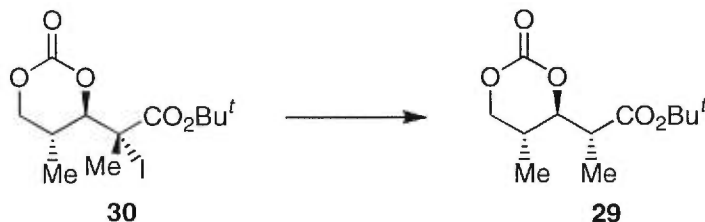
IR (film) ν_{max}. 2995, 2270, 1750, 1600, 1480, 1460, 1400, 1390, 1380, 1250 cm⁻¹;

SM (FAB) m/e; 371 (72%, MH), 315 (100%), 253 (22%), 225 (30%), 154 (8%);

SMHR calculé pour C₁₂H₂₀O₅I (MH) 371.0356, trouvé 371.0339 (± 4.5 ppm).

Anal. Calculée pour C₁₂H₁₉O₅I: C, 38.90; H, 5.14. Trouvée: C, 38.93; H, 5.22.

Le (2*R*)-2-[(4*R*, 5*R*)-5-méthyl-2-oxo-[1,3]-dioxan-4-yl]-propionate de *tert*-butyle (29)



Le produit de départ iodé **30** (1.53 g, 4.13 mmol) est solubilisé dans 21 mL de THF (99.9% anhydre, Aldrich) et refroidi à -78 °C. L'hydrure de tributylétain (2.2 mL, 8.25 mmol) et la triéthylborane (1M dans l'hexane, 0.83 mL, 0.825 mmol) sont ajoutés à la solution suivi d'une incorporation de 0.8 mL d'oxygène afin d'initier la réaction. Le mélange est agité durant 2 h à -78 °C et 0.2 équivalent de 1,3-dinitrobenzène est ensuite ajouté. Le mélange est concentré sous pression réduite et l'huile brute obtenue est en partition dans un mélange de CH₃CN (25 mL) et d'hexane (25 mL). La phase de CH₃CN est de nouveau lavée à l'hexane (3 x 25 mL) et concentrée sous pression réduite. Une purification du produit brut par chromatographie éclair sur colonne (Hexane : AcOEt, 2 : 1) conduit au produit réduit **29** (1.0 g, 99 %) sous forme d'un solide blanc.

R_f 0.51 (Hexane : AcOEt, 1 : 1)

Formule brute: C₁₂H₂₀O₅

MM: 244.29 g/mol

Point de fusion : 80.5 °C

[α]_D²⁰ -19.5° (c 1.07, CHCl₃)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.27 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 2.33-2.41 (m, 1H), 2.79 (qd, *J* = 3.2, 7.0 Hz, 1H), 3.98 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 4.6, 10.8 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 3.7, 9.5 Hz, 1H) ppm;

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 11.9, 12.2, 27.5, 28.4, 42.3, 71.1, 81.2, 85.3, 148.5, 170.4 ppm;

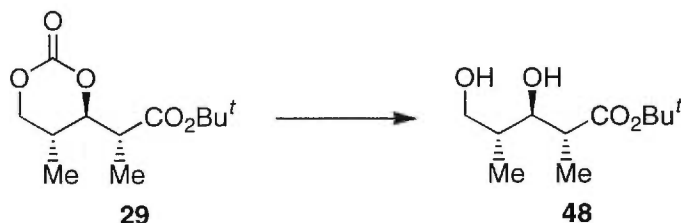
IR (10 mg/1 mL de CHCl₃) ν_{max}. 2995, 2260, 1750, 1480, 1410, 1370, 1210, 1150 cm⁻¹;

SM (FAB) m/e; 245 (9%, MH), 189 (100%), 133 (20%);

SMHR calculé pour C₁₂H₂₁O₅ (MH) 245.1389, trouvé 245.1379 (\pm 4.1 ppm).

Anal. Calculée pour C₁₂H₂₀O₅: C, 59.00; H, 8.20. Trouvée: C, 58.78; H, 8.37.

Le **(2*R*, 3*R*, 4*R*)-3,5-dihydroxy-2,4-diméthylpentanoate de *tert*-butyle (48)**



Le carbonate **29** (1.43 g, 5.85 mmol) est solubilisé et refroidi à 0 °C dans un mélange (3 : 1) de THF (88 mL) et d'H₂O (29 mL). L'hydroxyle de lithium anhydre (0.28 g, 11.69 mmol) est ajouté et la solution est agitée à la température de la pièce pendant 2 h. Le mélange est concentré sous pression réduite et le résidu obtenu est solubilisé dans l'AcOEt (50 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl (3 x 50 mL), séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Bien que la majorité des réactions aient été effectuées sur le diol brut, ce dernier peut être purifié par chromatographie éclair sur colonne (Hexane : AcOEt, 1 : 1) pour donner le diol **48** sous forme d'un solide blanc. Rendement brut : 1.2 g, 95%.

R_f 0.34 (Hexane : AcOEt, 1 : 1)

Formule brute: C₁₁H₂₂O₄

MM: 218.29 g/mol

Point de fusion : 56.0 °C

[α]_D²⁰ -21.6° (c 1.0, CHCl₃)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.76-1.83 (m, 1H), 2.65 (qd, *J* = 4.2, 7.2 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 4.2, 7.1 Hz, 1H), 3.47 (td, *J* = 4.2, 8.1 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.63-3.76 (m, 2H) ppm;

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 14.6, 27.9, 38.1, 42.7, 66.7, 78.8, 81.2, 175.5 ppm;

IR (10 mg/1 mL de CHCl₃) ν_{\max} . 3580, 2900, 1700, 1460, 1370, 1150 cm⁻¹;

SM (CI) m/e; 219 (31%, MH⁺), 163 (100%), 145(40%), 127 (10%);

SMHR calculé pour C₁₁H₂₃O₄ (MH) 219.1596, trouvé 219.1589 (± 3.4 ppm).

Anal. Calculée pour C₁₁H₂₂O₄: C, 60.6; H, 10.09. Trouvée: C, 60.26; H, 10.51.

Le (2*R*)-2-[(4*R*,5*R*)-2,2,5-triméthyl-[1,3]-dioxan-4-yl]propionate de *tert*-butyle (**49**)



L'acide paratoluènesulfonique (78 mg, 0.412 mmol) est ajouté à une solution du diol brut **48** (0.3 g, 1.37 mmol) dans le 2,2-diméthoxypropane (20 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant 2 h, pour être ensuite dilué dans le CH₂Cl₂ (30 mL) et lavée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (3 x 25 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 6 : 1) permet l'obtention de l'isopropylidène désiré **49** (0.3 g, 85%) sous forme d'une huile incolore.

R_f 0.57 (Hexane : AcOEt, 8 : 2)

Formule brute: C₁₄H₂₆O₄

MM: 258.36 g/mol

[α]_D²⁰ -28.1° (c 1.21, CHCl₃)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.96-2.04 (m, 1H), 2.58 (qd, *J* = 3.3, 7.1 Hz, 1H), 3.46 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.66 (2dd, *J* = 3.3, 10.3 Hz et 4.9, 11.5 Hz, 2H) ppm;

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 12.8, 12.9, 19.1, 28.1, 29.3, 31.9, 42.9, 66.0, 80.1, 98.4, 172.6 ppm;

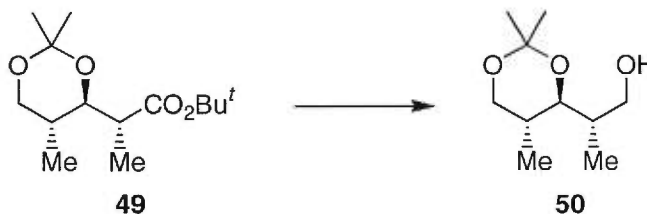
IR (film) ν_{max}. 2980, 1740, 1460, 1370, 1160 cm⁻¹;

SM (CI) m/e; 259 (60%, MH⁺), 243 (14%), 203 (52%), 149 (18%), 91 (46%), 57 (34%);

SMHR calculé pour $C_{14}H_{27}O_4$ (MH) 259.1909, trouvé 259.1925 (± 6.0 ppm).

Anal. Calculée pour $C_{14}H_{26}O_4$: C, 65.09; H, 10.14. Trouvée: C, 64.74; H, 10.49.

Le (2R)-2-[(4R, 5R)-2,2,5-triméthyl-[1,3]-dioxan-4-yl]-propan-1-ol (50)



L'ester de départ **49** (1.84 g, 7.12 mmol) est solubilisé dans le THF (36 mL) et refroidi à -78 °C. À l'aide d'une ampoule à addition, le DIBAL-H (1.0 M dans CH_2Cl_2 , 17.8 mL, 17.8 mmol) est ajouté goutte à goutte à la solution. Le mélange est laissé à réagir pendant 24 h tout en réchauffant jusqu'à la température de la pièce pour ensuite être refroidi à -78 °C. Le mélange réactionnel est traité par l'ajout de MeOH (20 mL) et dilué avec de l'AcOEt (20 mL). La phase organique est alors lavée avec une solution aqueuse saturée en NaCl (50 mL) et cette phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (2 x 25 mL). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 3 : 1) afin d'obtenir l'alcool **50** pur (0.84 g, 63%) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.26 (Hexane : AcOEt, 8 : 2)

Formule brute: $C_{10}H_{20}O_3$

MM: 188.27 g/mol

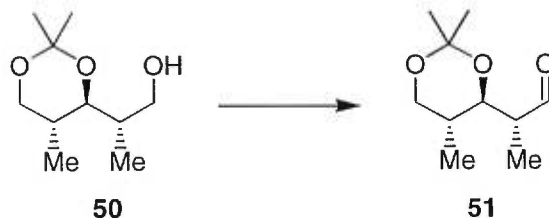
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.74 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.81-1.86 (m, 1H), 1.94-2.02 (m, 1H), 2.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.46-3.56 (m, 3H), 3.72 (dd, $J = 5.1, 11.5$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 11$ Hz, 1H) ppm;

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 12.6, 14.9, 18.6, 29.5, 31.7, 34.7, 63.6, 66.0, 80.4, 98.5 ppm;

IR (film) ν_{max} . 3520, 2980, 1460, 1380, 1200 cm^{-1} ;

SM (IC) m/e; 189 (97%, MH⁺), 173 (18%), 131 (100%), 113 (72%).

Le (2R)-2-[(4R, 5R)-2,2,5-triméthyl-[1,3]-dioxan-4-yl]-propionaldéhyde (51)



Le DMSO (0.79 mL, 11.1 mmol) est ajouté goutte à goutte à une solution de chlorure d'oxalyle (0.55 mL, 6.32 mmol) dans le CH₂Cl₂ (10 mL) refroidi à -78 °C. Après une agitation de 15 min, l'alcool **50** (0.70 g, 3.72 mmol), en solution dans le CH₂Cl₂ (10 mL), est ajouté au mélange. Le mélange réactionnel est agité environ 1 h à -78 °C et la Et₃N (3.24 mL, 18.6 mmol) est ensuite ajoutée. Le mélange est laissé revenir à la température de la pièce et dilué avec le CH₂Cl₂ (10 mL). La phase organique est lavée avec H₂O (2 x 25 mL) et avec une solution aqueuse saturée en NaCl (2 x 25 mL), séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. L'aldéhyde **51** (0.69g, 99%) brut est immédiatement engagé dans l'étape suivante sans purification préalable.

R_f 0.43 (Hexane : AcOEt, 8 : 2)

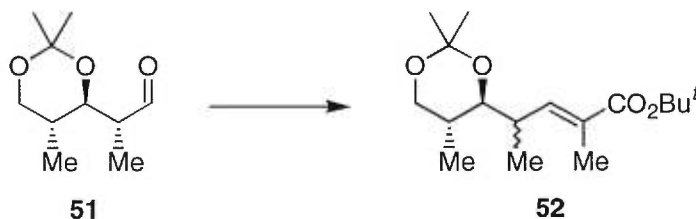
Formule brute: C₁₀H₁₈O₃

MM: 186.25 g/mol

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.78 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.89-1.98 (m, 1H), 2.50-2.54 (m, 1H), 3.49 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.68-3.74 (m, 2H), 9.77 (s, 1H) ppm;

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 11.2, 12.5, 18.7, 29.4, 31.9, 47.6, 65.8, 77.2, 98.5, 204.6 ppm.

Le (4*S*)-4-[(4*S*,5*R*)-2,2,5-triméthyl-[1,3]-dioxan-4-yl]-2-méthylpent-2-énoate de *tert*-butyle (**52**)



Le (*tert*-butoxycarbonyléthylidène)triphenylphosphorane (2.89 g, 7.4 mmol) est ajouté à une solution de l'aldehyde **51** (0.69 g, 3.7 mmol) dans le toluène (19 mL). Le mélange est agité à reflux pendant 6 h. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est dilué dans l'éther (20 mL) et filtré sur Célite™. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 95 : 5) sur le mélange inséparables d'épimères en C₄ (rapport de 8 : 1) est effectuée pour conduire à l'oléfine **52** (0.66 g, 60%).

R_f 0.70 (Hexane : AcOEt, 8 : 2)

Formule brute: C₁₇H₃₀O₄

MM: 298.42 g/mol

[α]_D²⁰ -10.9° (c 1.52, CHCl₃)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (valeurs pour l'épimère majoritaire) δ 0.69 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.56-1.66 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 2.70-2.78 (m, 1H), 3.43 (dd, *J* = 2.4, 10.3 Hz, 1H), 3.47 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 5.1, 11.5 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 1.5, 10.3 Hz, 1H) ppm;

***RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 12.4, 12.6, 16.6, 18.9, 28.1, 29.5, 31.9, 34.4, 66.0, 78.0, 79.9, 98.1, 128.9, 141.6, 168.0 ppm;

***IR (film)** ν_{max}. 2980, 1700, 1450, 1380, 1300, 1250 cm⁻¹;

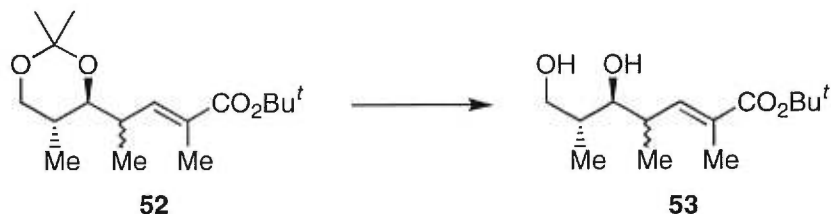
***SM (IC) m/e**; 299 (18%, MH⁺), 283 (5%, M-CH₃), 243 (94%), 185 (100%), 167 (88%), 155 (15%), 129 (57%);

***SMHR** calculé pour C₁₇H₃₁O₄ (MH) 299.2222, trouvé 299.2236 (± 4.6 ppm).

***Anal.** Calculée pour C₁₇H₃₀O₄: C, 68.42; H, 10.13. Trouvée: C, 68.50; H, 10.32.

*Valeurs pour le mélange d'épimères.

Le (4*S*, 5*S*, 6*R*)-5,7-dihydroxy-2,4,6-triméthylhept-2-énoate de *tert*-butyle (53)



L'acétonide de départ **52** (0.66 g, 2,21 mmol) est solubilisé dans un mélange 1 : 1 de THF et de HCl (1M) (44 mL) et agité à la température de la pièce pendant 2h. Une fois la réaction terminée, le mélange est dilué au CH₂Cl₂ (40 mL) et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (20 mL). La phase aqueuse est extraite avec le CH₂Cl₂ (2 x 20 mL) et de l'AcOEt (20 mL), séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 1 : 1) pour conduire au diol **53** (0.5281 g, 92%) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.58 (Hexane : AcOEt, 8 : 2)

Formule brute: C₁₄H₂₆O₄

MM: 258.36 g/mol

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.76 (qd, *J* = 3.5, 7.1 Hz, 1H), 1.83 (s, 3H), 2.63 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.71-2.76 (m, 1H), 2.87 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.49-3.52 (m, 1H), 3.61-3.67 (m, 1H), 3.78-3.83 (m, 1H), 6.71 (dd, *J* = 1.3, 10.3 Hz, 1H) ppm ;

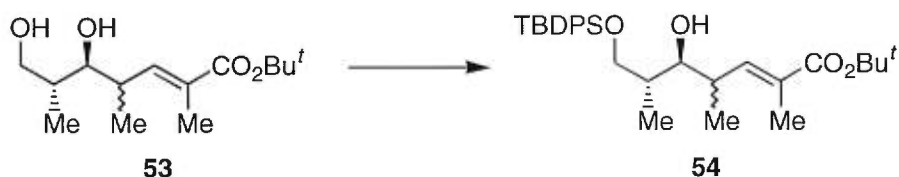
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 12.8, 14.1, 16.8, 28.2, 36.8, 37.5, 67.6, 80.8, 84.6, 130.0, 141.1, 167.5 ppm;

IR (film) ν_{max}. 3620, 3500, 2980, 1700, 1450, 1370 cm⁻¹;

SM (FAB) m/e; 259 (30%, MH), 203 (5%, M-isobutène), 185 (100%, M-*Ot*-Bu), 167 (32%), 154 (36%);

SMHR calculé pour C₁₄H₂₇O₄ (MH) 259.1910, trouvé 259.1897 (± 4.8 ppm).

Le (4*S*, 5*S*, 6*R*)-7-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)]-5-hydroxy-2,4,6-triméthylhept-2-énoate de *tert*-butyle (**54**)



Le diol **53** (0.44 g, 1.72 mmol) est solubilisé dans le CH₂Cl₂ (17 mL) et refroidi à 0 °C. L'imidazole (0.23 g, 3.44 mmol) et le TBDPSCI (0.45 mL, 1.74 mmol) sont ajoutés à la solution et le mélange est agité environ 2h à la température de la pièce. Le mélange réactionnel est dilué avec du CH₂Cl₂ (20 mL) et traité avec HCl (1M, 20 mL). La phase organique est lavée avec H₂O (20 mL), avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (20 mL) et une solution aqueuse saturée en NaCl (20 mL) pour être ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 93 : 7) est effectuée pour donner l'alcool primaire protégé **54** (0.7582 g, 89%) sous forme d'huile jaunâtre.

R_f 0.76 (Hexane : AcOEt, 8 : 2)

Formule brute: C₃₀H₄₄O₄Si

MM: 496.76 g/mol

[α]_D²⁰ - 36.4 ° (c 1.49, CHCl₃)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.72 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.5 (s, 9H), 1.73-1.80 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 2.66-2.71 (m, 1H), 3.53 (dd, *J* = 3.6, 8.1 Hz, 1 H), 3.69 (2 dd, *J* = 4.0, 10.3 Hz, 1H et 7.9, 10.3 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 1.3, 10.0 Hz, 1H), 7.38-7.73 (m, 10H) ppm;

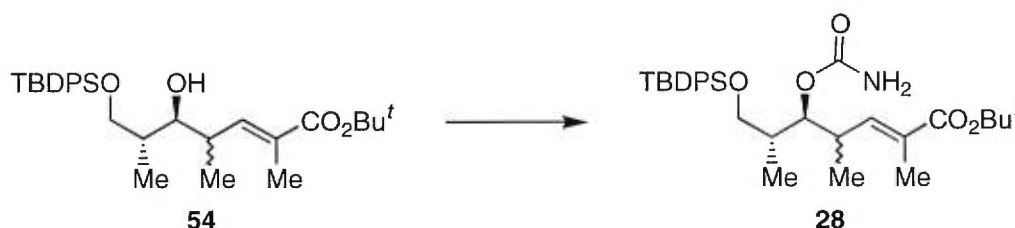
IR (film) ν_{max}. 3450, 3030, 2980, 1700, 1470, 1420, 1390, 1370 cm⁻¹;

SM (IC) m/e; 497 (4%, MH⁺), 441 (100%, M-isobutène), 363 (83%), 345 (54%), 249 (31%), 167 (24%);

SMHR calculé pour C₃₀H₄₅O₄Si (MH) 497.3087, trouvé 497.3061 (± 5.3 ppm).

Anal. Calculé pour C₃₀H₄₄O₄Si : C, 72.54 ; H, 8.93. Trouvé : C, 72.56 ; H, 8.78.

Le (4S, 5S, 6R)-7-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)]-5-carbamoyloxy-2,4,6-triméthylhept-2-énoate de *tert*-butyle (28)



À une solution de l'alcool **54** (0.56 g, 1.12 mmol) dans le CH₂Cl₂ (6 mL) refroidie à 0 °C est ajouté le trichloroisocyanate (147 µL, 1.23 mmol). Le mélange est agité à la température de la pièce pendant 30 min et ensuite concentré sous pression réduite. L'alcool *tert*-butylique (3 mL) ainsi que le K₂CO₃ dans l'H₂O (11.2 mmol/1.5 mL) sont ajoutés au produit brut et le mélange est chauffé à reflux pendant 6 h. Le mélange réactionnel est acidifié jusqu'à pH 7 avec une solution de HCl 1M et dilué avec de l'AcOEt (10 mL). La phase organique est lavée avec H₂O (10 mL), avec une solution aqueuse saturée en NaCl (10 mL) et ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. La purification du produit brut est effectuée par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 2 : 1) pour conduire au carbamate désiré **28** (0.53 g, 86%) sous forme de solide jaunâtre.

R_f 0.43 (Hexane : AcOEt, 8 : 2)

Formule brute: C₃₁H₄₅O₅NSi

MM: 539.76 g/mol

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 1.78 (s, 3H), 1.86-1.90 (m, 1H), 2.82-2.87 (m, 1H), 3.48 (dd, *J* = 6.8, 10.1

Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 4.6, 10.1$ Hz, 1H), 4.40 (bs, 2H), 4.74 (dd, $J = 4.4, 8.0$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 1.4, 10.1$ Hz, 1H) 7.25-7.67 (m, 10H) ppm;

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 12.5, 14.1, 16.8, 19.2, 26.8, 28.1, 35.1, 38.2, 65.0, 78.4, 80.0, 127.5, 129.1, 129.3, 129.5, 133.5, 133.6, 135.5, 135.6, 141.2, 156.9, 167.4 ppm;

IR (film) ν_{max} . 3430, 3420, 3030, 2980, 1740, 1580, 1470, 1430, 1370 cm^{-1} ;

SM (FAB) m/e; 540 (20%, MH), 484 (50%, M-isobutène), 426 (46%), 345 (64%), 242 (100%), 199 (78%), 135 (100%);

SMHR calculé pour $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{NSi}$ (MH) 540.3145, trouvé 540.3123 (± 4.1 ppm).

Le (2R)-2-[(4R, 5R, 6R)-6-[(1R)-2-tert-butylidiphenylsilyloxy-1-méthyléthyl]-5-méthyl-2-oxo-[1,3]-dioxan-4-yl]-2-iodopropionate de tert-butyle (27)



Le carbamate **28** (0.21 g, 0.39 mmol) est solubilisé dans le CH_3CN (4 mL) et refroidi à 0°C . Le NaHCO_3 (81.7 mg, 0.973 mmol), le trifluorosulfonate d'argent (0.25 g, 0.97 mmol) et l'iode (0.197 g, 0.778 mmol) sont ajoutés successivement à la solution. Le mélange est agité à la température de la pièce et après 3 h, un équivalent de chacun des réactifs est rajouté. Après 5h de réaction, le gel de silice (5 g), l'AcOEt (5 mL) et l' H_2O (1 mL) sont ajoutés pour le traitement du mélange réactionnel. Le tout est filtré sur Célite™ et rincé abondamment avec de l'AcOEt (25 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaCl (2 x 25 mL) et avec une solution aqueuse de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2 x 25 mL), séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 4 : 1) pour conduire à l'iodure **27** (0.1565 g, 60%) sous forme d'huile jaunâtre.

R_f 0.68 (Hexane : AcOEt, 8 : 2)

Formule brute: $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{O}_6\text{ISi}$

MM: 666.67 g/mol

$[\alpha]_D^{20} +3.44^\circ$ (c 1.61, CHCl_3)

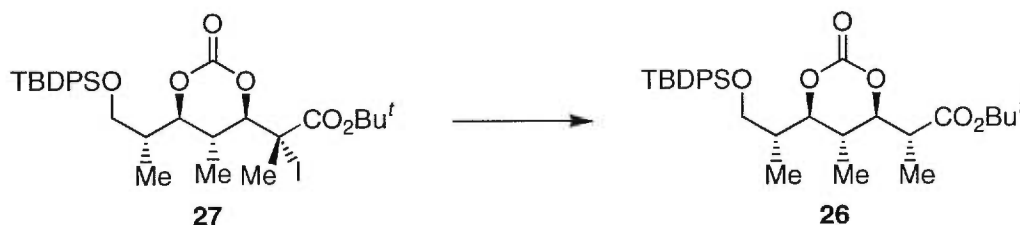
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.00 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.32 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.50 (s, 9H), 2.04 (s, 3H), 2.22-2.74 (m, 2H), 3.50 (dd, $J = 4.8, 10.8$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 8.0, 10.9$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 1.8, 10.8$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) 7.30-7.67 (m, 10H) ppm;

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 15.2, 17.5, 19.2, 25.9, 26.9, 27.5, 33.9, 36.2, 41.2, 63.9, 83.5, 85.2, 86.8, 127.8, 127.9, 129.8, 129.9, 133.08, 133.13, 135.52, 135.54, 150.0, 169.2 ppm;

IR (film) ν_{max} . 2950, 1750, 1450, 1370, 1250, 1100 cm^{-1} ;

Anal. Calculée pour $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{O}_6\text{ISi}$: C, 55.85; H, 6.5. Trouvée: C, 55.48; H, 6.21.

Le (2*R*)-2-[(4*R*, 5*R*, 6*R*)-6-[(1*R*)-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-1-méthyléthyl]-5-méthyl-2-oxo-[1,3]-dioxan-4-yl]propionate de *tert*-butyle (**26**)



L'iodure de départ **27** (0.34 g, 0.51 mmol) est solubilisé dans le THF (3 mL) et refroidi à -78°C . L'hydrure de tributylétain (274 μL , 1.02 mmol), la triéthylborane (1M dans l'hexane, 102 μL , 0.10 mmol) sont ajoutés à la solution suivi d'une incorporation de 100 μL d'oxygène afin d'initier la réaction. Le mélange est agité à -78°C pendant 3 h puis 0.2 équivalent de 1,3-dinitrobenzène est ajouté. Le mélange est réchauffé à la température de la pièce pour être ensuite concentré sous pression réduite. L'huile brute obtenue est solubilisée en partition dans le CH_3CN (4 mL) et l'hexane (4 mL). La phase de CH_3CN est lavée une deuxième fois à l'hexane (3 x 4 mL) puis concentrée sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 5 : 1) est effectuée afin d'obtenir le carbonate **26** sous forme d'huile incolore (0.25 g, 89%).

R_f 0.33 (Hexane : AcOEt, 1 : 1)

Formule brute: $C_{31}H_{44}O_6Si$

MM: 540.77 g/mol

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.04 (s, 9H et d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 2.14-2.19 (m, 1H), 2.44-2.51 (m, 1H), 2.78 (qd, $J = 2.5, 7.1$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 5.7, 10.5$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 7.5, 10.6$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 1.9, 10.5$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 2.7, 10.4$ Hz, 1H) 7.36-7.65 (m, 10H) ppm;

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 12.2, 12.5, 14.7, 19.1, 26.9, 28.0, 31.8, 36.6, 42.8, 63.7, 81.7, 84.9, 85.7, 127.8, 129.8, 133.2, 135.5, 149.8, 170.8 ppm;

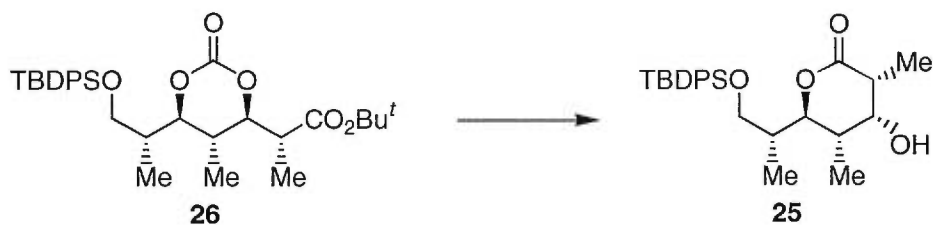
IR (film) ν_{max} . 3500, 3030, 2950, 1700, 1430, 1100 cm^{-1} ;

SM (IC) m/e 563 (40%, $M^+ + Na^+$), 441 (45%), 407 (45%), 397 (58%), 345 (70%), 199 (100%), 135 (100%);

SMHR calculé pour $C_{31}H_{44}O_6SiNa$ ($M^+ + Na^+$) 563.2805, trouvé 563.2780 (± 4.4 ppm).

Anal. Calculée pour $C_{31}H_{44}O_6Si$: C, 68.85; H, 8.2. Trouvé: C, 68.29; H, 7.81.

Le (3*R*, 4*R*, 5*S*, 6*R*)-6-[(1*R*)-2-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy-1-méthyléthyl]-4-hydroxy-3,5-diméthyltétrahydropyran-2-one (25)



Le carbonate **26** (104 mg, 0.193 mmol) est solubilisé dans un mélange de THF (2 mL) et d' H_2O (2 mL) et refroidi à 0 °C. L'hydroxyde de lithium anhydre (9.2 mg, 0.39 mmol) est ajouté à la solution avec précaution. Le mélange est agité à la température de la pièce et après 2 h, un équivalent d'hydroxyde de lithium est rajouté. Après 3h, le mélange est concentré sous pression réduite pour être ensuite dilué avec l'AcOEt (4 mL) et lavé avec une solution aqueuse saturée en NaCl (2 x 4 mL). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le diol brut obtenu est alors dilué dans

le THF (4 mL) et l'acide *para*-toluène sulfonique (7.3 mg, 0.0386 mmol) est ajouté. Le mélange est agité pendant 24 h, dilué avec le CH₂Cl₂ (2 mL) et lavé avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (2 x 4 mL). La phase organique est de nouveau séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. La purification n'est pas nécessaire mais peut être effectuée par chromatographie (Hexane : AcOEt, 3 : 1). Le rendement de la lactone brute **25** sous forme d'huile incolore est de 77%.

R_f 0.75 (Hexane : AcOEt, 1 : 1)

Formule brute: C₂₆H₃₆O₄Si

MM: 440.65 g/mol

[α]_D²⁰ +6.9° (c 1.3, CHCl₃)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.03–1.07 (m, 15H), 1.28 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.76 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 2.06–2.12 (m, 1H), 2.29–2.38 (m, 2H), 3.53 (dd, *J* = 5.7, 10.6 Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.83 (dd, *J* = 7.5, 10.6 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 1.65, 11.7 Hz, 1H), 7.36–7.65 (m, 10H) ppm;

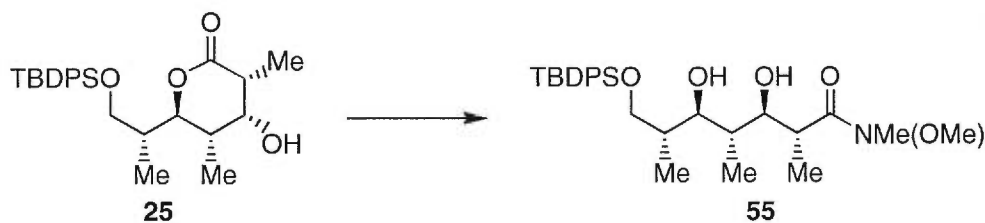
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 12.8, 14.8, 15.5, 19.1, 26.9, 36.0, 36.9, 42.3, 64.3, 73.4, 76.7, 84.0, 127.8, 129.8, 133.4, 133.5, 135.5 ppm;

IR (film) ν_{max}. 3450, 3050, 2900, 1700, 1470, 1430, 1380, 1360, 1200 cm⁻¹;

SM (IC) m/e 563 (40%, M⁺ + Na⁺), 441 (45%), 407 (45%), 397 (58%), 345 (70%), 199 (100%), 135 (100%);

SMHR calculé pour C₂₆H₃₇O₄Si (M⁺ + Na⁺) 441.2461, trouvé 441.2439 (± 5.0 ppm).

Le (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*, 6*R*)-7-[*tert*-butyldiphénylsilyloxy]-3,5-dihydroxy-*N,N*-méthoxyméthyl-2,4,6-triméthylhepténamide (**55**)



Le chlorure de diméthylaluminium (1M dans l'hexane, 0.58 mL, 0.57 mmol) est ajouté goutte à goutte à une suspension de chlorhydrate de *N,O*-méthoxyméthylamine (56 mg, 0.57 mmol) dans le CH₂Cl₂ (2 mL) refroidit à 0 °C. Après 1 h d'agitation à la température de la pièce, une solution de la lactone de départ **25** (75 mg, 0.17 mmol) dans le CH₂Cl₂ (4 mL) y est ajoutée goutte à goutte. Après 30 min, une solution de tampon pH 7.2 (1.7 mL, 3 mL pour 1 mmol de Me₂AlCl) est ajoutée et le mélange est agité pendant 10 min. Le gel obtenu est ensuite filtré sur Célite™ et rincé avec le CHCl₃ (10 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaCl (2 x 10 mL) et la phase aqueuse est extraite avec le CHCl₃ (10 mL) et l'AcOEt (10 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification n'est pas nécessaire dans ce cas-ci mais peut être effectuée par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 1 : 1). Le diol brut **55** est obtenu (81 mg, 95%) sous forme d'huile jaunâtre.

R_f (Hexane : AcOEt, 1 : 1)

Formule brute: C₂₈H₄₃O₅SiN

MM: 501.74 g/mol

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.33 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.92 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.06-2.12 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.30 (bd, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.56 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.66-3.76 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.60 (bs, 1H), 4.83 (bs, 1H), 7.26-7.69 (m, 10H) ppm;

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14.8, 15.2, 16.1, 19.1, 26.9, 29.3, 31.7, 36.0, 37.8, 40.2, 53.9, 61.6, 66.9, 69.5, 79.1, 80.5, 127.7, 129.7, 133.3, 135.3, 178.2, 211.0 ppm;

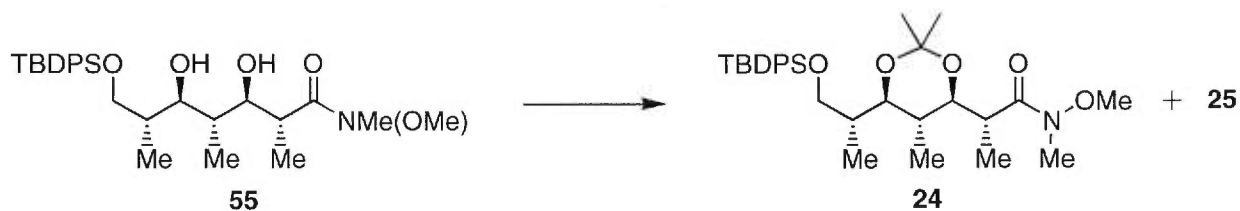
IR (film) ν_{max}. 3450, 3070, 2960, 2940, 2860, 1740, 1630, 1470, 1430, 1390 cm⁻¹;

SM (IC) m/e 502 (42%, MH⁺), 239 (20%), 199 (100%), 135 (68%), 75 (25%), 62 (32%);

SMHR calculé pour C₂₈H₄₄O₅SiN(MH⁺) 502.2989, trouvé 502.3001 (± 2.4 ppm);

Anal. Calculée pour C₂₈H₄₃O₅SiN: C, 67.03; H, 8.64. Trouvée: C, 66.22; H, 8.53.

Le (2*R*)-2-[(4*R*, 5*R*, 6*R*)-6-[(1*R*)-2-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-1-méthyléthyl]-2,2,5-triméthyl-[1,3]-dioxan-4-yl]-*N,N*-méthoxyméthylpropanamide (**24**)



L'acide *para*-toluènesulfonique (1.1 mg, 0.006 mmol) est ajouté à une solution du diol **55** (30 mg, 0.60 mmol) dans le 2,2-diméthoxypropane (0.9 mL) et le mélange est agité à la température de la pièce pendant 1 h. Le mélange est ensuite concentré sous pression réduite et la purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 7 : 3) est immédiatement effectuée. L'acétonide **24** (20 mg, 63%) est obtenu sous forme d'huile jaunâtre et la lactone précédente **25** (10.8 mg, 37%) est également récupérée.

R_f (Hexane : AcOEt, 1 : 1)

Formule brute: $C_{31}H_{47}O_5SiN$

MM: 541.80 g/mol

$[\alpha]_D^{20} -7.0^\circ$ (c 1.42, $CHCl_3$)

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.78 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.12 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.81-1.88 (m, 1H), 2.04-2.09 (m, 1H), 2.99 (bs, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.38 (dd, $J = 1.6, 10.4$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 6.6, 10.3$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.71 (dd, $J = 5.4, 10.0$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 6.4, 10.1$ Hz, 1H), 7.36-7.71 (m, 10H) ppm;

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 8.7, 9.3, 11.5, 14.9, 15.0, 22.6, 25.5, 25.7, 29.8, 32.0, 37.2, 50.1, 56.9, 60.4, 71.7, 72.9, 73.2, 93.5, 102.2, 123.35, 123.37, 125.3, 129.8, 131.4, 133.4 ppm;

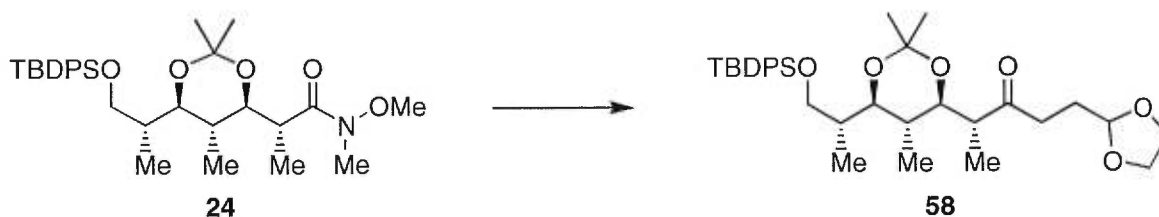
IR (film) ν_{max} . 3060, 3050, 2960, 2940, 2880, 2860, 1740, 1670, 1460, 1430, 1375, 1240, 1200, 1180, 1120 cm^{-1} ;

SM (IC) m/e 542 (32%, MH^+), 484 (50%), 199 (50%), 146 (42%), 135 (100%);

SMHR calculé pour $C_{31}H_{48}O_5SiN(MH^+)$ 542.3302, trouvé 542.3329 (± 5.0 ppm).

Anal. Calculée pour $C_{31}H_{47}O_5SiN$: C, 68.72; H, 8.74. Trouvée: C, 69.25; H, 8.77.

Le (2*R*)-2-[(4*R*, 5*R*, 6*R*)-6-[(1*R*)-2-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-1-méthyléthyl]-2,2,5-triméthyl-[1,3]-dioxan-4-yl]-5-[1,3]-dioxolanepentan-3-one (**58**)



Dans un ballon flambé, le 2-(2-bromoéthyl)-1,3-dioxolane (48 μ L, 0.41 mmol) est solubilisé dans l'Et₂O (0.7 mL) et refroidi à -78 °C. Le *tert*-butyllithium (1.7M dans pentane, 0.4 mL, 0.68 mmol) est ajouté goutte à goutte et le mélange est agité à -78 °C pendant 30 min. La solution est ensuite réchauffée à 0 °C à l'aide d'un bain de glace et d'eau. L'amide **24** (37 mg, 0.68 mmol), en solution dans l'Et₂O (0.7 mL), est canulé à la solution de l'organolithien et le tout est agité à la température de la pièce pendant 20 min. Le mélange réactionnel est versé sur une solution de HCl 5% dans l'EtOH (10 mL) préalablement refroidie à 0 °C, pour être ensuite rincé avec un mélange d'Et₂O et de CH₂Cl₂ (1 : 1, 10 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaCl (2 x 10 mL), séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 4 : 1) et la cétone **58** (26 mg, 65%) pure est obtenue sous forme d'huile jaunâtre.

R_f 0.43 (Hexane : Et₂O, 3 : 2)

Formule brute: C₃₄H₅₀O₆Si

MM: 582.85 g/mol

$[\alpha]_D^{20} -1.0^\circ$ (*c* 1.8, CHCl₃)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.69 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.14 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.63-1.72 (m, 2H), 1.88 (td, *J* = 4.6,

7.5 Hz, 2H), 1.99-2.18 (m, 1H), 2.56-2.62 (m, 2H), 2.65-2.69 (m, 1H), 3.38 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 6.8, 10.0$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 3.6, 10.2$ Hz, 1H), 3.75 (m, 4H), 4.83 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.36-7.70 (m, 10H) ppm;

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 12.2, 13.5, 15.5, 19.1, 26.9, 27.5, 29.9, 34.5, 35.3, 36.5, 50.2, 64.5, 64.9, 77.3, 98.0, 103.6, 127.6, 129.5, 133.9, 135.6, 211.8 ppm;

IR (film) ν_{max} . 3070, 3030, 2960, 2930, 2880, 2860, 1710, 1595, 1470, 1430, 1385, 1250, 1210, 1180 cm^{-1} ;

SM (FAB) m/e 581 (30%, $\text{M} - \text{H}^+$), 309 (20%), 269 (24%), 199 (30%), 129 (100%, $\text{M} - \text{C}_6\text{H}_9\text{O}_3$);

SMHR calculé pour $\text{C}_{34}\text{H}_{51}\text{O}_6\text{Si}(\text{M} - \text{H}^+)$ 581.3298, trouvé 581.3290 (± 1.4 ppm).

Anal. Calculée pour $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{Si}$: C, 70.06; H, 8.65. Trouvée: C, 69.75; H, 8.99.

Le (2*S*, 3*R*)-2-[(4*S*, 5*R*, 6*R*)-6-[(1*R*)-2-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-1-méthyléthyl]-2,2,5-triméthyl-[1,3]-dioxan-4-yl]-5-[1,3]-dioxolanepentan-3-ol (63)



À une solution de la cétone **58** (23 mg, 0.04 mmol) dans le THF (0.8 mL) refroidit à -78 °C, est ajouté goutte à goutte le L-Sélectride (1M dans THF, 79 μL , 0.080 mmol). Le mélange est agité à -78 °C durant 2.5 h. Après 1 h, un équivalent du L-Sélectride est ajouté et le mélange est réchauffé jusqu'à -50 °C. Après 2 h, le mélange est réchauffé jusqu'à 0 °C durant 30 min à l'aide d'un mélange de glace et d'eau. Le MeOH (0.5 mL) et un peu de silice sont ajoutés au mélange pour ensuite le filtrer et le solubiliser dans l'AcOEt (1 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaCl (2 x 1 mL), séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Les deux diastéréoisomères sont ensuite séparés par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 4 : 1) pour donner, dans un rapport de 7 : 1, l'alcool majoritaire **63** (17 mg, 72%) sous forme d'huile jaunâtre.

R_f 0.38 (Hexane : AcOEt, 1 : 1)

Formule brute: $C_{34}H_{52}O_6Si$

MM: 584.87 g/mol

$[\alpha]_D^{20} +1.07^\circ$ (c 0.98, $CHCl_3$)

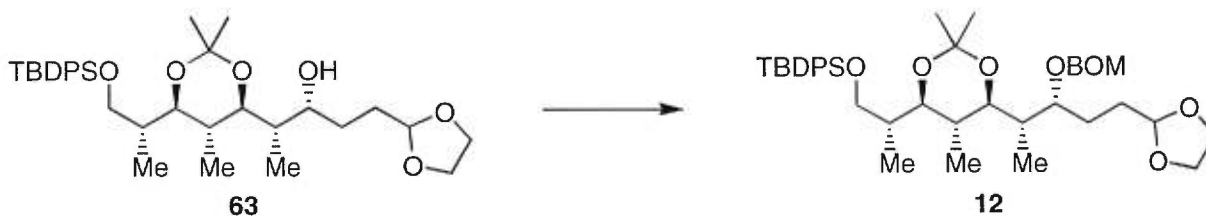
Littérature: $[\alpha]_D^{28} +1.19^\circ$ (c 1.01, $CHCl_3$)¹⁰

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.68 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.33 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.47-1.83 (m, 5H), 2.0-2.09 (m, 2H), 3.39-3.44 (m, 2H), 3.47 (dd, $J = 1.3, 10.4$ Hz, 1H), 3.60 (bs, 1H), 3.79-3.95 (m, 6H), 4.85 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.37-7.71 (m, 10H) ppm;

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 10.9, 11.8, 15.5, 18.8, 19.1, 26.9, 29.2, 30.1, 30.7, 33.2, 36.0, 36.4, 64.4, 64.9, 69.6, 77.6, 81.5, 98.5, 104.6, 127.7, 129.57, 129.59, 133.7, 133.8, 135.7 ppm;

IR (film) ν_{max} . 3520, 3070, 3030, 2960, 2930, 2880, 2860, 1595, 1460, 1430, 1380, 1250, 1210, 1170 cm^{-1} .

Le (2*S*, 3*R*)-3-benzyloxyméthoxy-2-[(4*S*, 5*R*, 6*R*)-6-[(1*R*)-2-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-1-méthyléthyl]-2,2,5-triméthyl-[1,3]-dioxan-4-yl]-5-[1,3]-dioxolanepentane (12)



Le DIPEA (100 μL , 0.57 mmol) et le BOMCl (56 μL , 0.41 mmol) sont ajoutés successivement à l'alcool **63** (47.5 mg, 0.081 mmol) de départ en solution dans le CH_2Cl_2 (1.6 mL). Le mélange est chauffé à reflux pour une période de 24 h. Ce dernier est ensuite refroidi à la température de la pièce et traité avec une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$ (1 mL) puis dilué avec le CH_2Cl_2 (5 mL). La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée en $NaHCO_3$ (3 x 10 mL), séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous

pression réduite. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 95 : 5) a conduit au synthon désiré **12** (31.5 mg, 55%) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.43 (Hexane : AcOEt, 4 : 1)

Formule brute: $C_{42}H_{60}O_7Si$

MM: 703.00 g/mol

$[\alpha]_D^{20} +24.5^\circ$ (c 1.6, $CHCl_3$)

Littérature: $[\alpha]_D^{28} +26.2^\circ$ (c 1.75, $CHCl_3$)¹⁰

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.68 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.28 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.58-1.80 (m, 6H), 1.99-2.04 (m, 1H), 3.31-3.38 (m, 2H), 3.46 (dd, $J = 6.8, 10.1$ Hz, 1H), 3.77-3.93 (m, 6H), 4.50 (d AB, $J = 11.9$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 89$ Hz, 2H), 4.71 (d AB, $J = 6.4$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 65.3$ Hz, 2H), 4.84 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.27-7.41 (m, 11H), 7.67-7.70 (m, 4H) ppm;

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 12.7, 12.8, 15.6, 19.17, 19.18, 26.9, 29.1, 30.0, 30.2, 33.5, 36.8, 38.8, 64.6, 64.9, 69.7, 77.2, 77.6, 77.9, 95.0, 97.9, 104.6, 127.4, 127.6, 127.8, 128.3, 129.5, 129.53, 134.0, 135.64, 135.66, 138.4 ppm.

Références

- (1) Hoffmann, R. W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 489.
- (2) Procter, G.; *Asymmetric Synthesis*; Oxford University Press, **1996**.
- (3) Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Rieger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9073.
- (4) Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J. S.; Sita, L. R. *Angew. Chem.* **1985**, *97*,1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1.
- (5) Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4151.
- (6) Hoffmann, R. W.; Dahmann, G.; Anderson, M. W. *Synthesis* **1994**, 629.
- (7) Harada, T.; Inoue, A.; Wada, I.; Uchimura, J.; Tanaka, S.; Oku, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7665.
- (8) Still, W. C.; Barrish, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2487.
- (9) (a) Paterson, I.; Channon, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 797. (b) Paterson, I.; Cumming, J. G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2847. (c) Paterson, I.; Tillyer, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4233.
- (10) Roush, W. R.; Chemler, S. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3800.
- (11) Guindon, Y.; Yoakim, C.; Gorys, V.; Ogilvie, W. W.; Delorme, D.; Renaud, J.; Robinson, G.; Lavallée, J.-F.; Slassi, A.; Jung, G.; Rancourt, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1166.
- (12) Brooks, H. A.; Poyser, J. P.; Gardiner, D.; King, T. J. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1501.
- (13) Danishefsky, S. J.; Selnick, H. G.; Zelle, R. E.; DeNinno, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *51*, 5032.
- (14) Danishefsky, S. J.; Selnick, H. G.; Zelle, R. E.; DeNinno, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1572.
- (15) Danishefsky, S. J.; Selnick, H. G.; Zelle, R. E.; DeNinno, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4368.
- (16) Cherest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199.
- (17) Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190.
- (18) Dauben, W. G.; Gerdes, J. M.; Bunce, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4293.

-
- (19) Hirama, M.; Hioki, H.; Itô, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3125.
- (20) Cardillo, G.; Orena, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3321.
- (21) Clive, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 725.
- (22) Labelle, M.; Guindon, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2204.
- (23) Cardillo, G.; Orena, M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 713.
- (24) Kobayashi, S.; Isobe, T.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5079.
- (25) Misiti, D.; Zappia, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7359.
- (26) Guindon, Y.; Slassi, A.; Ghiró, É.; Bantle, G.; Jung, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4257.
- (27) Hoffman, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841.
- (28) (a) Porter, N.A.; Giese, B.; Curran, D.P. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 296. (b) Liotta, D.C.; Durkin, K.A.; Soria, J.J. *Chemtracts* **1992**, *5*, 197. (c) Miracle, G.S.; Cannizzaro, S.M.; Porter, N.A., *Chemtracts* **1993**, *6*, 147. (d) Smadja, W. *Synlett* **1994**, 1. (e) Giese, B.; Damm, W.; Batra, R. *Chemtracts* **1994**, *7*, 355. (f) Curran, D.P.; Porter, N.A.; Giese, B. *Stereochemistry of Radical Reactions - Concepts, Guidelines and Synthetic Applications*; VCH: New York, 1996.
- (29) Selected examples: (a) Crich, D.; Davies, J.W. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4205. (b) Porter, N.A.; Scott, D.M.; Lacher, B.; Giese, B.; Zeitz, H.G.; Lindner, H.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8311. (c) Curran, D.P.; Qi, H.; Geib, S.J.; DeMello, N.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3131. (d) Porter, N.A.; Carter, R.L.; Mero, C.L.; Roepel, M.G.; Curran, D.P. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4181 and references cited therein. (e) Andrés, C.; Duque-Soladana, J.P.; Iglesias, J.M.; Pedrosa, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9085.
- (30) (a) Bartlett, P.A.; Adams, J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 337. (b) Hart, D.J.; Huang, H.-C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3749. (c) Hart, D.J.; Krishnamurthy, R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4457. (d) Giese, B.; Damm, W.; Wetterich, F.; Zeitz, H.-G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1863. (e) Curran, D.P.; Ramamoorthy, P.S. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4841. (f) Morikawa, T.; Washio, Y.; Harada, S.; Hanai, R.; Kayashita, T.; Nemoto, H.; Shiro, M.; Taguchi, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1995**, 271. (g) Easton, C.J.; Merrett, M.C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1151. (h) Suzuki, H.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6114.

(31) (a) Guindon, Y.; Yoakim, C.; Lemieux, R.; Boisvert, L.; Delorme, D.; Lavallée, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2845. (b) Guindon, Y.; Lavallée, J.-F.; Boisvert, L.; Chabot, C.; Delorme, D.; Yoakim, C.; Hall, D.; Lemieux, R.; Simoneau, B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 27. (c) Durkin, K.; Liotta, D.; Rancourt, J.; Lavallée, J.-F.; Boisvert, L.; Guindon, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4912. (d) 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. (e) Guindon, Y.; Slassi, A.; Rancourt, J.; Bantle, G.; Bencheqroun, M.; Murtagh, L.; Ghire, E.; Jung, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 288.

(32) (a) Renaud, P.; Ribezzo, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7803. (b) Renaud, P.; Moufid, N.; Kuo, L.H.; Curran, D.P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3547. (c) Curran, D.P.; Kuo, L.H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3259. (d) Nishida, M.; Ueyama, E.; Hayashi, H.; Ohtake, Y.; Yamaura, Y.; Yanaginuma, E.; Yonemitsu, O.; Nishida, A.; Kawahara, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6455. (e) Renaud, P.; Bourquard, T.; Gerster, M.; Moufid, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1601. (f) Nishida, M.; Hayashi, H.; Yamaura, Y.; Yanaginuma, E.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 269. (g) Murakata, M.; Tsutsui, H.; Hoshino, O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 481. (h) Urabe, H.; Kobayashi, K.; Sato, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1043. (i) Moufid, N.; Renaud, P.; Hassler, C.; Giese, B.; *Helv. Chim. Acta.* **1995**, *78*, 1006.

(33) (a) Toru, T.; Watanabe, Y.; Tsusaka, M.; Ueno, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10464. (b) Rück, K.; Kunz, H. *Synthesis*, **1993**, 1018. (c) Nagano, H.; Kuno, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 987. (d) Yamamoto, Y.; Onuki, S.; Yumoto, M.; Asao, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 421. (e) Urabe, H.; Yamashita, K.; Suzuki, K.; Kobayashi, K.; Sato, F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3576. (f) Gerster, M.; Audergon, L.; Moufid, N.; Renaud, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6335. (g) Sibi, M.P.; Shay, J.J.; Ji, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5955.

(34) (a) Guindon, Y.; Lavallée, J.-F.; Llinas-Brunet, M.; Horner, G.; Rancourt, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9701. (b) Guindon, Y.; Guérin, B.; Chabot, C.; Mackintosh, N.; Ogilvie, W.W. *Synlett* **1995**, 449. (c) Guindon, Y.; Guérin, B.; Rancourt, J.; Chabot, C.;

Mackintosh, N.; Ogilvie, W.W. *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 89. (d) Guindon, Y.; Guérin, B.; Chabot, C.; Ogilvie, W.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12528.

(35) (a) Waldner, A.; De Mesmaeker, A.; Hoffmann, P.; Mindt, T.; Winkler, T. *Synlett* **1991**, 101. (b) De Mesmaeker, A.; Waldner, A.; Hoffmann, P.; Mindt, T. *Synlett* **1993**, 871.

(36) (a) Curran, D.P.; Abraham, A.C.; Liu, H.-T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4335. (b) Kündig, E.P.; Xu, L.-H.; Romanens, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4047. (c) Hanessian, S.; Yang, H.; Schaum, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2507.

(37) (a) Sibi, M.P.; Jasperse, C.P.; Ji, J.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10779. (b) Wu, J.H.; Radinov, R.; Porter, N.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11029. (c) Sibi, M.P.; Ji, J.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3063. (d) Sibi, M.P.; Ji, J.G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 190. (e) Sibi, M.P.; Ji, J.G.; Wu, J.H.; Gurtler, S.; Porter, N.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9200. (f) Fhal, A.R.; Renaud, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2661. (g) Sibi, M.P.; Ji, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3800.

(38) (a) Hanessian, S.; Lavallée, P. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2975. (b) Hanessian, S.; Lavallée, P. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 562.

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

(40) Shimizu, T.; Osako, K.; Nakata, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2685.

(41) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815.

(42) Faucher, A.-M.; Brochu, C.; Landry, S. R.; Duchesne, I.; Hantos, S.; Roy, A.; Myles, A.; Legault, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8425.

(43) (a) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B.; Yang, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511. (b) Rychnovsky, S.; Yang, G.; Powers, J. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5251.

(44) Arai, Y.; Suzuki, A.; Masuda, T.; Masaki, Y.; Shiro, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1765.

(45) Casey, M. et al.; Advance Practical Organic Chemistry; Blackie, Glasgow, UK, 1990, 264pp.