

Université de Montréal

*Nouvelle approche vers la synthèse stéréosélective de la  
myriocine et de la sphingofungine B*

par

Eric J. G. Anctil

Département de chimie  
Faculté des arts et des sciences

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

Décembre 2000

© Eric J. G. Anctil



QD

3

1154

2002

v.006

## IDENTIFICATION DE JURY

Université de Montréal  
Faculté des arts et des sciences

Ce Mémoire intitulé:

*Nouvelle approche vers la synthèse stéréosélective de la  
myriocine et de la sphingofungine B*

Présenté par:

Eric J. G. Anctil

a été évalué par le jury composé

des personnes suivantes:

Président-rapporteur: William Lubell

Directeur de recherche André B. Charette

Membre du jury : Stephen Hanessian

Mémoire accepté le \_\_\_\_\_

## **Sommaire**

Ce mémoire présente l'étude synthétique de deux produits naturels, la myriocine et la sphingofungine B. La myriocine possède un centre acide  $\alpha$ -aminé  $\alpha,\alpha$ -disubstitué et une chaîne latérale lipidique. L'intérêt pour ces acides  $\alpha$ -aminés  $\alpha,\alpha$ -disubstitués nous a poussé à développer une méthodologie de synthèse reposant sur l'addition séquentielle diastéréosélective de nucléophiles sur des nitriles  $\alpha$ -alkoxylés. Cette dernière a été mise en application pour la synthèse de la myriocine.

La sphingofungine B, un composé issu de la même famille que la myriocine, possède un centre acide  $\alpha$ -aminé  $\alpha$ -monosubstitué et une chaîne lipidique portant un centre chiral au milieu. Deux intermédiaires avancés ont été synthétisés: le premier par une méthodologie d'addition nucléophile sur une nitroène et le deuxième par une méthodologie d'addition stéréosélective de diorganozincique sur un aldéhyde catalysé par une bis(sulfonamide). Ces deux intermédiaires devront être couplés entre eux. Cette nouvelle approche mènerait de façon convergente à la synthèse de la sphingofungine B.

### MOTS CLÉS

- Métaloimine
- Addition nucléophile
- Nitroène
- Organozincique

## ***Table des matières***

	Page
Sommaire	I
Table des matières	II
Listes de figures	V
Liste des tableaux	VI
Liste des schémas	VII
Liste des abréviations	X
Remerciements	XIII

### CHAPITRE 1 *Nouvelle approche vers la synthèse stéréosélective de la myriocine*

1.1	Introduction et objectifs de recherche	1
1.2	Analyse Rétrosynthétique	8
1.3	Travaux antérieurs du groupe de recherche	9
1.4	Acide tartrique comme chiron vers la synthèse de la myriocine ( <b>1</b> )	12
1.4.1	Addition séquentielle sur un substrat modèle achiral	14
1.4.2	Préparation du nitrile $\alpha$ -hydroxylé chiral	16

1.4.3	Addition nucléophile diastéréosélective séquentielle sur le nitrile $\alpha$ -hydroxylé chiral ( <b>23</b> )	17
1.5	Conclusion	19

## CHAPITRE 2 *Nouvelle approche vers la synthèse totale de la sphingofungine B*

2.1	Introduction et objectifs de recherche	20
2.2	Analyse rétrosynthétique	23
2.3	Addition nucléophile sur des dérivés d'imine chiraux	24
2.3.1	Méthodologies d'addition nucléophile sur des dérivés d'imine	26
2.4	Travaux de Dondoni et Merino sur l'addition nucléophile sur des nitrones	29
2.4.1	Préparation de nitrones chirales	32
2.4.2	Optimisation de l'addition nucléophile sur la nitroène chirale ( <b>55</b> )	34
2.5	Élaboration du fragment central	40
2.5.1	Libération et protection de l'amine <b>76</b>	40
2.5.2	Génération de la fonction acide carboxylique	41
2.5.3	Hydrogénolyse de l'éther benzylique <b>82</b>	42
2.6	Élaboration de la chaîne latérale	44
2.6.1	Préparation de diorganozinciques	45

2.6.2	Addition stéréosélective de diorganozinciques sur un aldéhyde	47
2.6.3	Préparation de l'iodure vinylique <b>99</b>	49
2.7	En route vers le couplage final	50
2.8	Conclusion	52
	Partie expérimentale	53
	Notes et références	88

## **Liste des figures**

	Page
Figure 1. Structure de la myriocine ( <b>1</b> )	1
Figure 2. Approche chiron pour la synthèse de la myriocine ( <b>1</b> )	13
Figure 3. Différents nucléophiles fonctionnalisés envisagés pour les additions séquentielles	14
Figure 4. Famille des sphingofungines	20
Figure 5. Différents dérivés d'imine potentiels	25
Figure 6. Nitrones $\alpha$ -alkoxylées et $\alpha$ -aminées	29
Figure 7. Différentes conformations de la nitrone à l'état fondamental (ground state)	31

## **Liste des tableaux**

	Page
Tableau 1. Différentes combinaisons d'additions séquentielles sur le substrat modèle achiral	15
Tableau 2. Additions séquentielles sur le nitrile chiral <b>23</b>	17
Tableau 3. Addition nucléophile sur la phosphinylimine <b>63</b>	28
Tableau 4. Optimisation du solvant de la réaction d'addition sur la nitroène <b>55</b>	34
Tableau 5. Optimisation de la température de la réaction d'addition sur la nitroène <b>55</b>	36
Tableau 6. Optimisation de la réaction d'addition avec acide de Lewis sur la nitroène <b>55</b>	37
Tableau 7. Optimisation de l'organométallique utilisé lors de réaction d'addition sur la nitroène <b>55</b>	38
Tableau 8. Réaction d'addition de vinyle Grignard sur la nitroène <b>70</b>	39

## **Liste des schémas**

	Page
Schéma 1. Analyse rétrosynthétique de Scolastico pour la synthèse de la myriocine (1)	3
Schéma 2. Analyse rétrosynthétique de Yoshikawa pour la synthèse de la myriocine (1)	5
Schéma 3. Analyse rétrosynthétique de Nagao pour la synthèse de la myriocine (1)	6
Schéma 4. Analyse rétrosynthétique de Hatakeyama pour la synthèse de la myriocine (1)	7
Schéma 5. Analyse rétrosynthétique de la myriocine (1)	9
Schéma 6. Addition de nucléophiles contrôlée par chélation Comme décrit par Charrette et Mellon	10
Schéma 7. Addition nucléophile séquentielle diastéréosélective Sur le nitrile <b>23</b>	11
Schéma 8. Conversion de l'adduit <b>25</b> en acide aminé <i>N</i> -protégé <b>28</b>	12
Schéma 9. Préparation du nitrile chiral <b>23</b>	16
Schéma 10. Analyse rétrosynthétique de Kobayashi pour la synthèse de la sphingofungine B ( <b>38</b> )	22
Schéma 11. Analyse rétrosynthétique de la sphingofungine B ( <b>39</b> )	24
Schéma 12. Nouvelle stratégie pour la construction du centre acide aminé de la sphingofungine B ( <b>39</b> )	25

Schéma 13. Formation des dérivés d'imine chiraux	26
Schéma 14. Addition nucléophile sur l'éther oxime <b>62</b>	27
Schéma 15. Différents nucléophiles utilisés par Dondoni et Merino sur des nitrones	30
Schéma 16. Méthode de vinylation de la nitrone <b>54</b> , publiée par Merino	32
Schéma 17. Préparation des nitrones chirales <b>55</b> et <b>70</b>	33
Schéma 18. Préparation de la nitrone chirale <b>72</b>	33
Schéma 19. Tentatives infructueuses de libération de l'amine <b>76</b>	40
Schéma 20. Libération et protection de l'amine <b>76</b>	41
Schéma 21. Ozonolyse de l'alcène <b>77</b> sous les conditions de Marshall	42
Schéma 22. Méthodes utilisées pour le clivage de l'éther benzylique <b>78</b>	43
Schéma 23. Analyse rétrosynthétique de la chaîne latérale	44
Schéma 24. Réactions d'échange iode-zinc et bore-zinc	45
Schéma 25. Préparation photochimique de diorganozinciques, de diorganozinciques mixtes ou d'halogénure d'organozinciques	47
Schéma 26. Addition énantiosélective de $\text{Et}_2\text{Zn}$ sur un aldéhyde catalysée par la bis(sulfonamide) de Ohno	47

Schéma 27. Additions énantiosélectives de diorganozinciques sur des aldéhydes catalysées par la bis(sulfonamide) de Ohno	48
Schéma 28. Préparation de l'aldéhyde <b>95</b>	49
Schéma 29. Préparation de l'iodure vinylique <b>95</b> par la réaction de Takai-Lombardo	50
Schéma 30. Dernières étapes menant vers la synthèse de la sphingofungine B ( <b>39</b> )	51

## Liste des Abréviations

$[\alpha]_D$	rotation optique <sub>raie du sodium</sub>
Ac	acétyle
AL	acide de Lewis
anal.	analyse élémentaire
anh.	anhydre
aq.	aqueux
Bn	benzyle
br	large (broad)
<i>c</i>	concentration en g / 100 mL
°C	degré Celcius
ccm	chromatographie sur couche mince
$\delta$	déplacement chimique
d	doublet
dd	doublet de doublet
dt	doublet de triplet
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
ee	excès énantiomère
équiv.	équivalent
Et	éthyle
FAB	“Fast atom bombardment“

g	gramme
IR	infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage
m	multiplet
M	molarité ou molaire
Me	méthyle
mg	milligramme
MHz	mégahertz
mL	millilitre
min	minute
mm Hg	millimètre de mercure
mmol	millimole
μL	microlitre
PD	Produit de départ
Ph	phényle
ppm	partie par million
q	quadruplet
Rdt	rendement
$R_f$	mobilité relative sur ccm
RMN	résonance magnétique nucléaire
sat.	saturé
SM	spectre de masse à basse résolution
SMHR	spectre de masse à haute résolution

t	triplet
T	température
TBAF	flourure de tétrabutylammonium
TBS	<i>tert</i> -butylsilyle
THF	tétrahydrofuranne
TIPS	triisopropylsilyle
TM	tamis moléculaire
TMS	triméthylsilyle
tp	température ambiante
UV	ultraviolet

## **Remerciements**

Je voudrais commencer par remercier le professeur André Charette pour m'avoir accueilli dans son groupe de recherche. Ses qualités de chercheur et de directeur m'ont permis d'obtenir une formation qui est reconnue dans le milieu de la recherche.

J'aimerais remercier les membres, passés et présents, de ce groupe de recherche pour l'ambiance stimulante et enrichissante qu'ils ont su créer. Les nombreuses discussions et les nombreux conseils échangés font de moi le chimiste que je suis aujourd'hui. Je remercie plus particulièrement Charles, mon frère de sang, pour tous les bons moments passés ensemble dans le lab A, Élise, pour son écoute attentive et notre compréhension mutuelle, André, pour avoir réinventé la trappe, Aref, pour ses précieux conseils, Alex, pour les nombreuses discussions et pour avoir bien voulu corriger ce Mémoire, Michel, pour sa précieuse aide dans le dernier droit.

Je tiens à souligner mon appréciation pour la collaboration et le travail des gens de différents services de l'université de Montréal. Je remercie Mustapha et Mike pour les spectres de masse, Dr. Tan Phan-Viet, Sylvie et Robert pour leur disponibilité et leur aide avec les appareils RMN, ainsi que les gens de l'atelier mécanique et électronique.

En terminant, je remercie mes amis de l'UdeM qui ont rendu mon séjour plus agréable, oncle Bernie, Carl, Jean-Hugues et les autres. Je remercie Pascal, Louis et Jean-François, mes amis, et Pierre, Isabelle et Josée, mon

père et mes soeurs, pour leur support et pour les moments, trop rares, qu'on a passés ensemble. Un merci spécial à Julie pour le bout de chemin qu'on a fait ensemble dans une période aussi importante de ma vie. Une pensée spéciale à ma mère, qui aurait sans doute été fière de me voir franchir cette nouvelle étape.

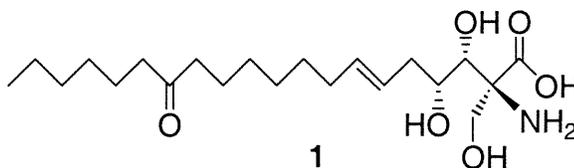
# CHAPITRE 1

## *Approche vers la synthèse stéréosélective de la Myriocine*

### 1.1 Introduction et objectifs de recherche

Les immunosuppresseurs sont cliniquement importants pour les transplantations d'organes et le traitement de maladies auto-immunisées. Depuis qu'on a introduit la cyclosporine A (CsA),<sup>1</sup> le taux de succès dans les transplantations d'organes a augmenté considérablement. Récemment, le ISP-1, isolé en 1990 par Fujita et ses collaborateurs, a démontré une activité immunosuppressive de 10 à 100 fois plus puissante que la CsA (Figure 1); il provient d'un bouillon de culture de *Isaria sinclairii*, un champignon de la famille des Ascomycètes.<sup>2</sup> Or, au début des années 1970, on avait isolé la myriocine (1) ou thermozymocidine, un agent antifongique, d'un bouillon de

**Figure 1.** Structure de la myriocine (1)



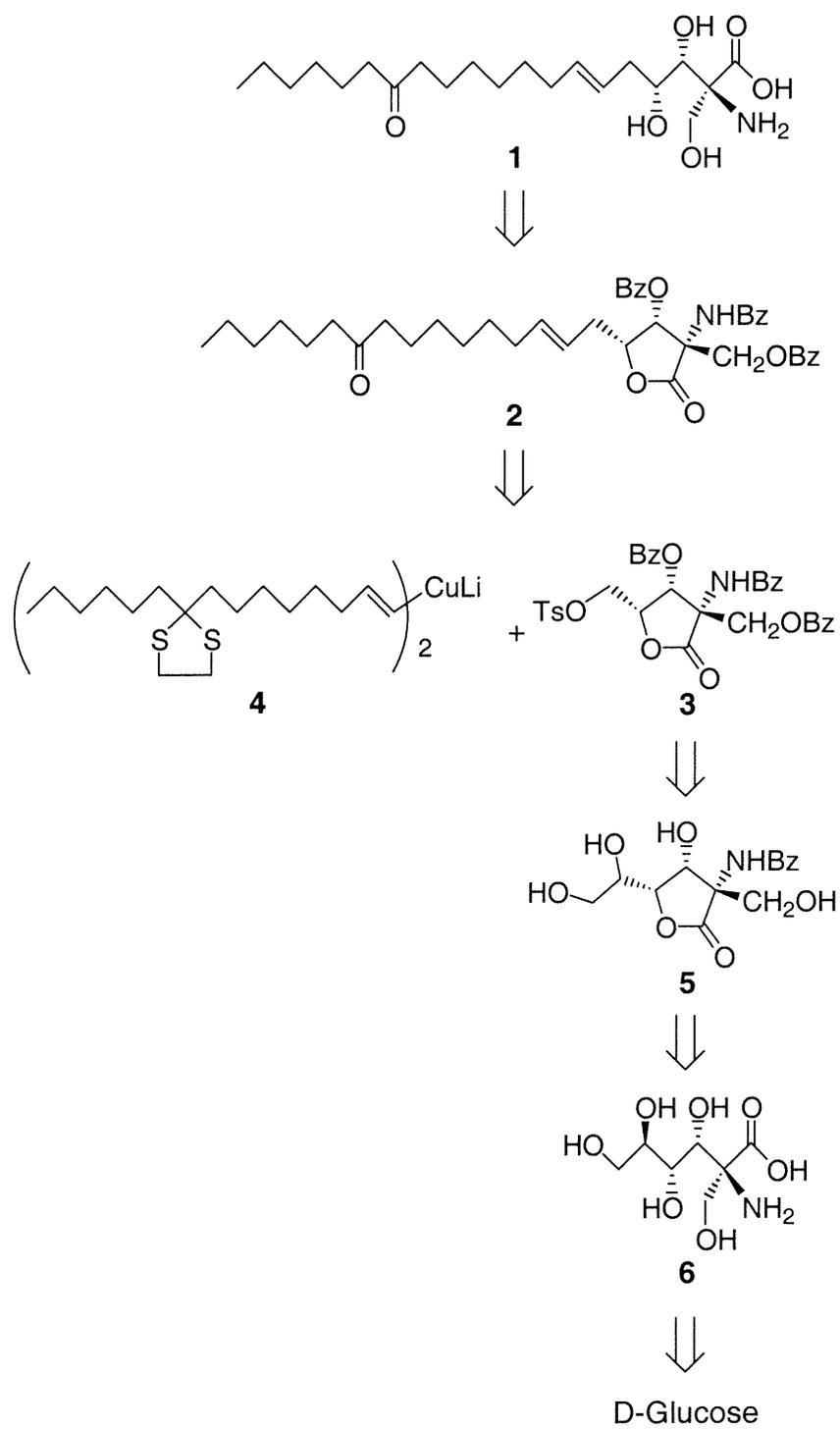
culture de deux champignons, le *Myriococcum albomyces*<sup>3</sup> et le *Mycelia sterilia*.<sup>4</sup> Fujita et coll. ont alors découvert qu'il s'agissait en fait de la même

molécule, mais ce sont ses nouvelles propriétés qui ont renouvelé l'intérêt de la communauté scientifique envers cette molécule.

La structure de la myriocine (**1**) est particulièrement intéressante, puisqu'elle comprend une chaîne latérale lipidique assez simple et un corps hydroxylé dérivé d'un acide  $\alpha$ -aminé  $\alpha,\alpha$ -disubstitué.<sup>5,6,7</sup> Cette fonctionnalité inhabituelle pose un défi synthétique qui a attiré l'attention de plusieurs chimistes, puisque peu de méthodes synthétiques existent à ce jour.<sup>8</sup> Quatre groupes de recherche ont publié la synthèse totale de la myriocine (**1**) au cours des dernières années.<sup>9</sup> L'élucidation de sa structure a nécessité une combinaison d'études de dégradation chimique, RMN, IR, spectres de masse,<sup>10</sup> une analyse de diffraction des rayons X<sup>11</sup> et des études semi-synthétiques.<sup>12</sup>

La première synthèse a été réalisée par Scolastico et coll., et l'analyse rétrosynthétique de leur synthèse est présentée au Schéma 1.<sup>13</sup> Elle implique d'abord une déprotection simultanée des fonctions amine et alcool et l'ouverture de la  $\gamma$ -lactone **2**. Cette  $\gamma$ -lactone (**2**) est le résultat du déplacement du tosylate **3** par le cuprate de la chaîne latérale (**4**). Le tosylate provient ensuite de la dérivatisation de la  $\gamma$ -lactone *N*-benzoylée **5**, le produit attendu de la cyclisation de l'acide aminé polyhydroxylé **6**. Enfin, l'acide aminé **6** est obtenu en transformant le D-fructose, disponible commercialement, à l'aide du protocole général de Kuhn.<sup>14</sup> Cette étape clé ne leur permet d'obtenir l'acide aminé **6** que dans un

**Schéma 1.** Analyse rétrosynthétique de Scolastico pour la synthèse de la myriocine (1)

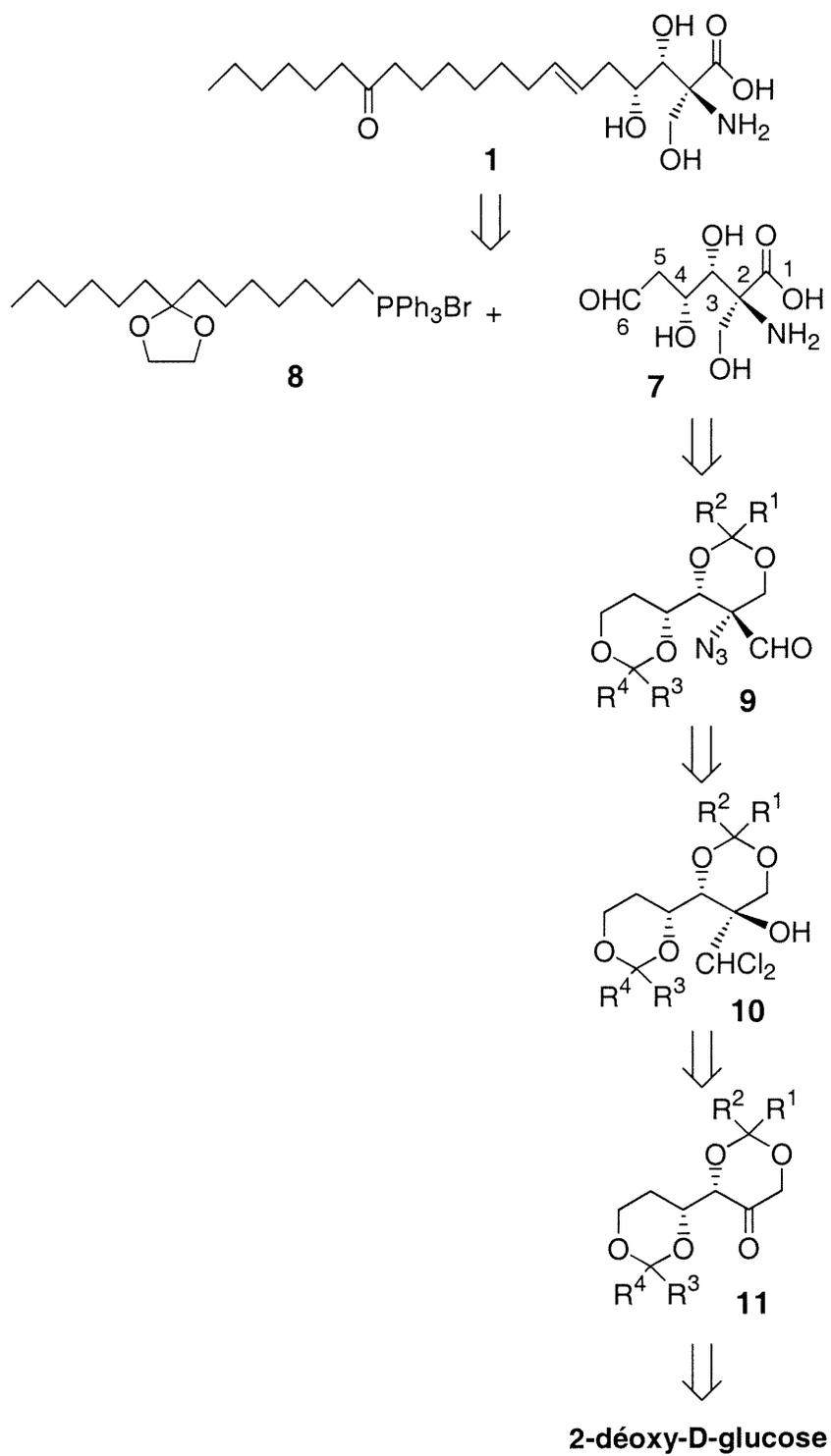


rapport de 3,5:1 en faveur du diastéréoisomère possédant la mauvaise configuration en alpha de la fonction acide carboxylique. Leur synthèse convergente implique 14 étapes pour un faible rendement global de 0,48%.

Par la suite, une deuxième synthèse de la myriocine (**1**) a été rapportée par Yoshikawa (Schéma 2).<sup>15</sup> Sa stratégie synthétique repose en premier lieu sur l'homologation du dérivé acide aminé  $\alpha,\alpha$ -disubstitué **7** au moyen de la réaction de Wittig et du bromure de phosphonium de la chaîne latérale (**8**). Cependant, l'homologation donne un rapport de 3:1 en faveur de l'isomère *Z* et nécessite donc une isomérisation photochimique pour obtenir l'isomère *E* comme produit majeur. Le dérivé acide aminé  $\alpha,\alpha$ -disubstitué (**7**) est le résultat de la conversion de l'azido-aldéhyde **9** par l'oxydation des groupements C-1 et C-6 hydroxyles en groupements acide C-1 carboxylique et C-6 aldéhyde et par la réduction des groupements azido et aldéhyde sur C-2 en groupements amine et hydroxyméthyle respectivement. En second lieu, elle repose sur la transformation stéréosélective de la cétone cyclique **11** en dérivé **9** par une réaction de Darzens modifiée, *via* le produit de l'addition de dichlorométhane (**10**).<sup>16</sup> Enfin, la cétone cyclique (**11**) provient de l'acétalisation sélective des diols 1,3 et 4,6, suivi de l'oxydation de l'hydroxyle en C-5 du déoxy- D-glucose. Cette synthèse est convergente comme la précédente, mais comporte 20 étapes, pour un rendement global supérieur de 5,1%.

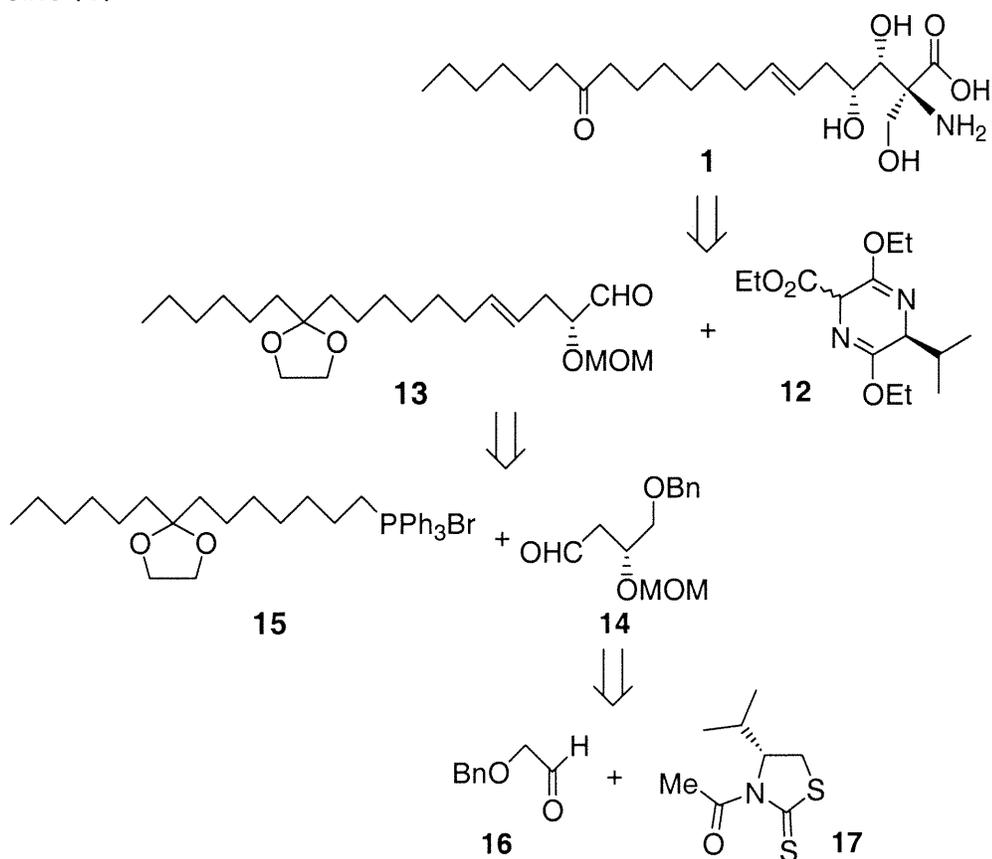
Peu après celle de Yoshikawa, Nagao a rapporté sa synthèse de la myriocine (Schéma 3).<sup>17</sup> Sa stratégie est plus convergente encore que les

**Schéma 2.** Analyse rétrosynthétique de Yoshikawa pour la synthèse de la myriocine (**1**)



précédentes en combinant successivement trois précurseurs. Il obtient la molécule cible (**1**) à l'aide d'une réaction d'aldol diastéréosélective entre l'aldéhyde chiral **13** et la bislactime **12**, utilisant la méthodologie de Schollköpf.<sup>18</sup> Cette bislactime (**12**) est produite par la condensation de la D-valine et de l'hydrochlorure d'aminomanolate de diéthyle, disponible commercialement. L'aldéhyde chiral **13** est le résultat d'une réaction de Wittig sous les conditions de Schlosser<sup>19</sup> entre l'aldéhyde **14** et le bromure de phosphonium de la chaîne latérale (**15**). Le rapport obtenu entre les isomères *E:Z* est de 96:4. L'aldolisation avec un acide de Lewis à base

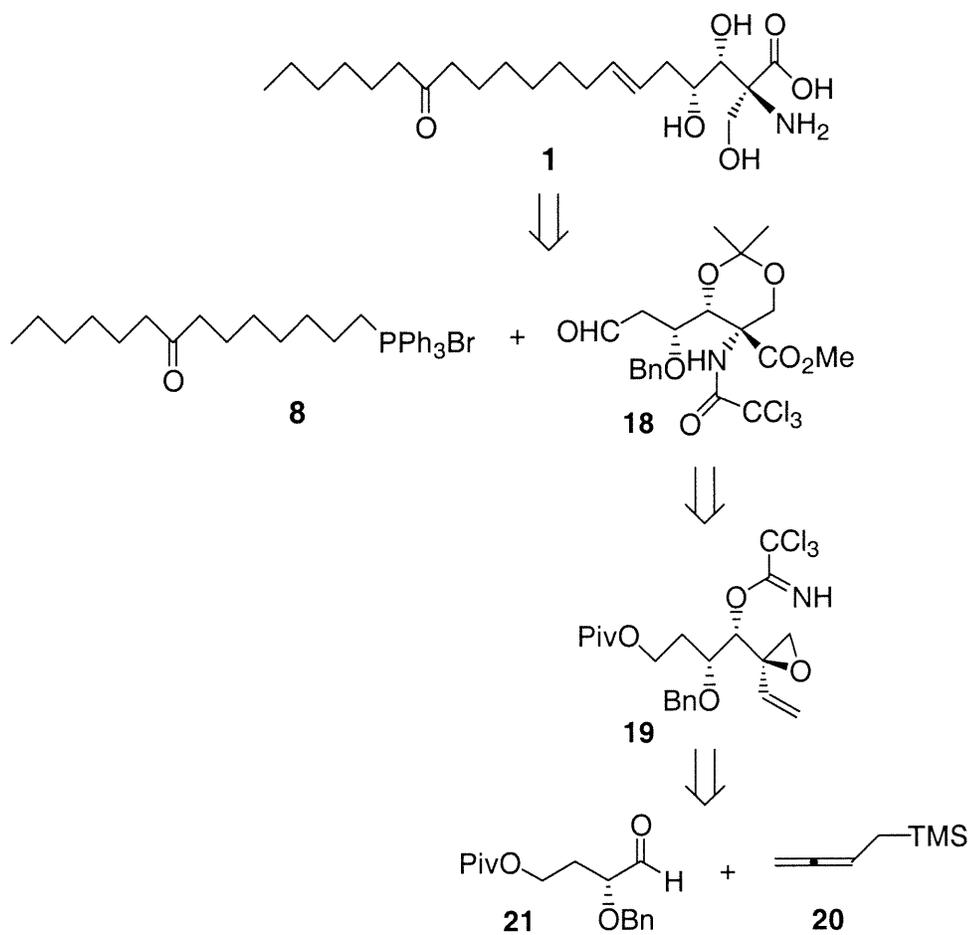
**Schéma 3.** Analyse rétrosynthétique de Nagao pour la synthèse de la myriocine (**1**)



d'étain(II) d'un autre aldéhyde (**16**) et de l'énolate d'une thiazolidinethione (**17**) donne un excès diastéréoisomère de 93%. Cette synthèse comprend tout de même 16 étapes linéaires pour rendement global de 2.9%.

La dernière synthèse à avoir été publiée est celle de Hatakeyama (Schéma 4).<sup>20</sup> Comme dans la synthèse de Yoshikawa, la première

**Schéma 4.** Analyse rétrosynthétique de Hatakeyama pour la synthèse de la myriocine (**1**)

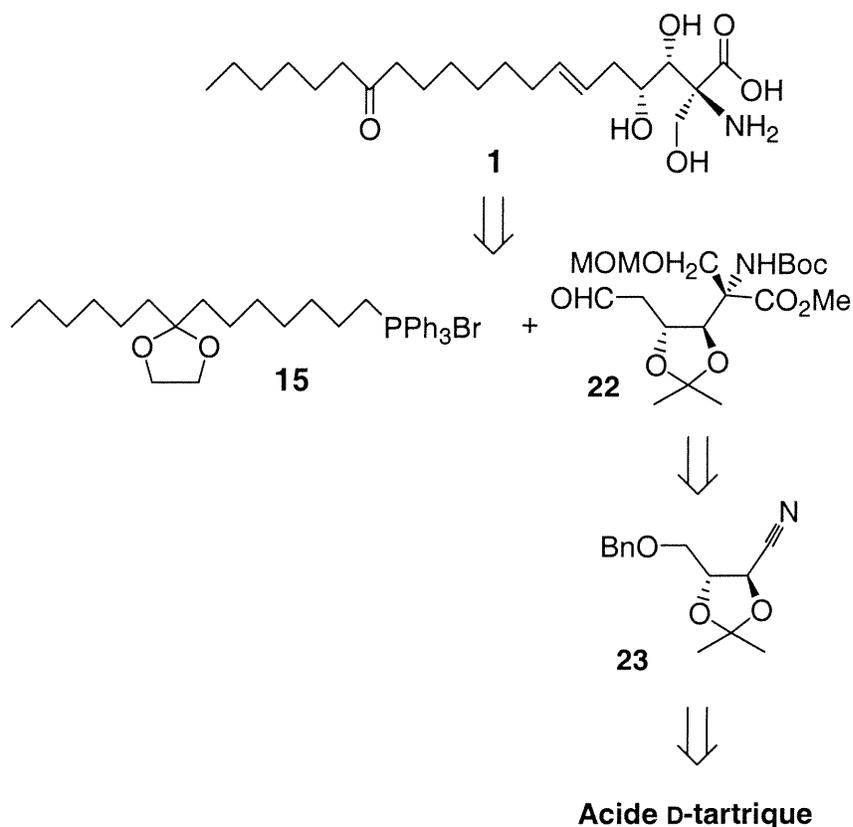


disconnection implique le couplage du bromure du phosphonium **8** et l'aldéhyde **18** par une réaction de Wittig. Les résultats obtenus étaient similaires: un mélange *Z:E* de 92:8 a été obtenu dans un rendement de 26% et la double liaison a dû être ensuite isomérisée photochimiquement pour obtenir la bonne géométrie *E* dans un rendement de 67%. L'aldéhyde **18** provient de l'ouverture de l'époxyde **19** catalysée par un acide de Lewis, une méthodologie développée par le groupe de Hatakeyama.<sup>21</sup> Enfin, l'époxyde **19** est dérivé du produit de l'allylsilylation de l'aldéhyde **21** par l'allène **20**. La diastéréosélectivité a été de 94% pour cette réaction, résultat de l'induction en  $\alpha$ . La synthèse de Hatakeyama est la plus longue (26 étapes), et le rendement global obtenu est de 1,6%.

## 1.2 Analyse Rétrosynthétique

La première coupure rétrosynthétique proposée dans le cadre de ce projet de recherche pour la myriocine (**1**) est également au niveau de la double liaison de géométrie *E*: étant donné les succès obtenus par Nagao, la formation de cette double liaison se fera à l'aide d'une réaction de Wittig en utilisant les conditions de Schlosser entre le bromure de phosphonium de la chaîne latérale (**15**) et l'aldéhyde chiral **22** (Schéma 5). Cet aldéhyde (**22**) pourrait provenir de l'addition séquentielle et diastéréosélective de deux nucléophiles fonctionnalisés sur le nitrile  $\alpha$ -hydroxylé **23**. Ce dernier est facilement obtenu à partir de l'acide D-tartrique, dont les deux énantiomères sont disponibles commercialement.

### Schéma 5. Analyse rétrosynthétique de la myriocine (1)



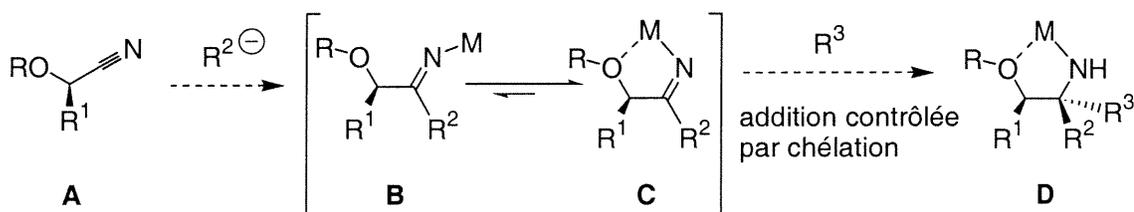
### 1.3 Travaux antérieurs du groupe de recherche

L'intérêt pour les acides  $\alpha$ -aminés non-naturels a augmenté de façon significative au cours des dernières décennies.<sup>22</sup> Parmi ces dérivés, les acides  $\alpha$ -aminés  $\alpha,\alpha$ -disubstitués représentent d'excellents produits permettant d'accéder à divers précurseurs utiles en chimie médicinale. Ces dérivés induisent généralement une forte préférence conformationnelle lorsqu'ils sont incorporés dans des peptides.<sup>23</sup> Le lien amide formé est extrêmement résistant aux hydrolyses tant chimiques qu'enzymatiques.<sup>24</sup> Malgré tout leur potentiel, l'accès à cette classe de composés se bute à des difficultés notoires au niveau de la construction des centres chiraux

quaternaires.<sup>25</sup> Jusqu'à tout récemment, la plupart des méthodes générales développées pour la préparation d'acides  $\alpha$ -aminés  $\alpha,\alpha$ -disubstitués énantiométriques reposaient principalement sur l'alkylation d'énolates avec des électrophiles hautement réactifs,<sup>26</sup> sur l'utilisation de produits de départ optiquement actifs ou encore sur l'utilisation stochiométrique d'auxiliaires chiraux,<sup>27</sup> bien que de nouvelles approches catalytiques aient été rapportées très récemment.<sup>28</sup> Mais, au début de l'année 2000, Jacobsen a publié une toute nouvelle méthodologie basée sur la réaction de Strecker asymétrique, qui implique l'addition nucléophile de HCN sur une liaison double C=N d'une cétimine.<sup>29</sup>

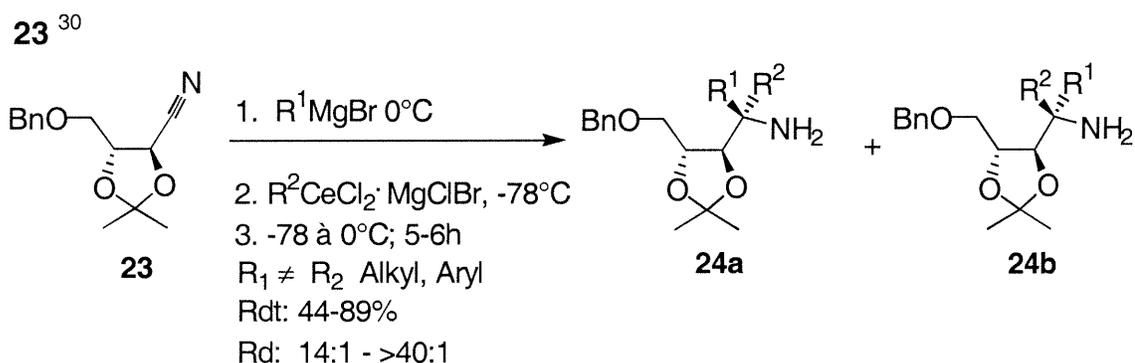
Cependant, au tout début de cette nouvelle vague, notre groupe de recherche, plus particulièrement Christophe Mellon, a développé une nouvelle méthodologie basée sur une stratégie de chélation qui évite le problème de la géométrie du lien double carbone-azote en utilisant une addition nucléophile sur un nitrile  $\alpha$ -alkoxylé **A** (Schéma 6). Le groupement

**Schéma 6.** Addition de nucléophiles contrôlée par chélation comme décrit par Charette et Mellon<sup>30</sup>



oxygéné en  $\alpha$  devrait complexer le métal de l'anion imine (**B**) généré par l'attaque du premier nucléophile sur le nitrile. Une attaque subséquente contrôlée par chélation sur l'intermédiaire bidentate **C** plus réactif devrait permettre d'induire la stéréochimie et doit donner l'adduit **D**.

**Schéma 7.** Addition nucléophile séquentielle diastéréosélective sur le nitrile

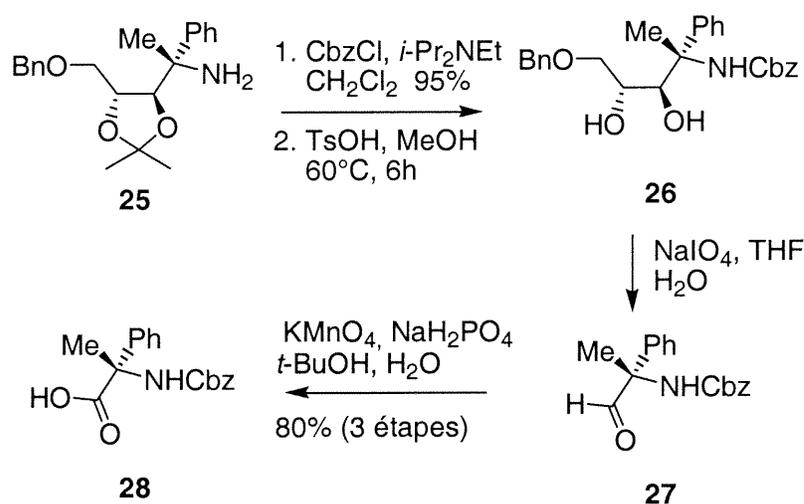


Le modèle chiral optimal développé dans notre groupe de recherche est le nitrile  $\alpha$ -hydroxylé **23**.<sup>30</sup> Les conditions optimales pour la première étape de la séquence impliquent l'addition d'un réactif de Grignard dans une solution de THF ou d'éther à une solution du nitrile dans le toluène à  $0^\circ C$ . Les réactifs de Grignard et les organolithiens ne génèrent pas le produit de double addition. On complète ensuite l'addition séquentielle en canulant l'anion imine résultant de la première addition sur une suspension d'organocérien à  $-78^\circ C$  (Schéma 7, tiré de la référence 30).

Des diastéréosélectivités allant de bonnes à excellentes sont observées pour une variété de réactifs de Grignard. Les deux isomères sont facilement accessibles en inversant l'ordre d'addition. Dans tous les cas qui ont été étudiés, la configuration du nouveau centre stéréogénique formé est

en accord avec l'addition nucléophile contrôlée par chélation du côté le moins encombré du complexe iminate.

**Schéma 8.** Conversion de l'adduit **25** en acide aminé *N*-protégé **28**<sup>30</sup>



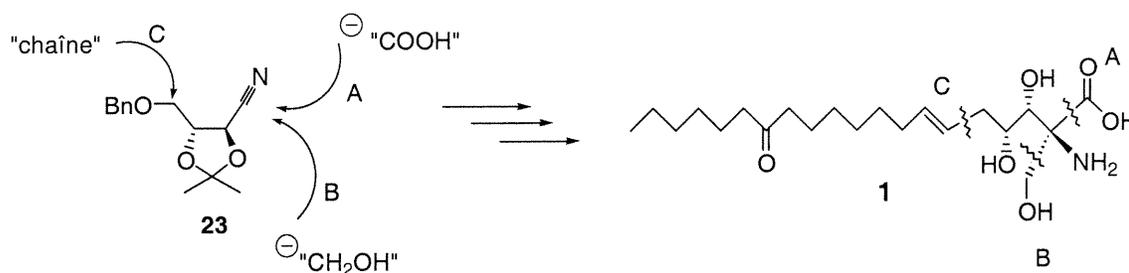
La conversion des adduits en leur dérivés acides aminés est ensuite simplement et efficacement accomplie, tel que montré au Schéma 7. La protection de la fonction amine de **25** en dérivé Cbz, suivi du clivage de l'acétal produit le diol **26**. Le clivage oxydant du diol et l'oxydation de l'aldéhyde correspondant (**27**) sous les conditions de Masamune<sup>31</sup> donne l'acide aminé *N*-protégé **28** avec 80% de rendement pour ces trois dernières étapes.

#### 1.4 Acide tartrique comme chiron vers la synthèse de la myriocine (1)

L'approche par chélation employé précédemment peut être utilisée efficacement pour contrôler la géométrie du lien double carbone-azote dans l'addition séquentielle de deux nucléophiles alkyles ou aryles différents sur un

nitride. Cette approche très flexible permet d'avoir accès à une variété de composés possédant un centre quaternaire avec de hautes diastéréosélectivités. Elle démontre aussi que le produit de la double addition peut-être converti en acide  $\alpha$ -aminé  $\alpha,\alpha$ -disubstitué correspondant sous des conditions douces dans de hauts rendements. Toutefois, cette conversion en acide  $\alpha$ -aminé  $\alpha,\alpha$ -disubstitué implique la destruction des deux centres chiraux initiaux du modèle chiral (**23**). Il serait donc intéressant d'explorer si l'addition d'un nucléophile fonctionnalisé, portant une fonction acide carboxylique ou hydroxyméthyle masquée par exemple, peut permettre de conserver ces deux centres chiraux (Figure 2). Ainsi, cela permet

**Figure 2.** Approche chiron pour la synthèse de la myriocine (**1**)

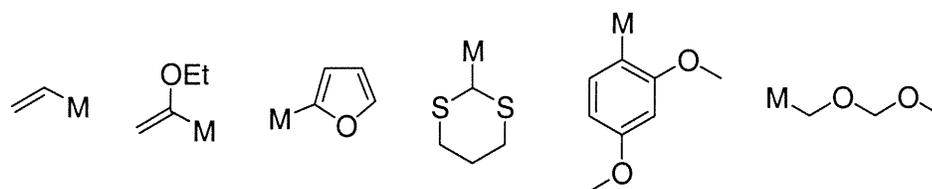


d'entrevoir une approche 'chiron' pour la synthèse, entre autres, de la myriocine (**1**), où le chiron pourrait être ce nitrile chiral  $\alpha$ -hydroxylé **23** (les deux formes énantiomères sont disponibles).<sup>32</sup>

### 1.4.1 Addition séquentielle sur un substrat modèle achiral (29)

Pour avoir une idée de la réactivité des nucléophiles fonctionnalisés sur les nitriles  $\alpha$ -hydroxylés, quelques expériences ont été menées sur un substrat modèle achiral **29** dans les conditions décrites par C. Mellon à des fins exploratoires (Tableau 1). Il existe une gamme de nucléophiles fonctionnalisés pouvant être utilisés dans l'élaboration de la myriocine (**1**). Les différents nucléophiles envisagés se retrouvent à la Figure 3. Nous

**Figure 3.** Différents nucléophiles fonctionnalisés envisagés pour les additions séquentielles



avons d'abord tenté, pour des raisons pratiques, d'ajouter deux fois le même nucléophile (Tableau 1, entrées 1 et 2). Ensuite, nous avons utilisé deux nucléophiles différents (entrées 3 et 4). Les rendements obtenus ont été dans l'ensemble mauvais, sauf pour la double addition de 1-(2,4-diméthoxyphényl)métal, qui, lui, a été décent. Après ces premières expériences (entrées 1 à 4), on a commencé à se douter que ces nucléophiles fonctionnalisés ne sont peut-être pas assez puissants pour effectuer une deuxième addition de façon efficace. Ou bien, comme c'est le cas dans pour la réactivité des cétones *versus* celles des aldéhydes, un effet stérique, produit par la première addition d'un nucléophile encombré, vient

nuire à la seconde addition. Pour vérifier cette dernière hypothèse, on a utilisé le méthyle Grignard, petit nucléophile, et on a comparé l'utilisation de ce dernier lors de la première addition (entrées 5 et 8) *versus* lors de la deuxième (entrées 6 et 7, dans ces deux cas, le méthylcérien est utilisé). Les résultats obtenus étant meilleurs avec ce petit nucléophile utilisé en premier semble montrer qu'il y a peut-être un facteur stérique important à considérer

**Tableau 1.** Différentes combinaisons d'additions séquentielles sur le substrat modèle achiral

COc1ccc(OCC#N)cc1 **29**  $\xrightarrow[3. -78 \text{ à } 0^\circ\text{C}; 5-6\text{h}]{1. R^1\text{Li}, -78^\circ\text{C}; 2. R^2\text{CeCl}_2\cdot\text{LiCl}, -78^\circ\text{C}}$  COc1ccc(OCC(R^1)(R^2)N)cc1 **30a-h**

Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rdt (%) <sup>a</sup>
1	2-furyl	2-furyl	cétone
2	1-(2,4-diméthoxyphényl)	1-(2,4-diméthoxyphényl)	61
3	2-furyl	1-(2,4-diméthoxyphényl)	31
4	2-furyl	2-(1,3-dithianyl)	décomp.
5	2-furyl	méthyl	21
6	méthyl	2-furyl	77
7	méthyl	2-(1,3-dithianyl)	89
8	2-(1,3-dithianyl)	méthyl	décomp.

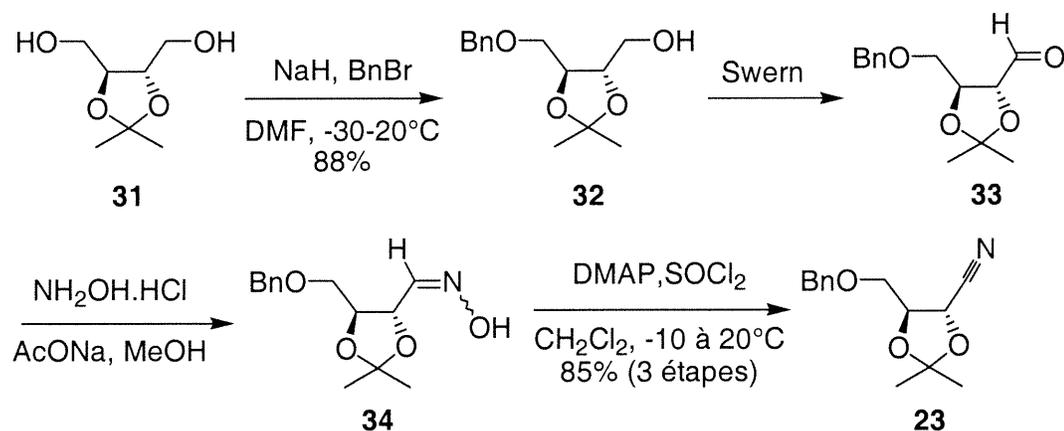
<sup>a</sup> Rendement du produit isolé par chromatographie.

dans le présent système. Il reste à voir si cette réaction peut aussi être effectuée sur le nitrile **23**.

#### 1.4.2 Préparation du nitrile $\alpha$ -hydroxylé chiral (**23**)

En se basant sur les travaux de Mellon, ce composé est facilement obtenu à partir du L-thréitol (l'énantiomère D est nécessaire pour l'élaboration de la myriocine (**1**), mais les premières expériences sont faites sur l'énantiomère L), comme le montre le Schéma 8.<sup>33</sup> La première étape consiste donc en la monoprotection du diol **31** en son monobenzyléther (**32**) selon le protocole de Seebach.<sup>34</sup> Une oxydation de Swern donne l'aldéhyde **33**, qui est immédiatement transformé en son oxime **34**. Cette oxime est un mélange des isomères *E* et *Z* non séparables. Enfin, la déshydratation de ce dernier donne le nitrile **23** et après purification, le rendement des trois étapes est de 85%.

**Schéma 9.** Préparation du nitrile chiral **23**



### 1.4.3 Addition nucléophile diastéréosélective séquentielle sur le nitrile $\alpha$ -hydroxylé chiral (**23**)

Les deux premières additions séquentielles tentées (entrées 1 et 2) ont mené à un mélange complexe de sous-produits de réaction. Peu de produit de départ (**23**) a été récupéré dans ces deux cas après parachèvement de la réaction. L'amine attendue s'est peut-être dégradée une fois formée, ou bien des réactions secondaires se sont produites menant à plusieurs produits. Nous avons donc vérifié si le fait d'utiliser deux nucléophiles fonctionnalisés pouvait être à l'origine de cette décomposition. Pour ce faire, nous avons utilisé un nucléophile non-fonctionnalisé, le méthyllithien (ou cérien, selon le cas), ayant déjà démontré sa capacité à additionner sur le

**Tableau 2.** Additions séquentielles sur le nitrile chirale **23**

Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Observation
1	MOMOCH <sub>2</sub>	2-furyl	décomposition
2	2-furyl	1-(2,4diméthoxyphényl)	décomposition
3	méthyl	2-(1,3-dithianyl)	cétone
4	2-(1,3-dithianyl)	méthyl	décomposition
5	méthyl	2-furyl	cétone
6	2-furyl	méthyl	décomposition

nitrile chiral **23**. Ce nucléophile, combiné à un nucléophile possédant une forme masquée de fonction carboxylique, peut d'ailleurs être utilisé pour mener à la synthèse de composés apparentés à la myriocine, comme la sphingofungine F (voir chapitre 2). À chaque fois que le méthyllithien a été utilisé comme premier nucléophile (entrées 3 et 5), la première addition s'est produite, mais la deuxième, non. L'iminate a été hydrolysé après parachèvement en un mélange du dérivé méthylcétone, accompagné de d'autres sous-produits (traces). Le nitrile de départ **23** n'a été récupéré que dans une infime quantité (<5%). Cependant, lorsque le méthylcérien a été utilisé comme deuxième nucléophile (entrées 4 et 6), alors la réaction n'a mené qu'à un mélange complexe de produits où le nitrile de départ **23** n'a pas été récupéré. Dans le cas du 2-furyllithium lors de la première addition (entrée 6), il semble par ccm que le dérivé furylcétone soit obtenu, en plus d'une quantité importante de sous-produits. Les différents nucléophiles fonctionnalisés utilisés réagissent donc avec le nitrile chiral **23**. Toutefois, en tant que premier nucléophile, l'addition semble inévitablement mener à un mélange complexe de produits, dans lequel ni le produit de départ **23** ni le produit désiré **35a-f** ne s'y retrouvent. Lorsqu'il est utilisé en deuxième, l'organocérien correspondant ne paraît pas assez puissant pour effectuer la deuxième addition comme le montre les essais avec un premier nucléophile petit et non-fonctionnalisé (entrées 3 et 5).

## 1.5 Conclusion

D'après les résultats obtenus, la méthodologie d'addition séquentielle de nucléophiles sur le nitrile chiral **23** semble limitée aux nucléophiles plus puissants et non-fonctionnalisés que sont les organométalliques de butyle, de méthyle, d'éthyle, de phényle, etc. La nucléophilie de ces derniers ne semblent être importante que pour la seconde addition, d'où l'emploi d'organomagnésiens ou d'organolithiens pour la première addition versus les organocériens pour la deuxième. Aucune combinaison de nucléophiles essayée n'a pu permettre d'obtenir l'amine **35**, le produit d'addition désiré. Bien que toutes les combinaisons n'aient pas été tentées, les présents résultats nous ont conduits à explorer des additions de nucléophiles fonctionnalisés sur d'autres types de substrats pour la génération de fonctions acides aminés contenues dans certains produits naturels, tel la sphingofungine B (**39**).

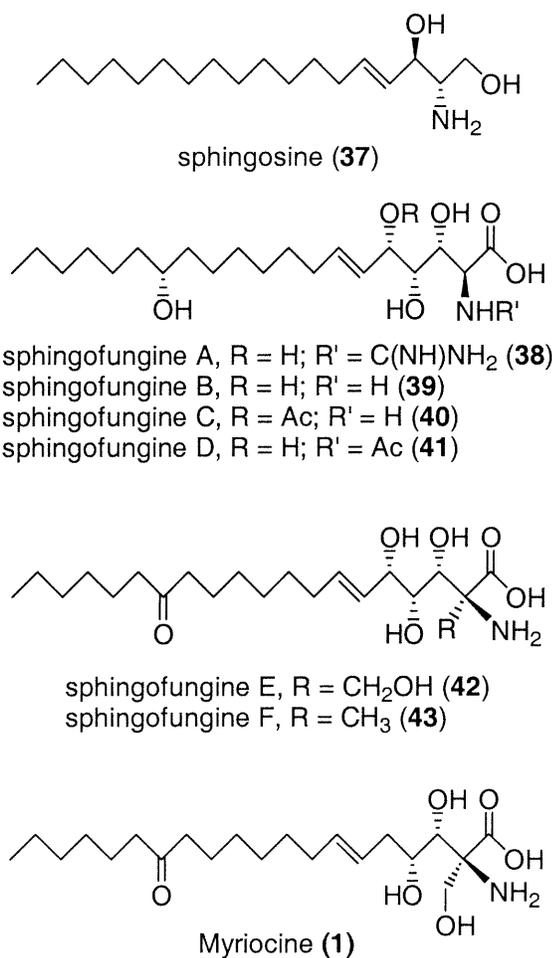
## CHAPITRE 2

### *Nouvelle approche vers la synthèse totale de la sphingofungine B*

#### 2.1 Introduction et objectifs de recherche

Les sphingosines, composés possédant une tête polaire polyhydroxy-aminée et une longue chaîne lipidique, sont des constituants membranaires impliqués dans plusieurs événements cellulaires incluant la fixation des

**Figure 4.** Famille des sphingofungines

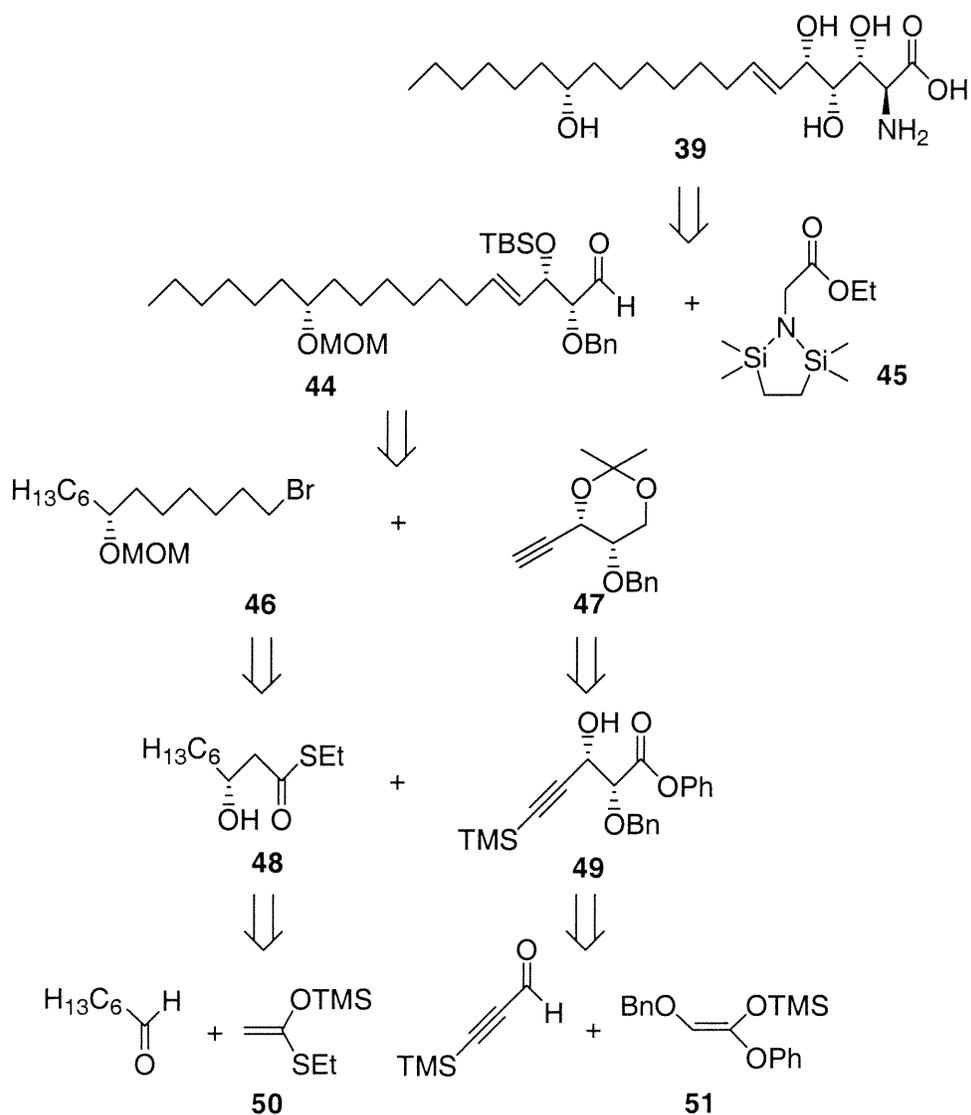


protéines (ancres GPI) et la signalisation transmembranaire.<sup>35</sup> Plusieurs composés structurellement similaires où l'alcool primaire est oxydé à l'acide carboxylique tel que les sphingofungines A à D (**38-41**) ont été isolées par un groupe de Merck en 1992 (Figure 4).<sup>36</sup> Cette nouvelle famille d'agents antifongiques est inhibitrice de la sérine palmitoyltransférase (SPT), une enzyme catalysant l'étape initiale dans la biosynthèse des sphingolipides.<sup>37</sup> Ces composés sont reliés structurellement à la myriocine (**1**), étudiée au chapitre précédent.

L'importance biologique de ces composés combinée à une nouvelle structure d'acide polyhydroxyaminé contenant cinq centres stéréogéniques ont stimulé le développement d'une nouvelle route synthétique chez plusieurs groupes de recherche et une synthèse totale de la sphingofungine B (**39**) a finalement été publiée par Kobayashi en 1998.<sup>38</sup> Son analyse rétrosynthétique est exposée au Schéma 10. La sphingofungine B (**39**) a d'abord été divisée en trois fragments : un fragment acide aminé, un triol contenant trois centres asymétriques contigus et une alcène de géométrie *trans* substituée d'une chaîne latérale hydrophobe. Ces trois fragments ont été assemblés successivement. L'étape finale envisagée a été une réaction d'aldol entre l'énolate du dérivé de la glycine **45** avec l'aldéhyde **44**, préparé par l'alkylation de l'alcyne terminal **47** avec le bromure de la chaîne hydrophobe **46**. Pendant que le bromure **46** a été synthétisé à partir du thioester **48**, l'alcyne terminal **47** a été préparé à partir de l'ester **49**. Les quatre stéréoisomères de l'ester **49** ont pu être obtenus facilement par des

réactions d'aldol stéréosélective catalysées par de l'étain(II) en utilisant une synthèse contrôlée par un acide de Lewis chiral.<sup>39</sup> Le thioester **48** et l'ester **49** ont été produits par une réaction catalytique d'aldol asymétrique respectivement entre l'heptanal et le silylénoéthère **50** et entre le triméthylsilylpropynal et le éther d'énolsilylé **51**. Puisque la réaction entre ces

**Schéma 10.** Analyse rétrosynthétique de Kobayashi pour la synthèse de la sphingofungine B (**38**)

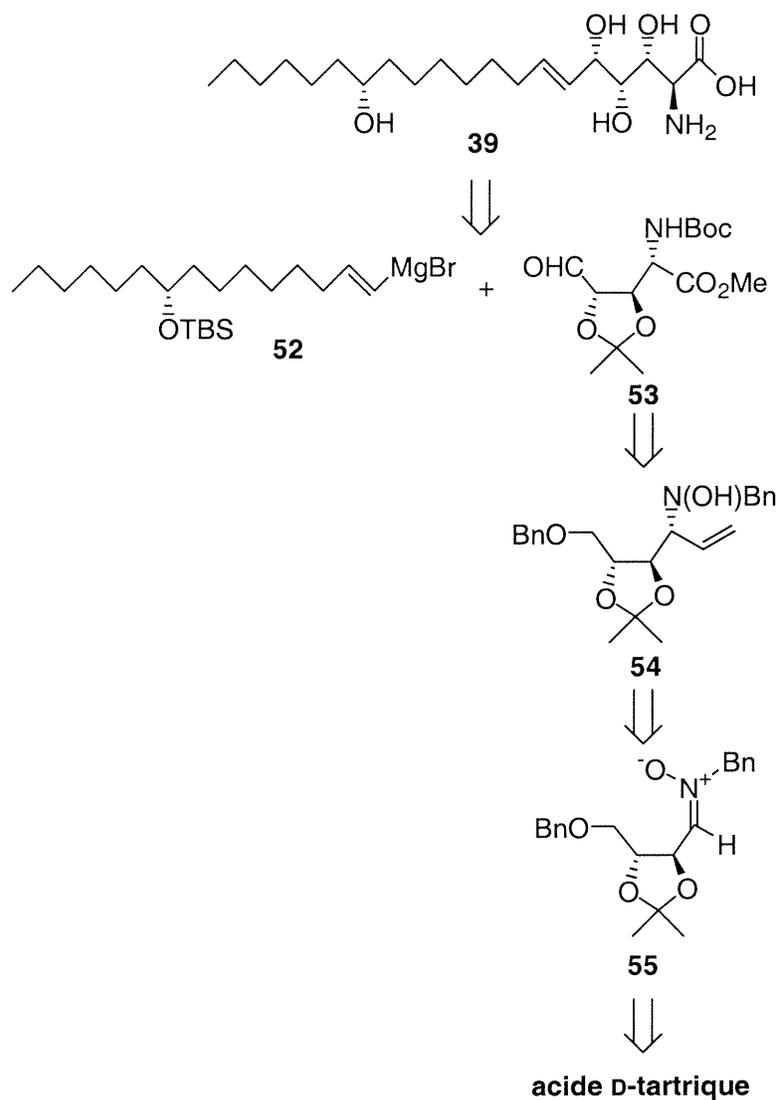


derniers, triméthylsilylpropynal et l'éther d'énolsilylé **51**, a pu être contrôlée pour donner chacun des quatre stéréoisomères sélectivement et que des acides aminés autres que la glycine tel que la sérine (sphingofungine E, **42**) et l'alanine (sphingofungine F, **43**) ont pu être introduits à cette étape, Kobayashi a pu appliquer sa stratégie à la synthèse de stéréoisomères et autres membres de la famille des sphingofungines. Cependant, les sélectivités sont modestes (rd : **68**/14/14/4, 24/**29**/12/35, 0/0/**67**/33, 4/5/17/**74** pour les quatre respectivement) et sa synthèse comporte 20 étapes linéaires pour rendement global de 8,6%.

## 2.2 Analyse Rétrosynthétique

La première coupure rétrosynthétique de la sphingofungine B (**39**) correspond à la formation du centre en C-5 par l'addition du vinyle Grignard **52** sur l'aldéhyde chiral **53** devrait donner le produit désiré de façon majoritaire. L'aldéhyde **53** sera préparé à partir de l'hydroxylamine **54** après protection de la fonction amine et ozonolyse de la double liaison selon le protocole de Marshall.<sup>40</sup> Cette hydroxylamine **54** sera le résultat d'une addition de nucléophile fonctionnalisé comme un vinylmétal sur la nitroène chiral **55**. Enfin, la nitroène chiral **55** sera préparée selon le protocole de Dondoni à partir du D-thréitol.<sup>41</sup>

**Schéma 11.** Analyse rétrosynthétique de la sphingofungine B (**39**)

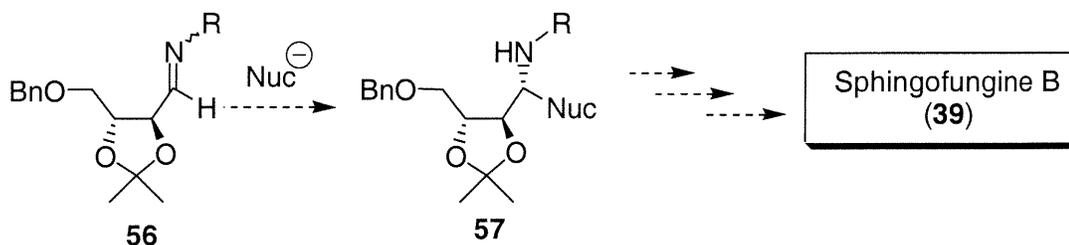


**2.3 Addition nucléophile sur des dérivés d'imine chiraux**

Étant donné les difficultés rencontrées lors de l'addition nucléophile séquentielle sur un nitrile  $\alpha$ -alkoxylé présentée au chapitre précédent, nous sommes penchés sur la possibilité d'effectuer l'addition sur des dérivés d'imine chiraux pour construire le centre acide aminé non-naturel de la sphingofungine B (**39**) (Schéma 12). Comme pour les réactions d'addition

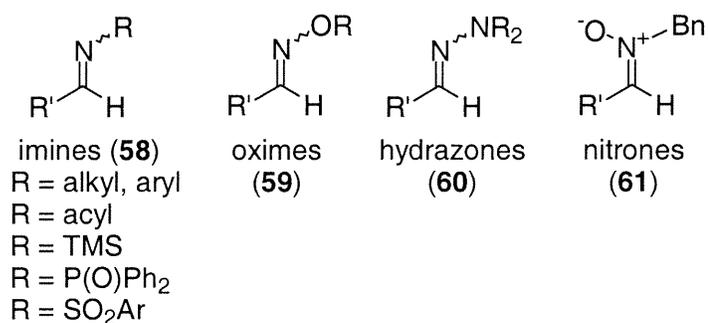
nucléophile sur le carbonyle d'un aldéhyde ou d'une cétone, l'addition d'un organométallique sur une imine ou un de ses dérivés (hydrazones, oximes)

**Schéma 12.** Nouvelle stratégie pour la construction du centre acide aminé de la sphingofungine B (**39**)



est une réaction bien établie.<sup>42</sup> Une liste de dérivés potentiels sur lesquels l'addition d'un nucléophile possédant une forme masquée d'acide carboxylique pourrait générer ce centre acide aminé est présentée à la figure 5.

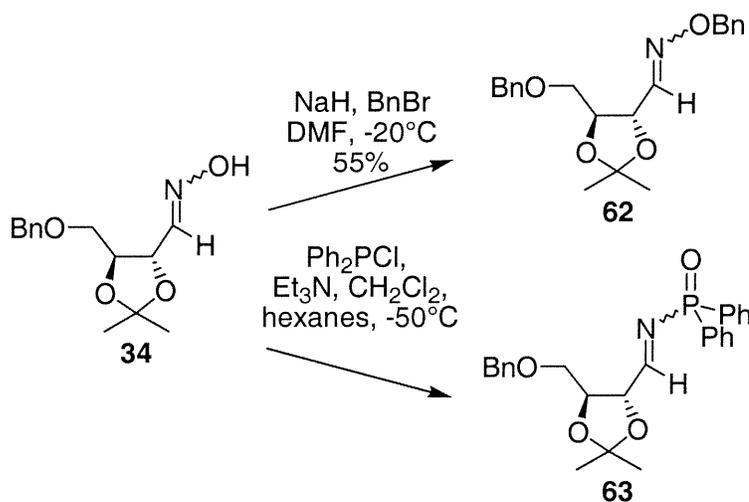
**Figure 5.** Différents dérivés d'imine potentiels



### 2.3.1 Méthodologies d'addition nucléophile sur des dérivés d'imine

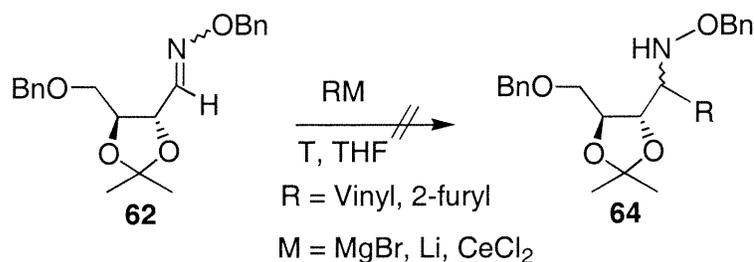
Parmi les candidats possibles, nous avons étudié l'addition de nucléophiles fonctionnalisés, plus particulièrement sur l'éther oxime **62** et sur la phosphinylimine **63** (Schéma 13). Au départ, le mélange d'isomères *E* et *Z* de l'éther oxime **62** nous faisait craindre de pauvres stéréosélectivités. Nous avons tout de même tenté quelques expériences sur ce substrat, histoire

**Schéma 13.** Formation des dérivés d'imine chiraux

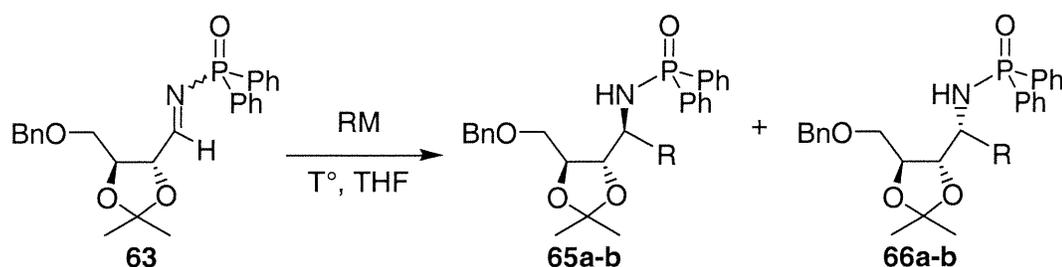


d'évaluer l'électrophilie du lien double de l'oxime lorsque soumis à l'action de nucléophiles fonctionnalisés. Les expériences réalisées avec le vinyle Grignard, le vinylcérien, le 2-furyllithium et 2-furylcérien ont toutes laissé l'éther oxime de départ **62** intact (Schéma 14).

**Schéma 14.** Addition nucléophile sur l'éther oxime **62**



En ce qui concerne les expériences menées sur la phosphinylimine, les résultats ont été plus probants (Tableau 3): L'addition de vinylmétal, Grignard ou cérien, a été possible sur ce type d'imine (**63**). Étant donné le nombre de fractions mixtes obtenues lors de la purification de ce type de produits, les rendements obtenus sont de 56 et 58% respectivement pour le mélange des deux diastéréoisomères. Ces diastéréoisomères sont partiellement séparables par chromatographie et les sélectivités sont évaluées par RMN  $^1\text{H}$ . Cependant, nous n'avons pas déterminé quels produits, mineurs ou majeurs, correspondent à **65a-b** et **66a-b**. Les additions du vinylcérien et du vinyle Grignard ont été évaluées respectivement à 82:18 et à 80:20. Dans le cas du 2-furylmétal cependant, la réaction n'a mené dans les deux cas, Grignard et cérien, qu'à de la décomposition. Aucun sous-produit isolé de cette réaction n'a pu nous permettre de conclure quoique ce soit sur les raisons de cette disparité, sauf un, qui semblait présenter le spectre RMN  $^1\text{H}$  du furanne lié à la partie  $(\text{Ph})_2\text{P}=\text{O}$ . L'addition semble donc s'être produite sur l'atome de phosphore au lieu de l'imine, mais nous ne sommes pas allés plus avant dans l'étude de cette réaction.

**Tableau 3.** Addition nucléophile sur la phosphinylimine **63**

Entrée	R <sup>a</sup>	M <sup>b</sup>	T (°C)	r.d. <sup>c</sup>	Rdt (%) <sup>d</sup>
1	vinyl	MgBr	0	80:20	56
2	vinyl	CeCl <sub>2</sub>	-78 <sup>e</sup>	82:18	58
3	2-furyl	Li	-78	N/A	décomp. <sup>f</sup>
4	2-furyl	CeCl <sub>2</sub>	-78 <sup>e</sup>	N/A	décomp. <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Nucléophile (R) utilisé. <sup>b</sup> Métal (M) de l'organométallique. <sup>c</sup> Rapport diastéréoisomère évalué par RMN <sup>1</sup>H (voir *Partie Expérimentale*). <sup>d</sup> Rendement du mélange des deux diastéréoisomères isolés par chromatographie. <sup>e</sup> De -78 à t.p. pendant 6 heures.

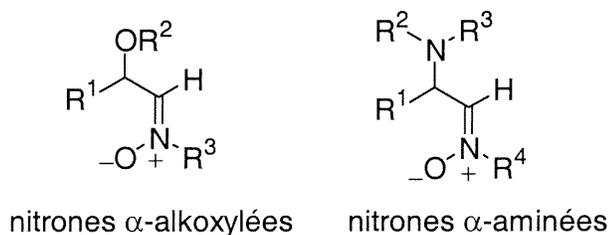
<sup>f</sup> Décomposition du produit de départ.

La phosphinylimine **63** est un substrat sensible thermiquement (décompose à la température ambiante) et à l'air (parachèvement). De plus, elle doit être préparée *in situ*. C'est pourquoi, nous avons plutôt tenté d'explorer d'autres avenues comme l'addition nucléophile sur les nitrones.

## 2.4 Travaux de Dondoni et Merino sur l'addition nucléophile sur des nitrones<sup>43</sup>

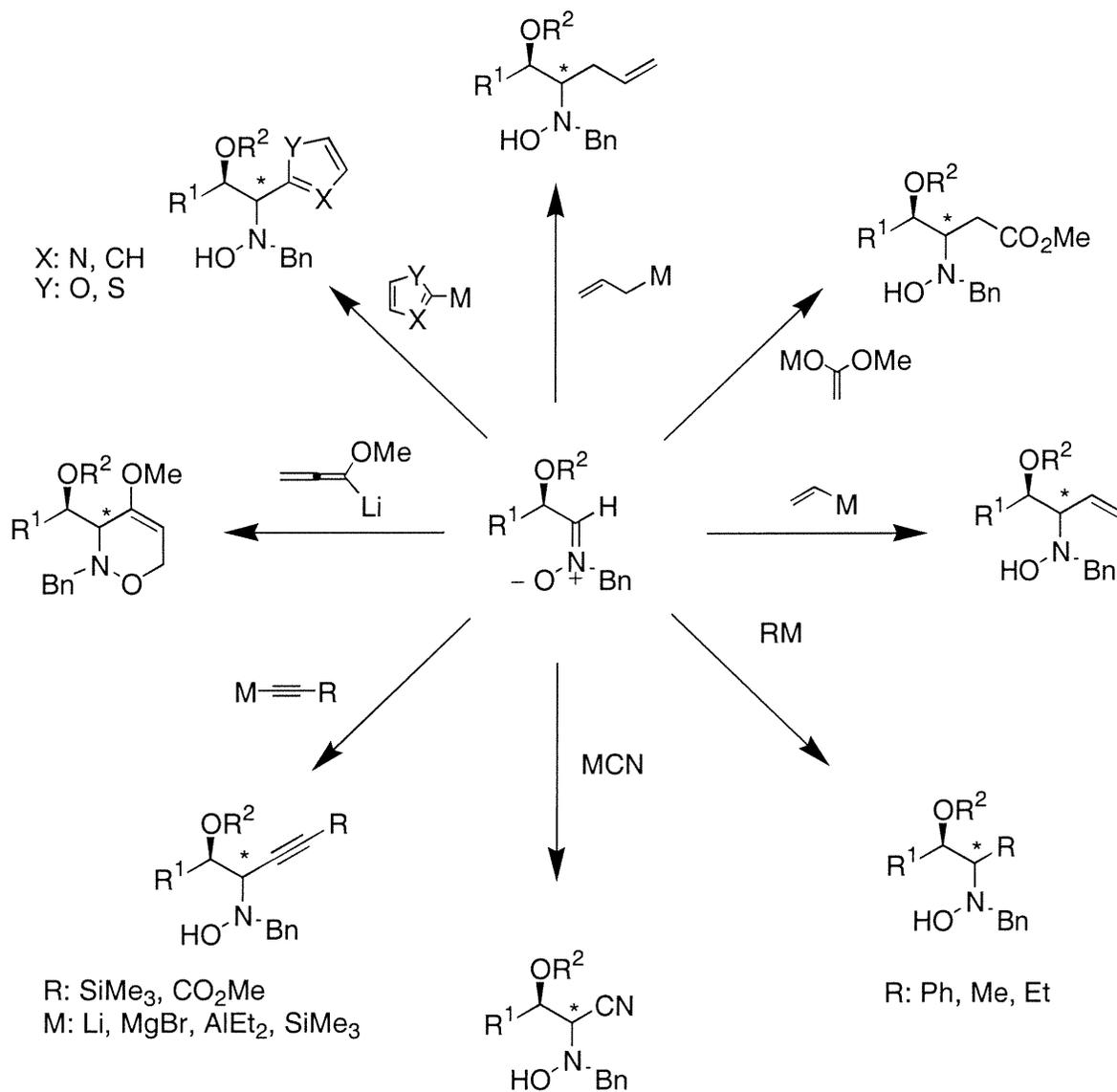
Après des débuts infructueux avec les dérivés d'imines discutés à la section précédente, il a été porté à notre attention que les nitrones seraient peut-être un type de lien C=N plus électrophile. Les groupes de Merino, en Espagne, et Dondoni, en Italie, ont collaboré à de récentes publications sur l'addition nucléophile sur des nitrones. Ces deux groupes ont fait une contribution importante au développement d'une méthodologie impliquant des nitrones chirales dérivés d'aldéhyde (aldonitronne), et plus particulièrement, des nitrones  $\alpha$ -alkoxylées et  $\alpha$ -aminées (Figure 6). D'autres substrats plus complexes, comme, entre autres, des dérivés de carbohydrates et d'acides aminés, ont aussi été étudiés.<sup>44</sup>

**Figure 6.** Nitrones  $\alpha$ -alkoxylées et  $\alpha$ -aminées



Ces derniers ont utilisé une multitude de nucléophiles différents, dont les principaux sont regroupés dans le schéma 15 (quelques exemples proviennent de d'autres groupes de recherche).<sup>45</sup> Les rendements sont en général de bons à excellents. Dans le cas où le substrat possède un centre

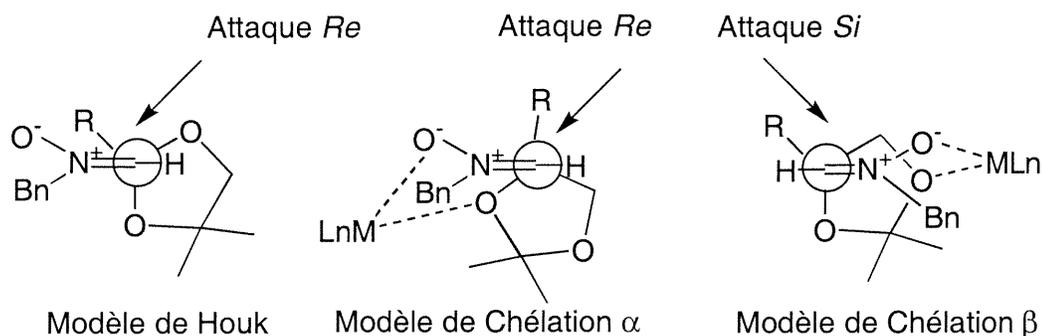
**Schéma 15.** Différents nucléophiles utilisés par Dondoni et Merino sur des nitrones



chiral en  $\alpha$ , l'induction produite génère avec ces nucléophiles des sélectivités pouvant aller jusqu'à >95:5. En utilisant des acides de Lewis, ils peuvent en général obtenir l'autre diastéréoisomère de façon majoritaire. Cette différence au niveau de la stéréochimie qui est induite reflète les conformations à l'état fondamental (ground state) sous les différentes

conditions expérimentales. Les modèles présentés à la figure 7 montrent la face d'attaque préférée sous les différentes conditions utilisées: le modèle de Houk représente l'addition nucléophile sans ajout d'acide de Lewis, alors que les deux autres, avec ajout d'un acide de Lewis bidentate. De telle sorte qu'on peut avoir deux types de chélation: une chélation en  $\beta$  obtenue avec une précomplexation à l'aide de  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  ou de sels de magnésium(II) et une chélation en  $\alpha$ , obtenue avec une précomplexation avec un sel de zinc(II). Cela est accord avec les résultats expérimentaux que nous avons obtenus au cours de nos recherches avec chélation en  $\alpha$  ou en  $\beta$ , ou encore sans chélation (voir Tableau 6, *infra*).

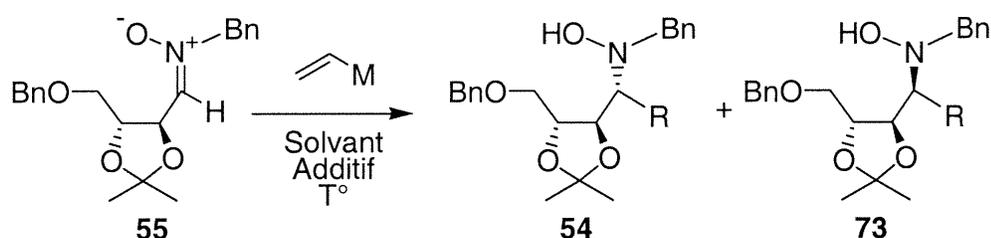
**Figure 7.** Différentes conformations de la nitroène à l'état fondamental (ground state)



Dans une de ses plus récentes publications, publiée peu après mon départ du laboratoire du professeur Charette, Merino y décrit une nouvelle méthode générale pour la vinylation de nitroène.<sup>46</sup> Celle-ci contient les résultats sommaires de l'addition de bromure de vinylmagnésium sur la

nitroène **55** (Schéma 16). Ces résultats sont dans le même ordre de grandeur que les résultats obtenus et discutés à la section suivante. Cependant, il a pu assigner la stéréochimie des diastéréoisomères majeur et mineur obtenus lors de cette addition et les travaux présentés à la prochaine section reposent sur cette même assignation.

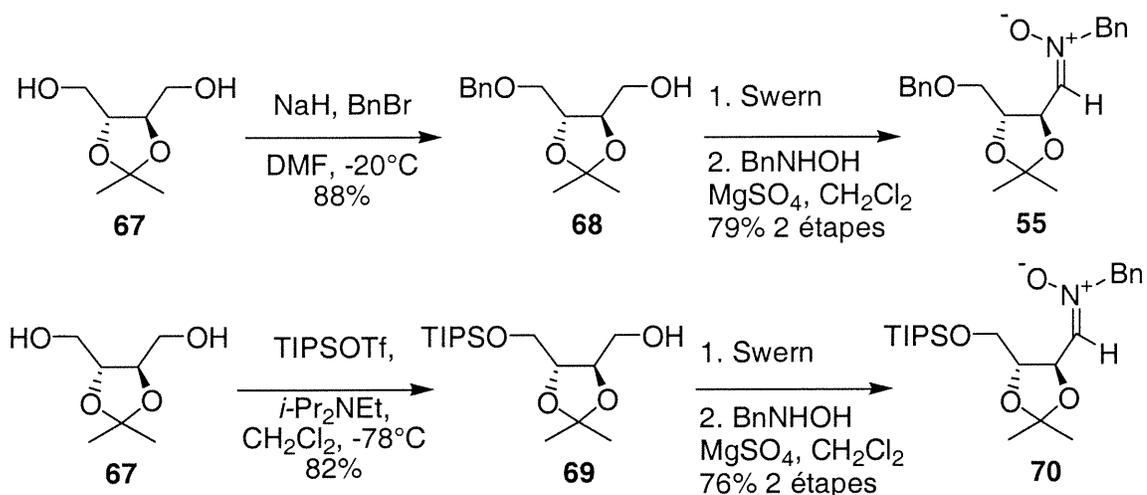
**Schéma 16.** Méthode de vinylation de la nitroène **54**, publiée par Merino



#### 2.4.1 Préparation de nitrones chirales

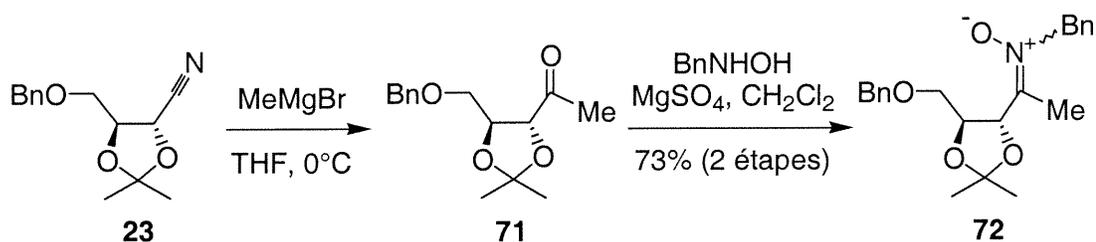
Les nitrones chirales **55** et **70** sont préparées à partir du D-thréitol et de façon très similaire au nitrile  $\alpha$ -alkoxylé chiral **23** présenté au chapitre précédent. La première étape consiste donc également en la monoprotection du diol **67** respectivement en monobenzyléther **68** et en triisopropylsilyléther **69** selon le protocole de Seebach.<sup>34</sup> Une oxydation de Swern donne les aldéhydes correspondants, puis la condensation de la *N*-benzylhydroxylamine sur ceux-ci donne les nitrones chirales **55** et **70**.<sup>47</sup> Cette condensation mène à la formation exclusive de l'isomère *Z* des nitrones chirales **55** et **70**, assumé à partir des précédents établis par Dondoni.<sup>48</sup>

**Schéma 17.** Préparation des nitrones chirales **55** et **70**



Il est aussi possible de faire la condensation de la *N*-benzylhydroxylamine sur la cétone **71**, pouvant être préparée à partir du nitrile **23** (Schéma 18). La nitrone **72** ainsi obtenu dans un mélange de 25:75 (évalué par comparaison des pics  $\alpha$ -méthyle à 2.10 et 2.14 ppm du spectre RMN  $^1\text{H}$  brut)

**Schéma 18.** Préparation de la nitrone chirale **72**

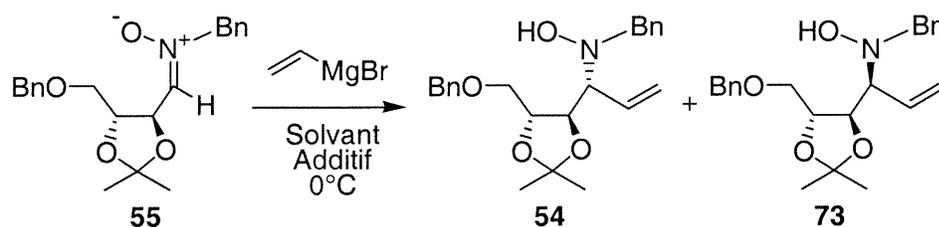


des isomères *E:Z* séparables par chromatographie sur gel de silice, pourrait éventuellement être utilisée pour la synthèse de la sphingofungine F (**43**).

### 2.4.2 Optimisation de l'addition nucléophile sur la nitroène chirale (**55**)

Le premier paramètre optimisé a été le choix du solvant d'addition. La réaction d'addition du bromure de vinylmagnésium, avec ou sans additif (les diastéréoisomères majeurs ne sont pas les mêmes selon le cas) a été

**Tableau 4.** Optimisation du solvant de la réaction d'addition sur la nitroène **55**



Entrée	Additif	Solvant	<b>54</b> / <b>73</b> <sup>a</sup>	Rdt (%) <sup>b</sup>
1	nil	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	38:62	45
2	nil	THF	26:74	65
3	nil	Et <sub>2</sub> O	32:68	58
4	nil	Toluène	42:58	39
5	Et <sub>2</sub> AlCl	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	67:33	67
6	Et <sub>2</sub> AlCl	THF	55:45	79
7	Et <sub>2</sub> AlCl	Et <sub>2</sub> O	83:17	83
8	Et <sub>2</sub> AlCl	Toluène	59:41	44

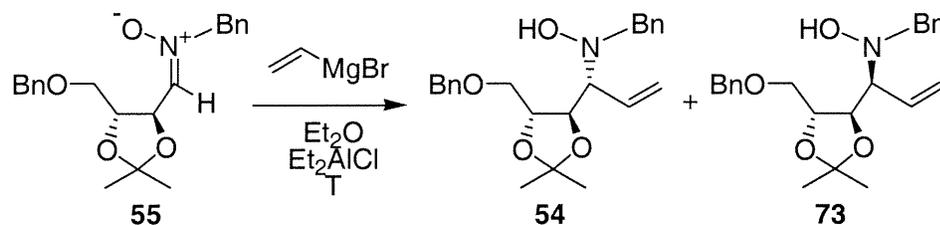
<sup>a</sup> Rapport entre **54** / **73** évalué par RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> Rendement isolé du mélange des deux diastéréoisomères purs, après colonne chromatographique.

effectuée sur la nitroène chirale **55** dans quatre solvants: le dichlorométhane (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), le tétrahydrofurane (THF), le diéthyle éther (Et<sub>2</sub>O) et le toluène

(Tableau 4). Sans additif, le meilleur solvant s'est avéré être le THF (entrée 2) autant pour le rendement, 65%, que pour le rapport diastéréoisomère (r.d.). Les deux diastéréoisomères **54** et **73** sont séparables par colonne chromatographique. En présence de chlorure de diéthylaluminium ( $\text{Et}_2\text{AlCl}$ ), le solvant de choix a été l' $\text{Et}_2\text{O}$  (entrée 7). Le rendement, 83%, et le rapport diastéréoisomère de 83:17 ont été également supérieurs pour ce seul solvant. On assume la stéréochimie du nouveau centre généré à partir des précédents établis par Dondoni.<sup>49</sup>

Le second paramètre optimisé a été la température réactionnelle. La réaction d'addition a été effectuée avec additif ( $\text{Et}_2\text{AlCl}$ ) dans l'éther. On aurait pu s'attendre à ce que les sélectivités s'améliorent en abaissant la température. Pourtant, les résultats ont été les mêmes de ce côté, soit des rapports diastéréoisomère de 83:17, mais des rendements qui ont chuté à mesure que la température a été abaissée. La température optimale (Tableau 5, entrée 2), soit celle menant au meilleur rendement (83%) et à la meilleure sélectivité (r.d. 83:17), a été établie comme étant 0°C.

**Tableau 5.** Optimisation de la température de la réaction d'addition sur la nitroène **55**

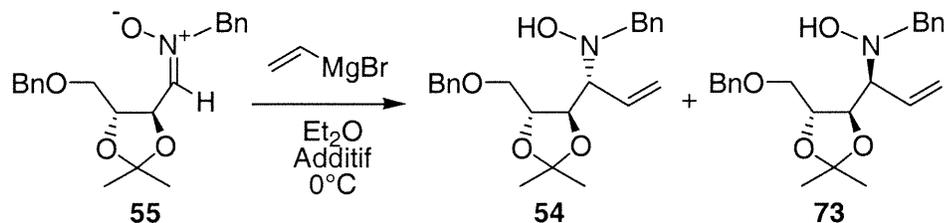


Entrée	T (°C)	<b>54</b> / <b>73</b> <sup>a</sup>	Rdt (%) <sup>b</sup>
1	10	73:27	85
2	0	83:17	83
3	-10	83:17	79
4	-20	82:18	75
5	-30	82:18	65

<sup>a</sup> Rapport entre **54** / **73** évalué par RMN  $^1\text{H}$ . <sup>b</sup> Rendement isolé du mélange des deux diastéréoisomères purs, après colonne chromatographique.

Le choix de l'acide de Lewis optimal a dû aussi être évalué. On a pu noter un renversement des sélectivités lorsque l'acide de Lewis ajouté est le bromure de zinc. Le meilleur acide de Lewis s'est donc avéré être le  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  (Tableau 6, entrée 4), qui a permis d'obtenir le plus haut rendement, 83%, et la meilleure sélectivité, r.d. 83:17. Le chlorure de titane(IV) (entrée 5) a conduit à une bonne sélectivité, r.d. 75:25, mais a donné lieu à de la décomposition partielle de la nitroène chirale **55** de départ.

**Tableau 6.** Optimisation de la réaction d'addition avec acide de Lewis sur la nitroène **55**

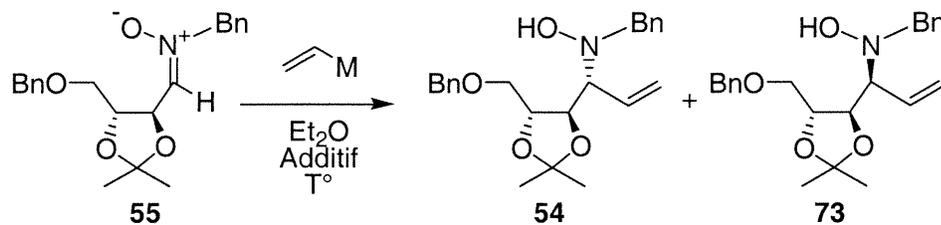


Entrée	Acide de Lewis	<b>54</b> / <b>73</b> <sup>a</sup>	Rdt (%) <sup>b</sup>
1	-	32:68	58
2	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub>	67:33	46
3	ZnBr <sub>2</sub>	34:66	73
4	Et <sub>2</sub> AlCl	83:17	83
5	TiCl <sub>4</sub>	75:25	41

<sup>a</sup> Rapport entre **54** / **73** évalué par RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> Rendement isolé du mélange des deux diastéréoisomères purs, après colonne chromatographique.

Enfin, le dernier paramètre optimisé a été le choix de l'organométallique. La réaction d'addition a été effectuée avec ou sans addition de Et<sub>2</sub>AlCl dans l'éther. Dans pratiquement tous les cas, de bons rendements sont obtenus (52-83%). Nous avons observé que l'addition de vinylcérien (Tableau 7, entrée 3), vinylcuprate (entrée 5) et vinylolithien (entrée 7) ne conduisent pas à une réaction sélective sans additif. Toutefois, avec le Et<sub>2</sub>AlCl comme additif, tous les organométalliques testés ont donné des sélectivités de bonnes à excellentes et des rapports diastéréoisomères allant

**Tableau 7.** Optimisation de l'organométallique utilisé lors de réactions d'addition sur la nitronne **55**



Entrée	M <sup>a</sup>	Additif	T (°C)	<b>54</b> / <b>73</b> <sup>b</sup>	Rdt (%) <sup>c</sup>
1	MgBr	-	0	32:68	58
2	MgBr	Et <sub>2</sub> AlCl	0	83:17	83
3	CeCl <sub>3</sub>	-	-40	52:48	80
4	CeCl <sub>3</sub>	Et <sub>2</sub> AlCl	-40	88:12	82
5	CuLi) <sub>1/2</sub>	-	-78	51:49	77
6	CuLi) <sub>1/2</sub>	Et <sub>2</sub> AlCl	-78	78:22	79
7	Li	-	-78	54:46	52
8	Li	Et <sub>2</sub> AlCl	-78	83:17	56
9	AlEt <sub>2</sub> <sup>d</sup>	-	-10	93:17	74
10	AlEt <sub>2</sub> <sup>e</sup>	-	-10	97:03	82

<sup>a</sup> Métal (M) de l'organométallique utilisé. <sup>b</sup> Rapport entre **54** / **73** évalué par RMN <sup>1</sup>H.

<sup>c</sup> Rendement du mélange des deux diastéréoisomères, après colonne chromatographique. <sup>d</sup>

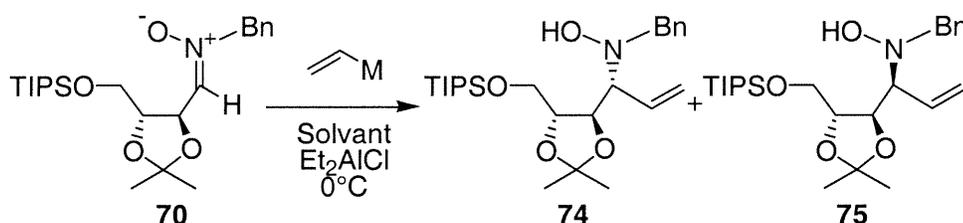
1,1 équiv. de l'organoaluminium utilisé. <sup>e</sup> 3,3 équiv. de l'organoaluminium utilisé.

de 78:22 à 97:03. Le meilleur a donc été le diéthyle vinyle aluminium (entrée 10) qui a donné un rapport diastéréoisomère de 97:03, tout en ayant un rendement de 82%, soit seulement 1% de moins que le meilleur obtenu

(entrée 2). Ce dernier est préparé en mélangeant *a priori* le chlorure de diéthylaluminium avec le bromure de vinylmagnésium de façon stochiométrique.

Pour vérifier si l'éther benzylique de la nitroène chirale **55** a pu affecter les résultats obtenus précédemment, nous avons comparé la réaction

**Tableau 8.** Réactions d'addition de vinyne Grignard sur la nitroène **70**



Entrée	Solvant	<b>74</b> / <b>75</b> <sup>a</sup>	Conversion (%) <sup>b</sup>
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	62:38	58
2	THF	64:36	75
3	Et <sub>2</sub> O	68:32	73
4	Toluène	59:51	65

<sup>a</sup> Rapport entre **74** / **75** évalué par RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> Conversion évaluée par RMN <sup>1</sup>H

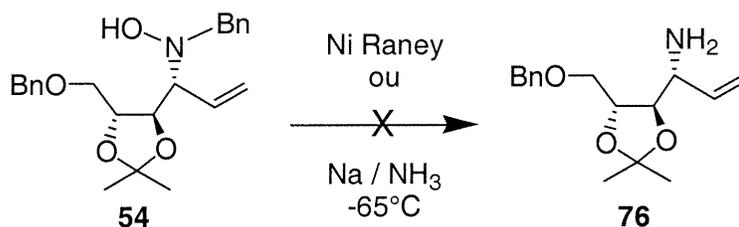
d'addition du vinyne Grignard sur la nitroène chirale **70** possédant un éther silylé au lieu de l'éther benzylique. Les réactions ont été beaucoup moins propres et les résultats se sont montrés inférieurs au niveau des rendements et des sélectivités, les meilleurs résultats étant dans le THF et l'éther (Tableau 8, entrées 2 et 3), respectivement des conversions de 75% et 73% et des rapports diastéréoisomères de 64:36 et de 68:32.

## 2.5 Élaboration du fragment central

### 2.5.1 Libération et protection de l'amine 76

L'hydroxylamine **54** obtenue après l'addition de l'organométallique vinylique n'étant pas stable (décompose même au congélateur), nous avons choisi de libérer la fonction amine, puis de la protéger sous forme de carbamate. Pour ce faire, nous devons trouver une façon efficace de réduire le lien N-OH et N-benzyle sans hydrogéner l'alcène terminal. Les premières tentatives de clivage de ces liens N-OH et N-benzyle n'ont pas été fructueuses (Schéma 19). La première consistait en l'hydrogénolyse à l'aide du nickel de Raney et a donné lieu à de la décomposition. La deuxième

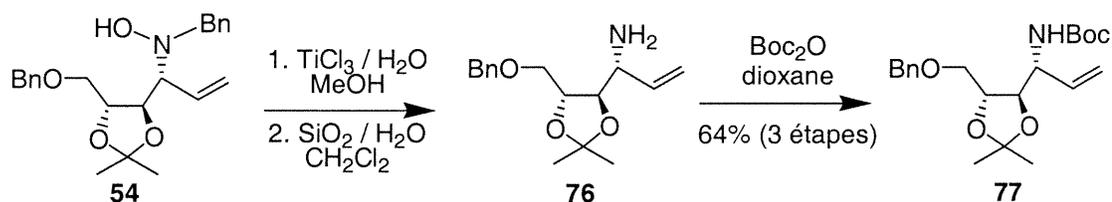
**Schéma 19.** Tentatives infructueuses de libération de l'amine **76**



consistait en l'hydrogénolyse homolytique à l'aide de sodium métallique dans l'ammoniac a semblé résulter en un clivage uniquement du lien N-OH et du lien O-benzyle. Le produit de réaction n'a pas été isolé, mais le spectre de masse de basse résolution présentait un pic à 291 ppm correspondant probablement à l'amine *N*-benzylée et un autre à 91 ppm correspondant à groupement benzylique.

Nous avons donc opté pour le clivage successif du lien N-OH à l'aide de chlorure de titane(III) dans le méthanol en présence d'eau, suivi du clivage du lien double carbone-azote de la benzaldimine formée précédemment, à l'aide de gel de silice mouillé dans le dichlorométhane (Schéma 20). Ce sel de titane de basse valence avait été utilisé par Murahashi et Kodera<sup>50</sup> pour réduire des hydroxylamines *N,N*-disubstituées en leurs imines correspondantes. L'amine **76** ainsi obtenue est immédiatement protégée sous forme de *N-tert*-butylcarbamate (*N*-Boc) **77** par un traitement de l'amine brute **76** en solution dans du *p*-dioxane avec du carbonate de di-*tert*-butyle.

**Schéma 20.** Libération et protection de l'amine **76**

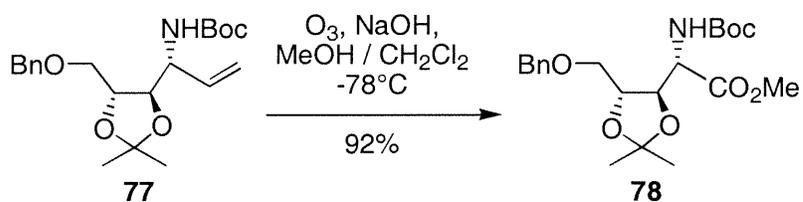


### 2.5.2 Génération de la fonction acide carboxylique

À cette étape, plusieurs des nucléophiles possédant une forme masquée d'acide carboxylique auraient pu poser problème au niveau des conditions nécessaires à la génération de cet acide. Le lithio-2,4-diméthoxyphényle et le 2-lithiofuranne nécessitent des conditions oxydantes ( $\text{RuO}_4$ ,  $\text{RuO}_2\text{-NaIO}_4$  ou  $\text{O}_3$ )<sup>51</sup> susceptibles d'oxyder les protons benzyliques pour former le benzoate. Une récente procédure pour cliver une oléfine

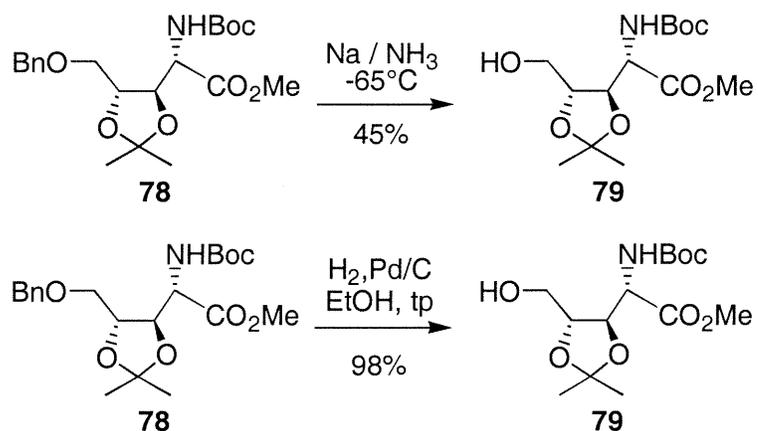
terminale directement en ester de méthyle a été publiée par Marshall.<sup>52</sup> Après avoir formé l'aldéhyde par clivage oxydant standard, l'ozone oxyde cette fois l'hémiacétal issu de l'addition de méthoxyde de sodium sur l'aldéhyde. Nous avons suivi cette dernière et nous avons fait buller de l'ozone dans une solution de l'alcène **77** dans du méthanol / dichlorométhane (1:3) en présence d'hydroxyde de sodium (Schéma 21). Des précautions sont à prendre avant d'arrêter la réaction, puisque l'oléfine **77** et l'ester **78** possèdent le même  $R_f$ . L'ester **78** est directement obtenu par cette procédure dans un rendement de 92%.

**Schéma 21.** Ozonolyse de l'alcène **77** sous les conditions de Marshall



### 2.5.3 Hydrogénolyse de l'éther benzylique **78**

Il existe deux façons classiques de cliver les éthers benzyliques (Schéma 22): par clivage homolytique (sodium métallique dans l'ammoniac) ou par hydrogénolyse en phase hétérogène ( $H_2$ , palladium sur charbon). Le clivage homolytique de l'éther benzylique **78** a été réalisé avec du sodium métallique dans de l'ammoniac liquide à  $-65^\circ C$ , des conditions non-

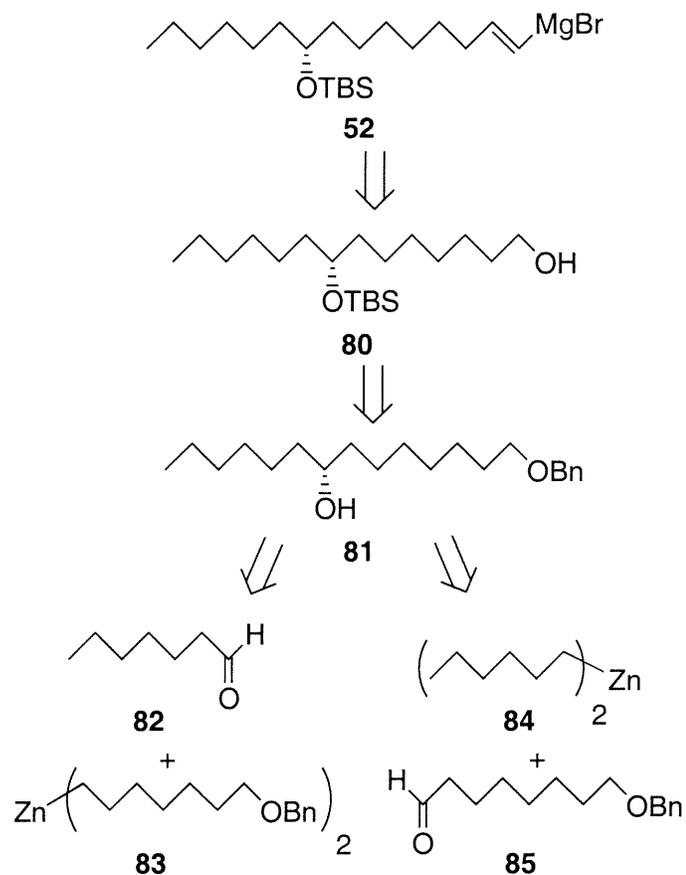
**Schéma 22.** Méthodes utilisées pour le clivage de l'éther benzylique **78**

optimisées, et a donné l'alcool **79** dans un rendement de 45%. Quant à l'hydrogénolyse en phase hétérogène, elle s'est avérée supérieure au clivage homolytique et l'alcool **79** est obtenu dans un rendement de 98% en soumettant pendant 12 heures l'éther benzylique **78** en solution dans de l'éthanol absolu contenant du palladium 5% sur charbon à une atmosphère d'hydrogène.

## 2.6 Élaboration de la chaîne latérale

La chaîne latérale doit se greffer au fragment central de la sphingofungine B (**39**) par l'addition diastéréosélective du vinyle Grignard **52**

**Schéma 23.** Analyse rétrosynthétique de la chaîne latérale



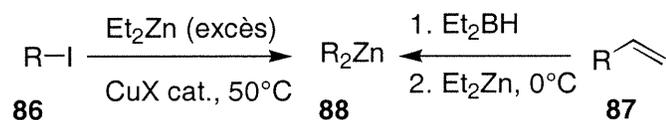
sur l'aldéhyde **53**. La stratégie envisagée pour la construction de la chaîne latérale est présentée au schéma 23. Le vinyle Grignard **52** sera le fruit d'un échange halogène-métal entre le *t*-butyllithium (2 équivalents) et l'iodure vinylique provenant de la réaction de Takai-Lombardo sur l'aldéhyde produit par l'oxydation de Swern sur le monoalcool **80**.<sup>53</sup> Après avoir protégé l'alcool

secondaire **81** sous forme d'éther silylé, le monoalcool **80** sera obtenu par le clivage sélectif du benzyléther. Enfin, l'alcool **81** pourra provenir d'une addition énantiosélective de diorganozinciques sur un aldéhyde catalysée par un complexe de titane et d'une bis(sulfonamide) chirale. Une combinaison de deux couples possibles de diorganozinciques et d'aldéhydes (**82** et **83**, **84** et **85**) seront utilisés pour produire l'alcool **81**.

### 2.6.1 Préparation de diorganozinciques<sup>54</sup>

Une méthode développée par Knochel implique une réaction d'échange iode-zinc (Schéma 24).<sup>55</sup> Cette réaction est possible dans les cas d'iodures d'alkyles primaires et secondaires. Elle requière du Et<sub>2</sub>Zn ou du *i*-Pr<sub>2</sub>Zn comme réactif et une quantité catalytique d'un sel de cuivre(I). Avec le Et<sub>2</sub>Zn, la réaction d'échange se fait à une température de 50°C pendant 3 à 12 heures.<sup>56</sup> Des conditions plus douces peuvent être utilisées avec le *i*-Pr<sub>2</sub>Zn et cette réaction d'échange iode-zinc se produit plus rapidement (25°C, 1h). Elle permet également la préparation de diorganozinciques secondaires plus complexes.<sup>57</sup>

**Schéma 24.** Réactions d'échange iode-zinc et bore-zinc



Une autre méthode développée par Knochel consiste en une réaction d'échange, mais cette fois entre le bore et le zinc. Cette méthodologie est

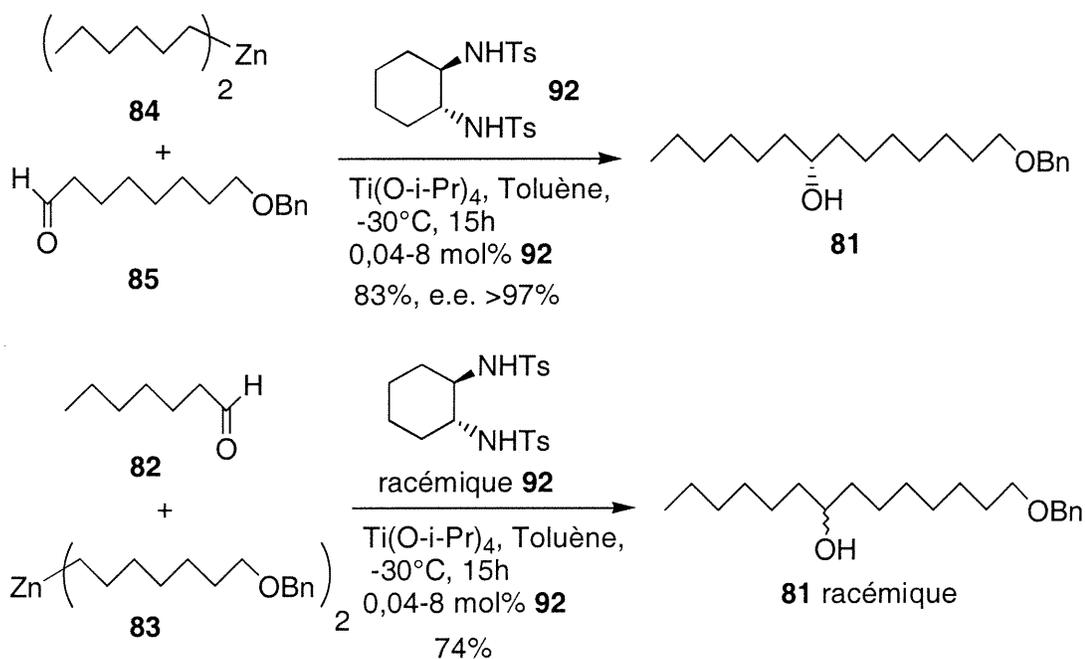
basée sur la séquence hydroboration d'un alcène avec diéthylborane ( $\text{Et}_2\text{BH}$ ),<sup>58</sup> suivie du traitement de l'organoborane résultant avec du  $\text{Et}_2\text{Zn}$  ou  $i\text{-Pr}_2\text{Zn}$  (Schéma 24).<sup>59</sup> L'échange bore-zinc a lieu dans des conditions plus douces que celui d'iode-zinc ( $0^\circ\text{C}$  au lieu de  $50^\circ\text{C}$ ) et permet de préparer une grande variété de diorganozinciques polyfonctionnalisés. Cependant, ces deux méthodes nécessitent un excès de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (pyrophorique!) qui doit ensuite être enlevé du milieu réactionnel par distillation, ce qui les rend un peu moins attrayantes. D'autres méthodes moins générales impliquent une réaction d'hydrozincation catalysée par du nickel<sup>60</sup> ou une réaction d'échange mercure-zinc.<sup>61</sup>

Récemment, une nouvelle méthode photochimique pour la préparation de diorganozinciques a été publiée par notre groupe de recherche (Schéma 25).<sup>62</sup> Un iodure d'alkyle (1 ou 2 équivalents, dépendant ce que l'on veut former) en solution dans un solvant est irradié en présence d'un équivalent de  $\text{Et}_2\text{Zn}$ . Le système favorise les produits étant donné la volatilité de l'iodoéthane formé (force motrice). Contrairement aux méthodes précédentes, cette méthode n'utilise donc pas d'excès de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  et permet l'utilisation d'un solvant ainsi que l'obtention autant d'un diorganozincique donné (homo ou mixte) que d'un halogénure d'organozincique. Il est envisagé de préparer les diorganozinciques **83** et **84** par cette méthodologie.



démontré que la réaction d'addition est beaucoup plus lente en absence de tétraisopropoxyde de titane ou avec d'autres métaux. Deuxièmement, Knochel a trouvé que les énantiosélectivités sont dépendantes de la nature de l'alkoxyde de titane utilisé ( $\text{Ti}(\text{OR})_4$ ,  $\text{R} = i\text{-Pr}$ ,  $t\text{-Bu}$ ). Enfin, les résultats de Walsh suggèrent que les ligands bis(sulfonamide) soient liés au titane dans

**Schéma 27.** Additions énantiosélectives de diorganozinciques sur des aldéhydes catalysées par la bis(sulfonamide) de Ohno



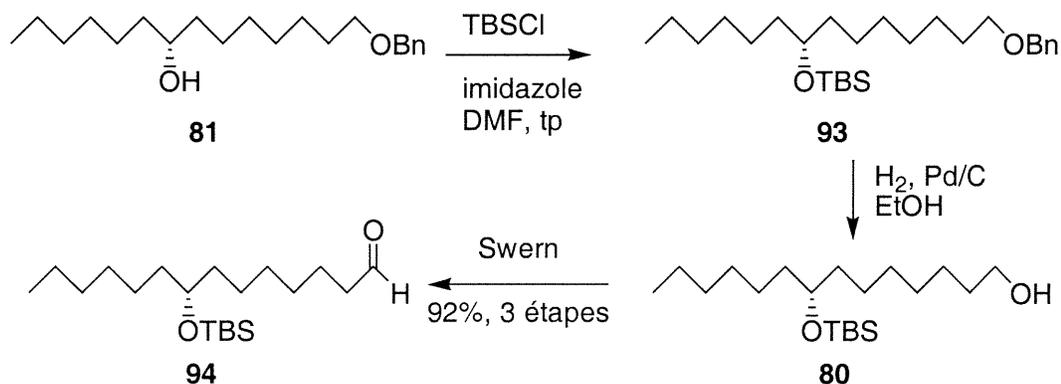
l'espèce catalytique active. Ce dernier a d'ailleurs publié une méthodologie améliorée pour cette réaction d'addition que nous avons suivie pour l'élaboration de la chaîne latérale (Schéma 27).<sup>70</sup> Les diorganozinciques **83** et **82** sont d'abord préparés par la méthodologie d'échange bore-zinc de Knochel à partir des alcènes terminaux correspondantes. On a fait réagir le

diorganozincique **84** sur l'aldéhyde **85** dans les conditions de Walsh, et l'alcool **81** a été obtenu dans un rendement de 83%. Le dérivé ester de Mosher de cet alcool ne présente qu'un énantiomère par RMN  $^{19}\text{F}$  (e.e. >97%), par comparaison avec le mélange racémique. La réaction d'addition du diorganozincique **83** sur l'heptanal n'a été tentée qu'avec la bis(sulfonamide) racémique et l'alcool racémique **81** a été obtenu dans un rendement inférieur de 74%. Le fait que le diorganozincique **86** soit facilement produit à partir de l'hept-1-ène commercial et que les sélectivités ne puissent être plus élevées ont favorisé le premier couple diorganozincique-aldéhyde par rapport au second.

### 2.6.3 Préparation de l'iodure vinylique **95**

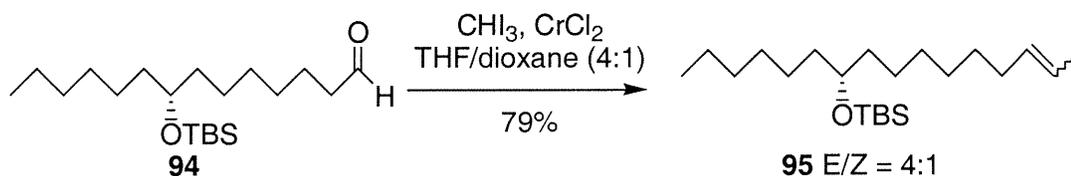
L'alcool **81** est protégé sous forme d'éther silylé **93** et l'éther benzylique est immédiatement clivé par hydrogénolyse en phase hétérogène pour donner l'alcool **80** correspondant (Schéma 28). Cet alcool est alors

#### Schéma 28. Préparation de l'aldéhyde **94**



oxydé par une réaction de Swern en l'aldéhyde **94** et le rendement pour les trois étapes est de 92%. Cet aldéhyde **94** est ensuite soumis aux conditions d'oléfination de Takai-Lombardo (Schéma 29).<sup>71</sup> L'iodure vinylique **95** peut donc être produit à l'aide d'un réactif organochrome provenant de la réaction du chlorure de chrome(II) avec de l'iodoforme. Ce dernier (**95**) est obtenu dans un rendement de 79% et dans un rapport entre les isomères *E/Z* de 4:1.

**Schéma 29.** Préparation de l'iodure vinylique **95** par la réaction de Takai-Lombardo



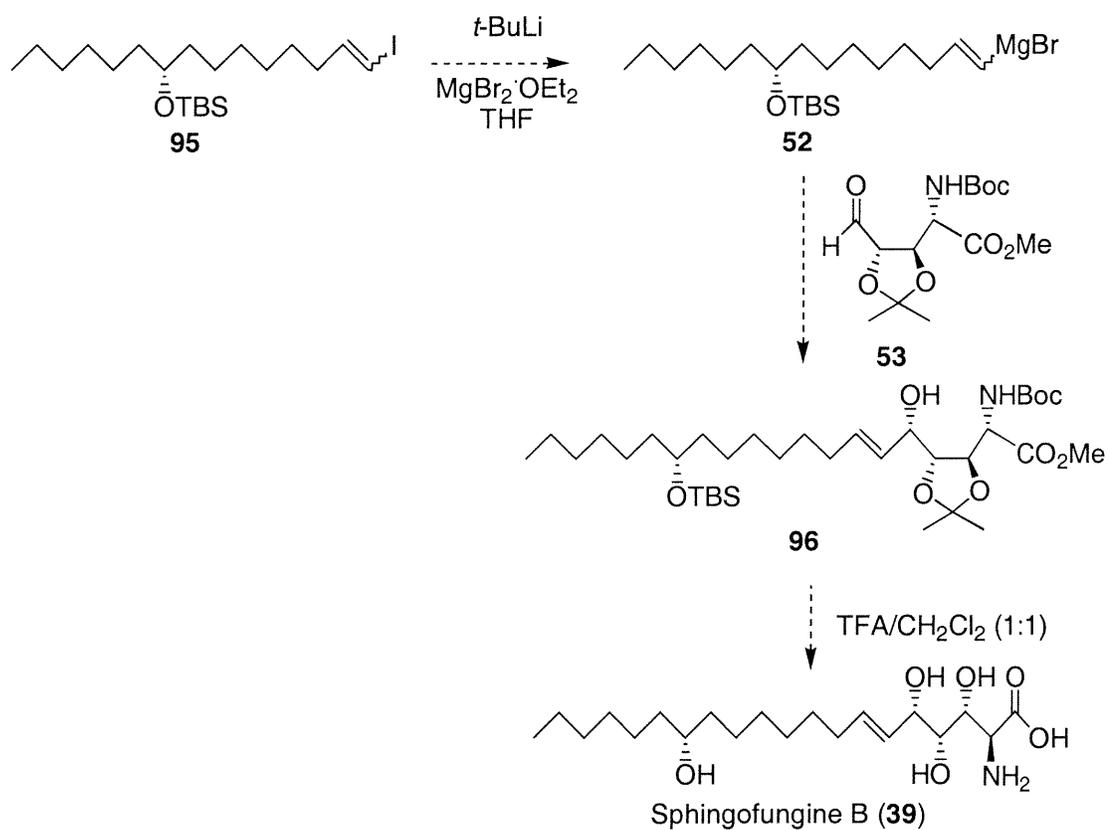
## 2.7 En route vers le couplage final

L'étape finale pour synthétiser le dernier intermédiaire avancé **96** consiste en l'addition du vinyle Grignard **52** sur l'aldéhyde chiral **53** (Schéma 30). Ce vinyle Grignard peut être généré par l'échange iode-lithium dans le traitement de l'iodure vinylique avec du *t*-BuLi, suivi de l'ajout de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ .<sup>72</sup> Un précédent littéraire d'Akita contenant une étude sur l'addition d'organométalliques vinyliques sur un aldéhyde possédant le même type d'acétonide chiral sert de guide pour prédire la stéréochimie du nouveau centre.<sup>73</sup> Cette intermédiaire **96** ayant une structure contenant les mêmes groupements protecteurs que le dernier intermédiaire dans la synthèse de

Kobayashi, on peut prévoir que la déprotection finale de tous les groupements protecteurs est possible simultanément à l'aide d'un mélange 1:1 de TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.<sup>74</sup>

**Schéma 30.** Dernières étapes menant vers la synthèse de la sphingofungine

B (39)



## 2.7 Conclusion.

Toutes les étapes menant à l'élaboration du fragment central et de la chaîne latérale sont bien établies. Leur synthèse comporte respectivement 10 (à partir du D-thréitol) et 6 étapes, et les rendements de ces étapes sont tous de bon à excellent. Les stéréosélectivités obtenues lors l'addition clé d'organométalliques sur la nitroène chirale **55** (e.d. 94%) et lors de l'addition de diorganozincique sur un aldéhyde catalysé par une bis(sulfonamide) chirale (e.e. >97%) sont excellentes. La méthodologie photochimique de formation de diorganozincique n'est pas encore au point et cette avenue devra donc être explorée plus à fond. Malheureusement, la synthèse de la sphingofungine B (**39**) n'est pas terminée. Le couplage final demeure une étape clé toujours irréalisée. Cette synthèse devrait alors comporter 14 étapes linéaires soit 6 de moins que celle de Kobayashi.

## ***Partie Expérimentale***

## Notes Générales

Les réactions chimiques nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère d'azote ou d'argon avec de la verrerie séchée à l'étuve ou à la flamme et refroidie sous argon. Certains produits ont été purifiés avant utilisation selon la méthode décrite ci-dessous :

benzène	distillé sur sodium
dichlorométhane	distillé sur $\text{CaH}_2$
Chlorure de cérium (III)	séché à $150^\circ\text{C}$ (1 mm Hg), 2 heures
DMF	séché sur TM 4Å
éther	distillé sur sodium/benzophénone
$\text{Et}_3\text{N}$	distillé sur $\text{CaH}_2$
pyridine	distillée sur $\text{CaH}_2$
THF	distillé sur sodium/benzophénone
toluène	distillé sur sodium

Les autres produits ou solvants, lesquels sont de qualité *réactif* sont utilisés directement. Les rendements rapportés réfèrent aux produits isolés après distillation ou chromatographie.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont effectuées avec des plaques de silice commerciales (MERCK GF-UV254, 0.25 mm) imprégnées d'un indicateur de fluorescence sur support de verre. Après

élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants : solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM), solution aqueuse de permanganate de potassium et solution acide phosphomolybdique dans EtOH<sub>(aq)</sub> 95%. La chromatographie sur colonne est de type "flash" et est réalisée avec le gel de silice Silicycle (40-63 µm; 230-240 mesh).

Les analyses par chromatographie en phase liquide haute performance (HPLC) ont été effectuées à l'aide d'un système Waters 600E muni d'un mélangeur automatique à basse pression pour quatre solvants. Les signaux sont enregistrés à l'aide d'un détecteur UV Waters 486 à la longueur d'onde spécifiée pour chacun des produits injectés. Les solvants d'élution sont qualité HPLC et sont préalablement filtrés sur une membrane Supelco d'une porosité de 0,45 µm.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C ont été enregistrés sur les appareils Bruker AMX-300 (300 MHz et 75 MHz), ARX-400 (400 MHz et 100 MHz) et DMX-600 (600 MHz et 150 MHz). Tous les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré. L'analyse des spectres de RMN est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système, suivie de la multiplicité, de la constante de couplage, de l'intégration et de l'assignation. Tous les systèmes sont analysés en première approximation comme des systèmes de premier ordre. Au besoin, l'assignation complète des différents systèmes est appuyé par des expériences de type COSY et HMQC. Tous les rapports de diastéréoisomères évalués par RMN <sup>1</sup>H ou <sup>13</sup>C

l'ont été sous des conditions d'accumulation quantitative en n'effectuant aucune manipulation statistique du FID (" Gaussian" ou "Exponential Window Function").

Les points de fusion sont mesurés sur un appareil Thomas Hoover et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (Na). Toutes les mesures ont été effectuées à la température ambiante, dans une cellule Perkin-Elmer d'un volume de 1.00 mL et d'une longueur optique de 1.0 dm; la concentration est exprimée en g / 100 mL. Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 783 entre deux plaques de NaCl pour les huiles et sous forme de pastille de KBr pour les échantillons solides; les bandes d'absorption majeures sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ . Les analyses élémentaires ont été effectuées au Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal sur des composés repurifiés soit par distillation fractionnée, par chromatographie avec des solvants de qualité HPLC ou par recristallisation avec des solvants de qualité HPLC; les échantillons sont séchés 24 heures sous vide avant d'être analysés. Les spectres de masse de basse résolution ont été enregistrés au Centre régional de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal sur un appareil de type Autospec Vg de géométrie EBEQQ et les masses exactes ont été déterminées sur le spectromètre de masse MS-50 KRATOS par la technique d'impact électronique (EI), d'ionisation chimique (CI) ou par "Fast Atom Bombardment" (FAB). L'analyse des spectres de masse de basse résolution

est présentée en spécifiant la masse des fragments suivie de l'intensité des raies.

**Méthode générale 1:** Méthode pour la préparation des organocériens.

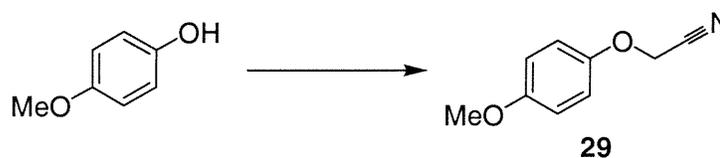
De l'heptahydrate de trichlorure de cérium est séché pendant 24 heures à 145°C sous vide poussé (0.05 mm Hg). Après les deux premières heures, le solide est broyé à l'aide d'une spatule pour en obtenir une poudre fine. Cette étape est répétée après les 6 premières heures. Une quantité correspondant à 3.3 équiv. du nitrile est séchée de nouveau avant chaque réaction pendant 2 heures à 145°C sous vide poussé (0.05 mm Hg). Le chlorure de cérium est refroidi à 0°C et du THF est ajouté par portion sur les parois pour donner une suspension de 0.35 M en cérium. Après 5 minutes, le bain est enlevé et la suspension laiteuse est agitée pendant un minimum de 2 heures. La suspension est de nouveau refroidi à 0°C et le réactif de Grignard (ou l'organolithium) est ajouté goutte-à-goutte. La réaction devient jaune, plus limpide et est agitée 2 heures avant d'être refroidie à -78°C avant utilisation.

**Méthode générale 2:** Méthode générale d'addition séquentielle.

À une solution de concentration 0.1 M en nitrile dans le toluène à 0°C, on ajoute 1.05 équiv. du réactif de Grignard (disponibles commercialement). Dans le cas de l'organolithium, l'addition est effectuée à -78°C (le 2-furyllithium et le 2-(1,3-dithianyl)lithium sont préparés par déprotonation avec 1.05 équivalent de t-butyllithium à -78°C et le 2,4-diméthoxyphényllithium est préparé par échange halogène-métal avec du 1-bromo-2,4-

diméthoxybenzène et 1.05 équivalent de *n*-butyllithium à  $-78^{\circ}\text{C}$ ). La réaction est agitée jusqu'à ce que le produit de départ soit consommé (suivie par ccm). La métallocétimine est refroidie à  $-78^{\circ}\text{C}$  et est canulée sur 3.3 équiv. de l'organocérien. On laisse tranquillement réchauffer la réaction jusqu'à  $0^{\circ}\text{C}$  sur 6 heures. Parachèvement standard : On arrête la réaction en ajoutant un mélange 1:1 d'ammoniac aqueux saturé et d'éther. On laisse agiter pendant 2 heures et la coloration du mélange réactionnel passe alors du mauve au jaune (dans tous les cas étudiés). Le mélange est filtré sur célite et les phases claires sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (2 fois) et les phases organiques combinées sont séchées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh., puis concentrée.

**(4-Méthoxyphénoxy)acétonitrile (23).**



À une solution de 5.5 g du *p*-méthoxyphénol (44 mmol) et 0.42 g de bromure de tétraéthylammonium (2.0 mmol) dans du diméthylformamide (45 mL), on ajoute 8.8 g de carbonate de potassium (63 mmol). Le mélange hétérogène est agitée 90 minutes, est traité avec 2.5 mL de chloroacétonitrile (40 mmol) et est agité pour la nuit. On ajoute de l'eau (100 mL) et une solution 2.0 M d'hydroxyde de sodium (10 mL), puis on dilue avec de l'éther

(200 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec de l'eau (2 X 100 mL), séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est distillé sous vide (0.01 mm Hg, 95°C) pour donner 6.0 g du nitrile **23** est obtenue comme une huile incolore (94% Rdt).  $R_f$  0.48 (40% acétate d'éthyle, hexanes + 1% Et<sub>3</sub>N); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.98-6.87 (m, 4H, *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.73 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>CN), 3.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  155.5, 150.5, 116.6, 115.2, 114.8, 55.5, 54.8; IR (film) 2936, 2837, 2061, 1859, 1595, 1505, 1443, 1206, 1052, 895, 827, 708 cm<sup>-1</sup>; SMHR calculé pour C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>: 163.0633. Trouvé: 163.0632.

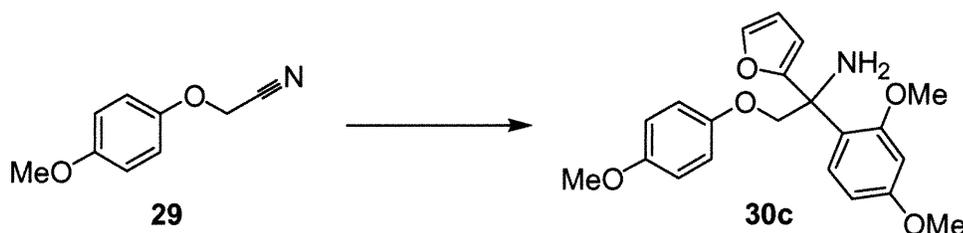
### 1,1-Bis(2,4-Diméthoxyphényl)-2-(4-méthoxyphénoxy)éthylamine (30b).



Suivant la méthode générale 2, on ajoute à une solution de 39 mg du nitrile **29** (0.24 mmol) dans 1.0 mL de THF à 78°C, 0.25 mL d'une solution 1.0 M de 2,4-diméthoxyphényllithium dans le THF (0.25 mmol). La réaction est agitée 2 heures à -78°C, puis le mélange réactionnel est canulé sur 0.82 mL d'une solution laiteuse 1.0 M de 2,4-diméthoxyphénylcérium dans le toluène (0.82 mmol) à -78°C. La réaction est laissée réchauffer jusqu'à 0°C sur 6 heures. Après un parachèvement standard, le produit brut est purifié

par chromatographie sur gel de silice (40% acétate d'éthyle / hexanes + 5% Et<sub>3</sub>N) pour donner 64 mg de l'amine **30b** pure comme une huile jaune (0.14 mmol, 61% Rdt).  $R_f$  0.28 (40% acétate d'éthyle / hexanes + 5% Et<sub>3</sub>N); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35-7.33 (d,  $J$  = 9 Hz, 2H, *o,p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>H<sub>mé</sub>ta), 6.84-6.81 (m, 4H, *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.48-6.42 (m, 4H, *o,p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>H<sub>mé</sub>ta), 4.56 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 6H, *p*-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, *p*-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 3.54 (s, 6H, *o*-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  160.2, 157.9, 154.0, 152.4, 129.3, 122.3, 115.9, 114.4, 104.3, 99.7, 71.5, 61.4, 57.5, 55.6, 55.2; IR (film) 3235, 2936, 2836, 1610, 1582, 1507, 1229, 1209, 1032, 924, 826, 754 cm<sup>-1</sup>; MS (Cl/isobutane)  $m/z$  300 (100), 423 (40%) [M-NH<sub>2</sub>], 440 (15%) [M+H].

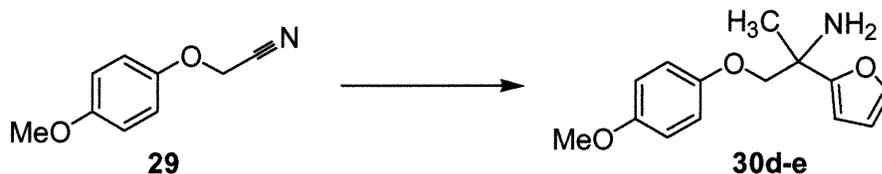
**1-(2,4-Diméthoxyphényl)-1-furan-2-yl-2-(4-méthoxyphénoxy)éthylamine (30c).**



Suivant la méthode générale 2, on ajoute à une solution de 75 mg du nitrile **29** (0.46 mmol) dans 2.0 mL de THF à 78°C, 0.48 mL d'une solution 1.0 M de 2-furyllithium dans le THF (0.48 mmol). La réaction est agitée 2 heures à -78°C, puis le mélange réactionnel est canulé sur 1.5 mL d'une

solution laiteuse 1.0 M de 2,4-diméthoxyphénylcérium dans le toluène (1.5 mmol) à  $-78^{\circ}\text{C}$ . La réaction est laissée réchauffer jusqu'à  $0^{\circ}\text{C}$  sur 6 heures. Après un parachèvement standard, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (40% acétate d'éthyle / hexanes + 5%  $\text{Et}_3\text{N}$ ) pour donner 53 mg de l'amine **30c** pure comme une huile jaune (0.14 mmol, 31% Rdt).  $R_f$  0.24 (40% acétate d'éthyle / hexanes + 5%  $\text{Et}_3\text{N}$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-7.34 (dd,  $J = 0.5$ , 1 Hz, 1H, 5-*H*-furyl), 6.99-6.97 (d,  $J = 9$  Hz, 1H, *o,p*- $\text{MeOC}_6\text{H}_2\text{H}_{\text{méta}}$ ), 6.83-6.80 (m, 4H, *p*- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$ ), 6.49-6.45 (m, 2H, *o,p*- $\text{MeOC}_6\text{H}_2\text{H}_{\text{méta}}$ ), 6.35-6.34 (d,  $J = 1$  Hz, 1H, 3-*H*-furyl), 6.32-6.31 (dd,  $J = 0.5$ , 1 Hz, 1H, 4-*H*-furyl), 4.45 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.80 (s, 3H, *p*- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_3$ ), 3.76 (s, 3H, *p*- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ ), 3.71 (s, 3H, *o*- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.0, 154.4, 151.7, 149.6, 142.4, 129.6, 116.5, 116.0, 114.4, 110.8, 109.8, 104.8, 99.5, 76.5, 69.8, 60.8, 55.7, 55.5, 55.2; IR (film) 3392, 2934, 2836, 2248, 1610, 1583, 1507, 1464, 1229, 1209, 1034, 923, 826, 735  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB+) calculé pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_5$  (M+H): 370.1654. Trouvé: 370.1668.

#### 1-Furan-2-yl-2-(4-méthoxyphénoxy)-2-propanamine (30d-e).

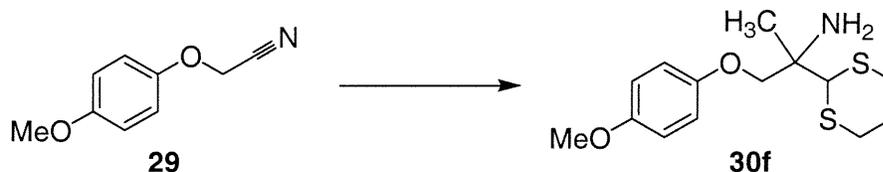


Suivant la méthode générale 2, on ajoute à une solution de 50 mg du nitrile **29** (0.31 mmol) dans 1.5 mL de THF à  $-78^{\circ}\text{C}$ , 0.32 mL d'une solution

1.0 M de 2-furyllithium dans le THF (0.32 mmol). La réaction est agitée 2 heures à  $-78^{\circ}\text{C}$ , puis le mélange réactionnel est canulé sur 1.0 mL d'une solution laiteuse 1.0 M de méthylcérium dans le toluène (1.0 mmol). La réaction est laissée réchauffer jusqu'à  $0^{\circ}\text{C}$  sur 6 heures. Après un parachèvement standard, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (40% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 16 mg l'amine **30d** pure comme une huile jaune (0.065 mmol, 21% Rdt). De même, suivant la méthode générale 2, on ajoute à une solution de 50 mg du nitrile **29** (0.31 mmol) dans 1.5 mL de THF à  $0^{\circ}\text{C}$ , 0.11 mL d'une solution 3.0 M de bromure de méthylmagnésium dans l'éther (0.32 mmol). La réaction est agitée 3 heures à  $0^{\circ}\text{C}$ , puis le mélange réactionnel est refroidi à  $-78^{\circ}\text{C}$  et est canulé sur 1.0 mL d'une solution laiteuse 1.0 M de 2-furylcérium dans le toluène (1.0 mmol). La réaction est laissée réchauffer jusqu'à  $0^{\circ}\text{C}$  sur 6 heures. Après un parachèvement standard, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (40% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 58 mg de l'amine **30e** pure comme une huile jaune (0.23 mmol, 77% Rdt).  $R_f$  0.09 (40% acétate d'éthyle / hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-7.34 (dd,  $J = 0.5, 1$  Hz, 1H, 5-*H*-furyl), 6.83-6.80 (m, 4H, *p*- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$ ), 6.35-6.34 (d,  $J = 1$  Hz, 1H, 3-*H*-furyl), 6.32-6.31 (dd,  $J = 0.5, 1$  Hz, 1H, 4-*H*-furyl), 4.10-3.95 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.76 (s, 3H, *p*- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ ), 2.65 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 1.56 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.9, 152.8, 141.4, 115.8, 115.6, 114.4, 110.0, 105.0, 75.3, 55.6, 53.3, 24.2; IR (film) 3369, 2331, 2834, 2062, 1508, 1462,

1230, 1041, 824, 750, 737  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR calculé pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  (M+H): 247.1208. Trouvé: 247.1204.

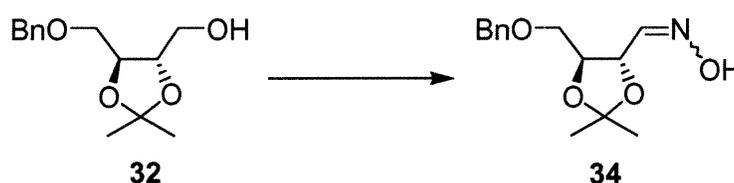
**1-[1,3]Dithian-2-yl-2-(4-méthoxyphénoxy)-2-propanamine (30f).**



Suivant la méthode générale 2, on ajoute à une solution de 50 mg du nitrile **29** (0.31 mmol) dans 1.5 mL de THF à 0°C, 0.11 mL d'une solution 3.0 M de bromure de méthylmagnésium dans l'éther (0.32 mmol). La réaction est agitée 3 heures à 0°C, puis le mélange réactionnel est refroidi à -78°C et est canulé sur 1.0 mL d'une solution laiteuse 1.0 M de 2-(1,3-dithianyl)cérium dans le toluène (1.0 mmol). La réaction est laissée réchauffer jusqu'à 0°C sur 6 heures. Après un parachèvement standard, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (40% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 83 mg l'amine **30e** pure comme une huile jaune-orange (0.28 mmol, 89% Rdt).  $R_f$  0.04 (40% acétate d'éthyle, hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.83-6.80 (m, 4H, *p*- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$ ), 4.48 (s, 1H, *SCHS*), 4.05-3.81 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.74 (s, 3H, *p*- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ ), 2.96-2.86 (m, 4H, *SCH}\_2*), 2.25 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2.15-2.07 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.89-1.78 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.34 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.9, 152.8, 115.7, 114.4, 73.9, 57.7, 56.1, 55.6, 30.9, 30.8, 25.7, 22.3.; IR (film) 3369, 3305, 2931,

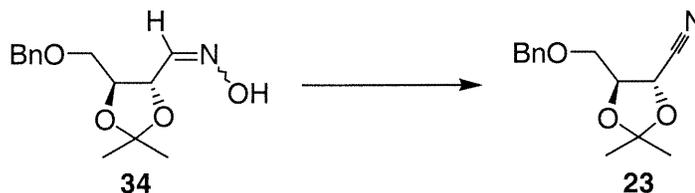
2900, 2831, 1591, 1507, 1458, 1229, 1042, 825, 748  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR calculé pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}_2$ : 299.1013. Trouvé: 299.1020.

**(4*R*,5*R*)-5-Benzyloxyméthyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-carbaldéhyde oxime (34).**



Une solution de 2.0 mL de chlorure d'oxalyle (22 mmol) dans 50 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  est agitée et refroidie à  $-78^\circ\text{C}$ . À cette solution, on ajoute par canule une solution prérefroidie à  $-78^\circ\text{C}$  de 3.4 mL de DMSO (44 mmol) dans 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , puis on laisse agiter deux minutes. À cette solution, on ajoute par canule une autre solution prérefroidie à  $-78^\circ\text{C}$  de 5.0 g du monoalcool **32** (20 mmol)<sup>34</sup> dans 20 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sur cinq minutes et on laisse ensuite la réaction agiter 15 minutes à  $-78^\circ\text{C}$ . On ajoute 14 mL de triéthylamine (0.10 mol) et on laisse agiter cinq minutes à  $-78^\circ\text{C}$  avant de laisser réchauffer à la température ambiante. Le mélange réactionnel est transféré dans de l'eau (100 mL), les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 X 60 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec du  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  sat. (100 mL), séchées ( $\text{MgSO}_4$ ) et concentrées *in vacuo*. L'aldéhyde brut **33** est instable et est immédiatement après traité avec 7.7 g d'acétate de sodium anhydre (57 mmol) et de 3.5 g d'hydrochlorure

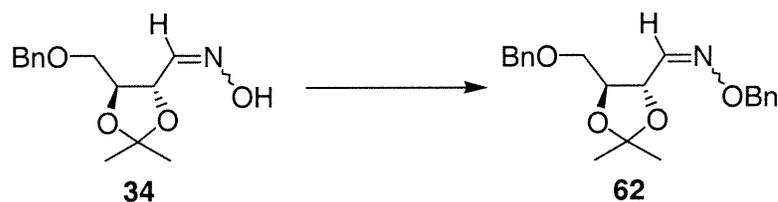
d'hydroxylamine (51 mmol), ajoutés simultanément. La réaction est agitée pendant 12 heures à la température de la pièce avant d'être diluée dans de l'éther (300 mL) et du  $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$  sat. (100 mL). La phase organique est lavée avec du  $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$  sat. (100 mL) et du  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  sat. (100 mL), séchée ( $\text{MgSO}_4$ ) et concentrée *in vacuo*. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (30% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 4.2 g de l'oxime **34** comme une huile incolore (16 mmol, 82% Rdt, deux étapes).  $R_f$  0.40 (40% acétate d'éthyle / hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44-7.43 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H, (*E*)- $\text{CH}=\text{N}$ ), 7.37-7.26 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.91-6.90 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, (*Z*)- $\text{CH}=\text{N}$ ), 5.06-5.02 (dd,  $J = 8, 4.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}-(\text{Z})-\text{CH}=\text{N}$ ), 4.60 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.41-4.38 (dd,  $J = 8, 6.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}-(\text{E})-\text{CH}=\text{N}$ ), 4.20-4.16 (ddd,  $J = 6.5, 4, 2.5$  Hz, 1H  $\text{BnOCH}_2\text{CH}$ ), 3.85-3.82 (dd,  $J = 11, 2.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 1.46 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ), 1.44 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.5, 149.0, 137.6, 128.2, 128.1, 127.5, 110.4, 79.3, 78.0, 75.2, 73.5, 73.4, 69.2, 26.7, 26.6, 26.1; IR (film) 3469, 2932, 2869, 1671, 1497, 1388, 1255, 1095, 743, 661  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR calculé pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ : 266.1392. Trouvé: 266.1398. Le rapport des isomères *E*:*Z* est déterminé par intégration relative des doublets à 7.44 ppm (majeur, *E*) et 6.91 ppm (mineur, *Z*) du spectre RMN  $^1\text{H}$  brut.

**(4*R*,5*R*)-5-Benzyloxyméthyl-4-cyano-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane (23).**

On dissout 4.2 g de l'oxime **34** (16 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13 mL) et la solution est refroidie à -10°C. Cette solution est canulée goutte-à-goutte sur une suspension jaune pâteuse refroidie à -10°C, contenant 3.03 g de *N,N*-diméthylaminopyridine (25 mmol) et 1.7 mL de chlorure de thionyle (23 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (84 mL). La solution redevient mobile et est agitée 10 minutes. Ensuite, 2.58 g (21 mmol) de *N,N*-diméthylaminopyridine est ajouté. On laisse agiter 10 minutes, puis on enlève le bain froid. On ajoute de l'eau (75 mL), les phases sont séparées et la phase organique est séchée (MgSO<sub>4</sub>), puis concentrée *in vacuo*. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (20% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 3.7 g de nitrile **23** comme une huile incolore (15 mmol, 94% Rdt).  $R_f$  0.48 (20% acétate d'éthyle / hexanes);  $[\alpha]_D$  -18.9° (*c* 2.00, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41-7.30 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.65-4.63 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, CHCN), 4.60 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.58-4.54 (ddd, *J* = 5.8, 5.4, 4.3 Hz, 1H, CHCHCN), 3.70-3.65 (dd, *J* = 10, 4.3 Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 3.61-3.56 (dd, *J* = 10, 5.4 Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 1.54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C), 1.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.2, 128.4, 127.9, 127.6, 117.8, 113.0, 78.9, 73.6, 68.5, 65.1, 26.6, 25.0; IR (film) 2991, 2867, 1955, 1878, 1814, 1727, 1497,

1454, 1376, 1215, 1094, 848, 739, 699  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR calculé pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ : 247.1208. Trouvé: 247.1216.

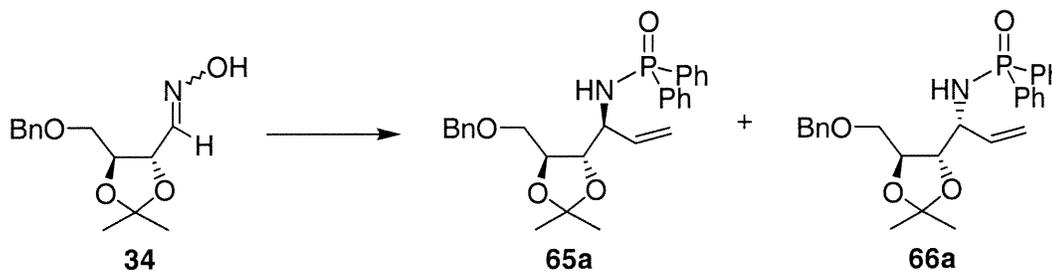
**(4*R*,5*R*)-5-Benzylométhyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-carbaldéhyde *O*-benzyloxime (**62**).**



À une solution contenant une suspension de 88 mg d'hydrure de sodium (2.2 mmol) dans le DMF (3 mL) à  $-20^{\circ}\text{C}$ , on ajoute par canule une solution préalablement refroidie à  $-20^{\circ}\text{C}$  de 540 mg l'oxime **34** (2.0 mmol) dans le DMF (3 mL) sur 15 minutes. Immédiatement après, une solution préalablement refroidie à  $-20^{\circ}\text{C}$  contenant 254  $\mu\text{l}$  de bromure de benzyle (2.1 mmol) dans le DMF (1.5 mL) est ajoutée par canule sur 5 minutes. La solution est placée dans un bain de glace pendant une heure, jusqu'à ce que le dégagement d'hydrogène cesse. On laisse ensuite agiter à la température ambiante pendant une autre heure. La réaction est arrêtée par ajout de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) et d'eau (3 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 X 3 mL), puis les phases organiques sont combinées, séchées ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) et concentrées *in vacuo*. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (30% acétate d'éthyle /

hexanes) pour donner 0.64 g de l'éther oxime **62** comme une huile incolore (1.8 mmol, 90% Rdt).  $R_f$  0.36 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46-7.45 (d,  $J = 7$  Hz, 1H, (*E*)- $\text{CH}=\text{N}$ ), 7.37-7.27 (m, 10H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.91-6.89 (d,  $J = 5$  Hz, 1H, (*Z*)- $\text{CH}=\text{N}$ ), 5.10 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{ON}$ ), 5.01-4.98 (dd,  $J = 8, 5$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{Z})-\text{CH}=\text{N}$ ), 4.60 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.42-4.38 (dd,  $J = 8, 7$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{E})-\text{CH}=\text{N}$ ), 4.20-4.12 (ddd,  $J = 7, 4, 2$  Hz, 1H  $\text{BnOCH}_2\text{CH}$ ), 3.65-3.62 (dd,  $J = 8, 6$ , Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 1.47 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ), 1.44 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.9, 128.3, 128.2, 128.16, 128.1, 128.0, 127.95, 127.9, 127.8, 127.5, 127.49, 127.4, 110.3, 78.1, 76.2, 75.2, 73.4, 73.3, 69.2, 26.7, 26.6; IR (film) 2987, 2933, 2867, 1631, 1605, 1586, 1497, 1454, 1371, 1213, 1083, 1026, 926, 852, 736, 697  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR calculé pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ : 356.1862. Trouvé: 356.1870.

**(4*R*,5*R*)-*N*-[(*S*)-1-(5-benzyloxyméthyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)allyl]-diphénylphosphinylamide (65a) et (4*R*,5*R*)-*N*-[(*R*)-1-(5-benzyloxyméthyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)allyl]diphénylphosphinylamide (66a).**



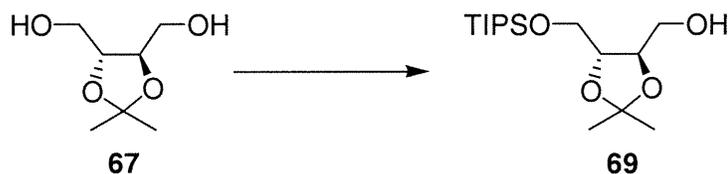
À une solution de 250 mg d'oxime **34** (940  $\mu\text{mol}$ ) et de 131  $\mu\text{L}$  de triéthylamine (940  $\mu\text{mol}$ ) dans un mélange 1:1 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et d'hexanes (12 mL) refroidie à  $-50^\circ\text{C}$ , on ajoute 169  $\mu\text{L}$  de chlorodiphénylphosphine (940  $\mu\text{mol}$ ) goutte-à-goutte. La solution est agitée trois heures et le sel d'hydrochlorure de triéthylamine formée est filtrée sous argon. Les volatiles sont évaporés sur un rotavap et la phosphinylimine **63** brute, étant donnée son instabilité à l'air, est ensuite dissoute dans l'éther (12 mL) sans autre purification. La solution est refroidie à  $0^\circ\text{C}$  et on ajoute 4.7 mL d'une solution 1.0 M de vinylmagnésium (4.7 mmol). On laisse agiter la réaction à cette température pendant 12 heures. La réaction est arrêtée avec une solution aqueuse saturée d'ammoniac (10 mL) et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (2 X 10 mL) et les phases organiques combinées sont séchées ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), puis concentrée *in vacuo*. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (60% AcOEt / Hexanes) pour donner 0.25 g des phosphinylamides **65a** et **66a** comme une huile jaune (0.52 mmol, 56% Rdt).  $R_f$  0.54 (60% acétate d'éthyle / hexanes);  $[\alpha]_D -28.6^\circ$  (mineur,  $c$  0.88,  $\text{CHCl}_3$ ),  $+1.8^\circ$  (majeur,  $c$  1.90,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  du produit majeur (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42-7.25 (m, 15H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.96-5.92 (ddd,  $J = 17, 10, 7$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.44-5.41 (dd,  $J = 10, 1.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{H})_{\text{trans}}\text{H}$ ), 5.30-5.26 (dd,  $J = 17, 1.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{H})_{\text{cis}}\text{H}$ ), 4.28-4.25 (dd,  $J = 7, 7$  Hz, 1H,  $\text{CHCHCH}=\text{CH}_2$ ), 4.16-4.12 (ddd,  $J = 13, 7, 5$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ), 3.83-3.80 (d,  $J = 13$  Hz, 1H,  $\text{NH}$ ), 3.56-3.54 (dd,  $J = 5, 2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.37-3.33 (dd,  $J = 9, 7$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{OBn}$ ), 1.41 (s, 3H,



mmol) dans 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sur cinq minutes et on laisse ensuite la réaction agiter 15 minutes à  $-78^\circ\text{C}$ . On ajoute 11 mL de triéthylamine (78 mol) et on laisse agiter cinq minutes à  $-78^\circ\text{C}$  avant de laisser réchauffer à la température ambiante. Le mélange réactionnel est transféré dans de l'eau (60 mL), les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 X 30 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec du  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  sat. (60 mL), séchées ( $\text{MgSO}_4$ ) et concentrées *in vacuo*. L'aldéhyde brut est dissout dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) est traité avec un 2.9 g de *N*-benzylhydroxylamine (24 mmol) et un large excès de  $\text{MgSO}_4$ . On laisse le mélange agiter pour 12 heures à la température ambiante. Ensuite, on ajoute de l'eau (40 mL), on sépare les phases et la phase aqueuse est extraite avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 X 20 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées ( $\text{MgSO}_4$ ) et concentrées *in vacuo*. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (50% éther / hexanes) pour donner 4.6 g de la nitrone **55** (13 mmol, 81% Rdt) comme une huile jaune visqueuse.  $R_f$  0.19 (80% éther / hexanes);  $[\alpha]_D -19.8^\circ$  ( $c$  1.20,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41-7.25 (m, 10H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.81-6.80 (d,  $J = 6$  Hz, 1H,  $\text{N}=\text{CH}$ ), 5.03-5.00 (dd,  $J = 7, 6$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2\text{CHCH}$ ), 4.88 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{N}$ ), 4.60 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.20-4.16 (dt,  $J = 7, 3$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2\text{CHCH}$ ), 3.93-3.90 (dd,  $J = 10, 3$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 3.77-3.72 (dd,  $J = 10, 7$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 1.45 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ), 1.37 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.0, 137.3, 132.0, 129.2, 129.1, 129.0, 128.1, 127.6, 127.4, 110.6, 79.6, 73.5, 73.1, 71.4, 69.4, 26.8, 26.2. IR (film) 2986, 2932, 2866, 1597, 1455,

1371, 1211, 1082, 854, 736, 698  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR calculé pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_4$  (M+H): 356.1862. Trouvé: 356.1867.

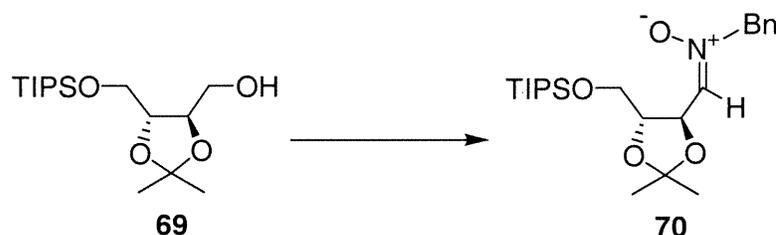
**(4*R*,5*R*)-2,2-Diméthyl-5-triisopropylsilanyloxyméthyl-[1,3]-dioxolan-4-ylméthanol (69).**



À une solution de 5.0 g du diol **67** (31 mmol) et 5.4 mL de diisopropyléthylamine (31 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 mL), on ajoute 5.8 mL de triflate de triisopropylsilyle (22 mmol) à  $-78^\circ\text{C}$ . La réaction est laissée agiter à cette température pendant une heure. Le mélange est transféré dans du méthanol (100 mL) et du  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$  sat. (100 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 X 60 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) et concentrées *in vacuo*. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (60% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner 5.8 g du monoalcool **69** (18 mmol, 59% Rdt) comme une huile incolore.  $R_f$  0.47 (60% acétate d'éthyle / hexanes);  $[\alpha]_D -12.2^\circ$  ( $c$  2.20,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.03-3.91 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{OH}$  et  $\text{CHCH}_2\text{OH}$ ), 3.80-3.72 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{OTIPS}$  et  $\text{CHCH}_2\text{OTIPS}$ ), 1.43 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ ), 1.41 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ ), 1.13-1.09 (q,  $J = 6$  Hz, 3H,  $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.08-1.06 (d,  $J = 6$  Hz, 18H,  $\text{CHCH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (100

MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  108.9, 80.3, 78.0, 64.0, 62.7, 26.9, 26.7, 17.7, 11.7; IR (film) 3468, 2942, 2867, 1463, 1370, 1246, 1217, 1068, 997, 882, 848, 776, 679 cm<sup>-1</sup>; SMHR calculé pour C<sub>16</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub>Si (M+H): 319.2305. Trouvé: 319.2295.

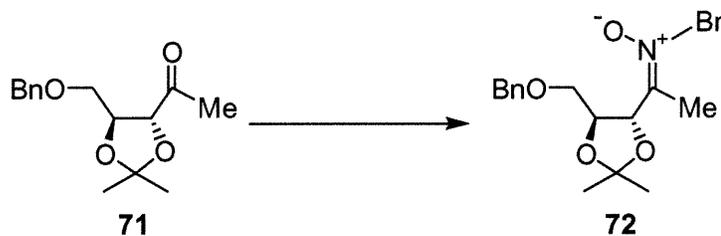
**(Z)-N-(4-O-Triisopropylsilyl-1-déoxy-2,3-O-iso-propylidène-D-thréo-1-ylidène)benzylamine N-oxyde (70).**



Une solution de 0.31 mL de chlorure d'oxalyle (3.6 mmol) dans 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est agitée et refroidie à -78°C. À cette solution, on ajoute par canule une solution prérefroidie à -78°C de 0.38 mL de DMSO (7.2 mmol) dans 2.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, puis on laisse agiter deux minutes. À cette solution, on ajoute par canule une autre solution prérefroidie à -78°C de 1.0 g du monoalcool **32** (3.3 mmol) dans 4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sur cinq minutes et on laisse ensuite la réaction agiter 15 minutes à -78°C. On ajoute 2.3 mL de triéthylamine (16 mol) et on laisse agiter cinq minutes à -78°C avant de laisser réchauffer à la température ambiante. Le mélange réactionnel est transféré dans de l'eau (60 mL), les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 30 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec du NaCl<sub>(aq)</sub> sat. (60 mL), séchées (MgSO<sub>4</sub>) et

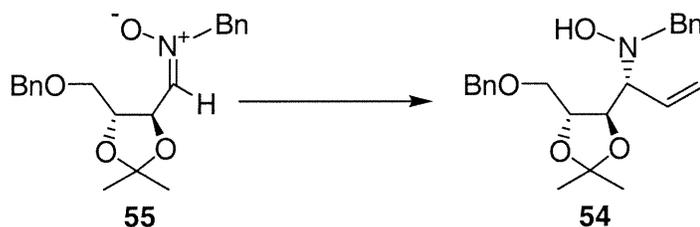
concentrées *in vacuo*. L'aldéhyde brut instable est dissout dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) est traité avec un 0.61 g de *N*-benzylhydroxylamine (5.0 mmol) et un large excès de MgSO<sub>4</sub>. On laisse le mélange agiter pour 12 heures à la température ambiante. Ensuite, on ajoute de l'eau (20 mL), on sépare les phases et la phase aqueuse est extraite avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 X 10 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées (MgSO<sub>4</sub>) et concentrées *in vacuo*. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (80% éther / hexanes) pour donner 1.1 g de la nitrone **70** (2.4 mmol, 73% Rdt) comme une huile jaune. R<sub>f</sub> 0.32 (80% éther / hexanes); [α]<sub>D</sub> -4.6° (c 1.43, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41-7.26 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.79-6.77 (d, J = 6 Hz, 1H, CH=N), 5.12-5.09 (dd, J = 6, 6 Hz, 1H, CHCH=N), 4.89 (s, 2H, BnCH<sub>2</sub>N), 4.08-4.04 (ddd, J = 9, 7, 6 Hz, 1H, ), 4.01-3.98 (dd, J = 9, 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OTIPS), 1.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)C), 1.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)C), 1.08-1.02 (q, J = 4 Hz, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHSi), 1.06-1.05 (d, J = 4 Hz, 18H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHSi); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.2, 132.0, 129.2, 129.0, 128.9, 128.6, 110.4, 81.4, 72.6, 69.2, 64.4, 26.6, 26.2, 17.8, 11.8; IR (film) 2942, 2866, 1596, 1457, 1381, 1370, 1247, 1211, 1144, 1067, 984, 882, 855, 783 cm<sup>-1</sup>; SMHR calculé pour C<sub>23</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub> (M+H) : 422.2727. Trouvé: 422.2740.

**(Z)-1-((4S,5S)-5-[(Benzyloxy)méthyl]-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthylidène)benzylamine N-oxyde (72).**



À une solution de 150 mg de la cétone **71** (0.45 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL), on ajoute 0.10 g de *N*-benzylhydroxylamine (0.60 mmol) et un large excès (ca 1 g) de  $\text{MgSO}_4$ . On laisse le mélange agiter pour 12 heures à la température ambiante. Ensuite, on ajoute de l'eau (10 mL), on sépare les phases et la phase aqueuse est extraite avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 X 10 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées ( $\text{MgSO}_4$ ) et concentrées *in vacuo*. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (80% éther / hexanes) pour donner 0.10 g de la nitronne **72** (0.26 mmol, 58% Rdt) comme une huile jaune-orange.  $R_f$  0.30 (100% éther); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.28 (m, 10H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.33-5.31 (d,  $J = 7$  Hz, 1H,  $\text{CHC}(\text{Me})=\text{N}$ ), 5.03 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.66-4.57 (q,  $J = 12$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{N}$ ), 4.09-4.02 (dd,  $J = 10, 1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.83-3.78 (ddd,  $J = 10, 7, 1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ), 2.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$ ), 1.46 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)\text{CH}_3\text{C}$ ), 1.44 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)\text{CH}_3\text{C}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  128.9, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 79.6, 74.5, 73.5, 71.9, 27.1, 26.8, 13.8, 13.4; SMHR calculé pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_4$  (M+H) : 370.2018. Trouvé: 370.1992.

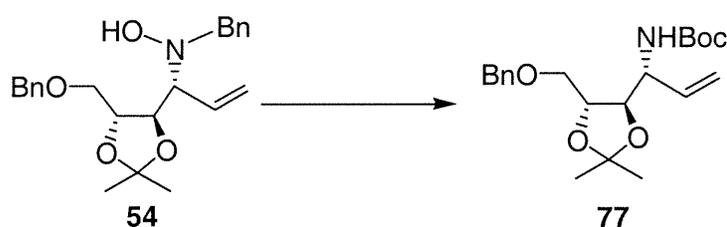
**(4*R*,5*R*)-*N*-Benzyl-*N*-[(*R*)-1-(5-benzyloxyméthyl-2,2-diméthyl-[1,3]dioxolan-4-yl)allyl]hydroxylamine (**54**). (Tableau 6, entrée 7)**



À une solution de 0.50 g de la nitron **55** (1.4 mmol) dans l'éther (15 mL) refroidie à 0°C, on ajoute 0.18  $\mu$ L de chlorure de diéthylaluminium (1.4 mmol). La solution est agitée 10 minutes, on ajoute 2.1 mL d'une solution 1.0 M du vinyle Grignard (2.1 mmol) goutte-à-goutte. On laisse agiter la réaction pendant deux heures et on arrête celle-ci avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (15 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (2 X 10 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), puis concentrées *in vacuo*. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% éther / hexanes) pour donner 0.45 g de l'hydroxylamine **54** (1.2 mmol, 83% Rdt) comme une huile rose pâle.  $R_f$  0.27 (30% éther / hexanes);  $[\alpha]_D +0.71^\circ$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32-7.25 (m, 10H, 2 X  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.19-6.10 (ddd,  $J = 18, 10, 9$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.52-5.49 (dd,  $J = 10, 2$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHH}_{anti}$ ), 5.33 (s, 1H, NOH), 5.28-5.23 (dd,  $J = 18, 2$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHH}_{cis}$ ), 4.59 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.30-4.28 (m, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{N}$ ), 3.98-3.66 (m, 4H,  $\text{BnOCH}_2$ ,  $\text{BnOCH}_2\text{CHCH}$ ,  $\text{BnOCH}_2\text{CHCH}$ ), 3.15-3.11 (dd,  $J = 9, 7$  Hz, 1H,

CH<sub>2</sub>=CHCHN), 1.41 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>C), 1.37 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>C); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.8, 137.3, 132.3, 129.0, 128.4, 128.2, 127.8, 127.7, 127.0, 121.3, 109.2, 79.3, 77.9, 73.6, 72.0, 71.6, 61.1, 27.1, 27.0; IR (film) 3436(br), 3074, 3034, 2924, 2855, 1498, 1458, 1366, 1257, 1090, 935, 872, 745, 694 cm<sup>-1</sup>. MS (FAB+) *m/z* 384.2 (100) [MH<sup>+</sup>]; Anal. Calculée pour C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>: C, 72.04; H, 7.62; N, 3.65. Trouvée: C, 71.55; H, 7.82; N, 3.66.

**(4*R*,5*R*)-[(*R*)-1-(5-Benzyloxyméthyl-2,2-diméthyl[1,3]dioxolan-4-yl)allyl]-carbamate de *tert*-butyle (77).**

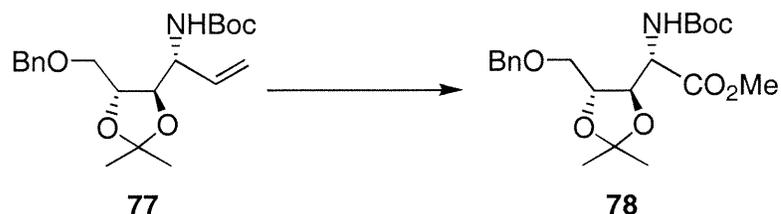


À une solution de 1.3 g (3.3 mmol) d'hydroxylamine **54** dans 40 mL de MeOH, on ajoute 1.3 g (8.3 mmol) de TiCl<sub>3</sub> en solution dans 5.1 mL d'eau (solution aqueuse de TiCl<sub>3</sub> 20%). Le mélange réactionnel est laissé agiter à température ambiante. Après 15 minutes, on ajoute une solution de NaOH<sub>(aq)</sub> 5.0 M et on laisse agiter 10 minutes. On extrait le mélange avec de l'acétate d'éthyle (4 X 25 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec du NaCl<sub>(aq)</sub> sat. (20 mL), séchées (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), puis concentrées *in vacuo*.

heures à la température ambiante. Le mélange est filtré et le résidu est lavé avec de l'acétate d'éthyle contenant 5% de Et<sub>3</sub>N (3 X 5 mL). Le filtrat est séché (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), puis concentré *in vacuo*. L'amine brute **76** obtenue est instable et est donc dissoute dans du *p*-dioxane (20 mL).

À cette solution, on ajoute 1.6 g d'anhydride di-*tert*-butylcarboxylique (7.3 mmol). On laisse agiter 12 heures et on neutralise avec du NaHCO<sub>3</sub> (aq) (30 mL). On sépare les phases et on extrait la phase aqueuse avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 10 mL). Puis, les phases organiques sont séchées (MgSO<sub>4</sub>) et concentrées *in vacuo*. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (30% éther / hexanes) pour donner 815 mg de l'amine *N*-protégée **77** (67% Rdt, 3 étapes) comme une huile jaune très pâle. R<sub>f</sub> 0.57 (80% éther / hexanes); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.26 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.90-5.80 (ddd, *J* = Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=CH), 5.27-5.23 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CH), 4.95-4.90 (d (br), *J* = Hz, 1H, CO<sub>2</sub>NH), 4.59 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.30-3.87 (m, 3H, BnOCH<sub>2</sub>CHCH, BnOCH<sub>2</sub>CHCH, CH<sub>2</sub>=CHCHN), 3.60-3.58 (d, *J* = 5 Hz, 2H, BnOCH<sub>2</sub>), 1.44 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C), 1.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.0, 137.7, 134.2, 128.3, 127.6, 117.5, 109.5, 79.8, 79.5, 77.1, 73.4, 70.3, 54.4, 28.2, 26.9, 26.8, 26.7; IR (film) 3350, 2982, 2932, 1714, 1498, 1455, 1367, 1244, 1168, 1089, 1010, 923, 861, 737, 698 cm<sup>-1</sup>; SMHR calculé pour C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>N (M+H): 378.2281. Trouvé : 378.2268.

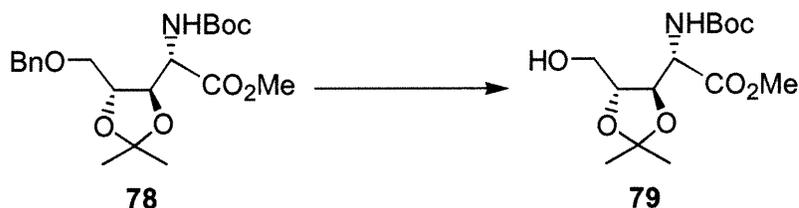
**(4*R*,5*R*)-4-[(*S*)-2-*tert*-Butoxycarbonylamino]-(5-benzyloxyméthyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)acétate de méthyle (**78**).**



À une solution refroidie à  $-78^{\circ}\text{C}$  de 114 mg (0.3 mmol) de l'alcène **77** et 60 mg (1.5 mmol) de NaOH dans 8 mL d'un mélange 3 : 1 MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , on fait buller de l'ozone. La solution se colore d'un jaune intense et la réaction est suivie par ccm. Après 30 minutes, on ajoute 10 mL d'eau et on laisse réchauffer à la température de la pièce. On sépare les phases et la phase aqueuse est extraite avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 X 5 mL). Les phases organiques sont séchées ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) et sont concentrées *in vacuo*. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (30% éther / hexanes) pour donner 113 mg (92% Rdt) de l'ester **78** comme une huile jaune très pâle.  $R_f$  0.31 (60% éther / hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.27 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.43-5.40 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $\text{CO}_2\text{NH}$ ), 4.60 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.50-4.46 (dd,  $J = 8, 4$  Hz, 1H,  $\text{CHCO}_2\text{Me}$ ), 4.35-4.29 (dt,  $J = 8, 5$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2\text{CHCH}$ ), 4.09-4.05 (dd,  $J = 8, 4$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2\text{CHCH}$ ), 3.74 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.62-3.60 (d,  $J = 5$  Hz, 2H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 1.43 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.39 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ), 1.37 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.3, 155.2, 137.7, 129.7, 128.4, 127.7, 110.2,

2931, 1719, 1499, 1369, 1248, 1165, 1091, 908, 859, 739, 699  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR calculé pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_7\text{N}$  : 410.2179. Trouvé : 410.2172.

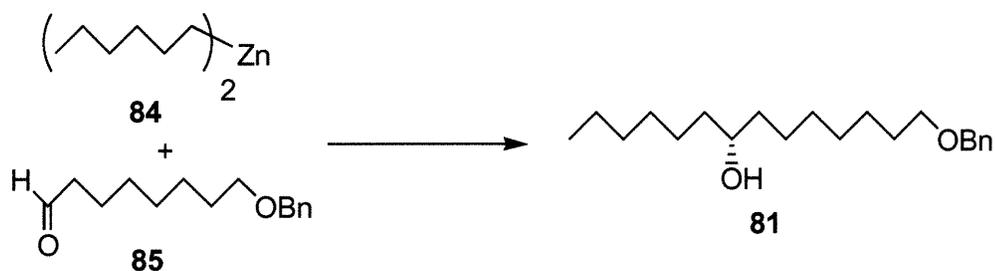
**(4*R*,5*R*)-4-[(*S*)-*tert*-Butoxycarbonylamino]-(5-hydroxyméthyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)acétate de méthyle (79).**



Une solution de 330 mg (0.81 mmol) d'éther benzylique **78** et 81 mg de Palladium sur charbon 5% (0.04 mmol) dans 8 mL d'éthanol absolu est mise sous atmosphère d'hydrogène. On laisse agiter pendant 12 heures à la température ambiante. Le mélange est filtré sur célite et le filtrat est concentré. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (50% éther / hexanes) pour donner 247 mg (96% Rdt) de l'alcool **79** comme une huile incolore.  $R_f$  0.24 (80% éther / hexanes);  $[\alpha]_D^{20} +38.0^\circ$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.50-5.45 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $\text{CO}_2\text{NH}$ ), 4.55-4.45 (dd,  $J = 8, 4$  Hz, 1H,  $\text{CHCO}_2\text{Me}$ ), 4.35-4.29 (dt,  $J = 8, 5$  Hz, 1H,  $\text{HOCH}_2\text{CHCH}$ ), 4.09-4.05 (dd,  $J = 8, 4$  Hz, 1H,  $\text{HOCH}_2\text{CHCH}$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.62-3.60 (dd,  $J = 5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.30 (t (br),  $J =$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 1.44 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.39 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ), 1.36 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.8, 109.7, 105.0, 80.3, 78.9,

78.0, 62.1, 55.0, 52.3, 28.1, 26.9, 26.6; IR (film) 3377, 2983, 2930, 1703, 1503, 1441, 1363, 1246, 1168, 1037, 852  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR calculé pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{N}$  (M+H): 320.1709. Trouvé : 320.1718.

**14-(R)-Benzyloxytétradécan-7-ol (81).**



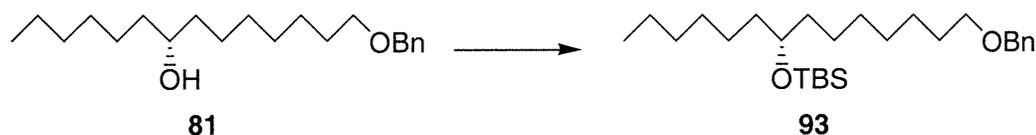
À 150  $\mu\text{L}$  (1.2 mmol) de hex-1-ène refroidi à  $-10^\circ\text{C}$ , on ajoute 333  $\mu\text{L}$  (1.2 mmol) d'une solution de diéthylborane 3.6 M dans l'éther. On laisse agiter à la température ambiante pendant 3 heures, puis le mélange est mis sous vide (0.1 mm de Hg) pendant 30 minutes pour enlever les volatiles. L'organoborane obtenu est immédiatement soumis aux conditions de l'étape suivante sans autre purification.

L'organoborane brut est refroidi à  $0^\circ\text{C}$  et 246  $\mu\text{L}$  (2.4 mmol) de diéthylzinc est ajouté goutte-à-goutte. Après avoir laissé agiter 30 minutes à  $0^\circ\text{C}$ , l'excès de diéthylzinc et de triéthylborane est enlevé sous vide (0.1 mm Hg) pendant 3 heures à  $50^\circ\text{C}$ . Le dihexylzinc **84** est ensuite dissout dans 12 mL de toluène et est utilisé sans autre purification à l'étape suivante.

Le dihexylzincique **84** est ajouté à une solution de 8.5 mg (0.02 mmol) de la bis(sulfonamide) **92** dans 5 mL de toluène. Après avoir agité pendant 10 minutes, le mélange est refroidi à  $-30^{\circ}\text{C}$ . On ajoute goutte-à-goutte 354  $\mu\text{L}$  (1.2 mmol) de tétraisopropoxyde de titane et la solution devient jaune orangé. On laisse agiter 5 minutes à  $-30^{\circ}\text{C}$ , on ajoute le 8-benzyloxyoctanal (**85**) et on laisse à nouveau agiter pendant 15 heures. On neutralise la solution avec 20 mL de  $\text{HCl}_{(\text{aq})}$  1.0 M, on sépare les phases et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 X 8 mL). Les phases organiques sont séchées sur du  $\text{NaSO}_4$  et sont concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (40% éther / hexanes) pour donner 292 mg (76% Rdt) de l'alcool **81** comme un solide blanc.  $R_f$  0.44 (60% éther / hexanes);  $[\alpha]_D -0.50^{\circ}$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-7.26 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.51 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.60-3.52 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.48-3.45 (t,  $J = 6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 1.64-1.58 (tt,  $J = 7, 7$  Hz, 2H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.39-1.29 (m, 20H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}(\text{CH}_2)_5$ ), 0.91-0.89 (t,  $J = 3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.6, 128.2, 127.5, 127.3, 72.7, 71.9, 70.3, 37.4, 37.3, 31.7, 29.6, 29.5, 29.3, 26.0, 25.5, 25.4, 22.5, 14.0; IR (film) 3400, 2929, 2849, 1457, 1377, 1112, 1057, 739, 692  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (FAB+)  $m/z$  319.4 (100) [M-OH]; SMHR calculé pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{O}$  (M-OH) : 320.269. Trouvé : 320.268. L'excès énantiomère a été déterminé par l'analyse des spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{19}\text{F}$  de l'ester de Mosher correspondant préparé selon le protocole de Sharpless<sup>75</sup>; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56-7.26 (m, 10H, 2 X  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.10-5.07 (qn,  $J = 6$  Hz, 1H,  $\text{CHOCO}$ ), 4.51 (s,

2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.56 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3.48-3.44 (m, 2H, BnOCH<sub>2</sub>), 1.64-1.19 (m, 22H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 0.90-0.86 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); RMN<sup>19</sup>F (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -72.8 (s, 3F, CF<sub>3</sub>). RMN<sup>19</sup>F du produit racémique (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -72.6 (s, 3F, CF<sub>3</sub>), -72.8 (s, 3F, CF<sub>3</sub>). L'énantiosélectivité a été évaluée à >97% par rapport à l'intégration relative des pics du RMN <sup>19</sup>F brut.

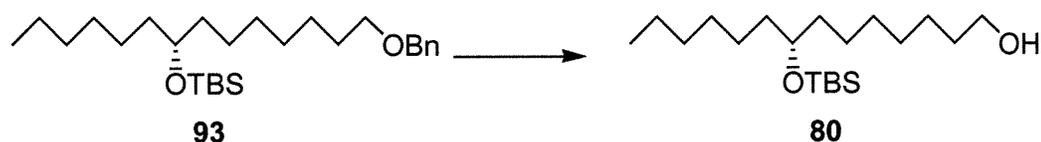
**(*R*)-(8-Benzyloxy-1-hexyloctyloxy)*tert*-butyldiméthylsilane (93).**



À une solution de 220 mg (0.7 mmol) de l'alcool **81** dans 7 mL de DMF, on ajoute 210 mg (3.1 mmol) d'imidazole, suivi de 259 mg (1.7 mmol) de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle. On laisse agiter 3 heures à la température ambiante, puis on ajoute 10 mL d'eau et 10 mL d'éther. On sépare les phases et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 X 8 mL). Les phases organiques sont séchées sur du Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (20% éther / hexanes) pour donner 298 mg (98% Rdt) du diéther **93** comme une huile jaune très pâle. *R<sub>f</sub>* 0.51 (5% éther / hexanes); [α]<sub>D</sub> -0.80° (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.26 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.51 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.63-3.55 (m, 1H, CHOTBS), 3.48-3.45 (t, *J* = 6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OBn), 1.64-1.58 (tt, *J* = 7, 7 Hz, 2H, BnOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.41-1.28 (m, 20H,

CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, 0.91-0.89 (t, *J* = 3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 0.90 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.04 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.6, 128.2, 127.5, 127.3, 72.7, 72.2, 70.4, 37.0, 31.8, 29.7, 29.6, 29.4, 29.3, 26.0, 25.8, 25.2, 25.1, 22.5, 18.0, 14.0, -4.5; IR (film) 2930, 2856, 1623, 1463, 1361, 1254, 1097, 1073, 835, 773, 732 cm<sup>-1</sup>; MS (FAB+) *m/z* 433.2 (100) [MH<sup>+</sup>]; SMHR calculé pour C<sub>27</sub>H<sub>50</sub>O<sub>2</sub>Si - H : 433.3502. Trouvé : 433.3510; Anal. Calculée pour C<sub>27</sub>H<sub>50</sub>O<sub>2</sub>Si : C, 74.59; H, 11.59. Trouvée : C, 74.58; H, 11.75.

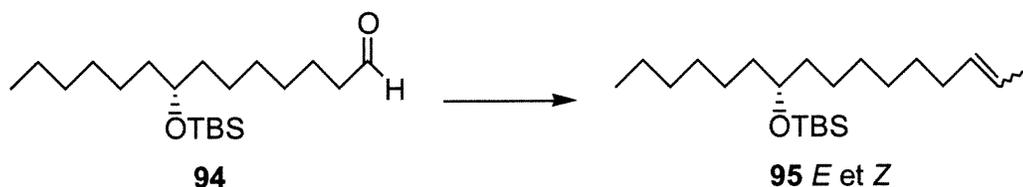
**8-(*R*)-(tert-butyldiméthylsilanyloxy)tétradécan-1-ol (80).**



Une solution de 445 mg (1.02 mmol) du diéther **93** et 100 mg de Palladium sur charbon 5% (0.05 mmol) dans 40 mL d'éthanol absolu est mise sous atmosphère d'hydrogène. On laisse agiter pendant 12 heures à la température ambiante. Le mélange est filtré sur célite et le filtrat est concentré. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (50% éther / hexanes) pour donner 339 mg (96% Rdt) de l'alcool **80** comme une huile incolore. *R<sub>f</sub>* 0.37 (30% éther / hexanes); [α]<sub>D</sub> -0.4° (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.65-3.62 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.65-3.60 (m, 1H, CHOTBS), 1.58-1.54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 1.38-1.26 (m,

20H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}(\text{CH}_2)_5$ , 0.90-0.86 (t,  $J = 3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 0.88 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.03 (s, 6H,  $\text{SiCH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  72.2, 62.9, 37.0, 37.0, 32.7, 31.8, 29.7, 29.4, 29.3, 25.8, 25.6, 25.1, 25.1, 22.5, 18.0, 14.0, -4.6; IR (film) 3344, 2930, 2857, 1463, 1376, 1360, 1254, 1058, 835, 773,  $661\text{ cm}^{-1}$ ; SMHR calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{43}\text{O}_2\text{Si}$  : 343.3032. Trouvé : 343.3019; Anal. Calculée pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{Si}$  : C, 69.70; H, 12.87. Trouvée : C, 69.40; H, 13.09.

**(R)-(1-hexyl-9-iodo-(E)-non-8-ényloxy)tert-butylidiméthylsilane et (R)-(1-hexyl-9-iodo-(Z)-non-8-ényloxy)tert-butylidiméthylsilane (95).**



À une suspension de 0.26 g de chlorure de chrome(II) (2.1 mmol) dans du THF (7 mL) à  $0^\circ\text{C}$ , on ajoute une solution de 120 mg de l'aldéhyde **984** (0.35 mmol) et de 0.28 g d'iodoforme (0.70 mmol) dans du THF (3 mL) goutte-à-goutte. La réaction est laissée agiter trois heures à  $0^\circ\text{C}$ . On ajoute de l'eau (10 mL) à la réaction et on sépare les phases. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 X 5 mL) et les phases organiques sont combinées, séchées ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) et concentrées *in vacuo*. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% éther / hexanes) pour donner 114 mg (79% Rdt) des iodoalcènes **95** *E* et *Z* comme une huile

incolore pure.  $R_f$  0.66 (5% éther / hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.55-6.47 (dt,  $J = 14, 7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHI}$  ( $Z + E$ )), 6.17 (m, 1H,  $\text{C}=\text{CHI}$  ( $Z$ )), 5.99-5.95 (d,  $J = 14$  Hz, 1H,  $\text{C}=\text{CHI}$  ( $E$ )), 3.65-3.60 (m, 1H,  $\text{CHOTBS}$ ), 1.43-1.26 (m, 22H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}(\text{CH}_2)_6$ ), 0.91-0.89 (t,  $J = 3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 0.88 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.03 (s, 6H,  $\text{SiCH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.2, 71.7, 69.8, 69.4, 34.6, 33.5, 32.1, 30.2, 29.3, 27.6, 27.1, 27.0, 26.8, 26.5, 26.3, 24.1, 23.4, 22.7, 22.6, 21.0, 20.1, 19.5, 15.6, 11.5, -7.0, -7.8. SMHR calculé pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{OSil}$  : 465.2050. Trouvé : 465.2064. Le rapport des isomères est déterminé par l'intégration relative des pics à 6.17 ppm et 5.97 ppm du spectre RMN  $^1\text{H}$  brut.

## Notes et Références

1. Borel, J. F. "History of Cyclosporin A and Its Significance in Immunology", dans *Cyclosporin A*, Borel, J. F. Ed., Elsevier Biochemical Press, Amsterdam, 1982, 5-17.
2. (a) Fujita, T.; Inoue, K.; Yamamoto, S.; Ikumoto, T.; Sasaki, S.; Toyama, R.; Chiba, K.; Hoshino, Y.; Okumoto, T. *Isolation of ISP-1. A Novel Immunosuppressant Produced by Isaria Sinclairii.*; 17<sup>th</sup> IUPAC International Symposium on the Chemistry of Natural Products (Abstract), New Delhi, 1990, 68. (b) Fujita, T.; Inoue, K.; Yamamoto, S.; Ikumoto, T.; Sasaki, S.; Toyama, R.; Chiba, K.; Hoshino, Y.; Okumoto, T. . *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 208-215.
3. (a) Kluepfel, D.; Bagli, J.; Baker, H.; Charest, M.-P.; Kudelski, A. N.; Segal, S.; Vezina, C. *J. Antibiot.* **1972**, *25*, 109-115. (b) Bagli, J.; Kluepfel, D.; St-Jacques, M. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1253-1260.
4. Aragozzini, F.; Manachini, P. L.; Craveri, R.; Rindone, B.; Scolastico, C. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 5493-5498.
5. Pour une excellente revue sur la synthèse d'acides  $\alpha$ -aminés  $\alpha,\alpha$ -disubstitués, voir: (a) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 225-227. (b) Obrecht, D.; Abrecht, C.; Altorfer, M.; Bohdal, U.; Grieder, A.; Kleber, M.; Pfyffer, P.; Müller, K. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1315-1337. (c) Seebach, D.; Sting, A. R.; Hoffmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2708-2748. (d) Schöllkopf, U. *Top. Curr. Chem.* **1983**, *109*, 65-

83. (e) Williams, R. M.; Hendrix, J. A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 889. (f) Barrett, G. C. *Amino acides, peptides and proteins*; The Chemical Society: London, 1980; Vol. 13, p.1. (g) Hunt, S. *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*; Barrett, G. C. Editeur; Chapman and Hall; London, 1985, p.55.
6. Pour des acides  $\alpha$ -aminés  $\alpha,\alpha$ -disubstitués retrouvés dans des inhibiteurs enzymatiques, voir : (a) Goodson, L. H.; Honiberg, I. L.; Lehman, J. J.; Burton, W. H. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1920. (b) Almond, H. R.; Manning, D. T.; Niemann, C. *Biochemistry* **1962**, *1*, 243. (c) Abshire, C. J.; Ostiguy, M. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 965.
7. Pour des changements conformationnels par l'incorporation d'acides  $\alpha$ -aminés  $\alpha,\alpha$ -disubstitués dans les peptides, voir: (a) Burgess, K.; Ho, L.-K.; Pettitt, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 799-802. (b) Mendel, D.; Ellman, J.; Schultz, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4359-4360. (c) Boden, P. R.; Higginbottom, M.; Hill, D. R.; Horwell, D. C.; Hughes, J.; Rees, D. C.; Roberts, E.; Singh, L.; Suman-Chauhan, N.; Woodruff, G. N. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 552. (d) Bourne, G. T.; Horwell, D. C.; Pritchard, M. C. *Tetrahedron* **1991**, *26*, 4763-4774. (e) Smith, A. B. III; Keenan, T. P.; Holcomb, R. C.; Sprengler, P. A.; Guzman, M. C.; Wood, J. L.; Carroll, P. J.; Hirschmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10672-10674. (f) Heimgartner, H. *Angew. Chem., Int. Engl. Ed.* **1991**, *30*, 238-264. (g) Smith, A. B. III; Holcomb, R. C.; Sprengler, P. A.; Guzman, M. C.; Keenan, T. P.; Wood, J. L.; Carroll, P. J.; Hirschmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**,

- 116, 9947-9962. (h) Di Blaso, B. D.; Pavone, V.; Lombardi, A.; Pedone, C.; Benedetti, E. *Biopolymers* **1993**, *33*, 1037-1049. (i) Schafmeister, C. E.; Po, J.; Verdine, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5891-5892. (j) Burgess, K.; Ho, K.-K.; Pettitt, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 54-65.
8. Pour un aperçu des difficultés synthétiques rencontrées pour la formation de centres quaternaires, voir: (a) Corey, E. J.; Guzman-Perez, A. *Angew. Chem., Int. Engl. Ed.* **1998**, *37*, 388-401. (b) Fuji, K. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037-2066.
9. Pour les synthèses totales, voir : (a) Banfi, L.; Bretta, M.G.; Colombo, L.; Gennari, C.; Scolastico, C. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1982**, 488-490. Banfi, L.; Bretta, M.G.; Colombo, L.; Gennari, C.; Scolastico, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1983**, 1613-1619. (b) Yoshikawa, M.; Yokokawa, Y.; Okuno, Y.; Murakami, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 994-996. (c) Sano, S.; Kobayashi, Y.; Kondo, T.; Takebayashi, M.; Maruyama, S.; Fujita, T.; Nagao, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2097-2100. (d) Hatakeyama, S.; Yoshida, M.; Esumi, T.; Iwabuchi, Y.; Irie, H.; Kawamoto, T.; Yamada, H.; Nishizawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *45*, 7887-7889. Pour les synthèses formelles, voir : (e) Rao, A. V. R.; Gurjar, M. K.; Devi, T. R.; Kumar, K. R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1653-1656. (f) Deloisy, S.; Thang, T. T.; Olesker, A.; Luckas, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4783-4786.
10. (a) Voir référence 3b. (b) Voir référence 4.
11. Destro, R.; Colombo, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1979**, 896-899.

12. Huo, C. H.; Wendler, N. L. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 211-213.
13. Voir référence 5a.
14. (a) Kuhn, R. ; Grassner, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, 612, 55-59. (b) Kuhn, R. ; Bister, W. *Ibid.* **1957**, 602, 217-221. (c) *ibid.* **1958**, 617, 92-95. (d) Kuhn, R.; Fischer, H. *ibid.* **1958**, 612, 65-70. (e) *ibid.* **1958**, 617, 88-95.
15. Voir référence 5b.
16. Sato, K. ; Suzuki, K.; Ueda, M.; Katayama, M. ; Kajihara, Y. *Chem. Lett.* **1991**, 1469-1472.
17. Voir référence 5c.
18. Schollköpf, U. *Pure and Appl. Chem.* **1983**, 55, 1799-?.
19. Schlosser, M. *Top. Stereochem.* **1970**, 5, 1.
20. Voir référence 5d.
21. Hatakeyama, S.; Matsumoto, H.; Fukuyama, H.; Mukugi, Y.; Irie, H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2275-2279.
22. Pour une excellente revue sur la synthèse d'acides  $\alpha$ -aminés non-naturels, voir : (a) Williams, R. M. *Synthesis of Optically Active  $\alpha$ -amino Acids* ; Organic Chemistry Series ; Pergamon Press ; Oxford, 1989. (b) Dyker, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1700-1702.
23. (a) Wipf, P. ; Heingartner, H. *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 258-267. (b) Pavone, V. ; Di Blaiso, B. ; Pedone, C. ; Benedetti, E. ; Toniolo, C. ; Crisma, M. *J. Mol. Biol.* **1990**, 214, 633-635. (c) Di Blaiso, B. ; Pavone, V. ; Lombardi, A. ; Pedone, C. ; Benedetti, E. *Biopolymers* **1993**, 33, 1037-1049.

24. Turk, J. ; Panse, G. T.; Marshall, G. R. *J. Org.Chem.* **1975**, *40*, 953-955 et références citées.
25. Voir référence 8.
26. Références représentatives : (a) Schollköpf, U.; Hausberg, H.-H.; Segal, M.; Reiter, U.; Hoppe, I.; Saenger, W.; Lindner, K. *Liebigs. Ann. Chem.* **1981**, 439-458. (b) Hartwig, W.; Schollköpf, U. *Liebigs. Ann. Chem.* **1982**, 1952-1970. (c) Schollköpf, U.; Busse, U.; Lonsky, R.; Hinrichs, R. *Liebigs. Ann. Chem.* **1986**, 2150-2163. (d) Seebach, D.; Aebi, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3311-3314. (e) Seebach, D.; Aebi, J. D.; Gander-C., M.; Naef, R. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1194-1216. (f) Naef, R.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 135-143. (g) Seebach, D.; Burger, M. H.; Schickli, C. P. *Liebigs. Ann. Chem.* **1991**, 669-684. (h) Studer, A.; Seebach, D. *Liebigs. Ann. Chem.* **1995**, 217-222. (i) Williams, R. E.; Im, M.-N.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9276-9286. (j) Berkowitz, D. B.; Smith, M. K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1233-1238. (k) Ojima, I.; Chen, H.-J. C.; Qiu, X. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5307-5318. (l) Ojima, I.; Pei, Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 977-980. (m) Ojima, I.; Komata, T.; Qiu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 770-774. (n) Trost, B. M.; Ariza, X. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2635-2637.
27. (a) Seyden-Penne, J. *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis* John Wiley and Sons, New York, 1995. (b) Seebach, D.; Sting, A. R.; Hoffmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2708-2710. (c) Seebach, D.; Hoffmann, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1337-1339. (d)

- Moody, C. J.; Gallagher, P. T.; Lightfoot, A. P.; Slawin, A. M. Z. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4419-4427.
28. (a) Trost, M. B.; Ariza, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10727-10728.  
(b) Belokon, Y. N.; Kochetkov, K. A.; Churkina, T. D.; Ikonnikov, N. S.; Vyskocil, S.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Asym.* **1999**, *10*, 1723-1725. (c) Kuwano, R.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3236-3237. (d) Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11532-11533.
29. Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2000**, *1*, 867-870.
30. Une cétimine dérivée d'une cyanohydrine a été cristallisée: Charette, A. B.; Gagnon, A.; Bélanger-Gariépy, F. *Acta Cryst.* **2000**, *56*, 538-540. Voir aussi : (a) Mellon, C. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 1997.  
(b) Charrette, A. B.; Mellon, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10525-10535 et références citées.
31. Abiko, A.; Roberts, J. C.; Takemesa, T.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4537-4540.
32. Hanessian, S. "Total Synthesis of Natural Products. The 'Chiron' Approach", Pergamon Press, London, **1983**.
33. Préparé à partir de l'acide tartrique (les deux énantiomères sont disponibles) : Mash, E.; Nelson, K. A.; Van deusen, S. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 92-103.
34. Hungerbuhler, E.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 687-702.
35. Revues : (a) Hannun Y. A. *Sphingolipids-Mediated Signal Transduction*; Chapman & Hall, New York, NY, **1997**. (b) Merrill, A. H. Jr.; Sweeley, C.

- C. dans *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes* édité par D. E. Vance et J. Vance, Elsevier Science B. V., Amsterdam, **1996**, pp. 309-339. (c) Hakomori, S. Sphingolipid Chemistry. dans *Handbook of Lipid Research* édité par Kafner, J. N., Hakomori, S., Plenum, New York, **1983**, Vol. 3, p.1. (d) Ariga, T.; Jarvis, W. D.; Yu, R. K. *J. Lipid Res.* **1998**, *39*, 1. (e) Igarashi, Y. *J. Biochem.* **1997**, *122*, 1080. (f) Hannun, Y. A. *Science* **1996**, *274*, 1855. (g) Shayman, J. A. *J. Am. Soc. Nephrol.* **1996**, *7*, 171. (h) Spiegel, S.; Milstein, S. *J. Membr. Biol.* **1995**, *146*, 225.
36. (a) VanMiddlesworth, F.; Giacobbe, R. A.; Lopez, M.; Garrity, G.; Bland, J. A.; Bartizal, K.; Fromtling, R. A.; Polishook, J.; Zweerink, M.; Edison, A. M.; Rozdilsky, W.; Wilson, K. E.; Monaghan, R. L. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 861. Éluclation structurale (b) VanMiddlesworth, F.; Dufresne, C.; Wincott, F. E.; Mosley, R. T.; Wilson, K. E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 297.
37. Zweerink, M. M.; Edison, A. M.; Well, G. B.; Pinto, W.; Lester, R. L. *J. Biol. Chem.* **1992**, *33*, 25032.
38. Kobayashi, S.; Furuta, T.; Hayashi, T.; Nishijima, M.; Hanada, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 908-919.
39. (a) Kobayashi, S.; Horibe, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9805. (b) Kobayashi, S.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1098. (c) Kobayashi, S.; Horibe, M.; Matsumura, M. *Synlett* **1995**, 675. (d) Kobayashi, S.; Horibe, M. *Tetrahedron Asym.* **1995**, *6*, 2565. (e) Kobayashi, S.; Horibe, M. *Chem. Lett.* **1995**, 1029. (f) Kobayashi, S.; Horibe, M. *J. Am. Chem.*

- Soc.* **1994**, *116*, 9805. (g) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4083. (h) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Hachiya, I.; Araki, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11623. (i) Kobayashi, S.; Kawasuji, T.; Mori, N. *Chem. Lett.* **1994**, 217.
40. Marshall, J. A.; Garofalo, A. W.; Sedrani, R. C. *Synlett* **1992**, 643-645.
41. Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merchà, F.; Merino, P.; Tejero, T. *Synth. Comm.* **1994**, *24*, 2537-2550.
42. Revues : (a) Volkmann, R. A. dans *Comprehensive Organic Synthesis* édité par B. M. Trost, B.M. et I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, **1991**, *2*, Chapitre 1.12. (b) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron Asym.* **1997**, *8*, 1895-1946. (c) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407-1438.
43. Pour une revue concernant les additions nucléophiles sur des nitrones, voir : (a) Merino, P.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Synlett* **2000**, 442-454. (b) Lombardo, M.; Trombini, C. *Synthesis* **2000**, 759-774.
44. (a) Merino, P.; Junquera, F.; Merchan, F. L.; Tejero, T.; Scherrmann, M.-C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5484-5492. (b) Dhavale, D. D.; Desai, V. N.; Sindkhedkar, M. D.; Mali, R. S.; Castellari, C.; Trombini, C. *Tetrahedron Asym.* **1997**, *8*, 1475-1479.
45. Références représentatives pour chaque nucléophile : Allylmétal : Fiumana, A.; Lombardo, M.; Trombini, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5623-5630. Cyanure : (a) Merino, P.; Lanaspà, A.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9028-9032. (b) Merchan, F. L.; Merino, P.; Tejero, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6949-6952. Hétéroarylmétal : Dondoni, A.;

- Franco, S.; Merchan, F. L.; Merino, P.; Tejero, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5479-5483. Énolates : Merino, P.; Franco, S.; Garces, N.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Chem. Comm.* **1998**, 493-495. Alkynylmétal : (a) Merino, P.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron Asym.* **1997**, *8*, 3489-3496. (b) Merino, P.; Anoro, S.; Castillo, E.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron Asym.* **1996**, *7*, 1887-1890. Alkylmétal : Merino, P.; Castillo, E.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron Asym.* **1997**, *8*, 1725-1729. Méthoxyallènyllithium : Shade, W.; Reissig, H.-U. *Synlett* **1999**, 632-636.
46. Merino, P.; Anoro, S.; Franco, S.; Gascon, J. M.; Martin, V.; Merchan, F. L.; Revuelta, J.; Tejero, T.; Tuñon, V. *Synth. Comm.* **2000**, *30*, 2989-3021.
47. Voir Référence 41.
48. Voir Référence 41.
49. (a) Dondoni, A.; Merchàn, F.; Merino, P.; Tejero, T. *Synth. Comm.* **1994**, *24*, 2551-2555. (b) Dondoni, A.; Junquera, F.; Merchàn, F.; Merino, P.; Tejero, T. *Synthesis* **1994**, 1450-1456. (c) Dondoni, A.; Junquera, F.; Merchàn, F.; Merino, P.; Schermann, M.-C.; Tejero, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5484-5496. (d) Dondoni, A.; Castillo, E.; Franco, S.; Merchàn, F.; Tejero, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2371-2374. (e) Dondoni, A.; Franco, S.; Merchàn, F.; Tejero, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5627-5630.
50. (a) Murahashi, S.-I.; Kodera, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4633-4636. (b) Murahashi, S.-I. *Angew. Chem. Int. Engl. Ed.* **1995**, *34*, 2443-2445.
51. Pour le clivage d'un précurseur furyle avec O<sub>3</sub>, voir : (a) Schmid, G.; Fukuyama, T.; Akasaka, K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 259-

268. (b) Akita, H.; Koshiji, H.; Furuichi, A.; Horokoshi, K.; Oishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 1242-1249. (c) Danishefsky, S.J.; Maring, S.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2193-2201. (d) Dondoni, A.; Marra, A.; Scherrmann, M.-C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7323-7326. Pour le clivage avec RuO<sub>2</sub>-NaIO<sub>4</sub>, voir: (e) Mukaiyama, T.; Tsuzuki, R.; Kato, J. *Chem. Lett.* **1985**, 837-840. (f) Danishefsky, S.J.; Pearson, W.H.; Segmuller, B.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1280-1291. (g) Danishefsky, S.J.; DeNinno, M.P.; Chen, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3929-3934. (h) Poss, H.A.; Reid, J.A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1411-1413. (i) Marshall, J.A.; Luke, J.P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6229-6233.
52. Voir référence 40.
53. Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408-7410.
54. Pour une revue sur les organozinciques, voir : (a) Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117-2188. (b) Knochel, P. *Synlett* **1995**, 393-403. (c) Knochel, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8275-8319.
55. (a) Rozema, M.J.; AchyuthaRao, S.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1956-1958. (b) Rozema, M.J.; Eisenberg, C.; Lütjens, H.; Ostwald, R.; Belyk, K.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3115-3118.
56. Voir référence 55.
57. Micouin, L. ; Knochel, P. *Synlett* **1997**, 327-328.
58. (a) Langer, F.; Waas, J. R.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5261-5264. (b) Langer, F.; Devasagayaraj, A.; Chavant, P.-Y.; Knochel, P.

- Synlett.* **1994**, 410-412. (c) Schwink, L.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5261-5264.
59. Voir référence 57.
60. (a) Vettel, S.; Vaupel, A.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1023-1026. (b) Vettel, S.; Vaupel, A.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7471-7481.
61. Rozema, M. J.; Rajagopal, D.; Tucker, C. E.; Knochel, P. *J. Organomet. Chem.* **1992**, *438*, 11-16.
62. Charette, A. B.; Marcoux, J.-F.; Beauchemin, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5112-5113.
63. Pour une revue, voir: Soai, K. ; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833-856.
64. (a) Schmidt, B.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Engl. Int.* **1991**, *30*, 1321-1323. (b) Seebach, D.; Berhendt, L.; Felix, D. *Angew. Chem. Int. Engl. Int.* **1991**, *30*, 1008-1009. (c) Seebach, D.; Beck, A. K.; Schmidt, B.; Wang, Y. M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4363-4384. (d) Ito, Y. N.; Ariza, X.; Beck, A. K.; Bohàc, A.; Ganter, C.; Gawley, R. E.; Kuhle, F. M. N.; Tuleja, J.; Wang, T. M.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1994**, 2071-2110.
65. (a) Yoshioka, M.; Kawakita, T.; Ohno, M.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1657-1660. (b) Takahashi, H.; Kawakita, T.; Yoshioka, M.; Kobayashi, S.; Ohno, M.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7095-7098. (c) Takahashi, H.; Kawakita, T.; Ohno, M.; Yoshioka, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **1992**, *42*, 5691-5700.

66. (a) Voir référence 15b. (b) Rozema, M. J.; Sidduri, A.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1956-1958. (c) Brieden, W.; Ostwald, R.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Engl. Int.* **1993**, *32*, 582-584. (d) Reddy, C. K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Engl. Int.* **1996**, *35*, 1700-1701. (e) Lütjens, H.; Nowotny, S.; Knochel, P. *Tetrahedron Asym.* **1995**, *6*, 2675-2678.
67. Voir référence 65.
68. Nowotny, S.; Vettel, S.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4539-4540.
69. Pritchett, S.; Woodmansee, D. H.; Gantzel, P.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6423-6424.
70. Pritchett, S.; Woodmansee, D. H.; Davis, T. J.; Walsh, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5941-5942.
71. (a) Takai, K.; Nitta, J.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408-7410. (b) Okazoe, T.; Takai, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 951-953.
72. Nakatsuka, M.; Ragan, J. A.; Sammakia, T.; Smith, D. B.; Uehling, D. E.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5583-5601.
73. Akita, H.; Uchida, K.; Kato, K. *Heterocycles* **1998**, *47*, 157-161.
74. Voir référence 38.
75. Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780.