

Université de Montréal

Utilisation de la réaction de Henry dans la synthèse d'isostère
hydroxy-éthylène

Par

Martin Brassard

Département de chimie

Faculté des arts et des sciences

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

Avril 2004

© Martin Brassard, 2004



①D

3

U54

2004

v.025

Direction des bibliothèques

AVIS

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

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

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

NOTICE

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

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

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

Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Utilisation de la réaction de Henry dans la synthèse d'isostère
hydroxy-éthylène

Présenté par :

Martin Brassard

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Professeur Hélène Lebel

Président-rapporteur

Professeur Stephen Hanessian

Directeur de recherche

Professeur Richard Giasson

Membre du jury

À mon père, ma mère, ma sœur

Et pour Nataly

Sommaire

La réaction de Henry ou nitroaldol est un outil important dans l'arsenal du chimiste. Cette réaction a été impliquée dans une multitude de synthèses au cours des années. Ces dernières années, des progrès appréciables ont été faits pour en améliorer la stéréosélectivité.

Au cours du projet visant à développer un inhibiteur pour l'enzyme β -sécrétase, la synthèse d'un isostère hydroxy-éthylène a été effectuée en utilisant la réaction de nitroaldol. Le contrôle de la sélectivité et la manipulation des fonctions ont été un défi de taille.

La synthèse a été complétée jusqu'au produit désiré qui s'est avéré être identique à un échantillon synthétisé par une voie indépendante.

Mots clés : Nitroaldol, isostère hydroxy-éthylène, synthèse organique.

The Henry reaction or nitroaldol is an important tool for the organic chemist. This reaction was used in a large number of syntheses. During the last years, important progresses were done to enhance the stereoselectivity.

During the development of a β -secretase inhibitor, the synthesis of a hydroxyethylene isostere was done using nitroaldol reaction. Control of the selectivity and manipulation of functional groups were great challenges.

Synthesis was completed and the final compound is identical to a sample synthesized by an independent route.

Keywords: Nitroaldol, hydroxyethylene isostere, organic synthesis.

Table des matières

Sommaire	iv
Liste des figures	ix
Liste des tableaux	ix
Liste des schémas	x
Liste des équations	xi
Liste des abréviations.....	xiii
Remerciements	xiv
CHAPITRE 1 : PRÉSENTATION DU PROJET	1
1,1 Peptidomimétique	2
A) Modification de la chaîne latérale d'un acide aminé.....	2
B) Modification du squelette peptidique	2
C) Cyclisation stabilisante (formation d'un pont).....	3
D) Induction et stabilisation des structures secondaires (tours β , tours α , hélices α)...4	
E) Peptidomimétique squelettique.....	5
F) Mimétique non-peptidique.....	6
1,2 L'inhibition d'une protéase aspartique.....	7
1,3 Les travaux de Tang	9
1,4 Présentation du projet	10
CHAPITRE 2 : LA RÉACTION DE NITROALDOL	13
2,1 Un peu d'histoire.....	14
2,2 Les bases de la réaction.....	15
2,3 Les différentes méthodes	17
A) Les hydroxydes, alcoolates, carbonates et bicarbonates alcalines	17
B) Les amines	18

C) Réaction avec les cétones	18
D) Silylnitronate et nitronate lithié.....	19
E) Les réactions en phase hétérogène.....	21
F) Les sels de fluorure	22
2,4 Catalyse asymétrique	25
A) Le catalyseur hétéro-bimétallique de Shibasaki.....	25
B) Les guanidines C ₂ -symétriques	26
C) Le catalyseur zincique de Trost.....	29
D) La catalyse utilisant les bis-oxazolines	30
1) Les travaux de Jorgensen.....	31
2) Les travaux d'Evans	31
CHAPITRE 3 : SYNTHÈSE DU TÉTRAHYDROFURANNE FONCTIONALISÉ	33
3,1 Schéma rétrosynthétique.....	34
3,2 Synthèse de la lactone α,β insaturée.....	34
3,3 Addition du cuprate.....	36
3,4 Réduction de la lactone et ozonolyse du vinyle.....	36
3,5 La réaction de nitroaldol	37
A) Nitronate lithié	40
B) Amberlyst A-21	41
C) Dowex 1X8 50.....	41
D) KF.....	41
E) <i>t</i> -BuOM (M = K, Li).....	41
F) Guanidines C ₂ -symétriques.....	43
G) Catalyseur hétérobimétallique de Shibasaki	43
H) Catalyseur bi-nucléaire zincique de Trost.....	44
I) Bisoxazolines de Jorgensen	44
J) Bisoxazolines d'Evans.....	45
K) Conclusion.....	46

3,6 Réduction du nitro et protection	46
A) Méthode 1.....	46
B) Méthode 2.....	48
3,7 Libération sélective de l'alcool primaire et oxydation	49
3,8 Couplage avec <i>n</i>-butylamine et libération de l'alcool secondaire	49
3,9 Corrélacion avec les données de Dr Yihua Hou	50
CHAPITRE 4 : CONCLUSION	51
Conclusion	52
CHAPITRE 5 : PARTIE EXPÉRIMENTALE	53
5,1 Notes générales	54
A) Instrumentation	54
B) Chromatographie	55
C) Les révélateurs généraux	55
1) Lumière ultraviolette (254nm)	55
2) Molybdate d'ammonium et sulfate de cérium aqueux	55
3) Détection des groupements aminés	55
4) Détection des oléfines.....	55
D) Solvants des réactions	56
E) Généralités	56
5,2 Détail sur la partie expérimentale	57
Acide (<i>R</i>)-5-oxo-tetrahydrofuran-2-carboxylique (7).....	57
(<i>R</i>)-5-Hydroxymethyldihydrofuran-2-one (5).....	57
(<i>R</i>)-5-(<i>tert</i> -Butyldiphenylsilanyloxymethyl)-dihydrofuran-2-one (8).....	58
(<i>R</i>)-5-(<i>tert</i> -Butyldiphenylsilanyloxymethyl)-5 <i>H</i> -furan-2-one (4)	59
(<i>R</i>)-5-(<i>tert</i> -Butyldiphenylsilanyloxymethyl)-(<i>S</i>)-4-vinyldihydrofuran-2-one (9)	60
(<i>R</i>)-2-(<i>tert</i> -Butyldiphenylsilanyloxymethyl)-(<i>S</i>)-3-vinyltetrahydrofuranne (10).....	61
(<i>R</i>)-2-(<i>tert</i> -Butyldiphenylsilanyloxymethyl)-tetrahydrofuranne-(<i>R</i>)-3-carbaldehyde (3)	62

(<i>S</i>)-1-[(<i>R</i>)-2-(<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy)methyl]-tetrahydrofuran-(<i>R</i>)-3-yl]-4-methyl-(<i>S</i>)-2-nitropentan-1-ol (14).....	63
Chromatographie :	63
Cristallisation :	63
Préparation du 3-méthyl-1-nitrobutane.....	63
Méthode A : Catalyseur hétérobimétallique de Shibasaki.....	64
Méthode B : KF	64
Méthode C : t-BuOK.....	65
Méthode D : Amberlyst A-21	65
Méthode E : Catalyseur zincique de Trost.....	65
(<i>R</i>)-3-[(<i>S</i>)-1-(<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyloxy)-4-méthyl-(<i>S</i>)-2-nitropentyl]-(<i>R</i>)-2-(<i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)methyl)-tetrahydrofuranne (20)	68
Acide ((<i>S</i>)-1-[(<i>S</i>)-(<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyloxy)-[(<i>R</i>)-2-(<i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)methyl)-tetrahydrofuran-(<i>R</i>)-3-yl]-methyl]-3-méthylbutyl)-carbamique <i>tert</i> -butyl ester (21)	69
Acide {(<i>S</i>)-1-[(<i>S</i>)-(<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyloxy)-((<i>R</i>)-2-hydroxyméthyltetrahydrofuran-(<i>R</i>)-3-yl)-methyl]-3-méthylbutyl}-carbamique <i>tert</i> -butyl ester (24).....	70
Acide (<i>R</i>)-3-[(<i>S</i>)-2- <i>tert</i> -Butoxycarbonylamino-(<i>S</i>)-1-(<i>tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)-4-méthylpentyl]-tetrahydrofuranne-(<i>R</i>)-2-carboxylique méthyl ester (22)	71
Acide {(<i>S</i>)-1-[(<i>R</i>)-2-Butylcarbamoyletetrahydrofuran-(<i>R</i>)-3-yl]-(<i>S</i>)-(<i>tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)-methyl]-3-méthylbutyl}-carbamique <i>tert</i> -butyl ester (25).72	
Acide {(<i>S</i>)-1-[(<i>R</i>)-2-Butylcarbamoyletetrahydrofuran-(<i>S</i>)-3-yl]-(<i>S</i>)-hydroxyméthyl]-3-méthylbutyl}-carbamique <i>tert</i> -butyl ester (23)	73

CHAPITRE 6 : RÉFÉRENCES.....75

ANNEXES.....XV

Liste des figures

Figure 1 : Mécanisme d'action d'une protéase aspartique.....	8
Figure 2 : Lien entre l'état de transition et l'isostère hydroxy-éthylène	8
Figure 3 : Structure détaillée de l'inhibiteur OM99-2	9
Figure 4 : Structure cristalline de l'inhibiteur complexé avec l'enzyme	10
Figure 5 : Représentation en image de l'hypothèse énoncée	11
Figure 6 : Structure du ligand utilisé pour la réaction de Jorgensen et Evans	45

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les plus fréquentes modifications au squelette peptidique.....	3
Tableau 2 : Exemple de réaction avec les guanidines chirales de Ma	28
Tableau 3 : Structure cristalline de chaque isomère obtenue par diffraction des rayons X	39
Tableau 4 : Application de la réaction de nitroaldol sur un modèle	40
Tableau 5 : Données expérimentales sur la réaction de nitroaldol.....	45
Tableau 6 : Résultats de la réduction et de la protection par Boc sur la molécule modèle	47
Tableau 7 : Abréviations utilisées pour identifier la multiplicité des pics en RMN.....	54
Tableau 8 : Agents desséchants utilisé pour différents réactifs	56

Liste des schémas

Schéma 1 : Exemples de ponts.....	4
Schéma 2 : Un tour β typique	4
Schéma 3 : Exemples de mimétiques de tours β (A-C) et γ (D-E)	5
Schéma 4 : Exemples de mimétiques squelettiques (gauche) et le peptide original (droite)	6
Schéma 5 : Peptidomimétiques ayant une structure non-peptidique	7
Schéma 6 : Modification du cycle en ajoutant un hétéroatome	11
Schéma 7 : Réaction générale	15
Schéma 8 : Transformations habituelles effectuées à la suite de la réaction de nitroaldol	16
Schéma 9 : Modèle de la réaction avec KF.....	23
Schéma 10 : Cycle catalytique proposé pour le catalyseur de Shibasaki.....	25
Schéma 11 : Seconde génération de catalyseur bimétallique.....	26
Schéma 12 : Représentation du complexe formé par le nitronate et le sel de guanidinium	27
Schéma 13 : Cycle catalytique proposé pour le catalyseur de Trost.....	30
Schéma 14 : Représentation de la rétrosynthèse.....	34
Schéma 15 : Prévion de la stéréosélectivité selon le modèle de Felkin-Ahn	38
Schéma 16 : Modèles de l'état de transition de la réaction de Henry en présence d'un cation.....	42

Schéma 17 : Relation du catalyseur de Shibasaki avec le substrat	44
------------------------------------------------------------------------	----

Liste des équations

Équation 1 : Première réaction rapportée.....	14
Équation 2 : Exemples de réactions indésirables	17
Équation 3 : Les différentes structures de proazaphosphatranes et exemple de réaction	19
Équation 4 : Protonation sélective du nitronate à basse température.....	20
Équation 5 : Protonation sélective du nitronate à basse température en présence de l'alcool protégé	20
Équation 6 : Réaction d'un aldéhyde avec un silylnitronate.....	21
Équation 7 : Réaction générale pour la nitroaldol promue par l'alumine.....	21
Équation 8 : Utilisation de l'alumine dans la synthèse de sucres aminés	22
Équation 9 : Exemple de réaction avec Amberlyst A-21	22
Équation 10 : Réaction de nitroaldol promue par KF	23
Équation 11 : Exemple de réaction nitroaldol avec TBAF comme promoteur.....	24
Équation 12 : Exemple de réaction catalysée par les guanidines énantiopures de Chinchilla.....	27
Équation 13 : Structure de la guanidine synthétisée par Davis.....	28
Équation 14 : Préparation du catalyseur de Trost	29
Équation 15 : Structure des ligands utilisés par Jorgensen et exemple de réaction	31
Équation 16 : Structure des ligands utilisés par Evans	32

Équation 17 : Formation de la lactone α,β insaturée	35
Équation 18 : Addition du cuprate	36
Équation 19 : Formation de l'aldéhyde pour la réaction de Henry	37
Équation 20 : Représentation de la réaction de nitroaldol et des quatre isomères résultant	38
Équation 21 : Méthode 1 sur le modèle	46
Équation 22 : Application de la méthode 1 sur le substrat 14.....	47
Équation 23 : Méthode 2 sur le modèle	48
Équation 24 : Application de la méthode 2 sur le substrat 14.....	48
Équation 25 : Libération de l'alcool, oxydation et estérification.....	49
Équation 26 : Couplage avec <i>n</i> -butylamine et libération de l'alcool.....	50

Liste des abréviations

APP	Amyloïd Precursor Protein
Boc ₂ O	Dicarbonate de di- <i>tert</i> -Butyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
CD ₃ OD	Méthanol deutéré
CDCl ₃	Chloroforme deutéré
DIBAL	Hydruure de diisobutylaluminium
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMPU	1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinone
EDC	hydrochlorure de <i>N</i> -(3-Diméthylaminopropyl)- <i>N'</i> -éthylcarbodiimide
HMPT	Hexaméthylphosphoramide
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
HPLC	Chromatographie liquide à haute pression
LiHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
PDC	Dichromate de pyridinium
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBAT	Triphénylsilyldifluorosilicate de tétrabutylammonium
TBD	1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-ène
TBDMS	<i>Tert</i> -butyldiméthylsilyl
TBDPS	<i>Tert</i> -butyldiphénylsilyl
TBDPSCI	Chlorure de <i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBS	<i>Tert</i> -butyldiméthylsilyl
TBSCI	Chlorure de <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBSOTf	Trifluoromethanesulfonate de <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TESOTf	Trifluoromethanesulfonate de triéthylsilyle
TEMPO	2,2,6,6-tetraméthylpipéridinoxy, radical libre
THF	Tétrahydrofuranne
TMG	1,1,3,3-tétraméthylguanidine
TMSCI	Chlorure de triméthylsilyle
tp	Température de la pièce

Remerciements

Je désire premièrement remercier mon directeur de recherche, le professeur Stephen Hanessian, pour m'avoir ouvert les portes de son groupe de recherche.

Je veux remercier ensuite ma conjointe Nataly qui m'a supporté dans les moments difficiles et qui a eu une patience sans limite. Je veux remercier aussi mes parents et ma sœur pour leur aide et leurs encouragements.

Je remercie aussi le personnel de l'université de Montréal. Particulièrement le docteur Michel Simard pour les structures des rayons X, les gens de la RMN et Mme Lyne Laurin.

Je tiens également à remercier Mmes Carol Major et Éleine Fournelle pour les services administratifs et techniques ainsi que leur support; les membres du groupe de recherche; en particulier Clément Talbot, Vincent Mascitti et Dr Hongying Yun pour leurs conseils et leur amitié; Simon Giroux et Dr Malken Bayrakdarian pour leurs conseils au début de ma maîtrise.

Je veux terminer en remerciant les membres de ma famille élargie; en particulier Nadia pour les corrections. Et un merci tout spécial à mon oncle Vincent pour ses nombreux coups de pouce.

Chapitre 1 : Présentation du projet

1,1 Peptidomimétique

Les molécules peptidomimétiques sont de nos jours d'une importance cruciale dans le domaine pharmaceutique.¹ Elles offrent une alternative avantageuse aux peptides naturels. Plus efficaces, plus faciles à ingérer par voie orale et plus stables à la dégradation enzymatique, elles minimisent aussi les effets secondaires.

Les peptidomimétiques peuvent être préparés selon plusieurs approches allant d'une légère modification de la structure initiale à la synthèse d'une molécule non-peptidique.

A) Modification de la chaîne latérale d'un acide aminé

Une procédure très répandue pour modifier la chaîne latérale d'un acide aminé est de remplacer sa forme naturelle L- par sa forme synthétique D-. L'ajout de groupements alkyle sur un cycle aromatique ou ailleurs sur la chaîne latérale est aussi utilisé.

B) Modification du squelette peptidique

Ces modifications font référence généralement aux échanges isostériques ou isoélectroniques dans la chaîne peptidique et à l'ajout de fragments additionnels. Le tableau 1 à la page suivante rassemble les principales modifications observées.

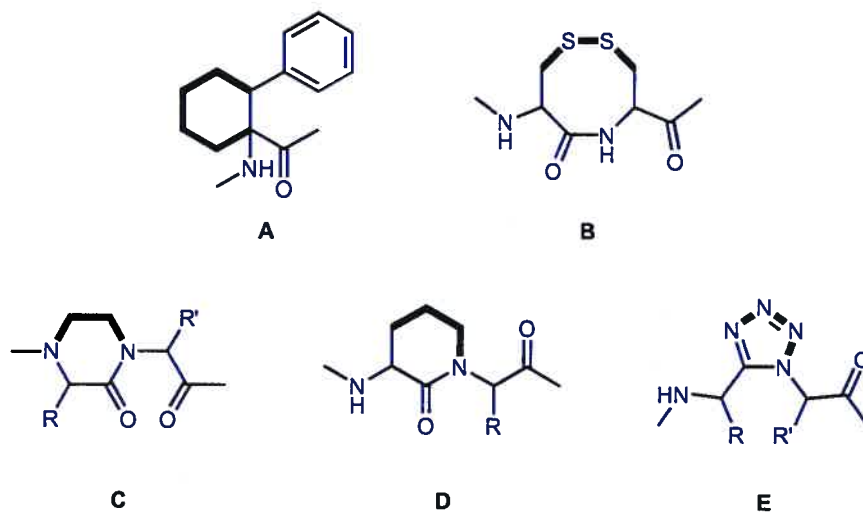
Tableau 1 : Les plus fréquentes modifications au squelette peptidique

Échange d'une unité individuelle			Remplacement du lien amide	Extension de la chaîne peptidique
 depsi	 aza	 thio	 inversion	
 cêto-méthylène	 bora	 réduit	 hydroxy-éthylène	
		 n = 1,2	 E-alcène	
			 carba	

C) Cyclisation stabilisante (formation d'un pont)

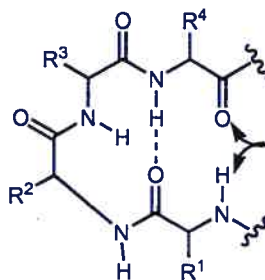
La conformation d'un peptide peut être stabilisée en formant des cycles de grandeurs variables entre deux parties de la chaîne; ce qui rend la molécule plus rigide. Le pont peut être fait à l'intérieur d'un seul résidu (Schéma 1A) ou peut impliquer plusieurs résidus (généralement deux). Le pont peut lier différents endroits; il peut être placé entre deux chaînes latérales (Schéma 1B), entre deux parties du squelette (Schéma 1C) ou entre une chaîne latérale et le squelette (Schéma 1D). Un lien peptidique peut aussi être incorporé dans le cycle (Schéma 1E).

Schéma 1 : Exemples de ponts

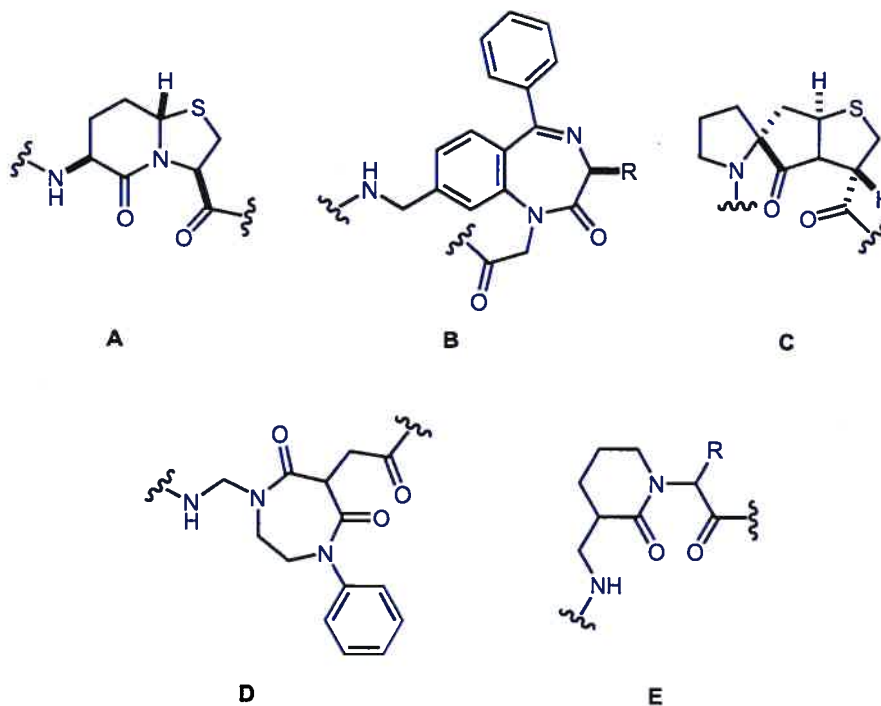


D) Induction et stabilisation des structures secondaires (tours β , tours α , hélices α)

La rétention des structures secondaires est un outil important en recherche. Le but ici est de fixer ces conformations bioactives. Possiblement le plus important « point tournant », le tour β , est formé de quatre acides aminés et est stabilisé par un pont hydrogène entre le carbonyle du premier résidu et le NH du quatrième.

Schéma 2 : Un tour β typique

Les quelques exemples suivants (Schéma 3) montrent la variété de structures disponibles allant du peptide encore apparent à la structure non-peptidique.

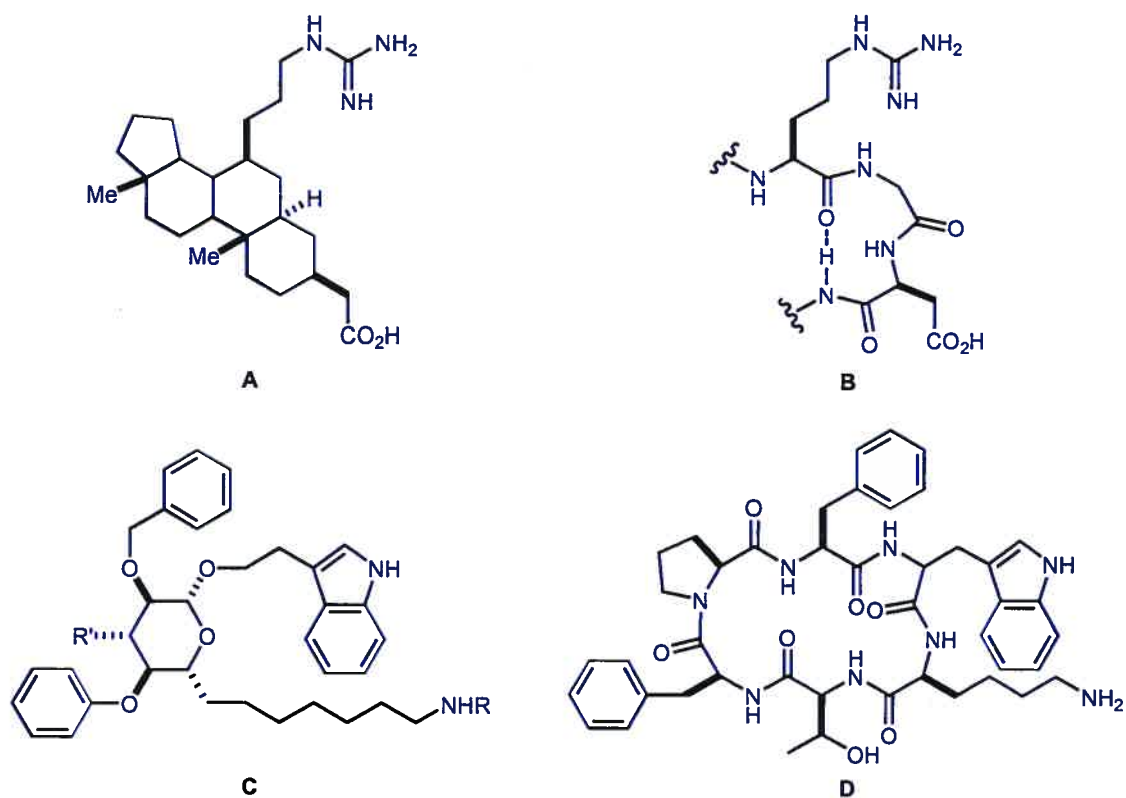
Schéma 3 : Exemples de mimétiques de tours β (A-C) et γ (D-E)

E) Peptidomimétique squelettique

Ceci est une traduction libre de « scaffold peptidomimetic ». Ce principe fait appel à une charpente non-peptidique pour supporter les éléments actifs retrouvés sur le peptide d'origine. Ces composés ont l'avantage d'être plus stables et plus disponibles par voie orale; ce qui n'est pas le cas des peptides qui ne résistent pas au pH acide de la digestion.

Deux exemples sont illustrés dans le schéma 4. Dans le premier cas (A), c'est un squelette stéroïde qui porte les groupes appropriés. La molécule a l'habileté de mimer un tour β présent dans le peptide (B). L'autre cas montre le β -D-glucose (C) qui sert de squelette pour mimer l'hexapeptide (D).

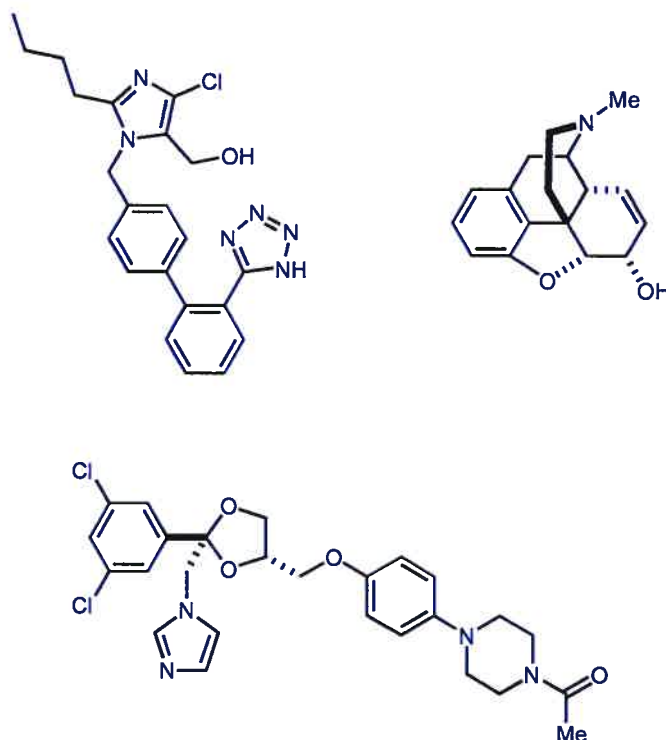
Schéma 4 : Exemples de mimétiques squelettiques (gauche) et le peptide original (droite)



F) Mimétique non-peptidique

Ces composés appartiennent à une variété de familles de produits. Ils n'ont pas de lien apparent avec le peptide d'origine et sont découverts pour la majorité lors d'essais sur un large éventail de molécules incluant des produits extraits de bactéries ou de moisissures. La grande variété de structures est illustrée dans le schéma 5. Les molécules représentées sont dans l'ordre : l'antagoniste DuP 753 de l'angiotensine II, la morphine et l'antimycotique cétoconazole.

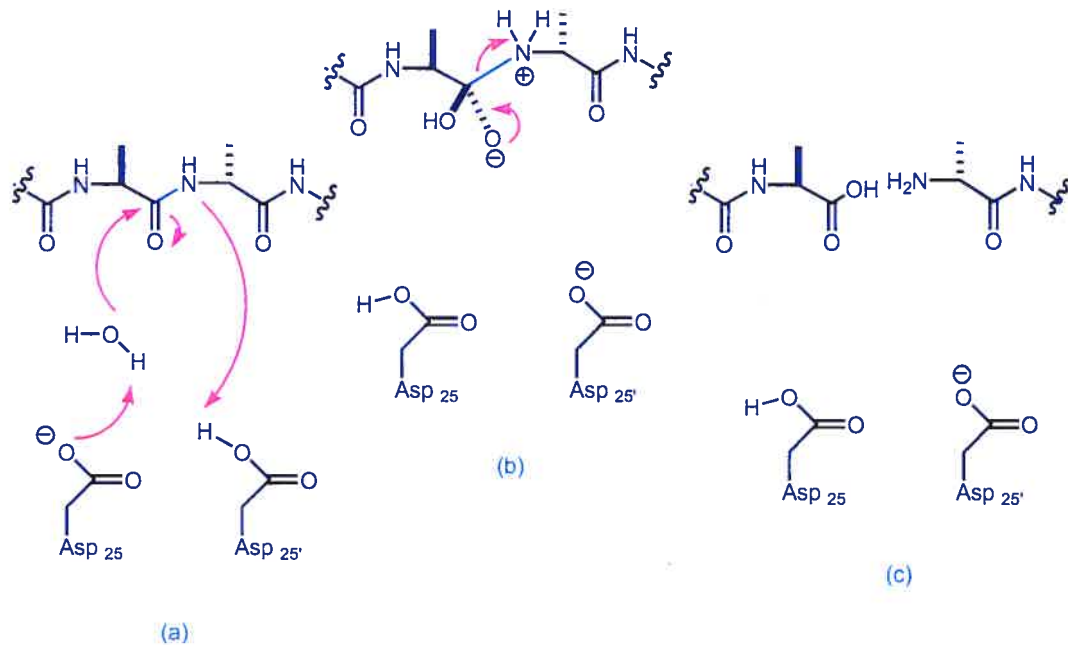
Schéma 5 : Peptidomimétiques ayant une structure non-peptidique



1,2 L'inhibition d'une protéase aspartique

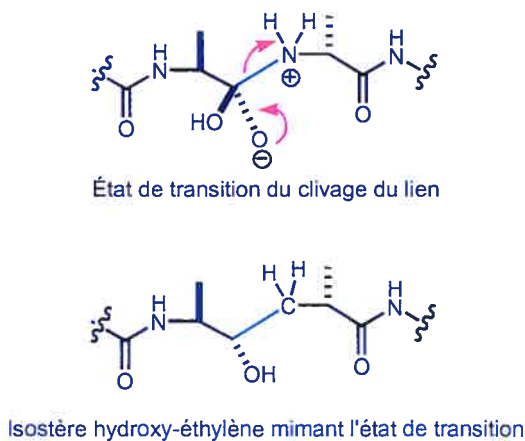
Il existe quatre familles de protéases : aspartique, serine, cysteine et métallo.² Dans le cas présent, c'est l'inhibition d'une protéase aspartique, la β sécrétase, qui est étudiée. Une approche qui a connu beaucoup de succès pour l'inhibition des enzymes aspartiques est l'introduction d'un isostère de l'état de transition dans l'inhibiteur. L'isostère de l'état de transition a pour fonction de mimer l'état de transition tétraédral du processus d'hydrolyse du lien peptidique. La figure 1 à la page suivante montre le mécanisme de clivage d'un enzyme aspartique.

Figure 1 : Mécanisme d'action d'une protéase aspartique



La figure qui suit montre la relation entre l'état de transition et l'isostère hydroxy-éthylène. La structure de l'isostère est similaire mais le lien ne peut être coupé sous l'effet de l'enzyme. Dans la section suivante il sera question d'un isostère hydroxy-éthylène qui agit comme inhibiteur sur l'enzyme β -secretase.³

Figure 2 : Lien entre l'état de transition et l'isostère hydroxy-éthylène

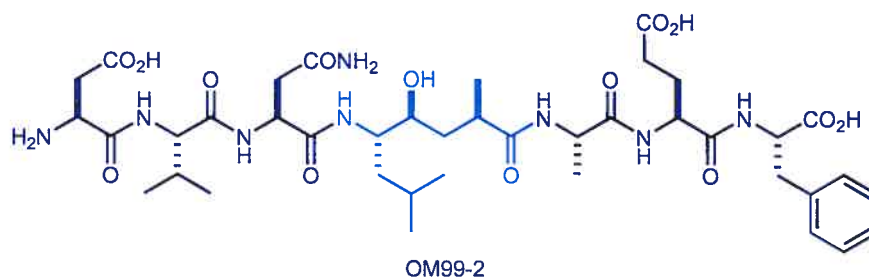


1,3 Les travaux de Tang

Le groupe de Hussain³ a publié en 1999 la suite d'acides aminés qui caractérise la β -sécrétase (BACE, memapsine 2), un enzyme impliqué dans la formation de l'amyloïde β . Ce fragment de protéine de 39 à 43 acides aminés provenant de l'APP joue un rôle important dans le développement de la maladie d'Alzheimer. Les fragments amyloïdes β se regroupent et forment des plaques dans le cerveau des personnes atteintes.

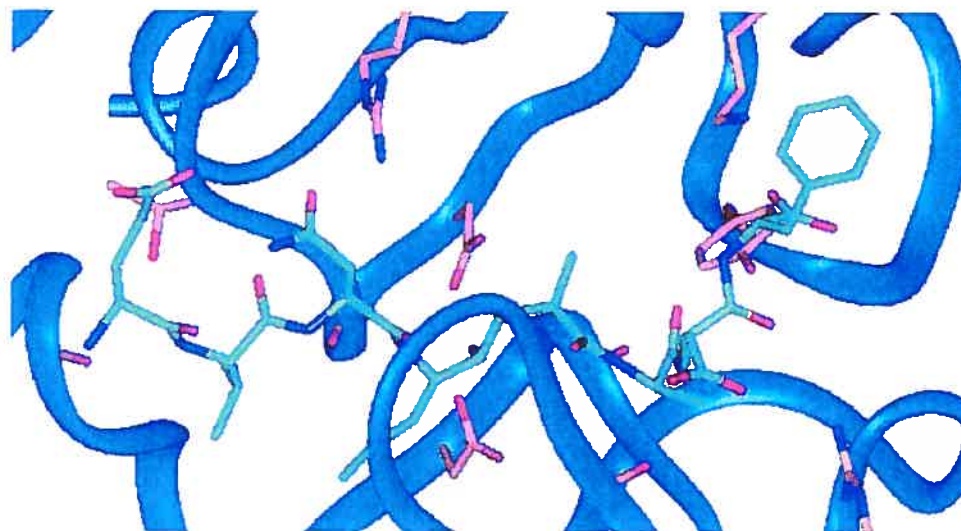
Par la suite, Tang et coll.⁴⁻⁷ ont synthétisé la structure OM99-2 représentée ci-dessous (Figure 3). La chaîne peptidique représentée dans cet inhibiteur est identique à celle de la protéine APP qui est clivée par la β -sécrétase avec l'incorporation d'un segment artificiel (partie en bleu).

Figure 3 : Structure détaillée de l'inhibiteur OM99-2



La structure cristalline du complexe de l'enzyme avec l'inhibiteur OM99-2 a été publiée (Figure 4).

Figure 4 : Structure cristalline de l'inhibiteur complexé avec l'enzyme

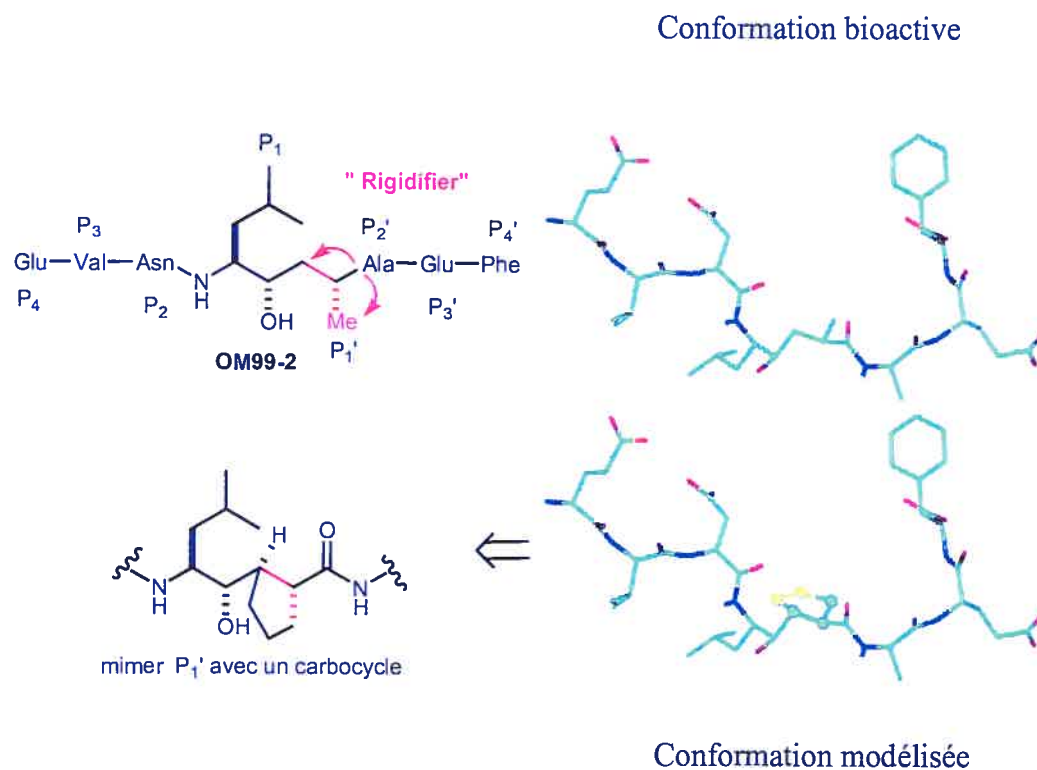


D'autres groupes sont aussi impliqués dans la recherche d'un inhibiteur. Un résumé des résultats importants a été publié par Schmidt dans ChemBioChem.⁸ Il regroupe les structures publiées jusqu'à récemment et il rassemble aussi beaucoup de références utiles.

1,4 Présentation du projet

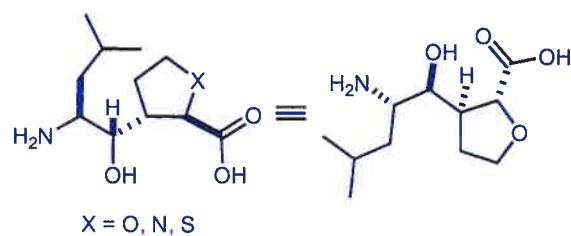
À partir des travaux de Tang⁴⁻⁷, des travaux de modélisation moléculaire ont été effectués pour voir si une modification de la molécule OM99-2 pouvait améliorer l'affinité et l'activité de l'inhibiteur. La modélisation par ordinateur a montré que l'ajout d'un cycle (pont) à la position P₁' peut restreindre les mouvements de la molécule, la maintenir dans la conformation désirée et possiblement améliorer les interactions entre l'enzyme et l'inhibiteur.

Figure 5 : Représentation en image de l'hypothèse énoncée



Pour élargir le concept et aussi pour avoir des données supplémentaires, une petite modification a été fait au carbocycle. Le schéma 6 montre le remplacement d'un atome de carbone par un hétéroatome. Ce changement pourrait amener des interactions nouvelles avec l'enzyme et du même coup améliorer l'inhibition.

Schéma 6 : Modification du cycle en ajoutant un hétéroatome



Dans le chapitre trois, il sera question de la voie synthétique utilisée pour réaliser la molécule représentée dans le schéma 6. Pour l'instant, le chapitre suivant décrira les différentes méthodes disponibles pour réaliser la réaction de nitroaldol.

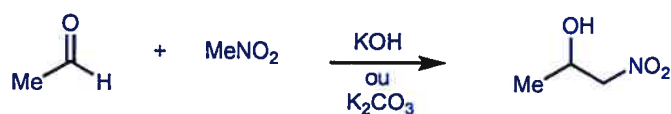
Chapitre 2 : La réaction de nitroaldol

2,1 Un peu d'histoire

Vers la fin du 19^e siècle, les nitroalcane ont fait partie de plusieurs découvertes importantes. En 1872, Victor Meyer⁹ a été le premier à faire la synthèse d'un mononitroalcane. Quelques mois plus tard Kolbe¹⁰ a préparé le nitrométhane à partir de nitrite de sodium et de chloroacétate. Vingt-trois ans plus tard, Louis Henry¹¹ a développé la réaction qui porte son nom (Équation 1). Dans les années qui ont suivi, J. U. Nef¹² a découvert la façon de transformer un nitro en cétone ; cette réaction qui porte d'ailleurs son nom est une des transformations les plus importantes du groupe nitro.¹³ Depuis les travaux de Henry, la réaction de nitroaldol est devenue un classique de la chimie organique et comme tous les classiques, la littérature est abondante sur le sujet. Plusieurs revues récentes sont disponibles.¹⁴

L'hypothèse avancée à l'époque par Henry était la suivante : « Le nitrométhane, comme l'acide cyanhydrique, a un atome d'hydrogène remplaçable par les métaux. Il était intéressant de rechercher s'il jouissait du même pouvoir additionnel et pourrait aussi se fixer sur les aldéhydes et les cétones pour former des alcools nitrés. » (Texte tiré directement de l'article d'origine.)¹¹

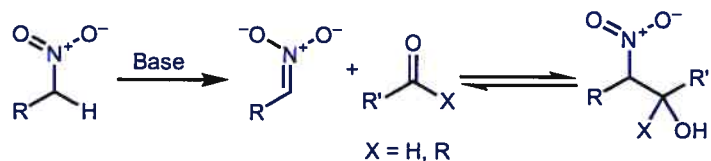
Équation 1 : Première réaction rapportée



Depuis le début des années 80, la sélectivité de la réaction est devenue un sujet d'intérêt pour de nombreux groupes. Ce n'est qu'au début des années 90 que les premiers catalyseurs asymétriques ont fait leur apparition.

2,2 Les bases de la réaction

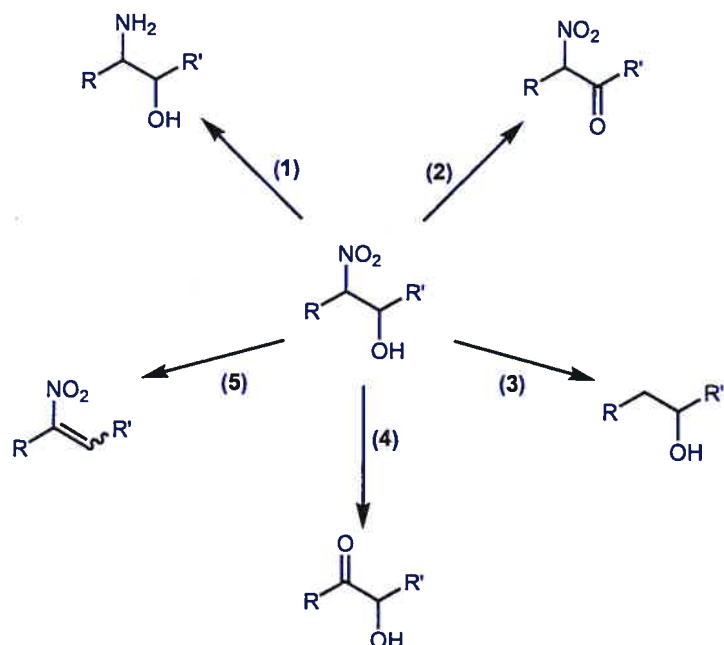
Schéma 7 : Réaction générale



Le principe de la réaction de nitroaldol est plutôt simple. Un proton en position α du nitro sur un nitroalcane est enlevé par une base et le nitronate formé effectue une addition sur une fonction carbonyle (aldéhyde ou cétone) (Schéma 7). Ceci conduit à la formation d'un lien carbone-carbone et de deux groupes fonctionnels vicinaux, soit un groupe nitro et un groupe alcool. La réaction forme également deux nouveaux centres stéréogéniques.

Plusieurs conditions de réaction ont été développées pour la réaction de nitroaldol. Ainsi, les bases organiques, les bases inorganiques, les résines, les hydrures, les sels de fluorure, les solvants protiques et aprotiques, les conditions sans solvant, etc. ont été employés. Les conditions et les réactifs dépendent beaucoup de la sensibilité des fonctions présentes, de la solubilité des réactifs et de la facilité de formation du nitronate. Lorsque le nitroalcane est peu coûteux, un large excès peut être utilisé. En maintenant une concentration élevée de nitronate, l'équilibre de la réaction est déplacé vers les produits. Inversement, une concentration plus élevée en aldéhyde est à éviter. Cela peut amener des problèmes d'auto condensation aldolique et d'épimérisation.

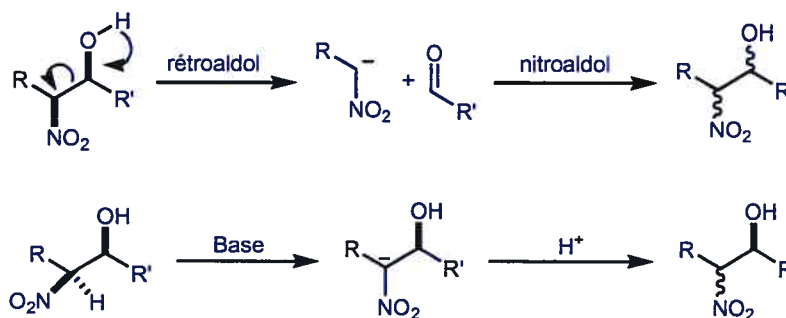
Schéma 8 : Transformations habituelles effectuées à la suite de la réaction de nitroaldol



Les principales transformations effectuées sur les fonctions nitro et alcool sont énumérées dans le schéma 8. Dans le sens horaire en partant du haut à gauche, il y a (1) la réduction du nitro en amine, (2) l'oxydation de l'alcool en cétone, (3) la dénitration réductive, (4) la réaction de Nef et (5) la déshydratation.

Dans de nombreux cas la réaction est utilisée lorsque les fragments ont des groupements sensibles et des groupes protecteurs labiles. Ces groupements devront être stables lors des transformations effectuées sur les groupes nitro et alcool. Or, ces réactions peuvent être accompagnées par certaines réactions indésirables comme une rétroaldol ou une épimérisation des centres (Équation 2). Plusieurs options s'offrent au chimiste pour contrer ces problèmes comme, par exemple, la protection de l'alcool.

Équation 2 : Exemples de réactions indésirables



Les prochaines sections feront un survol de plusieurs méthodes développées au cours des 20 dernières années. Il sera aussi question des derniers développements du côté de la catalyse asymétrique.

2,3 Les différentes méthodes

A) Les hydroxydes, alcoolates, carbonates et bicarbonates alcalines

Ces réactifs sont les plus populaires pour catalyser la réaction de nitroaldol. La réaction est habituellement faite à l'aide de 10% de base dans un milieu aqueux ou dans un alcool. Cette approche a l'avantage d'être simple et peu coûteuse. Elle est applicable sur des aldéhydes aromatiques et aliphatiques avec des nitroalcane simples comme le nitrométhane ou le 1-nitropropane. La réaction du nitrométhane avec des aldéhydes aromatiques en présence de NaOH (1 équivalent) est une méthode habituelle pour préparer des composés β -nitrostyrènes.

Dans le but de réduire la quantité de déchets toxiques, Ballini¹⁵ a publié en 1997 une nouvelle méthode utilisant une solution aqueuse de NaOH 0,025M (0,075 équivalent) et un surfactant, le chlorure de cetyltriméthylammonium, pour améliorer la solubilité des réactifs. Les rendements sont supérieurs à 85% lorsque le nitroalcane réagit avec un aldéhyde aliphatique et ils baissent à environ 70% pour les aldéhydes aromatiques. De plus, dans ces conditions, les réactions secondaires indésirables comme la rétroaldol et la déshydratation pour former le nitroalcène n'ont pas lieu même avec les aldéhydes aromatiques. Enfin, cette procédure a l'avantage d'être moins dommageable

pour l'environnement que la plupart des autres méthodes car elle n'utilise pas de solvant organique et elle ne nécessite pas un large excès de nitro (1 équivalent de chaque réactif est utilisé).

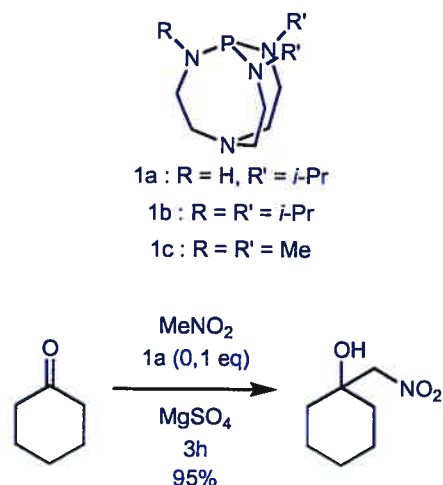
B) Les amines

L'ammoniac et les amines sont aussi des catalyseurs efficaces pour la réaction de nitroaldol. Comme dans la section précédente, la réaction entre le nitrométhane et des aldéhydes simples est très conviviale. L'amine utilisée (par exemple la triéthylamine, la base de Hünig, la *n*-butylamine) est ajoutée aux réactifs et l'acidification du milieu par la suite permet d'obtenir le nitro-alcool avec de bons rendements. Cependant, l'utilisation de nitroalcanes plus volumineux avec des aldéhydes ou des cétones rend la réaction beaucoup moins efficace. Des bases plus fortes comme la 1,1,3,3-tétraméthylguanidine (TMG)¹⁶, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ène (DBU) et 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-ène (DBN) dans le THF ou l'acétonitrile sont des catalyseurs plus efficaces que les amines.

C) Réaction avec les cétones

L'utilisation de proazaphosphatranes comme catalyseur tel que publié par Verkade¹⁷ en 1999 a montré une efficacité intéressante dans le cas des cétones. Une variété de cétones avec le nitrométhane et d'autres nitroalcanes donnent le produit nitro-alcool avec un bon rendement (Équation 3).

Équation 3 : Les différentes structures de proazaphosphatranes et exemple de réaction



La concentration de catalyseur est importante. Du produit de départ résiduel est observé lorsqu'une quantité inférieure à 0,1 équivalent est utilisée. Par ailleurs, des produits dinitro sont formés lorsque la quantité de base est trop grande. La présence de MgSO_4 est aussi importante, Dans l'exemple ci-dessus, l'ajout de 2,2 équivalents de ce produit divise le temps de réaction par un facteur de 6 et augmente le rendement de 48% à 95%. En diminuant le temps de réaction, cela évite du même coup la formation de produit secondaire dinitro qui commence à se former après cinq heures de réaction lorsque 0,3 équivalent de base est utilisé.

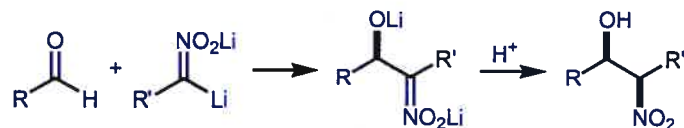
D) Silylnitronate et nitronate lithié

Au début des années 80, Seebach¹⁸ mentionnait le besoin de développer une réaction de nitroaldol diastéréosélective ainsi que le manque de sélectivité des procédures existantes. Sa publication porte sur trois procédures donnant accès à un mélange de nitroalcools diastéréo-enrichi. Avec sa méthode il est possible d'obtenir l'isomère *syn* ou l'isomère *anti* selon les conditions.

L'isomère *syn* est obtenu par l'addition du nitronate doublement déprotoné sur un aldéhyde suivi par une protonation sélective à $-100\text{ }^\circ\text{C}$ avec l'acide acétique (Équation 4). La sélectivité dépend de la présence de HMPT qui peut être remplacé par l'urée

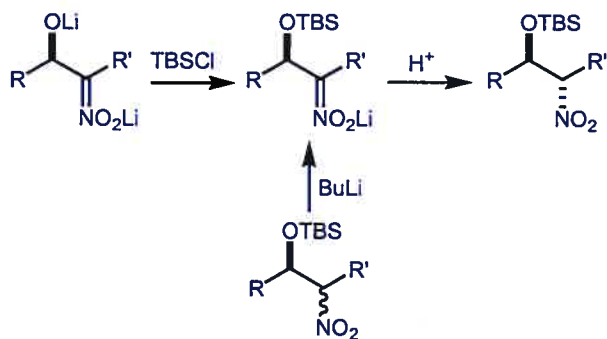
cyclique (DMPU). La concentration d'additif est importante car une mauvaise proportion peut entraîner une inversion de la sélectivité.

Équation 4 : Protonation sélective du nitronate à basse température



L'isomère *anti* provient de la protonation sélective du dérivé protégé par un groupe TBDMS (Équation 5). Un mélange racémique peut être enrichi en isomère *anti* par la déprotonation du nitroalcool protégé suivi de la protonation sélective à basse température. L'excès diastéréomérique peut passer de 0% avant la déprotonation à plus de 90% après la protonation.

Équation 5 : Protonation sélective du nitronate à basse température en présence de l'alcool protégé



Le même isomère peut aussi être obtenu par l'addition du TBDMS-nitronate sur un aldéhyde catalysé par l'ion fluorure (Équation 6). Cependant, il a été rapporté¹⁸ que beaucoup de facteurs peuvent affecter la sélectivité de la réaction comme la présence d'humidité ou la présence de nitroalcane libre.

Équation 6 : Réaction d'un aldéhyde avec un silylnitronate

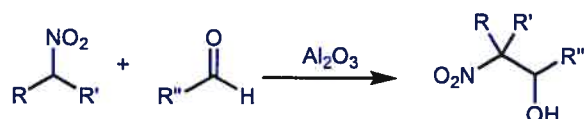


E) Les réactions en phase hétérogène

En 1983, Rosini¹⁹ a publié une façon nouvelle de promouvoir la réaction de nitroaldol. Selon lui, les méthodes disponibles à l'époque ne donnaient pas toujours de bons rendements et des mélanges de produits étaient parfois obtenus.

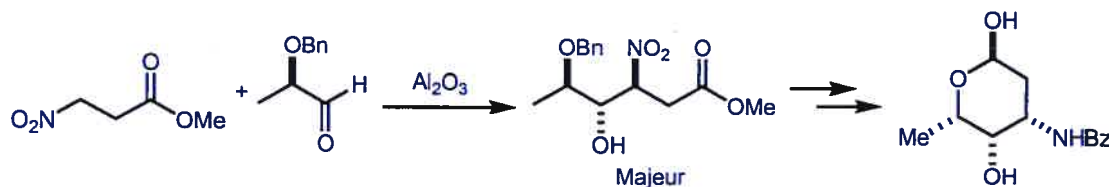
Rosini propose l'utilisation de l'alumine à chromatographie en absence de solvant (Équation 7). Il a appliqué sa méthode sur une variété de nitroalcanes et d'aldéhydes et rapporte des rendements entre 69 et 86%. La procédure est simple, applicable sur l'échelle du gramme et peut être utilisée avec des substrats sensibles aux conditions acides et basiques.

Équation 7 : Réaction générale pour la nitroaldol promue par l'alumine



Deux ans plus tard, Hanessian et Kloss²⁰ ont appliqué cette méthode à la synthèse de sucres aminés (Équation 8). Dans le cas étudié, la réaction avec l'alumine donne une diastéréosélectivité de 85% et la formation du produit majeur est probablement due à un effet stérique. Puisque la réaction a lieu à la surface du promoteur, il est difficile d'expliquer la sélectivité.

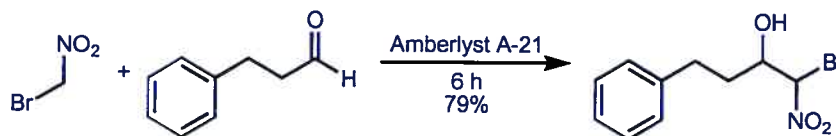
Équation 8 : Utilisation de l'alumine dans la synthèse de sucres aminés



En 1996, Ballini²¹ a publié une méthode utilisant la résine Amberlyst-A-21 comme promoteur de la réaction en vue d'améliorer la réaction en milieu hétérogène. Cette résine est porteuse de fonctions basiques trialkylamine (pKa = 9).

Selon leurs résultats, Amberlyst A-21 s'est révélé très efficace comme promoteur de la réaction de nitroaldol. Le temps de réaction est court, les rendements sont élevés et la réaction peut être appliquée à une grande variété de substrats (Équation 9).

Équation 9 : Exemple de réaction avec Amberlyst A-21



Il est intéressant de signaler que, contrairement aux autres méthodes, le ratio entre les produits de départ et le promoteur n'a pas d'influence sur la réaction. Le choix du solvant n'a pas non plus de conséquences importantes sur le rendement. De plus, la résine peut être réutilisée sans perte d'activité importante.

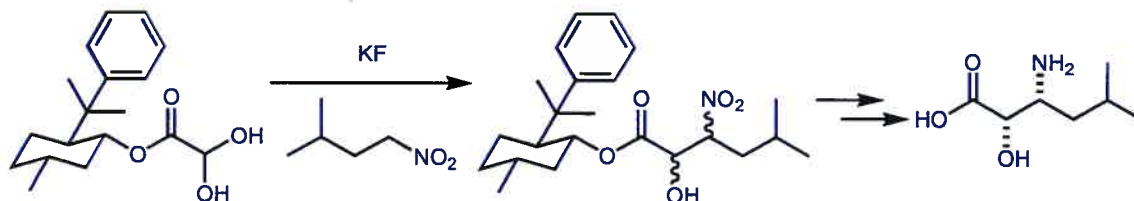
F) Les sels de fluorure

Depuis les 25 dernières années, l'ion fluorure a été utilisé pour promouvoir et catalyser la réaction de Henry de plusieurs façons. Il en a déjà été question précédemment. Dans ce cas, l'ion fluorure activait le silylnitronate.

La réaction de nitroaldol peut aussi être promue directement avec l'ion fluorure, entre autres, sous forme de sels de potassium et d'ammonium.²² En 1990, Solladié-

Cavallo²³ a publié les résultats reliés à la synthèse de 3-hydroxy-2-amino-5-methylhexanoïque (Équation 10 et schéma 9).

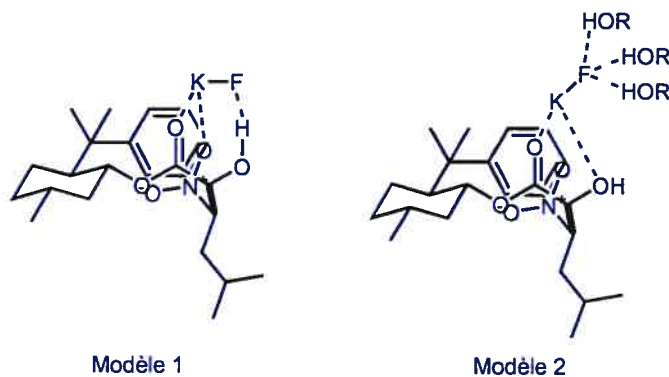
Équation 10 : Réaction de nitroaldol promue par KF



Le produit de départ obtenu à partir du (-)-8-phénylmenthol et de l'acide acrylique réagit avec le nitroalcane en présence de KF pour donner dans les meilleures conditions 77% du bon isomère (12 équivalents KF, THF, 0 °C). La réduction du nitro et l'hydrolyse de l'ester libère le produit final et le 8-phénylmenthol qui peut être réutilisé.

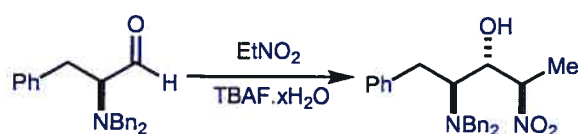
La sélectivité de la réaction est expliquée par un effet pontant du fluorure de potassium avec le carbonyle de l'ester, l'acétal et le nitronate. L'augmentation de la sélectivité dans le THF (modèle 1) est causée par la plus grande disponibilité du fluorure. Tel que montré dans le modèle 2, les hydrogènes d'un solvant protique font compétition avec l'alcool du substrat. Le remplacement du potassium par le tétrabutylammonium montre l'effet pontant car la sélectivité disparaît presque totalement.

Schéma 9 : Modèle de la réaction avec KF



En 1996, Hanessian²⁴ et Devasthale ont publié leurs résultats sur la réaction de nitroaldol promue par TBAF sur des *N,N*-dibenzyl- α -aminoaldehydes dérivés d'acides aminés. Les résultats font état d'une préférence pour la sélectivité *anti-anti* (Équation 11). Dans la majorité des cas, l'utilisation d'un équivalent de TBAF donne une meilleure sélectivité mais un rendement moins élevé. L'ajout d'un équivalent de TESOTf et d'un équivalent de Et₃N a aussi montré un effet positif sur la sélectivité de la réaction.

Équation 11 : Exemple de réaction nitroaldol avec TBAF comme promoteur

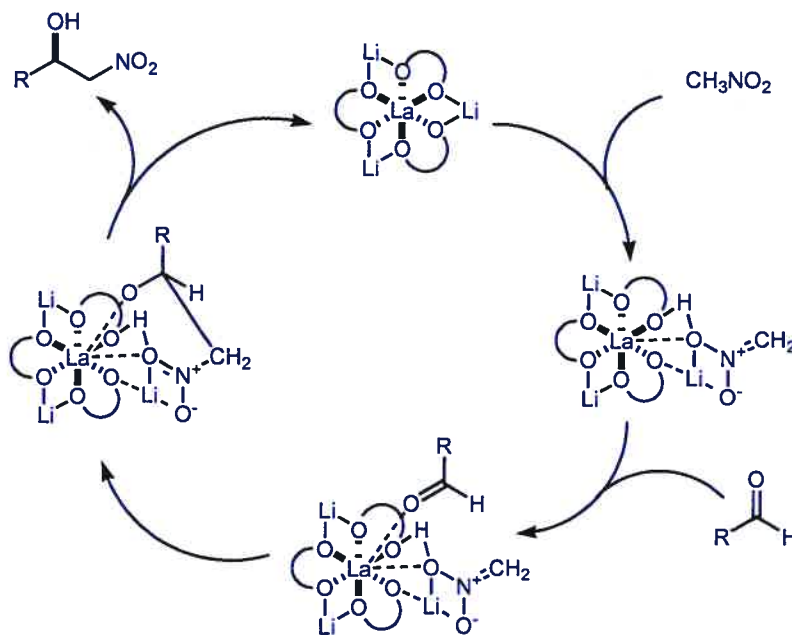


2,4 Catalyse asymétrique

A) Le catalyseur hétéro-bimétallique de Shibasaki

Le groupe de Shibasaki²⁵ a développé au début des années 90 un complexe inspiré du principe de la catalyse multifonctionnelle. Le lanthane au centre du complexe agit comme acide de Lewis alors que le binaphtolate de lithium agit comme base de Bronsted. Le cycle catalytique proposé pour la réaction est illustré ci-dessous (Schéma 10).

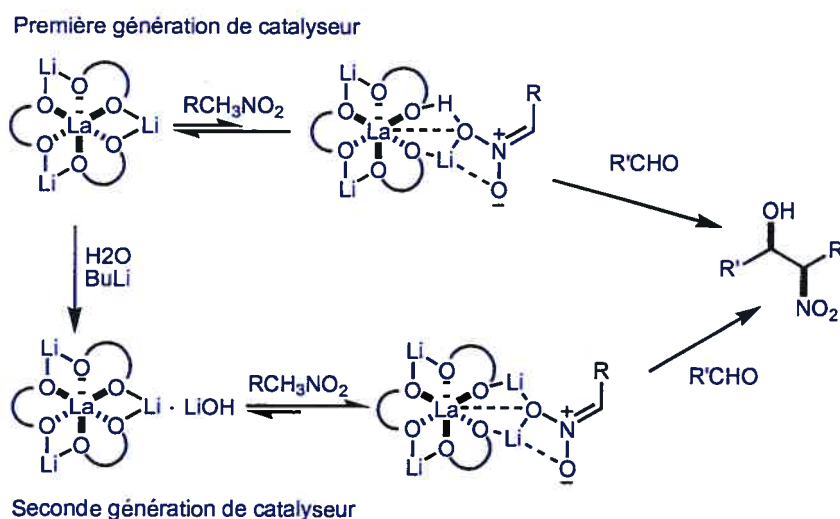
Schéma 10 : Cycle catalytique proposé pour le catalyseur de Shibasaki



Selon le mécanisme proposé, le catalyseur arrache un proton au nitroalcane pour former le nitronate. Un aldéhyde vient ensuite se complexer au lanthane qui est activé et aligné dans la position voulue. L'attaque du nitronate sur l'aldéhyde a lieu de façon dirigée par le catalyseur. Le produit formé se dissocie enfin du catalyseur en récupérant le proton enlevé au nitroalcane pour régénérer le catalyseur et permettre la continuation du cycle.

Bien que la sélectivité de la réaction soit excellente, le grand inconvénient était la longueur de la réaction qui pouvait s'étirer sur plusieurs jours. Des études RMN ont révélé²⁵ que la présence de nitronate dans le milieu réactionnel est négligeable. La formation du nitronate est donc réversible et sa durée de vie est courte (Schéma 11, haut).

Schéma 11 : Seconde génération de catalyseur bimétallique

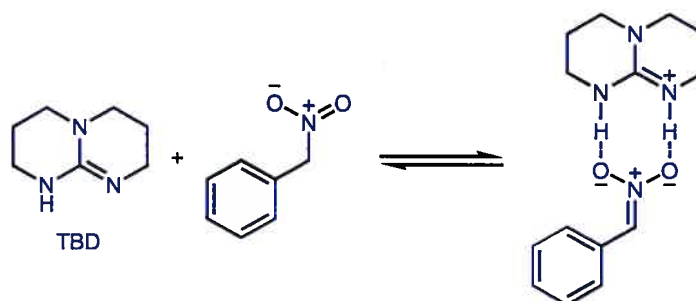


Une nouvelle façon de préparer le catalyseur a donc été développée. Un équivalent d'eau et de butyllithium sont ajoutés au catalyseur. L'hydroxyde de lithium formé déplace l'équilibre vers la formation du nitronate (Schéma 11, bas). Avec le développement de cette nouvelle génération de catalyseur, le temps de réaction a été grandement diminué sans altérer la sélectivité de la réaction.

B) Les guanidines C₂-symétriques

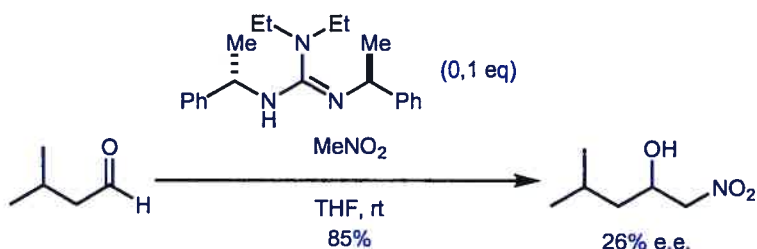
Plusieurs groupes se sont penchés sur ce type de catalyseur. L'intérêt pour ce genre de molécule est que le sel de guanidinium forme un complexe stable avec le nitronate à l'aide de ponts hydrogène tel que démontré par les structures cristallines obtenues par diffraction des rayons X de Van Aken²⁶ en 1992 (Schéma 12). C'est d'ailleurs lui qui a rapporté la première réaction chirale catalysée par une guanidine bicyclique énantio pure.

Schéma 12 : Représentation du complexe formé par le nitronate et le sel de guanidinium



Une des premières publications sur le sujet vient du groupe de Chinchilla.²⁷ Il se base sur les études de van Aken pour développer des guanidines susceptibles de catalyser de façon dirigée la réaction de nitroaldol (Équation 12).

Équation 12 : Exemple de réaction catalysée par les guanidines énantiopures de Chinchilla

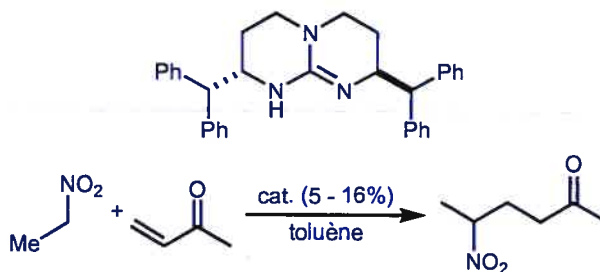


Selon les résultats rapportés, la baisse de la température augmente la sélectivité mais diminue le rendement. La réaction a été faite dans différents solvants (Et_2O , hexane, toluène, DME, DMSO, MeNO_2 , dioxane) et les rendements sont comparables sauf pour le dioxane où il n'y a pas de réaction. En revanche, la meilleure sélectivité est observée dans les solvants éthers tandis qu'elle est presque nulle dans les autres.

Davis²⁸ s'est aussi intéressé à ce genre de structure. Ses travaux publiés en 1995 ne rapportent aucune observation de la présence d'un complexe avec un nitroalcane contrairement au TBD (Équation 13) où la présence de nitronate est clairement observée. L'auteur explique ce fait par l'encombrement stérique créé justement pour diriger l'attaque sur un aldéhyde. Le transfert d'un proton a lieu car la guanidine catalyse

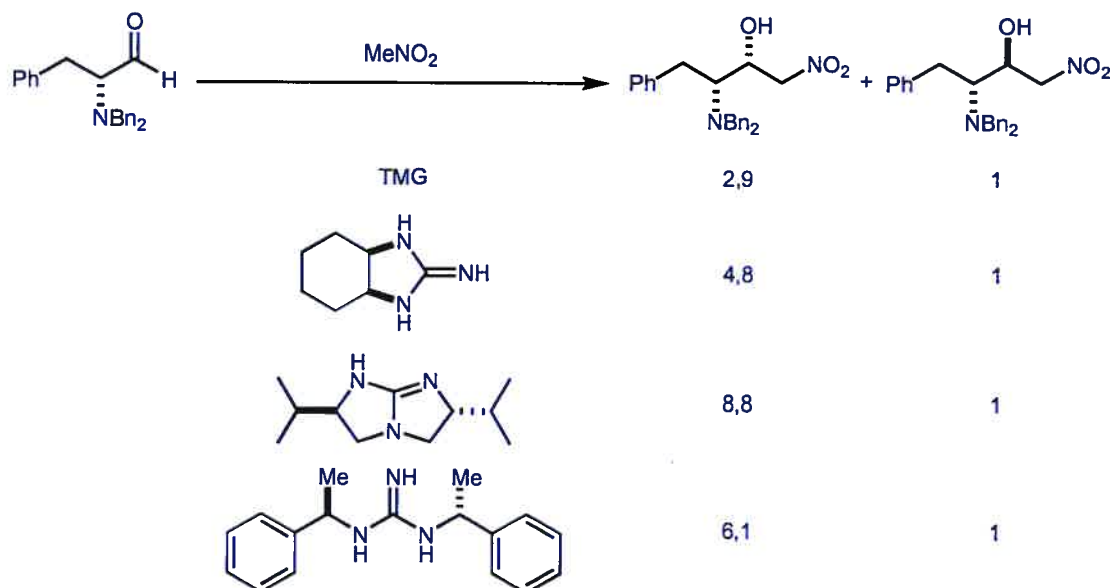
l'addition d'un nitroalcane sur des cétones α,β insaturées. Cependant, les excès énantiomériques sont très peu élevés (9 à 12%).

Équation 13 : Structure de la guanidine synthétisée par Davis



Le groupe de Ma²⁹ a récemment publié une étude sur les guanidines chirales pour catalyser la réaction de Henry. Plusieurs guanidines ont été préparées et la réaction a été réalisée sur plusieurs *N,N*-dibenzyl- α -aminoaldéhydes avec différents groupes R (Tableau 2).

Tableau 2 : Exemple de réaction avec les guanidines chirales de Ma



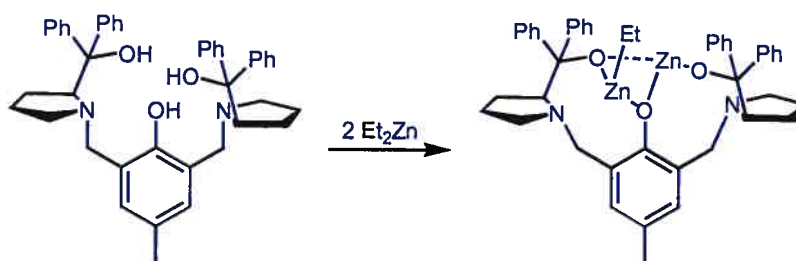
Le tableau ci-haut montre quelques structures de guanidines utilisées. Il est important de noter que le catalyseur employé est fonction de l'aldéhyde car des résultats

différents sont observés d'un aldéhyde à l'autre. Aussi, bien que modeste, la TMG donne quand même un excès d'environ 50% dans l'exemple mentionné (Tableau 2).

C) Le catalyseur zincique de Trost

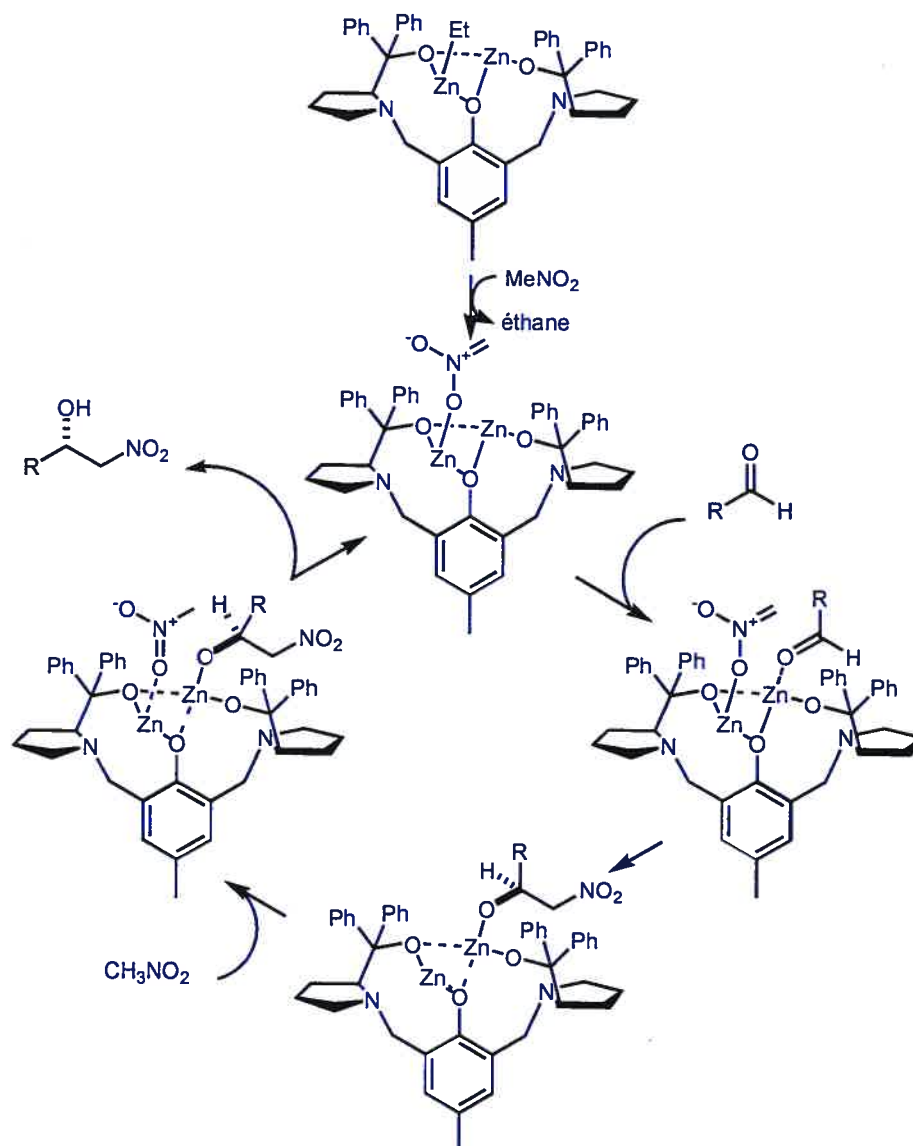
Trost³⁰ a récemment publié des résultats sur un catalyseur préparé à partir du précurseur illustré ci-dessous et de diéthylzinc.

Équation 14 : Préparation du catalyseur de Trost



Selon l'auteur, le manque d'informations structurales (rayon X) sur le catalyseur rend l'interprétation de la sélectivité difficile. Un cycle catalytique a été avancé pour expliquer les résultats obtenus (Schéma 13). Le cycle est amorcé par l'arrachement d'un proton sur le nitrométhane par le groupement éthyle restant pour former le nitronate. Ce nitronate se coordonne sur le zinc et prend l'espace laissé vacant par le groupement éthyle. Une molécule d'aldéhyde vient ensuite se coordonner sur l'autre atome de zinc. L'aldéhyde activé est attaqué par le nitronate qui quitte son atome de zinc pour former le nitroalcool. Une autre molécule de nitrométhane vient ensuite remplacer celle du nitroalcool. Finalement, en quittant le catalyseur, l'alcoolate arrache un proton au nitrométhane pour continuer le cycle.

Schéma 13 : Cycle catalytique proposé pour le catalyseur de Trost



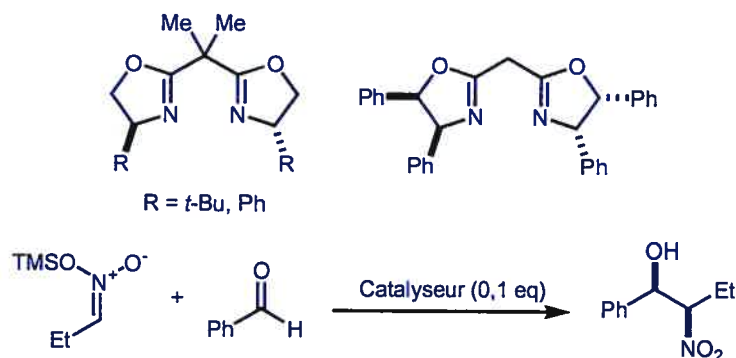
D) La catalyse utilisant les bis-oxazolines

Les bis-oxazolines sont utilisées dans une multitude de réactions chimiques.³¹ Ces ligands ont été introduits à la fin des années 80. Ces dernières années deux groupes ont publié des articles traitant de la catalyse de la réaction de nitroaldol à l'aide de cuivre (II) et de bis-oxazolines. Ces travaux sont décrits dans les paragraphes suivants.

1) Les travaux de Jorgensen

Jorgensen³² rapporte l'utilisation de différents complexes de cuivre comme acide de Lewis. Comme Seebach auparavant, il se sert du fluorure pour catalyser l'addition d'un silylnitronate sur un aldéhyde. Plusieurs sources de cuivre (I) et (II) ont été expérimentées ainsi que différents ligands (Équation 15).

Équation 15 : Structure des ligands utilisés par Jorgensen et exemple de réaction



Le sel de cuivre (triflate de cuivre, perchlorate de cuivre, etc.) est agité avec le ligand voulu et avec TBAT comme source de fluorure. Les résultats ont montré que la sélectivité est dépendante du solvant et du ligand. Selon les conditions, le ratio diastéréomérique peut aller de 3 : 1 à au-delà de 10 : 1 (*syn* : *anti*).

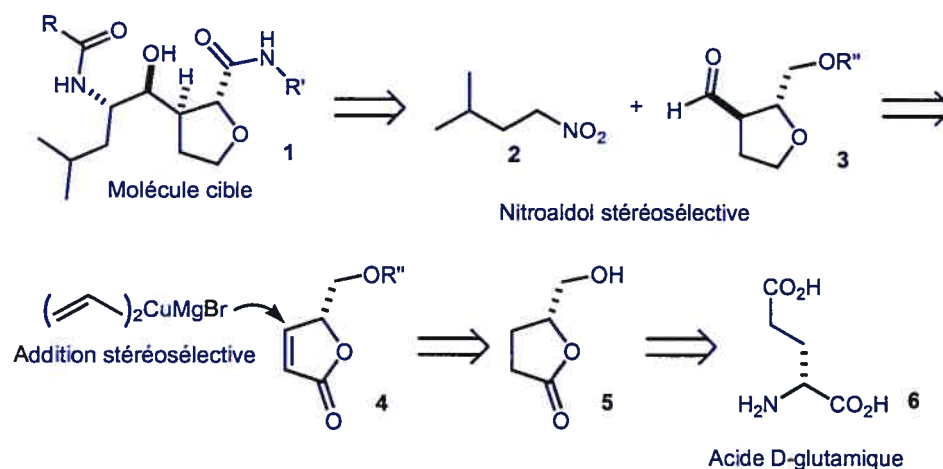
2) Les travaux d'Evans

Evans³³ rapporte la réalisation de la réaction de nitroaldol avec un complexe d'acétate de cuivre (II) et de ligand bidentate (Équation 16).

**Chapitre 3 : Synthèse du tétrahydrofuranne
fonctionalisé**

3,1 Schéma rétrosynthétique

Schéma 14 : Représentation de la rétrosynthèse



Le schéma ci-dessus illustre l'approche rétrosynthétique proposée pour la préparation du cœur hydroxy-éthylène. La formation des fonctions amine et alcool provient d'une réaction de nitroaldol ayant la stéréosélectivité voulue. L'aldéhyde (3) provient d'une réaction de nitroaldol ayant la stéréosélectivité voulue. L'aldéhyde (3) provient d'un clivage par oxydation d'un vinyle installé via l'addition d'un cuprate de façon stéréosélective sur la lactone insaturée (4). La lactone provient enfin de la cyclisation de l'acide D-glutamique (6) par diazotation de l'amine et rétention de la configuration. Maintenant que l'essentiel de la voie est en place, les sections suivantes parleront des étapes de cette synthèse. Les détails importants sur les problèmes rencontrés et les solutions apportées seront discutés.

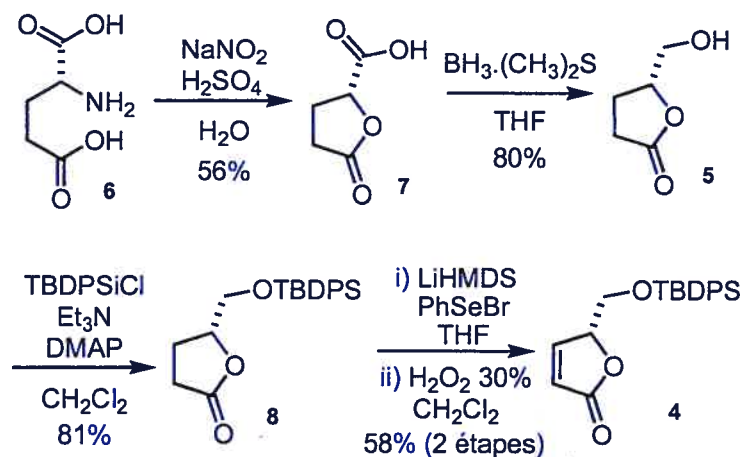
3,2 Synthèse de la lactone α,β insaturée

Pour les premières étapes de la synthèse, la chimie utilisée a été empruntée au mémoire de maîtrise de Mario Girard publié en 1992.³⁴ La synthèse commence par la cyclisation de l'acide D-glutamique (6) qui subit une réaction de diazotation suivie par une lactonisation avec rétention de configuration. Cette réaction donne la lactone (7) avec un rendement de 56% à température ambiante.

L'acide (**7**) est ensuite réduit à l'alcool (**5**) par le complexe borane-sulfure de méthyle. Il est à noter que le choix de l'hydrure est important dans le cas présent car l'acide est réduit et la lactone reste intacte. Cette étape donne un excellent rendement (80%) sur petite comme sur grande échelle. L'alcool est ensuite protégé avec le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle. Le dérivé éther TBDPS (**8**) cristallise facilement dans l'hexane et la majeure partie est récupérable par filtration. Le rendement est de l'ordre de 81%.

L'introduction de l'insaturation s'est avéré plus complexe. La formation de l'énolate suivi par la réaction avec le bromure de phénylsélenyle n'était jamais complète et environ 5% du produit de départ était récupéré. Même en prenant les plus grandes précautions nécessaires pour éviter les traces d'eau, le produit de départ était toujours présent. Un essai avec le bromure d'allyle a été fait pour vérifier que l'énolate était bien formé et le résultat fut concluant car le produit alkylé a été isolé. Malheureusement, bien que la réaction d'élimination puisse être réalisée immédiatement, la lactone insaturée (**4**) et le produit de départ (**8**) ne sont pas séparables par chromatographie sur gel de silice; de sorte qu'il est nécessaire de purifier l'intermédiaire phénylsélenyle avant de procéder à l'élimination. Selon la littérature³⁵, cette étape donne lieu à des variations importantes de rendements (72 à 90%). Le rendement global de ces deux étapes donne 58% même si des rendements de 72% sont rapportés.³⁴⁻³⁵

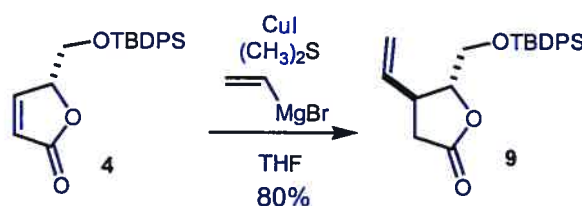
Équation 17 : Formation de la lactone α,β insaturée



3,3 Addition du cuprate

La réaction suivante consiste à effectuer l'addition conjuguée d'un groupement vinyle de façon *anti* au groupement TBDPS-hydroxyméthyle. Des études précédentes³⁵ ont révélé que cette réaction donne uniquement le produit *anti* avec de bons rendements. Les meilleurs rendements sont obtenus en ajoutant du sulfure de diméthyle au complexe CuI.vinyl Grignard. Il est possible de postuler que le complexe organométallique est stabilisé par le ligand, ce qui augmente la stéréosélectivité. L'addition de TMSCl n'est pas nécessaire pour promouvoir la réaction comme dans le cas des esters α,β insaturés acycliques³⁶.

Équation 18 : Addition du cuprate



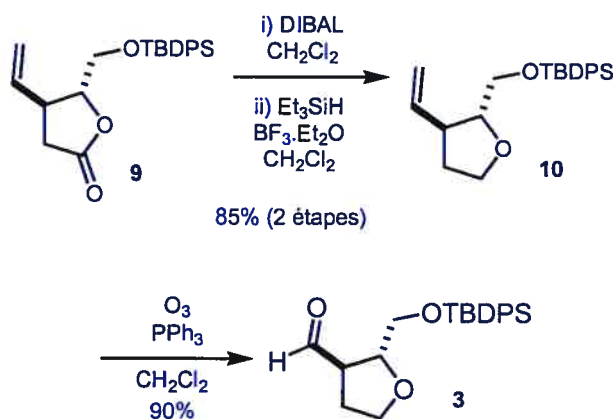
3,4 Réduction de la lactone et ozonolyse du vinyle

La réduction de la lactone pour obtenir le tétrahydrofuranne a été exécutée selon une procédure de la littérature³⁷ qui utilise DIBAL suivi de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ et Et_3SiH . La lactone est d'abord réduite à -78°C par DIBAL. Le produit obtenu peut exister sous deux formes : la forme ouverte comportant un aldéhyde et un alcool et la forme fermée sous forme de lactol. Cette molécule est traitée avec $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ à -45°C pour donner l'ion oxonium correspondant qui réagit ensuite avec le triéthylsilane pour donner le produit cyclique désiré. Comme à l'étape de la réduction de l'acide (7), le choix des réactifs est important pour obtenir le produit voulu. L'utilisation de NaBH_4 avec ce genre de fonctionnalité aurait donné un diol acyclique. Le produit (10) est obtenu avec un rendement de 85% pour les deux étapes.

Le clivage par oxydation du groupement vinyle a été réalisé par une réaction d'ozonolyse.³⁸ Les premiers essais de clivage ont été faits avec le tétraoxyde d'osmium et

le periodate de sodium.³⁹ Toutefois, le rendement s'est révélé très modeste (40%). Par ailleurs, les premiers essais d'ozonolyse suivie de la réduction avec Me₂S donnait aussi des rendements modestes (30%). Le changement de réducteur pour la triphénylphosphine a fait grimper le rendement à 90%. L'ozonide s'est révélé d'une stabilité remarquable face au Me₂S et au gel de silice. D'ailleurs, cet ozonide a pu être isolé par chromatographie sur colonne. La purification du produit (**3**) n'a pas causé de problème même en présence de phosphine.

Équation 19 : Formation de l'aldéhyde pour la réaction de Henry



3,5 La réaction de nitroaldol

La réaction de nitroaldol sur l'aldéhyde (**3**) (Équation 20) présente un défi important du point de vue de la stéréosélectivité. Deux moyens peuvent être utilisés pour diriger la formation du produit : premièrement le contrôle par le substrat et deuxièmement le contrôle par un catalyseur. Selon le modèle de Felkin-ahn, le diastéréomère désiré devrait se trouver dans la paire d'isomères dont la formation est favorisée (Schéma 15). L'incertitude réside dans l'influence que le groupement stériquement encombrant TBDPS aura sur le côté d'attaque. Si l'encombrement stérique provoqué par ce groupe protecteur est élevé, la sélectivité sera rehaussée. Les catalyseurs dont il a été question dans le chapitre 2 pourront aussi diriger l'attaque du nitronate de la façon désirée et mener au diastéréomère voulu. Il s'est avéré que les quatre isomères obtenus sont cristallins. Ce fait a facilité grandement la détermination de

la stéréochimie de chaque produit qui s'est fait par diffraction des rayons X. La structure cristalline de chaque isomère est représentée dans le tableau 3. Les résultats obtenus pour chaque promoteur et catalyseur employés sont rapportés dans le tableau 5 (p. 45).

Équation 20 : Représentation de la réaction de nitroaldol et des quatre isomères résultant

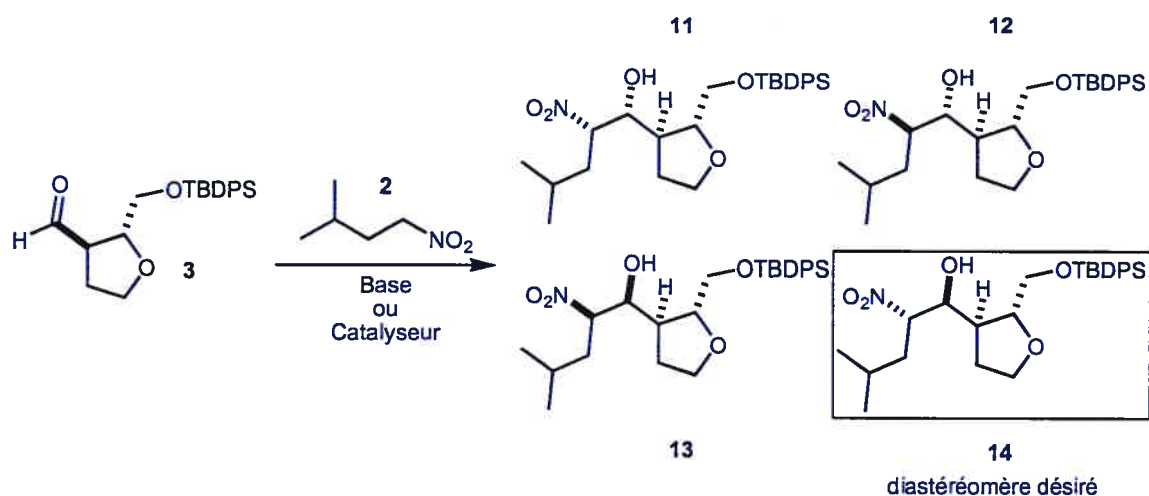


Schéma 15 : Prédiction de la stéréosélectivité selon le modèle de Felkin-Ahn

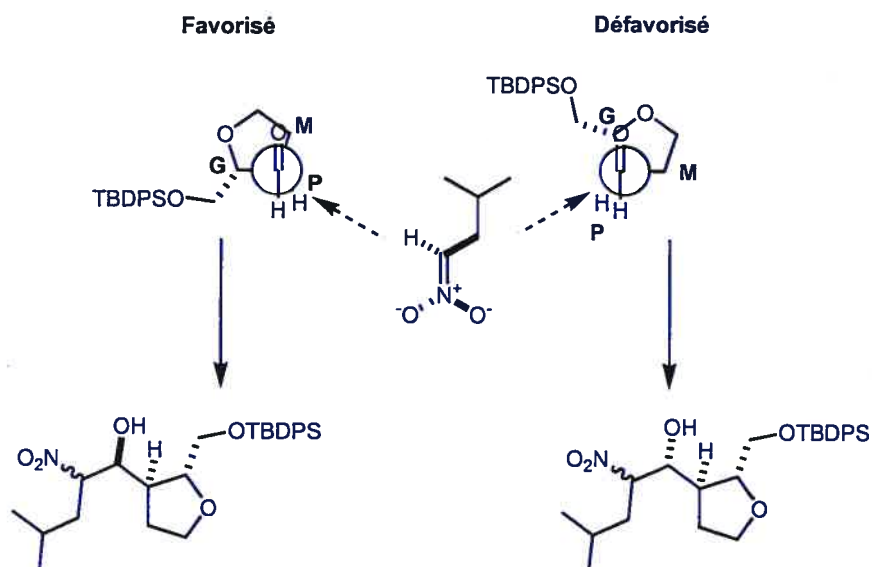
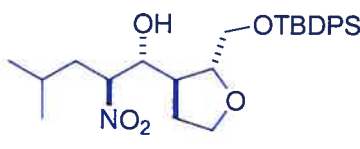
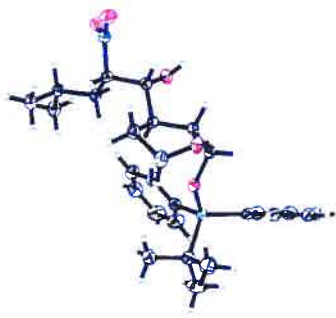
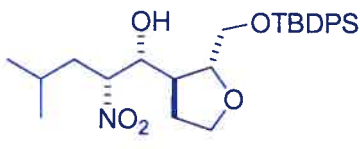

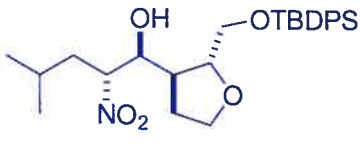
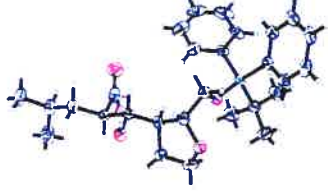
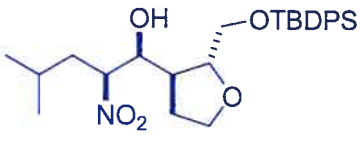



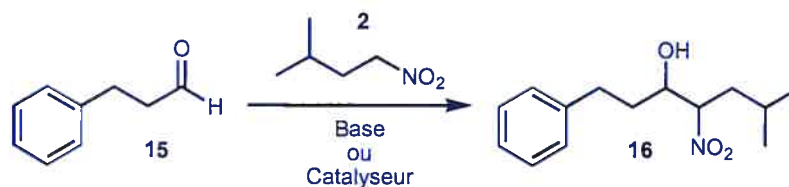
Tableau 3 : Structure cristalline de chaque isomère obtenue par diffraction des rayons X

	Structure	Image par rayons X
11	 <i>anti/anti-</i>	
12	 <i>anti/syn-</i>	
13	 <i>syn/anti-</i>	
14	 <i>syn/syn-</i>	

A) Nitronate lithié

La première procédure utilisée pour effectuer la réaction a été celle de Seebach¹⁸ décrite dans une section précédente. Pour vérifier la faisabilité de la réaction, le protocole a d'abord été testé sur l'hydrocinnamaldehyde (**15**) (Tableau 4).

Tableau 4 : Application de la réaction de nitroaldol sur un modèle



Base ou catalyseur	Conditions	Rendement (%)
Et ₃ N	Et ₂ O, tp	Pas de réaction
TMG	Sans solvant, 0 °C	Pas de réaction
Al ₂ O ₃	Sans solvant, tp	63
Amberlyst A21	THF, tp	64
BuLi (Seebach)	THF, -78 °C	76
Dowex 1X8 50	Sans solvant, tp	90
<i>t</i> -BuOK	<i>t</i> -BuOH / THF (1:1), 0 °C	85
LaLi ₃ (R-Binol) ₃ (Shibasaki)	THF, tp	80

Premièrement, la double déprotonation du nitroalcane n'était pas efficace car une partie du butyllithium utilisé restait en solution et attaquait l'aldéhyde. À la fin, trois produits étaient observés par RMN du proton; les quatre diastéréomères par paire et le produit résultant de l'alkylation par le butyllithium. Deuxièmement, lorsque le co-solvant était ajouté (HMPT ou DMPU), le mélange réactionnel devenait très difficile à agiter à basse température. Seebach en fait mention dans sa publication¹⁸.

B) Amberlyst A-21

Les résultats obtenus avec la résine Amberlyst A-21²¹ sur le modèle (Tableau 4) étaient encourageants. Les résultats sur le substrat (Équation 20) montrent une sélectivité peu élevée (Tableau 5, p. 45). Cette procédure a permis de synthétiser assez des quatre isomères pour trouver des conditions de séparation. Les quatre isomères ont pu être caractérisés et cristallisés.

C) Dowex 1X8 50

Dans le but de diminuer le temps de réaction et de promouvoir la consommation complète du réactif, l'idée d'utiliser une résine plus basique a été soulevée. La résine Dowex porteuse de groupements hydroxydes a donc été essayée comme promoteur. Les premiers résultats sur le modèle (Tableau 4) ont été excellents. Sur le substrat, l'isomère majeur (12) n'était pas celui voulu. De plus cette méthode s'est avéré erratique et variable en rendement.

D) KF

La réaction promue par le fluorure est risquée puisqu'il y a un groupement TBDPS qui pourrait être attaqué sur le substrat. Le KF n'a heureusement pas touché le groupe protecteur. Cependant, la réaction n'a pas donné de sélectivité très élevée avec un rendement modeste (Tableau 5, p. 45).

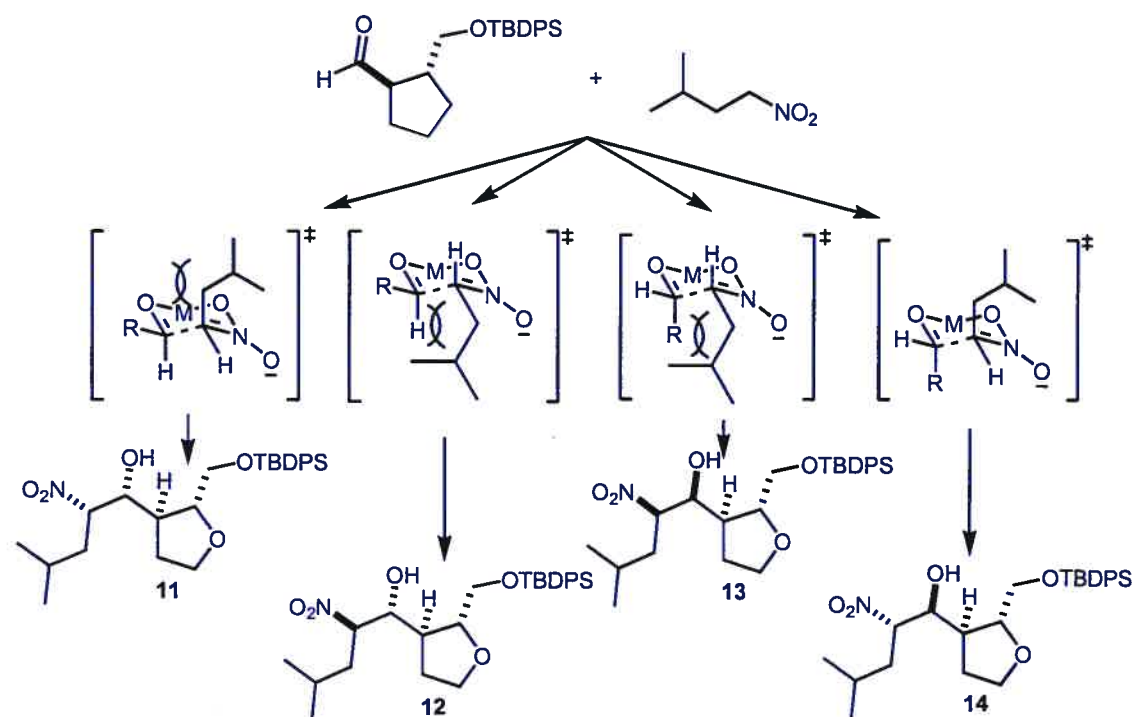
E) *t*-BuOM (M = K, Li)

Les essais sur le modèle (Tableau 4) avec *t*-BuOK ont été très prometteurs pour ce qui est du temps de réaction (environ 1 heure) et du rendement (85%). Sur le substrat (Équation 20), pour environ trois heures de réaction à -25 °C, la réaction a donné un rendement de 70% pour les quatre isomères. Même après deux jours, aucune augmentation notable du rendement n'est observée. La présence d'eau dans la réaction n'a pas d'effet sur le résultat global. La nature du cation du *tert*-butylate a aussi peu d'influence sur le rendement et la sélectivité (Tableau 5, p. 45).

Le schéma suivant offre une explication pour la stéréosélectivité légèrement supérieure de cette réaction. Tel que présenté par des modèles de Zimmerman-Traxler (Schéma 16), les états de transition des structures (11) et (13) montrent des interactions stériques assez importantes entre les deux groupements alkyles. Pour la structure (12), l'interaction stérique est légèrement minimisée tandis que la structure (14) montre des interactions moindres. Ce modèle corrobore les résultats obtenus (Tableau 5, p. 45).

Toutefois, il est possible de faire un parallèle avec les travaux de Solladié-Cavallo.²³ En présence d'un solvant protique, ils ont observé une diminution de l'effet pontant du KF dû à une solvation du cation. Dans le cas présent, il est pratiquement certain que le cation est aussi solvato par le *t*-BuOH et il n'est pas disponible pour contrôler l'approche des réactifs. La sélectivité légèrement supérieure est probablement dû à un effet stérique et à la température plus basse.

Schéma 16 : Modèles de l'état de transition de la réaction de Henry en présence d'un cation



F) Guanidines C₂-symétriques

En premier lieu, le TMG a été essayé sur le modèle (Tableau 4) sans résultat. Des expériences précédentes avaient montré que Et₃N ne donnait pas de réaction non plus avec le 3-méthyl-1-nitrobutane. Ces résultats laissent croire que la formation du nitronate en présence de ces bases n'est pas suffisamment efficace pour promouvoir la réaction. L'absence de réaction avec TMG condamne l'utilisation des guanidines C₂-symétriques pour augmenter la sélectivité dans le cas présent.

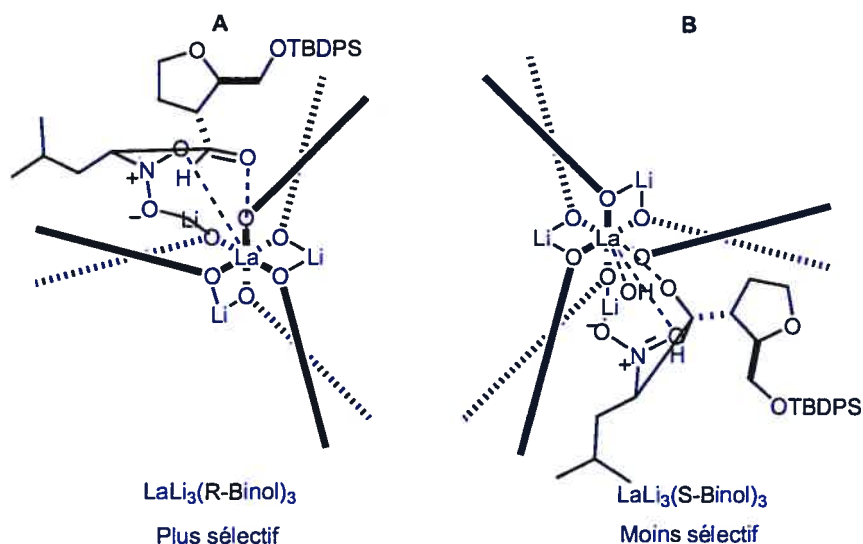
G) Catalyseur hétérobimétallique de Shibasaki

Après les résultats modestes obtenus par le contrôle du substrat pour induire la stéréosélectivité dans la réaction, la voie du catalyseur a été explorée. Sur le modèle (Tableau 4), la réaction a fonctionné avec un bon rendement.

Le catalyseur utilisé est celui de seconde génération⁴⁰ (un équivalent de LiOH est ajouté au catalyseur pour augmenter la vitesse de réaction). Même après quatre jours, la réaction n'était toujours pas complète. Cependant, la sélectivité de la réaction a été améliorée par rapport aux méthodes précédentes utilisant le contrôle du substrat (Tableau 5, p. 45). Avec cette procédure, le rendement de l'isomère voulu (**14**) grimpe à 46%.

Dans le but de voir si un autre isomère majoritaire pouvait être obtenu, l'autre énantiomère du catalyseur (préparé avec (*S*)-1,1'-bi(2-naphtol) a été utilisé. Les résultats montrent que ce catalyseur donne une sélectivité inférieure. Le schéma 17 montre la représentation du substrat complexé avec le catalyseur. Même si l'influence du substrat sur la sélectivité n'est pas très importante, elle demeure présente.

Schéma 17 : Relation du catalyseur de Shibasaki avec le substrat



H) Catalyseur bi-nucléaire zincique de Trost

Puisque le catalyseur de Shibasaki a fonctionné avec un nitroalcane supérieur (à longue chaîne), des expérimentations ont été faites sur le catalyseur de Trost.³⁰ En effet, les résultats qu'il a publiés impliquent l'utilisation de nitrométhane seulement. Les résultats obtenus ont démontré que la réaction fonctionne aussi avec d'autres nitroalcanes mais à température ambiante (la procédure de Trost est à $-25\text{ }^\circ\text{C}$). Cependant, le temps alloué pour la réaction est le même que pour la réaction de Shibasaki et la sélectivité est inférieure (Tableau 5, p. 45). De plus, la synthèse du précurseur demande trois étapes, ce qui est moins pratique en comparaison de Shibasaki qui ne demande pas d'étape supplémentaire avant la préparation du catalyseur.

I) Bisoxazolines de Jorgensen

Cette procédure³² présentait un potentiel intéressant. Cependant, la préparation du précurseur silylnitronate selon une procédure de Seebach⁴¹ n'a pas pu être réalisée. La grande sensibilité du nitronate à l'air ambiant le rend pratiquement impossible à isoler.

J) Bisoxazolines d'Evans

Cette méthode³³ est un autre exemple d'une procédure qui n'utilise que le nitrométhane sans faire allusion à d'autres nitroalcanes. Cette procédure s'est avéré inefficace avec le 3-méthyl-1-nitrobutane.

Figure 6 : Structure du ligand utilisé pour la réaction de Jorgensen et Evans

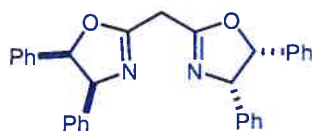


Tableau 5 : Données expérimentales sur la réaction de nitroaldol

Base ou Catalyseur	Conditions	Rendement (%)	Ratio et rendement (%)			
			11	12	13	14
Amberlyst A-21	THF, tp	60	1	1,6	1,1	1,9
			10%	17%	12%	20%
KF	<i>i</i> -PrOH, tp	52	1	1	1,3	2
			10%	10%	12%	20%
<i>t</i> -BuOK	<i>t</i> -BuOH / THF (1:1), -25 °C	70	1,4	2	1	3,5
			13%	18%	9%	30%
<i>t</i> -BuOLi	<i>t</i> -BuOH / THF (1:1), -25 °C	70	1	1,4	1,2	2,7
			11%	16%	13%	30%
LaLi ₃ (<i>R</i> -Binol) ₃ .LiOH (Shibasaki)	THF, -40 °C	65	1,5	5,5	1	20
			3%	13%	3%	46%
LaLi ₃ (<i>S</i> -Binol) ₃ .LiOH (Shibasaki)	THF, -40 °C	65	2,3	5,6	1	5
			11%	26%	5%	23%
Catalyseur zincique (Trost)	THF, tp	60	4,1	3,6	1	8,7
			15%	14%	4%	29%

K) Conclusion

Les points à retenir sont que la stéréosélectivité de la réaction de nitroaldol sur l'aldéhyde (3) est faible lorsque le contrôle est laissé au substrat et le produit majoritaire est l'isomère désiré excepté pour le cas de la résine Dowex. De plus, l'utilisation du catalyseur de Shibasaki a permis d'augmenter quelque peu la stéréosélectivité et la formation du produit voulu. Le catalyseur de Trost a aussi influencé la sélectivité mais son effet est moins important.

3,6 Réduction du nitro et protection

A) Méthode 1

La première méthode étudiée pour la réduction du nitro et la protection de l'amine correspondant utilisait une réduction suivie de la protection de l'amine par un Boc et la formation d'un isopropylidène avec l'alcool et l'amine. Cette route avait l'avantage de pouvoir libérer l'alcool primaire avec le TBAF sans précaution spécifique. Les essais sur le modèle ont donné les résultats suivants (Tableau 6).

Équation 21 : Méthode 1 sur le modèle

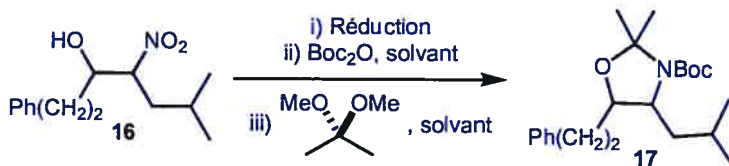
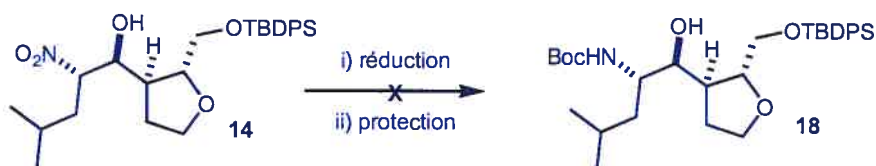


Tableau 6 : Résultats de la réduction et de la protection par Boc sur la molécule modèle

Conditions		
Réduction	Protection	Rendement (%)
LiAlH ₄ , THF ⁴²	-	Décomposition
NaBH ₄ , NiCl ₂ , MeOH ⁴³	-	Décomposition
Pd/C, NaBH ₄ , THF ⁴⁴	-	Décomposition
HCO ₂ NH ₄ , Pd/C, MeOH/THF ⁴⁵	-	Pas de réaction
H ₂ (1 atm), PtO ₂ , AcOEt ⁴⁶	-	Pas de réaction
H ₂ (1 atm), Pd/C, MeOH ⁴⁶	-	Pas de réaction
H ₂ (1 atm), Pd/C, AcOH, EtOH ⁴⁶	-	Pas de réaction
Al-Hg, H ₂ O, ultrasons, THF ⁴⁷	Boc ₂ O, ultrasons, THF	60
SmI ₂ , MeOH/THF ⁴⁸	Boc ₂ O, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂	37
H ₂ (1 atm), Ni Raney, MeOH ⁴⁶	Boc ₂ O, CH ₂ Cl ₂	30
H ₂ (5 atm), Pd/C, MeOH ⁴⁶	Boc ₂ O, Et ₃ N, MeOH	30
H ₂ (5 atm), Ni Raney, MeOH ⁴⁶	Boc ₂ O, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂	35
H ₂ (5 atm), Ni Raney H ₂ PtCl ₆ , MeOH ⁴⁹	Boc ₂ O, Et ₃ N, MeOH	59
H ₂ (11 atm), Pd/C, AcOH, EtOH ⁴⁶	Boc ₂ O, Et ₃ N, MeOH	65

Équation 22 : Application de la méthode 1 sur le substrat 14

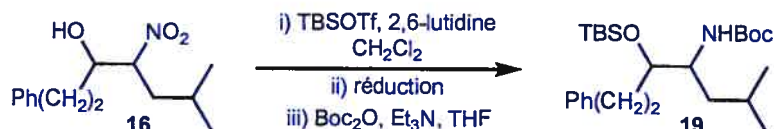


Premièrement, le substrat (14) n'est pas soluble dans les alcools, ce qui limite l'utilisation des méthodes d'hydrogénation. Deuxièmement, la réduction par un amalgame d'aluminium donne un mélange de produits. Une autre voie a dû être utilisée.

B) Méthode 2

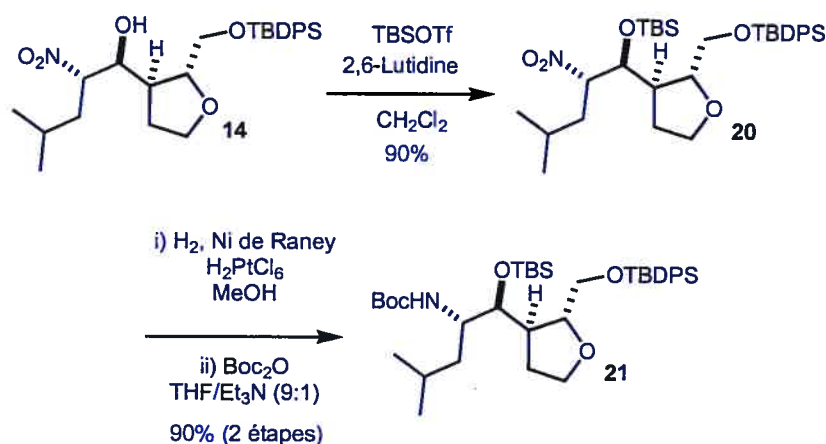
La deuxième route passe par la protection de l'alcool avec le TBSOTf suivi par la réduction du nitro et la protection de l'amine par un Boc (Équation 23).

Équation 23 : Méthode 2 sur le modèle



Les résultats préliminaires sur le modèle ont été excellents. Premièrement la protection de l'alcool avec le TBSOTf a donné un rendement quantitatif. Deuxièmement, l'hydrogénation du nitro et la protection de l'amine par Boc s'est avéré beaucoup plus simple qu'avec l'alcool libre. Lorsque l'alcool est protégé, les risques de décomposition du produit de départ par une rétro-nitroaldol sont grandement diminués.

Équation 24 : Application de la méthode 2 sur le substrat 14



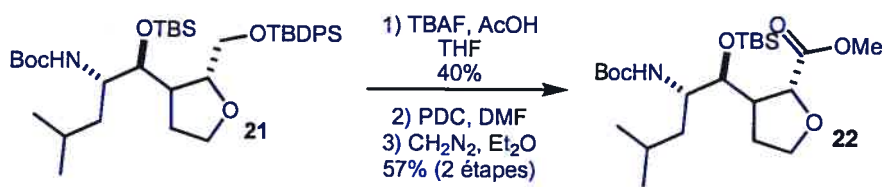
Dans le cas du substrat (14) le temps alloué pour la protection de l'alcool et l'hydrogénation ont dû être ajustés à la hausse. D'une heure sur le modèle, le temps pour la protection est passé à 16 heures sur le substrat. Pour l'hydrogénation, le temps est passé de 18 heures à 3 jours avec un excellent rendement (Équation 24).

3,7 Libération sélective de l'alcool primaire et oxydation

Le clivage du TBDPS de façon sélective est rapporté par Higashibayashi⁵⁰ qui montre qu'avec un mélange d'acide acétique et de TBAF, le TBDPS sur un alcool primaire peut être enlevé en présence d'un TBS secondaire. La sélectivité entre les deux groupements protecteurs est fonction du ratio entre l'acide acétique et le TBAF; le choix du solvant, le THF ou le DMF, a aussi un rôle à jouer. L'application de cette procédure au substrat (21) a cependant donné un rendement modeste (40%).

Des essais d'oxydation avec TEMPO et ensuite NaClO₂ n'ont pas mené à l'acide. La réaction avec TEMPO a transformé l'alcool mais la réaction subséquente n'a pas transformé l'aldéhyde en acide. L'oxydation avec PDC a donné l'acide directement qui a été immédiatement traité avec diazométhane pour former l'ester méthylique. L'oxydation et l'estérification ont donné un rendement de 57% (Équation 25). L'acide a été transformé en ester pour en faciliter la manutention et la caractérisation.

Équation 25 : Libération de l'alcool, oxydation et estérification

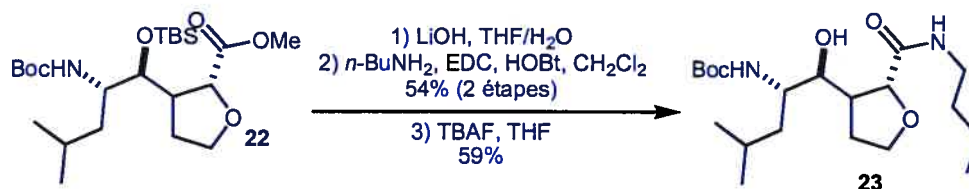


3,8 Couplage avec *n*-butylamine et libération de l'alcool secondaire

L'hydrolyse de l'ester s'est faite en présence de LiOH dans un mélange THF / H₂O. Le couplage avec la *n*-butylamine a ensuite été réalisé avec l'aide de EDC et HOBt pour donner l'amide avec un rendement de 54% pour deux étapes.

L'étape finale a été la libération de l'alcool avec TBAF qui a donné un rendement de 59% (Équation 26) et cet intermédiaire a déjà été synthétisé par une route différente.

Équation 26 : Couplage avec *n*-butylamine et libération de l'alcool



3,9 Corrélation avec les données de Dr Yihua Hou

Le Dr Yihua Hou de notre groupe de recherche a effectué la synthèse de la molécule (**23**) (Équation 26) par une autre route synthétique (20 étapes, 2,8%). Les données expérimentales obtenues par sa stratégie sont identiques à celles obtenues lors de cette synthèse (19 étapes, 0,37%). Les deux synthèses ont pratiquement le même nombre d'étape. Toutefois, le rendement global de la synthèse du Dr. Hou est 7,6 fois supérieur à celui obtenu ici. Les rendements le long de sa voie synthétique sont en moyenne supérieurs et la réaction clé, une condensation aldolique, est plus stéréosélective que la nitroaldol ici. De plus, lors de l'étape suivant la réaction aldol, elle épimérise un centre et récupère seulement deux diastéréomères dont celui voulu en majorité. Donc, face à ces arguments, la synthèse du Dr. Hou s'avère plus efficace.

Chapitre 4 : Conclusion

Conclusion

Lors de ce projet, la synthèse d'un isostère hydroxy-éthylène a été effectuée de façon stéréosélective à partir de l'approche chiron. Le premier centre stéréogénique est venu de l'acide D glutamique (**6**) qui a été transformé en lactone avec rétention de configuration. Le centre suivant a été obtenu par l'addition d'un organocuprate de façon stéréosélective et seul le produit (**9**) ayant la conformation *anti* a été obtenu. Les deux autres centres stéréogéniques ont été formés au cours de la même réaction, soit la nitroaldol, qui a donné une sélectivité faible lorsque le contrôle est fait par le substrat. Le catalyseur hétérobimétallique de Shibasaki a permis d'augmenter quelque peu la sélectivité de la réaction et la quantité de l'isomère voulu (**14**) qui est en passant l'isomère majoritaire dans presque toutes les stratégies retenues. Le catalyseur zincique de Trost a aussi augmenté la sélectivité mais de façon moindre.

La réduction du groupement nitro en α de l'alcool est beaucoup plus simple lorsque cet alcool est protégé car plusieurs réactions indésirables sont évitées. En effet, avec l'alcool protégé, le rendement de la réduction du nitro et la protection de l'amine résultant est de 90%. La réduction du nitro avec l'alcool libre n'a pu être effectué parce que la réaction a donné un mélange de produits inséparable.

Le produit final (**23**) qui a déjà été synthétisé par une voie indépendante a pu être comparé et le produit est bien celui attendu. La méthode utilisée pour la synthèse de l'isostère hydroxy-éthylène comportant un cycle tétrahydrofuranne s'est avéré d'une efficacité moindre que la méthode du Dr. Hou (stagiaire post-doctoral du groupe) et la réaction de nitroaldol donne l'isomère désiré (**14**) en majorité.

Chapitre 5 : Partie expérimentale

5,1 Notes générales

A) Instrumentation

Les points de fusion non-corrigés ont été déterminés avec un appareil Büchi. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 241 ou 343. Seule la longueur d'onde de la lampe de sodium à 589 nm a été utilisée. Les spectres infrarouges (IR) ont été enregistrés avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer FTIR Paragon 1000. Les échantillons étaient dissous dans CHCl_3 et déposés sur une pastille de NaCl. Seules les bandes intenses et/ou significatives sont listées.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été pris en solution dans des tubes de Pyrex et furent enregistrés sur un des quatre appareils suivant : Bruker AMX-300, Bruker ARX-400, Bruker AV-300 ou Bruker AV-400. Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) selon l'échelle δ et référés au solvant utilisé : 7.27 ppm pour le CDCl_3 , 3.30 ppm pour le CD_3OD . Certains signaux sur les spectres de ^{13}C se chevauchent (par exemple les signaux des méthyles sur le *tert*-butyle du TBDPS). Seulement un pic est rapporté dans ces cas.

Tableau 7 : Abréviations utilisées pour identifier la multiplicité des pics en RMN

Multiplicité	Abréviation
Singulet	s
Doublet	d
Triplet	t
Quadruplet	qu
Doublet dédoublé	dd
Multiplet	m

Les spectres de masse ont été enregistrés avec un spectromètre Kratos MS-50 TCTA ou VG-autospec-C1 par les techniques de bombardement atomique rapide (FAB).

B) Chromatographie

La plupart des produits ont été purifiés par chromatographie de type éclair avec du gel de silice Kieselgel 60 (Merck no 9385, 200-400 mesh). Les solvants utilisés sont préalablement distillés.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques de verre commerciales enduites de gel de silice pour suivre la progression de la réaction (0.25 mm d'épaisseur, Merck, Kieselgel 60F₂₅₄).

C) Les révélateurs généraux

1) *Lumière ultraviolette (254nm)*

Les produits possédant des chromophores absorbants dans l'ultraviolet sont facilement détectés en chromatographie sur couche mince.

2) *Molybdate d'ammonium et sulfate de cérium aqueux*

Les plaques de CCM sont immergées dans une solution de molybdate d'ammonium, $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, (25g) et sulfate de cérium, CeSO_4 (10g) dans une solution d'acide sulfurique concentré-eau (1 :9, 1L) et ensuite chauffées ; la plupart des composés forment une tache bleue.

3) *Détection des groupements aminés*

Les fonctions amines sont révélées par l'action de la ninhydrine (2g) dans du *n*-butanol (600mL) et de l'acide acétique (18mL). Les plaques de CCM sont chauffées et vaporisées pour donner des taches jaunâtres ou rougeâtres dépendant de l'amine (primaire, secondaire ou tertiaire).

4) *Détection des oléfines.*

Les plaques de CCM sont immergées dans une solution au KMnO_4 (3g) et K_2CO_3 (20g) dans l'eau (300mL) puis chauffées.

D) Solvants des réactions

L'acétate d'éthyle, le dichlorométhane et l'hexane sont distillés avant usage. Pour les réactions qui requièrent des conditions anhydres, les réactifs sont séchés selon les méthodes suivantes ou en utilisant un système de « *Solvent Delivery System* » de Glasscontour Inc.

Tableau 8 : Agents desséchants utilisé pour différents réactifs

Produit	Agent desséchant
Et ₃ N	CaH ₂
MeOH	CaH ₂

Tous les autres solvants ont été achetés anhydres, de qualité spectroscopique et utilisés comme tels.

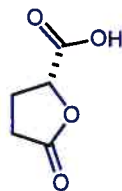
E) Généralités

La nomenclature des composés fut déterminée à l'aide du programme Autonom® et selon : Favre, H. *Les fondements de la nomenclature pour la chimie organique*; l'Ordre des chimistes du Québec; Montréal, 1996.

Les spectres RMN originaux, les spectres de masse et les spectres IR sont disponibles auprès du professeur Stephen Hanessian au Département de chimie de l'Université de Montréal.

5,2 Détail sur la partie expérimentale

Acide (*R*)-5-oxo-tetrahydrofuran-2-carboxylique (7)



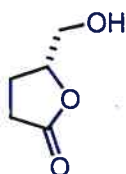
À une solution d'acide D-glutamique (15 g, 102 mmol) dans l'eau (100 ml) ont été ajoutés simultanément en une heure une solution de nitrite de sodium (8,3 g, 120 mmol) dissout dans l'eau (60 ml) et d'acide sulfurique (60 ml, 1 M). La solution claire a été agitée toute la nuit (~15 heures) à température ambiante puis l'eau a été évaporée sous vide. L'huile obtenue a été extraite avec de l'acétone chaud (4 x 100 ml). L'acétone a été asséché avec Na₂SO₄, filtré et évaporé sous vide. L'huile jaune claire obtenue a été dissoute dans 600 ml de dichlorométhane chaud. Le solvant a été asséché avec Na₂SO₄, filtré et évaporé sous vide pour donner le produit 7 (7,4 g, 57 mmol, 56 %) sous forme d'huile qui cristallise avec le temps.

$[\alpha]_D^{20}$: -13,6° (c=1,9; EtOH); litt.³⁴ (énantiomère) +15,4° (c=2; EtOH)

RMN ¹H : (CD₃OD) δ (ppm) 5,02-4,99 (m, 1H); 2,66-2,54 (m, 3H); 2,33-2,26 (m, 1H).

RMN ¹³C : (CD₃OD) δ (ppm) 178,1; 172,4; 76,4; 26,8; 25,9.

(*R*)-5-Hydroxymethyldihydrofuran-2-one (5)



À une solution du produit 7 (7,2 g, 55,6 mmol) dans le THF (120 ml) a été ajouté pendant 40 minutes à 0 °C le complexe borane-sulfure de méthyle (2 M / THF). (28 ml, 56 mmol) La solution a été agitée toute la nuit (~ 15 heures) à température ambiante et

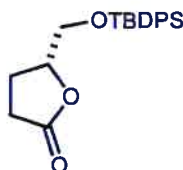
l'excès d'hydrure a été neutralisé en ajoutant lentement à 0 °C une solution de MeOH (120 ml) et de Et₃N (2 ml). Le mélange réactionnel a été agité 30 minutes et les solvants ont été évaporés. La procédure a été répétée deux autres fois mais seulement avec MeOH. Le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : 5 % MeOH / CH₂Cl₂) pour donner le produit **5** (5,1 g, 44,7 mmol, 80 %) sous forme d'huile jaune.

IR : (film) (cm⁻¹) 3408 (OH); 1765 (C=O).

RMN ¹H : (CD₃OD) δ (ppm) 4,66-4,61 (m, 1H); 3,92-3,88 (dd, *J*=2,8; 12,5Hz; 1H); 3,67-3,63 (dd, *J*=4,6; 12,5Hz; 1H); 2,67-2,48 (m, 3H); 2,31-2,22 (m, 1H); 2,20-2,10 (m, 1H); litt.³⁴ (énantiomère) identique.

RMN ¹³C : (CD₃OD) δ (ppm) 178,1; 81,2; 54,5; 29,1; 23,6.

(*R*)-5-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl)-dihydrofuran-2-one (8**)**



À une solution du produit **5** (5,10 g, 43,9 mmol) dans le CH₂Cl₂ (40 ml) à 0 °C a été ajouté lentement Et₃N (8,1 ml, 62 mmol), le chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyl (11,26 ml, 44 mmol) et la 4-diméthylaminopyridine (DMAP) (68 mg, 0,56 mmol). Le milieu réactionnel a été agité six heures à température ambiante. La solution a été diluée avec Et₂O et lavée avec une solution aqueuse de HCl 1,2 M, une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ et une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique a été asséchée avec Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous vide. L'huile jaune obtenue a été dissoute dans l'hexane chaud. Après la cristallisation du produit, la solution a été filtrée, le filtrat (hexane) a été évaporé et le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : 20% AcOEt/hexane). Produit **8** (12,6 g, 35,6 mmol, 81 %) sous forme d'un solide blanc cristallin.

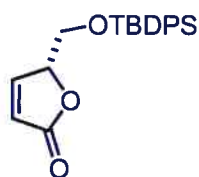
p. f. : 74-75 °C; litt.³⁴ : 75-76 °C

$[\alpha]_D^{20}$: -28,3° (c=1,9; CHCl₃); litt.³⁴ (énantiomère) +29° (c=2; CHCl₃)

RMN ¹H : (CDCl₃) δ (ppm) 7,68-7,66 (m, 4H); 7,48-7,39 (m, 6H); 4,64-4,60 (m, 1H); 3,91-3,87 (dd, *J*=3,2; 11,4Hz; 1H); 3,71-3,68 (dd, *J*=3,3; 11,3Hz; 1H); 2,72-2,65 (m, 1H); 2,57-2,48 (m, 1H); 2,32-2,22 (m, 2H); 1,07 (s, 9H); litt.³⁴ (énantiomère) identique.

RMN ¹³C : (CDCl₃) δ (ppm) 178,0; 136,1; 136,0; 133,3; 132,9; 130,3; 128,3; 80,4; 65,9; 29,0; 27,1; 24,1; 19,6.

(*R*)-5-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxymethyl)-5*H*-furan-2-one (4)



À une solution d'hexaméthyl disilazidure de lithium (12 ml, 12 mmol) (LiHMDS) (1 M / THF) à -78 °C a été ajouté le produit **8** (3,88 g, 10,9 mmol) dans le THF (15 ml). La solution a été agitée pendant 20 minutes à -78 °C. L'énolate formé a été piégé par une solution de bromure de phénylsélényle (2,8 g, 12 mmol) dans le THF (12 ml). Une solution de HCl 1 M (15 ml) a été ajoutée immédiatement après. La phase aqueuse a été extraite avec Et₂O (100 ml). La phase organique a été lavée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, une solution aqueuse saturée de NaCl, asséchée avec Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : 10% AcOEt / hexane) pour donner l'intermédiaire phénylsélényle (5,15 g, 10 mmol, 92%). L'intermédiaire a été dissout dans le CH₂Cl₂ (25 ml) et ajouté goutte à goutte au peroxyde d'hydrogène (7,5 ml, 30%) à 0 °C. Après avoir agité 60 minutes à température ambiante, la réaction a été diluée avec CH₂Cl₂ (100 ml) et H₂O (10 ml). Les phases ont été séparées et la phase organique a été lavée avec H₂O (3 x 10 ml) et une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique a été asséchée avec Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : 20% AcOEt/hexane) pour donner le produit **4** (2,24g g, 6,35 mmol, 63%, 58% pour les deux étapes) sous forme de solide jaunâtre.

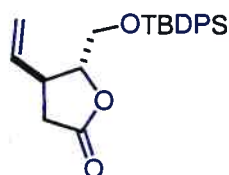
p. f. : 81-82 °C; litt.³⁴ (énantiomère) 81-82 °C

IR : (film) (cm⁻¹) 1755 (C=O).

RMN ¹H : (CDCl₃) δ (ppm) 7,68-7,62 (m, 4H); 7,48-7,37 (m, 7H); 6,20-6,17 (dd, J=2,0; 5,7Hz; 1H); 5,09-5,06 (m, 1H); 3,94-3,89 (dd, J=4,5; 11,0Hz; 1H); 3,89-3,84 (dd, J=5,1; 11,0Hz; 1H); 1,04 (s, 9H); litt.³⁴ (énantiomère) identique.

RMN ¹³C : (CDCl₃) δ (ppm) 173,4; 154,5; 136,0; 133,2; 133,0; 130,4; 128,3; 123,1; 83,7; 63,8; 27,1; 19,6.

(R)-5-(tert-Butyldiphenylsilyloxymethyl)-(S)-4-vinyldihydrofuran-2-one
(9)



À une suspension de CuI (1,6 g, 8,4 mmol) dans le THF (40 ml) à -78 °C a été ajouté le bromure de vinylemagnésium (1,6 M / THF) (10,6 ml, 17 mmol). Après 10 minutes d'agitation, le sulfure de diméthyle a été ajouté. Après 2h30 d'agitation à -78 °C, une solution du produit 4 (1 g, 2,8 mmol) dans le THF (20 ml) a été ajouté lentement. Après 2h, la réaction a été neutralisée par une solution aqueuse saturée de NH₄Cl et d'ammoniaque (1:1) (100 ml). Le tout a été dilué avec Et₂O (150 ml). La solution a été agitée vigoureusement jusqu'à température ambiante (1 heure). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec Et₂O (2 x 150 ml). La phase organique a été lavée avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl et d'ammoniaque (1:1), une solution aqueuse saturée de NH₄Cl et une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique a été asséchée avec Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : 10% AcOEt/hexanes) pour donner le produit 9 (850 mg, 2,2 mmol, 80%) sous forme d'huile.

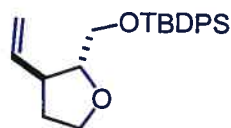
[α]_D²⁰ : -31,7° (c=3,1; CHCl₃); litt.⁵¹ (énantiomère) +32,5° (c=1; CHCl₃).

IR : (film) (cm^{-1}) 1794 (C=O).

RMN ^1H : (CDCl_3) δ (ppm) 7,70-7,67 (m, 4H); 7,48-7,39 (m, 6H); 5,81-5,72 (ddd, $J=8,0$; 10,6; 16,7Hz; 1H); 5,15 (s, 1H); 5,13-5,11 (d, $J=7,1$ Hz; 1H); 4,28-4,25 (td, $J=3,3$; 6,8Hz; 1H); 3,97-3,93 (dd, $J=3,8$; 11,7Hz; 1H); 3,76-3,72 (dd, $J=3,4$; 11,7Hz; 1H); 3,26-3,18 (qu, $J=8,0$ Hz; 1H); 2,88-2,81 (dd, $J=9,0$; 17,6Hz; 1H); 2,50-2,43 (dd, $J=8,5$; 17,6Hz; 1H); 1,08 (s, 9H); litt.⁵¹ (énantiomère) identique.

RMN ^{13}C : (CDCl_3) δ (ppm) 176,5; 136,8; 136,1; 136,0; 133,3; 133,0; 130,4; 128,3; 117,9; 85,0; 63,7; 41,2; 35,5; 27,2; 19,7.

**(R)-2-(tert-Butyldiphenylsilyloxymethyl)-(S)-3-vinyltetrahydrofuranne
(10)**



À une solution du produit **9** (1 g, 2,6 mmol) dans le CH_2Cl_2 (10 ml) à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a été ajouté l'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL) (1,5 M / toluène) (2,1 ml, 31,5 mmol) a été ajouté par portion. Après 3 heures d'agitation à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, un peu de méthanol a été ajouté et la solution a été agitée 1 heure supplémentaire à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La température a été remontée à $0\text{ }^\circ\text{C}$. Et_2O (10 ml) et H_2O (0,5 ml) ont été ajoutés. La solution a été agitée 20 minutes à température ambiante pour qu'un gel se forme. Ce gel a été filtré sur Celite et lavé avec AcOEt chaud. Le filtrat a été évaporé sous vide. Le résidu a été dissout dans CH_2Cl_2 (10 ml) et le triéthylsilane (648 mg, 3,9 mmol) a été ajouté. La solution a été refroidie à $-45\text{ }^\circ\text{C}$. L'étherate de trifluorobore (412 mg, 2,9 mmol) a été ajouté goutte à goutte. La solution a été agitée 3 heures à $-45\text{ }^\circ\text{C}$ et neutralisée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . À température ambiante, les phases ont été séparées. La phase organique a été asséchée avec Na_2SO_4 , filtrée et évaporée sous vide. Le résidu a été purifié par chromatographie (éluant : 5% AcOEt/hexane) pour donner le produit **10** (770 mg, 2,1 mmol, 85%) sous forme d'huile.

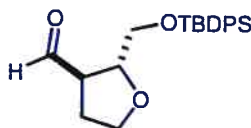
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $-8,7^\circ$ ($c=0,9$; CHCl_3).

IR : (film) (cm^{-1}) 2932.

RMN ^1H : (CD_3OD) δ (ppm) 7,78-7,75 (m, 4H); 7,49-7,40 (m, 6H); 5,83-5,74 (ddd, $J=8,1$; 10,2; 17,1Hz; 1H); 5,10-5,05 (ddd, $J=1,0$; 1,6; 17,1Hz; 1H); 5,05-5,02 (ddd, $J=0,7$; 1,7; 10,2Hz; 1H); 4,01-3,71 (m, 5H); 2,88-2,80 (qu, $J=8,0$ Hz; 1H); 2,19-2,12 (m, 1H); 1,90-1,80 (m, 1H); 1,12 (s, 9H).

RMN ^{13}C : (CDCl_3) δ (ppm) 138,9; 135,6; 133,5; 129,5; 127,5; 115,3; 84,0; 67,9; 64,7; 45,0; 33,2; 26,7; 19,1.

(*R*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl)-tetrahydrofuranne-(*R*)-3-carbaldehyde (3)



À une solution du produit **10** (591 mg, 1.6 mmol) dans le CH_2Cl_2 (16 ml) à -78°C a été ajouté un courant d'ozone pendant environ 30 minutes (la solution est devenu bleuté lorsqu'il y a eu un excès d'ozone). La solution a été agitée 30 minutes sous argon et la PPh_3 a ensuite été ajoutée (420 mg, 1,6 mmol) pour réduire l'ozonide formé. La réaction a été agitée 4 heures à température ambiante et le solvant a été évaporé. Le résidu a été purifié par chromatographie (éluant : 5 à 20% AcOEt/hexane) pour donner le produit **3** (550 mg, 1,44 mmol, 90%) sous forme d'huile.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $-21,0^\circ$ ($c=1,25$; CHCl_3).

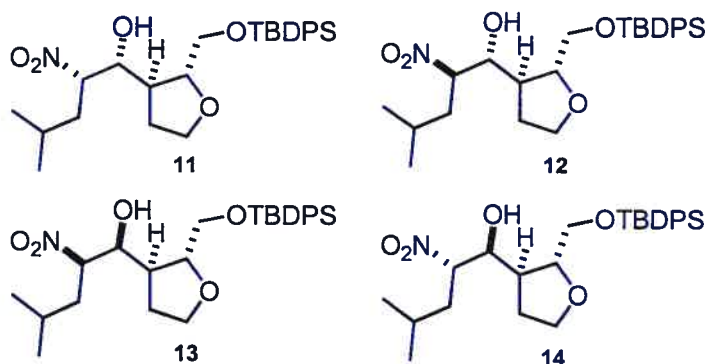
IR : (film) (cm^{-1}) 1727,3 (C=O).

RMN ^1H : (CDCl_3) δ (ppm) 9,72-9,71 (d, $J=2,3$ Hz; 1H); 7,74-7,66 (m, 4H); 7,47-7,38 (m, 6H); 4,27-4,21 (m, 1H); 3,98-3,82 (m, 2H); 3,80-3,75 (dd, $J=4,3$; 10,6Hz; 1H); 3,74-3,69 (dd, $J=5,5$; 10,6Hz; 1H); 3,15-3,07 (m, 1H); 2,31-2,08 (m, 2H); 1,06 (s, 9H).

RMN ^{13}C : (CDCl_3) δ (ppm) 201,3; 136,0; 136,0; 133,5; 133,5; 130,3; 130,2; 128,2; 128,2; 79,7; 68,8; 65,5; 54,5; 27,6; 27,2; 19,6.

Masse : (m/z) 291,2 (M-C₆H₅).

(S)-1-[(R)-2-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)methyl]-tetrahydrofuran-(R)-3-yl]-4-methyl-(S)-2-nitropentan-1-ol (14)



Chromatographie :

Le mélange d'isomères est séparable par chromatographie sur colonne. L'éluant à utiliser est 1% AcOEt / CH₂Cl₂ pour les deux premiers isomères (11 et 12) et ensuite un gradient allant jusqu'à 5% AcOEt / CH₂Cl₂ pour les deux autres (13 et 14).

Cristallisation :

Les quatre produits sont cristallins. La méthode générale est la suivante : Dans un bocal de 20ml, le produit solide a été dissout dans un minimum de THF. Le bocal a ensuite été enfermé dans un contenant hermétique plus grand contenant de l'hexane. Le tout a été laissé de côté quelques jours pour laisser l'hexane diffuser et les cristaux se développer.

Préparation du 3-méthyl-1-nitrobutane

Le réactif 3-méthyl-1-nitrobutane utilisé a été préparé selon la procédure publiée par Tarnus^{52a}. Le rendement est d'environ 50%. Des renseignements supplémentaires sont disponibles dans la publication de Kornblum.^{52b}

Méthode A : Catalyseur hétérobimétallique de Shibasaki

Le catalyseur a été préparé comme suit : À une solution de (*R*)-(+)-1,1'-bi(2-naphthol) (100 mg, 0,35 mmol) dans le THF (10 ml) a été ajoutée une solution de La(O*i*-Pr)₃ (37 mg, 116 μmol) dans le THF (1,5 ml) à 0 °C. BuLi a été ajouté (2,5 M / hexane) (140 μl). Le bain de glace a été enlevé et la solution a été agitée 12 h. H₂O (1 M / THF) (116 μl) et BuLi (2,5 M / hexane) (42 μl) ont été ajoutés et le catalyseur a été utilisé comme tel. À une solution de 3,7 ml du catalyseur (0,01 M / THF) a été ajoutée 3-méthyl-1-nitrobutane (1,3 ml, 11 mmol). Après 30 minutes d'agitation à -40 °C, une solution du produit 3 (400 mg, 1,1 mmol) dans 3,3 ml de THF a été ajoutée. La réaction a été agitée à -40 °C pendant 80 heures et neutralisée par une solution de HCl 1,2 M (2 ml). La phase aqueuse a été extraite avec Et₂O (3 x 10 ml). La phase organique a été lavée avec une solution aqueuse de NaCl saturée, asséchée avec Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu a été purifié par chromatographie selon la procédure habituelle pour donner le produit 11 (17 mg, 35 μmol, 3%), le produit 12 (69 mg, 142 μmol, 13%), le produit 13 (14 mg, 29 μmol, 3%) et le produit 14 (246 mg, 507 μmol, 46%).

La procédure sur le produit 3 (37 mg, 100 μmol) a été la même avec le catalyseur LaLi₃(*S*-Binol)₃. Produit 11 (5,4 mg, 11 μmol, 11%). Produit 12 (12,8 mg, 26 μmol, 26%). Produit 13 (2,2 mg, 5 μmol, 5%). Produit 14 (11,5 mg, 23 μmol, 23%).

Méthode B : KF

À une solution du produit 3 (550 mg, 1,5 mmol) et de 3-méthyl-1-nitrobutane (440 mg, 3,75 mmol) dans le *i*-PrOH (30 ml) a été ajoutée le KF (174 mg, 3 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 24 heures à température ambiante. La réaction a été versée dans H₂O (30 ml) et la phase aqueuse a été extraite avec Et₂O (3 x 150 ml). La phase organique a été asséchée avec Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu a été purifié par chromatographie selon la procédure habituelle pour donner le produit 11 (72 mg, 148 μmol, 10%), le produit 12 (72 mg, 148 μmol, 10%), le produit 13 (91 mg, 187 μmol, 12%) et le produit 14 (144 mg, 296 μmol, 20%).

Méthode C : *t*-BuOK

À une solution du produit 3 (37 mg, 100 μmol) et de 3-méthyl-1-nitrobutane (21 mg, 180 μmol) dans le *t*-BuOH / THF (1:1) (1 ml) a été ajouté le *t*-BuOK (1 M / *t*-BuOH) (10 μl , 10 μmol). La solution a été agitée 3 heures à $-25\text{ }^\circ\text{C}$. H_2O (5 ml) a été ajouté et la phase aqueuse a été extraite avec Et_2O (3 x 20 ml). La phase organique a été asséchée avec Na_2SO_4 , filtrée et évaporée sous vide. Le résidu a été purifié par chromatographie selon la procédure habituelle pour donner le produit 11 (6,1 mg, 13 μmol , 13%), le produit 12 (8,5 mg, 18 μmol , 18%), le produit 13 (4,4 mg, 9 μmol , 9%) et le produit 14 (15 mg, 30 μmol , 30%).

La procédure sur le produit 3 (37 mg, 100 μmol) a été la même avec *t*-BuOLi. Produit 11 (5,4 mg, 11 μmol , 11%). Produit 12 (7,5 mg, 16 μmol , 16%). Produit 13 (6,5 mg, 13 μmol , 13%). Produit 14 (14,5 mg, 30 μmol , 30%).

Méthode D : Amberlyst A-21

À une solution du produit 3 (37 mg, 100 μmol) et de 3-méthyl-1-nitrobutane (21 mg, 180 μmol) dans le THF a été ajouté un excès de la résine Amberlyst A-21 mouillé au préalable dans le THF. La solution a été agitée pendant 48 heures. La solution a été filtrée et la résine a été lavée avec du THF. Le résidu a été purifié par chromatographie selon la procédure habituelle pour donner le produit 11 (4,9 mg, 10 μmol , 10%), le produit 12 (8,4 mg, 17 μmol , 17%), le produit 13 (5,8 mg, 12 μmol , 12%) et le produit 14 (9,9 mg, 20 μmol , 20%)..

Méthode E : Catalyseur zincique de Trost

À une solution du produit 3 (60 mg, 163 μmol) et de 3-méthyl-1-nitrobutane (95 mg, 815 μmol) dans le THF (0,5 ml) à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a été ajouté le catalyseur de Trost (solution 0,1 M préparé comme suit : Le Et_2Zn (0,4 ml, 1 M / hexane) a été ajouté goutte à goutte à une solution du précurseur (voir section 2,4) (128 mg, 200 μmol (synthèse en trois étapes à partir du *p*-crésol et de (*S*)-(-)- α,α -diphényl-2-pyrrolidinemethanol selon la procédure^{30a})) dans THF (2 ml) à $0\text{ }^\circ\text{C}$. Le bain de glace a été enlevé et la solution a été

agitée 30 minutes). Avec une augmentation de température lente jusqu'à température ambiante, la solution a été agitée 4 jours. La réaction a été neutralisée avec HCl 0,5 M et extraite avec Et₂O. La phase organique a été lavée avec H₂O, une solution saturée de NaCl, asséchée avec Na₂SO₄, filtrée et évaporée. Le résidu a été purifié par chromatographie selon la procédure habituelle pour donner le Produit **11** (11,6 mg, 24 μmol, 15%), le produit **12** (10,7 mg, 22 μmol, 14%), le produit **13** (2,9 mg, 6 μmol, 4%) et le produit **14** (22,8 mg, 47 μmol, 29%).

Isomère 11 :

p.f. : 84-86 °C

[α]_D²⁰ : -19,4° (c=0,82; CHCl₃)

IR : (film) (cm⁻¹) 3392 (OH); 1551 (NO₂).

RMN ¹H : (CDCl₃) δ (ppm) 7,70-7,67 (m, 4H); 7,46-7,41 (m, 6H); 4,58-4,55 (m, 1H); 4,08-4,03 (m, 2H); 3,93-3,89 (m, 1H); 3,83-3,73 (m, 2H); 3,64-3,60 (m, 2H); 2,33-2,23 (m, 2H); 1,00-1,97 (m, 1H); 1,75-1,50 (m, 3H); 1,08 (s, 9H); 1,00-0,99 (d, *J*=6,5Hz; 3H); 0,96-0,95 (d, *J*=6,4Hz; 3H).

RMN ¹³C : (CDCl₃) δ (ppm) 135,5; 133,5; 132,4; 132,3; 129,8; 127,7; 89,4; 82,3; 75,5; 67,6; 66,2; 45,9; 35,5; 30,1; 26,6; 24,9; 23,2; 21,1; 19,0.

Masse : (m/z) 486 (M+1).

Isomère 12 :

p.f. : 145-147 °C

[α]_D²⁰ : -10,4° (c=0,68; CHCl₃)

IR : (film) (cm⁻¹) 3392 (OH); 1551 (NO₂).

RMN ^1H : (CDCl_3) δ (ppm) 7,71-7,65 (m, 4H); 7,48-7,39 (m, 6H); 4,68-4,64 (dt, $J=3,4$; 9,9Hz; 1H); 4,10-4,02 (m, 1H); 3,93-3,88 (m, 1H); 3,80-3,72 (m, 2H); 3,68-3,62 (m, 1H); 3,55-3,51 (m, 2H); 2,34-2,22 (m, 3H); 1,71-1,61 (m, 3H); 1,07 (s, 9H); 0,98 (d, $J=2,8\text{Hz}$; 3H); 0,96 (d, $J=2,7\text{Hz}$; 3H).

RMN ^{13}C : (CDCl_3) δ (ppm) 136,1; 136,0; 132,8; 130,4; 128,3; 89,1; 82,2; 75,6; 68,3; 66,5; 46,6; 39,3; 31,3; 27,2; 25,5; 23,1; 22,1; 19,5.

Masse : (m/z) 486 (M+1).

Isomère 13 :

p.f. : 104-107 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -10,8° (c=0,98; CHCl_3)

IR : (film) (cm^{-1}) 3401 (OH); 1549 (NO_2).

RMN ^1H : (CDCl_3) δ (ppm) 7,69-7,65 (m, 4H); 7,47-7,39 (m, 6H); 4,55-4,50 (ddd, $J=2,6$; 5,9; 11,5Hz; 1H); 4,04-4,01 (m, 1H); 3,91-3,81 (m, 3H); 3,71-3,67 (dd, $J=4,5$; 10,8Hz; 1H); 3,66-3,62 (dd, $J=5,1$; 10,8Hz; 1H); 2,37 (m, 1H); 2,28-2,22 (m, 1H); 2,14-1,94 (m, 3H); 1,67-1,48 (m, 2H); 1,07 (s, 9H); 0,95-0,93 (d, $J=6,5\text{Hz}$; 3H); 0,92-0,90 (d, $J=6,4\text{Hz}$; 3H).

RMN ^{13}C : (CDCl_3) δ (ppm) 136,1; 136,0; 133,6; 130,2; 130,2; 128,2; 89,9; 81,6; 73,1; 68,6; 65,9; 44,0; 38,4; 27,2; 26,6; 25,5; 23,6; 21,5; 19,6.

Masse : (m/z) 486 (M+1).

Isomère 14 :

p.f. : 128-131 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -30,6° (c=1,73; CHCl_3)

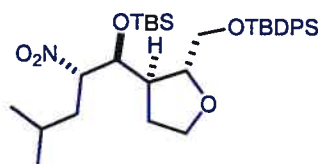
IR : (film) (cm^{-1}) 3346 (OH); 1558 (NO_2).

RMN ^1H : (CDCl_3) δ (ppm) 7,71-7,66 (m, 4H); 7,47-7,39 (m, 6H); 4,59-4,54 (ddd, $J=3,2; 8,0; 11,2\text{Hz}$; 1H); 4,04-4,01 (dd, $J=2,1; 7,7\text{Hz}$; 1H); 3,92-3,78 (m, 4H); 3,72-3,68 (dd, $J=5,4; 10,7\text{Hz}$; 1H); 2,38-2,28 (m, 2H); 2,08-1,94 (m, 2H); 1,84-1,76 (m, 1H); 1,60-1,50 (m, 1H); 1,46-1,39 (m, 1H); 1,09 (s, 9H); 0,98-0,97 (d, $J=6,4\text{Hz}$; 3H); 0,95-0,93 (d, $J=6,6\text{Hz}$; 3H).

RMN ^{13}C : (CDCl_3) δ (ppm) 136,1; 136,0; 133,6; 130,3; 130,3; 128,2; 128,2; 91,2; 81,2; 72,5; 68,6; 65,9; 43,8; 39,8; 27,3; 25,5; 25,5; 23,6; 21,5; 19,6.

Masse : (m/z) 486 ($M+1$).

(R)-3-[(S)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-(S)-2-nitropentyl]-(*R*)-2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-tetrahydrofuranne (20)



À une solution du produit **14** (229 mg, 0,47 mmol) dans le CH_2Cl_2 (4,7 ml) à 0 °C a été ajouté 2,6-lutidine (164 μl , 1,41 mmol) et ensuite TBSOTf (216 μl , 0,94 mmol). La réaction a été agitée 24 heures à température ambiante. Le tout a été dilué avec Et_2O et lavé avec une solution de HCl 1,2 M, une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 et une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique a été asséchée avec Na_2SO_4 , filtrée et évaporée sous vide. Le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : 5% AcOEt / hexanes) pour donner le produit **20** (259 mg, 433 μmol , 90%) sous forme d'huile incolore.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -24,5 ($c=1,32$; CHCl_3).

IR : (film) (cm^{-1}) 1556 (NO_2).

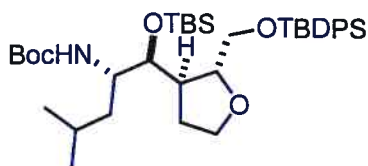
RMN ^1H : (CDCl_3) δ (ppm) 7,72-7,68 (m, 4H); 7,48-7,41 (m, 6H); 4,61-4,55 (ddd, $J=11,5\text{Hz}, 8,6\text{Hz}, 2,7\text{Hz}$; 1H); 4,31-4,29 (d, $J=8,3\text{Hz}$; 1H); 3,95-3,82 (m, 3H); 3,79-3,75 (dd, $J=3,9\text{Hz}, 10,6\text{Hz}$; 1H); 3,74-3,70 (dd, $J=5,2\text{Hz}, 10,6\text{Hz}$; 1H); 2,49-2,43 (qu,

1H); 2,22-2,13 (m, 1H); 2,01-1,94 (m, 1H); 1,84-1,76 (m, 1H); 1,54-1,39 (m, 2H); 1,10 (s, 9H); 0,99-0,97 (d, $J=6,2\text{Hz}$, 3H); 0,95-0,94 (d, $J=6,3\text{Hz}$, 3H); 0,89 (s, 9H); 0,07 (s, 3H); 0,02 (s, 3H).

RMN ^{13}C : (CDCl_3) δ (ppm) 136,1; 136,0; 133,5; 130,3; 130,2; 128,2; 128,2; 92,3; 80,4; 73,6; 68,8; 65,7; 43,8; 39,6; 27,3; 26,4; 25,6; 25,6; 23,9; 21,3; 19,7; 18,8; -4,0; -4,3.

Masse : (m/z) 522,3 ($\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5$).

Acide **((S)-1-((S)-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-[(R)-2-(tert-butylidiphenylsilyloxymethyl)-tetrahydrofuran-(R)-3-yl]-methyl)-3-methylbutyl)-carbamique tert-butyl ester (21)**



À une solution du produit **20** (200 mg, 333 μmol) dans MeOH (3,3 ml) a été ajouté le nickel de Raney (quantité catalytique, suspension MeOH) et H_2PtCl_6 (5 mg). Le tout a été agité sous 5 atmosphères d'hydrogène (60 psi) pendant 16 heures. La réaction a été filtrée sur Celite et le filtrat a été évaporé sous vide. Le résidu a été dissout dans MeOH (3,3 ml). Du nickel de Raney frais (quantité catalytique, suspension MeOH) et de H_2PtCl_6 (5 mg) ont été ajoutés. La réaction a été agitée pendant 3 jours sous 5 atmosphères d'hydrogène (60 psi). La réaction a été filtrée sur Celite et le filtrat a été évaporé sous vide. Le résidu a été dissout dans THF / Et_3N (9:1, 3,3 ml). Le Boc_2O (87 mg, 400 μmol) a été ajouté à la solution. Le tout a été agité 5 heures et concentré sous vide. Le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : 5 à 10% AcOEt / hexanes) pour donner le produit **21** (199 mg, 297 μmol , 90%) sous forme d'un solide amorphe.

IR : (film) (cm^{-1}) 1715 (C=O).

RMN ^1H : (CDCl_3) δ (ppm) 7,71-7,70 (m, 4H); 7,43-7,38 (m, 6H); 4,54-4,52 (d, $J=9,3\text{Hz}$, 1H); 3,86-3,61 (m, 7H); 2,27-2,25 (m, 1H); 2,15-2,07 (m, 1H); 1,86 (m, 1H);

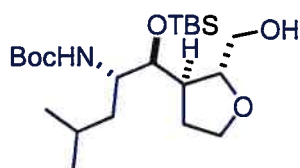
1,70-1,58 (m, 1H); 1,42 (s, 9H); 1,33-1,23 (m, 2H); 1,08 (s, 9H); 0,93 (m, 15H); 0,14-0,09 (2s, 6H).

RMN ^{13}C : (CDCl_3) δ (ppm) 155,9; 136,1; 133,9; 133,8; 130,0; 128,1; 82,1; 79,4; 73,7; 68,7; 66,5; 53,6; 45,7; 42,3; 28,9; 27,8; 27,5; 27,3; 26,6; 25,2; 23,9; 22,5; 19,6; 18,8; -3,3; -3,6.

Masse : (m/z) 670,5 (M+1).

Note : Ce produit contient deux rotamères. Les deux méthyles du TBS ne donnent pas une intensité égale de 3. Il se peut qu'il y ait des signaux RMN ^{13}C supplémentaires.

Acide **{(S)-1-[(S)-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-((R)-2-hydroxymethyltetrahydrofuran-(R)-3-yl)-methyl]-3-methylbutyl}-carbamique tert-butyl ester (24)**



À une solution du produit **21** (104 mg, 155 μmol) dans le THF (1,5 ml) a été ajouté une solution de TBAF et d'acide acétique (1:1) dans le THF (0,5 M) (340 μl). La réaction a été agitée 16 heures et versée dans H_2O (5 ml). La phase aqueuse a été extraite avec Et_2O (3 x 15 ml). La phase organique a été lavée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 et une solution aqueuse saturée de NaCl . La phase organique a été asséchée avec Na_2SO_4 , filtrée et évaporée sous vide. Le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : 20 à 50% AcOEt / hexanes) pour donner le produit **24** (27 mg, 62 μmol , 40%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -48,3 (c=1; CHCl_3).

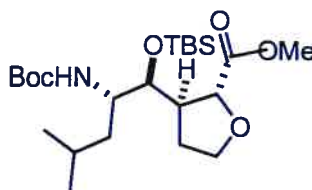
IR : (film) (cm^{-1}) 3336 (OH); 1702 (C=O).

RMN ^1H : (CDCl_3) δ (ppm) 4,57-4,55 (d, $J=9,2\text{Hz}$; 1H); 3,83-3,80 (m, 2H); 3,74-3,68 (m, 3H); 3,62-3,49 (m, 1H); 2,37-2,34 (t, $J=6,0\text{Hz}$; 1H); 2,18-2,12 (m, 1H); 2,08-1,98 (m, 1H); 1,93-1,85 (m, 1H); 1,66-1,56 (m, 1H); 1,44 (s, 9H); 1,31-1,25 (m, 2H); 0,93-0,92 (m, 15H); 0,13-0,10 (2s, 6H).

RMN ^{13}C : (CDCl_3) δ (ppm) 156,1; 82,4; 79,7; 73,9; 68,2; 64,2; 52,6; 44,1; 32,3; 28,8; 28,7; 26,5; 25,2; 23,8; 22,4; 18,8; -3,2; -3,6.

Masse : (m/z) 432,3 ($M+1$).

Acide **(*R*)-3-[(*S*)-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-(*S*)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-methylpentyl]-tetrahydrofuranne-(*R*)-2-carboxylique methyl ester (22)**



À une solution du produit **24** (20 mg, 46 μmol) dans DMF humide (0,46 ml) a été ajouté le dichromate de pyridinium PDC (87 mg, 230 μmol). La réaction a été agitée 2 jours. Une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 a été ajoutée. La phase aqueuse a été extraite avec Et_2O (3 x 15 ml). La phase aqueuse a été acidifiée avec une solution de HCl (1,2 M) jusqu'à un pH de 4 et extraite avec Et_2O (2 x 15 ml). L'acidification de la phase aqueuse a été complétée jusqu'à un pH de 1 et extraite avec Et_2O (15 ml). La phase organique a été asséchée avec Na_2SO_4 , filtrée et évaporée sous vide. Le résidu a été dissout dans MeOH (1 ml) et refroidi à 0 °C. Une solution de diazométhane dans Et_2O a été ajoutée goutte à goutte jusqu'à ce que la couleur jaune persiste pendant plusieurs minutes. De l'acide acétique glaciale a été ajouté sans excès pour neutraliser l'excès de diazométhane. Les solvants ont été évaporés sous vide. Le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : 10 à 20% AcOEt / hexanes) pour donner le produit **22** (12 mg, 26 μmol , 57%).

$[\alpha]_D^{20}$: -46,8 ($c=0,6$; CHCl_3).

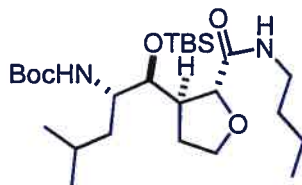
IR : (film) (cm^{-1}) 1711 (C=O).

RMN ^1H : (CDCl_3) δ (ppm) 4,66-4,64 (d, $J=9,0\text{Hz}$; 1H); 4,24-4,23 (d, $J=7,3\text{Hz}$, 1H); 3,99-3,90 (m, 3H); 3,78 (s, 3H); 3,74 (m, 1H); 2,52-2,45 (m, 1H); 2,09-2,02 (m, 1H); 2,00-1,90 (m, 1H); 1,67-1,62 (m, 1H); 1,45 (s, 9H); 1,42-1,36 (m, 1H); 1,30-1,23 (m, 1H); 0,96-0,94 (m, 15H); 0,19-0,14 (2s, 6H).

RMN ^{13}C : (CDCl_3) δ (ppm) 173,4; 155,8; 79,5; 73,5; 69,7; 53,3; 52,5; 48,1; 41,3; 28,8; 28,2; 26,5; 25,3; 23,8; 22,4; 18,7; -3,3; -3,9.

Masse : (m/z) 460,4 (M+1).

Acide **{(S)-1-[(R)-2-Butylcarbamoyltetrahydrofuran-(R)-3-yl)-(S)-(tert-butyl)dimethylsilyloxy)-methyl]-3-methylbutyl}-carbamique tert-butyl ester (25)**



À une solution du produit **22** (12 mg, 26 μmol) dans le THF (0,5 ml) et H_2O (0,475 ml) a été ajouté LiOH (2 M / H_2O) (26 μl). La réaction a été agitée 3 heures et neutralisée avec une solution aqueuse de HCl 1,2 M (43 μl). La phase aqueuse a été extraite avec AcOEt (5 x 20 ml). La phase organique a été asséchée avec Na_2SO_4 , filtrée et évaporée sous vide. Le résidu a été dissout dans CH_2Cl_2 (1 ml) et refroidi à 0 °C. Le EDC (6 mg, 31 μmol) a été ajouté et la solution a été agitée 5 minutes. Le HOBt (4 mg, 31 μmol) a été ajouté et la réaction a été agitée 5 minutes. Le *n*-BuNH₂ (4 μl , 39 μmol) a été ajouté suivi du DMAP (4 mg, 31 μmol). Le mélange a été agité à température ambiante 4 jours. Une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (5 ml) a été ajoutée. La phase aqueuse a été extraite avec Et₂O (4 x 20 ml). La phase organique a été lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl, asséchée avec Na_2SO_4 , filtrée et évaporée sous vide. Le résidu a été

purifié par chromatographie sur colonne (éluant : 10 à 15% AcOEt / hexanes) pour donner le produit **25** (7 mg, 14 μ mol, 54%).

$[\alpha]_D^{20}$: -31,1 (c=0,35; CHCl₃).

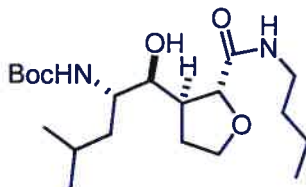
IR : (film) (cm⁻¹) 1702 (C=O).

RMN ¹H : (CDCl₃) δ (ppm) 6,69 (m, 1H); 5,43-5,41 (d, $J=9,8$ Hz; 1H); 4,17-4,15 (d, $J=7,3$ Hz; 1H); 3,99-3,91 (m, 2H); 3,79-3,69 (m, 2H); 3,28-3,23 (m, 2H); 2,42-2,36 (m, 1H); 2,05-1,93 (m, 2H); 1,68-1,31 (m, 16H); 0,96-0,91 (m, 18H); 0,19-0,14 (2s, 6H).

RMN ¹³C : (CDCl₃) δ (ppm) 173,5; 156,1; 80,0; 79,0; 74,6; 69,0; 53,6; 48,2; 40,7; 38,9; 32,1; 28,9; 26,5; 25,3; 24,0; 22,4; 20,5; 18,7; 14,1; -3,3; -3,9.

Masse : (m/z) 501,4 (M+1).

Acide **{(S)-1-[(R)-2-Butylcarbamoyltetrahydrofuran-(S)-3-yl)-(S)-hydroxymethyl]-3-methylbutyl}-carbamique tert-butyl ester (23)**



À une solution du produit **25** (5,5mg, 11 μ mol) dans le THF (1ml) à 0 °C a été ajouté le TBAF (1 M / THF) (22 μ l, 22 μ mol). La réaction a été agitée à température ambiante pendant 8 heures et les solvants ont été évaporés. Le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : 30 à 60% AcOEt / hexanes) pour donner le produit **23** (2,5 mg, 6,5 μ mol, 59%).

$[\alpha]_D^{20}$: +2,4 (c=0,125; CH₂Cl₂).

IR : (film) (cm⁻¹) 3332 (OH); 1666 (C=O).

RMN ¹H : (CDCl₃) δ (ppm) 6,74 (m, 1H); 5,08 (m, 1H); 4,20-4,18 (d, $J=7,5$ Hz; 1H); 4,02-3,97 (td, $J=4,3$; 7,8Hz; 1H); 3,86-3,80 (dd, $J=8,3$; 14,8Hz; 1H); 3,77 (m, 1H); 3,67-

3,66 (m, 1H); 3,30-3,24 (m, 2H); 2,47-2,39 (m, 1H); 2,16-2,07 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,70-1,62 (m, 2H); 1,56-1,48 (m, 3H); 1,44 (s, 9H); 1,41-1,32 (m, 3H); 0,96-0,93 (m, 9H).

RMN ^{13}C : (CDCl_3) δ (ppm) 173,8; 157,4; 79,9; 79,8; 74,3; 69,2; 52,4; 48,5; 41,7; 39,0; 32,0; 28,8; 28,3; 25,2; 23,7; 22,4; 20,4; 14,1.

Masse : (m/z) 387,9 (M+1).

Chapitre 6 : Références

- 1) Gante, J., Peptidomimetics – Tailored enzyme Inhibitors, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1994**, *33*, 1699.
- 2) Leung, D.; Abbenante, G.; Fairlie, D. P., Protease Inhibitors: Current Status and Future Prospects, *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 3, 306.
- 3) Hussain, I.; Powell, D.; Howlett, D. R.; Tew, D. G.; Meek, T. D.; Chapman, C.; Gloger, I. S.; Murphy, K. E.; Southan, C. D.; Ryan, D. M.; Smith, T. S.; Simmons, D. L.; Walsh, F. S.; Dingwall, C.; Christie, G., Identification of a Novel Aspartic Protease (asp 2) as β -Secretase, *Mol. Cell. Neuro.*, **1999**, *14*, 419.
- 4) Hong, L.; Koelsch, G.; Lin, X.; Wu, S.; Terzyan, S.; Ghosh, A. K.; Zhang, X. C.; Tang, J., Structure of the Protease Domain of memapsin 2 (β -Secretase) Complexed with Inhibitor, *Science*, **2000**, *290*, 150.
- 5) Turner, III, R. T.; Loy, J. A.; Nguyen, C.; Devasamudram, T.; Ghosh, A. K.; Koelsch, G.; Tang, J., Specificity of Memapsin 1 and Its Implications on the Design of Memapsin 2 (β -Secretase) Inhibitor Selectivity, *Biochemistry*, **2002**, *41*, 8742.
- 6) Ghosh, A. K.; Bilcer, G.; Harwood, C.; Kawahama, R.; Shin, D.; Hussain, K. A.; Hong, L.; Loy, J. A.; Nguyen, C.; Koelsch, G.; Ermolieff, J.; Tang, J., Structure-Based Design: Potent Inhibitors of Human Brain Memapsin 2 (β -secretase), *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 2865.
- 7) Hong, L.; Turner, R. T.; Koelsch, G.; Shin, D.; Ghosh, A. K.; Tang, J., Crystal structure of Memapsin 2 (β -Secretase) in Complex with an Inhibitor OM00-3, *Biochemistry*, **2002**, *41*, 10963.
- 8) Schmidt, B., Aspartic Proteases Involved in Alzheimer's Disease, *ChemBioChem*, **2003**, *4*, 366.
- 9) Meyer, V.; Stüber, O., *Chem. Ber.*, **1872**, *5*, 399, 514.
- 10) Kolbe, H., *J. Prakt. Chem.*, **1872**, *5*, 427.

- 11) Henry, L., Formation synthétique d'alcools nitrés, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1895**, *13*, 999.
- 12) Nef, J. U., Nitroparaffin salt constitution, *Liebigs Ann. Chem.*, **1894**, *280*, 263.
- 13) Ballini, R.; Petrini, M., Recent synthetic developments in the nitro to carbonyl conversion (Nef reaction), *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 1017.
- 14) Pour des exemples récents de la réaction de nitroaldol : a) Luzzio, F. A., The Henry reaction: recent examples, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 915. b) Ono, N., *The nitro group in organic Synthesis*, Wiley-VCH : New-York, **2001**, 30, c) Rosini, G., *Comprehensive organic synthesis*, B. M. Trost, Pergamon, Oxford, **1991**, vol. 1, 321.
- 15) Ballini, R.; Bosica, G., Nitroaldol Reaction in Aqueous Media: An Important Improvement of the Henry Reaction, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 425.
- 16) Simoni, D.; Invidiata, F. P.; Manfredini, S.; Ferroni, R.; Lampronti, I.; Roberti, M.; Pollini, G. P., Facile Synthesis of 2-Nitroalkanols by Tetramethylguanidine (TMG)-Catalyzed Addition of Primary Nitroalkanes to Aldehydes and Alicyclic Ketones, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, *15*, 2749.
- 17) Kisanga, P. B.; Verkade, J. G.; P(RNCH₂CH₂)₃N: An Efficient Promoter For the Nitroaldol (Henry) Reaction, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 4298.
- 18) Seebach, D.; Beck, B. K.; Mukhopadhyay, T.; Thomas, E., Synthesis of nitroaldol derivatives, *Helv. Chim. Acta*, **1982**, *65*, 1101.
- 19) Rosini, G.; Ballini, R.; Sorrenti, P., Synthesis of 2-Nitroalkanols on Alumina Surfaces without Solvent : A Simple, Mild and Convenient Method, *Synthesis*, **1983**, 1014.
- 20) Hanessian, S.; Kloss, J., Total Synthesis of Biologically Important Amino Sugars via the Nitroaldol Reaction, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 1261.

- 21) Ballini, R.; Bosica, G.; Forconi, P., Nitroaldol (Henry) Reaction Catalysed by Amberlyst A-21 as a Far Superior Heterogeneous Catalyst, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 1677.
- 22) Wollenberg, R. H.; Miller, S. J., Nitroalkane synthesis. A convenient method for aldehyde reductive nitromethylation, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *19*, 3219.
- 23) Solladié-Cavallo, A.; Khiar, N., Synthesis of (2*S*,3*R*)-3-Amino-2-hydroxy-5-methylhexanoic Acid: Bridging Effect of KF, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 4750.
- 24) Hanessian, S.; Devasthale, P. V., Generation of Functional Diversity Via Nitroaldol Condensations of α -Aminoacid Aldehydes – A New and Stereocontrolled Route to Acyclic 1,3-Diamino-2-alcohols, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 987.
- 25) a) Shibasaki, M.; Yoshikawa, N., Lanthanide Complexes in Multifunctional Asymmetric Catalysis, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 2187. b) Sasai, H.; Suzuki, T.; Arai, S.; Shibasaki, M., Basic character of rare earth metal alkoxides. Utilisation in catalytic carbon-carbon bond forming reactions and catalytic asymmetric nitroaldol reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 4418.
- 26) a) van Aken, E.; Wynberg, H.; van Bolhuis, F., Nitroalkanes in C-C Bond Forming Reactions: A Crystal Structure of a Complex of a Guanidine Catalyst and a Nitroalkane Substrate, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1992**, 629. b) van Aken, E.; Wynberg, H.; van Bolhuis, F., Nitroalkanes in C-C Bond Forming Reactions: A Crystal Structure of a Complex of a Guanidine Catalyst and a Nitroalkane Substrate, *Acta Chem. Scand.*, **1993**, *47*, 122.
- 27) Chinchilla, R.; Nájera, C.; Sánchez-Agulló, P., Enantiomerically Pure Guanidine-Catalysed Asymmetric Nitroaldol reaction, *Tetrahedron Asym.*, **1994**, *5*, 7, 1393.
- 28) Davis, A. P.; Dempsey, K. J., Synthesis and investigation of a Hindered, Chiral, Bicyclic Guanidine. *Tetrahedron Asym.*, **1995**, *6*, 11, 2829.

- 29) Ma, D.; Pan, Q.; Han, F, Diastereoselective Henry reactions of *N,N*-dibenzyl α -amino aldehydes with nitromethane catalyzed by enantiopures guanidines, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 9401.
- 30) a) Trost, B. M.; Yeh, V. S. C.; Ito, H.; Bremeyer, N., Effect of Ligand Structure on the Zinc-Catalysed Henry Reaction. Asymmetric Syntheses of (-)-Denopamine and (-)-Arbutamine, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2621. b) Trost, B. M.; Yeh, V. S. C., A Dinuclear Zn Catalyst for the Asymmetric Nitroaldol (Henry) Reaction, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 861.
- 31) Pour un revue sur les bis-oxazolines : Ghosh, A. K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J., C₂-Symmetric chiral bis(oxazoline)-metal complexes in catalytic asymmetric synthesis, *Tetrahedron asym.*, **1998**, *9*, 1.
- 32) a) Christensen, C.; Juhl, C.; Jorgensen, K. A., Catalytic asymmetric Henry reactions – A simple approach to optically active β -nitro α -hydroxy esters, *Chem. Comm.*, **2001**, 2222. b) Christensen, C.; Juhl, C.; Hazell, R. G.; Jorgensen, K. A., Copper-Catalyzed Enantioselective Henry Reactions of α -Keto Esters: An Easy Entry to Optically Active β -Nitro- α -Hydroxy Esters, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 4875. c) Risgaard, T.; Gothelf, K. V.; Jorgensen, K. A., Catalytic asymmetric Henry reactions of silyl nitronates with aldehydes, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 153.
- 33) Evans, D. A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, H. W.; Shaw, J. T.; Downey, C. W., A New Copper Acetate-Bis(oxazoline)-Catalyzed, Enantioselective Henry Reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12692.
- 34) Girard, M., Manipulation des acides aminés, synthèse de précurseurs polyfonctionnels et oxydation asymétrique d'oléfines, *Mémoire de maîtrise, Département de chimie, Faculté des arts et des sciences, Université de Montréal*, **1992**, pp. 95-99.

- 35) Hanessian, S.; Murray, P. J., Stereochemical control of nature's biosynthetic pathways : A general strategy for the synthesis of polypropionate-derived structural units from a single chiral progenitor, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 5055.
- 36) Hanessian, S.; Yang, Y.; Giroux, S.; Mascitti, V.; Ma, J.; Raeppe, F., Application of Conformation Design in Acyclic Stereoselection: Total Synthesis of Borrelidin as the Crystalline Benzene Solvate, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 13784.
- 37) a) Kraus, G. A.; Frazier, K. A.; Roth, B. D.; Taschner, M. J.; Neuenschwander, K., Conversion of Lactones into Ethers, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2417. b) Fry, J. M.; Organopoulos, M.; Adlington, M. G.; Dittman, W. R.; Silverman, S. B., Reduction of Aldehydes and Ketones to Alcohols and Hydrocarbons through Use of the Organosilane-Boron Trifluoride System, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 374.
- 38) a) Long, Jr., L., The Ozonisation reaction, *Chem. Rev.*, **1940**, *27*, 3, 437. b) Bailey, P., The Reaction of Ozone With Organic Compounds, *Chem. Rev.*, **1958**, *58*, 5, 925.
- 39) Pappo, R.; Allen Jr, D. S.; Lemieux, R. U.; Johnson, W. S., Osmium Tetroxide-Catalysed Periodate Oxidation of Olefine bonds, *J. Org. Chem.*, **1956**, *21*, 478.
- 40) Arai, T.; Yamada, Y. M. A.; Yamamoto, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M., Self-Assembly of Heterobimetallic Complexes and Reactive Nucleophiles: A General Strategy for the Activation of Asymmetric Reactions Promoted by Heterobimetallic Catalysts, *Chem. Eur. J.*, **1996**, *2*, 1368.
- 41) Colvin, E. W.; Beck, A. K.; Bastani, B.; Seebach, D.; Kai, Y.; Dunitz, J. D., Synthesis, Properties, and Crystal Structure of Silyl Nitronates (Silyl Esters of *aci*-Nitroalkanes): Towards the S_N2 Reaction Path with Retention of configuration at Silicon, *Helv. Chim. Acta*, **1980**, *63*, 697.
- 42) a) Nystrom, R. F.; Brown, W. G., Reduction of Organic Compounds by Lithium Aluminum Hydride. III. Halides, Quinones, Miscellaneous Nitrogen

- Compounds, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 3738. b) Booth, H.; Huckle, D.; Lockhart, I. M., Conformational Studies on 2-Methyl and 2,NN-trimethyl=chroman-3-amine and Derivatives, *J. Chem. Soc. Perkin II*, **1973**, 227. c) Cunico, R. F., Diazotative Deaminosilylation of β -Amino Silanes, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 4474. d) Olson, G. L.; Voss, M. E.; Hill, D. E.; Kahn, M.; Madison, V. S.; Cook, C. M., Design and synthesis of a Protein β -Turn Mimetic, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 323. e) Tius, M. A.; Kerr, M. A., A Novel Approach to the Synthesis of Morphine Alkaloids: The Synthesis of (*d,l*)-Thebainone-A, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 5959.
- 43) Osby, J. O.; Ganem, B., Rapid and Efficient Reduction of Aliphatic Nitro compounds to Amines, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 6413.
- 44) Petrini, M.; Ballini, R.; Rosini, G., Reduction of Aliphatic and Aromatic Nitro Compounds with Sodium Borohydride in Tetrahydrofuran Using 10% Palladium-on-Carbon as Catalyst, *Synthesis*, **1987**, 713.
- 45) a) Ram, S.; Ehrenkauffer, R. E., A General Procedure for Mild and Rapid Reduction of Aliphatic and Aromatic Nitro Compounds Using Ammonium Formate as a Catalytic Hydrogen Transfer Agent, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 3415. b) Barrett, A. G. M.; Spilling, C. D., Transger hydrogenation: A Stereospecific Method for the Conversion of Nitro Alkanes into Amines, *Tetrahedron. Lett.*, **1988**, *29*, 5733.
- 46) Pour des information sur l'hydrogénation catalytique : a) Augustine, R. L., Catalytic Hydrogenation, *Marcel Dekker Inc.*, **1965**, pp. 23-56. b) Rylander, P. N., Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis, *Academic Press Inc.*, **1979**, pp. 1-12; 113-137.
- 47) Fitch, R. W.; Luzzio, F. A., The aluminum Amalgam Reduction of 2-Nitroalkanols Promoted by Ultrasound, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 6013.

- 48) Kende, A. S.; Mendoza, J. S., Controlled Reduction of Nitroalkanes to Alkyl Hydroxylamines or Amines by Samarium Diiodide, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 1699.
- 49) a) Lieber, E.; Smith, G. B. L., Reduction of Nitroguanidine. VI. Promoter Action of Platinic Chloride on Raney Nickel Catalyst, *J. Am. Chem. Soc.*, **1936**, *58*, 1417. b) Reasenberg, J. R.; Lieber, E.; Smith, G. B. L., The Promoter Effect of Platinic chloride on Raney Nickel. II. Effect of alkali on Various Groups, *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, *61*, 384. c) Scholnik, S. S.; Reasenberg, J. R.; Lieber, E.; Smith, G. B. L., The Promoter Effect of Platinic Chloride on Raney Nickel. III. Hydrogenation of the Nitrobenzoic Acids and the Nitrobenzene-Aniline Intermediates, *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, *63*, 1192. d) Adkins, H.; Billica, H. R., The Preparation of Raney Nickel Catalysts and their Use Under Conditions Comparable with Those for Platinum and Palladium Catalysts, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 695. e) Levering, D. R.; Morritz, F. L.; Lieber, E., The Promoter Effect of Platinic chloride on Raney Nickel. I. General Effects on Type W-6 Catalyst, *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 1190.
- 50) Higashibayashi, S.; Shinko, K.; Ishizu, T.; Hashimoto, K.; Shirahama, H.; Nakata, M., Selective Deprotection of *t*-Butyldiphenylsilyl Ethers in the Presence of *t*-Butyldimethylsilyl Ethers by Tetrabutylammonium Fluoride, Acetic Acid, and Water, *Synlett*, **2000**, *9*, 1306.
- 51) Wang, W., Acyclic Stereocontrol and Chemical Diversity & Application to the Synthesis of Macrolide and Ansa Antibiotics, *Thèse de doctorat, Département de chimie, Faculté des Arts et Sciences, Université de Montréal*, **1997**, p. 131.
- 52) a) Tarnus, C.; Rémy, J.-M.; d'Orchymont, H., 3-Amino-2-hydroxypropionaldehyde and 3-Amino-1-hydroxypropan-2-one Derivatives: New Classes of Aminopeptidase Inhibitors, *Bio. Med. Chem.*, **1996**, *4*, 1287. b) Kornblum, N.; Larson, H. L.; Blackwood, R. K.; Mooberry, D. D.; Graham, O.; Graham, G. E., A New Method for the Synthesis of Aliphatic Nitro Compounds, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 1497.

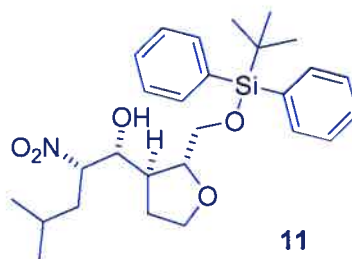
Annexes

CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C₂₇ H₃₉ N O₅ Si COMPOUND (11)

Friday, June 18, 2004

Equipe HANESSIAN

Département de chimie, Université de Montréal,
C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)



Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction
Université de Montréal by Dr. Michel Simard.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₂₇ H₃₉ N O₅ Si.

Identification code	HAN334
Empirical formula	C ₂₇ H ₃₉ N O ₅ Si
Formula weight	485.68
Temperature	223 (2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 ₁
Unit cell dimensions	a = 9.81470(10) Å α = 90° b = 8.66560(10) Å β = 104.6470(10)° c = 16.69010(10) Å γ = 90°
Volume	1373.37(2) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.174 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.036 mm ⁻¹
F(000)	524
Crystal size	0.56 x 0.29 x 0.07 mm
Theta range for data collection	2.74 to 72.72°
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -8 ≤ k ≤ 9, -20 ≤ l ≤ 20
Reflections collected	16516
Independent reflections	4354 [R _{int} = 0.027]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9500 and 0.7300
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4354 / 1 / 313
Goodness-of-fit on F ²	1.040
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0423, wR ₂ = 0.1179
R indices (all data)	R ₁ = 0.0450, wR ₂ = 0.1218
Absolute structure parameter	-0.03(3)

Largest diff. peak and hole

0.392 and $-0.241 \text{ e}/\text{\AA}^3$

Table 2. Atomic coordinates ($x 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C₂₇ H₃₉ N O₅ Si.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
Si	9281 (1)	2974 (1)	6991 (1)	38 (1)
O (1)	9383 (2)	3106 (2)	9657 (1)	48 (1)
O (2)	8319 (2)	7764 (2)	9021 (1)	46 (1)
O (3)	5753 (3)	9920 (3)	9360 (2)	78 (1)
O (4)	6353 (2)	8508 (3)	10443 (1)	75 (1)
O (5)	9093 (2)	3340 (2)	7925 (1)	40 (1)
N	6037 (2)	8672 (3)	9693 (1)	51 (1)
C (1)	9263 (2)	4570 (3)	9240 (1)	37 (1)
C (2)	7697 (2)	5047 (3)	9058 (1)	36 (1)
C (3)	7035 (2)	3801 (3)	9491 (2)	47 (1)
C (4)	8004 (3)	2441 (3)	9509 (2)	49 (1)
C (5)	7551 (2)	6678 (3)	9368 (1)	34 (1)
C (6)	6012 (2)	7220 (3)	9177 (1)	35 (1)
C (7)	5346 (2)	7527 (3)	8267 (1)	40 (1)
C (8)	3795 (2)	8025 (3)	8030 (1)	40 (1)
C (9)	3359 (3)	8343 (3)	7102 (2)	54 (1)
C (10)	2831 (2)	6850 (3)	8267 (2)	49 (1)
C (11)	9842 (2)	4470 (3)	8480 (1)	39 (1)
C (12)	8613 (3)	939 (3)	6758 (2)	53 (1)
C (13)	8832 (5)	404 (5)	5927 (2)	87 (1)
C (14)	9416 (3)	-162 (4)	7436 (2)	72 (1)
C (15)	7053 (3)	882 (4)	6755 (3)	75 (1)
C (16)	8149 (3)	4379 (3)	6256 (1)	45 (1)
C (17)	7283 (3)	5380 (3)	6548 (2)	48 (1)
C (18)	6371 (3)	6398 (4)	6034 (2)	56 (1)
C (19)	6337 (3)	6468 (4)	5205 (2)	66 (1)
C (20)	7194 (5)	5511 (5)	4900 (2)	81 (1)
C (21)	8076 (4)	4478 (4)	5402 (2)	70 (1)
C (22)	11182 (2)	3165 (3)	6984 (1)	40 (1)
C (23)	11634 (3)	4004 (3)	6383 (2)	52 (1)
C (24)	13048 (3)	4101 (4)	6396 (2)	63 (1)
C (25)	14037 (3)	3375 (4)	6997 (2)	62 (1)
C (26)	13635 (3)	2544 (3)	7605 (2)	57 (1)
C (27)	12217 (3)	2447 (3)	7594 (2)	47 (1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C27 H39 N O5 Si.

	x	y	z	U_{eq}
H(2)	9052	8002	9371	68
H(1)	9828	5336	9624	44
H(2A)	7271	5001	8454	43
H(3A)	7021	4120	10052	56
H(3B)	6073	3561	9176	56
H(4A)	7948	1723	9954	59
H(4B)	7761	1887	8980	59
H(5)	7935	6686	9977	41
H(6)	5449	6424	9374	42
H(7A)	5432	6586	7957	48
H(7B)	5897	8332	8081	48
H(8)	3713	9000	8323	48
H(9A)	2400	8726	6950	81
H(9B)	3417	7396	6802	81
H(9C)	3984	9109	6964	81
H(10A)	2853	5903	7961	73
H(10B)	1877	7250	8136	73
H(10C)	3142	6642	8856	73
H(11A)	9753	5475	8203	46
H(11B)	10843	4198	8647	46
H(13A)	8291	1055	5488	131
H(13B)	8521	-658	5828	131
H(13C)	9823	474	5939	131
H(14A)	8994	-1180	7348	108
H(14B)	9369	221	7974	108
H(14C)	10393	-223	7414	108
H(15A)	6689	-147	6604	113
H(15B)	6533	1621	6357	113
H(15C)	6948	1135	7302	113
H(17)	7314	5368	7115	58
H(18)	5779	7038	6252	67
H(19)	5733	7164	4853	80
H(20)	7179	5562	4335	97
H(21)	8642	3824	5172	84
H(23)	10965	4512	5963	62
H(24)	13327	4674	5986	75
H(25)	14993	3439	6998	75
H(26)	14316	2047	8024	69
H(27)	11950	1881	8011	57

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C₂₇ H₃₉ N O₅ Si.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Si	37(1)	41(1)	39(1)	-4(1)	14(1)	-1(1)
O(1)	36(1)	61(1)	46(1)	14(1)	9(1)	8(1)
O(2)	35(1)	53(1)	48(1)	7(1)	10(1)	-9(1)
O(3)	78(1)	46(1)	98(2)	-17(1)	-1(1)	-3(1)
O(4)	68(1)	107(2)	48(1)	-33(1)	11(1)	12(1)
O(5)	38(1)	47(1)	39(1)	-2(1)	15(1)	-4(1)
N	37(1)	61(2)	54(1)	-17(1)	10(1)	1(1)
C(1)	32(1)	43(1)	36(1)	-4(1)	8(1)	0(1)
C(2)	31(1)	43(1)	33(1)	-3(1)	8(1)	0(1)
C(3)	39(1)	46(2)	57(1)	3(1)	16(1)	-2(1)
C(4)	45(1)	49(2)	55(1)	11(1)	15(1)	3(1)
C(5)	32(1)	40(1)	30(1)	1(1)	8(1)	-2(1)
C(6)	35(1)	37(1)	34(1)	-5(1)	11(1)	-2(1)
C(7)	37(1)	48(1)	36(1)	3(1)	11(1)	4(1)
C(8)	38(1)	38(1)	42(1)	3(1)	9(1)	5(1)
C(9)	46(1)	68(2)	47(1)	16(1)	6(1)	10(1)
C(10)	39(1)	52(2)	54(1)	5(1)	12(1)	-3(1)
C(11)	30(1)	46(1)	43(1)	-2(1)	14(1)	-3(1)
C(12)	48(1)	50(2)	66(2)	-12(1)	22(1)	-5(1)
C(13)	114(3)	73(3)	87(2)	-43(2)	48(2)	-26(2)
C(14)	64(2)	49(2)	108(3)	9(2)	28(2)	-4(1)
C(15)	47(2)	58(2)	121(3)	-20(2)	22(2)	-11(1)
C(16)	45(1)	53(2)	37(1)	-2(1)	9(1)	-3(1)
C(17)	49(1)	56(2)	43(1)	5(1)	16(1)	2(1)
C(18)	54(1)	55(2)	60(2)	9(1)	17(1)	5(1)
C(19)	68(2)	70(2)	53(2)	12(1)	-1(1)	5(2)
C(20)	110(3)	90(3)	35(1)	-1(2)	4(2)	10(2)
C(21)	88(2)	81(2)	39(1)	-5(1)	14(1)	16(2)
C(22)	42(1)	40(1)	43(1)	-8(1)	20(1)	-2(1)
C(23)	57(1)	56(2)	48(1)	-4(1)	25(1)	-7(1)
C(24)	71(2)	65(2)	66(2)	-14(1)	44(2)	-15(2)
C(25)	48(1)	61(2)	89(2)	-26(2)	38(2)	-10(1)
C(26)	44(1)	48(2)	80(2)	-13(1)	14(1)	4(1)
C(27)	43(1)	46(2)	55(1)	-5(1)	16(1)	-4(1)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C₂₇ H₃₉ N O₅ Si

Si-O(5)	1.6461(15)	O(3)-N-O(4)	122.8(2)
Si-C(22)	1.876(2)	O(3)-N-C(6)	120.6(2)
Si-C(16)	1.880(3)	O(4)-N-C(6)	116.6(2)
Si-C(12)	1.887(3)	O(1)-C(1)-C(11)	110.64(18)
O(1)-C(4)	1.434(3)	O(1)-C(1)-C(2)	106.64(17)
O(1)-C(1)	1.438(3)	C(11)-C(1)-C(2)	114.52(17)
O(2)-C(5)	1.418(2)	C(5)-C(2)-C(3)	113.94(17)
O(3)-N	1.216(3)	C(5)-C(2)-C(1)	110.82(17)
O(4)-N	1.220(3)	C(3)-C(2)-C(1)	103.77(18)
O(5)-C(11)	1.419(3)	C(4)-C(3)-C(2)	102.72(18)
N-C(6)	1.521(3)	O(1)-C(4)-C(3)	104.6(2)
C(1)-C(11)	1.517(3)	O(2)-C(5)-C(2)	111.73(16)
C(1)-C(2)	1.546(3)	O(2)-C(5)-C(6)	108.01(18)
C(2)-C(5)	1.525(3)	C(2)-C(5)-C(6)	112.64(17)
C(2)-C(3)	1.532(3)	C(7)-C(6)-N	111.27(19)
C(3)-C(4)	1.509(4)	C(7)-C(6)-C(5)	114.40(16)
C(5)-C(6)	1.536(3)	N-C(6)-C(5)	105.12(16)
C(6)-C(7)	1.518(3)	C(6)-C(7)-C(8)	117.09(17)
C(7)-C(8)	1.535(3)	C(10)-C(8)-C(9)	110.8(2)
C(8)-C(10)	1.510(3)	C(10)-C(8)-C(7)	112.9(2)
C(8)-C(9)	1.523(3)	C(9)-C(8)-C(7)	108.57(17)
C(12)-C(13)	1.528(4)	O(5)-C(11)-C(1)	110.08(17)
C(12)-C(15)	1.530(4)	C(13)-C(12)-C(15)	110.9(3)
C(12)-C(14)	1.536(5)	C(13)-C(12)-C(14)	108.4(3)
C(16)-C(17)	1.386(4)	C(15)-C(12)-C(14)	108.0(3)
C(16)-C(21)	1.412(3)	C(13)-C(12)-SI	110.4(2)
C(17)-C(18)	1.388(4)	C(15)-C(12)-SI	109.0(2)
C(18)-C(19)	1.378(4)	C(14)-C(12)-SI	110.0(2)
C(19)-C(20)	1.367(5)	C(17)-C(16)-C(21)	116.0(2)
C(20)-C(21)	1.373(5)	C(17)-C(16)-SI	119.31(18)
C(22)-C(27)	1.391(4)	C(21)-C(16)-SI	124.7(2)
C(22)-C(23)	1.398(3)	C(16)-C(17)-C(18)	122.5(2)
C(23)-C(24)	1.385(4)	C(19)-C(18)-C(17)	119.8(3)
C(24)-C(25)	1.361(5)	C(20)-C(19)-C(18)	119.1(3)
C(25)-C(26)	1.381(4)	C(19)-C(20)-C(21)	121.4(3)
C(26)-C(27)	1.389(3)	C(20)-C(21)-C(16)	121.2(3)
		C(27)-C(22)-C(23)	116.9(2)
O(5)-SI-C(22)	109.85(9)	C(27)-C(22)-SI	119.90(17)
O(5)-SI-C(16)	107.71(10)	C(23)-C(22)-SI	123.16(19)
C(22)-SI-C(16)	111.28(11)	C(24)-C(23)-C(22)	121.2(3)
O(5)-SI-C(12)	104.98(11)	C(25)-C(24)-C(23)	120.5(3)
C(22)-SI-C(12)	112.05(11)	C(24)-C(25)-C(26)	120.0(2)
C(16)-SI-C(12)	110.70(12)	C(25)-C(26)-C(27)	119.5(3)
C(4)-O(1)-C(1)	108.25(16)	C(26)-C(27)-C(22)	121.7(2)
C(11)-O(5)-SI	125.96(13)		

Table 6. Torsion angles [°] for C27 H39 N O5 Si.

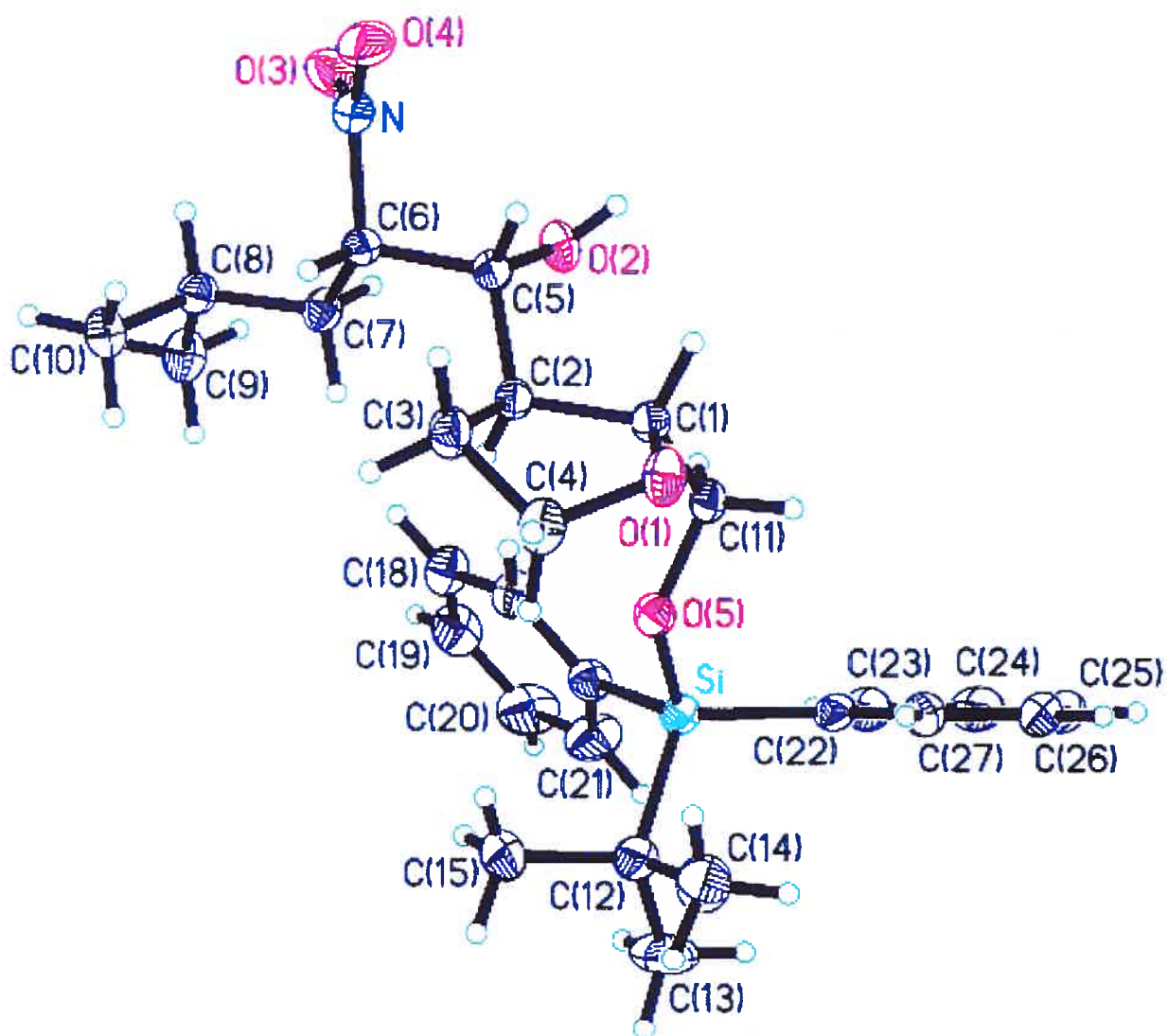
C(22)-SI-O(5)-C(11)	37.0(2)	O(5)-SI-C(12)-C(15)	62.2(2)
C(16)-SI-O(5)-C(11)	-84.31(18)	C(22)-SI-C(12)-C(15)	-178.7(2)
C(12)-SI-O(5)-C(11)	157.69(18)	C(16)-SI-C(12)-C(15)	-53.8(2)
C(4)-O(1)-C(1)-C(11)	-107.0(2)	O(5)-SI-C(12)-C(14)	-56.1(2)
C(4)-O(1)-C(1)-C(2)	18.2(2)	C(22)-SI-C(12)-C(14)	63.1(2)
O(1)-C(1)-C(2)-C(5)	128.28(18)	C(16)-SI-C(12)-C(14)	-172.05(18)
C(11)-C(1)-C(2)-C(5)	-109.0(2)	O(5)-SI-C(16)-C(17)	-4.8(2)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	5.6(2)	C(22)-SI-C(16)-C(17)	-125.2(2)
C(11)-C(1)-C(2)-C(3)	128.3(2)	C(12)-SI-C(16)-C(17)	109.5(2)
C(5)-C(2)-C(3)-C(4)	-146.15(19)	O(5)-SI-C(16)-C(21)	177.0(2)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-25.5(2)	C(22)-SI-C(16)-C(21)	56.5(3)
C(1)-O(1)-C(4)-C(3)	-35.1(2)	C(12)-SI-C(16)-C(21)	-68.8(3)
C(2)-C(3)-C(4)-O(1)	37.2(2)	C(21)-C(16)-C(17)-C(18)	1.4(4)
C(3)-C(2)-C(5)-O(2)	173.05(17)	SI-C(16)-C(17)-C(18)	-177.0(2)
C(1)-C(2)-C(5)-O(2)	56.5(2)	C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	-1.9(4)
C(3)-C(2)-C(5)-C(6)	-65.2(2)	C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	0.9(5)
C(1)-C(2)-C(5)-C(6)	178.26(17)	C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	0.5(6)
O(3)-N-C(6)-C(7)	-10.7(3)	C(19)-C(20)-C(21)-C(16)	-1.0(6)
O(4)-N-C(6)-C(7)	169.3(2)	C(17)-C(16)-C(21)-C(20)	0.0(5)
O(3)-N-C(6)-C(5)	113.7(2)	SI-C(16)-C(21)-C(20)	178.3(3)
O(4)-N-C(6)-C(5)	-66.3(2)	O(5)-SI-C(22)-C(27)	48.4(2)
O(2)-C(5)-C(6)-C(7)	53.6(2)	C(16)-SI-C(22)-C(27)	167.61(19)
C(2)-C(5)-C(6)-C(7)	-70.3(2)	C(12)-SI-C(22)-C(27)	-67.9(2)
O(2)-C(5)-C(6)-N	-68.8(2)	O(5)-SI-C(22)-C(23)	-131.8(2)
C(2)-C(5)-C(6)-N	167.32(17)	C(16)-SI-C(22)-C(23)	-12.6(2)
N-C(6)-C(7)-C(8)	-62.9(3)	C(12)-SI-C(22)-C(23)	111.9(2)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	178.2(2)	C(27)-C(22)-C(23)-C(24)	0.5(4)
C(6)-C(7)-C(8)-C(10)	-59.3(3)	SI-C(22)-C(23)-C(24)	-179.3(2)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	177.4(2)	C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	0.1(4)
SI-O(5)-C(11)-C(1)	174.02(14)	C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-0.6(4)
O(1)-C(1)-C(11)-O(5)	59.3(2)	C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	0.5(4)
C(2)-C(1)-C(11)-O(5)	-61.2(3)	C(25)-C(26)-C(27)-C(22)	0.1(4)
O(5)-SI-C(12)-C(13)	-175.7(2)	C(23)-C(22)-C(27)-C(26)	-0.6(4)
C(22)-SI-C(12)-C(13)	-56.5(3)	SI-C(22)-C(27)-C(26)	179.20(19)
C(16)-SI-C(12)-C(13)	68.3(3)		

Table 7. Bond lengths [Å] and angles [°] related to the hydrogen bonding for C27 H39 N O5 Si.

D-H	..A	d(D-H)	d(H..A)	d(D..A)	<DHA
O(2)-H(2)	O(1)#1	0.83	1.93	2.744(2)	164.9

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 $-x+2, y+1/2, -z+2$



ORTEP view of the C₂₇ H₃₉ N O₅ Si compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

Flack, H.D. (1983). *Acta Cryst.* A39, 876-881.

Flack, H.D. and Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* A44, 499-506.

International Tables for Crystallography (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.

SAINT (1999) Release 6.06; Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (1997). SHELXS97, Program for the Solution of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.

Sheldrick, G.M. (1997). SHELXL97, Program for the Refinement of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.

SHELXTL (1997) Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

SMART (1999) Release 5.059; Bruker Molecular Analysis Research Tool. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Spek, A.L. (2000). PLATON, Molecular Geometry Program, 2000 version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.

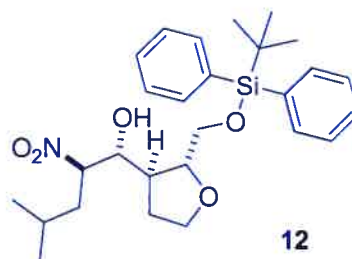
XPREP (1997) Release 5.10; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C₂₇ H₃₉ N O₅ Si COMPOUND (12)

Friday, June 18, 2004

Equipe Hanessian

Département de chimie, Université de Montréal,
C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)



Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction
Université de Montréal by Dr. Michel Simard.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₂₇ H₃₉ N O₅ Si.

Identification code	HAN329	
Empirical formula	C ₂₇ H ₃₉ N O ₅ Si	
Formula weight	485.68	
Temperature	293 (2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Unit cell dimensions	a = 8.6272 (1) Å	α = 90°
	b = 10.0801 (1) Å	β = 90°
	c = 31.3079 (2) Å	γ = 90°
Volume	2722.63 (5) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.185 Mg/m ³	
Absorption coefficient	1.045 mm ⁻¹	
F(000)	1048	
Crystal size	0.55 x 0.25 x 0.15 mm	
Theta range for data collection	2.82 to 73.01°	
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 10, -9 ≤ k ≤ 11, -38 ≤ l ≤ 38	
Reflections collected	33070	
Independent reflections	5222 [R _{int} = 0.051]	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.8900 and 0.5500	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	5222 / 0 / 314	
Goodness-of-fit on F ²	1.076	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0446, wR ₂ = 0.1234	
R indices (all data)	R ₁ = 0.0462, wR ₂ = 0.1249	
Absolute structure parameter	0.01 (3)	

Extinction coefficient	0.0010(3)
Largest diff. peak and hole	0.290 and -0.263 e/Å ³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C₂₇H₃₉N₅O₅Si.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
Si	1426(1)	10566(1)	8744(1)	47(1)
O(1)	3751(2)	9106(1)	7612(1)	63(1)
O(2)	6308(2)	6188(2)	7972(1)	66(1)
O(3)	7551(2)	5532(2)	8967(1)	92(1)
O(4)	6088(2)	4045(2)	8695(1)	81(1)
O(5)	2383(2)	9423(2)	8472(1)	56(1)
N	6390(2)	5187(2)	8779(1)	60(1)
C(1)	4365(2)	8560(2)	8000(1)	49(1)
C(2)	3711(2)	7140(2)	8023(1)	50(1)
C(3)	3255(4)	6861(3)	7556(1)	75(1)
C(4)	3615(6)	8038(3)	7322(1)	108(1)
C(5)	4858(3)	6096(2)	8189(1)	53(1)
C(6)	5203(2)	6238(2)	8665(1)	52(1)
C(7)	3807(3)	6037(3)	8947(1)	64(1)
C(8)	4095(3)	6054(3)	9430(1)	74(1)
C(9)	4715(7)	7370(4)	9576(1)	123(2)
C(10)	2613(4)	5664(5)	9655(1)	119(1)
C(11)	3978(2)	9479(2)	8367(1)	50(1)
C(12)	-528(2)	9774(3)	8837(1)	62(1)
C(13)	-1281(4)	9576(5)	8404(1)	113(1)
C(14)	-354(4)	8434(3)	9059(1)	89(1)
C(15)	-1564(3)	10680(3)	9109(1)	86(1)
C(16)	2537(2)	11026(2)	9236(1)	51(1)
C(17)	2243(3)	10553(3)	9645(1)	70(1)
C(18)	3190(4)	10896(3)	9988(1)	83(1)
C(19)	4446(4)	11694(3)	9928(1)	80(1)
C(20)	4775(3)	12163(3)	9527(1)	78(1)
C(21)	3823(3)	11849(2)	9189(1)	65(1)
C(22)	1228(2)	12076(2)	8401(1)	56(1)
C(23)	651(3)	13267(3)	8559(1)	71(1)
C(24)	352(3)	14335(3)	8289(1)	89(1)
C(25)	654(4)	14203(4)	7859(1)	98(1)
C(26)	1255(4)	13038(4)	7696(1)	94(1)
C(27)	1514(3)	11982(3)	7966(1)	72(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C₂₇ H₃₉ N O₅ Si.

	x	y	z	U _{eq}
H(2)	6350	5621	7785	99
H(1)	5495	8506	7974	58
H(2A)	2779	7134	8202	60
H(3A)	3837	6113	7445	90
H(3B)	2158	6661	7535	90
H(4A)	4580	7921	7168	129
H(4B)	2801	8222	7117	129
H(5)	4421	5213	8137	63
H(6)	5644	7118	8719	63
H(7A)	3338	5193	8874	77
H(7B)	3057	6725	8881	77
H(8)	4877	5377	9494	89
H(9A)	4099	8071	9456	184
H(9B)	5770	7465	9483	184
H(9C)	4674	7416	9882	184
H(10A)	2745	5762	9957	179
H(10B)	2370	4757	9589	179
H(10C)	1784	6227	9560	179
H(11A)	4588	9233	8615	61
H(11B)	4251	10381	8289	61
H(13A)	-723	8911	8247	170
H(13B)	-1262	10396	8248	170
H(13C)	-2335	9295	8442	170
H(14A)	135	8557	9332	134
H(14B)	271	7857	8886	134
H(14C)	-1359	8044	9099	134
H(15A)	-2558	10270	9148	129
H(15B)	-1693	11517	8967	129
H(15C)	-1088	10820	9383	129
H(17)	1398	9997	9690	85
H(18)	2964	10578	10259	100
H(19)	5077	11919	10157	96
H(20)	5642	12694	9484	93
H(21)	4045	12197	8920	78
H(23)	460	13353	8850	85
H(24)	-44	15124	8397	107
H(25)	451	14908	7676	117
H(26)	1482	12966	7406	112
H(27)	1889	11189	7855	87

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C27 H39 N O5 Si.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^2 U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

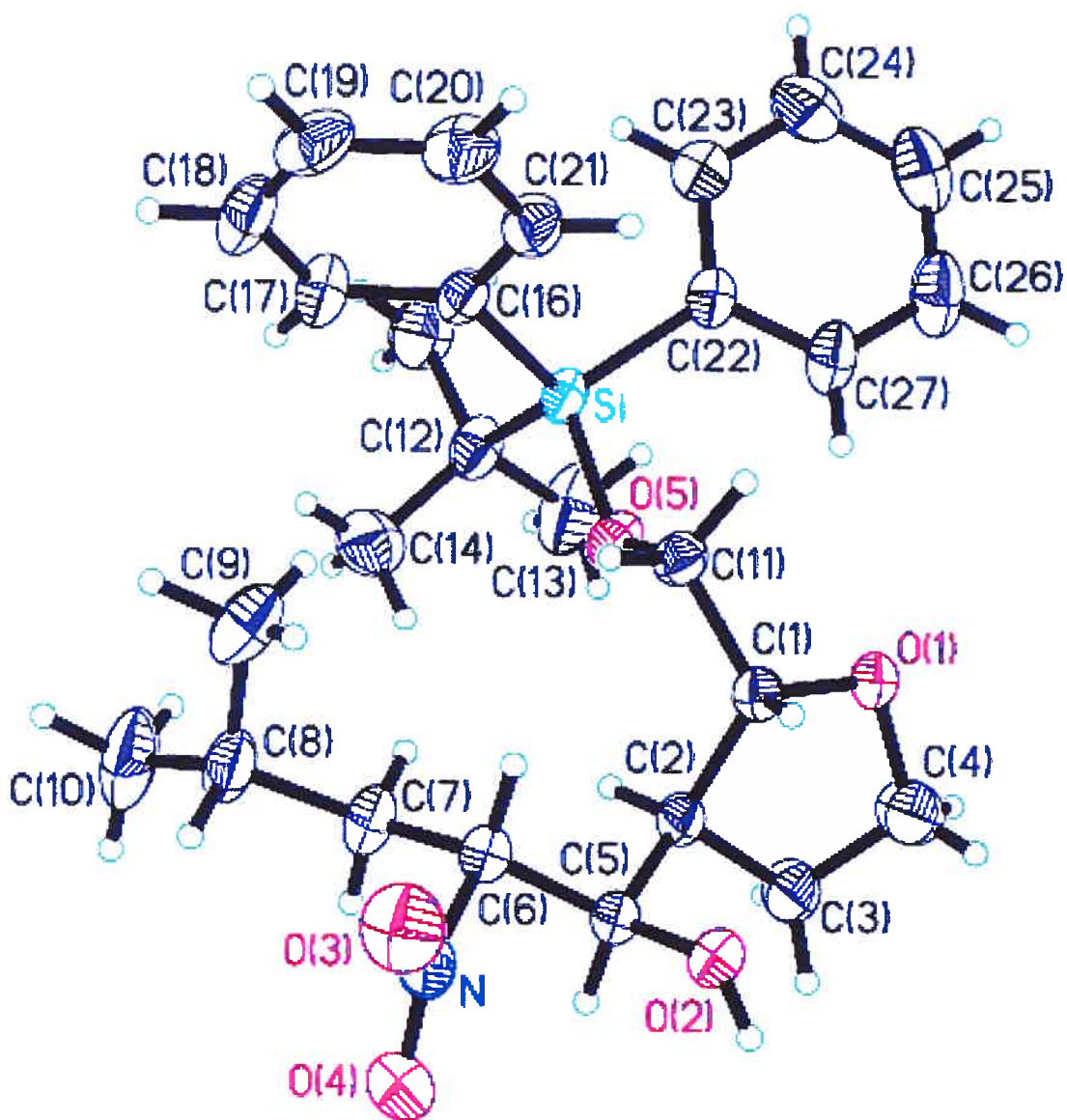
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Si	49 (1)	58 (1)	35 (1)	-3 (1)	3 (1)	-5 (1)
O (1)	97 (1)	54 (1)	39 (1)	6 (1)	8 (1)	1 (1)
O (2)	88 (1)	57 (1)	52 (1)	-1 (1)	22 (1)	8 (1)
O (3)	74 (1)	108 (2)	93 (1)	6 (1)	-16 (1)	7 (1)
O (4)	105 (1)	62 (1)	77 (1)	12 (1)	10 (1)	10 (1)
O (5)	55 (1)	63 (1)	48 (1)	-12 (1)	7 (1)	-8 (1)
N	68 (1)	64 (1)	48 (1)	7 (1)	8 (1)	4 (1)
C (1)	53 (1)	47 (1)	45 (1)	1 (1)	6 (1)	-5 (1)
C (2)	67 (1)	46 (1)	38 (1)	-1 (1)	0 (1)	-9 (1)
C (3)	114 (2)	67 (1)	44 (1)	-1 (1)	-17 (1)	-13 (1)
C (4)	203 (4)	68 (2)	52 (1)	1 (1)	-26 (2)	0 (2)
C (5)	73 (1)	46 (1)	39 (1)	0 (1)	9 (1)	-4 (1)
C (6)	62 (1)	53 (1)	41 (1)	1 (1)	5 (1)	1 (1)
C (7)	65 (1)	89 (2)	39 (1)	2 (1)	6 (1)	4 (1)
C (8)	88 (2)	97 (2)	38 (1)	6 (1)	3 (1)	19 (1)
C (9)	194 (5)	123 (3)	50 (1)	-23 (2)	-5 (2)	-7 (3)
C (10)	112 (2)	186 (4)	60 (2)	28 (2)	33 (2)	25 (3)
C (11)	53 (1)	51 (1)	47 (1)	-6 (1)	2 (1)	-6 (1)
C (12)	51 (1)	84 (2)	53 (1)	-5 (1)	5 (1)	-15 (1)
C (13)	82 (2)	190 (4)	68 (2)	-13 (2)	-12 (1)	-59 (2)
C (14)	83 (2)	79 (2)	107 (2)	0 (2)	17 (2)	-24 (1)
C (15)	60 (1)	108 (2)	90 (2)	0 (2)	24 (1)	1 (1)
C (16)	57 (1)	58 (1)	38 (1)	-5 (1)	-2 (1)	4 (1)
C (17)	72 (1)	95 (2)	45 (1)	5 (1)	2 (1)	-4 (1)
C (18)	97 (2)	113 (2)	39 (1)	-2 (1)	-5 (1)	16 (2)
C (19)	86 (2)	89 (2)	65 (2)	-25 (1)	-27 (1)	15 (1)
C (20)	76 (2)	82 (2)	75 (2)	-13 (1)	-19 (1)	-8 (1)
C (21)	72 (1)	70 (1)	53 (1)	-2 (1)	-8 (1)	-12 (1)
C (22)	54 (1)	67 (1)	45 (1)	6 (1)	1 (1)	-3 (1)
C (23)	77 (1)	71 (2)	66 (1)	-1 (1)	3 (1)	1 (1)
C (24)	80 (2)	70 (2)	117 (2)	13 (2)	1 (2)	4 (1)
C (25)	86 (2)	108 (3)	99 (2)	49 (2)	1 (2)	3 (2)
C (26)	90 (2)	127 (3)	64 (2)	37 (2)	8 (1)	23 (2)
C (27)	70 (1)	99 (2)	48 (1)	15 (1)	6 (1)	11 (1)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C₂₇ H₃₉ N O₅ Si

Si-O(5)	1.6546 (14)	O(4) -N-O(3)	123.8 (2)
Si-C(22)	1.871 (2)	O(4) -N-C(6)	117.9 (2)
Si-C(16)	1.8725 (19)	O(3) -N-C(6)	118.19 (19)
Si-C(12)	1.887 (2)	O(1) -C(1) -C(11)	109.07 (16)
O(1) -C(4)	1.411 (3)	O(1) -C(1) -C(2)	105.09 (15)
O(1) -C(1)	1.436 (2)	C(11) -C(1) -C(2)	116.96 (15)
O(2) -C(5)	1.425 (3)	C(5) -C(2) -C(1)	114.60 (16)
O(3) -N	1.213 (3)	C(5) -C(2) -C(3)	111.08 (17)
O(4) -N	1.209 (3)	C(1) -C(2) -C(3)	102.67 (16)
O(5) -C(11)	1.416 (2)	C(4) -C(3) -C(2)	106.1 (2)
N-C(6)	1.516 (3)	O(1) -C(4) -C(3)	108.9 (2)
C(1) -C(11)	1.512 (2)	O(2) -C(5) -C(6)	106.62 (17)
C(1) -C(2)	1.540 (3)	O(2) -C(5) -C(2)	111.20 (15)
C(2) -C(5)	1.535 (3)	C(6) -C(5) -C(2)	113.04 (15)
C(2) -C(3)	1.541 (3)	C(7) -C(6) -N	107.87 (16)
C(3) -C(4)	1.428 (4)	C(7) -C(6) -C(5)	113.86 (17)
C(5) -C(6)	1.527 (3)	N-C(6) -C(5)	107.31 (15)
C(6) -C(7)	1.508 (3)	C(6) -C(7) -C(8)	116.6 (2)
C(7) -C(8)	1.531 (3)	C(9) -C(8) -C(10)	112.9 (3)
C(8) -C(9)	1.502 (5)	C(9) -C(8) -C(7)	111.6 (2)
C(8) -C(10)	1.511 (4)	C(10) -C(8) -C(7)	108.6 (3)
C(12) -C(13)	1.518 (3)	O(5) -C(11) -C(1)	111.49 (15)
C(12) -C(14)	1.527 (4)	C(13) -C(12) -C(14)	109.4 (3)
C(12) -C(15)	1.536 (4)	C(13) -C(12) -C(15)	109.0 (3)
C(16) -C(17)	1.388 (3)	C(14) -C(12) -C(15)	109.3 (2)
C(16) -C(21)	1.394 (3)	C(13) -C(12) -SI	107.52 (17)
C(17) -C(18)	1.393 (4)	C(14) -C(12) -SI	110.89 (18)
C(18) -C(19)	1.363 (5)	C(15) -C(12) -SI	110.68 (18)
C(19) -C(20)	1.369 (4)	C(17) -C(16) -C(21)	116.69 (19)
C(20) -C(21)	1.378 (3)	C(17) -C(16) -SI	125.36 (17)
C(22) -C(27)	1.387 (3)	C(21) -C(16) -SI	117.83 (15)
C(22) -C(23)	1.390 (3)	C(16) -C(17) -C(18)	121.1 (2)
C(23) -C(24)	1.392 (4)	C(19) -C(18) -C(17)	120.5 (2)
C(24) -C(25)	1.376 (5)	C(18) -C(19) -C(20)	119.7 (2)
C(25) -C(26)	1.382 (5)	C(19) -C(20) -C(21)	120.1 (3)
C(26) -C(27)	1.378 (4)	C(20) -C(21) -C(16)	121.9 (2)
		C(27) -C(22) -C(23)	118.1 (2)
O(5) -SI-C(22)	108.40 (9)	C(27) -C(22) -SI	119.44 (18)
O(5) -SI-C(16)	109.97 (8)	C(23) -C(22) -SI	122.15 (17)
C(22) -SI-C(16)	108.49 (9)	C(22) -C(23) -C(24)	121.2 (3)
O(5) -SI-C(12)	103.32 (9)	C(25) -C(24) -C(23)	118.9 (3)
C(22) -SI-C(12)	110.55 (10)	C(24) -C(25) -C(26)	121.0 (3)
C(16) -SI-C(12)	115.84 (9)	C(27) -C(26) -C(25)	119.3 (3)
C(4) -O(1) -C(1)	106.39 (17)	C(26) -C(27) -C(22)	121.4 (3)
C(11) -O(5) -SI	125.26 (12)		

Table 6. Torsion angles [°] for C27 H39 N O5 Si.

C(22)-SI-O(5)-C(11)	70.44(17)	O(5)-SI-C(12)-C(14)	55.73(19)
C(16)-SI-O(5)-C(11)	-48.01(18)	C(22)-SI-C(12)-C(14)	171.52(18)
C(12)-SI-O(5)-C(11)	-172.24(15)	C(16)-SI-C(12)-C(14)	-64.6(2)
C(4)-O(1)-C(1)-C(11)	-158.5(3)	O(5)-SI-C(12)-C(15)	177.21(18)
C(4)-O(1)-C(1)-C(2)	-32.3(3)	C(22)-SI-C(12)-C(15)	-67.0(2)
O(1)-C(1)-C(2)-C(5)	140.55(16)	C(16)-SI-C(12)-C(15)	56.9(2)
C(11)-C(1)-C(2)-C(5)	-98.3(2)	O(5)-SI-C(16)-C(17)	-99.7(2)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	20.0(2)	C(22)-SI-C(16)-C(17)	141.9(2)
C(11)-C(1)-C(2)-C(3)	141.1(2)	C(12)-SI-C(16)-C(17)	16.9(2)
C(5)-C(2)-C(3)-C(4)	-124.1(3)	O(5)-SI-C(16)-C(21)	76.25(18)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-1.1(3)	C(22)-SI-C(16)-C(21)	-42.15(19)
C(1)-O(1)-C(4)-C(3)	32.8(4)	C(12)-SI-C(16)-C(21)	-167.11(17)
C(2)-C(3)-C(4)-O(1)	-18.8(4)	C(21)-C(16)-C(17)-C(18)	0.3(4)
C(1)-C(2)-C(5)-O(2)	-49.2(2)	SI-C(16)-C(17)-C(18)	176.3(2)
C(3)-C(2)-C(5)-O(2)	66.6(2)	C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	-0.9(4)
C(1)-C(2)-C(5)-C(6)	70.7(2)	C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	0.2(4)
C(3)-C(2)-C(5)-C(6)	-173.47(18)	C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	1.2(4)
O(4)-N-C(6)-C(7)	68.0(2)	C(19)-C(20)-C(21)-C(16)	-1.9(4)
O(3)-N-C(6)-C(7)	-108.6(2)	C(17)-C(16)-C(21)-C(20)	1.1(4)
O(4)-N-C(6)-C(5)	-55.1(2)	SI-C(16)-C(21)-C(20)	-175.2(2)
O(3)-N-C(6)-C(5)	128.3(2)	O(5)-SI-C(22)-C(27)	15.0(2)
O(2)-C(5)-C(6)-C(7)	-174.64(17)	C(16)-SI-C(22)-C(27)	134.36(19)
C(2)-C(5)-C(6)-C(7)	62.9(2)	C(12)-SI-C(22)-C(27)	-97.6(2)
O(2)-C(5)-C(6)-N	-55.3(2)	O(5)-SI-C(22)-C(23)	-171.72(18)
C(2)-C(5)-C(6)-N	-177.82(16)	C(16)-SI-C(22)-C(23)	-52.3(2)
N-C(6)-C(7)-C(8)	56.2(3)	C(12)-SI-C(22)-C(23)	75.7(2)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	175.2(2)	C(27)-C(22)-C(23)-C(24)	0.6(4)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	62.1(3)	SI-C(22)-C(23)-C(24)	-172.8(2)
C(6)-C(7)-C(8)-C(10)	-172.8(3)	C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-0.7(4)
SI-O(5)-C(11)-C(1)	-160.63(13)	C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-0.5(5)
O(1)-C(1)-C(11)-O(5)	72.4(2)	C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	1.8(5)
C(2)-C(1)-C(11)-O(5)	-46.6(2)	C(25)-C(26)-C(27)-C(22)	-1.9(5)
O(5)-SI-C(12)-C(13)	-63.9(3)	C(23)-C(22)-C(27)-C(26)	0.8(4)
C(22)-SI-C(12)-C(13)	51.9(3)	SI-C(22)-C(27)-C(26)	174.3(2)
C(16)-SI-C(12)-C(13)	175.8(2)		



ORTEP view of the C₂₇ H₃₉ N O₅ Si compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

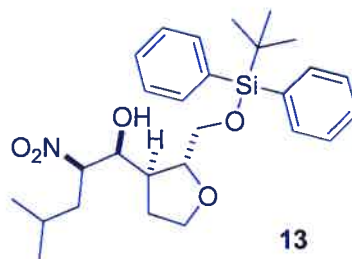
- Flack, H.D. (1983). *Acta Cryst.* A39, 876-881.
- International Tables for Crystallography (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- SAINT (1999) Release 6.06; Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Sheldrick, G.M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Sheldrick, G.M. (1997). SHELXS97, Program for the Solution of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.
- Sheldrick, G.M. (1997). SHELXL97, Program for the Refinement of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.
- SHELXTL (1997) Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- SMART (1999) Release 5.059; Bruker Molecular Analysis Research Tool. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Spek, A.L. (2000). PLATON, Molecular Geometry Program, 2000 version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.
- XPREP (1997) Release 5.10; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C₂₇ H₃₉ N O₅ Si COMPOUND (13)

Friday, June 18, 2004

Equipe Hanessian

Département de chimie, Université de Montréal,
C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)



Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction
Université de Montréal by Dr. Michel Simard.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₂₇ H₃₉ N O₅ Si.

Identification code	HAN328	
Empirical formula	C ₂₇ H ₃₉ N O ₅ Si	
Formula weight	485.68	
Temperature	223 (2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Tetragonal	
Space group	P4 ₁	
Unit cell dimensions	a = 10.7649 (1) Å	α = 90°
	b = 10.7649 (1) Å	β = 90°
	c = 49.1778 (3) Å	γ = 90°
Volume	5698.87 (8) Å ³	
Z	8	
Density (calculated)	1.132 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.999 mm ⁻¹	
F(000)	2096	
Crystal size	0.65 x 0.50 x 0.18 mm	
Theta range for data collection	0.90 to 73.04°	
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -12 ≤ k ≤ 11, -60 ≤ l ≤ 60	
Reflections collected	69259	
Independent reflections	11291 [R _{int} = 0.058]	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.8800 and 0.6800	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	11291 / 1 / 626	
Goodness-of-fit on F ²	1.048	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0643, wR ₂ = 0.1754	
R indices (all data)	R ₁ = 0.0700, wR ₂ = 0.1797	
Absolute structure parameter	0.05 (3)	

Largest diff. peak and hole

0.512 and $-0.238 \text{ e}/\text{\AA}^3$

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C₂₇H₃₉N₀₅Si.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
Si(1)	5044(1)	3008(1)	7017(1)	47(1)
O(11)	8623(3)	3753(3)	6643(1)	66(1)
O(12)	9771(3)	6847(3)	6729(1)	60(1)
O(13)	7266(4)	7818(4)	7342(1)	85(1)
O(14)	8413(6)	6646(4)	7586(1)	102(2)
O(15)	6361(3)	3697(3)	6935(1)	51(1)
N(1)	8223(4)	7276(3)	7389(1)	61(1)
C(11)	7919(4)	4845(4)	6700(1)	50(1)
C(12)	8472(4)	5410(4)	6963(1)	52(1)
C(13)	9596(5)	4569(5)	7023(1)	70(1)
C(14)	9341(6)	3399(7)	6883(2)	95(2)
C(15)	8813(4)	6772(4)	6923(1)	46(1)
C(16)	9271(4)	7391(4)	7184(1)	51(1)
C(17)	9612(5)	8757(4)	7148(1)	59(1)
C(18)	10065(6)	9430(5)	7396(1)	74(1)
C(19)	10306(8)	10781(5)	7329(2)	99(2)
C(110)	11146(9)	8847(8)	7530(2)	131(4)
C(111)	6546(4)	4547(4)	6719(1)	49(1)
C(112)	5548(4)	1552(5)	7199(1)	62(1)
C(113)	4424(6)	748(7)	7267(2)	104(2)
C(114)	6198(7)	1931(7)	7463(1)	92(2)
C(115)	6467(7)	826(6)	7023(2)	93(2)
C(116)	4108(4)	2744(4)	6697(1)	52(1)
C(117)	4604(5)	2113(5)	6478(1)	66(1)
C(118)	3961(6)	2005(5)	6238(1)	75(2)
C(119)	2781(6)	2514(5)	6211(1)	74(2)
C(120)	2287(5)	3141(5)	6420(1)	71(1)
C(121)	2920(4)	3252(4)	6666(1)	59(1)
C(122)	4142(4)	4032(5)	7253(1)	59(1)
C(123)	4672(6)	5138(5)	7341(1)	67(1)
C(124)	4002(9)	5929(7)	7514(1)	98(2)
C(125)	2822(8)	5585(9)	7597(1)	109(3)
C(126)	2314(7)	4481(11)	7517(1)	115(3)
C(127)	2947(5)	3719(8)	7344(1)	80(2)
Si(2)	1906(1)	2373(1)	8510(1)	43(1)
O(21)	1310(3)	-1184(3)	8920(1)	59(1)
O(22)	-1840(3)	-2286(3)	8849(1)	60(1)
O(23)	-1455(7)	-1198(7)	7986(1)	138(3)
O(24)	-2757(6)	9(6)	8178(1)	120(2)
O(25)	1359(2)	1020(2)	8615(1)	46(1)
N(2)	-2181(5)	-959(6)	8163(1)	81(2)
C(21)	199(4)	-497(4)	8857(1)	46(1)
C(22)	-358(4)	-1097(3)	8602(1)	45(1)
C(23)	463(4)	-2236(4)	8552(1)	66(1)
C(24)	1670(5)	-1879(4)	8684(1)	70(1)
C(25)	-1727(3)	-1384(3)	8641(1)	45(1)
C(26)	-2358(4)	-1919(4)	8385(1)	51(1)
C(27)	-3710(4)	-2183(5)	8424(1)	61(1)
C(28)	-4383(4)	-2830(5)	8191(1)	65(1)

C(29)	-3820 (6)	-4091 (6)	8129 (2)	85 (2)
C(210)	-5753 (6)	-2946 (10)	8257 (2)	120 (3)
C(211)	482 (4)	863 (4)	8826 (1)	45 (1)
C(212)	3363 (4)	1959 (4)	8317 (1)	56 (1)
C(213)	3003 (6)	1180 (6)	8069 (1)	80 (2)
C(214)	4244 (5)	1206 (6)	8495 (1)	80 (2)
C(215)	4012 (6)	3133 (6)	8221 (2)	94 (2)
C(216)	733 (4)	3085 (4)	8274 (1)	48 (1)
C(217)	-184 (4)	2326 (4)	8166 (1)	56 (1)
C(218)	-1080 (5)	2775 (5)	7984 (1)	67 (1)
C(219)	-1037 (5)	4017 (5)	7913 (1)	66 (1)
C(220)	-147 (5)	4786 (5)	8014 (1)	65 (1)
C(221)	744 (4)	4329 (4)	8194 (1)	56 (1)
C(222)	2170 (4)	3362 (3)	8820 (1)	48 (1)
C(223)	2846 (5)	2856 (4)	9038 (1)	64 (1)
C(224)	2971 (5)	3477 (6)	9282 (1)	73 (1)
C(225)	2448 (5)	4644 (5)	9311 (1)	68 (1)
C(226)	1786 (5)	5180 (5)	9100 (1)	69 (1)
C(227)	1644 (4)	4536 (4)	8859 (1)	58 (1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C27 H39 N O5 Si.

	x	y	z	U _{eq}
H(12)	9493	7148	6586	90
H(11)	8045	5443	6549	60
H(12A)	7860	5335	7113	62
H(13A)	10363	4946	6954	84
H(13B)	9684	4433	7219	84
H(14A)	10116	2986	6831	114
H(14B)	8862	2838	7000	114
H(15)	8077	7228	6855	56
H(16)	10005	6934	7253	61
H(17A)	10256	8813	7008	70
H(17B)	8878	9195	7079	70
H(18)	9376	9416	7529	89
H(19A)	10620	11202	7490	148
H(19B)	9537	11171	7272	148
H(19C)	10914	10837	7184	148
H(11A)	10897	8063	7610	196
H(11B)	11456	9395	7671	196
H(11C)	11795	8703	7397	196
H(11D)	6072	5309	6752	59
H(11E)	6257	4183	6547	59
H(11F)	4688	35	7373	156
H(11G)	4037	467	7100	156
H(11H)	3831	1232	7371	156
H(11I)	5597	2297	7586	138
H(11J)	6843	2533	7423	138
H(11K)	6566	1204	7547	138
H(11L)	7237	1289	7008	140
H(11M)	6115	702	6843	140
H(11N)	6632	25	7106	140
H(117)	5396	1751	6493	79
H(118)	4323	1582	6091	90
H(119)	2336	2421	6048	88
H(120)	1501	3510	6401	85
H(121)	2545	3673	6812	71
H(123)	5477	5356	7284	81
H(124)	4351	6683	7573	118
H(125)	2363	6120	7709	131
H(126)	1526	4247	7581	138
H(127)	2579	2973	7286	96
H(22)	-2363	-2051	8962	89
H(21)	-395	-599	9009	55
H(22A)	-265	-516	8447	54
H(23A)	109	-2980	8637	79
H(23B)	574	-2388	8357	79
H(24A)	2146	-2619	8736	84
H(24B)	2175	-1370	8561	84
H(25)	-2166	-617	8697	54
H(26)	-1930	-2696	8331	61
H(27A)	-4132	-1393	8459	74
H(27B)	-3801	-2696	8587	74
H(28)	-4300	-2306	8026	78
H(29A)	-3849	-4605	8291	127

H(29B)	-2964	-3986	8072	127
H(29C)	-4289	-4487	7984	127
H(21A)	-6165	-3418	8115	181
H(21B)	-6120	-2124	8268	181
H(21C)	-5852	-3368	8430	181
H(21D)	-281	1318	8782	54
H(21E)	817	1192	8996	54
H(21F)	3748	926	7973	120
H(21G)	2484	1672	7948	120
H(21H)	2548	450	8128	120
H(21I)	3851	428	8545	119
H(21J)	4440	1675	8658	119
H(21K)	5003	1036	8395	119
H(21L)	4079	3712	8371	141
H(21M)	3535	3509	8075	141
H(21N)	4836	2926	8155	141
H(217)	-206	1485	8217	68
H(218)	-1691	2246	7911	80
H(219)	-1637	4336	7793	79
H(220)	-132	5626	7962	78
H(221)	1359	4864	8262	67
H(223)	3223	2075	9017	76
H(224)	3407	3111	9427	88
H(225)	2541	5076	9476	81
H(226)	1438	5976	9120	83
H(227)	1181	4896	8718	70

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C27 H39 N O5 Si.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Si (1)	38 (1)	53 (1)	50 (1)	-1 (1)	1 (1)	0 (1)
O (11)	54 (2)	68 (2)	75 (2)	-16 (2)	9 (2)	3 (1)
O (12)	50 (2)	57 (2)	73 (2)	4 (2)	10 (1)	-3 (1)
O (13)	65 (2)	92 (3)	97 (3)	4 (2)	18 (2)	4 (2)
O (14)	169 (5)	75 (3)	63 (2)	24 (2)	7 (3)	-3 (3)
O (15)	41 (1)	56 (2)	56 (2)	4 (1)	-1 (1)	-3 (1)
N (1)	85 (3)	45 (2)	52 (2)	2 (2)	0 (2)	-13 (2)
C (11)	58 (2)	46 (2)	45 (2)	2 (2)	3 (2)	-8 (2)
C (12)	52 (2)	47 (2)	56 (2)	5 (2)	-6 (2)	-12 (2)
C (13)	69 (3)	50 (2)	91 (3)	5 (2)	-18 (3)	10 (2)
C (14)	64 (3)	91 (4)	130 (5)	-22 (4)	-8 (3)	31 (3)
C (15)	43 (2)	41 (2)	55 (2)	7 (2)	1 (2)	-3 (1)
C (16)	42 (2)	43 (2)	67 (3)	6 (2)	-3 (2)	-1 (2)
C (17)	57 (2)	48 (2)	70 (3)	1 (2)	1 (2)	-8 (2)
C (18)	83 (4)	58 (3)	80 (3)	-4 (2)	1 (3)	-21 (2)
C (19)	113 (5)	51 (3)	132 (6)	-7 (3)	-15 (4)	-11 (3)
C (110)	138 (7)	89 (5)	165 (8)	-10 (5)	-88 (6)	-15 (5)
C (111)	50 (2)	50 (2)	48 (2)	1 (2)	0 (2)	5 (2)
C (112)	53 (2)	56 (3)	76 (3)	14 (2)	-3 (2)	-3 (2)
C (113)	64 (3)	97 (5)	151 (6)	45 (5)	0 (4)	-20 (3)
C (114)	97 (4)	94 (4)	85 (4)	28 (3)	-25 (3)	7 (4)
C (115)	95 (4)	60 (3)	124 (5)	13 (3)	18 (4)	27 (3)
C (116)	46 (2)	57 (2)	53 (2)	-3 (2)	-2 (2)	-12 (2)
C (117)	63 (3)	66 (3)	69 (3)	-13 (2)	4 (2)	-6 (2)
C (118)	108 (4)	61 (3)	56 (3)	-13 (2)	4 (3)	-18 (3)
C (119)	91 (4)	64 (3)	66 (3)	8 (2)	-27 (3)	-28 (3)
C (120)	61 (3)	78 (3)	74 (3)	10 (3)	-15 (2)	-12 (2)
C (121)	55 (2)	63 (3)	59 (2)	4 (2)	-2 (2)	-3 (2)
C (122)	51 (2)	79 (3)	46 (2)	-7 (2)	-6 (2)	13 (2)
C (123)	81 (3)	73 (3)	48 (2)	-1 (2)	-8 (2)	13 (2)
C (124)	151 (7)	90 (4)	54 (3)	-11 (3)	-10 (4)	41 (4)
C (125)	116 (6)	149 (7)	62 (3)	-19 (4)	-2 (4)	85 (6)
C (126)	69 (4)	218 (11)	58 (3)	-27 (5)	-3 (3)	42 (5)
C (127)	50 (3)	136 (5)	56 (3)	-10 (3)	4 (2)	3 (3)
Si (2)	43 (1)	35 (1)	52 (1)	2 (1)	-3 (1)	-3 (1)
O (21)	48 (2)	54 (2)	75 (2)	15 (1)	-10 (1)	7 (1)
O (22)	59 (2)	55 (2)	64 (2)	15 (1)	6 (1)	-6 (1)
O (23)	165 (6)	193 (6)	57 (2)	-8 (3)	34 (3)	-65 (5)
O (24)	124 (4)	104 (4)	133 (4)	52 (3)	-29 (4)	-14 (3)
O (25)	47 (1)	40 (1)	51 (1)	1 (1)	0 (1)	-3 (1)
N (2)	85 (3)	111 (4)	45 (2)	1 (2)	-7 (2)	-42 (3)
C (21)	44 (2)	45 (2)	49 (2)	7 (2)	3 (2)	1 (1)
C (22)	44 (2)	37 (2)	54 (2)	2 (1)	7 (2)	-6 (1)
C (23)	50 (2)	56 (3)	93 (3)	-18 (2)	15 (2)	1 (2)
C (24)	58 (3)	47 (2)	106 (4)	4 (2)	9 (2)	9 (2)
C (25)	41 (2)	37 (2)	57 (2)	3 (2)	5 (2)	-6 (1)
C (26)	47 (2)	47 (2)	59 (2)	-7 (2)	6 (2)	-8 (2)
C (27)	52 (2)	66 (3)	66 (3)	-13 (2)	2 (2)	-14 (2)
C (28)	51 (2)	77 (3)	68 (3)	-15 (2)	0 (2)	-9 (2)

C(29)	67(3)	66(3)	121(5)	-29(3)	-4(3)	-18(2)
C(210)	51(3)	183(9)	127(6)	-71(6)	-2(3)	-19(4)
C(211)	47(2)	43(2)	46(2)	-5(2)	-3(2)	4(1)
C(212)	53(2)	47(2)	69(3)	4(2)	2(2)	-3(2)
C(213)	77(4)	91(4)	72(3)	-19(3)	12(3)	-2(3)
C(214)	53(3)	83(4)	103(4)	4(3)	3(3)	15(2)
C(215)	70(3)	75(4)	137(6)	18(4)	34(4)	-9(3)
C(216)	54(2)	44(2)	47(2)	4(2)	2(2)	2(2)
C(217)	57(2)	55(2)	57(2)	6(2)	-9(2)	-3(2)
C(218)	62(3)	72(3)	66(3)	6(2)	-13(2)	2(2)
C(219)	59(3)	81(3)	56(2)	9(2)	-8(2)	20(2)
C(220)	73(3)	54(3)	67(3)	13(2)	8(2)	18(2)
C(221)	60(3)	46(2)	62(2)	5(2)	7(2)	6(2)
C(222)	57(2)	31(2)	57(2)	-2(1)	-2(2)	-12(1)
C(223)	69(3)	50(2)	72(3)	-5(2)	-16(2)	0(2)
C(224)	67(3)	80(3)	73(3)	1(3)	-19(2)	-15(2)
C(225)	65(3)	69(3)	69(3)	-21(2)	3(2)	-16(2)
C(226)	58(3)	60(3)	90(3)	-16(2)	11(2)	-1(2)
C(227)	56(2)	52(2)	67(3)	-3(2)	-2(2)	-2(2)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C27 H39 N O5 Si

Si (1) -O (15)	1.650 (3)	C (212) -C (215)	1.519 (7)
Si (1) -C (122)	1.872 (5)	C (212) -C (214)	1.525 (7)
Si (1) -C (116)	1.887 (4)	C (212) -C (213)	1.530 (7)
Si (1) -C (112)	1.887 (5)	C (216) -C (217)	1.386 (6)
O (11) -C (11)	1.427 (5)	C (216) -C (221)	1.395 (6)
O (11) -C (14)	1.461 (8)	C (217) -C (218)	1.404 (6)
O (12) -C (15)	1.411 (5)	C (218) -C (219)	1.382 (8)
O (13) -N (1)	1.206 (6)	C (219) -C (220)	1.359 (8)
O (14) -N (1)	1.202 (6)	C (220) -C (221)	1.396 (7)
O (15) -C (111)	1.416 (5)	C (222) -C (227)	1.398 (6)
N (1) -C (16)	1.516 (6)	C (222) -C (223)	1.405 (6)
C (11) -C (111)	1.515 (6)	C (223) -C (224)	1.380 (7)
C (11) -C (12)	1.550 (6)	C (224) -C (225)	1.384 (8)
C (12) -C (15)	1.524 (5)	C (225) -C (226)	1.387 (8)
C (12) -C (13)	1.540 (6)	C (226) -C (227)	1.380 (7)
C (13) -C (14)	1.461 (9)		
C (15) -C (16)	1.527 (6)	O (15) -SI1 -C (122)	109.4 (2)
C (16) -C (17)	1.525 (6)	O (15) -SI1 -C (116)	108.90 (17)
C (17) -C (18)	1.497 (7)	C (122) -SI1 -C (116)	109.2 (2)
C (18) -C (110)	1.478 (10)	O (15) -SI1 -C (112)	103.99 (19)
C (18) -C (19)	1.513 (8)	C (122) -SI1 -C (112)	110.0 (2)
C (112) -C (113)	1.524 (7)	C (116) -SI1 -C (112)	115.1 (2)
C (112) -C (114)	1.529 (8)	C (11) -O (11) -C (14)	109.8 (4)
C (112) -C (115)	1.531 (8)	C (111) -O (15) -SI1	126.5 (3)
C (116) -C (117)	1.383 (7)	O (14) -N (1) -O (13)	124.9 (5)
C (116) -C (121)	1.400 (7)	O (14) -N (1) -C (16)	117.0 (5)
C (117) -C (118)	1.371 (8)	O (13) -N (1) -C (16)	118.0 (4)
C (118) -C (119)	1.390 (9)	O (11) -C (11) -C (111)	110.9 (3)
C (119) -C (120)	1.341 (9)	O (11) -C (11) -C (12)	106.3 (3)
C (120) -C (121)	1.393 (7)	C (111) -C (11) -C (12)	114.0 (3)
C (122) -C (123)	1.389 (8)	C (15) -C (12) -C (13)	113.6 (4)
C (122) -C (127)	1.405 (7)	C (15) -C (12) -C (11)	111.3 (3)
C (123) -C (124)	1.404 (8)	C (13) -C (12) -C (11)	103.4 (4)
C (124) -C (125)	1.384 (14)	C (14) -C (13) -C (12)	105.6 (4)
C (125) -C (126)	1.366 (14)	O (11) -C (14) -C (13)	104.8 (5)
C (126) -C (127)	1.362 (10)	O (12) -C (15) -C (12)	108.5 (3)
Si (2) -O (25)	1.654 (3)	O (12) -C (15) -C (16)	108.0 (3)
Si (2) -C (216)	1.878 (4)	C (12) -C (15) -C (16)	113.0 (3)
Si (2) -C (222)	1.883 (4)	N (1) -C (16) -C (17)	109.5 (4)
Si (2) -C (212)	1.888 (5)	N (1) -C (16) -C (15)	106.3 (3)
O (21) -C (24)	1.433 (6)	C (17) -C (16) -C (15)	113.7 (3)
O (21) -C (21)	1.440 (5)	C (18) -C (17) -C (16)	116.8 (4)
O (22) -C (25)	1.418 (5)	C (110) -C (18) -C (17)	114.5 (6)
O (23) -N (2)	1.198 (8)	C (110) -C (18) -C (19)	111.7 (6)
O (24) -N (2)	1.214 (8)	C (17) -C (18) -C (19)	110.3 (5)
O (25) -C (211)	1.413 (5)	O (15) -C (111) -C (11)	108.7 (3)
N (2) -C (26)	1.515 (7)	C (113) -C (112) -C (114)	109.3 (5)
C (21) -C (211)	1.502 (5)	C (113) -C (112) -C (115)	110.3 (6)
C (21) -C (22)	1.531 (6)	C (114) -C (112) -C (115)	108.8 (5)
C (22) -C (25)	1.517 (5)	C (113) -C (112) -SI1	110.3 (4)
C (22) -C (23)	1.532 (6)	C (114) -C (112) -SI1	108.3 (4)
C (23) -C (24)	1.503 (8)	C (115) -C (112) -SI1	109.9 (4)
C (25) -C (26)	1.542 (6)	C (117) -C (116) -C (121)	117.3 (4)
C (26) -C (27)	1.495 (6)	C (117) -C (116) -SI1	121.2 (4)
C (27) -C (28)	1.523 (6)	C (121) -C (116) -SI1	121.4 (3)
C (28) -C (210)	1.516 (8)	C (118) -C (117) -C (116)	121.2 (5)
C (28) -C (29)	1.517 (8)	C (117) -C (118) -C (119)	120.7 (5)

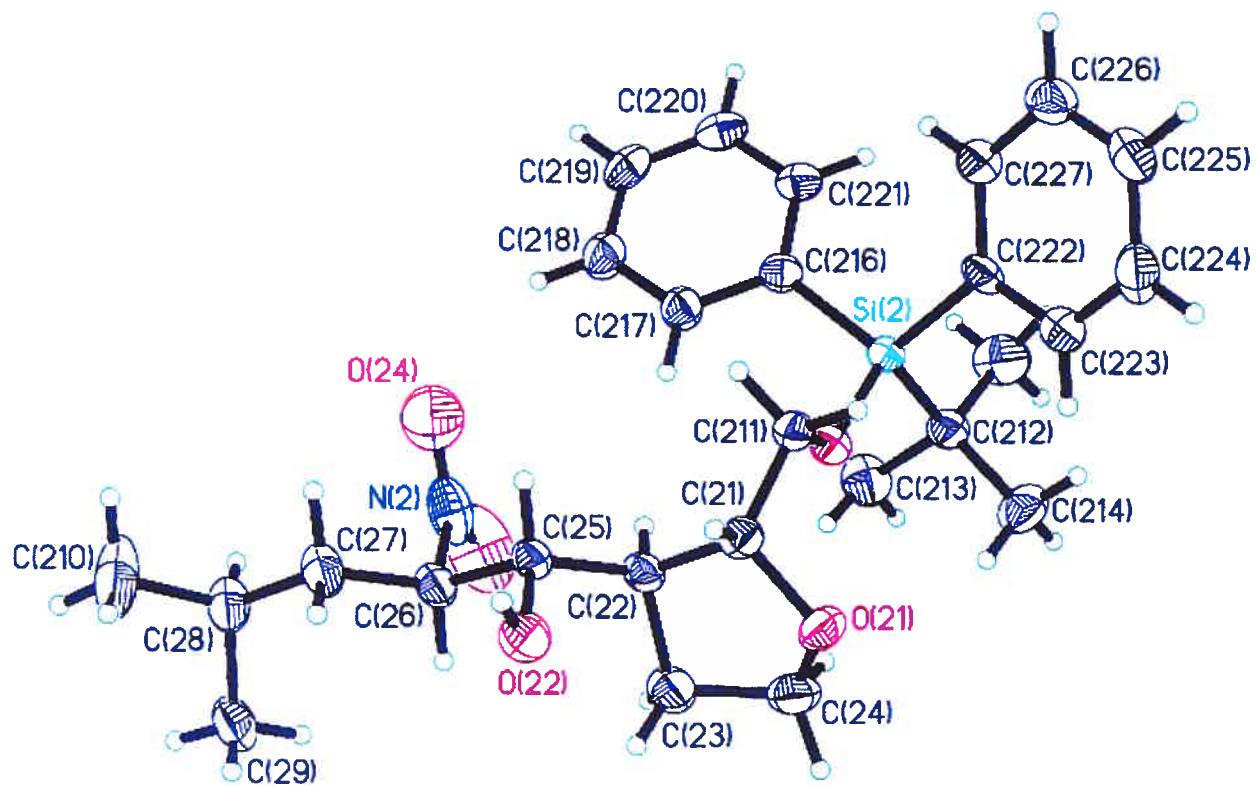
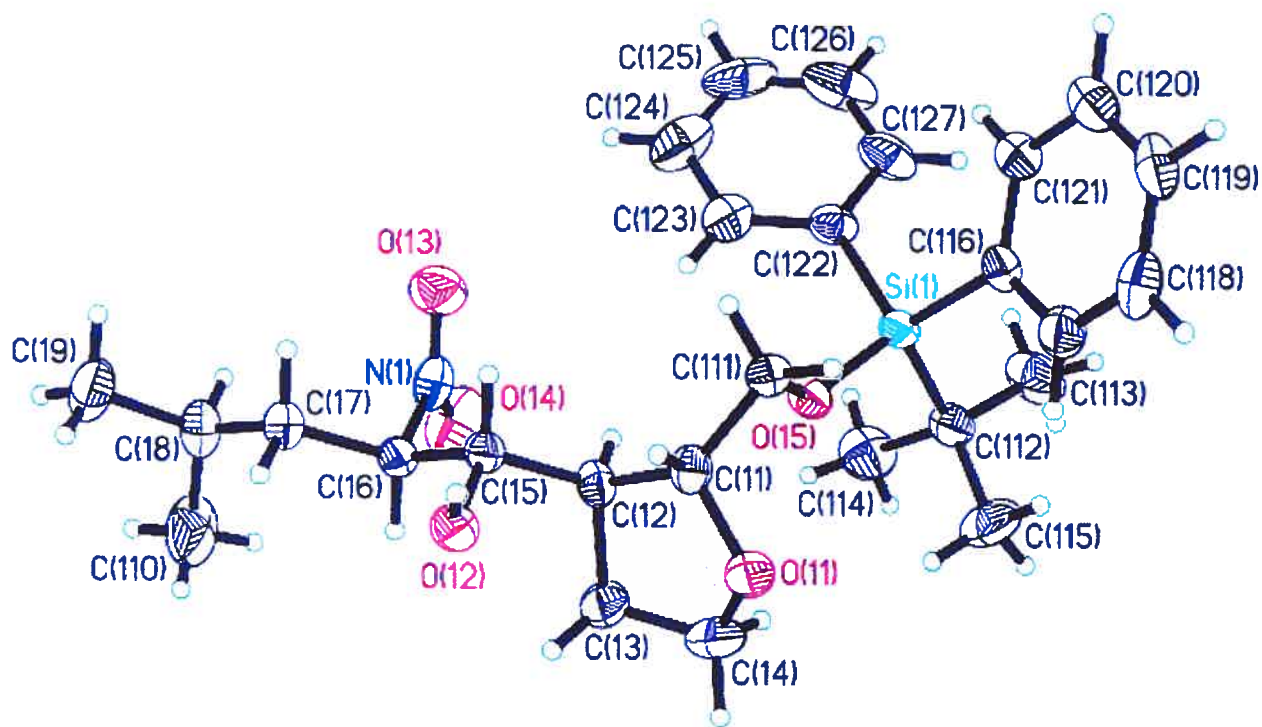
C(119) -C(120) -C(121)	121.1(5)	C(120) -C(119) -C(118)	119.1(5)
C(120) -C(121) -C(116)	120.6(5)	C(27) -C(26) -N(2)	110.1(4)
C(123) -C(122) -C(127)	118.8(5)	C(27) -C(26) -C(25)	113.3(3)
C(123) -C(122) -SI1	119.0(4)	N(2) -C(26) -C(25)	106.1(3)
C(127) -C(122) -SI1	122.1(4)	C(26) -C(27) -C(28)	117.0(4)
C(122) -C(123) -C(124)	119.9(6)	C(210) -C(28) -C(29)	111.0(6)
C(125) -C(124) -C(123)	119.2(8)	C(210) -C(28) -C(27)	109.8(4)
C(126) -C(125) -C(124)	121.0(6)	C(29) -C(28) -C(27)	111.8(5)
C(127) -C(126) -C(125)	120.2(8)	O(25) -C(211) -C(21)	109.1(3)
C(126) -C(127) -C(122)	120.8(7)	C(215) -C(212) -C(214)	109.5(5)
O(25) -SI2 -C(216)	108.19(17)	C(215) -C(212) -C(213)	109.0(5)
O(25) -SI2 -C(222)	107.46(16)	C(214) -C(212) -C(213)	109.0(5)
C(216) -SI2 -C(222)	111.82(19)	C(215) -C(212) -SI2	110.0(4)
O(25) -SI2 -C(212)	104.12(17)	C(214) -C(212) -SI2	110.7(3)
C(216) -SI2 -C(212)	110.13(19)	C(213) -C(212) -SI2	108.7(3)
C(222) -SI2 -C(212)	114.6(2)	C(217) -C(216) -C(221)	117.6(4)
C(24) -O(21) -C(21)	108.6(3)	C(217) -C(216) -SI2	118.3(3)
C(211) -O(25) -SI2	124.9(2)	C(221) -C(216) -SI2	124.1(3)
O(23) -N(2) -O(24)	124.2(7)	C(216) -C(217) -C(218)	122.0(4)
O(23) -N(2) -C(26)	117.3(7)	C(219) -C(218) -C(217)	118.0(5)
O(24) -N(2) -C(26)	118.5(5)	C(220) -C(219) -C(218)	121.5(4)
O(21) -C(21) -C(211)	110.7(3)	C(219) -C(220) -C(221)	120.0(4)
O(21) -C(21) -C(22)	106.6(3)	C(216) -C(221) -C(220)	120.8(5)
C(211) -C(21) -C(22)	114.0(3)	C(227) -C(222) -C(223)	117.2(4)
C(25) -C(22) -C(21)	111.4(3)	C(227) -C(222) -SI2	124.1(3)
C(25) -C(22) -C(23)	114.7(3)	C(223) -C(222) -SI2	118.5(3)
C(21) -C(22) -C(23)	104.1(3)	C(224) -C(223) -C(222)	121.7(5)
C(24) -C(23) -C(22)	103.0(4)	C(223) -C(224) -C(225)	119.3(5)
O(21) -C(24) -C(23)	104.4(4)	C(224) -C(225) -C(226)	120.6(5)
O(22) -C(25) -C(22)	108.2(3)	C(227) -C(226) -C(225)	119.4(5)
O(22) -C(25) -C(26)	107.3(3)	C(226) -C(227) -C(222)	121.8(5)
C(22) -C(25) -C(26)	113.7(3)		

Table 6. Torsion angles [°] for C27 H39 N O5 Si.

C(122)-SI1-O(15)-C(111)	-87.0(3)	C(112)-SI1-C(122)-C(123)	109.9(4)
C(116)-SI1-O(15)-C(111)	32.3(4)	O(15)-SI1-C(122)-C(127)	176.2(4)
C(112)-SI1-O(15)-C(111)	155.5(3)	C(116)-SI1-C(122)-C(127)	57.2(5)
C(14)-O(11)-C(11)-C(111)	-109.3(5)	C(112)-SI1-C(122)-C(127)	-70.1(5)
C(14)-O(11)-C(11)-C(12)	15.1(5)	C(127)-C(122)-C(123)-C(124)	-1.2(7)
O(11)-C(11)-C(12)-C(15)	127.0(4)	SI1-C(122)-C(123)-C(124)	178.8(4)
C(111)-C(11)-C(12)-C(15)	-110.5(4)	C(122)-C(123)-C(124)-C(125)	0.6(8)
O(11)-C(11)-C(12)-C(13)	4.7(4)	C(123)-C(124)-C(125)-C(126)	1.3(1)
C(111)-C(11)-C(12)-C(13)	127.1(4)	C(124)-C(125)-C(126)-C(127)	-2.60(11)
C(15)-C(12)-C(13)-C(14)	-143.2(5)	C(125)-C(126)-C(127)-C(122)	2.0(1)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-22.4(6)	C(123)-C(122)-C(127)-C(126)	-0.1(8)
C(11)-O(11)-C(14)-C(13)	-29.9(6)	SI1-C(122)-C(127)-C(126)	179.9(5)
C(12)-C(13)-C(14)-O(11)	31.7(6)	C(216)-SI2-O(25)-C(211)	-80.8(3)
C(13)-C(12)-C(15)-O(12)	51.7(5)	C(222)-SI2-O(25)-C(211)	40.1(3)
C(11)-C(12)-C(15)-O(12)	-64.5(4)	C(212)-SI2-O(25)-C(211)	162.1(3)
C(13)-C(12)-C(15)-C(16)	-68.0(5)	C(24)-O(21)-C(21)-C(211)	-106.9(4)
C(11)-C(12)-C(15)-C(16)	175.7(3)	C(24)-O(21)-C(21)-C(22)	17.5(4)
O(14)-N(1)-C(16)-C(17)	-122.0(5)	O(21)-C(21)-C(22)-C(25)	129.8(3)
O(13)-N(1)-C(16)-C(17)	58.1(5)	C(211)-C(21)-C(22)-C(25)	-107.8(4)
O(14)-N(1)-C(16)-C(15)	114.9(4)	O(21)-C(21)-C(22)-C(23)	5.7(4)
O(13)-N(1)-C(16)-C(15)	-65.1(5)	C(211)-C(21)-C(22)-C(23)	128.1(4)
O(12)-C(15)-C(16)-N(1)	-179.3(3)	C(25)-C(22)-C(23)-C(24)	-147.2(4)
C(12)-C(15)-C(16)-N(1)	-59.3(4)	C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-25.2(5)
O(12)-C(15)-C(16)-C(17)	60.2(4)	C(21)-O(21)-C(24)-C(23)	-34.2(5)
C(12)-C(15)-C(16)-C(17)	-179.8(4)	C(22)-C(23)-C(24)-O(21)	36.3(5)
N(1)-C(16)-C(17)-C(18)	61.1(5)	C(21)-C(22)-C(25)-O(22)	-64.3(4)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	179.8(4)	C(23)-C(22)-C(25)-O(22)	53.6(5)
C(16)-C(17)-C(18)-C(110)	55.6(8)	C(21)-C(22)-C(25)-C(26)	176.6(3)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	-177.4(5)	C(23)-C(22)-C(25)-C(26)	-65.5(5)
SI1-O(15)-C(111)-C(11)	-174.3(3)	O(23)-N(2)-C(26)-C(27)	-129.4(5)
O(11)-C(11)-C(111)-O(15)	61.2(4)	O(24)-N(2)-C(26)-C(27)	52.1(6)
C(12)-C(11)-C(111)-O(15)	-58.8(4)	O(23)-N(2)-C(26)-C(25)	107.7(5)
O(15)-SI1-C(112)-C(113)	-175.0(5)	O(24)-N(2)-C(26)-C(25)	-70.8(6)
C(122)-SI1-C(112)-C(113)	67.9(5)	O(22)-C(25)-C(26)-C(27)	61.1(5)
C(116)-SI1-C(112)-C(113)	-55.9(5)	C(22)-C(25)-C(26)-C(27)	-179.2(4)
O(15)-SI1-C(112)-C(114)	65.5(4)	O(22)-C(25)-C(26)-N(2)	-177.9(4)
C(122)-SI1-C(112)-C(114)	-51.6(5)	C(22)-C(25)-C(26)-N(2)	-58.3(5)
C(116)-SI1-C(112)-C(114)	-175.4(4)	N(2)-C(26)-C(27)-C(28)	67.1(6)
O(15)-SI1-C(112)-C(115)	-53.2(5)	C(25)-C(26)-C(27)-C(28)	-174.2(4)
C(122)-SI1-C(112)-C(115)	-170.3(4)	C(26)-C(27)-C(28)-C(210)	-176.3(6)
C(116)-SI1-C(112)-C(115)	65.9(5)	C(26)-C(27)-C(28)-C(29)	60.1(7)
O(15)-SI1-C(116)-C(117)	54.6(4)	SI2-O(25)-C(211)-C(21)	178.9(2)
C(122)-SI1-C(116)-C(117)	174.0(4)	O(21)-C(21)-C(211)-O(25)	59.3(4)
C(112)-SI1-C(116)-C(117)	-61.7(4)	C(22)-C(21)-C(211)-O(25)	-60.8(4)
O(15)-SI1-C(116)-C(121)	-120.9(4)	O(25)-SI2-C(212)-C(215)	-176.8(4)
C(122)-SI1-C(116)-C(121)	-1.5(4)	C(216)-SI2-C(212)-C(215)	67.4(5)
C(112)-SI1-C(116)-C(121)	122.9(4)	C(222)-SI2-C(212)-C(215)	-59.7(5)
C(121)-C(116)-C(117)-C(118)	0.8(7)	O(25)-SI2-C(212)-C(214)	-55.7(4)
SI1-C(116)-C(117)-C(118)	-174.8(4)	C(216)-SI2-C(212)-C(214)	-171.5(4)
C(116)-C(117)-C(118)-C(119)	-0.9(8)	C(222)-SI2-C(212)-C(214)	61.4(4)
C(117)-C(118)-C(119)-C(120)	1.5(8)	O(25)-SI2-C(212)-C(213)	64.0(4)
C(118)-C(119)-C(120)-C(121)	-2.1(8)	C(216)-SI2-C(212)-C(213)	-51.8(4)
C(119)-C(120)-C(121)-C(116)	2.0(8)	C(222)-SI2-C(212)-C(213)	-178.9(3)
C(117)-C(116)-C(121)-C(120)	-1.3(7)	O(25)-SI2-C(216)-C(217)	-16.5(4)
SI1-C(116)-C(121)-C(120)	174.3(4)	C(222)-SI2-C(216)-C(217)	-134.6(3)
O(15)-SI1-C(122)-C(123)	-3.8(4)	C(212)-SI2-C(216)-C(217)	96.7(4)
C(116)-SI1-C(122)-C(123)	-122.9(4)	O(25)-SI2-C(216)-C(221)	165.3(3)

C(221)-C(216)-C(217)-C(218)-0.2(7)
SI2-C(216)-C(217)-C(218)-178.5(4)
C(216)-C(217)-C(218)-C(219)-0.6(8)
C(217)-C(218)-C(219)-C(220) 1.0(8)
C(218)-C(219)-C(220)-C(221)-0.5(8)
C(217)-C(216)-C(221)-C(220) 0.6(6)
SI2-C(216)-C(221)-C(220) 178.8(3)
C(219)-C(220)-C(221)-C(216)-0.3(7)
O(25)-SI2-C(222)-C(227) -124.0(4)
C(216)-SI2-C(222)-C(227) -5.4(4)
C(212)-SI2-C(222)-C(227) 120.8(4)
O(25)-SI2-C(222)-C(223) 50.1(4)
C(222)-SI2-C(216)-C(221) 47.2(4)

C(212)-SI2-C(216)-C(221) -
81.5(4)
C(216)-SI2-C(222)-C(223) 168.7(4)
C(212)-SI2-C(222)-C(223) -65.0(4)
C(227)-C(222)-C(223)-C(224) 1.1(7)
SI2-C(222)-C(223)-C(224)-173.4(4)
C(222)-C(223)-C(224)-C(225)-1.9(8)
C(223)-C(224)-C(225)-C(226) 1.0(8)
C(224)-C(225)-C(226)-C(227) 0.5(8)
C(225)-C(226)-C(227)-C(222)-1.3(8)
C(223)-C(222)-C(227)-C(226) 0.5(7)
SI2-C(222)-C(227)-C(226) 174.7(4)



ORTEP view of the C₂₇H₃₉NO₅Si compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

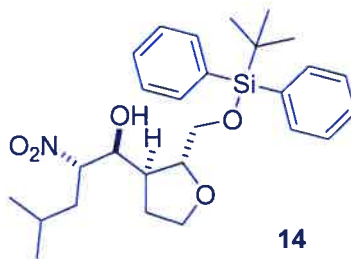
- Flack, H.D. (1983). *Acta Cryst.* A39, 876-881.
- Flack, H.D. and Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* A44, 499-506.
- International Tables for Crystallography (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- SAINT (1999) Release 6.06; Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Sheldrick, G.M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Sheldrick, G.M. (1997). SHELXS97, Program for the Solution of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.
- Sheldrick, G.M. (1997). SHELXL97, Program for the Refinement of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.
- SHELXTL (1997) Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- SMART (1999) Release 5.059; Bruker Molecular Analysis Research Tool. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Spek, A.L. (2000). PLATON, Molecular Geometry Program, 2000 version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.
- XPREP (1997) Release 5.10; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C₂₇ H₃₉ N O₅ Si COMPOUND (14)

Friday, June 18, 2004

Equipe Hanessian

Département de chimie, Université de Montréal,
C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)



Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction
Université de Montréal by Dr. Michel Simard.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₂₇ H₃₉ N O₅ Si.

Identification code	HAN325	
Empirical formula	C ₂₇ H ₃₉ N O ₅ Si	
Formula weight	485.68	
Temperature	293 (2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 ₁	
Unit cell dimensions	a = 10.785(6) Å	α = 90°
	b = 9.222(2) Å	β = 103.94(5)°
	c = 14.589(10) Å	γ = 90°
Volume	1408.3(13) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.145 Mg/m ³	
Absorption coefficient	1.011 mm ⁻¹	
F(000)	524	
Crystal size	0.73 x 0.12 x 0.10 mm	
Theta range for data collection	3.12 to 69.97°	
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -11 ≤ k ≤ 11, -17 ≤ l ≤ 17	
Reflections collected	41890	
Independent reflections	5284 [R _{int} = 0.038]	
Absorption correction	Gaussian	
Max. and min. transmission	0.9200 and 0.7800	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	5284 / 1 / 314	
Goodness-of-fit on F ²	0.749	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0440, wR ₂ = 0.0948	
R indices (all data)	R ₁ = 0.0733, wR ₂ = 0.1032	
Absolute structure parameter	-0.03(3)	

Extinction coefficient	0.0052(4)
Largest diff. peak and hole	0.175 and -0.146 e/Å ³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C₂₇H₃₉N₀₅Si.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
Si	1852(1)	1955(1)	8414(1)	57(1)
O(1)	-100(2)	4588(3)	5868(2)	81(1)
O(2)	-1933(3)	1330(3)	4408(2)	94(1)
O(3)	-4545(3)	-458(6)	4257(2)	173(2)
O(4)	-2861(4)	-1690(4)	4972(3)	143(2)
O(5)	1013(2)	2805(2)	7481(2)	60(1)
N	-3570(4)	-598(5)	4827(3)	106(1)
C(1)	-69(3)	3036(4)	5823(2)	62(1)
C(2)	-1360(3)	2516(4)	5952(2)	58(1)
C(3)	-2212(3)	3814(5)	5679(3)	95(1)
C(4)	-1341(4)	5051(5)	5888(4)	138(2)
C(5)	-1811(3)	1147(4)	5386(2)	64(1)
C(6)	-3128(3)	643(4)	5519(2)	65(1)
C(7)	-3096(3)	84(4)	6494(3)	78(1)
C(8)	-4325(3)	-622(4)	6628(3)	78(1)
C(9)	-4061(4)	-1384(7)	7577(4)	156(2)
C(10)	-5389(4)	444(5)	6524(3)	101(1)
C(11)	1084(3)	2471(4)	6530(2)	65(1)
C(12)	1187(3)	2581(4)	9424(2)	64(1)
C(13)	-282(3)	2581(5)	9163(3)	100(1)
C(14)	1640(4)	1565(4)	10270(3)	99(1)
C(15)	1652(4)	4115(4)	9723(3)	96(1)
C(16)	3580(3)	2479(4)	8615(2)	65(1)
C(17)	4554(3)	1828(5)	9270(3)	92(1)
C(18)	5801(4)	2265(6)	9405(4)	122(2)
C(19)	6115(4)	3359(7)	8886(5)	131(2)
C(20)	5176(4)	4064(5)	8225(4)	110(2)
C(21)	3918(3)	3613(4)	8097(3)	77(1)
C(22)	1631(3)	-18(4)	8180(2)	57(1)
C(23)	429(4)	-611(4)	7878(3)	94(1)
C(24)	211(4)	-2050(5)	7656(3)	100(1)
C(25)	1197(4)	-2971(5)	7716(3)	84(1)
C(26)	2409(4)	-2455(5)	8034(3)	99(1)
C(27)	2626(4)	-1000(4)	8259(3)	84(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C27 H39 N O5 Si.

	x	y	z	U_{eq}
H(2)	-2102	2179	4264	142
H(1)	2	2756	5190	75
H(2A)	-1280	2310	6622	70
H(3A)	-2641	3786	5014	114
H(3B)	-2850	3859	6047	114
H(4A)	-1621	5809	5423	165
H(4B)	-1338	5440	6506	165
H(5)	-1187	376	5612	77
H(6)	-3738	1446	5368	78
H(7A)	-2884	886	6935	94
H(7B)	-2410	-620	6664	94
H(8)	-4585	-1360	6135	93
H(9A)	-3947	-674	8072	234
H(9B)	-3299	-1957	7657	234
H(9C)	-4769	-2000	7603	234
H(10A)	-5141	1206	6979	151
H(10B)	-6134	-35	6626	151
H(10C)	-5576	848	5899	151
H(11A)	1140	1429	6459	78
H(11B)	1850	2902	6409	78
H(13A)	-587	2774	9718	150
H(13B)	-589	1652	8910	150
H(13C)	-589	3319	8700	150
H(14A)	2557	1559	10452	149
H(14B)	1334	601	10099	149
H(14C)	1313	1899	10789	149
H(15A)	1309	4419	10241	144
H(15B)	1371	4766	9201	144
H(15C)	2568	4122	9915	144
H(17)	4361	1069	9632	111
H(18)	6435	1805	9856	147
H(19)	6965	3638	8975	157
H(20)	5383	4827	7873	132
H(21)	3284	4083	7651	92
H(23)	-273	-3	7821	113
H(24)	-623	-2391	7462	120
H(25)	1054	-3939	7545	101
H(26)	3099	-3084	8100	119
H(27)	3462	-674	8469	101

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C₂₇ H₃₉ N O₅ Si.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

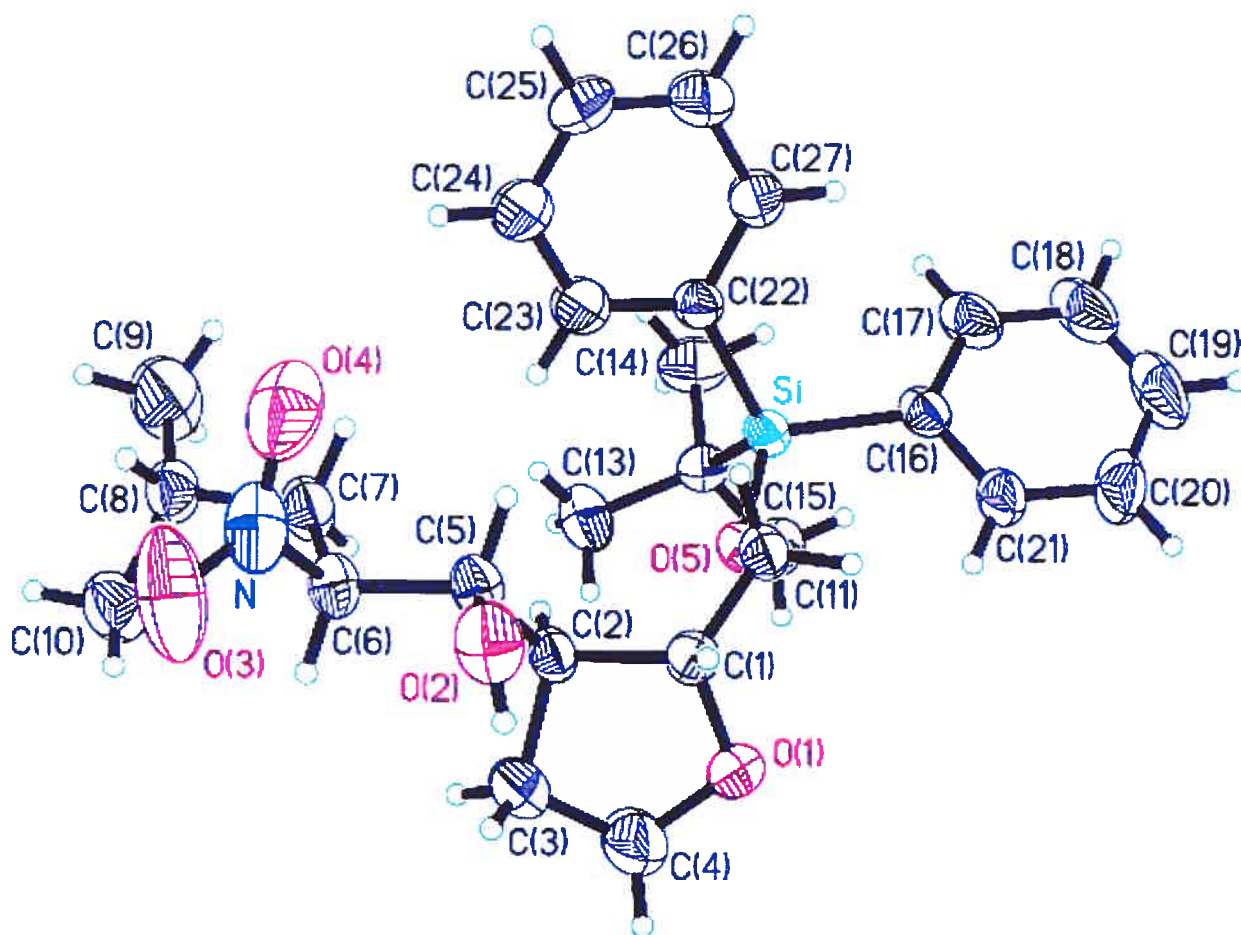
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Si	48(1)	54(1)	64(1)	0(1)	4(1)	2(1)
O(1)	72(2)	66(2)	101(2)	21(1)	11(1)	-5(1)
O(2)	85(2)	133(3)	63(2)	3(2)	13(1)	-12(2)
O(3)	106(3)	301(6)	97(2)	-65(3)	-4(2)	-69(3)
O(4)	134(3)	120(3)	199(4)	-63(3)	86(3)	-35(2)
O(5)	49(1)	65(2)	63(2)	7(1)	5(1)	2(1)
N	82(3)	125(4)	117(3)	-40(3)	36(2)	-25(3)
C(1)	57(2)	66(2)	59(2)	9(2)	5(2)	-5(2)
C(2)	43(2)	69(2)	60(2)	2(2)	7(2)	-2(2)
C(3)	63(2)	84(3)	133(4)	5(3)	13(2)	11(2)
C(4)	82(3)	78(3)	240(6)	-5(4)	12(4)	4(3)
C(5)	51(2)	80(3)	59(2)	-1(2)	7(2)	-2(2)
C(6)	54(2)	78(3)	60(2)	-11(2)	10(2)	-8(2)
C(7)	58(2)	94(3)	79(3)	5(2)	8(2)	-5(2)
C(8)	61(2)	90(3)	87(3)	5(2)	25(2)	-6(2)
C(9)	109(4)	206(6)	157(5)	88(5)	42(4)	-4(4)
C(10)	78(3)	117(4)	111(3)	4(3)	30(2)	9(3)
C(11)	49(2)	75(3)	69(2)	11(2)	11(2)	0(2)
C(12)	65(2)	56(2)	71(2)	0(2)	17(2)	3(2)
C(13)	67(2)	122(4)	116(3)	-7(3)	29(2)	3(2)
C(14)	131(4)	92(4)	76(3)	7(2)	25(3)	16(3)
C(15)	114(3)	69(3)	113(3)	-26(2)	43(3)	-7(2)
C(16)	51(2)	61(2)	76(2)	-12(2)	2(2)	5(2)
C(17)	67(2)	90(3)	100(3)	-7(3)	-17(2)	10(2)
C(18)	60(3)	113(5)	166(5)	-30(4)	-27(3)	10(3)
C(19)	46(2)	124(5)	207(7)	-59(5)	0(3)	-13(3)
C(20)	76(3)	92(3)	165(5)	-31(3)	36(3)	-33(3)
C(21)	52(2)	70(3)	103(3)	-13(2)	9(2)	-9(2)
C(22)	54(2)	56(2)	58(2)	-2(2)	7(2)	1(2)
C(23)	70(3)	64(3)	134(4)	-17(3)	-1(2)	-2(2)
C(24)	81(3)	69(3)	138(4)	-18(3)	5(3)	-8(2)
C(25)	103(3)	56(2)	92(3)	-11(2)	21(2)	-10(3)
C(26)	88(3)	68(3)	142(4)	-18(3)	29(3)	11(2)
C(27)	71(2)	64(3)	120(3)	-19(2)	25(2)	-3(2)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C27 H39 N O5 Si

Si-O(5)	1.641(2)	O(3)-N-O(4)	127.7(5)
Si-C(22)	1.856(3)	O(3)-N-C(6)	117.9(5)
Si-C(12)	1.878(4)	O(4)-N-C(6)	114.3(4)
Si-C(16)	1.879(3)	O(1)-C(1)-C(11)	109.8(3)
O(1)-C(4)	1.412(5)	O(1)-C(1)-C(2)	106.1(3)
O(1)-C(1)	1.433(4)	C(11)-C(1)-C(2)	115.8(3)
O(2)-C(5)	1.411(4)	C(3)-C(2)-C(5)	115.0(3)
O(3)-N	1.180(5)	C(3)-C(2)-C(1)	103.6(3)
O(4)-N	1.251(5)	C(5)-C(2)-C(1)	112.1(3)
O(5)-C(11)	1.442(4)	C(4)-C(3)-C(2)	104.2(3)
N-C(6)	1.525(5)	O(1)-C(4)-C(3)	108.9(4)
C(1)-C(11)	1.505(4)	O(2)-C(5)-C(2)	112.9(3)
C(1)-C(2)	1.526(4)	O(2)-C(5)-C(6)	107.3(3)
C(2)-C(3)	1.503(4)	C(2)-C(5)-C(6)	111.3(3)
C(2)-C(5)	1.523(4)	C(7)-C(6)-N	107.6(3)
C(3)-C(4)	1.462(5)	C(7)-C(6)-C(5)	114.1(3)
C(5)-C(6)	1.550(4)	N-C(6)-C(5)	107.0(3)
C(6)-C(7)	1.506(5)	C(6)-C(7)-C(8)	116.3(3)
C(7)-C(8)	1.532(4)	C(10)-C(8)-C(9)	111.7(4)
C(8)-C(10)	1.490(5)	C(10)-C(8)-C(7)	112.0(3)
C(8)-C(9)	1.517(5)	C(9)-C(8)-C(7)	109.6(3)
C(12)-C(15)	1.529(5)	O(5)-C(11)-C(1)	111.0(3)
C(12)-C(14)	1.533(5)	C(15)-C(12)-C(14)	108.4(3)
C(12)-C(13)	1.538(5)	C(15)-C(12)-C(13)	108.5(3)
C(16)-C(17)	1.376(4)	C(14)-C(12)-C(13)	108.0(3)
C(16)-C(21)	1.389(5)	C(15)-C(12)-SI	110.3(3)
C(17)-C(18)	1.372(6)	C(14)-C(12)-SI	109.7(2)
C(18)-C(19)	1.352(7)	C(13)-C(12)-SI	111.8(3)
C(19)-C(20)	1.381(6)	C(17)-C(16)-C(21)	116.8(3)
C(20)-C(21)	1.388(5)	C(17)-C(16)-SI	124.0(3)
C(22)-C(23)	1.378(4)	C(21)-C(16)-SI	119.3(3)
C(22)-C(27)	1.387(4)	C(18)-C(17)-C(16)	121.9(5)
C(23)-C(24)	1.372(5)	C(19)-C(18)-C(17)	120.5(5)
C(24)-C(25)	1.347(5)	C(18)-C(19)-C(20)	120.1(5)
C(25)-C(26)	1.364(5)	C(19)-C(20)-C(21)	118.8(5)
C(26)-C(27)	1.387(5)	C(20)-C(21)-C(16)	121.9(4)
		C(23)-C(22)-C(27)	114.6(3)
O(5)-SI-C(22)	107.20(13)	C(23)-C(22)-SI	121.2(3)
O(5)-SI-C(12)	105.36(14)	C(27)-C(22)-SI	124.2(3)
C(22)-SI-C(12)	112.85(15)	C(24)-C(23)-C(22)	123.7(4)
O(5)-SI-C(16)	109.60(15)	C(25)-C(24)-C(23)	120.4(4)
C(22)-SI-C(16)	111.10(15)	C(24)-C(25)-C(26)	118.7(4)
C(12)-SI-C(16)	110.49(15)	C(25)-C(26)-C(27)	120.7(4)
C(4)-O(1)-C(1)	109.6(3)	C(26)-C(27)-C(22)	122.0(4)
C(11)-O(5)-SI	123.29(19)		

Table 6. Torsion angles [°] for C27 H39 N O5 Si.

C(22)-SI-O(5)-C(11)	-49.9(3)	O(5)-SI-C(12)-C(14)	164.7(2)
C(12)-SI-O(5)-C(11)	-170.4(2)	C(22)-SI-C(12)-C(14)	48.0(3)
C(16)-SI-O(5)-C(11)	70.7(2)	C(16)-SI-C(12)-C(14)	-77.0(3)
C(4)-O(1)-C(1)-C(11)	-133.4(4)	O(5)-SI-C(12)-C(13)	44.9(3)
C(4)-O(1)-C(1)-C(2)	-7.5(4)	C(22)-SI-C(12)-C(13)	-71.7(3)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	21.8(3)	C(16)-SI-C(12)-C(13)	163.2(3)
C(11)-C(1)-C(2)-C(3)	143.9(3)	O(5)-SI-C(16)-C(17)	-171.9(3)
O(1)-C(1)-C(2)-C(5)	146.3(3)	C(22)-SI-C(16)-C(17)	-53.6(3)
C(11)-C(1)-C(2)-C(5)	-91.6(4)	C(12)-SI-C(16)-C(17)	72.4(3)
C(5)-C(2)-C(3)-C(4)	-150.0(4)	O(5)-SI-C(16)-C(21)	9.7(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-27.4(4)	C(22)-SI-C(16)-C(21)	128.0(3)
C(1)-O(1)-C(4)-C(3)	-10.5(6)	C(12)-SI-C(16)-C(21)	-106.0(3)
C(2)-C(3)-C(4)-O(1)	24.1(5)	C(21)-C(16)-C(17)-C(18)	-0.4(6)
C(3)-C(2)-C(5)-O(2)	59.1(4)	SI-C(16)-C(17)-C(18)	-178.8(3)
C(1)-C(2)-C(5)-O(2)	-58.8(4)	C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	-0.4(8)
C(3)-C(2)-C(5)-C(6)	-61.6(4)	C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	1.1(9)
C(1)-C(2)-C(5)-C(6)	-179.5(3)	C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	-1.0(8)
O(3)-N-C(6)-C(7)	116.4(4)	C(19)-C(20)-C(21)-C(16)	0.2(6)
O(4)-N-C(6)-C(7)	-60.1(4)	C(17)-C(16)-C(21)-C(20)	0.5(5)
O(3)-N-C(6)-C(5)	-120.6(4)	SI-C(16)-C(21)-C(20)	179.0(3)
O(4)-N-C(6)-C(5)	62.8(5)	O(5)-SI-C(22)-C(23)	-50.7(3)
O(2)-C(5)-C(6)-C(7)	167.3(3)	C(12)-SI-C(22)-C(23)	64.9(3)
C(2)-C(5)-C(6)-C(7)	-68.8(4)	C(16)-SI-C(22)-C(23)	-170.4(3)
O(2)-C(5)-C(6)-N	48.5(4)	O(5)-SI-C(22)-C(27)	127.0(3)
C(2)-C(5)-C(6)-N	172.5(3)	C(12)-SI-C(22)-C(27)	-117.4(3)
N-C(6)-C(7)-C(8)	-53.3(4)	C(16)-SI-C(22)-C(27)	7.3(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-171.8(3)	C(27)-C(22)-C(23)-C(24)	-0.8(6)
C(6)-C(7)-C(8)-C(10)	-66.6(4)	SI-C(22)-C(23)-C(24)	177.1(4)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	168.9(4)	C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-0.8(8)
SI-O(5)-C(11)-C(1)	160.8(2)	C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	2.3(7)
O(1)-C(1)-C(11)-O(5)	64.0(3)	C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	-2.2(7)
C(2)-C(1)-C(11)-O(5)	-56.1(4)	C(25)-C(26)-C(27)-C(22)	0.5(7)
O(5)-SI-C(12)-C(15)	-75.9(3)	C(23)-C(22)-C(27)-C(26)	1.0(6)
C(22)-SI-C(12)-C(15)	167.4(2)	SI-C(22)-C(27)-C(26)	-176.9(3)
C(16)-SI-C(12)-C(15)	42.4(3)		



ORTEP view of the C₂₇H₃₉NO₅Si compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

- Ahmed, F.R., Hall, S.R., Pippy, M.E. and Huber, C.P. (1973).
NRC Crystallographic Computer Programs for the IBM/360.
Accession Nos. 133-147 in *J. Appl. Cryst.* 6, 309-346.
- Enraf-Nonius (1989). CAD-4 Software, Version 5.0. Enraf-Nonius, Delft, Holland.
- Flack, H.D. (1983). *Acta Cryst.* A39, 876-881.
- Flack, H.D. and Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* A44, 499-506.
- Gabe, E.J., Le Page, Y., Charland, J.-P., Lee, F.L. and White, P.S. (1989). *J. Appl. Cryst.* 22, 384-387.
- International Tables for Crystallography (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- Sheldrick, G.M. (1997). SHELXS97, Program for the Solution of Crystal Structures Univ. of Gottingen, Germany.
- Sheldrick, G.M. (1997). SHELXL97, Program for the Refinement of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.
- SHELXTL (1997) Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- Spek, A.L. (2000). PLATON, Molecular Geometry Program, 2000 version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.

