Université Pierre et Marie Curie

Ecole doctorale de Chimie Moléculaire de Paris-Centre

Institut de Recherche de Chimie Paris / Equipe CSB2D

Synthèse de motifs aminoalcool-1,2 par hydrogénation et transfert d'hydrogène asymétriques – Approche synthétique d'un isomère de la mirabaline

Par Pierre-Georges ECHEVERRIA

Thèse de doctorat de Chimie organique

Dirigée par Phannarath PHANSAVATH et Virginie VIDAL

Présentée et soutenue publiquement le 19 novembre 2014

Devant un jury composé de :

Prof. Cyrille KOUKLOVSKY, Professeur, Université Paris Sud – *Rapporteur*

Dr. Frédéric LEROUX, Directeur de Recherche CNRS, Faculté de Chimie de Strasbourg – *Rapporteur*

Dr. Corinne AUBERT, Directrice de Recherche CNRS, Université Pierre et Marie Curie – *Examinateur*

Dr. Dominique LESUISSE, Responsable du service chimie médicinale, Sanofi – *Examinateur*

Prof. Henri KAGAN, Professeur Emérite, Université Paris Sud – *Examinateur*

Dr. Phannarath PHANSAVATH, Maître de Conférences, Chimie ParisTech – *Directrice de thèse*

Dr. Virginie VIDAL, Directrice de Recherche CNRS, Chimie ParisTech – *Directrice de thèse*

« Hâtez-vous lentement, et, sans perdre courage,
Vingt fois sur le métier remettez votre ouvrage ;
Polissez-le sans cesse et le repolissez ;
Ajoutez quelques fois, et souvent effacez. »

Nicolas Boileau – *« L'Art Poétique »*

A mes Parents

Remerciements

Cette thèse a été effectuée à Chimie ParisTech, au laboratoire IRCP dans l'équipe CSB2D sous la direction du Docteur Virginie Vidal, Directrice de recherche CNRS à Chimie ParisTech et du Docteur Phannarath Phansavath, Maître de conferences à l'ENSCP.

J'adresse mes plus sincères remerciements au Professeur Cyrille Kouklovsky, Professeur à l'Université Paris Sud et au Docteur Frédéric Leroux, directeur de recherche CNRS à la Faculté de Chimie de Strasbourg, pour avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail. Je remercie également le Docteur Corinne Aubert, directrice de recherche CNRS à l'Université Pierre et Marie Curie, le Docteur Dominique Lesuisse, responsable de la chimie médicinale chez Sanofi ainsi que le Professeur Henri Kagan, Professeur Emérite à l'Université Paris-Sud et membre de l'Académie des Sciences pour avoir pris le temps d'examiner ce travail de thèse.

Je remercie très chaleureusement mes directrices de thèse Virginie et Pocki pour la confiance et la liberté qu'elles m'ont accordée dans mon travail et de m'avoir permis d'acquérir les compétences et les dispositions nécessaires pour la suite de ma carrière. Plus personnellement, je tiens à remercier Virginie pour ses conseils avisés, les nombreuses relectures de ce manuscrit, sa façon de materner les petits comme les grands (vous êtes un peu la « Maman du labo » !) et pour ses nettoyages express de ma paillasse (après plusieurs avertissements !). Je me souviendrais bien évidemment de vos barbecues annuels ou de notre visite chez TOP entre autres. Un immense merci à Pocki pour son écoute et sa disponibilité permanente. Merci pour ta bonne humeur et ta gentillesse même dans les moments où la chimie était capricieuse et où j'avais besoin de me rassurer. Merci pour tes nombreux conseils et pour tes analyses calmes et posées des problèmes. Merci du fond du cœur à toutes les deux.

Je tenais également à remercier le Professeur Janine Cossy pour toutes les discussions très enrichissantes que nous avons eues au cours des réunions de travail. Mes remerciements s'adressent également à Amandine Guérinot, Sébastien Reymond et Johan Cornil.

J'aimerais maintenant remercier tous les membres, encore présents ou partis vers de nouvelles aventures, du laboratoire que j'ai pu côtoyer pendant ces trois ans.

Je vais tout d'abord remercier mon « labmate », Gaetan connu aussi sous le nom de Diouf. Ces 3 années ont été super, tu en es principalement le responsable (sauf quand ma doudoune empathie !!). Merci pour ta gentillesse, ton écoute de tous les jours et ta technique américaine. Merci pour tes innombrables expressions qui ont mis de la bonne humeur au labo (Yo les Beegees, « Ce n'est pas parce qu'on ne voit pas chasser le lion qu'il est végétarien », oulala, … je pourrais remplir plusieurs pages !). J'espère que tu trouveras un post doc ou une façon de mettre à profit ton amour du mécanisme ! Je tiens ensuite à remercier Charlène, 3 ans de travail ensemble, je devrais avoir une médaille (ou c'est peut être l'inverse ;-)). Merci pour ton aide très précieuse et ton sérieux tout au long de ma thèse. Toujours partante pour un petit verre, elle est la résidente du queen, elle est un peu la mascotte du labo et doit faire face à de nombreux dilemmes : Adam Levine après un marathon ou … !!!! Merci également à Seb pour m'avoir intégré au labo et m'avoir transmis la suite du travail. Je pense et j'espère sincèrement que tu vas décrocher ton poste en académique, question de temps, le talent tu l'as ;-). Mansour, qui aimerait vivre au fond de lui à Castanet Tolosan (!!) doit se contenter de pari en tous genres sur le foot et le rugby et qui promulgue ses lectures dans les différents labos. Merci pour ta bonne humeur et pour le café accompagné d'un chocolat qu'on pouvait

trouver dans ton labo. Je remercie également Mathilde et Amandine pour leur investissement et leur bonne humeur. Je leur souhaite bonne route pour leurs thèses à Gif et Rouen.

Je vais maintenant remercier le labo jaune avec à sa tête Maxime alias Maxou, l'homme aux multiples compétences ; à la fois excellent chimiste, informaticien et réparateur ! Comment je vais faire en post doc ?! Merci pour tes conseils précieux en chimie et pour ta rigueur à toute épreuve et merci pour vos « dialogues » animés avec Charlène qui ont égayé nos journées. Benjamin, l'expert luxe du labo, il occupe son temps entre une interview pour un magazine, un shopping chez Kenzo, un we à Monaco ou à profiter de son rôle de professeur dans le Sud. Merci à Sabine pour le partage de tes goûts musicaux ^^. Je souhaite également bon courage à Maxime (ex-cheveux longs !) pour le début de sa thèse.

Ensuite, je vais passer au labo vert. Merci Sylvain pour ta bonne humeur tout au long de ces 3 ans avec tes blagues dont j'étais le premier fan ! Fabien, la gentillesse et le calme par excellence (tout le monde devrait avoir un fabien avec lui ^^), toujours à l'écoute des autres il va demander à la salle à avoir d'autres poids ça devient trop facile ! Quand tu veux pour une visite en Allemagne ou un public dans une émission !! Passons maintenant à Adrien, peu en place il aime l'efficacité, H, aider les autres et bien manger (et aussi skier avec ses compagnons de char). A quand un Loiseau à Lyon ? Merci d'avoir partagé ton expérience dans les derniers moments de la thèse. Je suis persuadé que tu trouveras un bon job pour une vie paisible avec Aline. Je remercie également Nico pour ton accueil et tes conseils que tu m'as donnés en début de thèse.

Le labo bleu où s'érige en narrateur (histoires souvent romancées d'ailleurs !) le barbu Patrick Toullec, alias Patou. Merci pour ton écoute et d'avoir partagé ta très vaste connaissance de la chimie. Amateur des vieux volumes de publi sur papier, il aime mettre quelques dribbles chaloupés le mardi soir. Flo la tatane, comme on le surnomme à Clermont, aime débrifer des matchs de Clermont en aimant secrètement l'équipe du stade toulousain (il ne se l'ai jamais avoué comme bcp d'autres choses ^^). Merci à toi pour ta sympathie ! Alex, le roi de la combinatoire et de la paillasse encombrée merci pour ta bonne humeur. Je souhaite bon courage à Charlotte alias Tata Charlotte pour la fin de sa thèse. Amatrice de whisky et de call of duty, elle n'en est pas en reste quand il s'agit de définir la notion de racémique ;-). Merci pour ta bonne humeur et d'aider à ouvrir Chimie Paris tous les matins à 6h !! Je remercie également Véro pour sa bonne humeur quotidienne.

Le labo orange où émane une odeur de délirium est celui où exerce Tahar, plus connu sous le nom de Bibi, il aime raconter et romancer quelques prestations footballistiques de lui-même ou de son équipe de bras cassés Saint-Etienne ainsi que quelques histoires sombres américaines ; il est également CEO du Pantalon ! Merci de tes conseils précieux, de tes encouragements et de ta bonne humeur communicative. Bon vent à Montpellier ou tu feras un super Papa ☺. Zi alias zizi, l'homme aux 15 colonnes par jour (pas problème) avec son iphone greffé à la main répandait la bonne humeur. Je te souhaite une belle carrière à l'Oréal Shanghai et pourquoi pas un retour en France ! Merci aux déhanchés du bel éphebe Farouk, amateur de H, délivrant ses conseils précieux (et alors doudou,…) sans modération. Je suis très content pour ton poste tu le mérites. Merci également aux autres post doc Olivier et Laure pour le partage de leur expérience et leur bonne humeur. Marc, mon compagnon de marathon (tu vois quand tu veux !), avec son accent so british et ses petites frisettes qui excelle dans la chimie médicinale mais aussi dans la descente de bloody mary et qui est toujours prêt à fêter mémorablement ses victoires de posters autours d'un verre! Courage à toi pour la dernière

année. Mes amitiés vont également à Damien et Medhi que j'ai pu croiser quelques fois et qui ont partagé avec gentillesse leur expérience.

Mes remerciements vont également à Suzanne pour sa gestion administrative exemplaire et sa bonne humeur et Franck pour son aide précieuse dans la gestion des solvants tout au long de ma thèse.

Merci à Marie-No pour son aide plus que précieuse en RMN et sa réactivité dans mes demandes souvent urgentes. Je remercie aussi Céline et Claudine pour les analyses masse et leur sympathie.

Une pensée également pour les camarades de l'équipe de football de la mean machine qui m'ont permis de passer de très bons moments les mardi soirs.

Le meilleur pour la fin, je tiens à remercier de tout mon cœur Julie pour sa patience et son soutien tout au long de la thèse, qui a cru en moi et sans qui cette thèse aurait eu une autre saveur. Je tiens à remercier mes parents, ma sœur et mon beau-frère, soutien sans faille depuis de nombreuses années qui m'ont permis de m'épanouir durant ces années d'études. Une pensée également aux Docteurs Sylvie Daunes et Stéphane Poigny qui m'ont encadré durant mon stage de master à Pierre Fabre et qui m'ont transmis leur passion pour la recherche et pour la chimie. Enfin un grand merci également à mes amis de toujours pour leur présence à mes cotés.

Table des matières

TABLE DES MATIERES 1

ABREVIATIONS 5

INTRODUCTION GENERALE 9

PARTIE A : LA MIRABALINE, METABOLITE MARIN 13

1. Les éponges marines 13

2. La mirabaline 14

3. Analyse rétrosynthétique 17

4. Synthèse du fragment nord C^{44}-C^{65} de la mirabaline 18

4.1 Rétrosynthèse du fragment nord C^{44}-C^{65} de la mirabaline 18

4.2 Synthèse de $\mathbf{B_1}$ 19

4.2.1 Schéma rétrosynthétique 19

4.2.2 Première approche du fragment $\mathbf{B_1}$ basée sur une réaction d'aldolisation 21

4.2.2.1 Rappels bibliographiques sur l'aldolisation 21

4.2.2.2 Résultats personnels : synthèse de l'aldéhyde **3** 29

4.2.2.3 Synthèse de l'azoture **2** 32

4.2.2.4 Essais d'aldolisation entre **2** et **3** 34

4.2.3 Deuxième approche du fragment $\mathbf{B_1}$ basée sur une réaction d'hydrogénation asymétrique *via* un DCD et une réaction de Marshall 36

4.2.3.1 Préparation de l'aldéhyde **5** 37

4.2.3.2 Préparation du mésylate **6** 39

4.2.3.3 Réaction de Marshall 41

4.2.3.3.1 Rappels bibliographiques *41*

4.2.3.3.2 Résultats obtenus *45*

4.2.3.4 Silylcupration 46

4.2.3.5 Synthèse du fragment nord de la mirabaline 47

4.2.3.6 Iododésilylation 48

4.3 Synthèse de la sous-unité $\mathbf{B_2}$ 50

4.3.1 Analyse rétrosynthétique 50

4.3.2 Synthèse de la sous-unité $\mathbf{B_2}$ 51

4.4 Essais de couplages des fragments **A**, $\mathbf{B_1}$ et $\mathbf{B_2}$ 53

4.4.1 Rappels bibliographiques sur la réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi 53

4.4.2 Résultats personnels : couplage entre $\mathbf{B_1}$ sous forme oxazolidinone et $\mathbf{B_2}$ 57

4.4.3 Couplage entre $\mathbf{B_1}$ sous forme ouverte et $\mathbf{B_2}$ 60

4.4.4 Couplage entre **B_1** sous forme oxazolidine et **B_2** 61
4.4.4.1 Synthèse de l'iodure vinylique **57** sous forme d'oxazolidine 61
4.4.4.2 Couplage entre **B_1** sous forme oxazolidine et **B_2** 63
4.4.5 Nouvelle rétrosynthèse envisagée 63
4.4.5.1 Synthèse de l'amine primaire **63** 64
4.4.5.2 Fin de la synthèse du fragment nord 65
4.4.5.3 Détermination de la configuration absolue du diastéréoisomère majoritaire 67

5. Synthèse du fragment C 69
5.1 Analyse rétrosynthétique 69
5.2 Synthèse du fragment **C** 70

6. Synthèse du fragment D 77
6.1 Stratégie de synthèse basée sur une réaction d'hydrogénation asymétrique *via* un DCD 77
6.2 Stratégie de synthèse basée sur une réaction d'aldolisation croisée organocatalysée 82
6.2.1 Préparation de l'aldéhyde **96** 83
6.2.2 Perspectives : réaction d'aldolisation croisée organocatalysée 83

7. Synthèse d'un analogue simplifié et de plusieurs isomères du fragment nord C^{44}-C^{65} de la mirabaline 84
7.1 Synthèse d'un analogue simplifié du fragment nord C^{44}-C^{65} de la mirabaline 84
7.2 Analyse rétrosynthétique 85
7.3 Synthèse de l'acide carboxylique **101** 86
7.4 Synthèse de l'amine primaire **102** 87
7.5 Couplage entre l'acide carboxylique **101** et l'amine **102** 88
7.6 Synthèse de plusieurs isomères du fragment nord C^{44}-C^{65} de la mirabaline 90
7.6.1 Stratégie envisagée 90
7.6.2 Synthèse des isomères **117** et **118** 91

8. Conclusions et perspectives 93

PARTIE B : HYDROGENATION ASYMETRIQUE ET TRANSFERT D'HYDROGENE ASYMETRIQUE DE CETONES *VIA* UN DEDOUBLEMENT CINETIQUE DYNAMIQUE 95

1. Méthodes de dédoublement 95
1.1 Dédoublement cinétique 96
1.2 Dédoublement cinétique dynamique (DCD) 97
1.2.1 Principe de Curtin-Hammett 98

1.2.2 Conditions nécessaires pour un DCD efficace 100
1.2.3 Différents types de DCD 101
1.2.3.1 DCD de substrats énantiomères 101
1.2.3.2 DCD de substrats diastéréoisomères 102

2. Hydrogénation asymétrique *via* dédoublement cinétique dynamique de cétones 105

2.1 Rappels sur le sens de l'énantiosélectivité : règle des quadrants – Cas des β-cétoesters 105
2.1.1 Dédoublement cinétique dynamique de β-cétoesters α-substitués et dérivés 109
2.1.1.1 Dédoublement cinétique dynamique d'α-amido β-cétoesters et phosphonates 110
2.1.1.2 Dédoublement cinétique dynamique d'α-phtalimido β-cétoesters 113
2.1.1.3 Dédoublement cinétique dynamique d'α-amino β-cétoesters 113
2.1.1.3.1 Utilisation de complexes de ruthénium 113
2.1.1.3.2 Utilisation de complexes d'iridium 116
2.1.1.3.3 Utilisation de complexes de rhodium 119
2.1.1.3.4 Utilisation de complexes de nickel 119
2.1.1.4 Dédoublement cinétique dynamique d'α-halogéno β-cétoesters et phosphonates 121
2.1.1.4.1.1 α-bromo β-cétophosphonates 121
2.1.1.4.1.2 α-chloro β-cétoesters et phosphonates 122
2.1.1.4.1.3 α-fluoro β-cétoesters 124
2.1.1.5 Dédoublement cinétique dynamique d'α-alkyl β-cétoesters et phosphonates 125
2.1.2 Résultats personnels 131
2.1.2.1 Intérêt du motif α-amino β-hydroxy 131
2.1.2.2 Contexte et objectifs de l'étude : rappels bibliograhiques 132
2.1.2.3 Synthèse des catalyseurs 133
2.1.2.4 Résultats obtenus 134
2.1.2.4.1 Synthèse des chlorhydrates 134
2.1.2.4.2 Optimisation des conditions opératoires 138
2.1.2.4.3 Champ d'application 140
2.1.2.4.4 Mécanisme proposé 142
2.2 Transfert d'hydrogène asymétrique *via* dédoublement cinétique dynamique de cétones 145
2.2.1 Rappels théoriques sur le transfert d'hydrogène asymétrique 145
2.2.1.1 Présentation du transfert d'hydrogène asymétrique 145
2.2.1.2 Mécanismes 147
2.2.1.3 Ligands utilisés 149
2.2.1.4 Catalyseurs bifonctionnels de Noyori 151
2.2.1.4.1 Mécanisme général 151
2.2.1.4.2 Origines de l'énantiosélectivité 153
2.2.1.5 Autres catalyseurs de transfert d'hydrogène asymétrique 155
2.2.1.6 Les différentes sources d'hydrogène 158
2.2.1.6.1 Présentation 158
2.2.1.6.2 Exemples de donneurs d'hydrogène 158
2.2.1.7 Utilisation des catalyseurs de Wills pour le transfert d'hydrogène asymétrique 165

2.2.2 Exemples de transfert d'hydrogène asymétrique *via* un dédoublement cinétique dynamique 171
2.2.2.1 Dédoublement cinétique dynamique de dicétones-1,2 171
2.2.2.2 Dédoublement cinétique dynamique de dicétones-1,3 172
2.2.2.3 Dédoublement cinétique dynamique d'α-céto esters β-substitués 174
2.2.2.4 Dédoublement cinétique dynamique de β-cétosulfones 178
2.2.2.5 Dédoublement cinétique dynamique de cétones cycliques 178
2.2.2.6 Dédoublement cinétique dynamique d'α-chloro β-cétoesters 181
2.2.2.7 Dédoublement cinétique dynamique d'α-alkyl β-cétoesters et d'α-alkyl β-cétoamides 182
2.2.2.8 Dédoublement cinétique dynamique d'α-alkoxy β-cétoesters et d'α-alkoxy β-cétophosphonates 184
2.2.2.9 Dédoublement cinétique dynamique d'α-amido β-cétoesters 185
2.2.3 Résultats personnels 189
2.2.3.1 Objectifs de l'étude 189
2.2.3.2 Optimisation du système catalytique 190
2.2.3.2.1 Influence du catalyseur 190
2.2.3.2.2 Influence du donneur d'hydrogène 194
2.2.3.2.3 Influence du taux catalytique et du solvant 195
2.2.3.2.4 Influence de la concentration et de la quantité de donneur d'hydrogène 197
2.2.3.2.5 Influence du temps de réaction et de la température 198
2.2.3.3 Champ d'application 199
2.2.3.4 Mécanisme proposé et origine de la stéréosélectivité 201

CONCLUSION GENERALE 205

PARTIE EXPERIMENTALE 209

1. Généralités 209

2. Description des produits 213

1.1 Index des produits synthétisés 213
1.2 Description des produits synthétisés 225

Abréviations

A	Ac	Acétate
	APTS	Acide *para*-toluènesulfonique
	Ar	Aryle
	Atm	Atmosphère
B	9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
	Binap	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
	Bn	Benzyle
	Boc	*tert*-butoxycarbonyle
	Bu	Butyle
C	CCM	Chromatographie sur couche mince
	°C	Degrés Celsius
	Cod	Cycloocta-1,5-diène
	Cp	Cyclopentadiényle
	Cp*	Pentaméthylcyclopentadiène
	CSA	Acide camphorsulfonique
	Cy	Cyclohexyle
D	DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
	DCD	Dédoublement cinétique dynamique
	DDQ	Dichlorodicyanobenzoquinone
	DIAD	Diisopropylazodicarboxylate
	Dibal-H	Hydrure de diisobutylaluminium
	Diop	2,3-*O*-isopropylidène-2,3-dihydroxy-1,4 bis(diphénylphosphinobutane)
	DIPEA	Diisopropyléthylamine
	DMAP	Diméthylaminopyridine
	DMF	*N*,*N*-diméthylformamide
	DMP	Périodinane de Dess-Martin
	DMSO	Diméthylsulfoxyde
	DPEN	1,2-diphényléthanediamine
	dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
E	ed	excès diastéréoisomérique
	ee	excès énantiomérique
	equiv	équivalent
	Et_2O	Ether diéthylique
F	FDA	US Food and Drugs Administration
G	g	Gramme
H	h	Heure
	HATU	2-(7-aza-1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate
	HMPA	Hexaméthylphosphoramide

	HOAt	1-hydroxy-7-azabenzotriazole
	HPLC	Chromatographie liquide haute performance
I	IC_{50}	Concentration inhibitrice à 50%
	*i*Pr	*iso*-propyle
	IR	Infrarouge
K	k	Constante de vitesse
L	λ	Longueur d'onde
	L*	Ligand chiral
	LDA	Diisopropylamidure de lithium
M	MW	Masse molaire
	m-CPBA	Acide *méta*-chloroperbenzoïque
	Me	Méthyle
	MeO-BIPHEP	6,6'-bis(méthoxy)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-biphényle
	min	Minute
	Ms	Mésyle
	MTBE	Méthyl *tert*-butyl éther
N	*n*Bu	*n*-butyle
	NMO	*N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine
	NHK	Nozaki-Hiyama-Kishi
P	*p*-	*para*-
	PDC	Dichromate de pyridinium
	Pd/C	Palladium sur charbon
	Ph	Phényle
	PMB	*para*-méthoxybenzyle
	P*P	Diphosphine chirale
	ppm	Partie par million
R	rd	Rapport diastéréoisomérique
	R_f	Rapport frontal
	RMN	Résonance magnétique nucléaire *J* : constante de couplage s : singulet d : doublet t : triplet q : quadruplet
S	SFC	Chromatographie en phase supercritique
	S_N2	Substitution nucléophile bimoléculaire
	Synphos	6,6'-bis(diphénylphosphino)-2,2',3,3'-tétrahydro-5,5'-bis-1,4-benzodioxane
T	ta	Température ambiante
	TBS	*tert*-butyldiméthylsilyle
	*t*Bu	*tert*-butyle

Tf	Triflate
THF	Tétrahydrofurane
TOF	Turnover frequency
t_R	Temps de rétention

Introduction générale

Introduction générale

La synthèse totale de molécules naturelles[1] est apparue au 19ème siècle lorsque Wöhler a réalisé la première synthèse d'une molécule organique : l'urée (Schéma 1).[2]

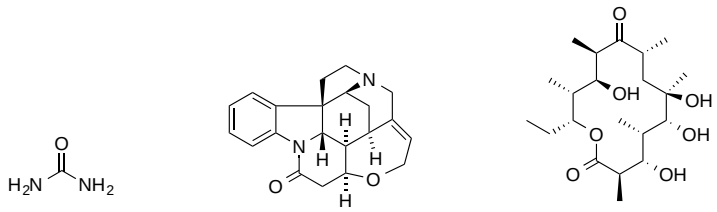


Schéma 1

Depuis ce premier exemple, la complexité des molécules synthétisées n'a cessé de croître[3] et la synthèse totale de produits naturels est devenue un domaine majeur de la chimie organique notamment grâce aux avancées majeures apportées par Woodward[4] et Corey[5], auréolés des prix Nobel de chimie en 1965 et 1990 respectivement qui ont réalisé la synthèse de nombreuses molécules naturelles dont la strychnine[4a] et l'érythronolide B[5b] (Schéma 1).

Cette science permet en effet à l'homme d'imiter la Nature et d'accéder à des structures moléculaires toujours plus complexes comme la maitotoxine[6] (Schéma 2) et cela grâce au développement continu de nouvelles méthodologies de synthèse.[7,8]

Ces méthodes permettent de converger vers des synthèses « idéales » respectant les contraintes environnementales imposées aujourd'hui telles que l'économie d'atome,[9] le concept de synthèse idéale[10] et l'utilisation de la catalyse.[11]

---

[1] (a) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 11929. (b) Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44.
[2] Wöhler, F. *Ann. Phys. Chem.* **1828**, *12*, 253.
[3] (a) Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 123. (b) Mulzer, J. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 595.
[4] (a) Woodward, R. B.; Cava, M. P.; Ollis, W. D.; Hunger, A.; Daeniker, H. U.; Schenker, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749. (b) Woodward, R. B. *Science* **1966**, *153*, 487.
[5] (a) Corey, E. J.; Ohno, M.; Vatakencherry, P. A.; Mitra, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1251. (b) Corey, E. J.; Kim, S.; Yoo, S.-E.; Nicolaou, K. C.; Melvin, L. S.; Brunelle, D. J.; Falck, J. R.; Trybulski, E. J.; Lett, R.; Sheldrake, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4620. (c) Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 455. (d) Corey, E. J.; Cheng, X.-M. *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, **1995**.
[6] Nicolaou, K. C.; Aversa, R. J. *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 359.
[7] (a) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668. (b) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442. (c) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490. (d) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134.
[8] (a) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008. (b) Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, *299*, 1691. (c) Mohr, J. T.; Krout, M. R.; Stoltz, B. M. *Nature* **2008**, *455*, 323.

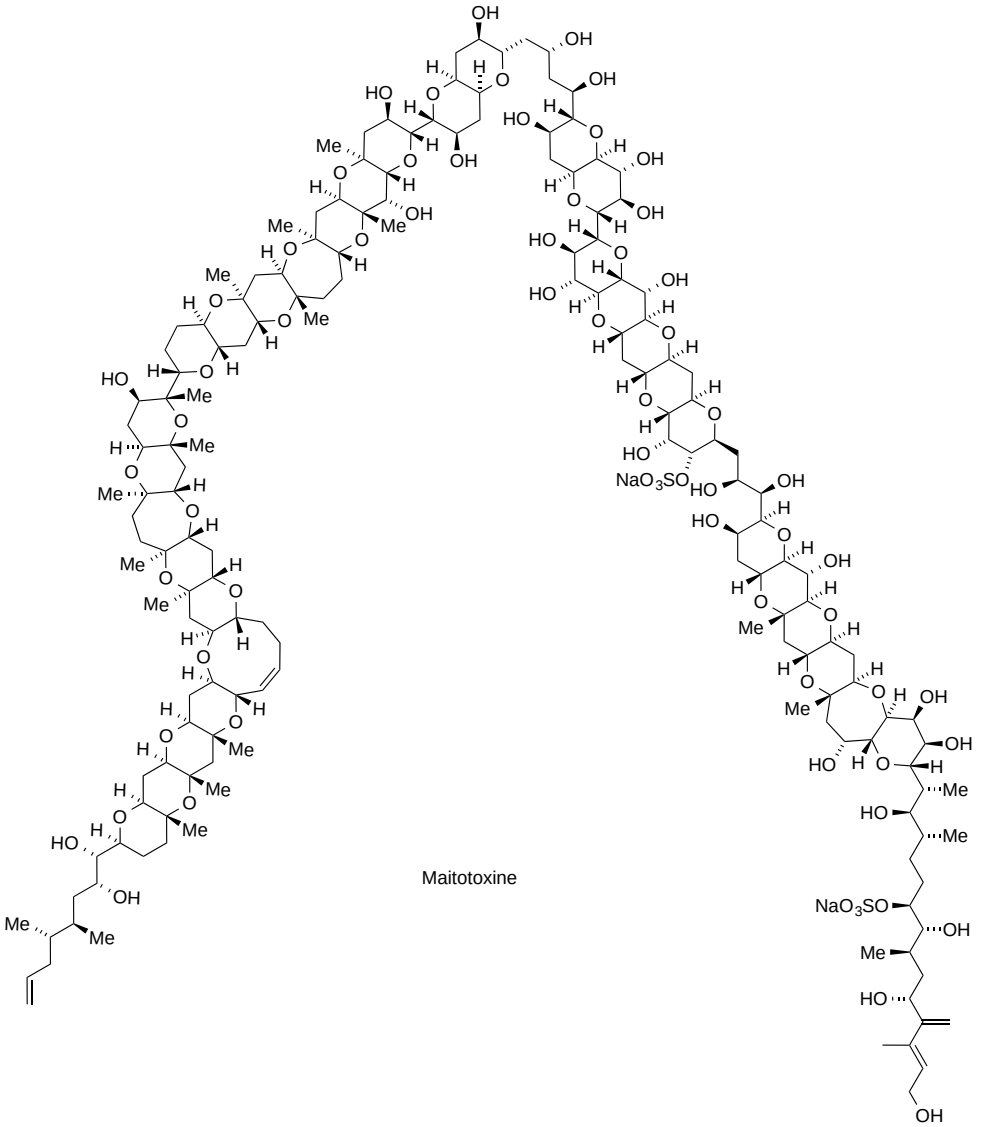


Schéma 2

La grande majorité des produits naturels contenant des centres stéréogènes, il est impératif de les contrôler puisque deux énantiomères d'une même molécule peuvent avoir des propriétés biologiques différentes comme l'atteste l'exemple tragique du thalidomide.[12] La synthèse asymétrique et plus particulièrement la catalyse asymétrique permettent de répondre à ces attentes. Pour preuve, le domaine de la catalyse a été récompensé trois fois par le comité Nobel ces dix dernières années. A titre d'exemple, en 2001, les chercheurs Knowles, Noyori et Sharpless ont reçu le prix Nobel de Chimie pour avoir mis au point de nouveaux

[9] (a) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471. (b) Young, I. S.; Baran, P. S. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 193. (c) Lipshutz, B. H.; Isley, N. A.; Fennewald, J. C.; Slack, E. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10952.
[10] Gaich, T.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657.
[11] Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8587.
[12] (a) Stephens, T. D.; Fillmore, B. J. *Teratology* **2000**, *61*, 189. (b) Rajkumar, S. V. *Mayo Clin. Proc.* **2004**, *79*, 899.

catalyseurs et procédés catalytiques énantiosélectifs, notamment dans le domaine de l'hydrogénation asymétrique. De plus, si l'on regarde le nombre de publications associées aux mots clefs "synthèse totale" et "catalyse asymétrique" depuis ces dix dernières années, on peut remarquer qu'il croît exponentiellement (Schéma 3).

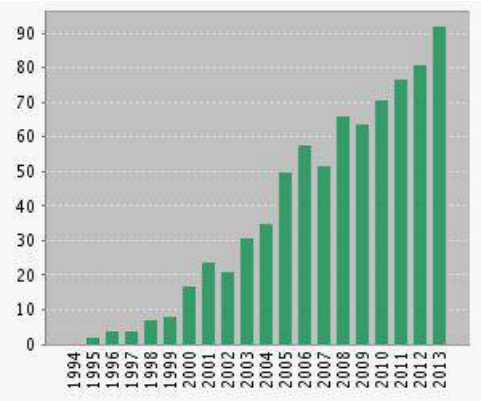


Schéma 3

L'étude des molécules d'origine naturelle implique donc une synergie entre le développement d'outils de synthèse, la synthèse totale, les attentes industrielles et également la biologie permettant ainsi d'obtenir une molécule cible avec une grande efficacité et une grande sélectivité (Schéma 4).

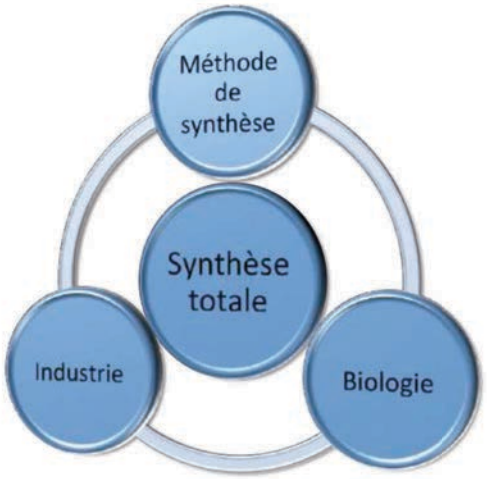


Schéma 4

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à la synthèse de la mirabaline, molécule complexe d'origine marine. A cette fin, nous avons utilisé des réactions d'hydrogénation asymétrique et de transfert d'hydrogène asymétrique catalysées par des complexes de ruthénium, d'iridium ou de rhodium, associées ou non à un dédoublement cinétique dynamique, pour la formation des différents centres stéréogènes.

Nous présenterons tout d'abord nos travaux concernant l'approche synthétique envisagée pour la synthèse du fragment nord C^{44}-C^{65} de la mirabaline puis nous détaillerons la synthèse des fragments C et D. Des rappels bibliographiques sur le dédoublement cinétique dynamique par hydrogénation asymétrique et par transfert d'hydrogène asymétrique seront présentés puis nous détaillerons les différentes méthodes de synthèse mises au point pour le contrôle de motif aminoalcool par hydrogénation asymétrique et transfert d'hydrogène asymétrique via un dédoublement cinétique dynamique.

Approche synthétique d'un isomère de la mirabaline

Partie A : La mirabaline, métabolite marin

Les organismes marins ont souvent été moins étudiés que les organismes terrestres à cause de leur difficulté d'accès et d'isolation bien que ceux-ci apparaissent comme des sources uniques de molécules naturelles bioactives possédant des modes d'action souvent nouveaux.[13] Ainsi, la flore marine constitue une réserve de molécules possédant une exceptionnelle diversité chimique et biochimique.[14] Pour preuve de l'importance de ces métabolites marins, une vingtaine de composés approuvés par la FDA aux Etats-Unis en 2010 ou en cours d'essais cliniques proviennent de sources marines ou de leurs analogues synthétiques.[15]

1. Les éponges marines

Le Schéma 5 illustre la diversité de composés collectés dans les fonds marins. Les éponges marines, les cyanobactéries et les algues sont les sources les plus utilisées pour la recherche de molécules bioactives.[16]

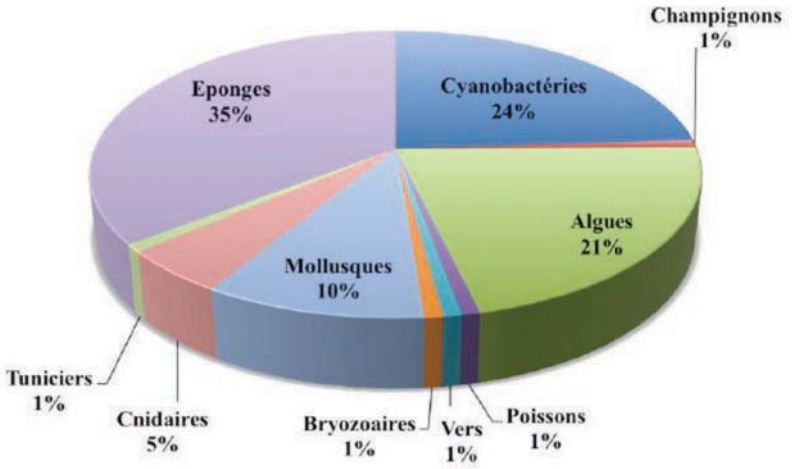
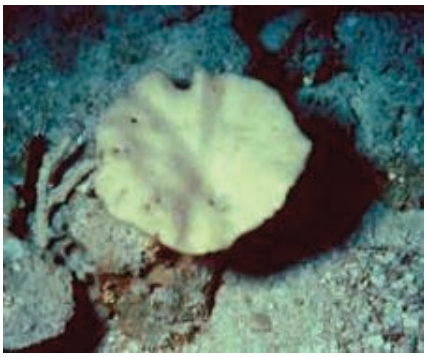


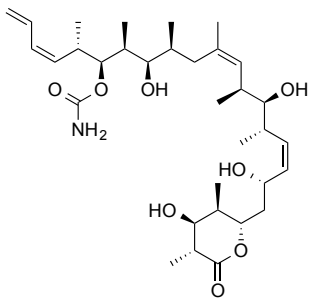
Schéma 5

[13] Vinothkumar, S.; Parameswaran, P. S. *Biotechnol. Adv.* **2013**, *31*, 1826.
[14] (a) Mayer, A. M. S.; Gustafson, K. R. *Eur. J. Cancer* **2008**, *44*, 2357. (b) Molinski, T. F.; Dalisay, D. S.; Lievens, S. L.; Saludes, J. P. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8*, 69. (c) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 165.
[15] (a) Glaser, K. B.; Mayer, A. M. S. *Biochem. Pharmacol.* **2009**, *78*, 440. (b) Mayer, A. M. S.; Glaser, K. B.; Cuevas, C.; Jacobs, R. S.; Kem, W.; Little, R. D.; McIntosh, J. M.; Newman, D. J.; Potts, B. C.; Shuster, D. E. *Trends Pharmacol. Sci.* **2010**, *31*, 255.
[16] Gerwick, W. H.; Moore, B. S. *Chem. Biol.* **2012**, *19*, 85.

Dans le cadre de cette thèse, nous allons nous intéresser plus particulièrement aux éponges marines. En effet, celles-ci sont les organismes multi-cellulaires les plus anciens sur la Terre. Par conséquent, elles possèdent une grande diversité génétique permettant la production de nombreux nouveaux métabolites. En particulier, les démosponges « lithistida » sont des assemblages d'éponges que l'on trouve dans les eaux profondes et qui apparaissent comme des sources de composés à haut potentiel thérapeutique.[17] Ces molécules sont le plus souvent synthétisées par des microbes qui vivent avec ces amas d'éponges. A titre d'exemple, le discodermolide isolé de l'éponge marine *discodermia dissoluta* en 1990 est un polycétide possédant de nombreuses activités biologiques (activités immunosuppressive, [18] antifongique,[19] antiproliférative,[20] agent neuroprotecteur[21] et anti-cancéreux[22]) (Schéma 6).



Discodermia dissoluta



Discodermolide

Schéma 6

2. La mirabaline

C'est dans ce contexte que l'équipe de Bewley a isolé une nouvelle molécule de l'extrait aqueux de l'éponge marine *siliquariaspongia mirabilis* collectée au large de l'archipel de Chuuk dans l'océan pacifique, la mirabaline, avec un rendement d'extraction de

[17] (a) Wright, A. E. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2010**, *21*, 801. (b) Bewley, C. A.; Faulkner, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2162.
[18] (a) Longley, R. E.; Caddigan, D.; Harmony, D.; Gunasekera, M.; Gunasekera, S. P. *Transplantation* **1991**, *52*, 650. (b) Longley, R. E.; Caddigan, D.; Harmony, D.; Gunasekera, M.; Gunasekera, S. P. *Transplantation* **1991**, *52*, 656.
[19] Gunasekera, S. P.; Gunasekera, M.; Longley, R. E.; Schulte, G. K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4912. Additions et corrections : *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1346.
[20] Longley, R. E.; Gunasekera, S. P.; Faherty, D.; McLane, J.; Dumont, F. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1993**, *696*, 94.
[21] Forman, M. S.; Trojanowski, J. Q.; Lee, V. M.-Y. *Nat. Med.* **2004**, *10*, 1055.
[22] Kowalski, R. J.; Giannakakou, P.; Gunasekera, S. P.; Longley, R. E.; Day, B. W.; Hamel, E. *Mol. Pharmacol.* **1997**, *52*, 613.

0.025% (à partir de 6 g d'éponge marine, ils ont obtenu 1.5 mg de mirabaline).[23] Cet extrait contient également d'autres molécules comme les mirabamides A-D qui sont des depsipeptides (Schéma 7).[24]

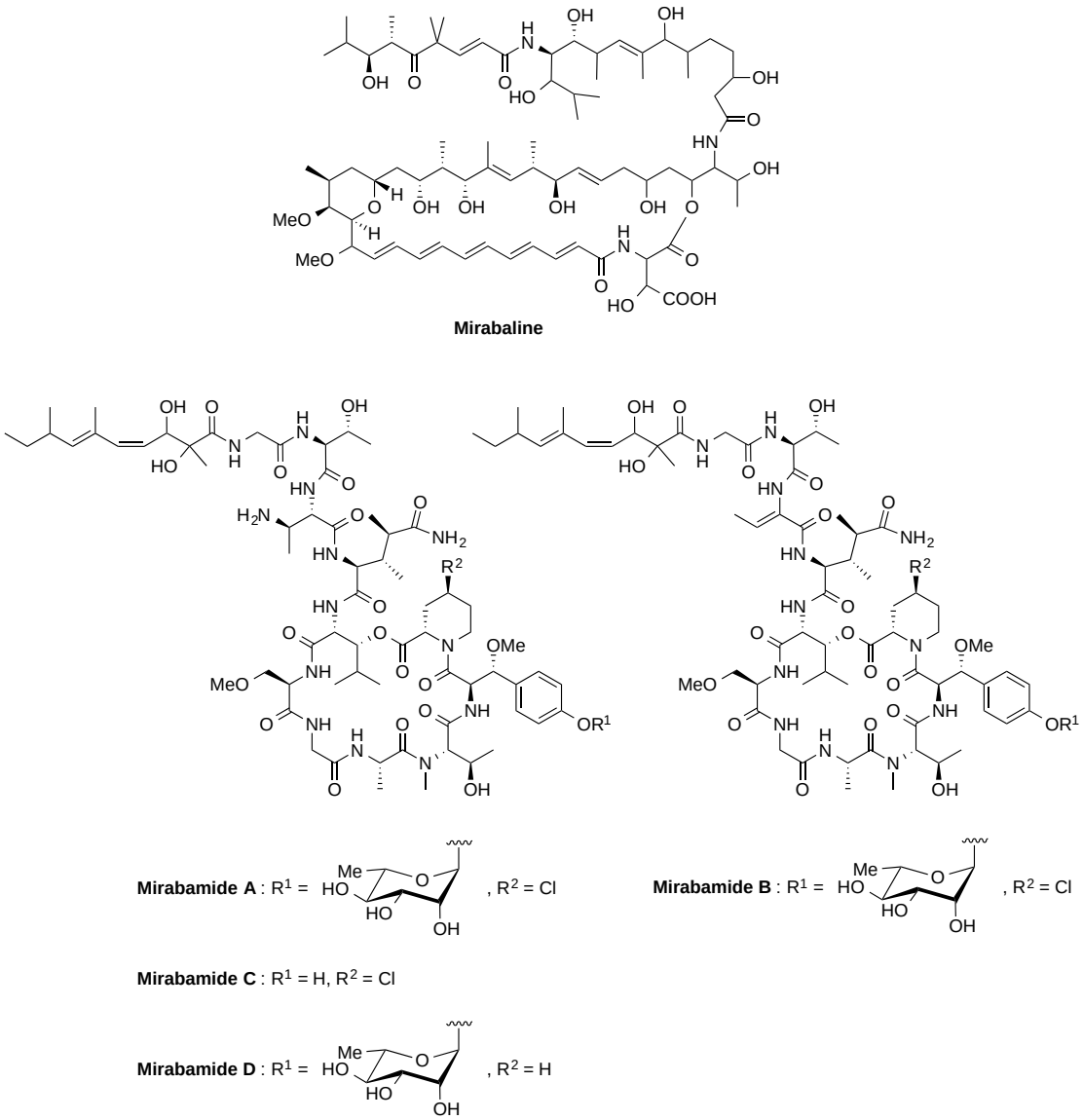


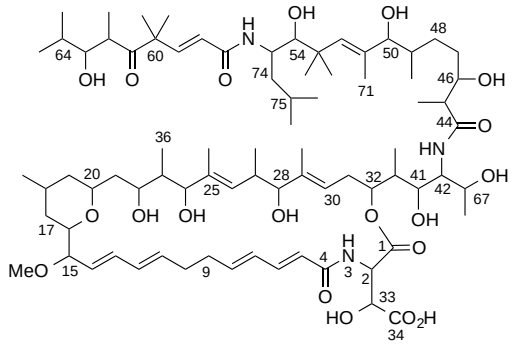
Schéma 7

D'un point de vue biologique, l'équipe de Bewley a montré que les mirabamides A-D possédaient une activité anti-HIV-1 et pouvaient agir au début de l'infection.[24] Quant à la mirabaline, elle inhibe le développement des cellules tumorales HCT-116 responsables du cancer du colon avec une valeur d'IC_{50} de 0.27 ± 0.09 μM et s'avère être non cytotoxique

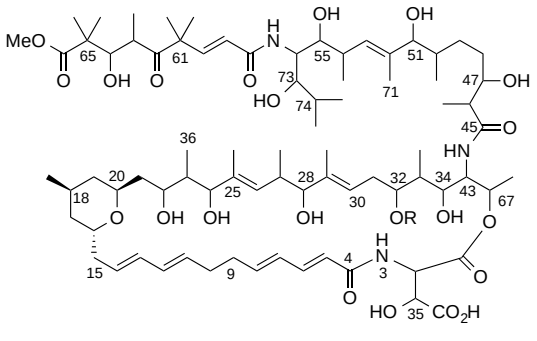
[23] (a) Plaza, A.; Baker, H. L.; Bewley, C. A. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 473. (b) *Corrigendum* : Plaza, A.; Baker, H. L.; Bewley, C. A. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 324.
[24] Plaza, A.; Gustchina, E.; Baker, H. L.; Kelly, M.; Bewley, C. A. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1753.

pour les autres lignées de cellules telles que les cellules carcinomiques humaines et les cellules rénales du singe.[23]

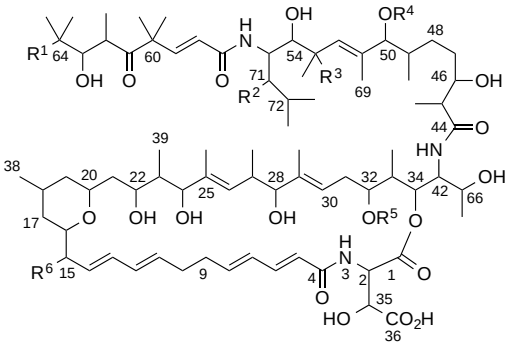
La structure de la mirabaline a pu être élucidée après de nombreuses études RMN et en spectrométrie de masse, et ainsi il a pu être déterminé que la molécule appartenait à la famille des chondropsines qui comprennent les chondropsines A-D, [25] la 73-déoxychondropsine A[25b,25c] et les poecillastrines A-D[26] (Schéma 8).



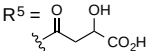
Poecillastrine A



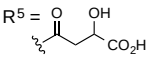
Chondropsine D : R =



Poecillastrine B : $R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = H$, $R^3 = Me$, $R^6 = OMe$
Poecillastrine C : $R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = H$, $R^4 = Me$, $R^6 = OMe$
Poecillastrine D : $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$, $R^6 = OMe$
Chondropsine A : $R^1 = CO_2Me$, $R^2 = OH$, $R^3 = R^4 = R^6 = H$,



Chondropsine B : $R^1 = CO_2Me$, $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = H$
Chondropsine C : $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^6 = H$



73-déoxychondropsine A : $R^1 = CO_2Me$, $R^2 = R^3 = R^4 = R^6 = H$,

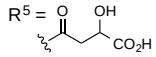


Schéma 8

[25] (a) Cantrell, C. L.; Gustafson, K. R.; Cecere, M. R.; Pannell, L. K.; Boyd, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8825. (b) Rashid, M. A.; Gustafson, K. R.; Boyd, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1623. (c) Rashid, M. A.; Cantrell, C. L.; Gustafson, K. R.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1341. (d) Chevallier, C.; Laprévote, O.; Bignon, J.; Debitus, C.; Guénard, D.; Sévenet, T. *Nat. Prod. Res.* **2004**, *18*, 479.

[26] (a) Rashid, M. A.; Gustafson, K. R.; Crouch, R. C.; Groweiss, A.; Pannell, L. K.; Van, Q. N.; Boyd, M. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3293. (b) Takada, K.; Choi, B. W.; Rashid, M. A.; Gamble, W. R.; Cardellina, J. H.; Van, Q. N.; Loyd, J. R.; McMahon, J. B.; Gustafson, K. R. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 428. (c) Takemoto, D.; Takekawa, Y.; Van Soest, R. W. M.; Fusetani, N.; Matsunaga, S. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2007**, *71*, 2697.

D'un point de vue structural, la mirabaline comporte un macrolactame à 35 chaînons composé d'un système pentaénique conjugué, d'un tétrahydropyrane tétrasubstitué, et d'une chaîne linéaire à 23 chaînons liée par une fonction amide (Schéma 7).

D'un point de vue stéréochimique, la molécule comporte 25 centres stéréogènes dont 12 ne sont pas encore determinés. La configuration des doubles liaisons a pu être, quant à elle, totalement déterminée.

La mirabaline se présente sous la forme d'un solide jaune pâle et est instable à la lumière. On observe sa dégradation en 3-4 h. De plus, il est à noter que l'analyse RMN du produit de dégradation montre la présence des signaux de la chaîne latérale, les signaux du macrocycle étant absents probablement à cause d'une photodégradation du polyène qui entraîne la destruction du macrolactame. Il apparaît également que le macrocycle est essentiel à l'activité antitumorale de la mirabaline puisque la chaîne latérale seule n'inhibe pas la croissance des cellules tumorales.

3. Analyse rétrosynthétique

La mirabaline possédant une structure complexe, sa synthèse constitue un défi synthétique pour le chimiste organicien. Etant donné que plusieurs centres stéréogènes de la molécule n'ont pas encore été déterminés, un isomère a été choisi arbitrairement (Schéma 9). Afin de pouvoir modifier facilement la stéréochimie des différents centres stéréogènes non déterminés, l'approche envisagée devra être suffisamment flexible.

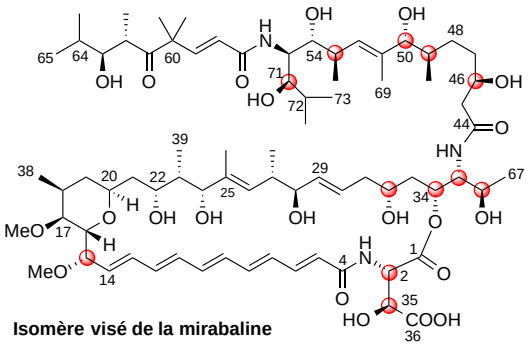


Schéma 9

La molécule a été déconnectée en 6 fragments A-F qui seront assemblés *via* des réactions de couplage peptidique, d'oléfination de Julia-Kocienski, d'estérification de

Yamaguchi et de macrolactamisation (Schéma 10). Ce projet est réalisé en collaboration avec l'équipe du Professeur Janine Cossy (ESPCI ParisTech) qui s'intéresse à la synthèse des fragments A, E et F et dont les résultats ne seront pas détaillés dans ce manuscrit. Nous nous intéresserons pour notre part à la préparation des fragments B, C et D dont les motifs amino-alcools 1,2 seront contrôlés par des réactions de réduction asymétrique *via* un dédoublement cinétique dynamique (DCD).

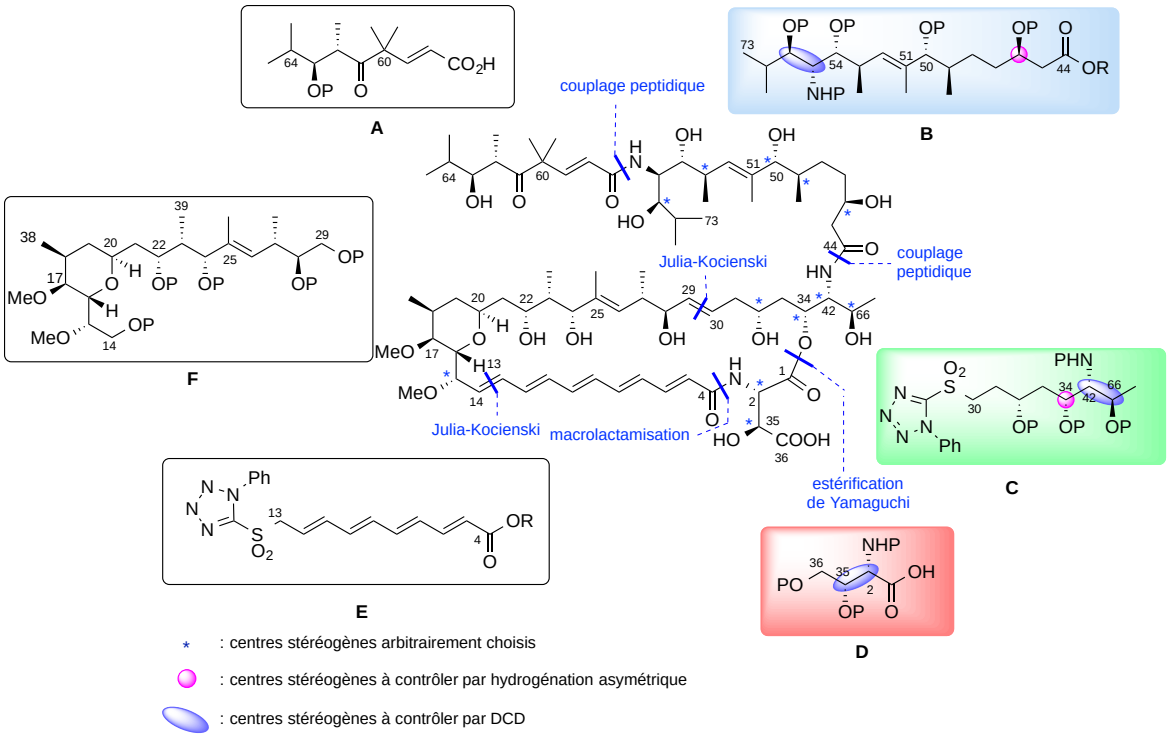


Schéma 10

Dans un premier temps, nous présenterons nos travaux concernant la synthèse du fragment nord C^{44}-C^{65} de la mirabaline puis nous exposerons le travail réalisé pour la synthèse du macrocycle, en particulier la synthèse des fragments C et D.

4. Synthèse du fragment nord C^{44}-C^{65} de la mirabaline

4.1 Rétrosynthèse du fragment nord C^{44}-C^{65} de la mirabaline

Le fragment nord C^{44}-C^{65} envisagé pourrait être synthétisé par une réaction de couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) entre le fragment **B_1** (après iododésilylation) et

l'aldéhyde **B_2** pour créer la liaison C^{50}-C^{51}, tandis que la liaison N^{56}-C^{57} serait introduite grâce à un couplage peptidique (Schéma 11). Dans un premier temps, nous détaillerons les différentes voies de synthèse du fragment **B_1** avec les différentes stratégies envisagées pour la mise en place du motif 1,3-hydroxy-2-amino-4-méthyle puis nous exposerons la synthèse de l'aldéhyde **B_2** pour finir avec les différents essais de couplage conduisant au fragment nord.

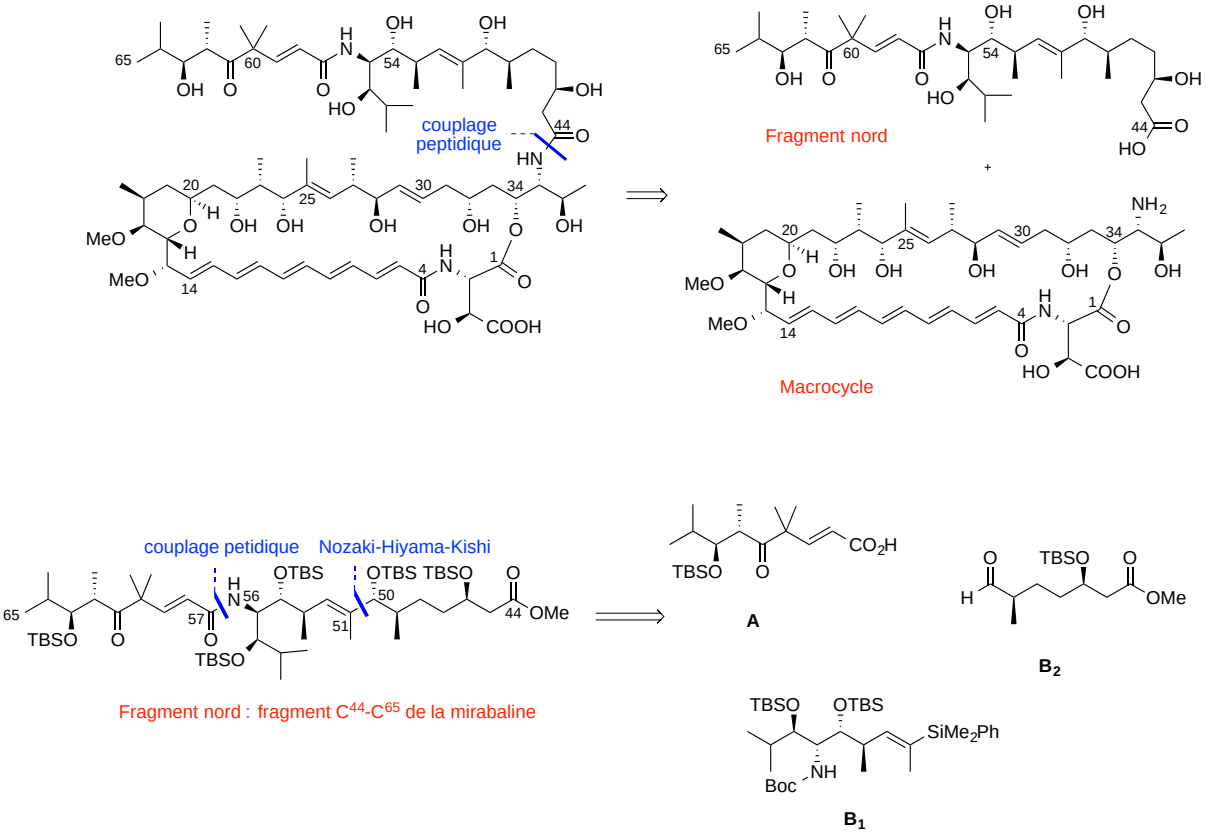


Schéma 11

4.2 Synthèse de B_1

4.2.1 Schéma rétrosynthétique

Dans notre approche rétrosynthétique, l'introduction des centres stéréogènes du vinyl silane **B_1** pourrait être effectuée par deux stratégies de synthèse :

I. Dans une première approche, le vinyl silane **B_1** serait synthétisé à partir de l'amide de Weinreb **1** après réduction de Staudinger de l'azoture suivie de la protection de

l'amine primaire avec un groupement carbamate. Puis l'addition du bromure d'isopropylmagnésium suivie d'une réduction diastéréosélective de la cétone conduirait au fragment $\mathbf{B_1}$. Le composé **1** serait obtenu par une réaction d'aldolisation entre la cétone **2** et l'aldéhyde **3** après clivage de la copule soufrée et protection de l'alcool (Schéma 12).

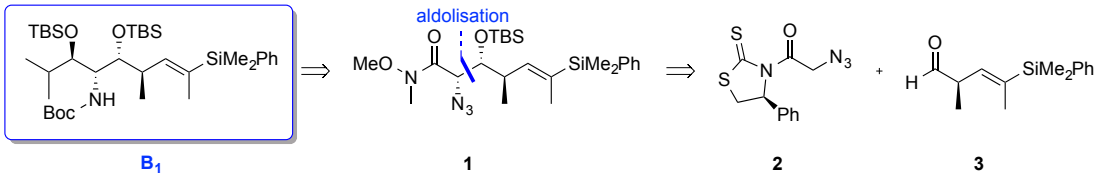


Schéma 12

II. La seconde approche envisagée est celle où le fragment $\mathbf{B_1}$ serait synthétisé à partir de l'alcyne **4** par une réaction de silylcupration. Le composé **4** serait obtenu grâce à une réaction de Marshall entre le mésylate propargylique **6** et l'aldéhyde **5**. Cette étape permettrait d'introduire les deux centres stéréogènes en C^{53} et C^{54}. Enfin l'aldéhyde **5** résulterait de l'hydrogénation asymétrique *via* un DCD de l'α-amino β-cétoester **7** qui permettrait le contrôle des deux centres stéréogènes C^{55} et C^{71}. Cette approche fait suite aux travaux antérieurs réalisés au laboratoire (Schéma 13).[27]

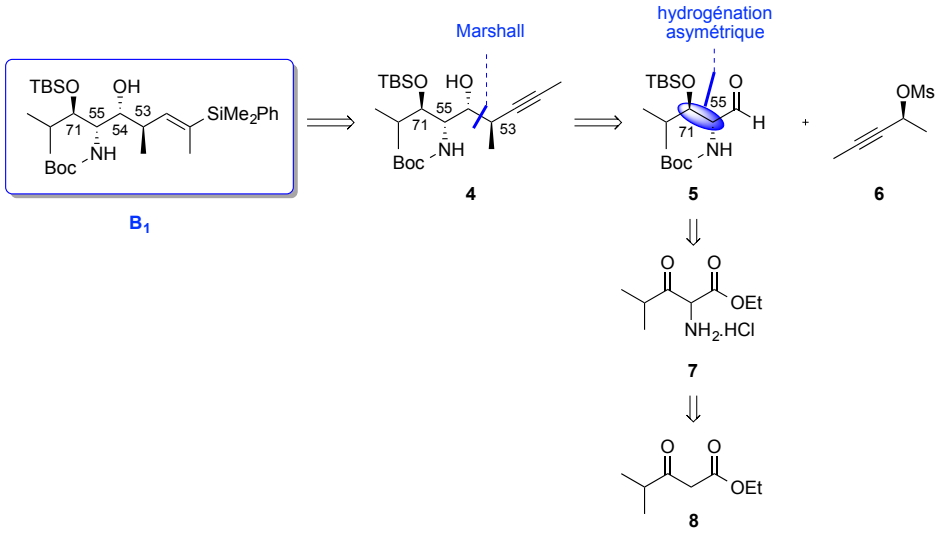


Schéma 13

[27] Thèse de S. Prévost (Université Pierre et Marie Curie, 2008 - 2011).

Nous exposerons tout d'abord la première voie de synthèse basée sur une réaction clef d'aldolisation puis nous détaillerons la seconde approche basée sur les réactions clefs de Marshall et d'hydrogénation asymétrique *via* un DCD.

4.2.2 Première approche du fragment B_1 basée sur une réaction d'aldolisation

Dans ce paragraphe, nous présenterons quelques rappels bibliographiques puis nous détaillerons la synthèse de l'aldéhyde et de l'auxiliaire chiral avant de décrire les différents essais d'aldolisation.

4.2.2.1 Rappels bibliographiques sur l'aldolisation

La réaction d'aldolisation est une des réactions les plus étudiées pour la création de liaison carbone-carbone et pour la synthèse de produits naturels.[28] Le premier exemple d'une réaction d'aldolisation a été décrit indépendamment par Borodin et Wurtz en 1864 et 1872 respectivement.[29]

La réaction d'aldolisation met en jeu un composé carbonylé énolisable (c'est à dire possédant un proton acide en α du carbonyle) jouant le rôle de nucléophile et un carbonyle (souvent un aldéhyde) jouant le rôle d'électrophile (Schéma 14).

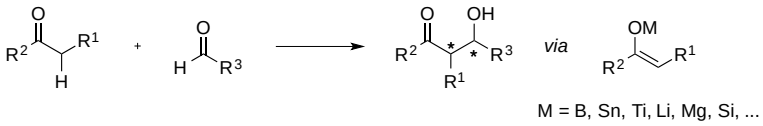


Schéma 14

La réaction d'aldolisation peut générer la création de 1 ou 2 centres stéréogènes contigus (si $R^1 \neq H$). Ainsi, pour obtenir une induction énantio- ou diastéréosélective, 3 stratégies peuvent être envisagées :

- L'incorporation de centres stéréogènes dans le substrat (contrôle par un auxiliaire chiral ou par le substrat)
- L'utilisation de catalyseurs chiraux
- L'utilisation d'organocatalyseurs chiraux

[28] Brodmann, T.; Lorenz, M.; Schäckel, R.; Simsek, S.; Kalesse, M. *Synlett* **2009**, 174.
[29] (a) Borodin, A. *J. Prakt. Chem.* **1864**, *93*, 413. (b) Wurtz, A. *J. Prakt. Chem.* **1872**, *5*, 457.

Nous détaillerons dans un premier temps l'utilisation d'auxiliaires chiraux, puis nous rappellerons brièvement l'utilisation de catalyseurs et d'organocatalyseurs chiraux.

Utilisation d'auxiliaires chiraux :

La diastéréosélectivité de la réaction peut être généralement contrôlée par la géométrie de l'énolate. Les travaux pionniers de Dubois[30] et Heathcock[31] sur les énolates de lithium ont en effet montré que selon la configuration de l'énolate *Z* ou *E*, on obtenait généralement les diastéréoisomères *rac-syn* et *rac-anti* respectivement. Cette stéréosélectivité observée peut s'expliquer par le modèle de Zimmerman-Traxler qui est un état de transition chaise où le substituant R^3 de l'aldéhyde va se placer en position équatoriale (Schéma 15).[32]

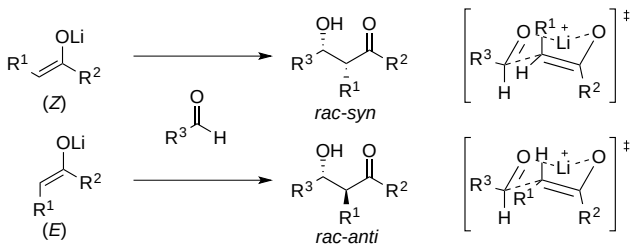


Schéma 15

En 1981, Evans introduira des auxiliaires chiraux qui permettront de réaliser des aldolisations hautement énantiosélectives. Il développera le concept d'énolisation douce permettant d'utiliser des bases plus faibles grâce à la présence d'un acide de Lewis lors de la génération de l'énolate qui induira de meilleures stéréosélectivités qu'avec les bases alcalines (énolisation dure) (Schéma 16).[33]

[30] Dubois, J.-E.; Dubois, M. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 4215.
[31] Kleschick, W. A.; Buse, C. T.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 247.
[32] Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.
[33] (a) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127. (b) Evans, D. A.; Clark, J. S.; Metternich, R.; Novack, V. J.; Sheppard, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 866. (c) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Vogel, E.; Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099. (d) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Bilodeau, M. T.; Urpi, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047. (e) Evans, D. A.; Vogel, E.; Nelson, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6120.

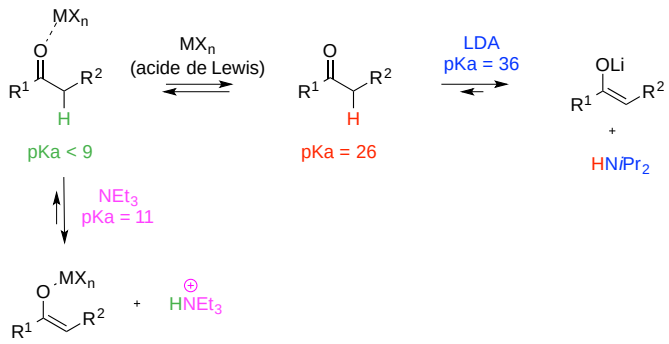


Schéma 16

Par la suite, de nombreux groupes de recherche ont développé l'utilisation de ces auxiliaires chiraux en présence de différents acides de Lewis donnant accès à tous les stéréoisomères possibles selon la combinaison auxiliaire chiral/acide de Lewis utilisée (Schéma 17).

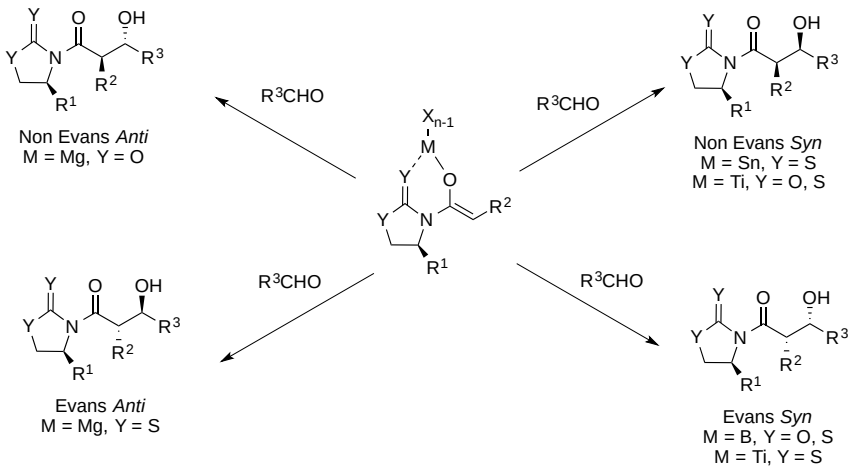


Schéma 17

Initialement développée par Evans, l'utilisation d'énolates de bore d'oxazolidinones *N*-acylées formés par énolisation douce est la plus courante et permet d'obtenir des produits de type Evans *syn* avec d'excellentes stéréosélectivités.[34] Comme l'acide de Lewis n'a que deux positions de coordination libres, il est nécessaire de relâcher l'auxiliaire chiral pour former l'état de transition de Zimmerman-Traxler. Le groupement carbonyle de l'auxiliaire pivote pour compenser les dipôles (antipériplanaire). L'aldéhyde approche l'énolate par la face opposée au groupement *i*Pr de l'oxazolidinone. La stéréochimie relative est déterminée par la géométrie de l'énolate et par la position équatoriale du groupement R de l'aldéhyde. La stéréochimie absolue est déterminée par l'auxiliaire chiral (Schéma 18).

[34] Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.

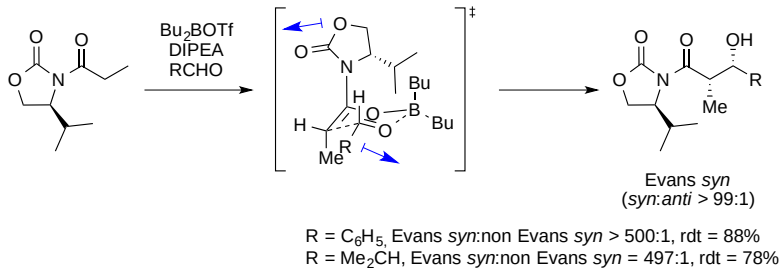


Schéma 18

Le groupe de Crimmins a décrit la synthèse de motifs *syn* en utilisant une copule *N*-acyl thiazolidinethione et a montré qu'en faisant varier la stoechiométrie de la base, il était possible d'obtenir les produits Evans *syn* ou non Evans *syn*.[35] En effet, un excès de base permet de bloquer deux sites de coordination du titane défavorisant la chélation du thiocarbonyle sur le titane et conduisant au produit Evans *syn* (**ET1**). En revanche, lorsque 1 équivalent de base est utilisé, il y a chélation du thiocarbonyle sur le titane permettant de fournir des composés non Evans *syn* (**ET2**). De plus, du fait de la grande affinité du soufre pour le titane, les états de transition ainsi obtenus sont plus rigides et donc de très bonnes sélectivités sont observées (Schéma 19).

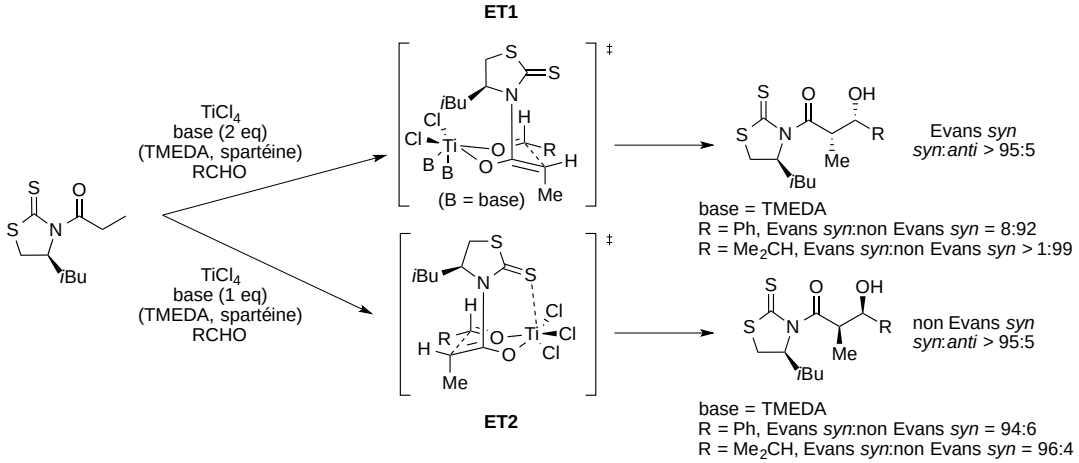


Schéma 19

Il est plus difficile d'obtenir des motifs *anti* puisqu'il n'est pas possible d'obtenir des énolates *E* avec les auxiliaires d'Evans. Il est donc nécessaire d'empêcher la formation de l'état de transition cyclique. Pour cela, Heathcock *et al.* ont ajouté un excès d'un acide de

[35] (a) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883. (b) Crimmins, M. T.; Chaudhary, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 775. (c) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A; Chaudhary, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894. (d) Crimmins, M. T.; She, J. *Synlett* **2004**, 1371.

Lewis externe encombré comme $AlEt_2Cl$ permettant d'obtenir des sélectivités *anti via* un état de transition « ouvert » (Schéma 20).[36]

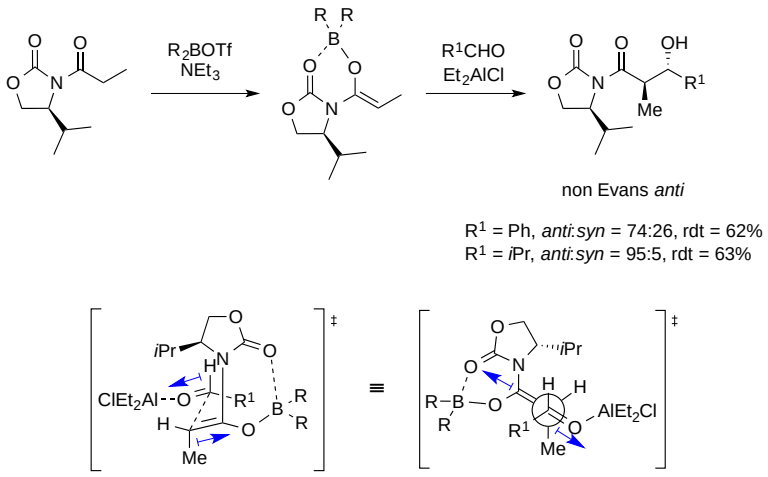


Schéma 20

En 2002, le groupe d'Evans a décrit la synthèse de motifs *anti* avec de très bonnes stéréosélectivités en utilisant un auxiliaire chiral *N*-acyloxazolidinone en présence de $MgCl_2$ et de TMSCl. Cette méthode se limite cependant aux aldéhydes aromatiques insaturés. L'utilisation de TMSCl permet d'augmenter la conversion en déplaçant l'équilibre en faveur de l'aldolisation plutôt que dans le sens de la rétroaldolisation (Schéma 21).[37]

[36] Walker, M. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5747.
[37] (a) Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 392. (b) Evans, D. A; Downey, C. W.; Shaw, J. T.; Tedrow, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1127.

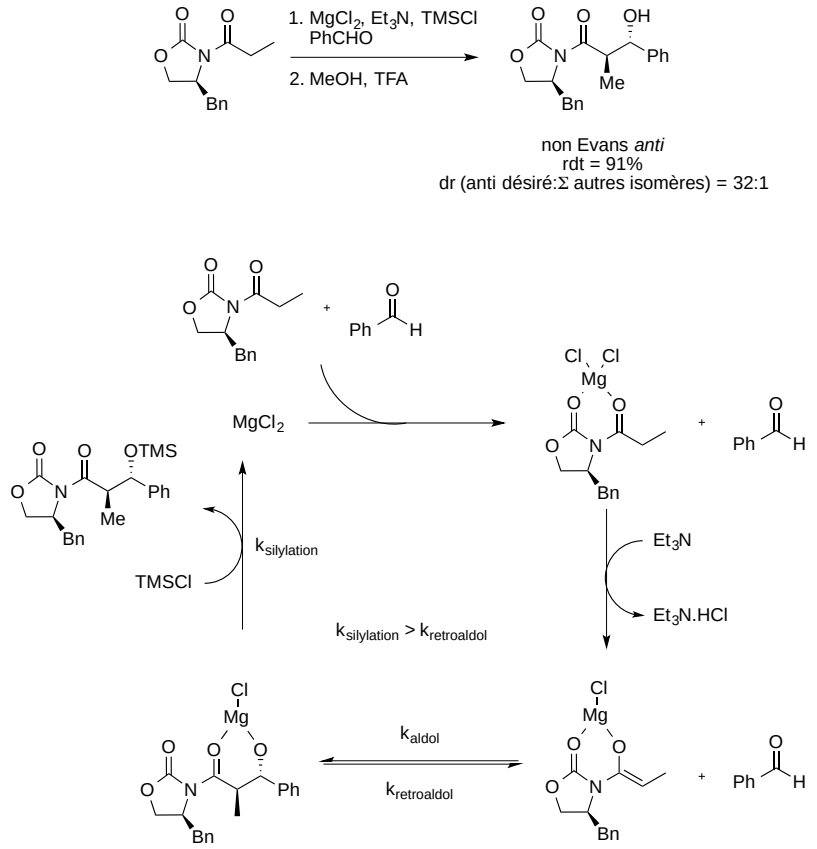


Schéma 21

Il est à noter que lorsque l'auxiliaire *N*-acylthiazolidinethione est utilisé en présence de $MgBr_2.OEt_2$ et de TMSCl le produit Evans *anti* est obtenu avec un ratio diastéréoisomérique de 10:1 au lieu de 32:1 pour l'auxiliaire *N*-acyloxazolidinone (Schéma 22).

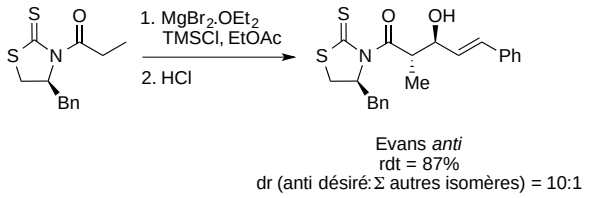


Schéma 22

Il est souvent nécessaire d'utiliser des quantités stoechiométriques d'acide de Lewis et/ou d'auxiliaires chiraux, ce qui en fait une réaction non économique en atomes et constitue le principal inconvénient de cette technique. C'est pourquoi l'aldolisation directe apparaît comme une alternative efficace à l'utilisation de ces auxiliaires chiraux/acides de Lewis.

Aldolisation directe :

Une alternative est l'utilisation de l'organocatalyse[38] avec notamment les travaux pionniers des équipes de List et Barbas[39] qui ont développé l'utilisation de la proline pour la réaction d'aldolisation entre l'acétone et différents aldéhydes *via* un intermédiaire énamine (Schéma 23).

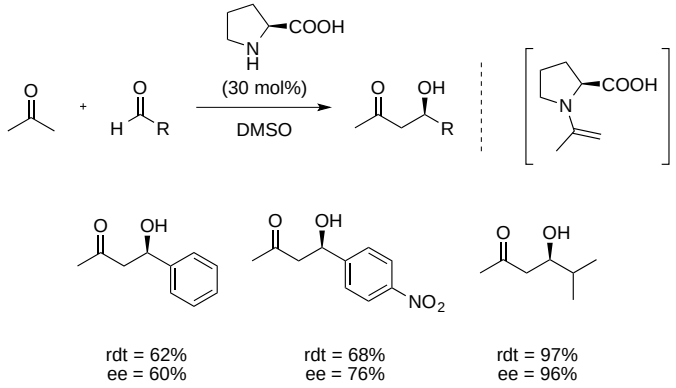


Schéma 23

En 2002, l'équipe de MacMillan a développé l'aldolisation croisée organocatalysée entre deux aldéhydes permettant ainsi d'obtenir des motifs polypropionates *anti* avec de très bonnes diastéréosélectivités et d'excellentes énantiosélectivités (Schéma 24).[40]

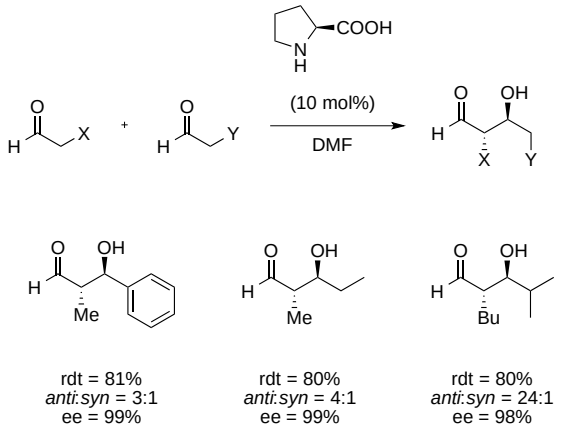


Schéma 24

[38] (a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138. (b) Dalko, P. I., *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions, and Applications*, John Wiley & Sons, Inc., **2013**. (c) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 719. (d) Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. C.; McNally, A.; Vo, N. T. *Drug Discov. Today* **2007**, *12*, 8. (e) Cheong, P. H.; Legault, C. Y.; Um, J. M.; Çelebi-Ölçüm, N.; Houk, K. N. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5042. (f) Giacalone, F.; Gruttadauria, M.; Agrigento, P.; Noto, R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2406. (g) Alemán, J.; Cabrera, S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 774.

[39] (a) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395. (b) Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260.

[40] Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798.

Une autre alternative est la réaction de Mukaiyama.[41] Ce dernier a décrit pour la première fois l'addition d'éthers d'énol silylés préformés sur des composés carbonylés en présence d'une quantité stoechiométrique d'acide de Lewis venant activer l'électrophile. Cela a permis d'obtenir de façon non diastéréosélective et non catalytique des produits d'aldolisation après hydrolyse de l'intermédiaire chélate de titane (Schéma 25).

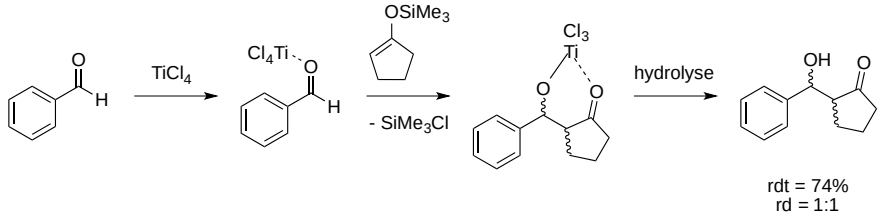


Schéma 25

Par la suite, cette réaction a été très développée.[42] Une amélioration notable dans les réactions de Mukaiyama énantiosélectives a été apportée par l'équipe de Carreira.[43] Ce dernier a décrit l'utilisation d'une quantité catalytique d'un complexe de titane chiral pour la réaction d'un éther d'énol silylé sur une large gamme d'aldéhydes. Les produits ont été obtenus avec d'excellentes énantiosélectivités (Schéma 26).[44]

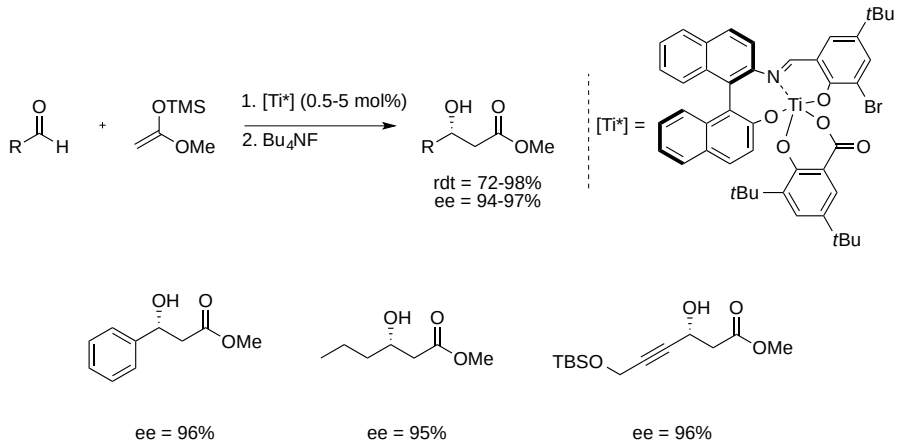


Schéma 26

[41] (a) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503. (b) Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, 1011. (c) Saigo, K.; Osaki, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1975**, 989.
[42] (a) Kan, S. B. J.; Ng, K. K.-H.; Paterson, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9097. (b) Matsuo, J.; Murakami, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9109.
[43] (a) Carreira, E. M.; Singer, R. A.; Lee, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8837. (b) Carreira, E. M.; Singer, R. A. *Drug Discov. Today* **1996**, *6446*, 145.
[44] Mikami, K.; Matsukawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7039.

Le principal inconvénient de la réaction de Mukaiyama est la nécessité de transformer au préalable les réactifs en éthers d'énol silylés. Seulement quelques exemples dans la littérature[45] de procédé « one-pot » (énolisation et aldolisation) ont vu le jour. C'est pourquoi une approche basée sur l'aldolisation directe entre réactifs non préalablement modifiés est intéressante et a été développée par les groupes de Trost[46] et de Shibasaki.[47] Ces derniers ont utilisé des complexes bimétalliques et hétéropolymétalliques afin de réaliser une double activation de l'électrophile et du nucléophile en même temps (Schéma 27).

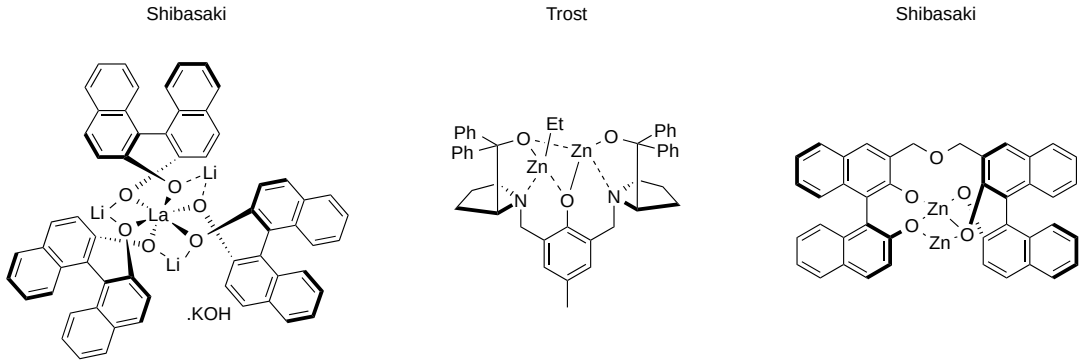


Schéma 27

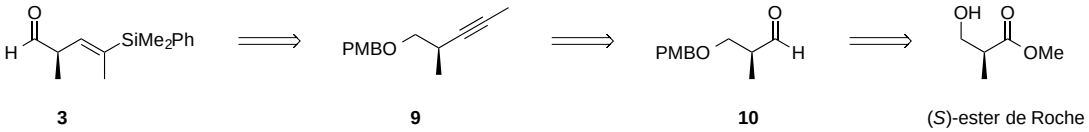
Dans ce contexte, nous allons maintenant décrire les essais d'aldolisation que nous avons réalisés pour accéder au fragment $\mathbf{B_1}$ de la mirabaline.

4.2.2.2 Résultats personnels : synthèse de l'aldéhyde 3

La synthèse de l'aldéhyde **3** a été réalisée selon la synthèse décrite par Fürstner *et al.*[48] à partir du (*S*)-ester de Roche.

D'un point de vue rétrosynthétique, l'aldéhyde **3** pourrait provenir de l'alcyne méthylé **9** après une réaction de silylcupration et d'oxydation de l'alcool primaire. Cet alcyne **9** serait obtenu par réaction de Corey-Fuchs sur l'aldéhyde **10**. Ce dernier serait issu de l'ester de Roche de configuration (*S*) après protection de l'alcool et réduction de l'ester en aldéhyde (Schéma 28).

[45] Taylor, S. J.; Duffey, M. O.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4528.
[46] (a) Trost, B. M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 12003. (b) Trost, B. M.; Silcoff, E. R.; Ito, H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2497.
[47] (a) Yoshikawa, N.; Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Moll, G.; Ohshima, T.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2466. (b) Yoshikawa, N.; Yamada, Y. M. A.; Das, J.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4168. (c) Matsunaga, S.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 3. (d) Shibasaki, M.; Kanai, M.; Funabashi, K. *Chem. Commun.* **2002**, 1989.
[48] Fürstner, A.; Kattnig, E.; Lepage, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9194.



3 **9** **10** (*S*)-ester de Roche

Schéma 28

Pour protéger l'ester de Roche, nous avons préalablement préparé le trichloroacétimidate de *para*-méthoxybenzyle (PMBTCA) à partir de l'alcool *para*-méthoxybenzylique et du trichloroacétonitrile en présence de NaH. Le composé désiré a été obtenu avec un rendement de 96% (Schéma 29).[49]

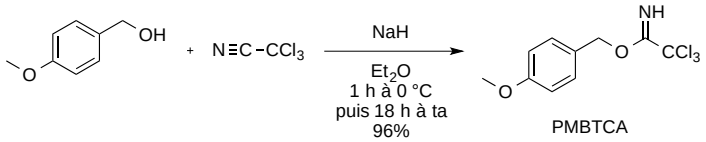
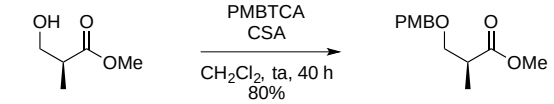


Schéma 29

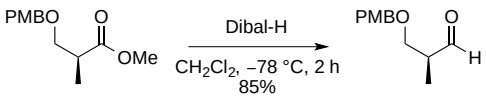
L'ester de Roche de configuration (*S*) a donc été protégé par un groupement *para*-méthoxybenzyle catalysé par l'acide camphorsulfonique (CSA) pour conduire au composé **11** avec un rendement de 80% (Schéma 30).



(*S*)-ester de Roche **11**

Schéma 30

Puis l'ester méthylique **11** a été réduit en aldéhyde **10** à l'aide de Dibal-H à –78 °C avec un rendement de 85% (Schéma 31).



11 **10**

Schéma 31

[49] Joly, G. D.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1795.

Pour transformer l'aldéhyde **10** en alcyne méthylé **9**, nous avons réalisé une réaction de Corey-Fuchs[50] qui se déroule en 2 étapes. Tout d'abord, l'aldéhyde **10** a été transformé en dibromo-oléfine **12** à l'aide de CBr_4 et de PPh_3 avec un rendement de 86% puis un réarrangement de Fritz-Buttenberg-Wiechell à l'aide de *n*BuLi suivi d'un piégeage par l'électrophile MeI a permis d'obtenir le composé désiré **9** avec un rendement de 88% (Schéma 32).

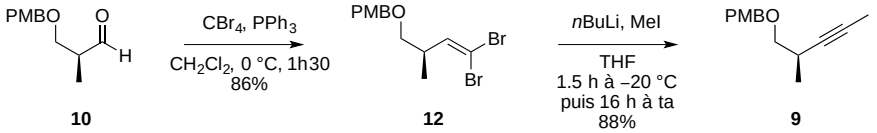


Schéma 32

La suite de la synthèse consiste en la préparation du vinylsilane **13**. Le phényldiméthylsilyllithium **14** a été préparé selon la procédure décrite par Fleming avec un échange halogène-métal à partir du chlorure de phényldiméthylsilane.[51] Le cuprate d'ordre supérieur **15** a ensuite été formé à l'aide de CuCN. La réaction de silylcupration entre le cuprate **15** et l'alcyne méthylé **9** a ainsi permis d'obtenir le vinylsilane **13** après hydrolyse avec un rendement de 95% (Schéma 33).

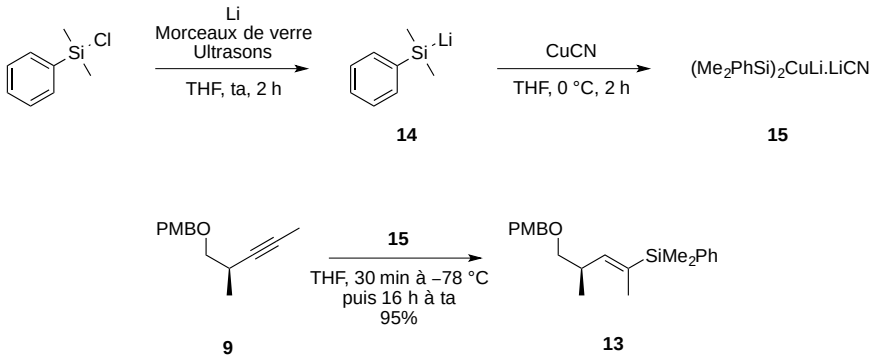


Schéma 33

Il est important de noter que l'addition *syn* est stéréospécifique et que la régiosélectivité se fait exclusivement en faveur de l'isomère où le groupement silylé se

[50] Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769.
[51] (a) Fleming, I.; Roessler, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 276. (b) Fleming, I.; Newton, T. W.; Roessier, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2527. (c) Fleming, I.; Newton, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 1805. (d) Fleming, I.; Roberts, R. S.; Smith, S. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1209. (e) Archibald, S. C.; Barden, D. J.; Bazin, J. F. Y.; Fleming, I.; Foster, C. F.; Mandal, A. K.; Mandal, A. K.; Parker, D.; Takaki, K.; Ware, A. C.; Williams, A. R. B.; Zwicky, A. B. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1051.

retrouve sur le carbone méthylé de l'alcyne.[52] En effet, l'alcyne effectue une addition oxydante (AO) sur le cuivre pour former un complexe de type Dewar-Chatt-Duncanson (**b**), puis un transfert d'électrons ouvre le cluster permettant au cuivre de se placer sur le carbone le moins encombré (**c**). Une élimination réductrice (ER) permet alors de former la liaison C-R (avec R = $SiMe_2Ph$) (**d**). Enfin, le produit désiré est obtenu après une transmétallation (T) entre le cuivre(I) et le lithium (**e**) suivie d'une hydrolyse (Schéma 34).

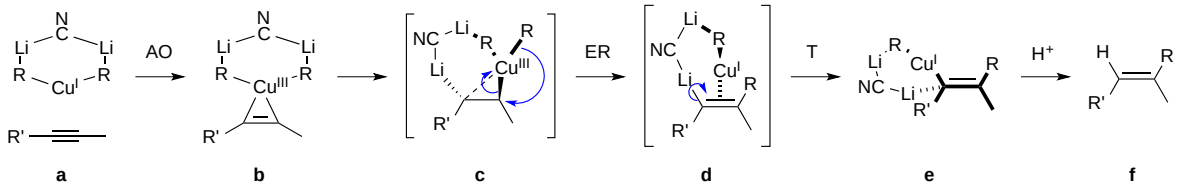


Schéma 34

Le groupement PMB a été ensuite déprotégé à l'aide de dichlorodicyanobenzoquinone (DDQ) avec un rendement de 91% pour conduire à l'alcool **16** qui a ensuite été oxydé en aldéhyde **3** à l'aide du periodinane de Dess-Martin avec un rendement de 95% (Schéma 35).

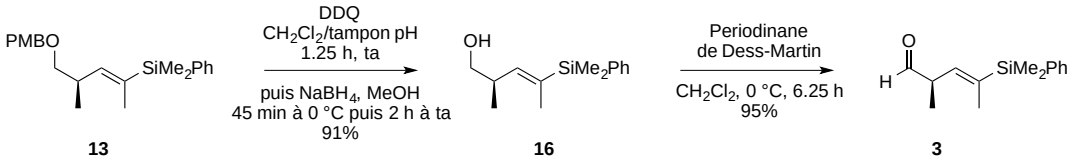


Schéma 35

En résumé, l'aldéhyde **3** a été synthétisé en 7 étapes à partir de l'ester de Roche de configuration (*S*) avec un rendement global de 42% (Schéma 36).

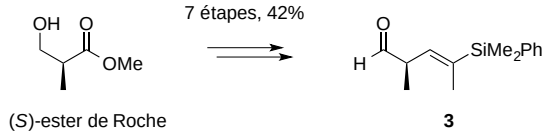


Schéma 36

4.2.2.3 Synthèse de l'azoture 2

[52] Nakamura, E.; Mori, S.; Nakamura, M.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4887.

Concernant le composé **2**, il pourrait résulter du couplage entre le thiazolidinethione **17** et l'acide carboxylique **18**. La copule soufrée **17** pourrait être obtenue à partir d'une condensation entre le disulfure de carbone et l'amino alcool **19**. Quant à l'acide **18**, celui-ci serait synthétisé à partir du composé bromé correspondant *via* une réaction de substitution nucléophile de type S_N2 avec NaN_3 (Schéma 37).

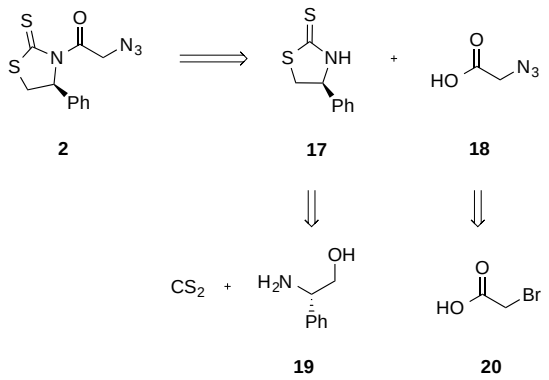


Schéma 37

Pour préparer la copule soufrée **17**, la (*S*)-2-phénylglycine **21** a été réduite en amino alcool **19** à l'aide de $LiAlH_4$ avec un rendement de 70%. La copule soufrée a été ensuite formée selon la procédure décrite par Le Corre *et al.*[53] où le composé **19** est engagé en réaction en présence du disulfure de carbone dans une solution aqueuse de KOH 1M au reflux. La copule soufrée **17** a été obtenue sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 90% (Schéma 38).

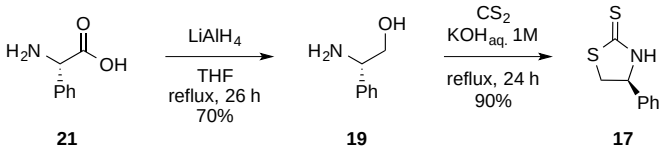


Schéma 38

L'azoture **18** a quant à lui été synthétisé avec un rendement de 72% par réaction de l'acide bromoacétique **20** avec l'azoture de sodium (Schéma 39).

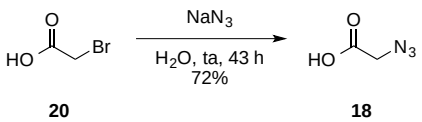


Schéma 39

[53] Le Corre, M.; Delaunay, D.; Toupet, L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6604.

Le couplage entre **17** et **18** a été réalisé selon le protocole décrit par Franck *et al.*[54]. Le couplage est réalisé à l'aide de DCC et de DMAP. Le problème rencontré lors de cette synthèse est la présence du produit de départ **17** avec un rapport 10/1 produit/départ. Cependant après plusieurs essais, il s'est avéré qu'un contrôle strict de la température à –15 °C permettait d'obtenir le produit **2** avec une conversion totale et un rendement de 85% (Schéma 40).

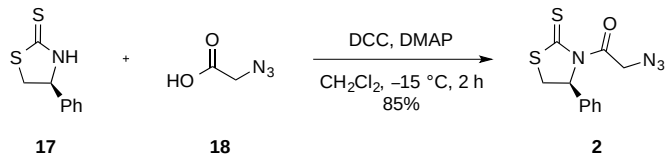


Schéma 40

Après avoir synthétisé l'aldéhyde **3** et l'azoture **2**, nous avons réalisé plusieurs essais d'aldolisation.

4.2.2.4 Essais d'aldolisation entre 2 et 3

L'équipe de Franck[54a] a montré que les énolates de titane issus de l'azoture **2** étaient stables et pouvaient être piégés par des électrophiles tels que des aldéhydes aliphatiques ou aromatiques dans les conditions décrites par Crimmins.[35] Des produits de type *syn* Evans sont obtenus avec de bons rendements et d'excellents ratios diastéréoisomériques (Schéma 41). Ces produits sont ensuite facilement convertis en esters correspondants en présence de méthanol et d'un excès d'imidazole. Il est important de noter que le produit d'aldolisation obtenu est très sensible à l'hydrolyse et donc un traitement rapide doit être réalisé sans effectuer de purification ultérieure.

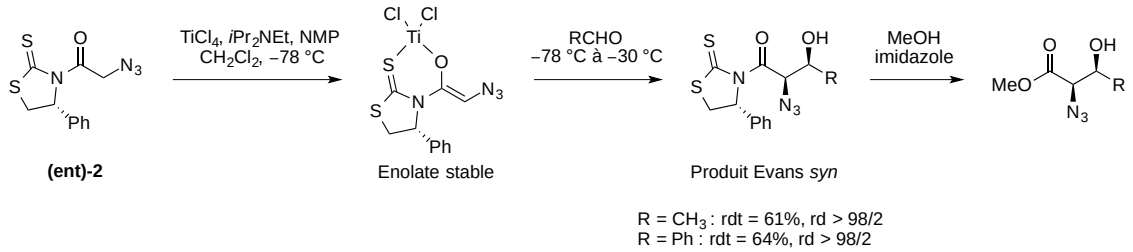


Schéma 41

[54] (a) Patel, J.; Clavé, G.; Renard, P.-Y.; Franck, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4224. (b) Franck, X. ; Langlois, E. ; Outurquin, F. *Synthesis* **2007**, 719.

Pour évaluer la faisabilité de la réaction, nous avons tout d'abord étudié une réaction modèle faisant intervenir la copule **2** préalablement synthétisé et le benzaldéhyde dans différentes conditions. Les essais d'aldolisation sont résumés dans le tableau ci-dessous (Tableau 1).

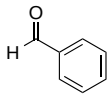
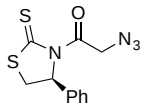
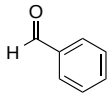
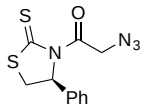
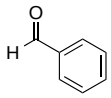
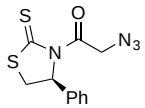
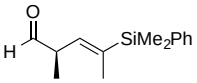
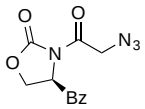
Entrée	Aldéhyde	Précurseur énolate	Conditions	Résultat
1			$TiCl_4$, NMP, DIPEA CH_2Cl_2 −15 °C à −5 °C	Conversion 20%
2			$Sn(OTf)_2$, *N*-Ethyl pipéridine CH_2Cl_2 −78 °C	Dégradation
3			Bu_2BOTf, Et_3N CH_2Cl_2/toluène −78 °C à −10 °C	Dégradation
4			Bu_2BOTf, Et_3N CH_2Cl_2/toluène −78 °C à −20 °C	Dégradation

Tableau 1

Dans un premier temps, nous avons essayé de reproduire la réaction d'aldolisation entre le benzaldéhyde et l'azoture **2** dans les conditions décrites par Franck *et al.*, c'est à dire en présence de $TiCl_4$, de NMP et de DIPEA. L'analyse du brut réactionnel par RMN ^1H a montré une conversion de 20% en faveur du produit attendu (Entrée 1).

Puisque ces conditions n'ont pas conduit au produit désiré avec de bons rendements, d'autres conditions ont été testées, telles que celles décrites par Nagao et Fujita[55] en présence de $Sn(OTf)_2$ et de *N*-éthyl pipéridine. Malheureusement, dans ce cas, seulement des produits de dégradation (non isolés) ont été obtenus (Entrée 2).

Par la suite, des conditions utilisant un acide de Lewis tel que Bu_2BOTf[34] ont été employées pour la réaction d'aldolisation entre le benzaldéhyde et l'azoture **2** mais le produit attendu n'a pu être isolé (Entrée 3).

Enfin, nous avons également effectué un essai d'aldolisation mettant en jeu l'oxazolidinone **22** qui a tout d'abord été synthétisée en 2 étapes à partir de l'amino alcool **23**. Ce dernier a ainsi été transformé en oxazolidinone **24** en présence de carbonate de diéthyle et de K_2CO_3 à 130 °C avec un rendement de 88%. Puis la chaîne latérale est introduite à l'aide du chlorure d'acide **25** en présence de *n*BuLi avec un rendement de 33% (Schéma 42).

[55] Nagao, Y.; Kumagai, T.; Tamai, S.; Abe, T.; Kuramoto, Y.; Taga, T.; Aoyagi, S.; Nagase, Y.; Ochiai, M.; Inoue, Y.; Fujita, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4673.

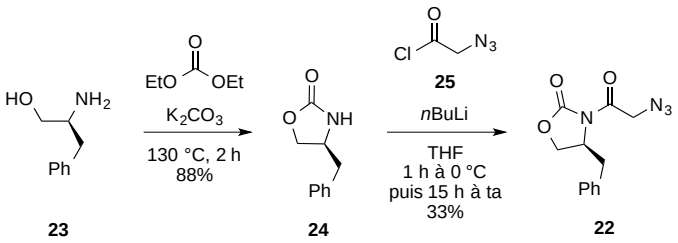


Schéma 42

Une fois la synthèse de l'azoture **22** réalisée, nous l'avons engagé dans la réaction d'aldolisation avec l'aldéhyde **3** précédemment synthétisé en présence de Bu_2BOTf mais le produit attendu n'a pu être observé (Entrée 4).

En conclusion, il apparaît que les énolates d'azoture sont particulièrement instables comme cela a été montré dans la littérature[56] et se décomposent en α-imino cétones inertes vis à vis des réactions d'aldolisation (Schéma 43).

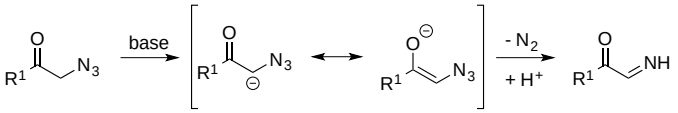


Schéma 43

Aucun produit désiré n'a pu être isolé en utilisant ces azotures dans les différents essais que nous avons réalisés. C'est pourquoi, une nouvelle stratégie a été envisagée où le contrôle des 4 centres stéréogènes contigus sera effectué *via* une réaction d'hydrogénation asymétrique et une réaction de Marshall.

4.2.3 Deuxième approche du fragment B1 basée sur une réaction d'hydrogénation asymétrique *via* un DCD et une réaction de Marshall

Les travaux présentés ci-après sont basés sur des résultats précédemment obtenus au laboratoire[57] et ont fait l'objet d'optimisations et d'une réalisation sur plus large échelle (10 g).

[56] (a) Patonay, T.; Hoffman, R. V. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2368. (b) Geen, G.; Shaw, C.; Sweeney, J. *Synlett* **1999**, 1444. (c) Patonay, T.; Juhász-Tóth, É.; Bényei, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 285.

[57] Travaux réalisés avec l'aide de C. Férard (technicienne dans l'équipe CSB2D à l'Institut de Recherche de Chimie Paris) et basés sur des travaux antérieurs de S. Prévost (thèse Université Pierre et Marie Curie, 2008 - 2011).

Pour cette deuxième approche exposée précédemment (Schéma 13), nous détaillerons donc tout d'abord la synthèse de l'aldéhyde **5** basée sur une réaction clef d'hydrogénation asymétrique puis celle du mésylate propargylique **6** avant de développer la réaction de Marshall.

4.2.3.1 Préparation de l'aldéhyde 5

Le premier objectif a été la synthèse de l'α-amino β-cétoester **7** afin de réaliser une hydrogénation asymétrique *via* un DCD. Pour cela le β-cétoester **8** a été converti en oxime **26** à l'aide de nitrite de sodium $NaNO_2$ dans un mélange $AcOH/H_2O$ avec un rendement de 96% puis celle-ci est réduite par hydrogénolyse en présence de Pd/C et de dihydrogène en milieu acide pour former le chlorhydrate d'ammonium désiré **7** (Schéma 44).

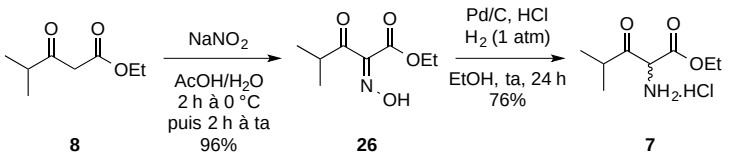
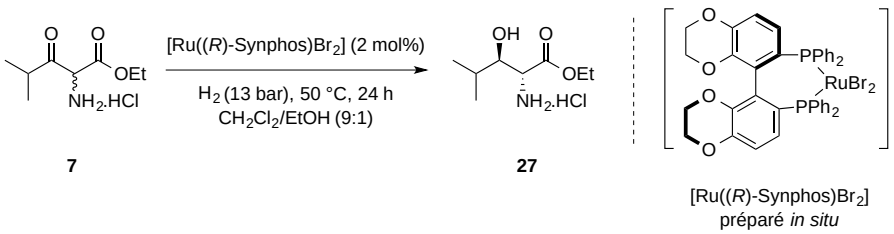


Schéma 44

Une hydrogénation asymétrique *via* un DCD a été alors réalisée sur l'α-amino β-cétoester **7** selon des conditions développées au laboratoire.[58] Cette hydrogénation s'effectue en présence d'un complexe de ruthénium [Ru((*R*)-Synphos)Br_2] généré *in situ*[59] sous une pression d'hydrogène de 13 bar, à 50 °C pendant 24 h et dans un mélange de solvants CH_2Cl_2/EtOH (9:1). Le CH_2Cl_2 permet d'obtenir de bonnes sélectivités avec des cinétiques de réaction plus lentes. Cependant, pour maintenir l'homogénéité du système, un solvant alcoolique est ajouté car le chlorhydrate d'ammonium **7** n'est que peu soluble dans le CH_2Cl_2 seul (Schéma 45).

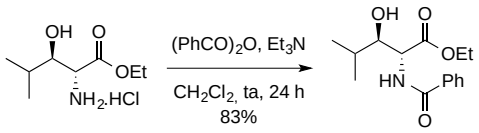
[58] (a) Mordant, C.; Dünkelmann, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Chem. Commun.* **2004**, 1296. (b) Mordant, C.; Dünkelmann, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3017.
[59] Genêt, J.-P.; Pinel, C.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Mallart, S.; Pfister, X.; Caño De Andrade, M. C.; Laffitte, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 665.



7 **27**

Schéma 45

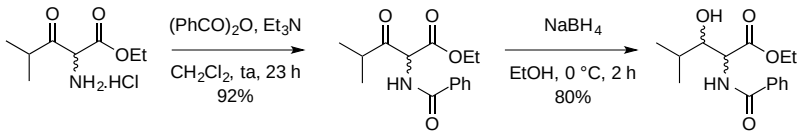
Afin de mesurer les excès énantio- et diastéréomériques obtenus par HPLC, un échantillon du composé **27** a été converti en benzoylamide **28** à l'aide de l'anhydride benzoïque et de triéthylamine avec un rendement de 83% (Schéma 46).



27 **28**

Schéma 46

Pour obtenir les 4 stéréoisomères du composé **28**, le mélange racémique des isomères *syn* et *anti* a été préparé. Pour cela le chlorhydrate **7** a d'abord été protégé à l'aide d'un groupement benzoyle avec un rendement de 92% puis le composé **29** a été réduit à l'aide de $NaBH_4$ avec un rendement de 80% pour conduire aux isomères *syn* et *anti* correspondants *rac*-**28** (Schéma 47).



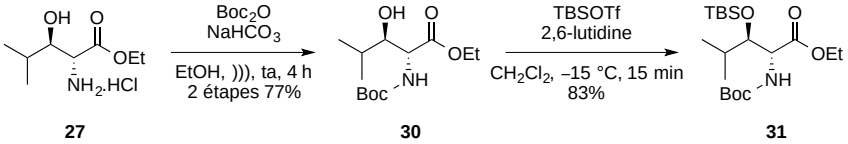
7 **29** *rac*-**28**

Schéma 47

Ainsi, l'analyse HPLC du composé **28** montre que la réaction de DCD de l'α-amino β-cétoester **7** conduit à l'aminoalcool *anti* **27** avec un excès diastéréomérique supérieur à 99% et un excès énantiomérique de 98%.

Concernant la suite de la synthèse, la fonction amine du composé **27** a été protégée sous forme de carbamate à l'aide de Boc_2O en présence de $NaHCO_3$ sous ultrasons. Le carbamate **30** a été obtenu avec un rendement de 77% sur les deux étapes d'hydrogénation

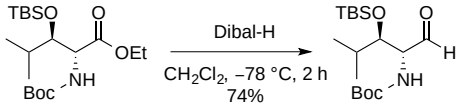
asymétrique et de protection. Puis l'alcool **30** a été protégé avec un groupement TBS en présence de TBSOTf et de 2,6-lutidine à –15 °C avec un rendement de 83% pour conduire à l'ester éthylique **31** (Schéma 48).



27 **30** **31**

Schéma 48

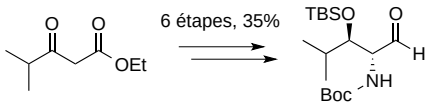
Enfin, l'ester éthylique **31** a été réduit en aldéhyde **5** à l'aide de Dibal-H à –78 °C avec un rendement de 74% (Schéma 49).



31 **5**

Schéma 49

En résumé, l'aldéhyde **5** a ainsi été synthétisé en 6 étapes sur une échelle de 10 g à partir du β-cétoester **8** avec un rendement global de 35% (Schéma 50).



8 **5**
10 g

Schéma 50

4.2.3.2 Préparation du mésylate 6

La préparation du mésylate propargylique **6** a été réalisée sur une échelle de 15 g en suivant la procédure établie par Coleman *et al*.[60]

Dans un premier temps, nous avons préparé la cétone propargylique **35**. Pour cela, l'alcool propargylique racémique **34** a tout d'abord été obtenu par addition du bromure de propynylmagnésium **32** sur l'acétaldéhyde **33**. Ensuite, cet alcool a été oxydé en présence de

[60] Coleman, R. S.; Lu, X.; Modolo, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3826.

dioxyde de manganèse pour conduire à la cétone propargylique **35** avec un rendement de 87% (Schéma 51).

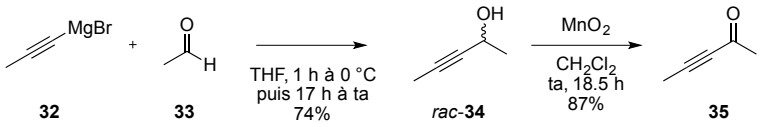


Schéma 51

Nous avons ensuite réduit énantiosélectivement la cétone propargylique **35** par transfert d'hydrogène asymétrique à l'aide du complexe de Noyori.[61] La réaction est réalisée avec 1 mol% du complexe [RuCl((*S*,*S*)-TsDPEN)(*p*-cymène)] et 1.4 équivalent d'un mélange HCO_2H/Et_3N (5/2). Afin de mesurer l'excès énantiomérique obtenu pour l'alcool propargylique **34** formé, ce dernier a été protégé par un groupement benzoyle pour obtenir l'ester correspondant **36** et l'analyse HPLC a montré que la réaction de transfert d'hydrure a conduit à l'alcool **34** avec un excès énantiomérique de 95 % (Schéma 52).

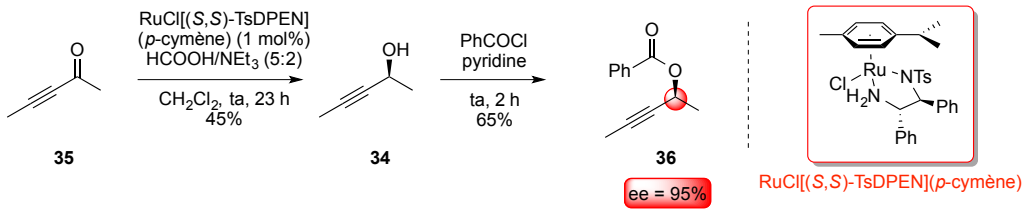


Schéma 52

Enfin, une réaction de mésylation de l'alcool **34** a permis d'obtenir le mésylate propargylique **6** avec un rendement de 99% (Schéma 53).

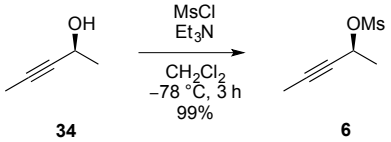


Schéma 53

Le mésylate propargylique a donc été obtenu en 4 étapes sur une échelle de 15 g à partir de l'acétaldéhyde **33** avec un rendement global de 29% (Schéma 54).

[61] Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738.

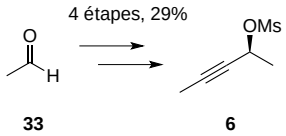


Schéma 54

4.2.3.3 Réaction de Marshall

4.2.3.3.1 Rappels bibliographiques

Pour obtenir la sous-unité **B_1**, une réaction de Marshall a été envisagée afin d'introduire les deux nouveaux centres stéréogènes contigus en C^{53} et C^{54} par l'addition sur l'aldéhyde **5** d'un allénylmétal, généré *in situ* à partir du mésylate propargylique **6** (Schéma 55).

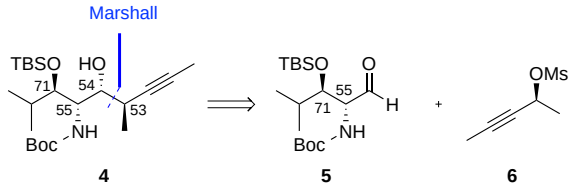


Schéma 55

L'équipe de Marshall a développé l'addition de composés allylmétal ou allénylmétal sur des aldéhydes permettant ainsi de conduire respectivement à des alcools homoallyliques ou homopropargyliques avec d'excellentes stéréosélectivités (Schéma 56). Cette méthode s'est avérée être un outil puissant pour la synthèse de produits naturels.[62]

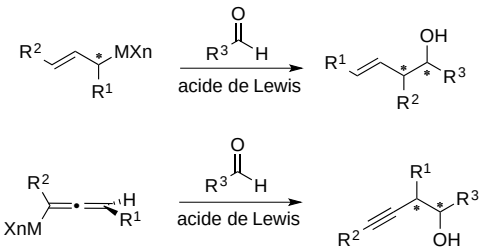


Schéma 56

[62] (a) Marshall, J. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8153. (b) Pour la réactivité des allylstannanes et allénylstannanes voir : Marshall, J. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 31.

De par leur structure linéaire, les allénylmétaux semblent être plus sélectifs que les allylmétaux pour l'addition sur des aldéhydes possédant sur le centre stéréogène en α, un groupement chélatant.

En effet, l'équipe de Roush a décrit l'addition du tartrate de crotylboronique **R** sur l'aldéhyde *N*-Boc alaninal **S** avec un ratio de 75:25 en faveur du produit *anti*-Felkin-Anh[63] issu d'un contrôle par le substrat aldéhyde **S** (cas mismatch) (Schéma 57).[64]

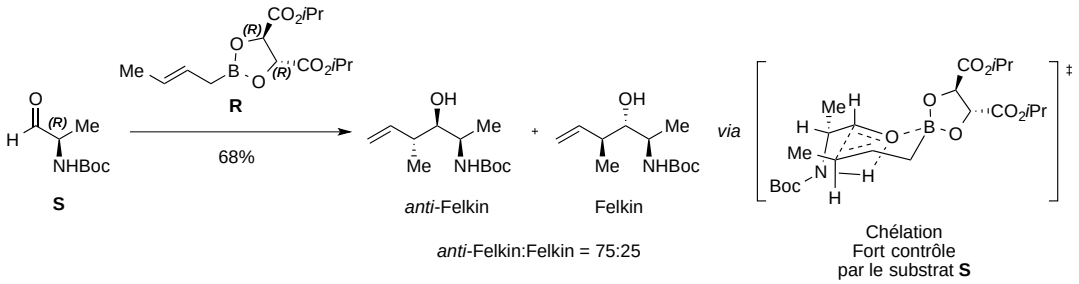


Schéma 57

En 2005, l'équipe de Marshall a montré qu'il était possible d'avoir un contrôle de la réaction par le réactif **R** et non par le substrat **S**, ce qui a permis d'obtenir selon la configuration du mésylate propargylique **R**, les 2 produits *anti*,*syn* ou *anti*,*anti* avec d'excellentes stéréosélectivités (Schéma 58).[65]

[63] (a) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199. (b) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 61.
[64] Yakelis, N. A; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3838.
[65] Marshall, J. A; Mulhearn, J. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1593.

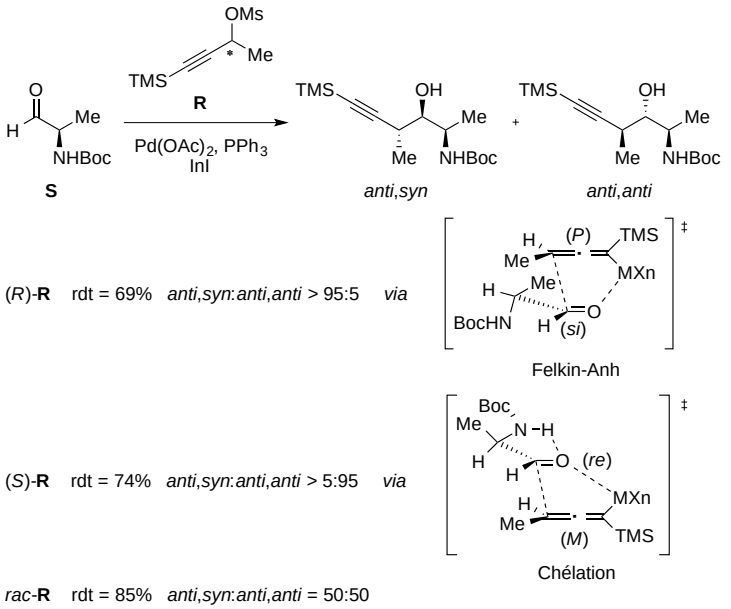


Schéma 58

D'un point de vue mécanistique, Marshall[66] a montré avec l'appui des travaux de Tamaru[67] qu'en présence de palladium (0), le mésylate propargylique était d'abord converti en allénylpalladium **F** par une addition oxydante (Schéma 59). Après addition de diéthylzinc et échange de ligands entre le palladium et le zinc, une transmétallation a lieu et transforme l'allénylpalladium **G** en espèce active : l'allénylzincique **H**. Une dernière étape de décomposition du $Et_2Pd(PPh_3)_2$ en éthane et éthylène[68] (*via* des réactions de *β*-H élimination et d'élimination réductrice) permet la régénération du palladium (0) grâce à la présence de triphénylphosphine (Schéma 59).

[66] (a) Marshall, J. A.; Adams, N. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5201. (b) Marshall, J. A.; Adams, N. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3812.
[67] Tamaru, Y.; Goto, S.; Tanaka, A.; Shimizu, M.; Kimura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 878.
[68] Stadtmueller, H.; Lentz, R.; Tucker, C. E.; Stuedemann, T.; Doerner, W.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7027.

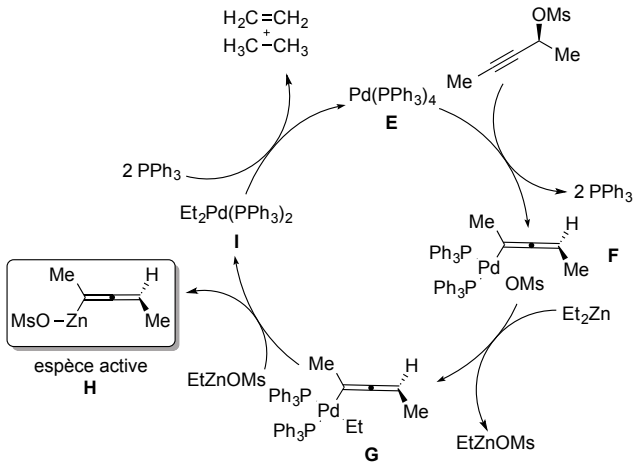


Schéma 59

Ensuite, lorsque l'aldéhyde est additionné sur l'allénylzincique **H**, le produit de configuration *anti* est obtenu majoritairement, ce qui peut s'expliquer par le passage par un état de transition cyclique où les interactions stériques entre le groupement R de l'aldéhyde et le groupement méthyle de l'allénylzincique sont minimales (Schéma 60).

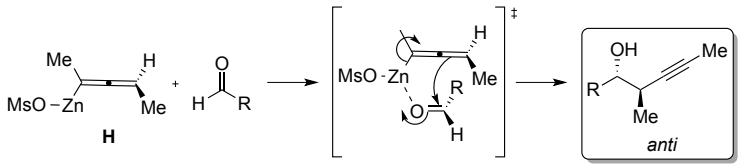


Schéma 60

Le groupe de Marshall a également remarqué que le système Pd-In[69] pouvait également réaliser cette « transmétallation oxydante » comme le système Pd-Zn. Dans ce cas, un échange métal-métal a lieu et les 2 électrons servant à régénérer l'espèce palladium (0) proviennent directement de l'indium (I) en formant un allénylindium (III) stable (Schéma 61).

[69] Marshall, J. A.; Grant, C. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 696.

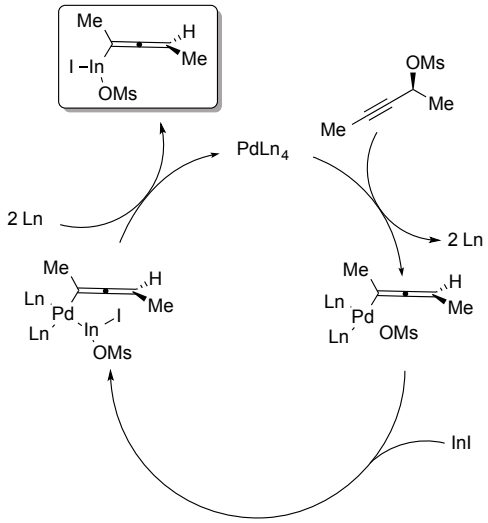


Schéma 61

4.2.3.3.2 Résultats obtenus

Pour la synthèse de la sous-unité $\mathbf{B_1}$, le mésylate propargylique **6** et l'aldéhyde **5** préalablement synthétisés, ont été mis en réaction en présence de diacétate de palladium, de triphénylphosphine et de diéthylzinc.[70] Le produit **4** a été obtenu avec un rendement de 84% et un ratio diastéréoisomérique de 87:13 en faveur du composé *anti* (Schéma 62). Nous n'avons pas observé de produit d'addition du diéthylzinc sur l'aldéhyde, ni d'autres sous produits de couplage comme celui issu du couplage entre les espèces **F** et **H**, ni de composé issu de l'élimination réductrice de l'espèce **G** (Voir mécanisme, Schéma 59).

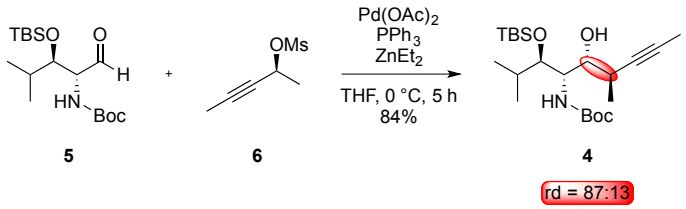


Schéma 62

En revanche, lorsque la réaction est réalisée en présence de diacétate de palladium, de triphénylphosphine et d'iodure d'indium à température ambiante, on obtient seulement des produits de dégradation.

La formation majoritaire du diastéréoisomère *anti* peut s'expliquer par un état de transition cyclique, pour lequel le groupement R de l'aldéhyde se place à l'opposé du groupement méthyle de l'allène. De plus, deux états de transition sont envisageables : un

[70] Pour des exemples d'utilisation du diéthylzinc voir : Echeverria, P.-G. *Synlett Spotlight* **2014**, *25*, 1937.

premier état de transition de type Felkin-Anh et un autre où il y a une liaison hydrogène entre l'hydrogène sur l'azote et l'oxygène de l'aldéhyde (Schéma 63).

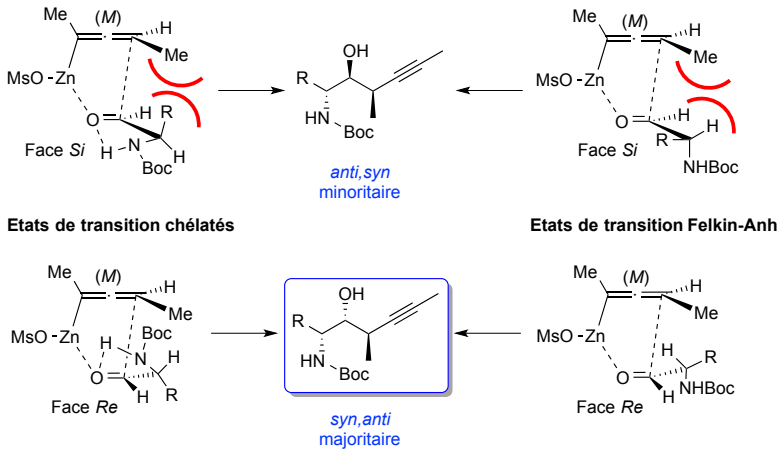


Schéma 63

4.2.3.4 Silylcupration

Pour introduire le motif vinyl silane sur l'alcyne **4** obtenu, nous avons alors envisagé de réaliser une réaction de silylcupration comme effectuée précédemment lors de la synthèse de l'aldéhyde **3** en utilisant un cuprate de Flemming.[51] Les avantages de cette méthode par rapport aux autres réactions d'hydrométallation sont qu'elle permet d'une part de ne pas utiliser de composés toxiques comme l'étain et d'autre part d'obtenir des produits intermédiaires silylés relativement stables.

Nous avons utilisé les conditions employées par l'équipe de Zakarian faisant intervenir un large excès de cuprate.[71]

Dans ce cas, selon la température du milieu réactionnel, la réaction conduit à deux produits différents. En effet, si la réaction est menée à –78 °C, seul le produit souhaité est obtenu avec un rendement de 66% (Schéma 64, (1)).

En revanche, si on laisse remonter la température à 0 °C, on observe avec un rendement de 73%, la formation du produit sous forme oxazolidinone résultant de l'attaque nucléophile de l'alcool libre sur le groupement carbonyle du carbamate (Schéma 64, (2)).

[71] Herrmann, A. T.; Martinez, S. R.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3636.

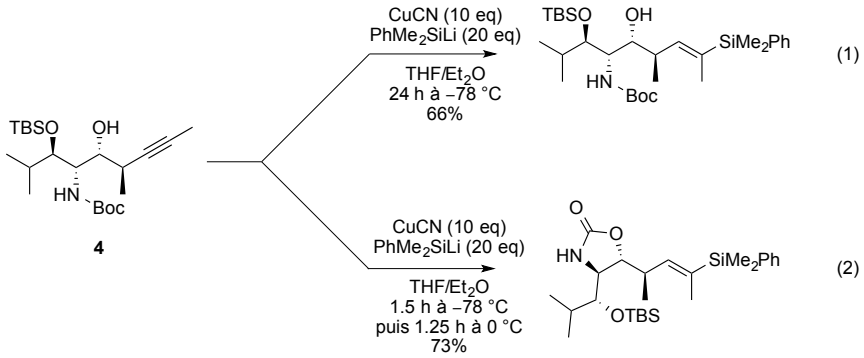


Schéma 64

Deux sous-unités $\mathbf{B_1}$ ont donc été obtenues en 8 étapes à partir de **8** : l'une sous forme oxazolidinone avec un rendement global de 21% et l'autre sous forme aminoalcool avec un rendement global de 19% (Schéma 65).

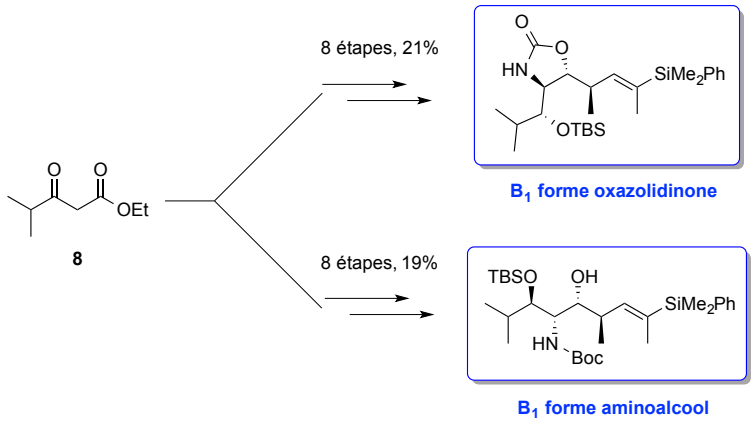


Schéma 65

4.2.3.5 Synthèse du fragment nord de la mirabaline

Pour finir la synthèse du fragment nord de la mirabaline, deux voies de synthèse ont été envisagées. Une première voie de synthèse où la sous-unité $\mathbf{B_1}$ sous forme oxazolidinone serait convertie en iodure vinylique pour être ensuite couplée avec la sous-unité $\mathbf{B_2}$ à l'aide d'un couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK). L'oxazolidinone serait ensuite clivée pour pouvoir coupler l'amine ainsi obtenue avec le fragment **A** *via* un couplage peptidique (Schéma 66, Voie a).

Concernant la deuxième voie de synthèse, la sous-unité $\mathbf{B_1}$ sous forme aminoalcool serait préalablement protégée avec un groupement TBS avant d'être convertie en iodure vinylique pour être ensuite couplée avec la sous-unité $\mathbf{B_2}$ à l'aide d'un couplage de NHK.

Enfin, la déprotection du groupement Boc suivie du couplage peptidique avec le fragment **A** permettrait d'obtenir le fragment nord de la mirabaline (Schéma 66, Voie b).

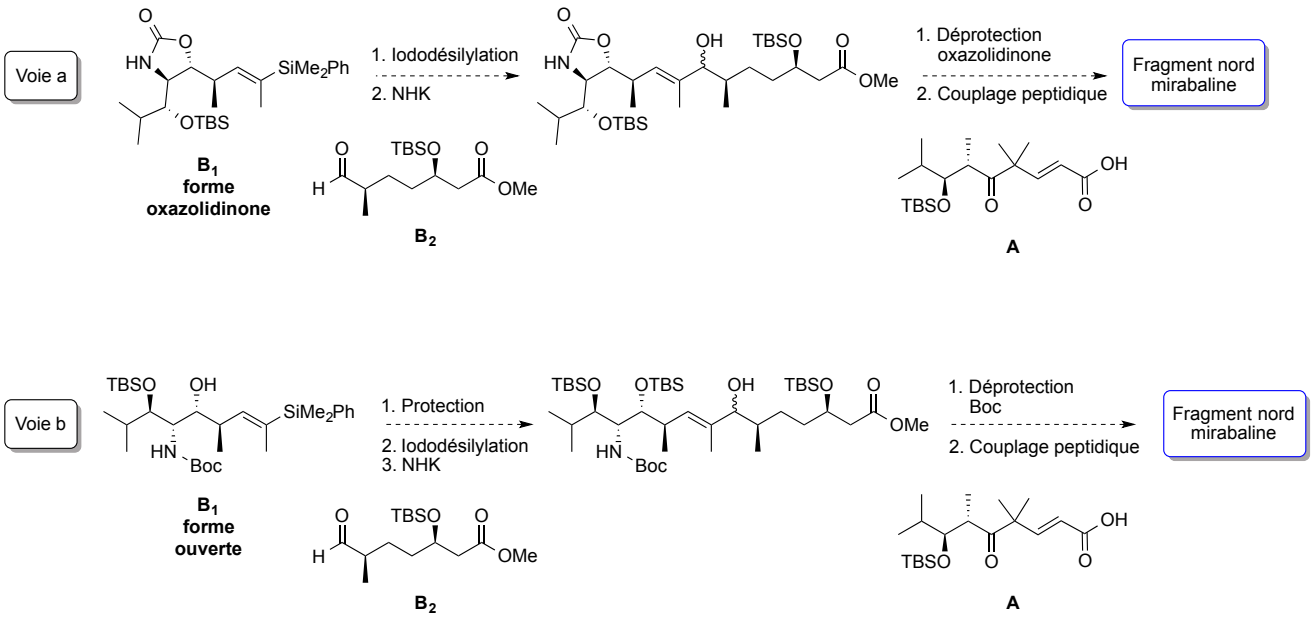


Schéma 66

Nous détaillerons dans un premier temps les réactions de iododésilylation réalisées sur les deux formes de la sous-unité $\mathbf{B_1}$ avant d'aborder la préparation de la sous-unité $\mathbf{B_2}$.

4.2.3.6 Iododésilylation

Une fois la réaction de silylcupration réalisée, nous avons donc envisagé de convertir le motif vinyl silane en motif iodure vinylique. Pour cela, nous avons utilisé les conditions décrites par Zakarian *et al.*[72] mettant en jeu du *N*-iodosuccinimide (NIS) et de la 2,6-lutidine dans le solvant hexafluoroisopropanol (HFIP). Ce solvant polaire et faiblement nucléophile permet de réaliser une activation électrophile du NIS par liaison hydrogène. Par ailleurs, l'iodonium ponté est en équilibre avec une forme pour laquelle la charge positive en β du silicium est stabilisée. L'attaque nucléophile permet ensuite d'éliminer le silicium et de former l'iodure vinylique avec rétention de configuration de la double liaison (Schéma 67).

[72] Ilardi, E. A.; Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1727.

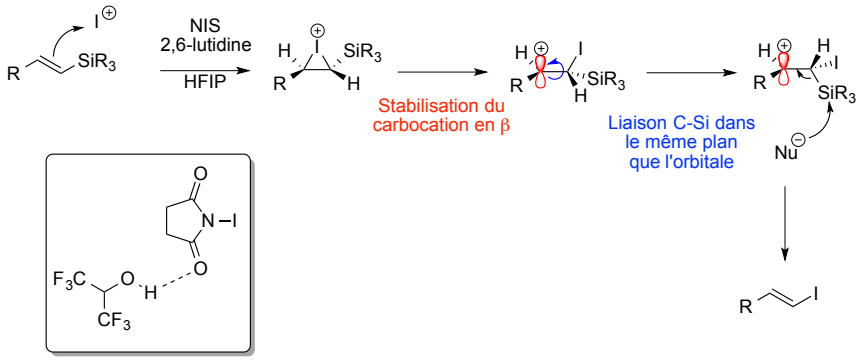


Schéma 67

La réaction a été réalisée sur le vinyl silane **B_1** sous forme oxazolidinone dans les conditions énoncées précédemment et a permis d'obtenir l'iodure vinylique désiré **37** en 25 minutes avec un rendement de 83%. De plus, une structure aux rayons X a pu être obtenue de l'iodure vinylique **37**, ce qui a permis de confirmer les configurations absolues des 4 centres stéréogènes contigus (Schéma 68).

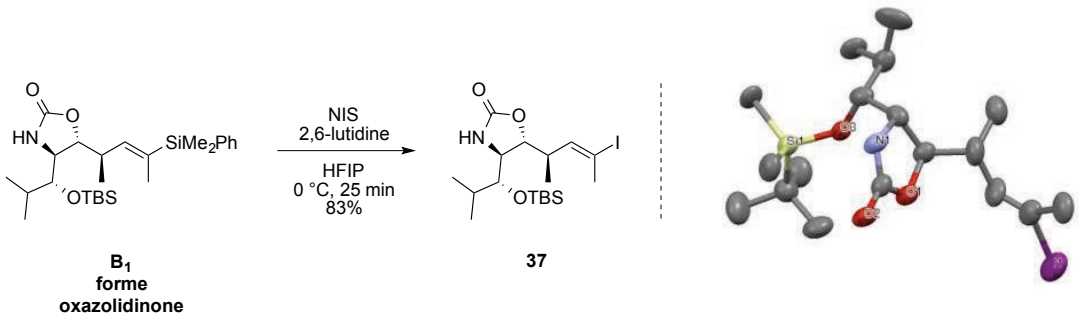


Schéma 68

Il est intéressant de noter que lorsque les mêmes conditions réactionnelles sont appliquées sur le vinyl silane **B_1** sous forme ouverte possédant un alcool libre, seuls des produits de dégradation et/ou d'oxydation sont observés (Schéma 69).

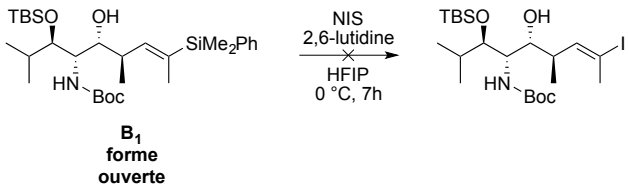
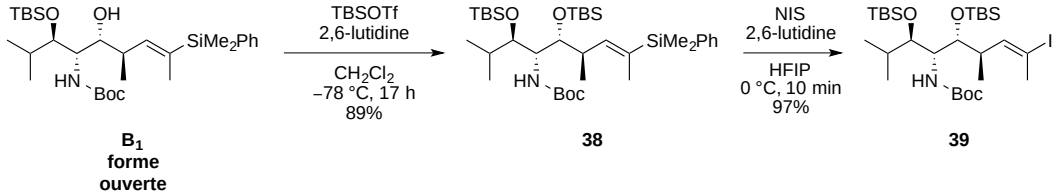


Schéma 69

Néanmoins, lorsque l'alcool secondaire est préalablement protégé par un groupement TBS pour conduire au composé **38** avec un rendement de 89%, la réaction de iododésilylation

permet d'obtenir l'iodure vinylique **39** correspondant avec un excellent rendement de 97% (Schéma 70).

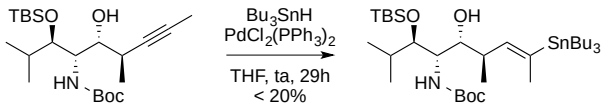


B_1 forme ouverte — **38** — **39**

Schéma 70

D'autres essais d'hydrométallation avaient également été réalisés au laboratoire[73] (hydrozirconation (Cp_2ZrHCl), hydroboration (catécholborane, 9-BBN)) et n'avaient pas permis d'obtenir l'iodure vinylique désiré.

Un essai d'hydrostannation en présence de Bu_3SnH et de $PdCl_2(PPh_3)_2$ a été effectué et a conduit au vinyl stanane **40** avec un rendement faible (< 20%), le produit obtenu après deux chromatographies sur gel de silice contenant encore des traces de $(Bu_3Sn)_2$ (Schéma 71).



B_1 forme ouverte — **40**

Schéma 71

Ayant réalisé la synthèse de la sous-unité $\mathbf{B_1}$, nous nous sommes ensuite intéressés à la préparation de la sous-unité $\mathbf{B_2}$, en vue de la synthèse du fragment nord de la mirabaline.

4.3 Synthèse de la sous-unité B_2

4.3.1 Analyse rétrosynthétique

En ce qui concerne la sous-unité $\mathbf{B_2}$, celle-ci pourrait être synthétisée à partir du β-cétoester **41** *via* une réaction d'hydrogénation asymétrique qui permettrait le contrôle du centre stéréogène C^{46}. Le β-cétoester **41** serait quant à lui synthétisé par une réaction

[73] Essais réalisés par T. Buyck (master Université Pierre et Marie Curie, 2010).

d'homologation entre le dérivé iodé **43** et l'acétoacétate de méthyle **42**. Le dérivé iodé **43** proviendrait quant à lui de l'ester de Roche de configuration (*S*) après quelques aménagements fonctionnels, l'ester de Roche de configuration (*S*) apportant le centre stéréogène C^{49} (Schéma 72).

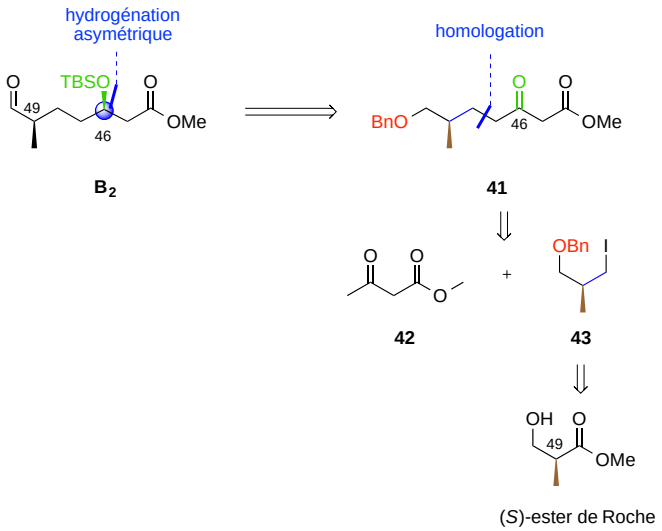


Schéma 72

4.3.2 Synthèse de la sous-unité B_2

Pour commencer la synthèse de la sous-unité $\mathbf{B_2}$, l'ester de Roche de configuration (*S*) a été protégé avec un groupement benzyle à l'aide de trichloroacétimidate de benzyle **44**. Ce dernier a été préalablement synthétisé[74] à partir de l'alcool benzylique, de trichloroacétonitrile et de NaH avec un rendement de 85% (Schéma 73).

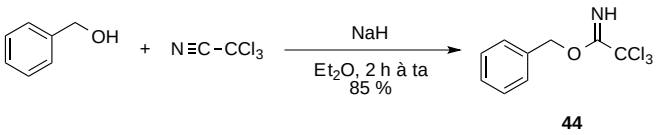


Schéma 73

La protection de l'ester de Roche a ainsi pu être effectuée en présence d'acide triflique et a permis d'obtenir le composé benzylé **45** avec un rendement de 85% (Schéma 74).

[74] Widmer, U. *Synthesis* **1987**, 568.

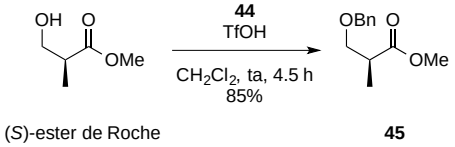


Schéma 74

L'ester méthylique **45** a ensuite été réduit en alcool correspondant par le tétrahydruroaluminate de lithium avec un rendement de 83%. Puis l'alcool **46** obtenu a été converti en dérivé iodé **43** dans les conditions de Garegg[75] en présence de diiode, de triphénylphosphine et d'imidazole avec un rendement de 79% (Schéma 75).

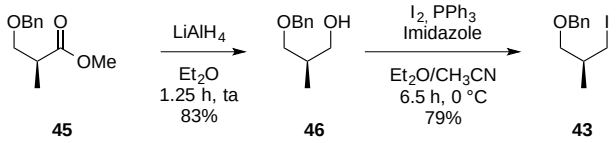


Schéma 75

Une réaction d'homologation entre le dérivé iodé **43** et l'acétoacétate de méthyle **42** a été réalisée en présence de NaH et de BuLi[76] pour conduire au β-cétoester **41** avec un rendement de 72% (Schéma 76).

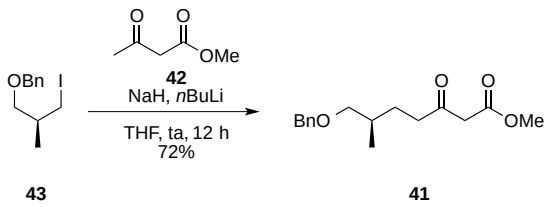


Schéma 76

Le β-cétoester **41** a été ensuite engagé dans une réaction d'hydrogénation asymétrique catalysée par le complexe de ruthénium [Ru((*R*)-Synphos)Br_2] généré *in situ*[58,59] sous une pression d'hydrogène de 11 bar à 50 °C dans le méthanol pour conduire au β-hydroxyester **47** avec un rendement de 95% et un excès diastéréomérique supérieur à 99% (Schéma 77).

[75] (a) Garegg, P. J.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 978. (b) Garegg, P. J.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 2866. (c) Garegg, P. J. *Pure Appl. Chem.* **1984**, *56*, 845.
[76] Weiler, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6702.

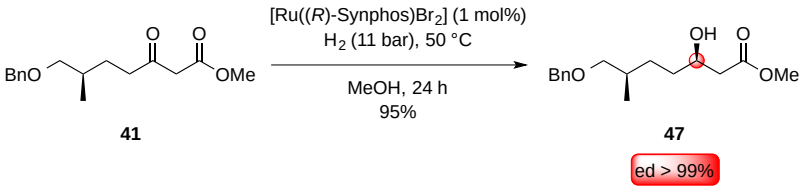


Schéma 77

La fin de la synthèse de la sous-unité **B_2** a consisté en la protection de l'alcool **47** par un groupement TBS à l'aide de TBSOTf en présence de 2,6-lutidine pour conduire au composé **48** avec un rendement de 98%. Le groupement benzyle du composé **48** est ensuite déprotégé à l'aide de Pd/C et d'hydrogène pour former l'alcool primaire **49** qui a été oxydé en aldéhyde grâce au réactif de Dess-Martin pour conduire à la sous-unité **B_2** avec un rendement de 83% (Schéma 78).

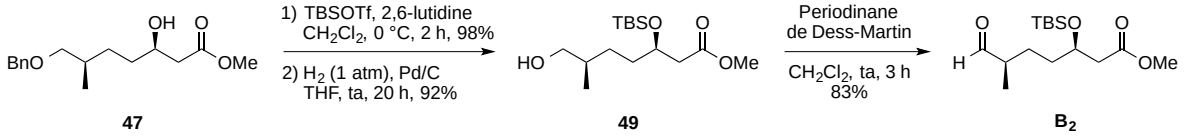


Schéma 78

La sous-unité **B_2** a ainsi été synthétisée en 8 étapes à partir de l'ester de Roche de configuration (*S*) avec un rendement global de 29% (Schéma 79).

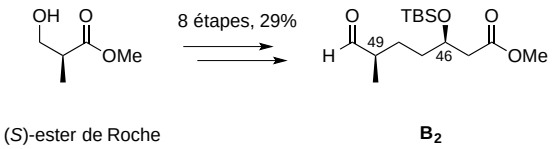


Schéma 79

4.4 Essais de couplages des fragments A, B_1 et B_2

4.4.1 Rappels bibliographiques sur la réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi

Couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi :

Le premier exemple de couplage entre un halogénure (ou triflate) d'alkyle et un aldéhyde en présence de $CrCl_2$ a été rapporté en 1983 par Takai, Hiyama et Nozaki (Schéma 80).[77]

[77] Takai, K.; Kimura, K.; Kuroda, T.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5281.

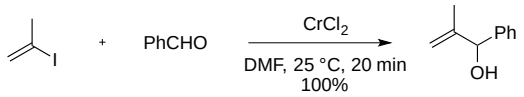


Schéma 80

Après avoir observé que l'activité du $CrCl_2$ commercial dépendait de la présence ou non d'une quantité catalytique de $NiCl_2$, les groupes de Nozaki et Kishi ont proposé un mécanisme et ont montré que la réaction était initiée par cette quantité catalytique de $NiCl_2$.[78]

D'un point de vue mécanistique, le nickel(II) est réduit en nickel (0) avec 2 équivalents de chrome(II) (a). Une addition oxydante du dérivé halogéné sur le nickel(0) permet d'obtenir le dérivé nickel(II) (b) qui est transmétallé avec le chrome(III) en l'espèce nucléophile chrome(III) (c). L'addition de type Grignard de ce nucléophile sur un aldéhyde conduit à l'alkoxychrome(III) (d) qui est ensuite hydrolysé pour conduire à l'alcool désiré. Il est important de noter qu'il est nécessaire d'avoir au moins 2 équivalents de chrome(II) puisque celui-ci est donneur d'un électron et il faut donc 2 moles de chrome(II) pour réduire 1 mole d'halogénure d'alkyle en organochromium(III) correspondant (SET). La force motrice de cette réaction est la formation de la liaison forte O-Cr(III) (Schéma 81).

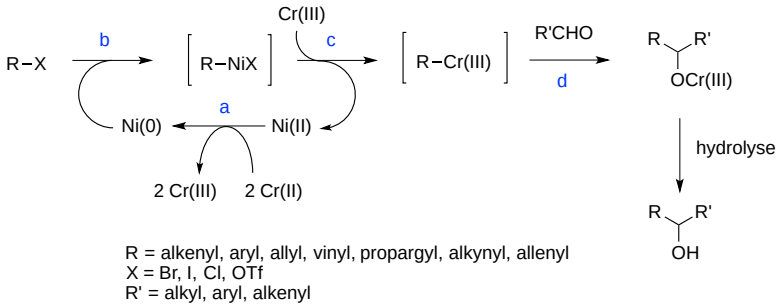


Schéma 81

D'un point de vue expérimental, cette réaction est très dépendante du solvant utilisé.[79] En effet, il est nécessaire d'utiliser un solvant aprotique (DMSO, DMF, THF) et anhydre sinon on observe une protonation du chrome(III) intermédiaire et donc une inhibition de la réaction.

[78] (a) Jin, H.; Uenishi, J.-L.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644. (b) Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048.
[79] (a) Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991. (b) Wessjohann, L. A.; Scheid, G. *Synthesis* **1999**, 1. (c) Takai, K.; Nozaki, H. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* **2000**, *76*, 123. (d) Takai, K. *Org. React.* **2004**, *64*, 253.

L'addition des composés organochromés(III) sur les composés carbonylés est chimiosélective, ce qui en fait une réaction très utilisée en synthèse totale de molécules naturelles possédant de nombreux groupements fonctionnels. En effet, l'organochrome va préférentiellement s'additionner sur le groupement carbonyle d'un aldéhyde plutôt que sur celui d'une cétone ou d'un ester. Cette chimiosélectivité provient de la nucléophilie moyenne de ces composés ainsi que de l'influence de l'encombrement stérique sur l'atome de chrome. Un exemple illustrant ce propos est celui décrit par l'équipe de Nozaki[80] et faisant intervenir une attaque sélective sur le carbone de l'aldéhyde plutôt que sur celui de la cétone (Schéma 82).

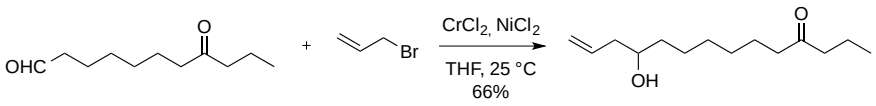


Schéma 82

S'il n'y a pas de composés carbonylés dans le milieu, l'homocouplage de l'espèce chrome(III) sera observé. De plus, du fait de la faible basicité des composés organochromes, on n'observe pas d'épimérisation de l'éventuel centre stéréogène en α de groupement carbonyle. Enfin, Kishi[81] a développé des conditions expérimentales modifiées : l'ajout de 4-*tert*-butylpyridine permet de rendre plus homogène la réaction et aussi d'éviter l'homocouplage du dérivé halogéné. De plus, ce dernier a également développé un traitement efficace pour les substrats sensibles en milieu acide : l'utilisation de sérinate de sodium permet de chélater le chrome et donc une meilleure récupération du produit.

Nozaki-Hiyama-Kishi catalytique :

Comme indiqué précédemment, il est nécessaire d'utiliser au moins 2 moles de $CrCl_2$ par mole de composé halogéné pour la formation du nucléophile. Par conséquent, le chrome(II) est souvent utilisé en très large excès (jusqu'à 100 équivalents). Or ce composé est toxique, c'est pourquoi une version catalytique utilisant du chrome(II) était souhaitable. En 1996, l'équipe de Fürstner[82] a développé une version catalytique en chrome en utilisant un système Me_3SiCl/Mn (Schéma 83).

[80] Okude, Y.; Hirano, S.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179.
[81] Stamos, D. P.; Sheng, X. C.; Chen, S. S.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6355.
[82] (a) Fürstner, A.; Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2533. (b) Fürstner, A.; Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349.

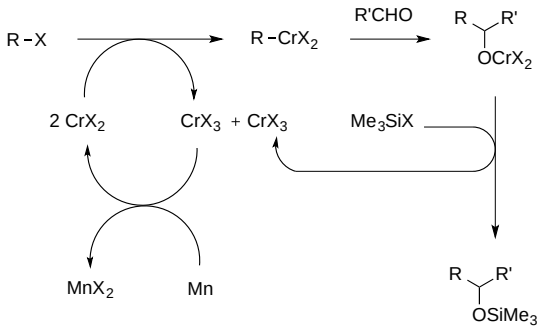


Schéma 83

En effet, celui-ci a introduit un système de recyclage du chrome(III) en chrome(II) avec du manganèse, métal peu coûteux, suffisamment réducteur ($E(Cr^{3+}/Cr^{2+})$ = −0.41 V ; $E(Mn^{2+}/Mn)$ = −1.03 V) et qui ne réagit pas directement avec les dérivés halogénés. De plus, le silicium étant oxophile, l'alkoxychrome(III) formé va ainsi être piégé par Me_3SiCl pour former l'éther silylé et le chlorure de chrome(III) qui va ensuite être réduit en chrome(II) par le manganèse (Schéma 83). L'alcool souhaité est facilement récupéré par un traitement aqueux au Bu_4NF.

En 2004, Kishi a développé un système catalytique utilisant un dérivé du zirconium Cp_2ZrCl_2, en combinaison du manganèse, pour réaliser un couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi catalytique (Schéma 84).[83]

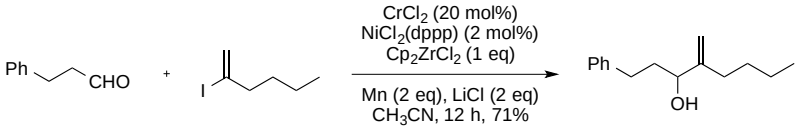


Schéma 84

Nozaki-Hiyama-Kishi catalytique et asymétrique :

La version catalytique et asymétrique de la réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi n'a été que peu décrite à cause de la tendance du chrome (II) à former des dimères et des clusters avec les ligands polydentates.[84]

[83] Namba, K.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5031.
[84] (a) Hargaden, G. C.; Guiry, P. J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2407. (b) Smith, K. M. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1023.

Le premier exemple d'utilisation d'un ligand chiral pour ce type de réaction a été rapporté par Kishi en 1995. Cependant, celui-ci a utilisé des quantités sur-stoechiométriques de ligand chiral et des quantités stoechiométriques de chrome pour l'allylation ou la vinylation du benzaldéhyde.[85]

Il a fallu attendre les années 2000 pour voir apparaître les premiers couplages catalytiques asymétriques efficaces avec les travaux de Cozzi,[86,87] Nakada[88,89] et Kishi[90] (Schéma 85).

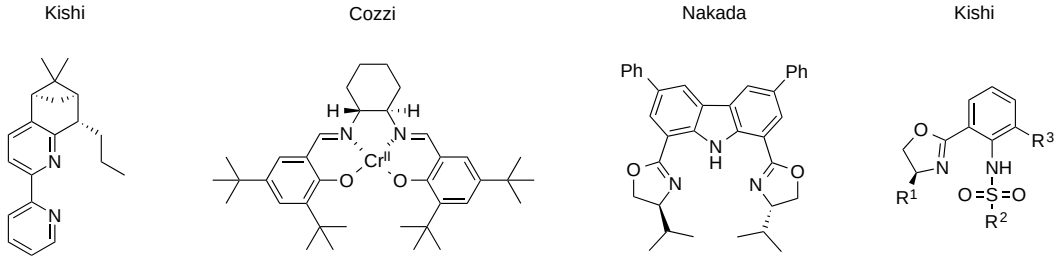


Schéma 85

4.4.2 Résultats personnels : couplage entre B1 sous forme oxazolidinone et B2

Nous avons ainsi envisagé de réaliser un couplage au chrome de type Nozaki-Hiyama-Kishi entre l'iodure vinylique **37** et l'aldéhyde **B_2** précédemment synthétisés. Pour cela, nous avons utilisé un excès de $CrCl_2$ (7 éq) et une quantité catalytique de $NiCl_2$(dppe) (6 mol%) dans le DMSO. Le produit attendu **50** a été obtenu avec un rendement de 68% sous la forme d'un mélange 54/46 des 2 alcools allyliques diastéréoisomères séparables par chromatographie sur gel de silice (Schéma 86).

[85] Chen, C.; Tagami, K.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5386.
[86] Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Melchiorre, P.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3357.
[87] Cozzi, P. G. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 410.
[88] Suzuki, T.; Kinoshita, A.; Kawada, H.; Nakada, M. *Synlett* **2003**, 570.
[89] Inoue, M.; Suzuki, T.; Nakada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1140.
[90] (a) Choi, H.-W.; Nakajima, K.; Demeke, D.; Kang, F.-A.; Jun, H.-S.; Wan, Z.-K.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4435. (b) Wan, Z.-K.; Choi, H.-W.; Kang, F.-A.; Nakajima, K.; Demeke, D.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4431. (c) Namba, K.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5031. (d) Namba, K.; Cui, S.; Wang, J.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5417. (e) Guo, H.; Dong, C.-G.; Kim, D.-S.; Urabe, D.; Wang, J.; Kim, J. T.; Liu, X.; Sasaki, T.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15387.

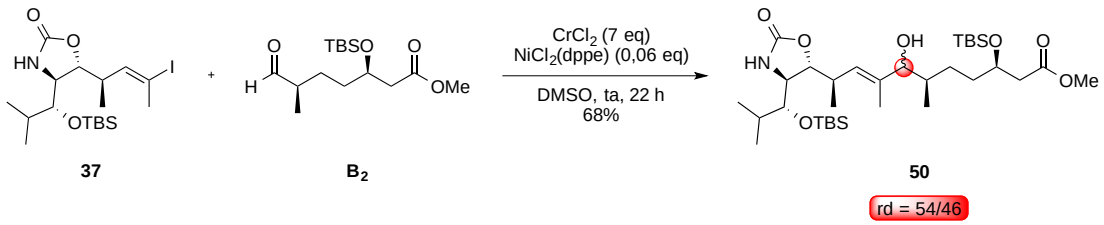
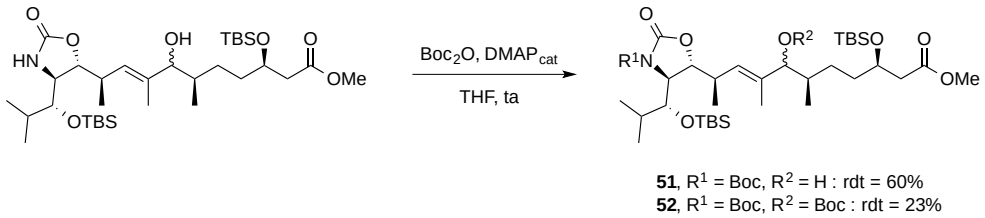


Schéma 86

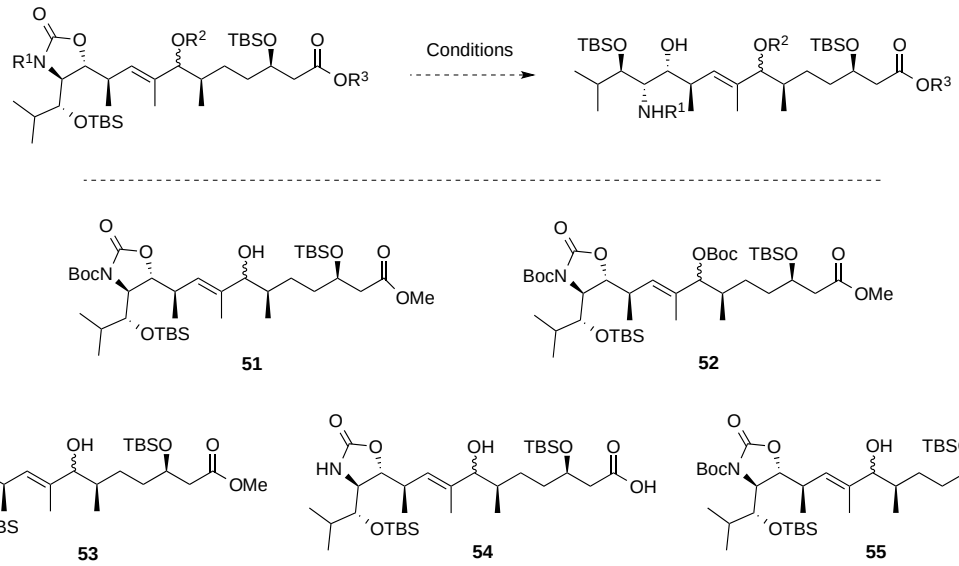
La suite de la synthèse consiste en la déprotection de l'oxazolidinone **50**. Pour cela, l'amine a été tout d'abord protégée sous forme de carbamate afin d'exalter l'électrophilie au niveau du carbone du groupement carbonyle.[91] La réaction a été réalisée sur le mélange des 2 diastéréoisomères en présence de Boc_2O et d'une quantité catalytique de DMAP et a permis l'obtention du produit attendu **51** ainsi que de l'oxazolidinone **52** comportant l'alcool allylique protégé sous forme de carbonate (Schéma 87).[92]



51, R^1 = Boc, R^2 = H : rdt = 60%
52, R^1 = Boc, R^2 = Boc : rdt = 23%

Schéma 87

Plusieurs tentatives d'ouverture des oxazolidinones **51** et **52** ont été réalisées. Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-après (Tableau 2).



[91] Pégorier, L.; Haddad, M.; Larchevêque, M. *Synlett* **1996**, 585.
[92] Basel, Y.; Hassner, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6368.

Entrée	Substrat	Conditions	Produit[a]
1[91,93]	**51**	Cs_2CO_3 (10 eq), MeOH, ta, 23 h à ta puis 29 h à 40 °C	**53**
2[94]	**52**	$LiOH/H_2O_2$ (40/80 eq), CH_2Cl_2/THF, ta, 14 jours	**55**
3[95]	**53**	LiOH (2 eq), DMF/H_2O, ta, 28 jours	**54**
4[96]	**53**	$Ba(OH)_2$ (1 eq), dioxane/H_2O, 50 °C, 3 h	**54**
5[96]	**54**	$Ba(OH)_2$ (1 eq), dioxane/H_2O, 50 °C, 3 jours	**54**

[a] Déterminé par spectrométrie de masse.

Tableau 2

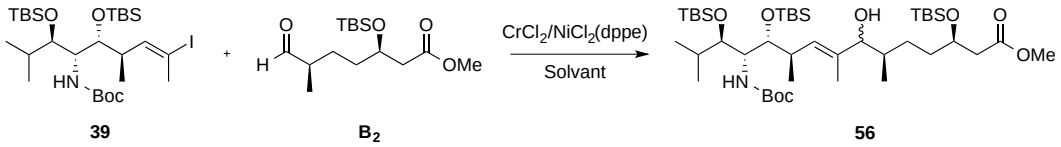
Quand Cs_2CO_3 est utilisé, le produit de déprotection du groupement Boc de l'oxazolidinone **51** est obtenu, conduisant au composé **53** (Entrée 1). Lorsque le mélange $LiOH/H_2O_2$ est employé sur le composé **52**, on observe la déprotection du groupement carbonate ainsi que l'hydrolyse de l'ester terminal qui engendre la formation du composé **55** (Entrée 2). Nous avons ensuite essayé d'ouvrir l'oxazolidinone sur le composé **53** bien que celui-ci ne possédait plus de groupement carbamate sur l'amine de l'oxazolidinone. Pour cela, LiOH et $Ba(OH)_2$ ont été utilisés, et seule l'hydrolyse de l'ester méthylique terminal a été observée (Entrées 3 et 4). L'acide **54** ainsi obtenu a été mis en présence de $Ba(OH)_2$ plusieurs jours à 50 °C mais seul le réactif de départ **54** a été obtenu (Entrée 5).

Dans tous les cas, aucune ouverture de l'oxazolidinone n'a été observée. En conclusion, aucune des conditions utilisées n'a pu conduire au produit désiré. C'est pourquoi une approche utilisant l'iodure vinylique **39** sous forme ouverte a été envisagée par la suite pour s'affranchir du clivage de l'oxazolidinone.

[93] Ishizuka, T.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4185.
[94] Fukata, Y.; Asano, K.; Matsubara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12160.
[95] Hanessian, S.; Pachamuthu, K.; Szychowski, J.; Giguère, A.; Swayze, E. E.; Migawa, M. T.; François, B.; Kondo, J.; Westhof, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7097.
[96] Bodlenner, A.; Alix, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P.; Ennifar, E.; Paillart, J.-C.; Walter, P.; Marquet, R.; Dumas, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4415.

4.4.3 Couplage entre B1 sous forme ouverte et B2

Différentes conditions opératoires ont été utilisées pour le couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi entre l'iodure vinylique **39** et l'aldéhyde **B_2**. Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-après (Tableau 3).



39 **B_2** **56**

Entrée	Conditions	$CrCl_2$	$NiCl_2$(dppe)	Solvant	Rdt
1	A (23 h à ta)	7 eq	0.06 eq	DMSO/THF 96/4	25%
2	A (65 h à ta)	7 eq	0.06 eq	THF/DMSO 4/1	traces
3	B (47 h à ta et 18 h à 40 °C)	7 eq	0.06 eq	DMSO	22%
4	C (87 h à ta)	10 eq	0.06 eq	DMSO	29%
5	C (65 h à ta)	24 eq	0.11 eq	DMF	29%
6	C (69 h à ta)	7 eq	0.06 eq	DMF/4-*t*BuPyridine 3/1	0%
7[a]	C (69 h à ta)	9 eq	0.1 eq	THF/DMF/4-*t*BuPyridine 6/3/1	traces

A : Canulation de l'iodure vinylique sur l'aldéhyde puis ajout de $CrCl_2$ et $NiCl_2$(dppe).
B : Canulation de l'aldéhyde sur l'iodure vinylique puis ajout de $CrCl_2$ et $NiCl_2$(dppe).
C : L'iodure vinylique et l'aldéhyde sont co-évaporés 3 fois dans le toluène et mis sous vide pendant 5h. Ajout du solvant puis ajout de $CrCl_2$ et $NiCl_2$(dppe).
[a] 2 equivalents de iodure vinylique ont été utilisés.

Tableau 3

Les rendements obtenus sont faibles et ne dépassent pas 29%. De plus, il est à noter que le rapport diastéréoisomérique obtenu est toujours proche de 50/50 et les diastéréoisomères ainsi obtenus sont séparables sur colonne chromatographique.

L'utilisation de 4-*t*Bu pyridine et de THF ne semble pas être adapté à notre réaction (Entrées 2, 6 et 7). Le DMF et le DMSO semblent être les meilleurs solvants pour ce couplage même si l'iodure vinylique **B_1** sous forme ouverte est très peu soluble dans le DMSO (Entrées 3 à 5).

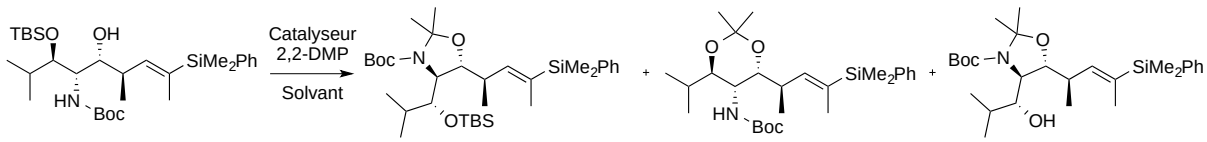
Après purification par colonne chromatographique pour isoler l'alcool **56**, l'aldéhyde est en partie récupéré et nous n'observons pas d'épimérisation. Un mélange de produits de dégradation et du produit résultant de la réduction de l'iodure vinylique est également obtenu (détecté par spectrométrie de masse).

Il apparaît clairement que le rendement du couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi est dépendant de la protection sous forme cyclique de l'aminoalcool 1,2 contenu dans le fragment **B_1**. Cependant, l'oxazolidinone est difficilement clivable sans dégradation du produit. C'est pourquoi nous avons envisagé la protection du motif aminoalcool 1,2 sous forme d'oxazolidine plus facilement déprotégeable en milieu acide. Nous allons donc voir par la suite la synthèse de l'iodure vinylique sous forme d'oxazolidine puis nous détaillerons les différents essais de couplage réalisés.

4.4.4 Couplage entre B1 sous forme oxazolidine et B2

4.4.4.1 Synthèse de l'iodure vinylique 57 sous forme d'oxazolidine

Plusieurs essais de protection du motif aminoalcool avec une oxazolidine de la sous-unité **B_1** sous forme ouverte ont été réalisés. Pour rappel, celle-ci provient de la réaction de silylcupration sur l'alcyne méthylé **4** possédant un alcool libre décrit précédemment. Les résultats sont rapportés dans le tableau ci-après (Tableau 4).



B_1 forme ouverte **58** **59** **60**

Entrée	Catalyseur	Conditions	Produits obtenus
1	APTS (1.1 mol%)	Toluène, MS 4Å, 69 h à ta[a]	**58** : 17-27% (corr : 64-67%)
2[a]	APTS (1.1 mol%)	Toluène, MS 4Å, 45 h à ta	**58** : 6% (corr : 75%)
3[a]	APTS (1.1 mol%)	Toluène, MS 4Å, 50 min à 40 °C	Conv totale **58** : 50%, **59** : 50%
4[a]	APTS (1.1 mol%)	Toluène, MS 4Å, 14 h à ta et 68 h à 30 °C	Départ majoritaire **58** : 20% **60** : traces

5[b],97	$BF_3.OEt_2$ (8 mol%)	Acétone, 1 h à −15 °C puis 2 h à 0 °C	**59** : traces **60** : 45%
6[c],98	$CSA_{cat.}$ (20 mol%)	CH_2Cl_2, MS 3Å, 64 h à ta	**58** : 21% **60** : 37%

[a] Réaction réalisée avec 3 équivalents de 2,2-diméthoxypropane (2,2-DMP).
[b] Réaction réalisée avec 8.7 équivalents de 2,2-DMP.
[c] Réaction réalisée avec 5 équivalents de 2,2-DMP.

Tableau 4

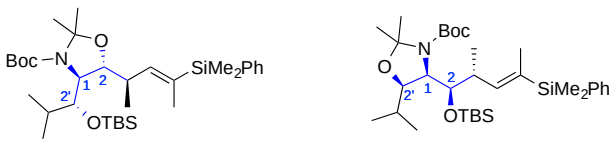
Dans un premier temps, la protection a été réalisée en présence d'APTS dans le toluène à température ambiante. Cependant, la réaction n'est pas reproductible puisque pour des mêmes conditions opératoires, des rendements variant de 17% à 27% sont obtenus. De plus, des temps de réaction longs sont nécessaires pour avoir une conversion correcte (Entrée 1).

Lorsque la réaction est réalisée à plus haute température, des produits secondaires issus de la déprotection du groupement TBS (composé **60**) et/ou de la protection du diol sous forme d'acétonide (composé **59**) sont observés (Entrées 3 et 4).

Par ailleurs, l'utilisation de $BF_3.OEt_2$ ne conduit pas au produit **58** souhaité (Entrée 5) tandis que l'acide camphorsulfonique donne majoritairement le composé **60** (Entrée 6).

Les meilleures conditions semblent donc être celles utilisant l'APTS à température ambiante : le produit est ainsi obtenu avec un rendement de 27% et le produit de départ est en partie récupéré pour être réengagé (Entrée 1).

Une analyse GC/MS nous a permis de conclure que quelques soient les conditions utilisées, on obtient pour l'oxazolidine désirée **58** un mélange de 2 produits : celui attendu **58a** et celui où le groupement TBS en position 2' s'est déplacé sur l'alcool en position 2 **58b** (Schéma 88).

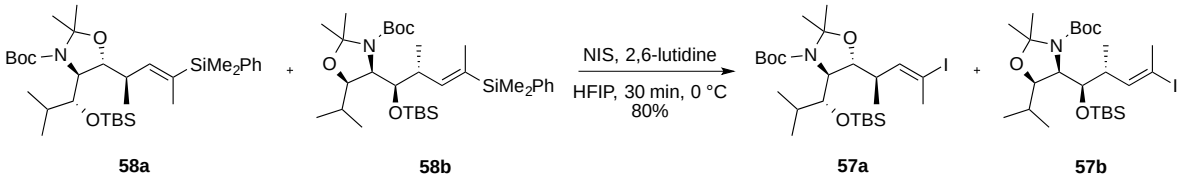


58a **58b**

Schéma 88

[97] Mckillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N. *Synthesis* **1994**, 31.
[98] Troast, D. M.; Yuan, J.; Porco, J. A. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1701.

Une réaction de iododésilylation sur le mélange **58** en présence de *N*-iodosuccinimide (NIS) et de la 2,6-lutidine dans le solvant hexafluoroisopropanol (HFIP) a permis d'obtenir le mélange **57a** et **57b** des deux iodures vinyliques avec un rendement de 80% (Schéma 89).

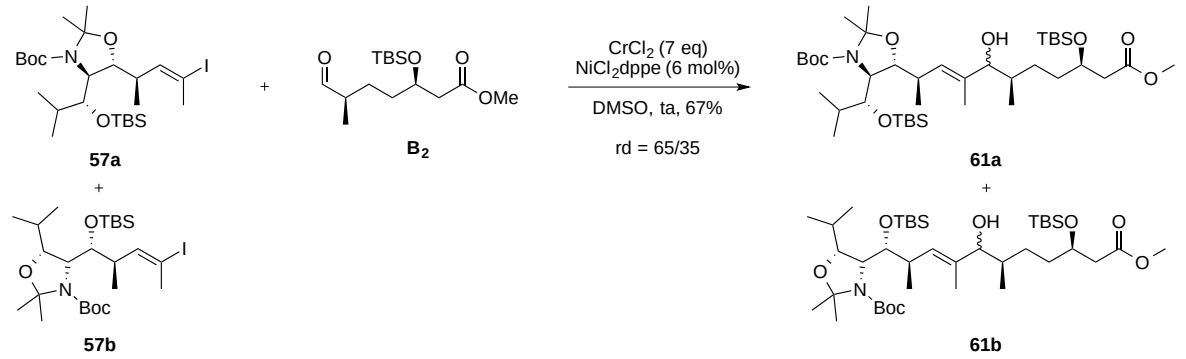


58a **58b** **57a** **57b**

Schéma 89

4.4.4.2 Couplage entre B_1 sous forme oxazolidine et B_2

Malgré un mélange de produits et des quantités obtenues relativement faibles, la réaction de couplage de type Nozaki-Hiyama-Kishi entre le mélange d'oxazolidine **57** et l'aldéhyde **B_2** a tout de même été réalisée en présence d'un excès de $CrCl_2$ et d'une quantité catalytique de $NiCl_2$(dppe), conduisant au composé **61** avec un rendement de 67% sous forme d'un mélange non séparable de deux diastéréoisomères (65/35) (Schéma 90).



57a + **57b** **B_2** **61a** + **61b**

Schéma 90

Néanmoins, compte tenu des résultats obtenus, cette voie de synthèse n'a pas été poursuivie. Une autre approche a donc été envisagée.

4.4.5 Nouvelle rétrosynthèse envisagée

Lors de la synthèse du fragment **B_1** sous forme oxazolidinone, il nous a été impossible de cliver cette oxazolidinone. De plus, lors de l'approche synthétique du fragment **B_1** sous

forme d'oxazolidine, nous avons obtenu un mélange difficilement analysable de plusieurs isomères de position et enfin, lors de la synthèse du fragment **B_1** sous forme ouverte, de faibles rendements ont été obtenus (< 30%).

C'est pourquoi une nouvelle rétrosynthèse a été envisagée, reposant sur l'utilisation d'un vinyl silane, plus stable, et faisant intervenir le couplage peptidique avec le fragment **A** plus tôt dans la synthèse de manière à réaliser le couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi à la fin de la synthèse du fragment nord.

D'un point de vue rétrosynthétique, le fragment nord pourrait donc provenir du couplage de l'iodure vinylique **62** et de l'aldéhyde **B_2** *via* une réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi. Le composé **62** proviendrait du couplage peptidique entre le fragment **A** (synthétisé par l'équipe du Professeur J. Cossy) et l'amine primaire **63** (Schéma 91).

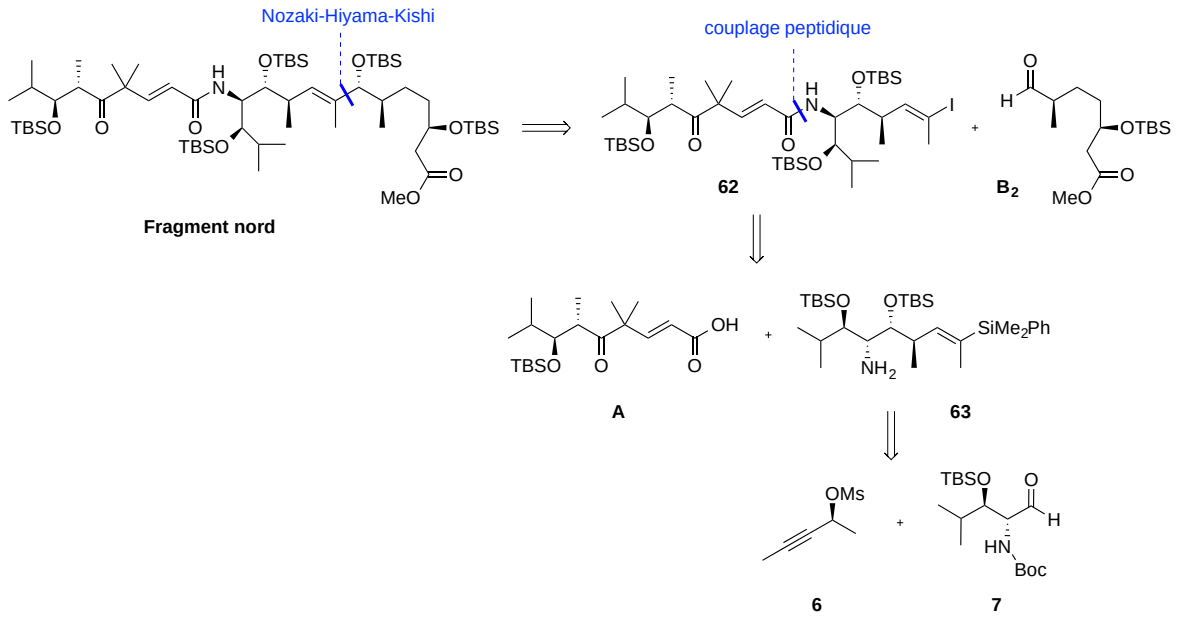
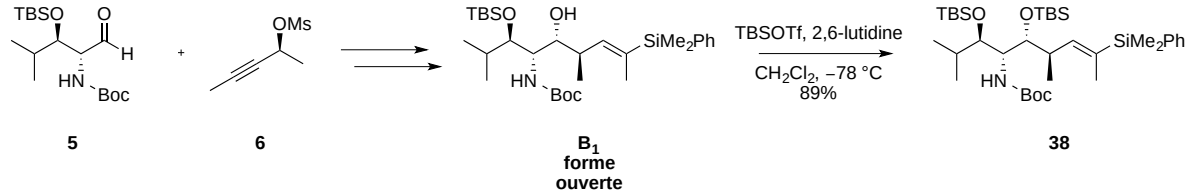


Schéma 91

4.4.5.1 Synthèse de l'amine primaire 63

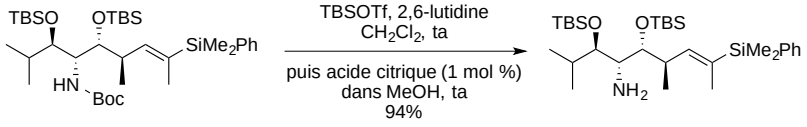
Le vinyl silane **B_1** sous forme ouverte a été synthétisé à partir des composés **5** et **6** obtenus précédemment. Tout d'abord, la protection de la sous-unité **B_1** sous forme ouverte avec un groupement TBS en présence de TBSOTf et de 2,6-lutidine à −78 °C a permis d'obtenir l'éther silylé correspondant **38** avec un rendement de 89% (Schéma 92).



5 **6** **B_1 forme ouverte** **38**

Schéma 92

Puis la déprotection du carbamate de **38** à l'aide de TSBOTf et de 2,6-lutidine à température ambiante suivie de l'hydrolyse du carbamate silylé formé intermédiairement à l'aide d'une solution d'acide citrique à 1% dans le méthanol permet d'accéder à l'amine primaire désirée **63** avec un rendement de 94% (Schéma 93).[99]

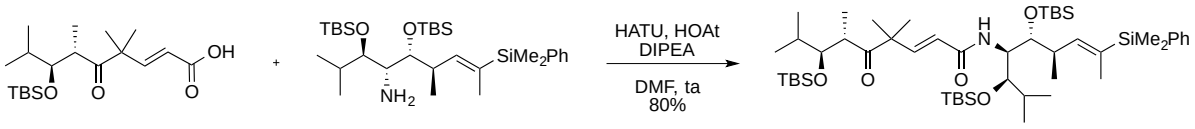


38 **63**

Schéma 93

4.4.5.2 Fin de la synthèse du fragment nord

Pour achever la synthèse du fragment nord, un couplage peptidique a été réalisé entre l'acide carboxylique **A** et l'amine libre **63** en présence de HATU, de HOAt et de DIPEA pour conduire à l'amide **64** attendu avec un rendement de 80% (Schéma 94).



A **63** **64**

Schéma 94

Une réaction de iododésilylation sur le vinyl silane **64** en présence de *N*-iodosuccinimide et de 2,6-lutidine dans l'hexafluoroisopropanol à 0 °C, a conduit à l'iodure vinylique **62** avec un rendement de 76% (Schéma 95).

[99] (a) Sakaitani, M.; Ohfune, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 870. (b) Wang, Q.; Sasaki, N. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4767.

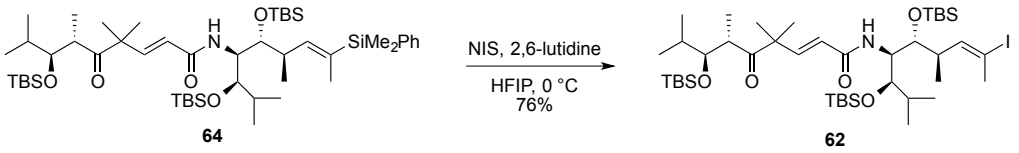


Schéma 95

Enfin, un couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi entre l'iodure vinylique **62** et l'aldéhyde **B_2** à l'aide de 14 equivalents de $CrCl_2$ et de 6 mol% de $NiCl_2$(dppe) dans le DMSO à température ambiante a permis d'obtenir un mélange séparable par colonne chromatographique des deux diastéréoisomères **65** avec un ratio de 83/17 (Schéma 96).

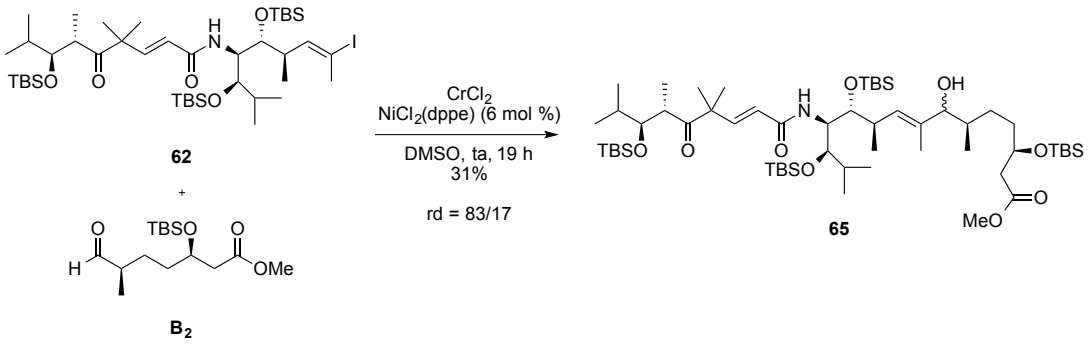


Schéma 96

Le diastéréoisomère majoritaire a ensuite été protégé avec un groupement TBS avec un rendement de 64% pour conduire au fragment nord C^{44}-C^{65} de la mirabaline dont tous les groupements hydroxyles sont protégés sous forme d'éthers silylés (Schéma 97).[100]

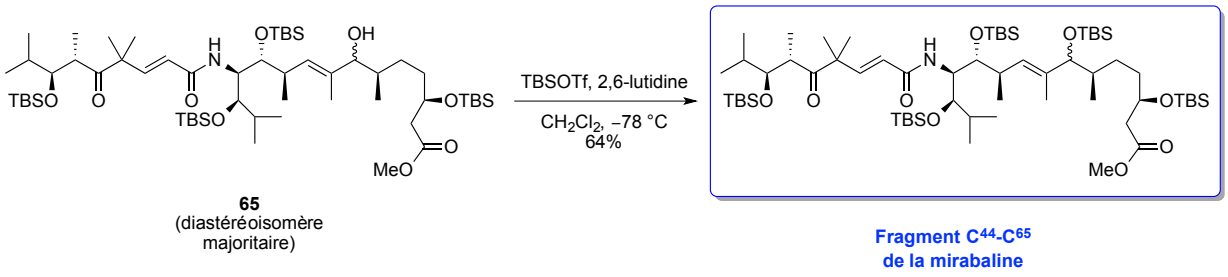
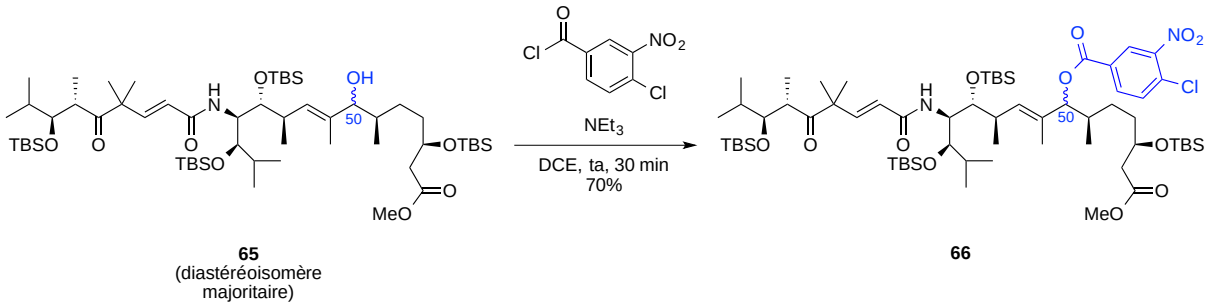


Schéma 97

[100] Echeverria, P.-G.; Prévost, S.; Cornil, J.; Férard, C.; Reymond, S.; Guérinot, A.; Cossy, J.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Phansavath, P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2390.

4.4.5.3 Détermination de la configuration absolue du diastéréoisomère majoritaire

Afin de déterminer la configuration absolue du centre C^{50}, nous avons envisagé de protéger l'alcool **65** à l'aide du chlorure de 3-nitro-4-chlorobenzoyle, groupement connu pour faciliter la cristallisation. Malheureusement, le produit obtenu **66** avec un rendement de 70% est une huile et n'a pu être cristallisée (Schéma 98).



65 (diastéréoisomère majoritaire)

66

Schéma 98

Nous avons dans un deuxième temps, réalisé une étude RMN 2D sur le fragment nord entièrement protégé, qui n'a pas permis d'obtenir l'information désirée sur la configuration absolue. Cependant, les études RMN 2D sur l'alcool libre **65** ont permis de déterminer la configuration absolue de l'alcool sur le carbone C^{50}. Un effet NOE a été observé entre les protons H_{52} et H_{50} et également entre les protons H_{50} et H_{49}. De plus, une modélisation par des modèles moléculaires a permis de montrer que cette configuration implique un encombrement stérique minimal. Enfin, l'analyse COSY nous a également montré l'existence d'un très faible couplage entre les protons H_{52} et H_{50}, ce qui implique un angle d'environ 90° entre ces deux protons (Schéma 99).

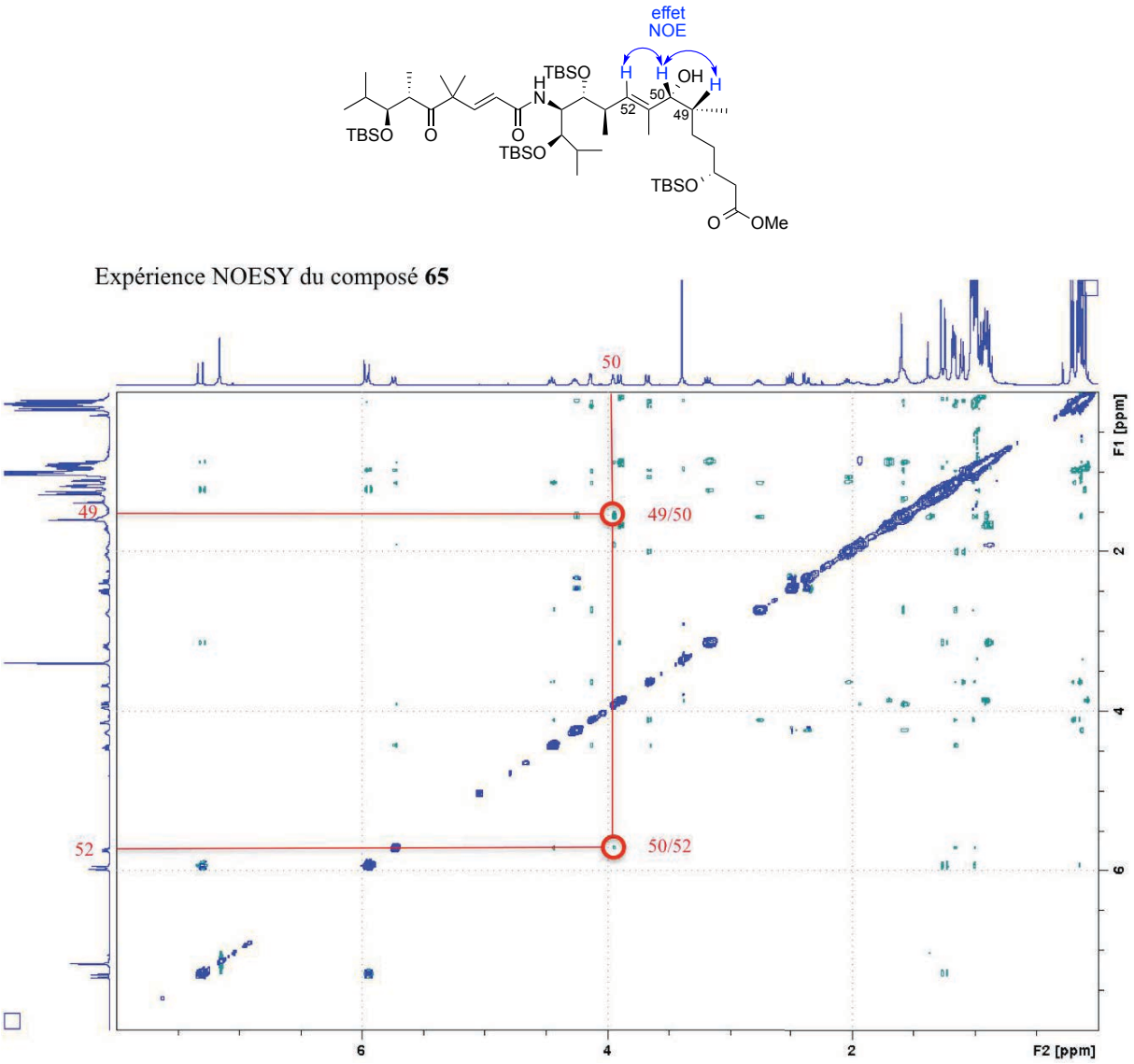


Schéma 99

En résumé, le fragment nord de la mirabaline C^{44}-C^{65} a été synthétisé en 14 étapes à partir du β-cétoester ***8*** *avec un rendement global de 2% sur la séquence linéaire la plus longue (*Schéma 100*). La configuration absolue de tous les centres stéréogènes a été déterminée mais aucune corrélation avec le produit naturel n'a pu être effectuée.*

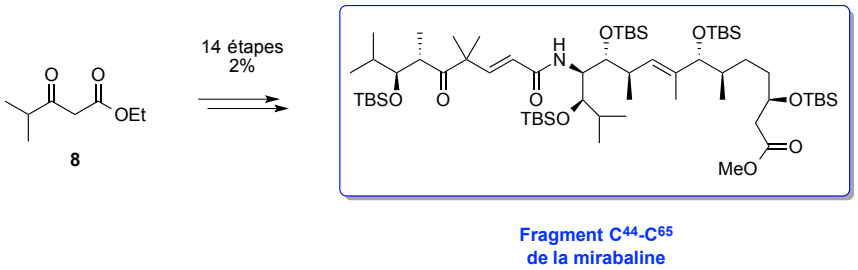


Schéma 100

5. Synthèse du fragment C

5.1 Analyse rétrosynthétique

La synthèse du fragment **C** a été réalisée avant mon arrivée au laboratoire.[101] Mon travail a consisté à optimiser la synthèse de ce fragment sur plus large échelle ainsi qu'à effectuer la détermination de la configuration des centres stéréogènes.

L'analyse rétrosynthétique envisagée pour le fragment **C** est décrite dans le Schéma 101. Le fragment **C** proviendrait de l'alcène **67** après hydroboration oxydante et réaction de Mitsunobu suivie d'une oxydation du thioéther. Le composé **67** serait obtenu par alkénylation diastéréosélective de l'aldéhyde **68**. Ce dernier serait synthétisé par une réaction d'homologation de l'ester méthylique **69** suivie d'une réaction d'hydrogénation asymétrique qui permettrait de contrôler le centre C^{34}. L'α-hydroxy-β-amino ester **69** pourrait être obtenu *via* un DCD de l'α-amino β-cétoester **70** correspondant par hydrogénation asymétrique, ce qui permettrait le contrôle des deux centres stéréogènes en C^{42} et C^{66}.

[101] Thèse de S. Prévost (Université Pierre et Marie Curie, 2008 - 2011).

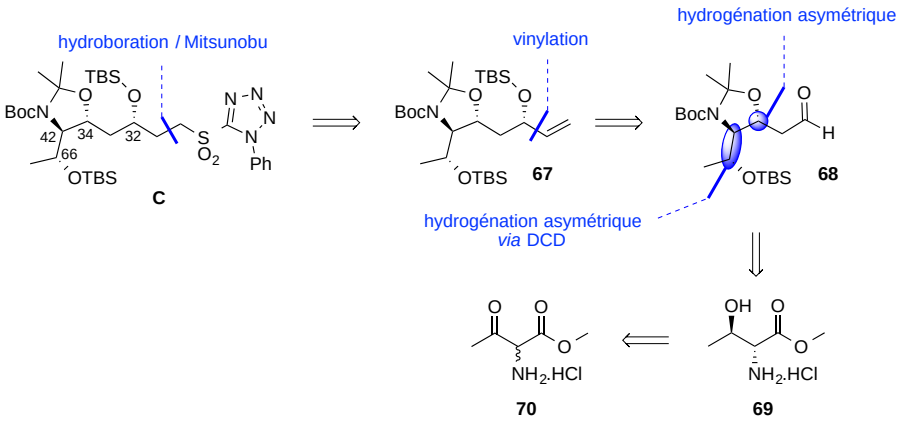


Schéma 101

5.2 Synthèse du fragment C

Pour débuter la synthèse du fragment **C**, le chlorhydrate d'ammonium **70** a été synthétisé en deux étapes. Pour cela, l'acétoacétate de méthyle **42** a été converti en oxime **71** à l'aide de nitrite de sodium en milieu acide. L'oxime a été ensuite hydrogénolysée avec du dihydrogène en présence de Pd/C et d'acide chlorhydrique et a conduit avec un rendement de 77% à 10 g du chlorhydrate d'ammonium **70** (Schéma 102).

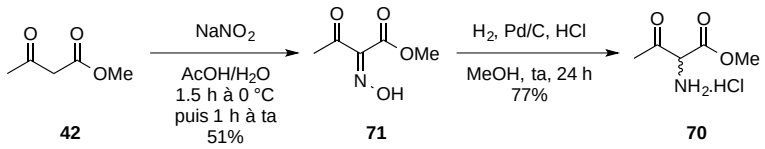


Schéma 102

Pour déterminer les excès diastéréomériques et énantiomériques par analyse HPLC ou SFC, un échantillon contenant les quatre stéréoisomères du composé **72** a été préparé en deux étapes comme précédemment. Ainsi, le chlorhydrate d'ammonium **70** a tout d'abord été acylé en présence de chlorure de benzoyle et de triéthylamine pour conduire au composé **73** avec un rendement de 72% puis la cétone **73** a été réduite en présence de $NaBH_4$ pour conduire aux mélanges racémiques des isomères *syn* et *anti* avec un rendement de 42% (Schéma 103).

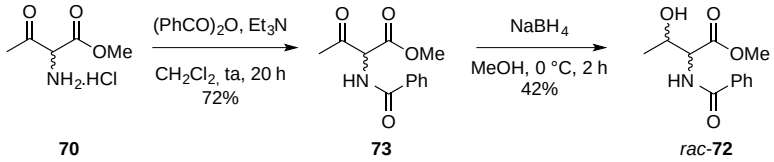


Schéma 103

Le contrôle du motif amino-alcool de l'α-amino β-hydroxyester **69** a été réalisé par hydrogénation asymétrique de l'α-amino β-cétoester **70** *via* un DCD. L'utilisation de 2 mol% du catalyseur [Ru((*R*)-Synphos)Br_2] dans du CH_2Cl_2 sous une pression d'hydrogène de 13 bar à 50 °C pendant 23 h a permis d'obtenir une conversion totale et les meilleures sélectivités. Un échantillon du composé **69** a ensuite été protégé par un groupement benzoyle pour pouvoir mesurer les excès énantiomériques par HPLC/SFC (Schéma 104). L'excès énantiomérique obtenu est de 91% et l'excès diastéréoisomérique de 90%.

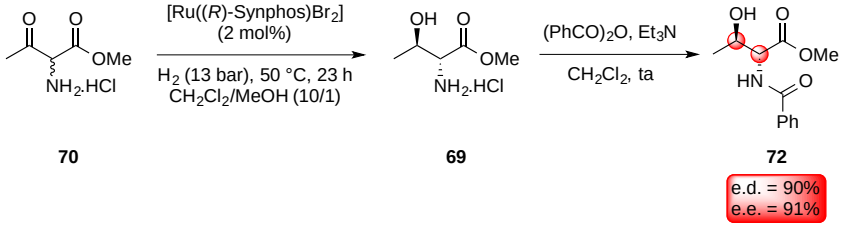


Schéma 104

Il est à noter que la moins bonne sélectivité observée pour le DCD du composé **70** par rapport au composé **7** comportant un groupement isopropyle peut sans doute être expliquée par un encombrement stérique moindre dans le cas du groupement méthyle.

Le chlorhydrate d'ammonium **69** a ensuite été protégé sous forme de carbamate puis l'alcool **74** a été protégé par un groupement TBS en présence de TBSCl et d'imidazole pour conduire au composé **75** avec un rendement de 95% (Schéma 105).

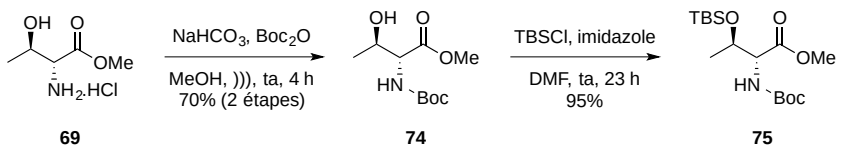
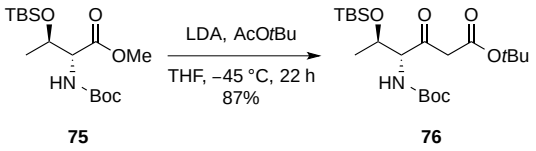


Schéma 105

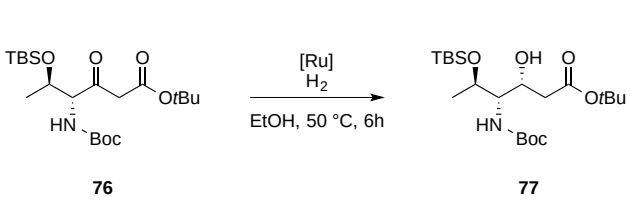
Le β-cétoester **76** est obtenu par condensation de Claisen[102] de l'acétate de *tert*-butyle sur l'ester méthylique **75** avec un rendement de 87% (Schéma 106).



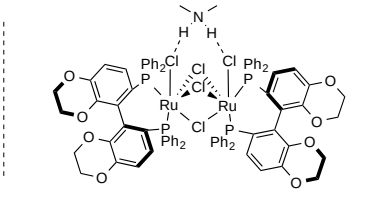
75 **76**

Schéma 106

Le β-cétoester **76** a été ensuite hydrogéné à l'aide du complexe binucléaire de ruthénium [{RuCl((*S*)-Synphos)}$_2$(μ-Cl)$_3$][Me_2NH_2].[103] Pour cela, plusieurs essais ont été réalisés dans différentes conditions de pression et de taux catalytique. Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous (Tableau 5).



76 **77**



[{RuCl((*S*)-Synphos)}$_2$(μ-Cl)$_3$]$^-$[Me_2NH_2]$^+$

Entrée	mol%	P H_2 (bar)	rd[a]	Rdt
1	4 mol%	70	76:24	75%
2	2 mol%	70	70:30	67%
3	1 mol%	70	74:26	74%
4	1 mol%	100	> 99:1	70%

[a] Déterminé par RMN ^{1}H sur le brut réactionnel.

Tableau 5

La réaction est d'abord effectuée sous une pression de dihydrogène de 70 bar à 50 °C en présence de 4, 2 ou 1 mol% de complexe de ruthénium. Dans ces conditions, aucune influence notable du taux catalytique sur la diastéréosélectivité n'est observée (Entrées 1-3).

En revanche, on constate que la diastéréosélectivité est fortement influencée par la pression d'hydrogène. En effet, en présence de 1 mol% de catalyseur, quand la réaction est menée à 70 bar de dihydrogène, le rapport diastéréoisomérique est de 74:26 (Entrée 3) alors

[102] Claisen, L.; Lowman, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 651-653.
[103] Jeulin, S.; Champion, N.; Dellis, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Synthesis* **2005**, 3666.

que lorsque la réaction est réalisée sous 100 bar, on obtient un ratio diastéréoisomérique > 99:1 (Entrée 4).

Nous avons ensuite choisi de protéger le composé **77** sous forme d'oxazolidine **78** pour faciliter une déprotection ultérieure. La réaction, réalisée en présence de diméthoxypropane et d'acide camphorsulfonique, au reflux du dichlorométhane, conduit au composé **78** attendu avec un rendement de 27% mais aussi à 26% de l'alcool **79**, à 27% de produit de départ et à 9% de produit de départ désilylé **80**. Néanmoins, le composé **79** est facilement reprotégé avec un groupement TBS en présence de TBSCl et d'imidazole. Plusieurs essais ont été réalisés avec des résultats non reproductibles (Schéma 107).

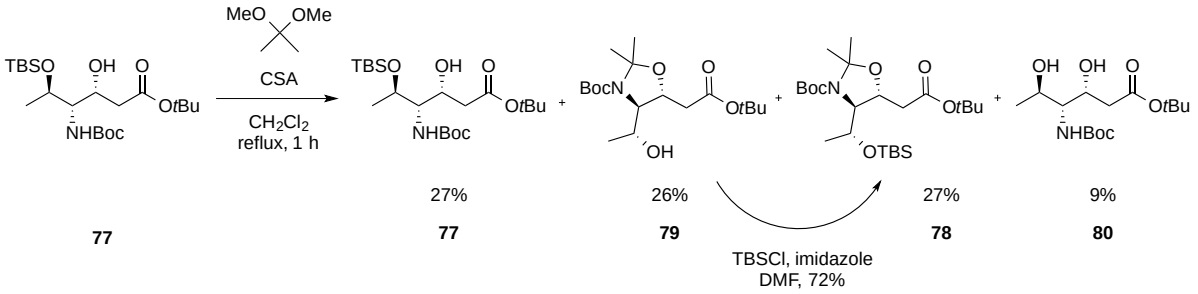


Schéma 107

L'oxazolidine **78** a été réduite en aldéhyde **68** à l'aide de Dibal-H à −85 °C avec un rendement de 77% (Schéma 108).

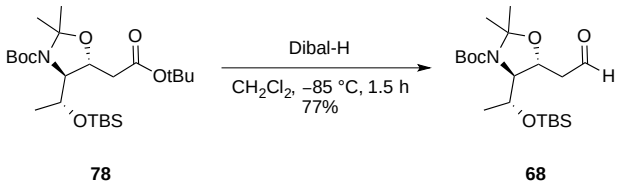
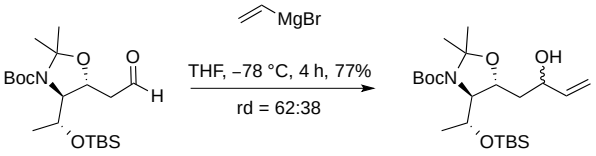


Schéma 108

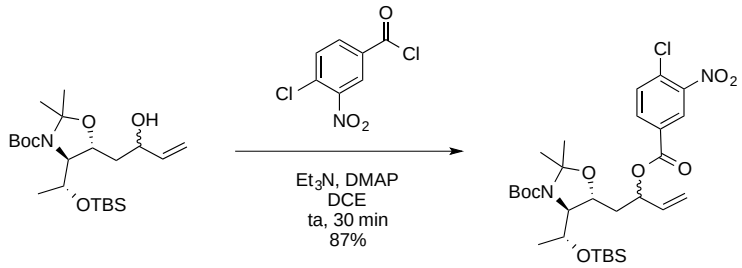
Le bromure de vinylmagnésium a ensuite été additionné sur l'aldéhyde **68** pour conduire au mélange des deux alcools allyliques diastéréoisomères **81a** et **81b** avec un ratio diastéréoisomérique de 62:38 et un rendement de 77% (Schéma 109). A ce stade, il ne nous a pas été possible de déterminer les configurations absolues des 2 composés **81a** et **81b**.



68 **81**

Schéma 109

Pour obtenir la configuration absolue du diastéréoisomère majoritaire **81a**, nous avons réalisé une estérification entre l'alcool allylique majoritaire **81a** et le chlorure de 3-nitro-4-chlorobenzoyle pour essayer d'obtenir une structure cristalline mais le composé **82** correspondant est obtenu sous la forme d'une huile (Schéma 110).



81a **82**

Schéma 110

Nous avons donc envisagé d'utiliser la méthode de Mosher[104] pour déterminer la configuration absolue de l'alcool allylique majoritaire **81a**. Pour cela, une réaction d'estérification de l'alcool allylique **81a** avec chacun des énantiomères (*R*)-**83** et (*S*)-**83** a été réalisée en présence de DCC et d'une quantité catalytique de DMAP. L'étude RMN des composés **84** et **85** ainsi formés a permis de conclure que la configuration absolue de l'alcool majoritaire est (*R*) en comparant les signes des déplacements chimiques des protons H_1 et H_2 des composés **84** et **85** ($\Delta\delta^{SR}_1 > 0$ et $\Delta\delta^{SR}_2 < 0$) (Schéma 111).

[104] (a) Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092. (b) Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17. (c) Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 4603.

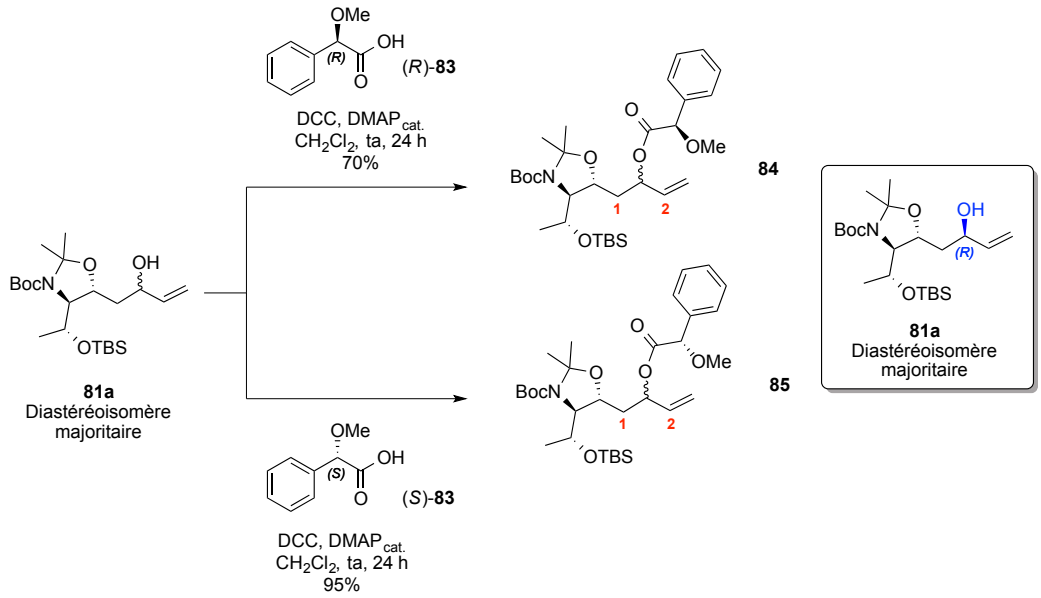
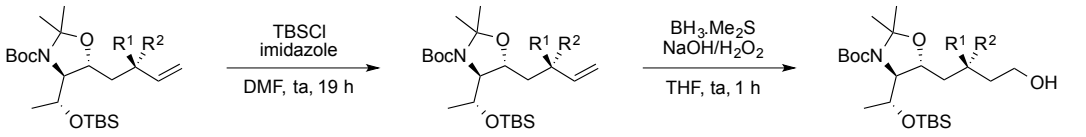


Schéma 111

Les alcools allyliques **81a** et **81b** ont été protégés par un groupement TBS avec un rendement de 79% pour le diastéréoisomère majoritaire **67a** et un rendement de 71% pour le minoritaire **67b**. Une réaction d'hydroboration oxydante à l'aide de $BH_3.Me_2S$ et d'un mélange H_2O_2/NaOH a permis de conduire à l'alcool primaire **86a** avec un rendement de 75% pour le diastéréoisomère majoritaire et un rendement de 61% pour le minoritaire **86b** (Schéma 112).



81a : R^1 = OH, R^2 = H
81b : R^1 = H, R^2 = OH

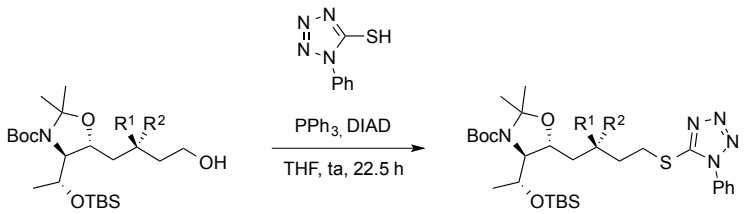
67a : R^1 = OTBS, R^2 = H, 79%
67b : R^1 = H, R^2 = OTBS, 71%

86a : R^1 = OTBS, R^2 = H, 75%
86b : R^1 = H, R^2 = OTBS, 61%

Schéma 112

Le thioéther **87** a été obtenu à partir de l'alcool **86** *via* une réaction de Mitsunobu[105] en présence de 1-phényl-1*H*-tétrazole-5-thiol, de triphénylphosphine et de diisopropyldiazodicarboxylate qui conduit au thioéther **87a** avec un rendement de 80% pour le diastéréosisomère majoritaire et un rendement de 98% pour le minoritaire **87b** (Schéma 113).

[105] Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1967**, *40*, 2380.

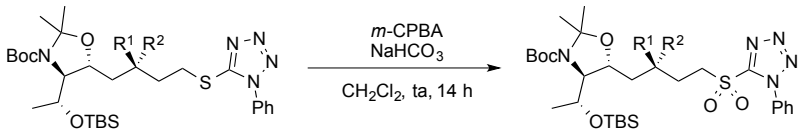


86a : R^1 = OTBS, R^2 = H
86b : R^1 = H, R^2 = OTBS

87a : R^1 = OTBS, R^2 = H, 80%
87b : R^1 = H, R^2 = OTBS, 98%

Schéma 113

Enfin, l'oxydation du thioéther **87** à l'aide de *m*-CPBA et de $NaHCO_3$ conduit au fragment **C** souhaité avec un rendement de 68% pour le diastéréoisomère majoritaire **Ca** et un rendement de 66% pour le minoritaire **Cb** (Schéma 114).



87a : R^1 = OTBS, R^2 = H
87b : R^1 = H, R^2 = OTBS

Ca : R^1 = OTBS, R^2 = H, 68%
Cb : R^1 = H, R^2 = OTBS, 66%

Schéma 114

En conclusion, deux diastéréoisomères du fragment ***C*** *ont pu être synthétisés en 14 étapes à partir du β-cétoester* ***42*** *avec un rendement global de 1.1% pour le diastéréoisomère majoritaire et 1% pour le diastéréoisomère minoritaire (*Schéma 115*).*

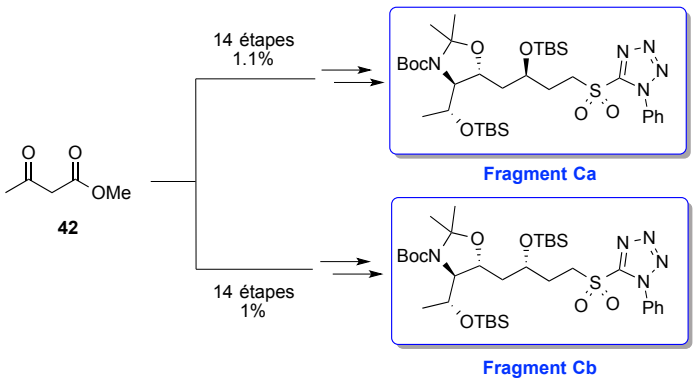


Schéma 115

6. Synthèse du fragment D

6.1 Stratégie de synthèse basée sur une réaction d'hydrogénation asymétrique *via* un DCD

Plusieurs stratégies de synthèse avaient été testées avant mon arrivée au laboratoire basées sur une réaction d'hydrogénation asymétrique *via* un DCD.[106] La synthèse a donc été reproduite sur plus large échelle avec des optimisations.

En effet, le DCD de l'α-amino β-cétoester **89** par hydrogénation asymétrique permettrait le contrôle des centres stéréogènes C^2 et C^{35} du composé **88**, qui est facilement converti en fragment **D** désiré. L'α-amino β-cétoester **89** serait obtenu par aldolisation entre l'aldéhyde **90** et la glycine **91** (Schéma 116).

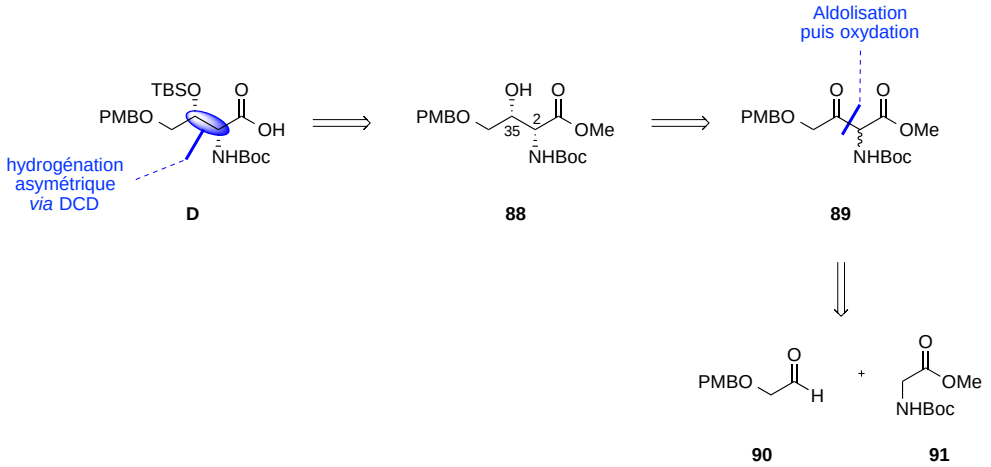


Schéma 116

Le premier objectif est donc la préparation de l'α-amino β-cétoester **89**. Pour cela, les deux réactifs précurseurs de la réaction d'aldolisation ont été préparés.

L'éthylène glycol a été d'abord monoprotégé avec un groupement PMB avec un rendement de 88% puis l'alcool primaire **92** a été oxydé en aldéhyde **90** en présence du réactif de Dess-Martin avec un rendement de 61%. D'autre part, le chlorhydrate de l'ester méthylique de la glycine **93** a été protégé par un groupement carbamate avec un rendement de 97% (Schéma 117).

[106] Thèse de S. Prévost (Université Pierre et Marie Curie, 2008 - 2011).

Une fois ces deux entités synthétisées, la réaction d'aldolisation a été menée en présence de LDA et de $ZnCl_2$ pour conduire à l'α-amino β-hydroxyester *rac*-**88** avec un rendement de 75%. 16 g du composé *rac*-**88** ont ainsi été obtenus (Schéma 117).[107]

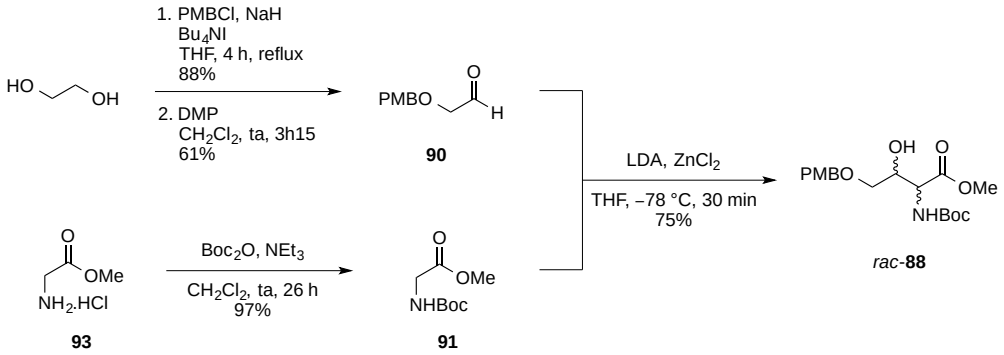
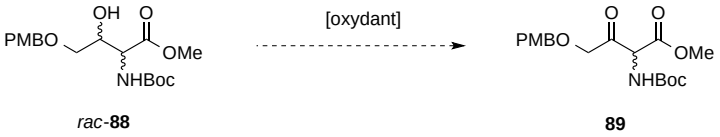


Schéma 117

Plusieurs systèmes oxydants ont été testés pour la réaction d'oxydation de l'α-amino β-hydroxyester *rac*-**88**. Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous (Tableau 6).



Entrée	Oxydant	Solvant	Température	Temps	Résultats
1	DMP (1.5 eq)	CH_2Cl_2	ta	3h30	rdt = 35%
2	DMP (2 eq), $NaHCO_3$ (5 eq)	CH_2Cl_2	ta	2h30	Départ + Dégradations[a]
3	IBX (4 eq)	DMSO/THF	ta	19 h	Départ + Dégradations[a]
4	$(COCl)_2$ (1.1 eq) DMSO (2.4 eq), Et_3N (5 eq)	CH_2Cl_2	ta	1 h	Départ + Dégradations[a]
5	SO_3.pyr (4 eq), Et_3N (5 eq)	CH_2Cl_2/DMSO	40 °C	24 h	Départ + Traces de produit[a]
6	PDC (4 eq)	CH_2Cl_2	ta	24 h	Départ + Dégradations[a]

[107] Schultz, K.; Stief, L.; Kazmaier, U. *Synthesis* **2012**, 600.

7	Ag_2CO_3/Célite (13 eq)	C_6H_6	reflux	21 h	Départ + Traces de produit[a]
8	TPAP (0.3 eq), NMO (3.4 eq)	CH_2Cl_2	ta	8 h	Départ + Dégradations[a]

[a] Observé par CCM.

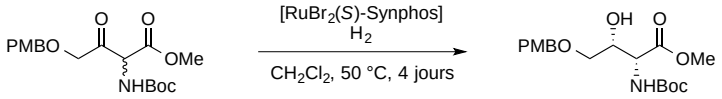
Tableau 6

L'oxydation en présence du périodinane de Dess-Martin a conduit au produit désiré avec un rendement faible de 35% (Entrée 1). Un essai en présence de $NaHCO_3$ et du réactif de Dess-Martin conduit à de la dégradation du produit de départ tout comme l'oxydation en présence d'IBX (Entrées 2 et 3). Les réactions de Swern[108] et de Parikh-Doering[109] ont également été testées sans succès (Entrées 4 et 5). Aucune conversion en produit attendu n'a pu être observée en utilisant du PDC pour l'oxydation de l'alcool (Entrée 6). Enfin, l'oxydation de Ley-Griffith[110] et l'oxydation de Fétizon[111] ont été également mises en œuvre mais aucune quantité de produit attendu n'a pu être isolée (Entrées 7 et 8).

Ces essais n'ont pas été concluants. Cependant, une quantité suffisante d'α-amino β-cétoester **89** a pu être obtenue lors de l'oxydation avec le periodinane de Dess-Martin (Entrée 1).

L'objectif suivant est de réaliser le DCD de l'α-amino β-cétoester **89**.

Des résultats antérieurs (Tableau 7) ont montré, après optimisation, que lorsque le composé **89** est soumis à une réaction d'hydrogénation le composé *syn*-**88** était obtenu avec un rendement de 73% et un rapport diastéréoisomérique de 86:14 en faveur du composé *syn* avec un excès énantiomérique de 80% (Entrée 3).



89 *syn*-**88**

Entrée	H_2 (bar)	Catalyseur (mol%)	Conv[a]	Rdt	rd[b]	ee[b]

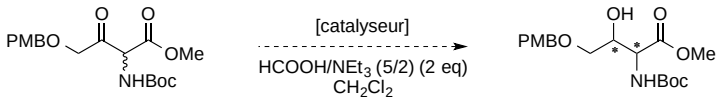
[108] Omura, K.; Sharma, A. K.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 957.
[109] Parikh, J. R.; Doering, W. v. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505.
[110] Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1625.
[111] Fetizon, M.; Balogh, V.; Golfier, M. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1339.

1	120	1	100%	67%	85:15	73%
2	50	1	100%	70%	84:16	69%
3	50	0.5	100%	73%	86:14	80%
4	13	0.5	32%	26%	80:20	70%

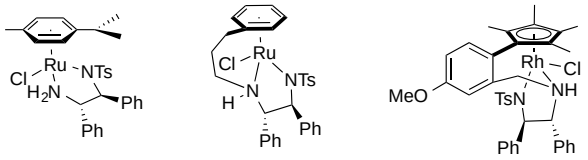
[a] Déterminé par RMN ^{1}H sur le brut réactionnel.
[b] Déterminé par HPLC.

Tableau 7

Etant donné que les deux centres stéréogènes ne sont pas connus dans la molécule naturelle et afin d'améliorer la stéréosélectivité, l'α-amino β-cétoester **89** a été soumis au DCD par transfert d'hydrogène asymétrique pour obtenir le composé *anti*-**88**. Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous (Tableau 8).



89 *anti*-**88**



C1 **C2** **C3**

Entrée	Cata (mol%)	Temps/Température	Conversion[a]	Rendement	rd[a] *anti*:*syn*	ee[b]
1	**C1** (2 mol%)	25 h à ta puis 24 h à 40 °C	89%	71%	62:38	92% (*anti*) 84% (*syn*)
2	**C2** (2 mol%)	1 h à ta	100%	69%	58:42	77% (*anti*) 92% (*syn*)
3[c]	**C2** (2 mol%)	19 h à ta puis 9 h à 40 °C	100%	57%	53:47	44% (*anti*) 94% (*syn*)
4	**C3** (2 mol%)	45 min à ta	100%	74%	78:22	93% (*anti*) 86% (*syn*)

[a] Déterminé par RMN ^{1}H sur le brut réactionnel.
[b] Déterminé par HPLC.
[c] Réaction réalisée en utilisant $HCOONH_4$ (2.2 eq) comme source d'hydrure.

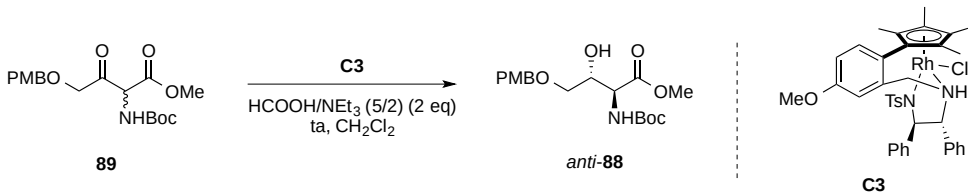
Tableau 8

D'un point de vue général, quelques soient les conditions utilisées, un mélange inséparable, à ce stade de la synthèse, des isomères *syn* et *anti* est obtenu.

Lorsque le catalyseur **C1** est utilisé en présence du mélange azéotropique HCOOH/NEt_3 (5/2), une conversion non totale (89%) a été obtenue après des temps de réaction longs avec un faible rapport diastéréoisomérique (62:38) et une très bonne énantiosélectivité pour l'isomère *anti* (ee_{anti} = 92%) (Entrée 1). Pour essayer d'accélérer la réaction afin d'obtenir des conversions totales, nous avons utilisé les catalyseurs de Wills possédant une attache entre les ligands diamine et arène du complexe (**C2** et **C3**) (Entrées 2 à 4).

Des conversions totales ont ainsi pu être observées en un temps très rapide. En revanche de meilleures diastéréosélectivités et énantiosélectivités ont été obtenues pour le complexe de rhodium **C3** (*anti*:*syn* = 78:22, ee_{anti} = 93%) par rapport au complexe de ruthénium **C2** (*anti*:*syn* = 58:42, ee_{anti} = 77%) (Entrées 2 et 3 vs Entrée 4). Il est à noter que lorsque le formiate d'ammonium est utilisé comme source d'hydrogène, des temps de réactions plus longs ont été nécessaires et une forte diminution de l'énantiosélectivité pour l'isomère *anti* a été observée (Entrée 3).

Notre choix s'est donc porté sur l'utilisation du complexe de rhodium **C3**. Des essais d'optimisation du taux catalytique ont été effectués et sont rapportés ci-dessous (Tableau 9).



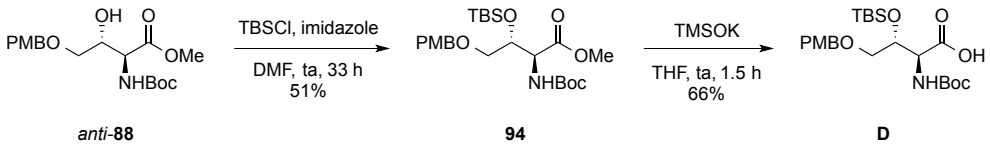
Entrée	**C3** (mol%)	Temps	Conversion[a]	Rendement	rd[a] *anti*:*syn*	ee[b]
1	2 mol%	45 min	100%	74%	78:22	93% (*anti*) 86% (*syn*)
2	0.5 mol%	45 min	100%	73%	79:21	94% (*anti*) 91% (*syn*)
3	0.1 mol%	4 h	100%	70%	79:21	96% (*anti*) 91% (*syn*)
4	0.01 mol%	10 jours	Traces[c]	ND	ND	ND

[a] Déterminé par RMN ^1H sur le brut réactionnel.
[b] Déterminé par HPLC.
[c] Déterminé par CCM.

Tableau 9

Lorsque le taux catalytique est diminué aucune influence sur la diastéréosélectivité n'a été observée (Entrées 1 à 4). En revanche, une légère amélioration de l'énantiosélectivité a pu être constatée lorsque le taux catalytique est abaissé (ee_{anti} = 93% à 96%) (Entrée 1 vs Entrée 3). Lorsque le rapport S/C est augmenté à 10000, quasiment aucune conversion n'est observée, seul le produit de départ est obtenu au bout de 10 jours (Entrée 4).

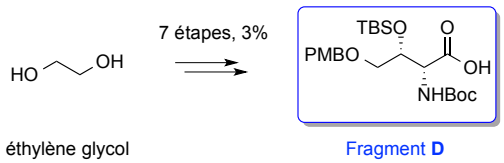
Pour la fin de la synthèse du fragment **D**, l'alcool *anti*-**88** a été protégé avec un groupement TBS pour donner l'éther silylé **94** avec un rendement de 51%. Enfin l'ester méthylique **94** a été hydrolysé avec de triméthylsilanolate de potassium pour conduire au fragment **D** correspondant avec un rendement de 66% (Schéma 118).



anti-**88** **94** **D**

Schéma 118

En conclusion, le fragment **D** a été obtenu en sept étapes avec un rendement global de 3% à partir de l'éthylène glycol. Les deux centres stéréogènes ont été contrôlés par un DCD d'α-amino β-cétoester par transfert d'hydrogène asymétrique (Schéma 119).



éthylène glycol Fragment **D**

Schéma 119

6.2 Stratégie de synthèse basée sur une réaction d'aldolisation croisée organocatalysée

Une nouvelle approche a été envisagée pour accéder au fragment **D** basée sur la réaction clef d'aldolisation croisée organocatalysée publiée en 2014 par l'équipe de

Maruoka.[112] Cette nouvelle voie permettrait ainsi d'obtenir le fragment **D** sous forme déjà oxydée.

D'un point de vue rétrosynthétique, le fragment **D** proviendrait du composé **95** après monoprotection de l'alcool secondaire et oxydation de l'alcool primaire en acide carboxylique. Le composé **95** pourrait être obtenu par réaction d'aldolisation croisée de type Maruoka entre les aldéhydes **96** et **97** (Schéma 120).

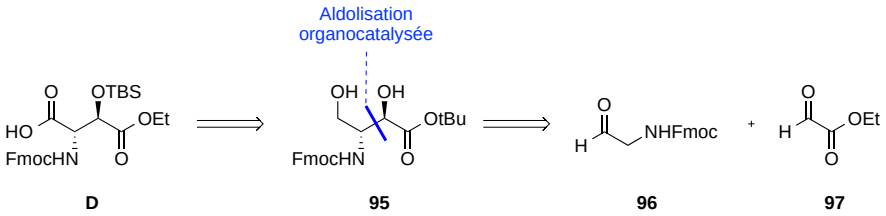


Schéma 120

6.2.1 Préparation de l'aldéhyde 96

Le dérivé de la glycine **93** a été protégé par un groupement Fmoc à l'aide de FmocCl et de DIPEA pour conduire au composé **98** avec un rendement de 97%. Puis la réduction de l'ester méthylique en présence de Dibal-H a permis d'obtenir l'aldéhyde désiré **96** avec un rendement de 66% (Schéma 121).

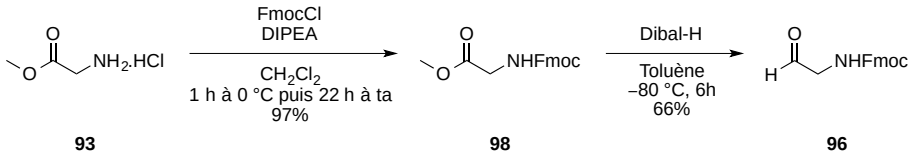
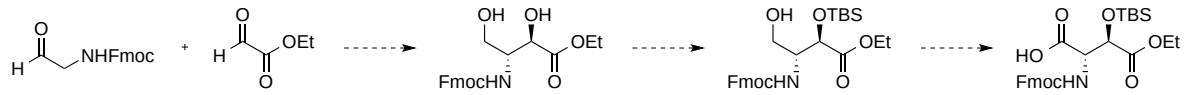


Schéma 121

6.2.2 Perspectives : réaction d'aldolisation croisée organocatalysée

En perspective, la réaction d'aldolisation croisée entre l'aldéhyde **96** et l'aldéhyde **97** disponible commercialement permettra d'obtenir le diol **95**. Celui-ci sera ensuite engagé dans une séquence diprotection/monodéprotection sélective permettant d'accéder à l'alcool primaire **99** qui sera enfin oxydé pour obtenir le fragment **D** souhaité (Schéma 122).

[112] Kano, T; Sakamoto, R.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 944.



96 **97** **95** **99** Fragment **D**

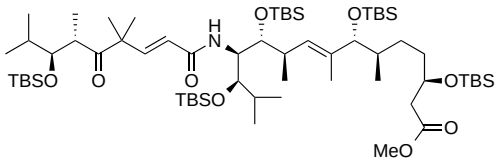
Schéma 122

7. Synthèse d'un analogue simplifié et de plusieurs isomères du fragment nord C^{44}-C^{65} de la mirabaline

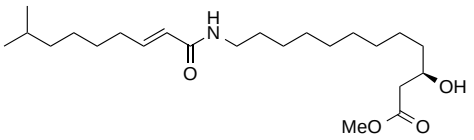
Afin de démontrer la flexibilité de la synthèse du fragment nord C^{44}-C^{65} de la mirabaline, plusieurs isomères de ce dernier ont été synthétisés. La synthèse d'un analogue simplifié du fragment nord a également été réalisée.[113]

7.1 Synthèse d'un analogue simplifié du fragment nord C^{44}-C^{65} de la mirabaline

Le fragment nord C^{44}-C^{65} de la mirabaline ne possédant pas d'activité antitumorale lorsqu'il est séparé du macrocycle,[23] la synthèse d'un analogue simplifié **100** a donc été envisagée (Schéma 123).



Fragment nord C^{44}-C^{65} de la mirabaline



Analogue simplifié **100** du fragment nord C^{44}-C^{65} de la mirabaline

Schéma 123

[113] A. Pons (master Université Pierre et Marie Curie, 2014).

7.2 Analyse rétrosynthétique

L'analogue simplifié **100** pourrait provenir d'une réaction de couplage peptidique entre l'acide carboxylique **101** et l'amine **102** permettant d'introduire la liaison C^9-N^{10}.

Le composé **101** pourrait être obtenu à partir de l'alcyne **103** après une séquence réduction/oxydation suivie d'une réaction de Wittig sur l'aldéhyde en C^7. Quant au composé **103**, celui-ci serait synthétisé par substitution de l'alcool propargylique **104** par le bromure d'alkyle correspondant.

L'amine **102** pourrait provenir du β-cétoester **105** après hydrogénation asymétrique et déprotection du groupement carbamate. Le composé **105** pourrait être obtenu à partir du composé bromé **106** *via* une réaction de S_N2 permettant d'introduire l'amine et *via* un couplage avec l'acide de Meldrum permettant d'obtenir le motif β-cétoester désiré (Schéma 124).

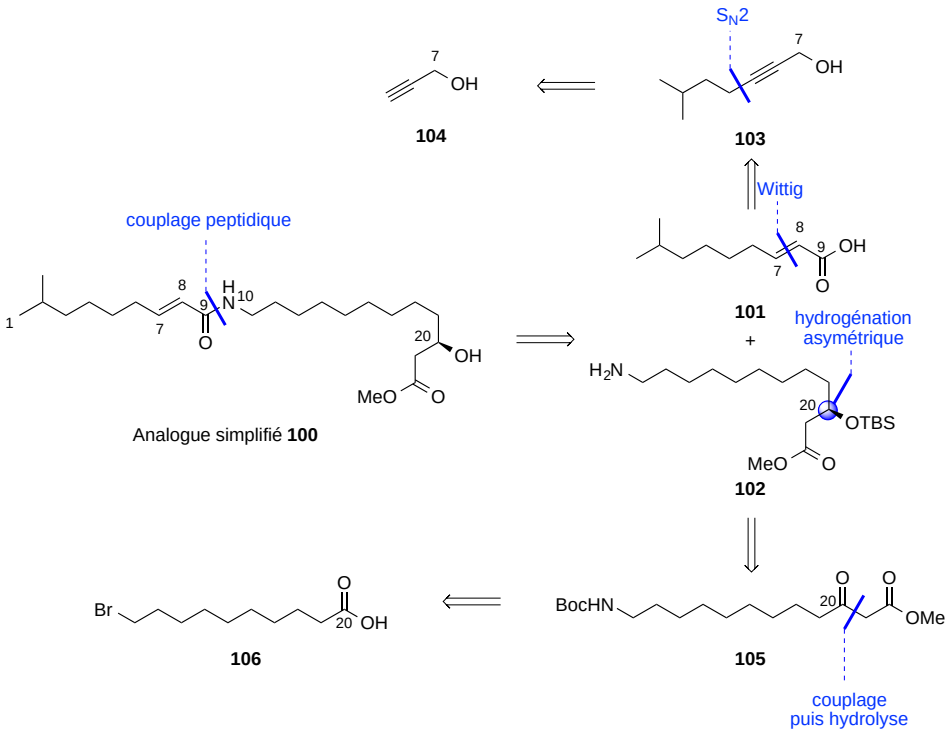


Schéma 124

7.3 Synthèse de l'acide carboxylique 101

La synthèse débute avec la substitution nucléophile de l'alcool propargylique **104** sur le bromure d'alkyle **107** en présence de *n*BuLi avec un rendement de 51% (Schéma 125).[114]

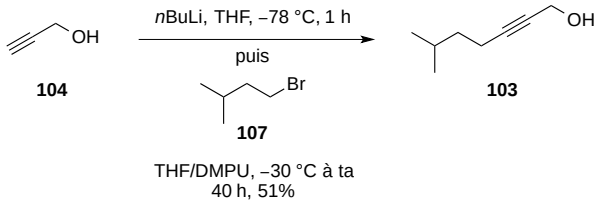


Schéma 125

Puis la réduction de l'alcyne **103** en présence de dihydrogène et de Pd/C a conduit à un mélange entre l'alcool saturé **108** attendu et l'aldéhyde **109**. La formation du composé **109** peut s'expliquer par une séquence isomérisation/réduction de l'alcool propargylique **103** conduisant à un aldéhyde α,β-insaturé, qui est ensuite réduit pour former **109**.[115] Nous avons tenté sans succès de modifier les conditions expérimentales (utilisation de $Pd(OH)_2$ sur charbon ou de Pd de Lindlar) afin de ne former que l'aldéhyde **109**, mais des mélanges ont également été obtenus. Le mélange est oxydé par le periodinane de Dess-Martin pour former exclusivement l'aldéhyde **109**, qui a été directement engagé dans une réaction de Wittig avec l'ylure de phosphore **110** pour former l'ester α,β-insaturé **111** avec un rendement global de 38% sur les trois étapes.

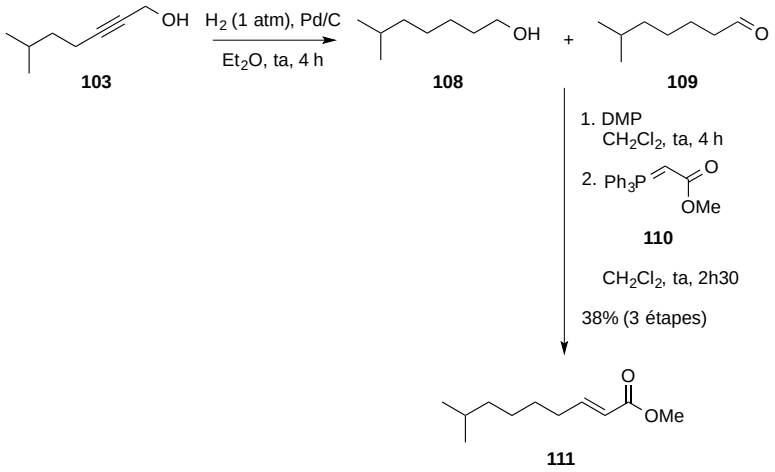


Schéma 126

[114] Gao, Y.; Shan, Q.; Liu, J.; Wang, L.; Du, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2071.
[115] Sabitha, G.; Reddy, Y.; Nayak, S.; Yadav, J. S. *Synthesis* **2012**, *44*, 1657.

Enfin, l'ester **111** a ensuite été saponifié en présence de KOH pour conduire à l'acide désiré **101** avec un rendement de 63% (Schéma 127).

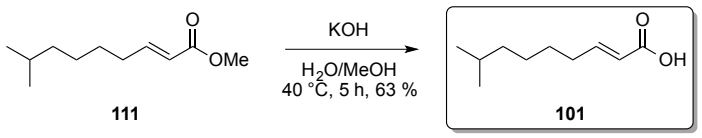


Schéma 127

7.4 Synthèse de l'amine primaire 102

L'acide 10-bromodécanoïque **106** a tout d'abord été converti en amine en présence d'ammoniaque, puis cette amine a été protégée afin de fournir le carbamate **112** avec un rendement de 87% pour les deux étapes (Schéma 128).[116]

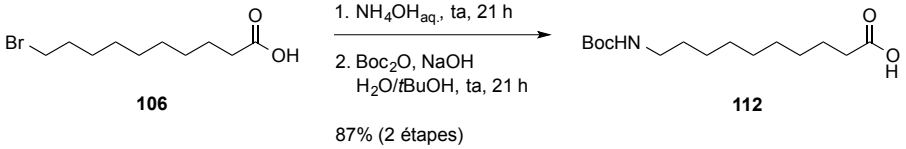


Schéma 128

Une homologation de la fonction acide *via* un couplage avec l'acide de Meldrum **113** a ensuite été effectuée puis une hydrolyse au reflux du méthanol a permis de former le composé **105** avec un rendement de 43% (Schéma 129).

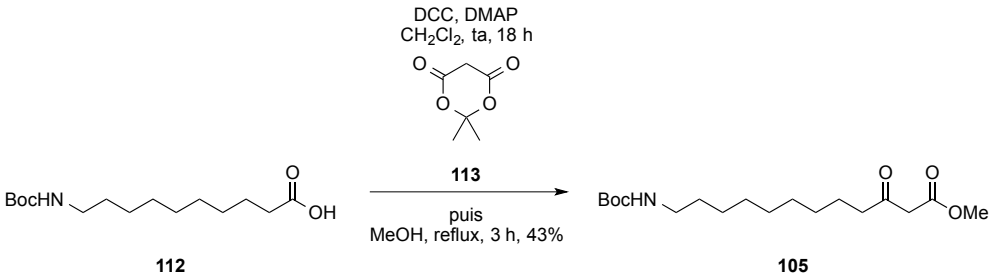


Schéma 129

Le β-cétoester **105** a ensuite été hydrogéné énantiosélectivement à l'aide d'un catalyseur de ruthénium(II) [$RuBr_2$((*R*)-Synphos)] sous 14 bar de dihydrogène dans le

[116] Praneenararat, T.; Beary, T. M. J.; Breitbach, A. S.; Blackwell H. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5054.

méthanol à 50 °C pour conduire à la formation du β-hydroxyester **114** avec un rendement de 83%. Afin de mesurer l'excès énantiomérique et pour faciliter le dosage en SFC, l'alcool ainsi formé **114** a été benzoylé[117] en composé **115** et un excès énantiomérique de 98% a pu être mesuré (Schéma 130).

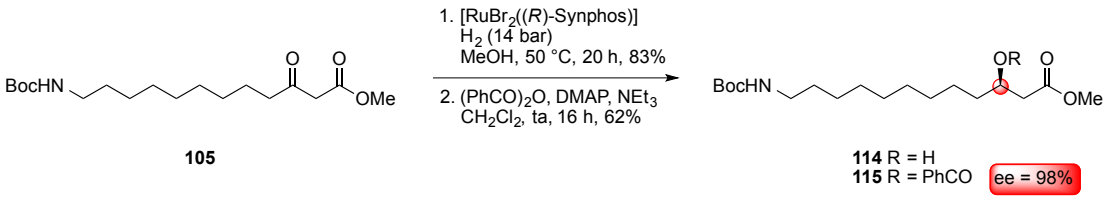


Schéma 130

Enfin, le β-hydroxyester **114** a été protégé à l'aide de TBSOTf et de la 2,6-lutidine pour conduire au composé **116** avec un rendement de 99%. Le carbamate **116** a ensuite été déprotégé quantitativement pour former le composé **102** désiré (Schéma 131).

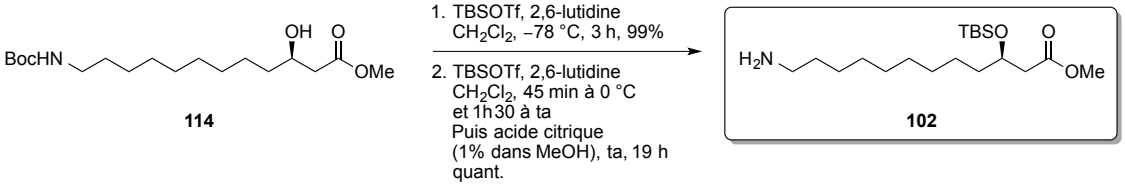


Schéma 131

7.5 Couplage entre l'acide carboxylique 101 et l'amine 102

L'acide **101** et l'amine **102** ont été couplés pour conduire à un analogue simplifié du fragment nord C^{44}-C^{65} de la mirabaline **100** (Schéma 132).

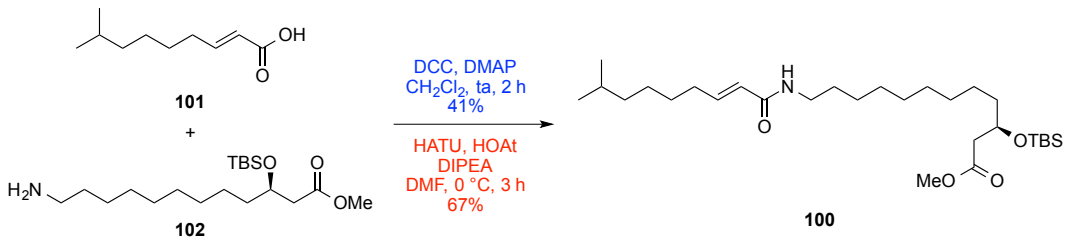


Schéma 132

[117] Rouleau, J.; Iorga, B. I.; Guillou, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2193.

Lorsque la DCC est utilisée comme agent de couplage en présence de DMAP, le produit **100** est obtenu avec un rendement de 41%.[118] Le système HATU/HOAt est plus performant pour ce couplage puisque le produit attendu **100** est synthétisé avec un rendement de 67%.

*En conclusion, un analogue simplifié du fragment nord C^{44}-C^{65} de la mirabaline **100** a été synthétisé en 7 étapes à partir de l'acide carboxylique **106** avec un rendement global de 21% (*Schéma 133*).*

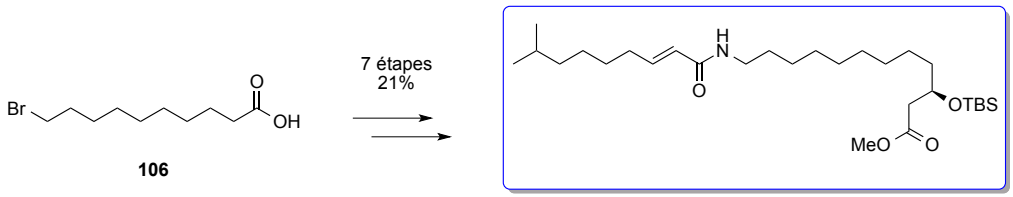


Schéma 1

[118] Cardona, W.; Quiñones, W.; Robledo, S.; Darío Vélez, I.; Murga, J.; García-Fortanet, J.; Carda, M.; Cardona, D.; Echeverri, F. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4086.

7.6 Synthèse de plusieurs isomères du fragment nord C^{44}-C^{65} de la mirabaline

7.6.1 Stratégie envisagée

Afin de mettre en valeur la flexibilité de la voie de synthèse choisie, nous avons envisagé de réaliser la synthèse de plusieurs isomères du fragment nord basée sur la modification des deux centres stéréogènes C^{46} et C^{49} de l'aldéhyde **B_2**. En effet, le centre stéréogène C^{49} peut être modulé en changeant la configuration de l'ester de Roche de départ tandis que le centre stéréogène C^{46} peut être modulé en changeant la configuration du ligand du catalyseur de la réaction d'hydrogénation asymétrique (Schéma 134).

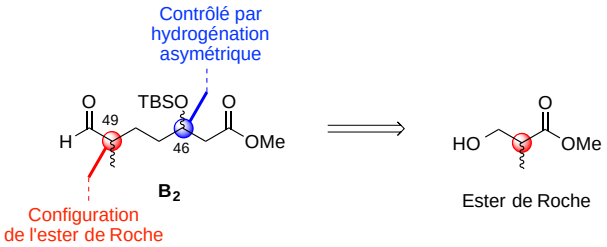


Schéma 134

Par conséquent, la synthèse de deux isomères **117** et **118** a été envisagée en considérant une approche synthétique similaire à celle précédemment développée (Schéma 135).

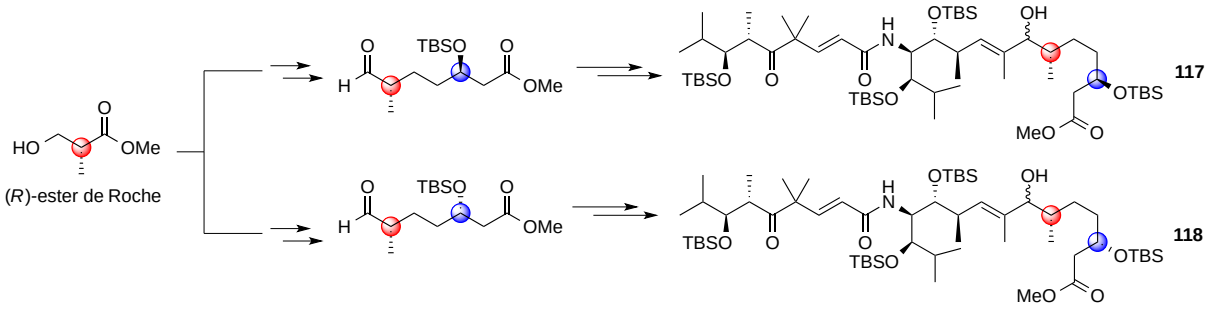


Schéma 135

7.6.2 Synthèse des isomères 117 et 118

L'ester de Roche de configuration (*R*) a été protégé par un groupement benzyle en utilisant du trichloroacétimidate de benzyle **44** (préalablement synthétisé) et une quantité catalytique d'acide trifluorométhanesulfonique avec un rendement de 74%. L'ester **45** a ensuite été réduit en alcool **46** à l'aide de tétrahydruroaluminate de lithium avec un rendement de 95% (Schéma 136).

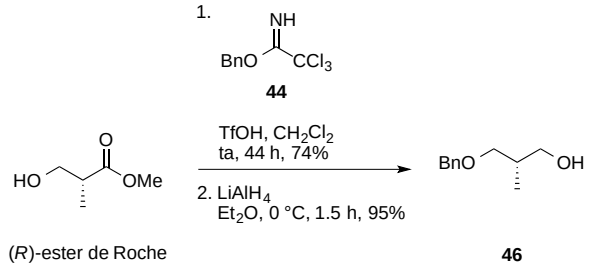


Schéma 136

L'alcool **46** est converti en dérivé iodé **43** dans les conditions de Garegg avec un rendement de 81%. Le dérivé iodé **43** est ensuite engagé dans une réaction de substitution nucléophile, en formant préalablement le bis-anion de l'acétoacétate de méthyle **42** par déprotonation par l'hydrure de sodium puis par le *n*-butyllithium. De cette manière, le cétoester **41** souhaité a été obtenu avec un rendement de 56% (Schéma 137).

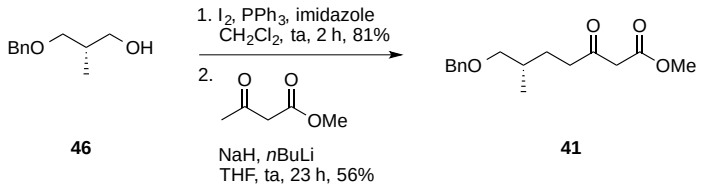


Schéma 137

Le cétoester **41** a ensuite été soumis à une hydrogénation asymétrique en présence d'un catalyseur de ruthénium associé au ligand Synphos. Deux diastéréoisomères **47a** et **47b** ont pu être obtenus en utilisant respectivement le (*R*)-Synphos et le (*S*)-Synphos (Schéma 138).

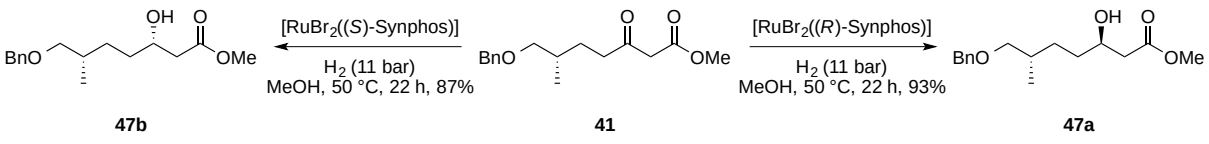


Schéma 138

L'alcool **47a** ainsi formé a ensuite été protégé par un groupement TBS avec un rendement de 82%, puis la déprotection du groupement benzyle en présence de dihydrogène et de Pd/C a conduit à l'alcool **49a** avec un rendement de 95% qui a été enfin oxydé par le periodinane de Dess-Martin avec un rendement de 64%. L'alcool **47b** a suivi une séquence identique pour former l'aldéhyde **120** avec un rendement global de 60% sur ces trois étapes (Schéma 139).

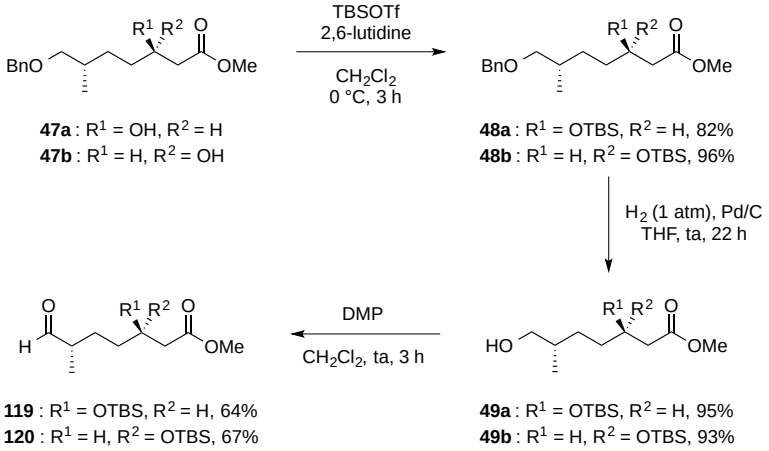


Schéma 139

Les aldéhydes **119** et **120** ont ensuite été engagés dans un couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi avec l'iodure vinylique **62** obtenu précédemment pour conduire aux deux isomères attendus **117** et **118** avec un rendement de 34% et 25% respectivement (Schéma 140).

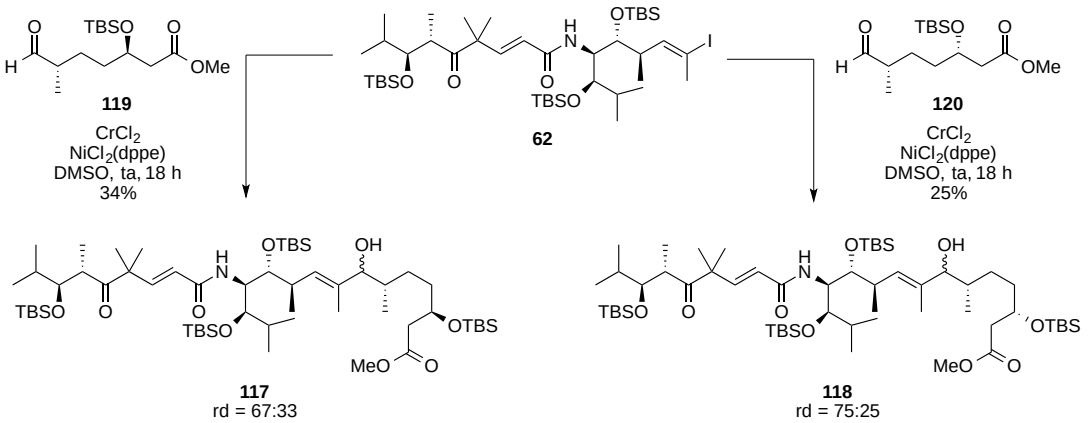


Schéma 140

Des études RMN n'ont pas permis de déterminer la configuration de l'alcool majoritairement obtenu après couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi.

*En conclusion, deux isomères **117** et **118** du fragment nord C^{44}-C^{65} de la mirabaline ont été synthétisés en 13 étapes avec des rendements globaux respectifs de 6% et 5% prouvant ainsi la flexibilité de l'approche synthétique (*Schéma 141*). Un analogue simplifié a été également obtenu. En perspective, d'autres isomères sont en cours de synthèse en modulant les centres stéréogènes sur le fragment **B_1**.*

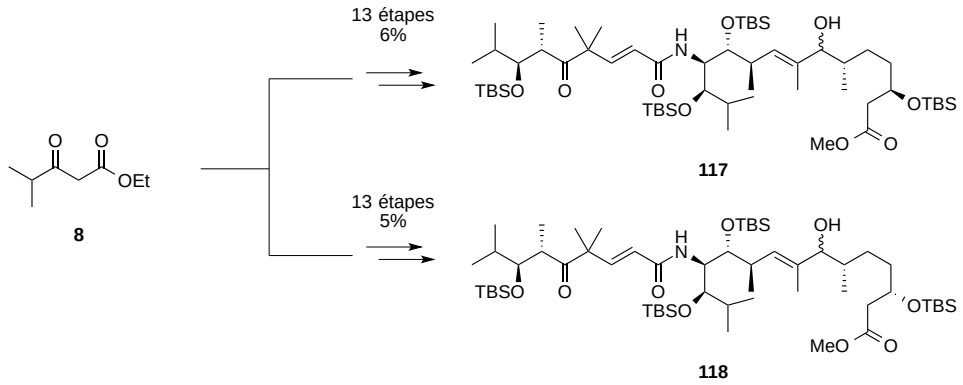


Schéma 141

8. Conclusions et perspectives

- La synthèse du fragment nord C^{44}-C^{65} de la mirabaline a été réalisée en 14 étapes avec un rendement global de 2%. Les centres stéréogènes C^{55} et C^{71} ont été introduits par DCD d'α-amino β-cétoester avec de très bons excès énantio- et diastéréomériques. Le centre stéréogène C^{46} a été obtenu après hydrogénation asymétrique (Schéma 142).

- Deux stéréoisomères du fragment **C** ont été synthétisés en 14 étapes à partir de l'acétoacétate de méthyle avec un rendement global de 1.1% et 1%. Le centre stéréogène C^{34} a été contrôlé par une réaction d'hydrogénation asymétrique et un DCD a permis d'introduire les centres C^{42} et C^{66}. Le quatrième centre stéréogène n'a pas encore été contrôlé mais les deux diastéréoisomères ont pu être facilement séparés par chromatographie sur gel de silice. Le contrôle de ce centre stéréogène C^{32} pourrait être envisagé par vinylation asymétrique sur l'aldéhyde correspondant ou par une séquence oxydation/réduction diastéréosélective (Schéma 142).

- Le fragment **D** a été synthétisé en 7 étapes à partir de l'éthylène glycol avec un rendement global de 3%. Les deux centres stéréogènes ont été générés par un DCD

d'α-amino β-cétoester par transfert d'hydrogène asymétrique. Une autre stratégie de synthèse basée sur une réaction d'aldolisation croisée organocatalysée est actuellement mise au point permettant d'obtenir une forme déjà oxydée du fragment **D** et d'améliorer les stéréosélectivités (Schéma 142).

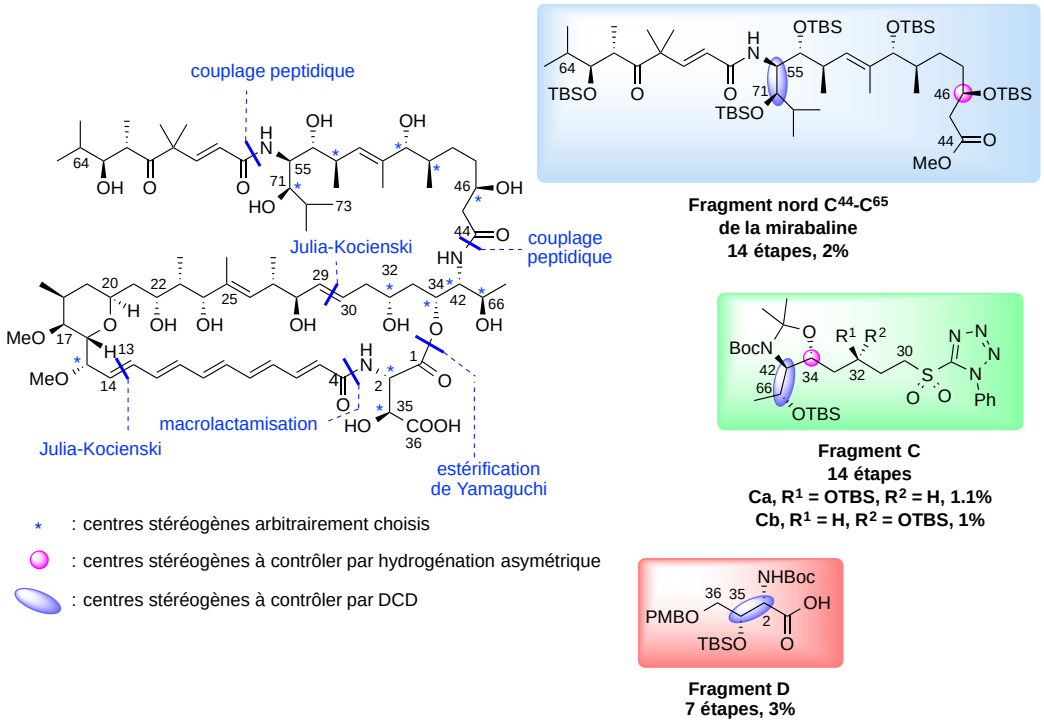


Schéma 142

❖ Un analogue simplifié du fragment nord C^{44}-C^{65} de la mirabaline ainsi que deux isomères ont été préparés permettant ainsi de prouver la flexibilité de notre approche synthétique (Schéma 143).

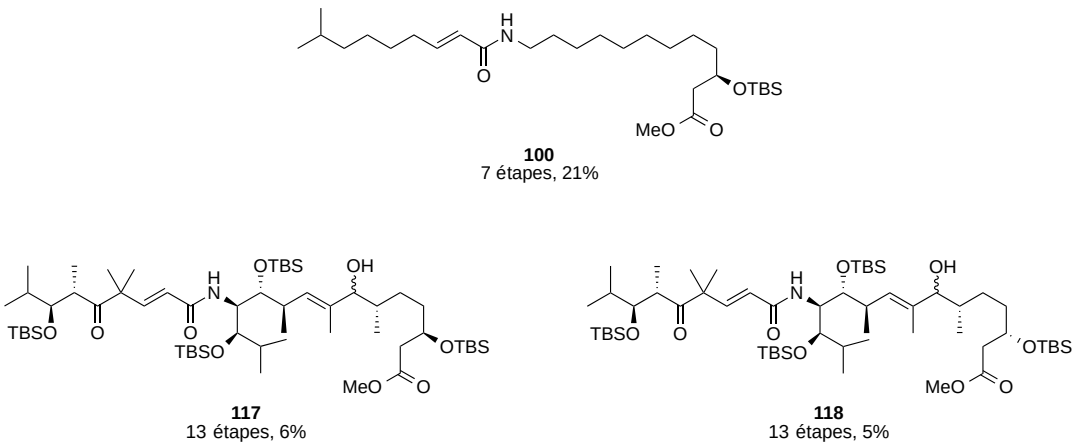


Schéma 14

Hydrogénation asymétrique *via* dédoublement cinétique dynamique d'α-amino β-cétoesters

Partie B : Hydrogénation asymétrique et transfert d'hydrogène asymétrique de cétones *via* un dédoublement cinétique dynamique

1. Méthodes de dédoublement

La préparation de composés chiraux représente un enjeu important d'un point de vue industriel et sociétal puisque de nombreux médicaments sont vendus sous leur forme énantiomériquement pure. En effet, deux énantiomères peuvent posséder des propriétés physiologiques différentes. Il est possible de citer les exemples du thalidomide dont l'énantiomère (*R*) est un anti-nauséeux alors que l'énantiomère (*S*) est tératogène ainsi que la pénicillamine dont l'énantiomère (*S*) est un antidote pour éliminer les métaux du sang tandis que l'énantiomère (*R*) cause des atrophies optiques (Schéma 144).[12,119,120]



(*R*)-thalidomide
Anti-nauséeux

(*S*)-thalidomide
Tératogène



(*R*)-pénicillamine
Atrophie optique

(*S*)-pénicillamine
Extraction de métaux (Pb, Au, Hg, Cu) du sang

Schéma 144

La plupart des méthodes utilisées pour la synthèse de composés énantiomériquement enrichis peuvent être classées selon trois stratégies :

- La synthèse asymétrique : la formation contrôlée d'un nouveau centre stéréogène, ce qui implique une discrimination énantiofaciale dans l'état de transition et qui sera

[119] (a) Peisach, J.; Blumberg, W. *Mol. Pharmacol.* **1969**, *209*, 200. (b) Nguyen, L. A.; He, H.; Pham-Huy, C. *Int. J. Biomed. Sci.* **2006**, *2*, 85. (c) *C&EN* **2010**, *88*(49),14.
[120] Koskinen, A. M. P. *Asymmetric Synthesis of Natural Products*, Wiley, Second Edition, **2012**, p23.

apportée soit par un centre stéréogène déjà présent dans le substrat (substrat chiral ou auxiliaire chiral) soit par un réactif chiral et/ou un catalyseur chiral.

- ❖ L'utilisation du « pool chiral » (aminoacides, sucres, …).
- ❖ Le dédoublement qui n'implique pas une induction de chiralité mais qui implique soit une séparation physique des composés soit une exploitation de leur différence de réactivité (dédoublement cinétique). C'est la méthode la plus utilisée dans l'industrie pour obtenir des composés énantioenrichis.[121]

Dans cette partie bibliographique, nous allons présenter les techniques de dédoublement. En premier lieu, nous développerons la technique du dédoublement cinétique puis nous détaillerons la technique du dédoublement cinétique dynamique.

1.1 Dédoublement cinétique

Le dédoublement cinétique[122] est la plus ancienne méthode permettant d'obtenir un composé énantioenrichi. En 1858, Pasteur a observé que la fermentation du tartrate d'ammonium racémique avec l'enzyme *penicilium glaucum* détruisait uniquement l'énantiomère dextrogyre.[123] Le premier dédoublement cinétique non enzymatique a été découvert en 1899 par Marckwald et McKenzie lors de l'estérification de l'acide mandélique racémique par le (-)-menthol. En effet, lorsque la réaction est arrêtée avant que tout l'acide mandélique n'ait réagi, les auteurs ont constaté que le milieu réactionnel s'était enrichi en composé le moins réactif c'est à dire, l'acide mandélique (*S*) (Schéma 145).[124]

[121] Fogassy, E.; Nógrádi, M.; Kozma, D.; Egri, G.; Pálovics, E.; Kiss, V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3011.
[122] (a) Kagan, H. B.; Fiaud, J. C. *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249. (b) Vedejs, E.; Jure, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3974.
[123] Pasteur, L. *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1858**, *46*, 615.
[124] Marckwald, W.; McKenzie, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.***1899**, *32*, 2130.

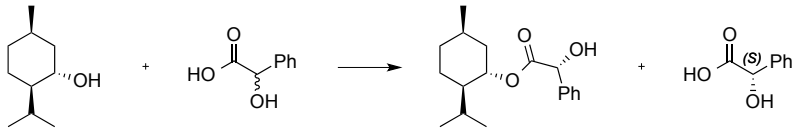


Schéma 145

Principe du dédoublement cinétique :

Les deux énantiomères S_S et S_R d'un substrat S peuvent réagir avec un réactif chiral à des vitesses différentes pour conduire à deux produits énantiomères P_S et P_R. Afin d'obtenir un dédoublement efficace, la vitesse de réaction d'un des deux énantiomères doit être beaucoup plus grande que celle de l'autre : $k_R >> k_S$. Si le dédoublement cinétique est efficace et dans un cas idéal, l'énantiomère S_R du mélange racémique est transformé en produit désiré P_R tandis que l'autre énantiomère S_S est récupéré inchangé. L'inconvénient majeur de cette méthode est le rendement maximal qui ne peut atteindre que 50%. De plus, le cas où le substrat S_S ne réagit pas est un cas idéal. En fait, pour des raisons cinétiques, l'excès énantiomérique du produit diminue lorsque l'on s'approche de 50% de conversion car la réactivité de S_S est alors augmentée (Schéma 146).

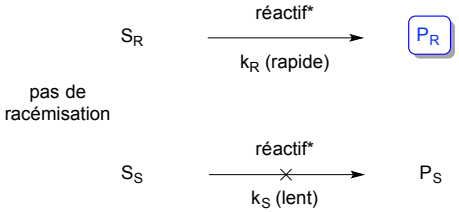


Schéma 146

Par conséquent, 50% de l'énantiomère non désiré doit être séparé et éliminé (ou recyclé). Afin de pallier cela, l'ajout d'un agent de racémisation permettrait de transformer le substrat S_S qui n'a pas réagi en substrat S_R qui pourra alors réagir et être transformé en produit désiré P_R. C'est ce que l'on appelle la technique du dédoublement cinétique dynamique (DCD).

1.2 Dédoublement cinétique dynamique (DCD)

Le DCD[125] correspond à la combinaison d'un dédoublement cinétique et d'un processus de racémisation dynamique, qui assure la transformation constante de l'énantiomère

[125] Revues sur le DCD : (a) Noyori, R.; Tokunaga, M.; Kitamura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 36. (b) Ward, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1475. (c) Caddick, S.; Jenkins, K. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 447.

le moins réactif en l'énantiomère le plus réactif. Ce processus permet ainsi la transformation des deux énantiomères du substrat, en un unique produit énantiopur avec 100% de rendement théorique.

1.2.1 Principe de Curtin-Hammett

Le principe de Curtin-Hammett s'applique lorsqu'un substrat existe sous plusieurs isomères en solution (S_A et S_B) et que ses conformères sont en équilibre rapide. Lorsque chaque isomère réagit pour donner des produits différents (P_A et P_B) et quand la barrière d'interconversion est basse par rapport à l'énergie d'activation alors, la conformation préférentielle du substrat S_A et S_B n'est pas déterminante. En revanche, le processus le plus favorisé est celui qui se déroule par l'état de transition le plus bas en énergie ($G_A^{\ddagger}$). Cela est valable même si ce dernier ne découle pas de la conformation thermodynamiquement la plus stable du substrat (S_B). Le degré de sélectivité observé dépend donc exclusivement de la différence d'enthalpie libre des états de transition ($\Delta G_{ET}^{\ddagger}$) (Schéma 147).[126,127]

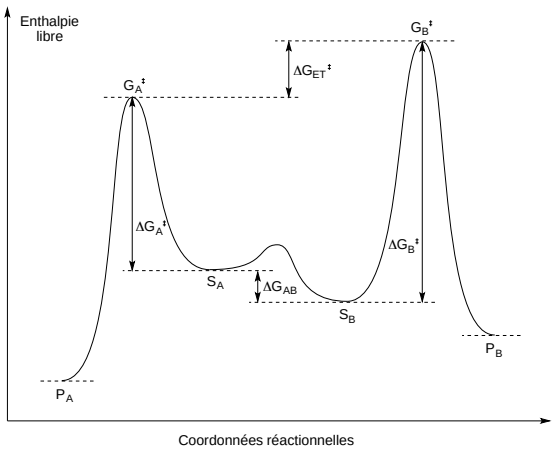


Schéma 147

Un exemple simple illustrant le principe de Curtin-Hammett est la méthylation diastéréosélective du tropane étant donné que l'inversion de l'amine tertiaire se fait beaucoup

(d) Faber, K. *Chem. Eur. J.* **2001**, 5004. (e) Huerta, F.; Minidis, A.; Bäckvall, J. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 321. (f) Pàmies, O.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3247. (g) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8291. (h) Turner, N. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, *8*, 114. (i) Martín-Matute, B.; Bäckvall, J.-E. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, *11*, 226. (j) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1563. (k) Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 659. (l) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3769.

[126] (a) Brückner, R. *Mécanismes Réactionnels en Chimie Organique*, De Boeck Université, **1999**, p.283. (b) Gawley, E. G.; Aubé, J. *Principles of Asymmetric Synthesis*, Elsevier, Second Edition, **2012**, p.21.

[127] (a) Seeman, J. I. *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 83. (b) Seeman, J. I. *J. Chem. Educ.* **1986**, *63*, 42.

plus rapidement que la réaction d'alkylation. La conformation la moins stable va conduire au produit majoritaire (Schéma 148).[128]

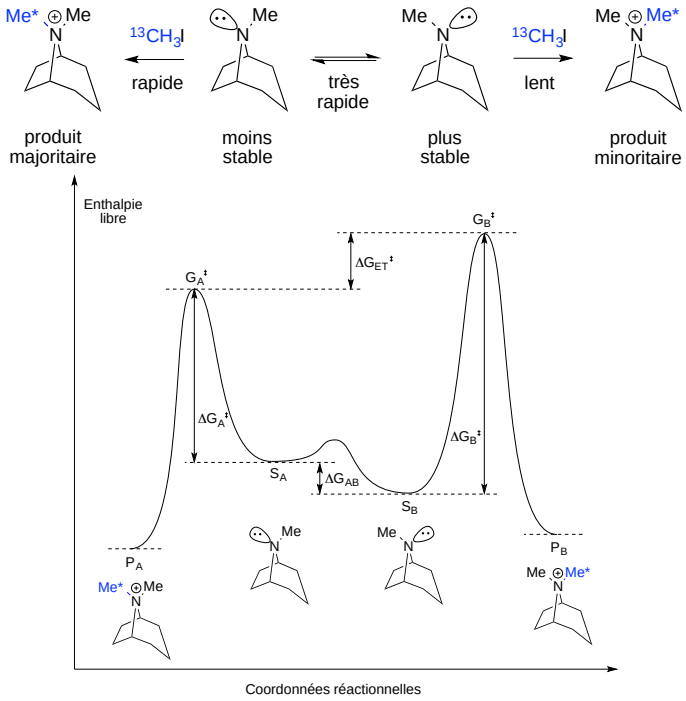


Schéma 148

Lors d'un DCD, on a deux énantiomères en équilibre de racémisation, par conséquent $\Delta G_{AB} = 0$ (Schéma 149).

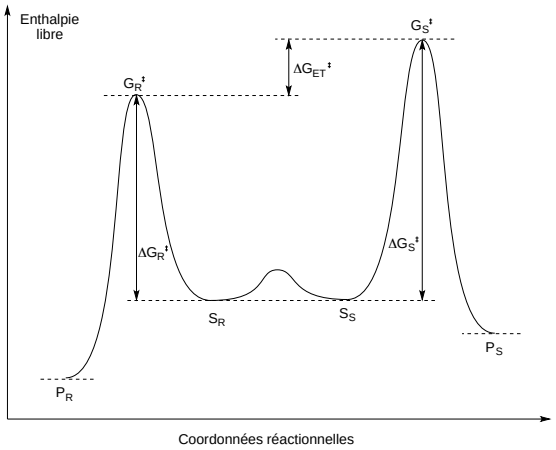


Schéma 149

[128] Seeman, J. I.; Secor, H. V; Hartung, H.; Galzerano, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7741.

Ces éléments thermodynamiques peuvent être mis en équation et ainsi trouver des facteurs cinétiques permettant de trouver des conditions favorisant ce DCD.

1.2.2 Conditions nécessaires pour un DCD efficace

Le DCD peut intervenir si le substrat racémique de départ est rapidement racémisable dans les conditions de la réaction. Cette racémisation peut être biocatalysée, réalisée chimiquement ou se produire spontanément *in situ*. La technique du DCD s'applique sur les substrats possédant un centre stéréogène labile. Si cette condition est nécessaire, elle n'est cependant pas suffisante (Schéma 150).

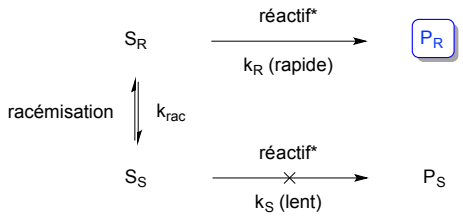


Schéma 150

En effet, en plus de posséder un centre stéréogène labile, certaines conditions cinétiques doivent être remplies pour avoir un DCD efficace :

- $k_R >> k_S$: il faut qu'un des deux énantiomères réagisse plus vite que l'autre vis-à-vis de la réaction avec le réactif chiral.
- $k_{rac} > k_R, k_S$: il faut que la vitesse de racémisation soit supérieure à la vitesse de la réaction des substrats avec le réactif chiral.
- La réaction avec le réactif chiral doit être irréversible
- Les produits formés doivent être suffisamment stables pour éviter une racémisation.

Si ces conditions sont réunies, le DCD permet en théorie d'obtenir un seul produit avec une stéréosélectivité proche de 100 % et un rendement proche de 100 %.

Nous allons maintenant nous intéresser aux différents types de DCD.

1.2.3 Différents types de DCD

1.2.3.1 DCD de substrats énantiomères

Il s'agit du cas le plus classique où le substrat ne comporte qu'un seul centre stéréogène labile. La reconnaissance préférentielle du réactif chiral pour l'un des énantiomères du mélange de départ permet la réalisation d'un dédoublement cinétique dynamique. Le réactif peut intervenir à deux niveaux :

- Par la transformation d'une fonction chimique déjà présente n'entraînant donc pas la formation d'un nouveau centre stéréogène. Par exemple, l'équipe de Fu a développé en 2012, le DCD d'alcools secondaires *via* une acylation énantiosélective en présence d'un dérivé chiral de la DMAP permettant l'activation de l'agent acylant et un catalyseur de ruthénium réalisant la racémisation de l'alcool (Schéma 151).[129]

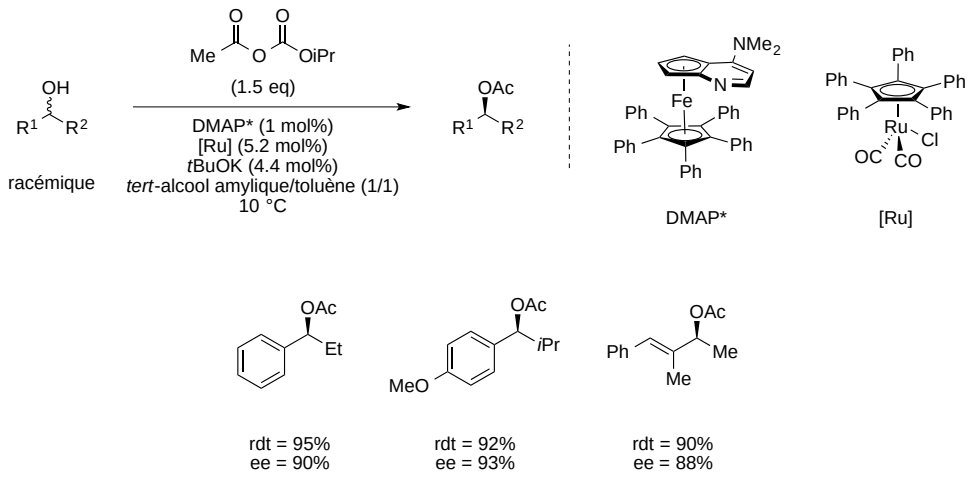


Schéma 151

- Par la création d'un nouveau centre stéréogène conduisant à la formation de diastéréoisomères et dont le rapport dépend de la sélectivité de la réaction (Schéma 152). Un exemple est la réduction asymétrique de β-cétoesters α-substitués *via* un DCD. Cette réaction sera largement développée dans la suite de ce manuscrit.

[129] Lee, S. Y.; Murphy, J. M.; Ukai, A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15149.

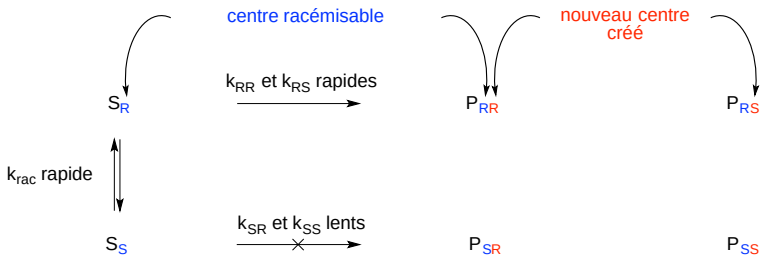


Schéma 152

1.2.3.2 DCD de substrats diastéréoisomères

Si le substrat de départ possède plusieurs centres stéréogènes dont un seulement est épimérisable alors la technique du DCD peut s'appliquer.

Comme dans le cas précédent, la réaction avec un réactif chiral ou non peut conduire à la formation ou non d'un nouveau centre stéréogène. Ce réactif peur intervenir à deux niveaux :

- S'il n'y a pas formation d'un nouveau centre stéréogène alors lors de l'épimérisation du substrat, deux diastéréoisomères sont obtenus. Il n'est donc pas nécessaire d'utiliser un réactif chiral et c'est la différence de réactivité des deux diastéréoisomères avec le réactif qui va permettre le contrôle du centre stéréogène épimérisable (Schéma 153).

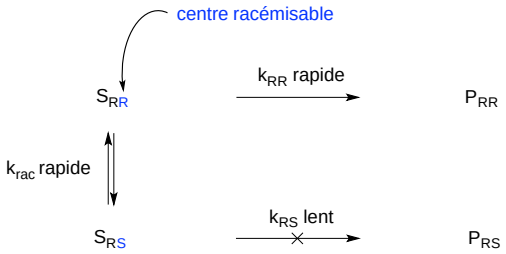
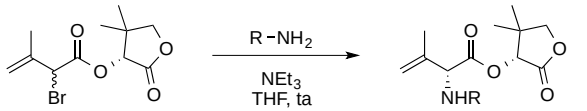


Schéma 153

En 2004, l'équipe de Cardillo a décrit la synthèse d'α-aminoesters β,γ-insaturés par substitution nucléophile de dérivés bromés racémiques correspondants par des amines primaires *via* un DCD (Schéma 154).[130]

[130] Cardillo, G.; Fabbroni, S.; Gentilucci, L.; Perciaccante, R.; Tolomelli, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 593.



R = CH_2Ph, rdt = 90%, rd = 92:8
R = PMB, rdt = 70%, rd = 81:19
R = $CH_2CH{=}CH_2$, rdt = 70%, rd = 80:20

Schéma 154

Si un réactif chiral est utilisé (si une amine chirale était utilisée dans l'exemple précédent), il y a alors une double induction asymétrique qui peut engendrer des cas « match » ou « mismatch ».

❖ Si la réaction avec un réactif (chiral ou non) engendre la création d'un nouveau centre stéréogène alors le DCD sera efficace si la vitesse de racémisation est supérieure aux vitesses des réactions des deux diastéréoisomères avec ce réactif et si l'un des deux diastéréoisomères réagit plus vite que l'autre vis à vis de la réaction avec le réactif (Schéma 155).

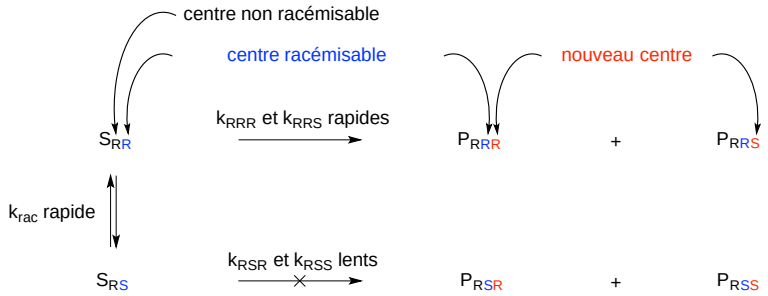


Schéma 155

Noyori *et al.* ont rapporté l'hydrogénation asymétrique de cétones non fonctionnalisées catalysée par un complexe de ruthénium-diamine-diphosphine. L'hydrogénation de la (-)-menthone possédant un centre stéréogène fixé et un centre stéréogène racémisable conduit exclusivement à l'isomère (1*R*, 3*S*, 4*S*) (Schéma 156).[131]

[131] Ohkuma, T.; Ooka, H.; Yamakawa, M.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4872.

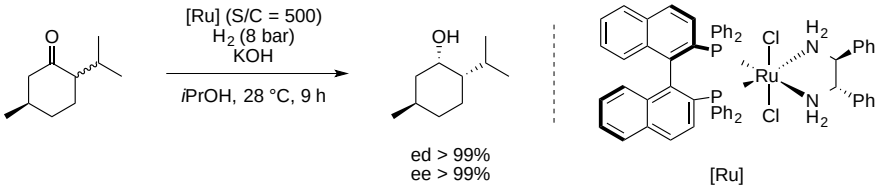


Schéma 156

D'autres systèmes plus complexes utilisant la technique du DCD ont également vu le jour. On peut citer les travaux de l'équipe de Zhou en 2013 qui a obtenu la synthèse de diols chiraux possédant trois centres stéréogènes contigus par hydrogénation asymétrique *via* un DCD de cétones cycliques disposant de deux centres stéréogènes labiles. La réaction ne s'arrête pas au composé attendu mais procède *via* la formation d'une lactone intermédiaire qui est ensuite hydrogénée pour obtenir le diol (Schéma 157).[132]

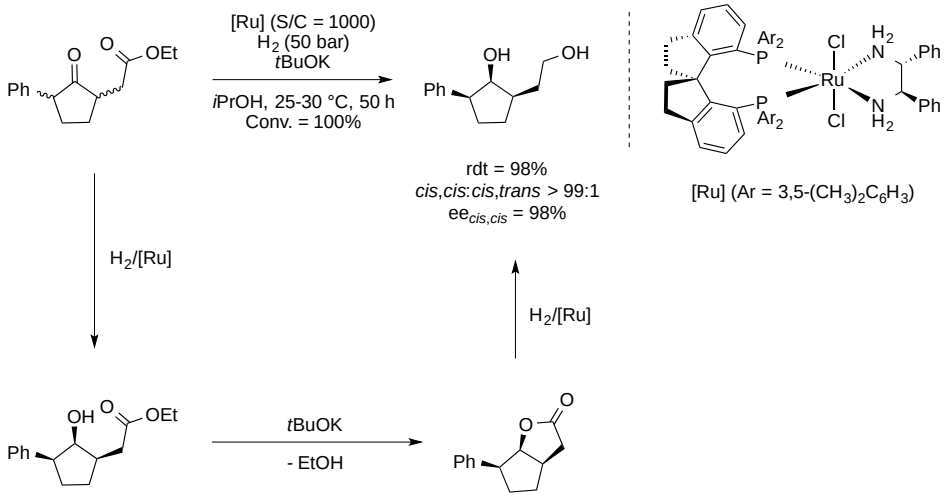


Schéma 157

Il existe des conditions pour lesquelles les vitesses de racémisation k_{rac1} à k_{rac4} sont supérieures à toutes les vitesses d'hydrogénation et dont une des vitesses d'hydrogénation est supérieure à toutes les autres. Ces conditions permettent ainsi d'avoir un DCD efficace pour l'exemple précédent (Schéma 158).

[132] Liu, C.; Xie, J.-H.; Li, Y.-L.; Chen, J.-Q.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 593.

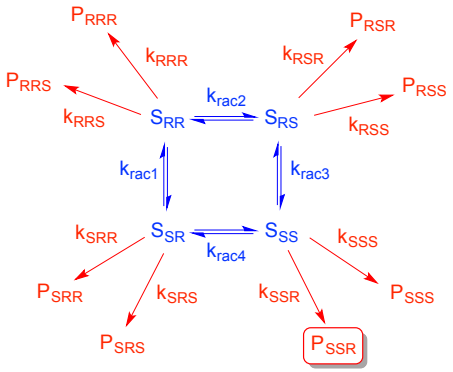


Schéma 158

Afin d'illustrer nos propos, nous allons présenter des réactions d'hydrogénation asymétrique associées à un processus de dédoublement cinétique dynamique. Nous nous limiterons à la réduction de cétones fonctionnalisées.

2. Hydrogénation asymétrique *via* dédoublement cinétique dynamique de cétones

2.1 Rappels sur le sens de l'énantiosélectivité : règle des quadrants – Cas des β-cétoesters

Historiquement, la première réduction d'une fonction cétone catalysée par un complexe de ruthénium a été réalisée sur un β-cétoester par le groupe de Noyori en 1987.[133] Depuis, l'hydrogénation asymétrique des β-cétoesters a fait l'objet de nombreuses études. En revanche, ce n'est seulement qu'à partir des années 2000 que les intermédiaires réactionnels ont été identifiés.

Le premier cycle catalytique pour l'hydrogénation asymétrique des β-cétoesters en présence d'un complexe de ruthénium(II) [Ru(diphosphine)X_2] a été proposé par Noyori.[134]

Une coupure hétérolytique du dihydrogène par le dihalogénure de ruthénium permet de générer l'intermédiaire monohydrure de ruthénium **A**. Le β-cétoester se complexe ensuite au ruthénium en déplaçant deux molécules de solvant pour former l'espèce **B**. Deux

[133] Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856.
[134] Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40.

approches peuvent être envisagées lors de la chélation du substrat sur le ruthénium (face *Re* ou face *Si* de la cétone) impliquant deux formes diastéréoisomères pour l'intermédiaire **B**. Cependant la forme favorisée énergétiquement est celle pour laquelle les interactions stériques entre le ligand et le substrat sont minimales (Schéma 159).

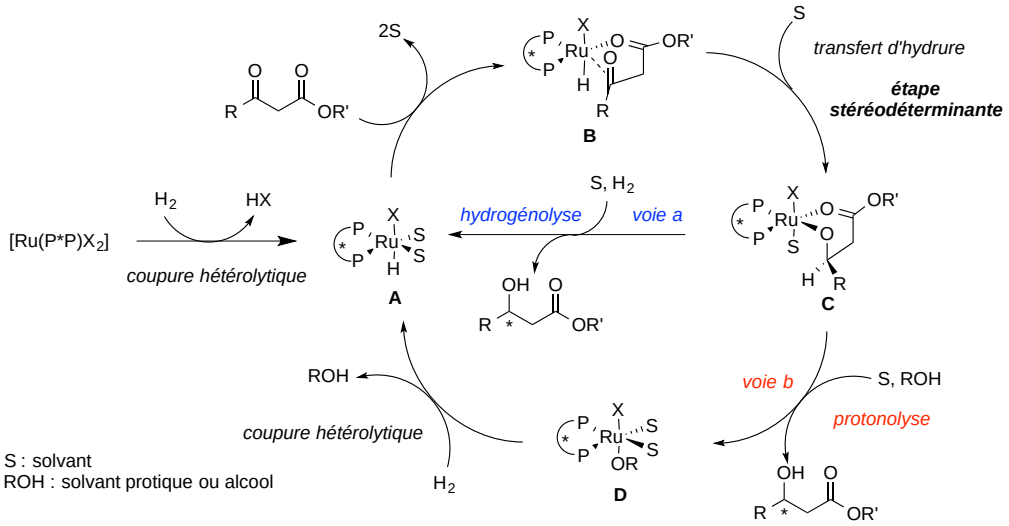


Schéma 159

Ensuite, la liaison carbonyle s'insère alors dans la liaison Ru-H pour former le complexe alkoxy-ruthénium **C**. Cette étape de transfert d'hydrure est l'étape stéréodéterminante du cycle et les espèces alkoxy-ruthénium **C** ont été isolées par l'équipe de Bergens.[135]

Enfin le β-hydroxyester est libéré, soit par une étape d'hydrogénolyse grâce à une molécule de dihydrogène (voie a), soit par une étape de protonolyse grâce à une molécule de solvant alcoolique (voie b). Dans ce dernier cas, une réaction avec une molécule de dihydrogène permet de régénérer l'espèce catalytique active (Schéma 159).

En 2001, Noyori *et al.* ont proposé un mécanisme passant par un intermédiaire alkoxy-ruthénium protoné (**C'**) permettant de faciliter le passage d'une chélation σ vers une chélation π, nécessaire à l'insertion de la cétone dans la liaison Ru-H (Schéma 160).[134]

[135] Daley, C. J. A.; Bergens, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3680.

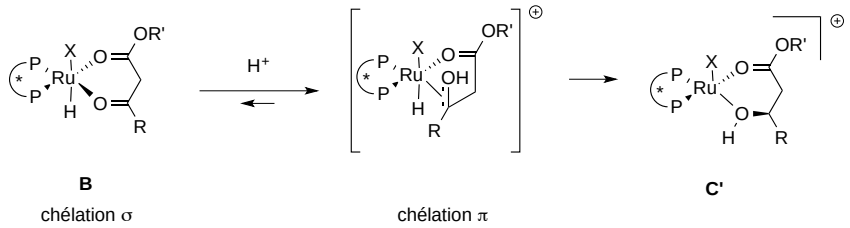


Schéma 160

Selon la configuration du ligand atropoisomère, l'hydrogénation de β-cétoesters catalysée par les complexes [Ru(ligand)X_2] peut conduire à deux énantiomères (Schéma 161).

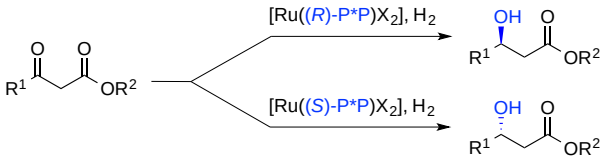


Schéma 161

Le sens de l'énantiosélectivité observé lors de l'hydrogénation de cétones fonctionnalisées par des complexes de ruthénium associés à des ligands atropoisomères a été rationalisé par la « règle des quadrants ».[136]

En effet, la diphosphine chirale crée un environnement chiral autour du ruthénium grâce aux groupements aromatiques portés par l'atome de phosphore puisque ces groupements peuvent avoir différentes orientations (axiale ou équatoriale) et donc encombrer plus ou moins certaines parties de l'espace. Si l'on prend l'exemple du BINAP,[137] le ligand de configuration (*R*) encombre les quadrants nord-ouest et sud-est alors que le ligand de configuration (*S*) encombre les quadrants nord-est et sud-ouest (Schéma 162).

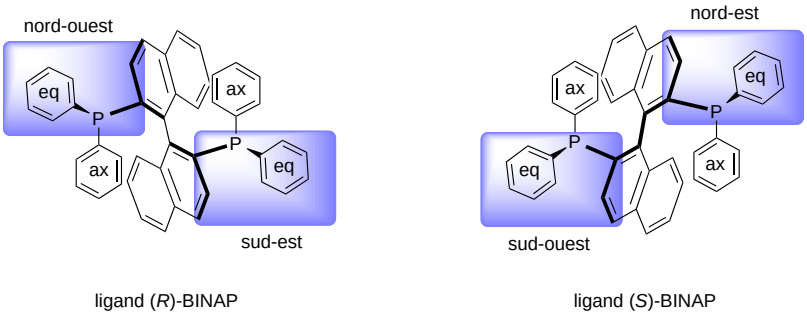


Schéma 162

[136] (a) Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 566. (b) Noyori, R. *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 380.
[137] (a) Noyori, R.; Takaya, H. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345. (b) Akutagawa, S. *Appl. Catal. A Gen.* **1995**, *128*, 171.

Lors de l'étape stéréodéterminante de transfert d'hydrure, le β-cétoester peut venir se complexer au ruthénium de deux façons (face *Si* ou face *Re*) conduisant à deux états de transition possibles. L'état de transition où les gênes stériques sont minimales sera favorisé et conduira à l'énantiomère majoritaire du β-hydroxyester.

Dans le cas de l'hydrogénation avec le ligand (*S*)-BINAP, le β-cétoester se complexe au ruthénium selon deux états de transition possibles **ET1** et **ET2** qui conduisent chacun à un énantiomère. Dans l'état de transition **ET1**, la gêne stérique entre la chaîne latérale R du β-cétoester et le groupement aromatique équatorial du ligand (*S*)-BINAP dans le quadrant sud-ouest est importante alors que, dans l'état de transition **ET2**, la gêne stérique entre l'ester et le groupement aromatique du ligand est moindre dans l'espace sud-ouest car l'ester est moins volumineux que la chaîne latérale R (Schéma 163).

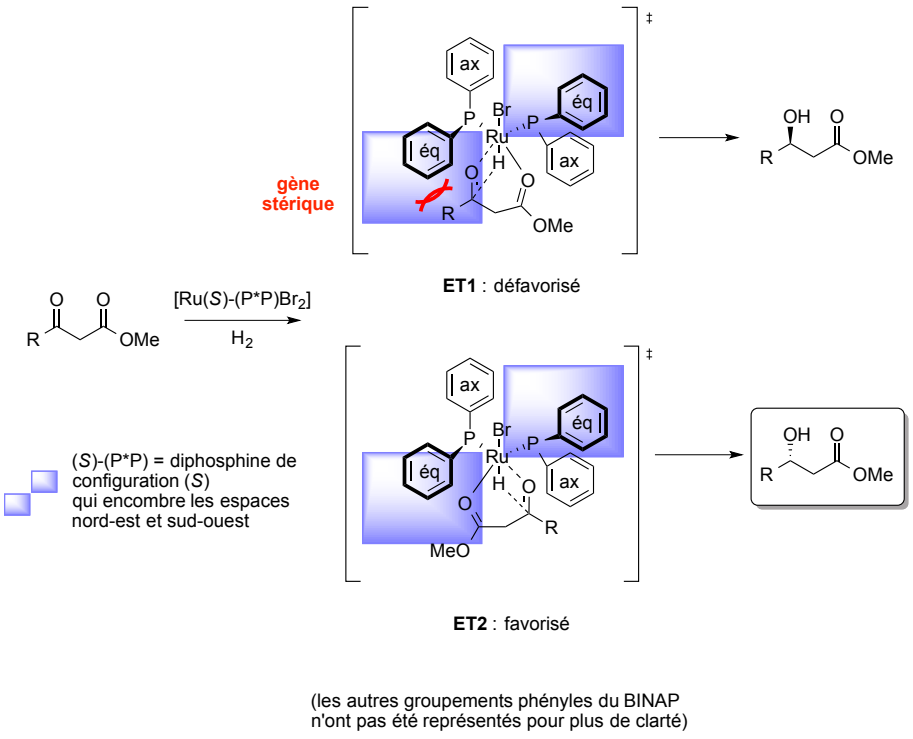


Schéma 163

En conclusion, le choix de la configuration du ligand permet d'obtenir l'un ou l'autre énantiomère du β-hydroxyester. Cette règle des quadrants s'applique à tous les ligands bidentates chiraux utilisés en hydrogénation asymétrique ainsi qu'à d'autres diphosphines portant par exemple la chiralité sur l'atome de phosphore (DIPAMP, …) ou sur la chaîne carbonée (DIOP, CHIRAPHOS, …).

Les résultats bibliographiques et personnels d'hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes de ruthénium présentés dans la suite suivent cette règle des quadrants.

2.1.1 Dédoublement cinétique dynamique de β-cétoesters α-substitués et dérivés

Un β-cétoester α-substitué racémique, possédant un centre stéréogène épimérisable en α et soumis à une réaction d'hydrogénation asymétrique peut conduire à quatre stéréoisomères (Schéma 164). Cependant, dans des conditions de DCD efficaces, il est possible d'obtenir un seul stéréoisomère. Pour cela plusieurs conditions doivent être réunies :

- $k_{rac} > k_R, k_S$: la racémisation doit être plus rapide que la réaction d'hydrogénation des deux énantiomères.
- $k_R >> k_S$ (ou $k_S >> k_R$): l'un des deux énantiomères doit réagir plus vite que l'autre vis à vis de la réaction d'hydrogénation afin de contrôler le centre stéréogène en α.
- Enfin, la haute discrimination énantiofaciale du catalyseur permettra de favoriser un seul stéréoisomère et ainsi contrôler efficacement le centre créé en β.

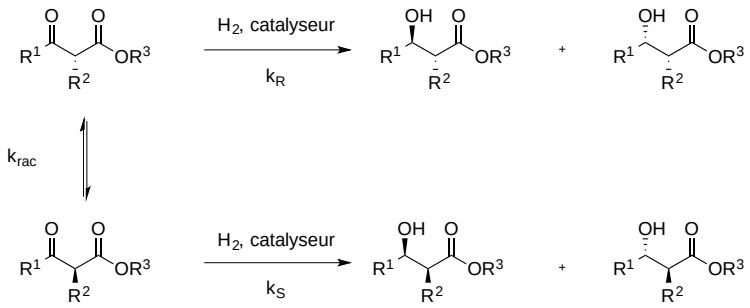


Schéma 164

L'équipe de Noyori a réalisé une étude mathématique en comparaison des résultats expérimentaux permettant de mettre en équation le processus d'hydrogénation asymétrique couplé au DCD et ainsi de prédire les paramètres influençant la réactivité et la stéréosélectivité (température, solvant, ligand, …). Les auteurs ont pu montrer que l'utilisation de dichlorométhane pour le DCD de β-cétoesters α-substitués permettait de ralentir la réaction d'hydrogénation et ainsi d'obtenir de meilleures sélectivités.[138]

Dans la suite du manuscrit, des exemples de DCD de β-cétoesters α-substitués par des groupements amines, amides, halogénures ou alkyles seront présentés.

[138] (a) Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 144. (b) Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1853.

2.1.1.1 Dédoublement cinétique dynamique d'α-amido β-cétoesters et phosphonates

En 1989, les équipes de R. Noyori[139] et J.-P. Genêt[140] ont décrit indépendamment, le premier exemple de DCD d'un α-acétamido β-cétoester par hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes chiraux de ruthénium, respectivement [Ru((*R*)-Binap)Br_2] et [Ru((*S*,*S*)-Chiraphos)Br_2] dans le cadre de la synthèse de la thréonine. Les β-hydroxyesters correspondants de configuration *syn* ont été obtenus avec d'excellents excès diastéréomériques (Binap : 98%, Chiraphos : 94%) et énantiomériques (Binap : 98%, Chiraphos : 85%). Cette technique permet le contrôle de deux centres stéréogènes contigus (Schéma 165).

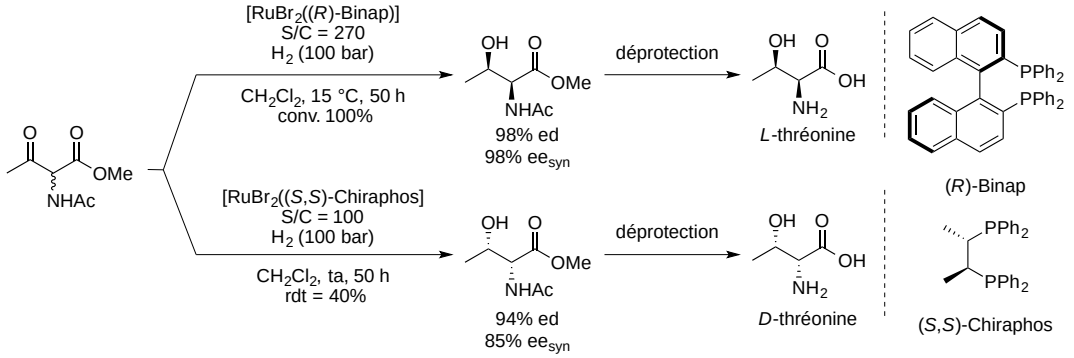


Schéma 165

Afin d'expliquer la diastéréosélectivité *syn* observée, les deux groupes ont proposé deux modèles différents. Le groupe de R. Noyori[139] a proposé un modèle de type Felkin-Anh avec chélation sur le métal de la cétone et de la fonction carbonyle de l'ester, une liaison hydrogène entre l'amide et l'ester pouvant éventuellement stabiliser cet état de transition. L'approche de l'hydrure en *anti* du substituant en position α explique la configuration *syn* observée. L'équipe de J.-P. Genêt[140b] a, quant à elle, proposé un état de transition de type chaise où le ruthénium est chélaté à la cétone et à l'oxygène de la fonction amide, et dans lequel le groupement ester est en position pseudo équatoriale (Schéma 166).

[139] Noyori, R.; Ikeda, T.; Ohkuma, T.; Widhalm, M.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Akutagawa, S.; Sayo, N.; Saito, T.; Taketomi, T.; Kumobayashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134.
[140] (a) Genêt, J.-P.; Mallart, S.; Jugé, S. Brevet Français 8911159, **1989** (b) Genêt, J.-P.; Pinel, C.; Mallart, S.; Jugé, S.; Thorimbert, S.; Laffitte, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 555.



Schéma 166

Puisque lors du processus de DCD, la racémisation du centre en α se fait par le passage par la forme énol, l'équipe de Noyori a étudié quelle forme était hydrogénée lors de la réaction. Pour cela, elle s'est intéressée à l'hydrogénation du substrat deutéré en position α. Par conséquent, si c'est la forme cétone qui est hydrogénée, le produit obtenu devrait encore posséder un deutérium en α alors que cela ne devrait pas être le cas si c'est la forme énol qui est hydrogénée (Schéma 167).

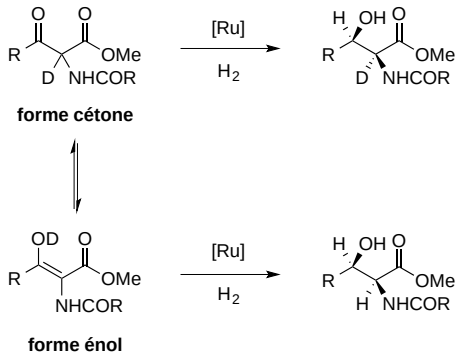


Schéma 167

L'hydrogénation du β-cétoester α-deutéré a conduit, après une conversion de 1.3%, à un mélange 80:20 en faveur du composé possédant l'atome de deutérium en α. Cette expérience permet donc de conclure que c'est la forme cétone qui est hydrogénée (Schéma 168).

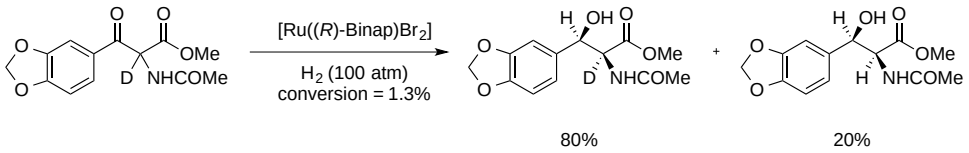


Schéma 168

Des *α*-acétamido-*ß*-cétophosphonates possédant des groupements R alkyles ou aryles ont également été réduits avec succès dans des processus de dédoublement cinétique dynamique par hydrogénation asymétrique. Une sélectivité *syn* a été obtenue, dans des

conditions d'hydrogénation plus douces en terme de pression d'hydrogène que pour les *ß*-cétoesters (Schéma 169).[141]

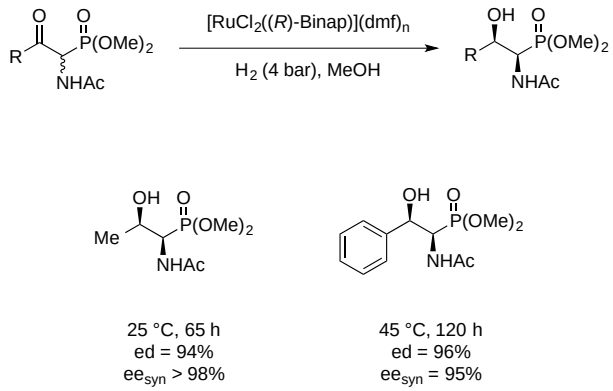


Schéma 169

En 2013, l'équipe de Zhang a décrit la réduction asymétrique *via* un DCD d'*α*-acétamido-*ß*-cétophosphonates en présence d'un catalyseur de ruthénium $[RuCl_2(benzène)]_2$ associé à un ligand (*S*)-SunPhos. La stéréosélectivité est dépendante du groupement protecteur de l'amine et de la densité électronique sur le cycle aromatique. En effet, lorsque le cycle aromatique possède un substituant donneur, la diastéréosélectivité est excellente mais lorsque le cycle aromatique est substitué par un groupement électroattracteur le rapport diastéréoisomérique chute radicalement. Des substrats alkyles ont également été réduits avec succès avec des stéréosélectivités modestes à modérées (Schéma 170).[142]

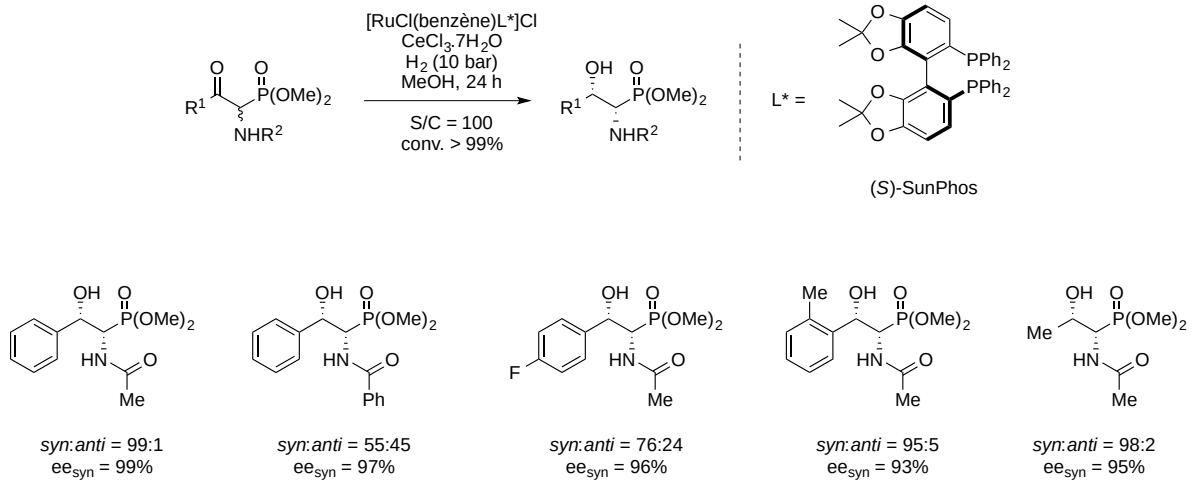


Schéma 170

[141] Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Pham, T.; Lubell, W.D.; Noyori R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5769.
[142] Tao, X.; Li, W.; Li, X.; Xie, X.; Zhang, Z. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 72.

2.1.1.2 Dédoublement cinétique dynamique d'α-phtalimido β-cétoesters

En 2004, l'équipe de X. Zhang a décrit le premier exemple de dédoublement cinétique dynamique conduisant à la formation majoritaire de l'isomère *anti* de la thréonine par hydrogénation de l'acétoacétate de méthyle α-substitué par un phtalimide en présence du catalyseur $\{[RuCl((R)\text{-}C_3\text{-}Tunaphos)]_2(\mu\text{-}Cl)_3\}\{NMe_2H_2\}$ sous 100 bar d'hydrogène avec un excellent excès énantiomérique (> 99%) (Schéma 171).[143]

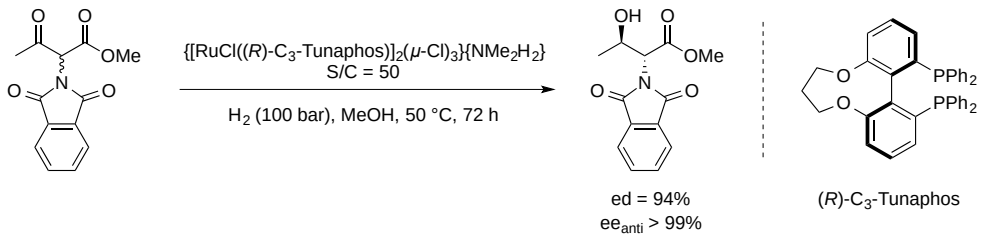


Schéma 171

2.1.1.3 Dédoublement cinétique dynamique d'α-amino β-cétoesters

Plusieurs métaux de transition (Ru, Ir, Rh, Ni) associés à différentes diphosphines chirales ont été utilisés pour réaliser l'hydrogénation asymétrique d'α-amino β-cétoesters *via* un DCD.[144]

2.1.1.3.1 Utilisation de complexes de ruthénium

Le laboratoire a développé la synthèse du Synphos, diphosphine chirale par atropoisomérie.[145] Ce ligand a été utilisé en hydrogénation asymétrique catalysée par différents métaux de transition, en particulier le ruthénium.

[143] Lei, A.; Wu, S.; He, M.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1626.
[144] (a) Hamada, Y.; Makino, K. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2008**, *66*, 1057. (b) Hamada, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*.
[145] (a) Duprat de Paule, S.; Champion, N.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Dellis, P. FR Patent 2830254, 2001; *ibid*, WO Patent 03029259, 2003. (b) Duprat de Paule, S.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Champion, N.; Deschaux, G.; Dellis, P. *Org. Process. Res. Dev.* **2003**, *7*, 399. (c) Duprat de Paule, S.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Champion, N.; Dellis, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1931. (d) Genêt, J.-P. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 908. (e) Jeulin, S.; de Paule, S. D.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Champion, N.; Dellis, P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5799.

Les équipes de Y. Hamada[146] et de J.-P. Genêt et V. Vidal[58] ont montré simultanément qu'il était possible de former des α-amino β-hydroxyesters de configuration *anti* par hydrogénation asymétrique en remplaçant la fonction amide par un groupement ammonium.

Le groupe d'Hamada a utilisé un catalyseur de ruthénium possédant un ligand Binap ce qui a permis d'obtenir des α-amino β-hydroxyesters de configuration *anti* avec d'excellentes stéréosélectivités et de bons rendements. Il a également montré que le contre-anion Cl^- donnait de meilleures diastéréosélectivités que d'autres contre-anions comme BF_4^- ou TsO^-. Enfin, il est intéressant de noter que lorsque le substrat R^1 = phényle est soumis à ces conditions d'hydrogénation à 100 °C, le produit *anti* est obtenu exclusivement (rd > 99:1) avec un rendement de 93% mais de façon quasi-racémique (ee = 4%) (Schéma 172).

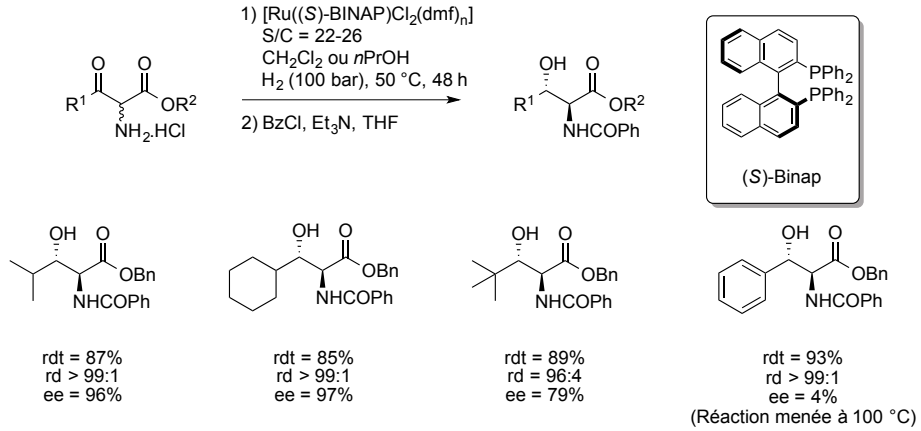


Schéma 172

Le laboratoire a montré que l'utilisation d'un catalyseur de ruthénium associé au ligand Synphos dans des conditions plus douces que celles décrites par Hamada (12 bar de dihydrogène au lieu de 100 bar) conduisait à des α-amino β-hydroxyesters *anti* avec d'excellentes stéréosélectivités (Schéma 173).

[146] Makino, K.; Goto, T.; Hiroki, Y.; Hamada, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 882.

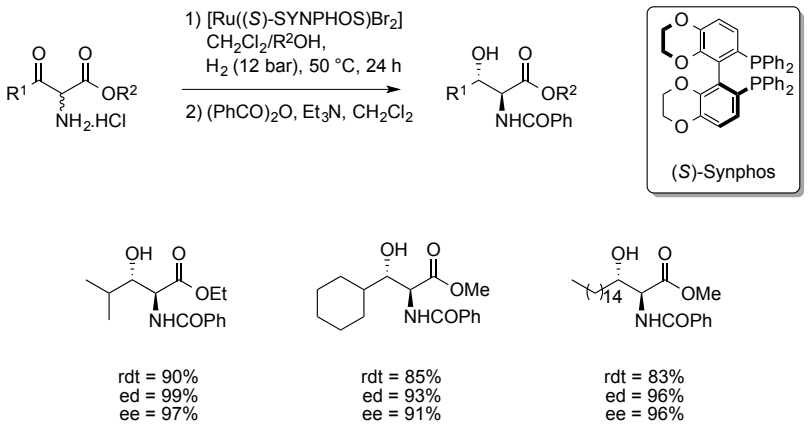


Schéma 173

Par ailleurs, des expériences avec des substrats deutérés ont été réalisées dans la lignée de celles réalisées par Noyori dans le but d'identifier la forme tautomère qui est hydrogénée.[147] L'hydrogénation du substrat deutéré en position α, a conduit avec une conversion de 46%, majoritairement au produit ne possèdant pas de deutérium en position α, ce qui laisse penser que c'est la forme énol qui a été hydrogénée (Schéma 174).

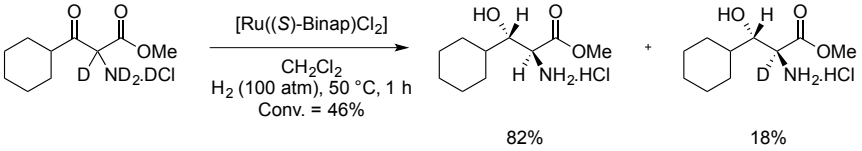


Schéma 174

En résumé, en ce qui concerne l'hydrogénation en présence de catalyseurs de ruthénium, les composés *syn* sont obtenus par hydrogénation asymétrique de la forme cétone *via* un état de transition à 6 centres où le doublet non liant de l'azote est en partie engagé dans la délocalisation de la fonction amide. En revanche, lorsque le doublet non liant de l'azote est totalement disponible, c'est la forme énol qui est hydrogénée *via* un état de transition à 5 centres et conduit aux composés *anti* (Schéma 175).

[147] Makino, K.; Goto, T.; Hiroki, Y.; Hamada, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2816.

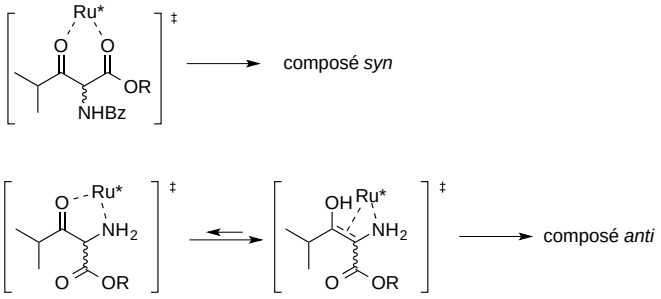


Schéma 175

2.1.1.3.2 Utilisation de complexes d'iridium

L'hydrogénation en présence de catalyseurs de ruthénium se limite aux α-amino β-cétoesters substitués par des chaînes alkyles puisqu'une faible énantiosélectivité est obtenue pour les substrats substitués par des groupements aryles. C'est pourquoi l'équipe d'Hamada a décrit en 2005, l'utilisation de complexes d'iridium pour la synthèse d'α-amino β-hydroxyesters aromatiques de configuration *anti* grâce à une réaction d'hydrogénation asymétrique. Les auteurs ont utilisé un complexe d'iridium formé *in situ* à partir de $[Ir(cod)Cl]_2$ et d'une diphosphine chirale, le (*S*)-MeOBIPHEP, dans l'acide acétique en présence d'acétate de sodium et d'une source de I^-.[148] La présence de groupements électro-attracteurs sur le noyau aromatique tend à ralentir la réaction et à diminuer l'énantiosélectivité. Par conséquent, la stéréosélectivité de cette réaction est influencée par l'environnement électronique du substrat (Schéma 176).[149,150]

[148] Effets de l'additif I^- voir : (a) Spindler, F.; Pugin, B.; Blaser, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 558. (b) Mashima, K.; Matsumura, Y.; Kusano, K.; Kumobayashi, H.; Sayo, N.; Hori, Y.; Ishizaki, T.; Akutagawa, S.; Takaya, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 609. (c) Morimoto, T.; Nakajima, N.; Achiwa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1951. (d) Morimoto, T.; Nakajima, N.; Achiwa, K. *Synlett* **1995**, 748. (e) Xiao, D.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3425. (f) Wang, W.; Lu, S.; Yang, P.; Han, X.; Zhou, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10536. Revues : (a) Vogl, E. M.; Gröger, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1570. (b) Fagnou, K.; Lautens, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 26.
[149] Makino, K.; Hiroki, Y.; Hamada, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5784.
[150] Malacea, R.; Poli, R.; Manoury, E. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 729.

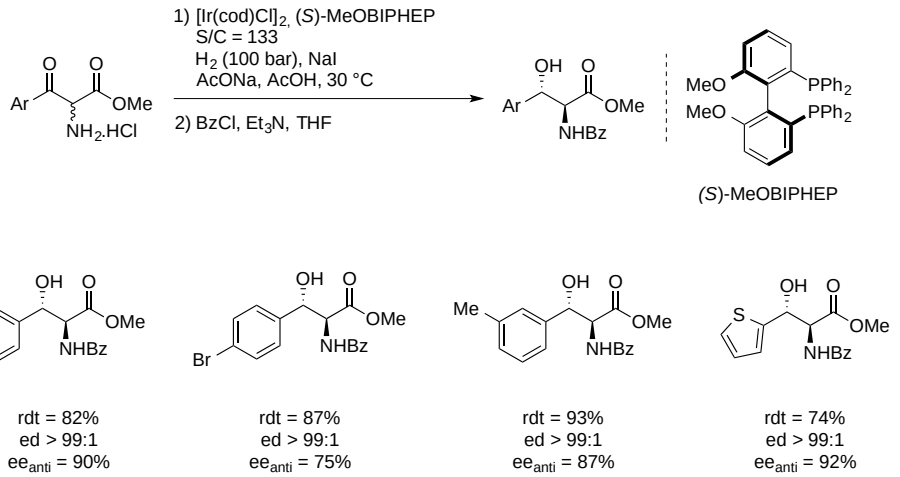


Schéma 176

L'utilisation du catalyseur de première génération implique une préparation délicate et de fortes conditions de pression d'hydrogène (100 bar), c'est pourquoi Hamada *et al.* ont décrit l'utilisation d'un nouveau complexe d'iridium, dit de seconde génération, plus maniable et utilisable dans des conditions plus douces.

Pour cela, ils ont utilisé le catalyseur de première génération en remplaçant I^- par l'anion $BARF^-$ qui est faiblement coordinant et permet ainsi d'exalter le caractère cationique du complexe [Ir-((*S*)-MeOBIPHEP)-BARF].[151] Les auteurs ont ainsi pu diminuer le taux catalytique (de 3 mol% à 1 mol%) sans influencer la stéréosélectivité et ils ont constaté que l'énantiosélectivité augmentait lorsque la pression d'hydrogène diminuait. De plus, ces conditions ont également été appliquées à des substrats substitués par des groupements alkyles (Schéma 177).[152]

[151] Nishida, H.; Takada, N.; Yoshimura, M.; Sonoda, T.; Kobayashi, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 2600. Pour l'influence du contre ion BARF sur d'autres réactions d'hydrogénation voir : (a) Lightfoot, A.; Schnider, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2897. (b) Drago, D.; Pregosin, P. S.; Pfaltz, A. *Chem. Commun.* **2002**, *2*, 286. (c) Pfaltz, A.; Blankenstein, J.; Hilgraf, R.; Hörmann, E.; McIntyre, S.; Menges, F.; Schönleber, M.; Smidt, S. P.; Wüstenberg, B.; Zimmermann, N. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 33.

[152] (a) Makino, K.; Iwasaki, M.; Hamada, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4573. (b) Maeda, T.; Makino, K.; Iwasaki, M.; Hamada, Y. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11954.

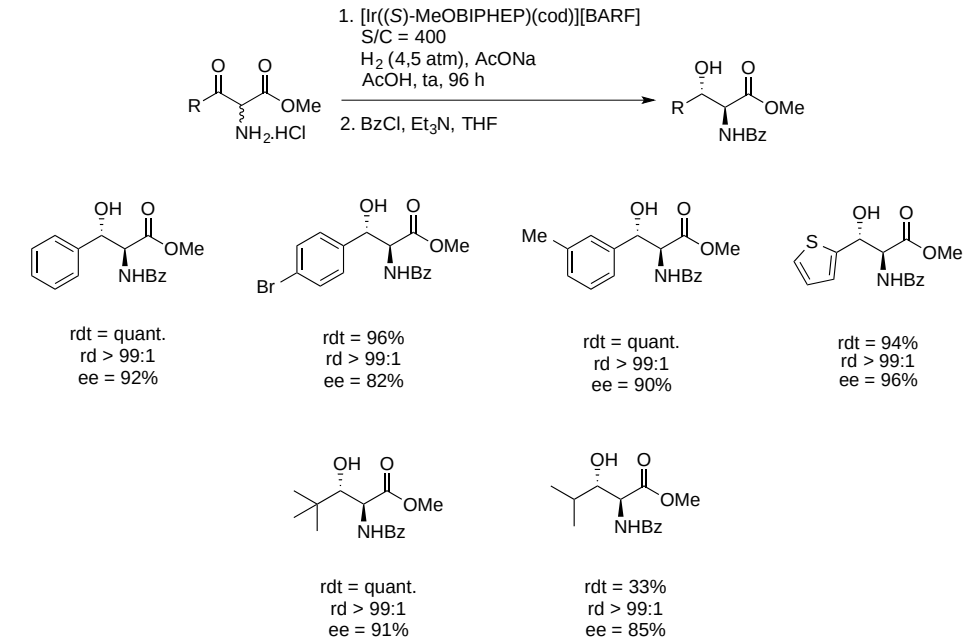


Schéma 177

Des expériences de deutération ont permis de montrer que c'est la forme cétone qui est hydrogénée avec les complexes d'iridium. En effet, les auteurs ont observé que seules les espèces **X** et **Y** étaient obtenues résultant de l'addition d'une molécule de dihydrogène sur la position β et non *via* une forme énol (position α). La formation du composé **Y** possédant un atome de deutérium en position β peut s'expliquer par l'échange entre l'hydrogène présent sur l'iridium et le deutérium sur l'amine *via* une espèce η^2 (Schéma 178).[153]

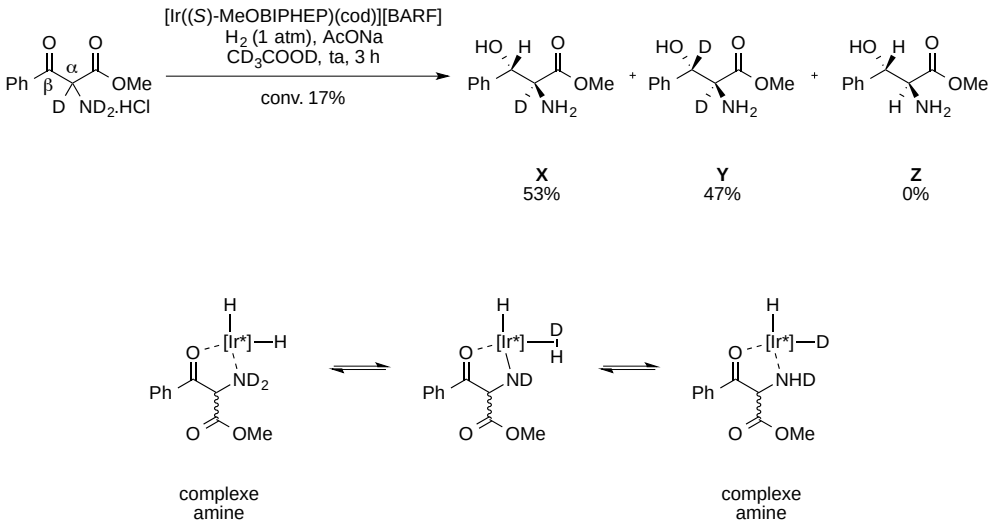


Schéma 178

[153] Dahlenburg, L.; Götz, R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 888.

2.1.1.3.3 Utilisation de complexes de rhodium

L'équipe d'Hamada s'est également intéressée à l'hydrogénation asymétrique d'α-amino β-cétoesters aromatiques catalysée par des complexes de rhodium.[154] En 2006, elle a développé la synthèse d'α-amino β-hydroxyesters de configuration *anti* par hydrogénation asymétrique *via* un DCD catalysée par un complexe de rhodium associé au ligand ferrocénique (*R*,*S*)-PPF-P*t*Bu$_2$. Les ligands ferrocéniques se sont avérés plus efficaces en termes de réactivité et de sélectivité que les diphosphines chirales pour ces réactions d'hydrogénation asymétrique catalysées par du rhodium (Schéma 179).

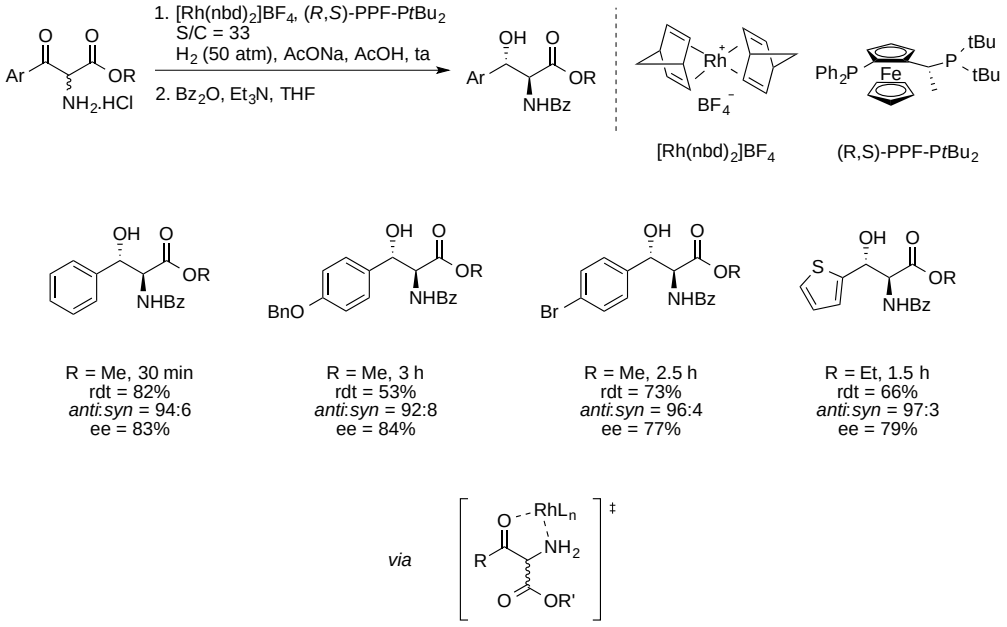


Schéma 179

2.1.1.3.4 Utilisation de complexes de nickel

En 2008, Hamada *et al.* ont effectué le DCD d'α-ammonium β-cétoesters par hydrogénation asymétrique catalysée par un complexe de nickel.[155] Cette synthèse d'α-amino β-hydroxyesters de configuration *anti* constitue le premier exemple de DCD catalysé par un complexe de nickel. L'hydrogénation procède avec une parfaite diastéréosélectivité en faveur du composé *anti*. Les substrats possédant un groupement électroattracteur ou électrodonneur

[154] Makino, K.; Fujii, T.; Hamada, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 481.
[155] (a) Hamada, Y.; Koseki, Y.; Fujii, T.; Maeda, T.; Hibino, T. *Chem. Commun.* **2008**, 6206. (b) Yoshimura, M.; Tanaka, S.; Kitamura, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3635.

sur le cycle aromatique ainsi que les hétérocycles sont réduits avec de très bonnes énantiosélectivités. En revanche, bien que les substrats substitués par des groupements alkyles montrent une diastéréosélectivité totale en faveur du composé *anti*, ils sont obtenus avec des énantiosélectivités modérées (Schéma 180).

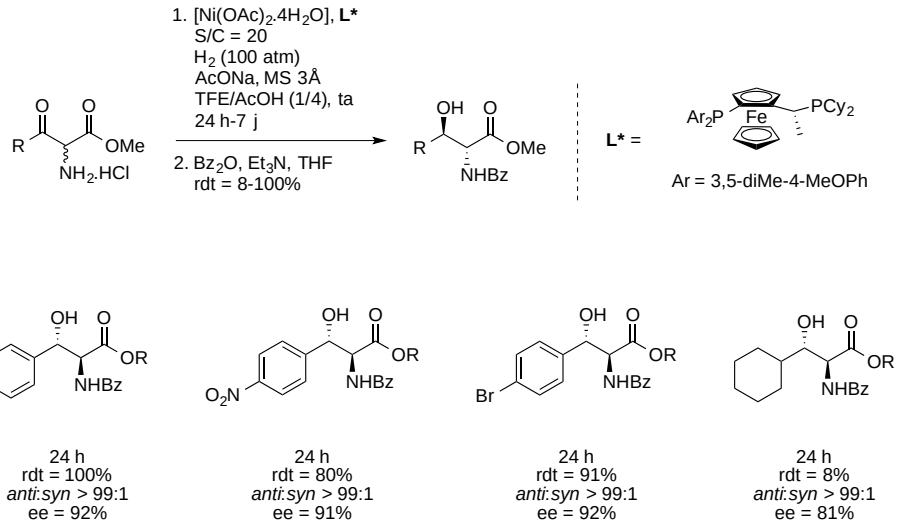


Schéma 180

A la suite de leurs travaux, les mêmes auteurs ont décrit l'hydrogénation asymétrique *via* un DCD d'α-amino cétones substituées par des groupements aryles avec une parfaite diastéréosélectivité et de modestes à bonnes énantiosélectivités (Schéma 181).[156]

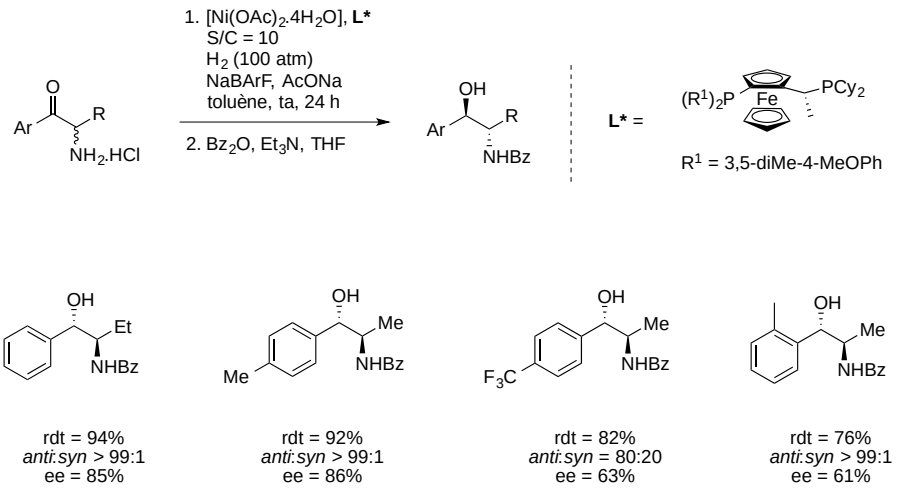


Schéma 181

[156] Hibino, T.; Makino, K.; Sugiyama, T.; Hamada, Y. *ChemCatChem* **2009**, *1*, 237.

2.1.1.4 Dédoublement cinétique dynamique d'α-halogéno β-cétoesters et phosphonates

Ce processus permettant de contrôler deux centres stéréogènes contigus a été également étendu à d'autres *β*-cétoesters *α*-fonctionnalisés.

2.1.1.4.1 α-bromo β-cétophosphonates

Le groupe de Noyori a réalisé l'hydrogénation asymétrique d'α-bromo-ß-céto-phosphonates permettant d'accéder aux α-bromo-ß-hydroxy-phosphonates *syn* correspondants avec d'excellentes énantiosélectivités. Il faut noter que la discrimination énantiofaciale du catalyseur pour ce substrat est très efficace puisque c'est le groupement phosphonate qui dirige le cours stéréochimique de la réaction dans le modèle de Felkin-Anh. Il est important de noter que lors de cette réaction le produit débromé est également obtenu (15%). Cette méthode a été appliquée à la synthèse d'un antibiotique : la fosfomycine (Schéma 182).[157]

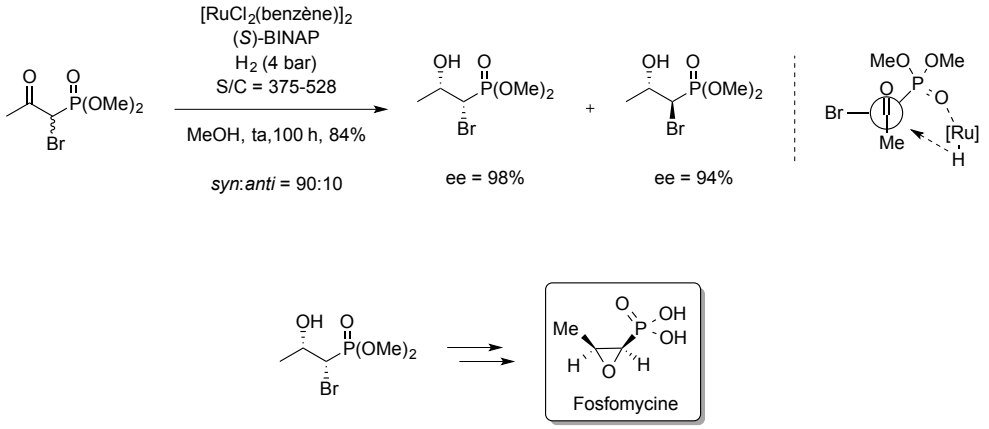


Schéma 182

En 2012, l'équipe de Zhang a également observé la présence du produit débromé lors de la réduction asymétrique du diméthyl(1-bromo-2-oxopropyl)phosphonate en présence du catalyseur de ruthénium [RuCl(benzène)(*S*)-SunPhos]Cl. Les stéréosélectivités obtenues sont excellentes (rd = 96:4, ee_{syn} = 99.7%) (Schéma 183).[158]

[157] Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2931.
[158] Tao, X.; Li, W.; Ma, X.; Li, X.; Fan, W.; Zhu, L.; Xie, X.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8401.

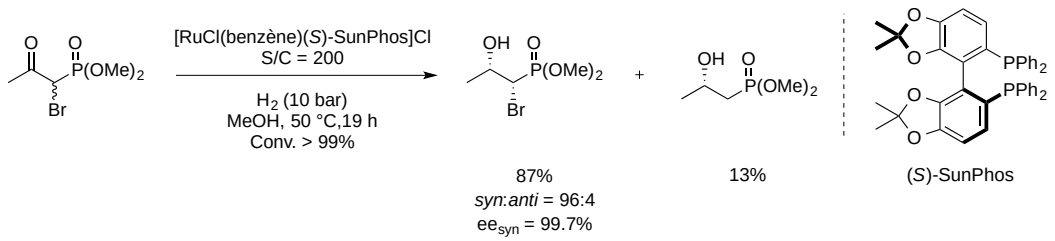


Schéma 183

2.1.1.4.2 α-chloro β-cétoesters et phosphonates

Pour éviter la formation du sous-produit débromé, notre équipe a remplacé l'atome de brome de l'*α*-bromo-*ß*-cétophosphonate par un atome de chlore pour essayer de s'affranchir de cette réaction secondaire. Des α-chloro-β-hydroxy-phosphonates *syn* substitués par des groupements alkyles ou aryles ont pu être obtenus par hydrogénation asymétrique *via* un DCD en utilisant des complexes de type $[\{RuCl((S)\text{-}P^*P)\}_2(\mu\text{-}Cl)_3][NH_2Et]$[103,159,160] associés à différentes diphosphines atropoisomères (Schéma 184).[161]

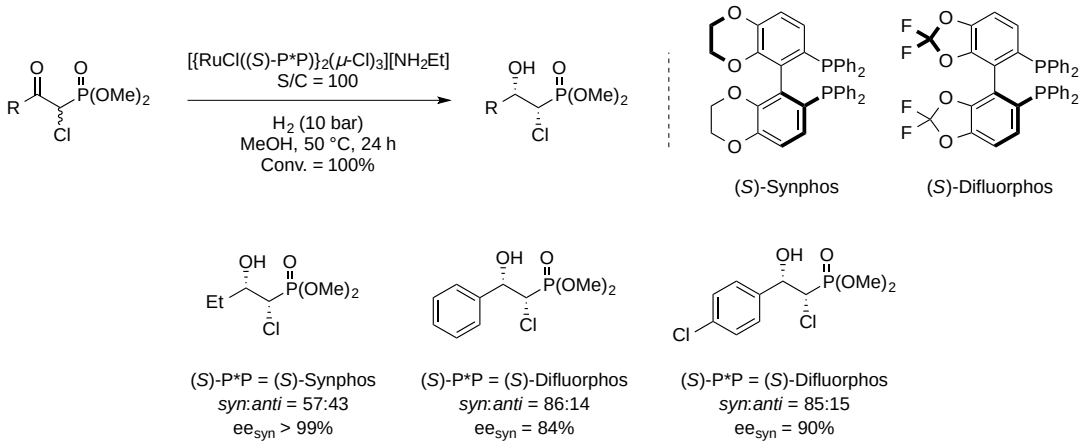


Schéma 184

La société Takasago a développé l'hydrogénation du 2-chloro-4-cyclohexyl-3-oxo-butanoate de méthyle à l'aide du complexe $[\{RuCl((R)\text{-Binap})\}_2(\mu\text{-}Cl)_3]NEt_3$ dans le cadre de

[159] (a) Ikariya, T.; Ishii, Y.; Kawano, H.; Arai, T.; Saburi, M.; Yoshikawa, S.; Akutagawa, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 922. (b) Ikariya, T.; Ishii, Y.; Kawano, H.; Saburi, M.; Yoshikawa, S.; Uchida, Y.; Kumobayashi, H. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.* **1989**, 1571.
[160] Ohta, T.; Tonomura, Y.; Nazaki, K.; Takaya, H.; Mashima, K. *Organometallics* **1996**, *19*, 1521.
[161] Prévost, S.; Gauthier, S.; Caño de Andrade, M. C.; Mordant, C.; Touati, A. R.; Lesot, P.; Savignac, P.; Ayad, T.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1436.

la synthèse de la cyclohexyl-norstatine. Une sélectivité très moyenne (65:35) en faveur de l'isomère *anti* a été observée (Schéma 185).[162]

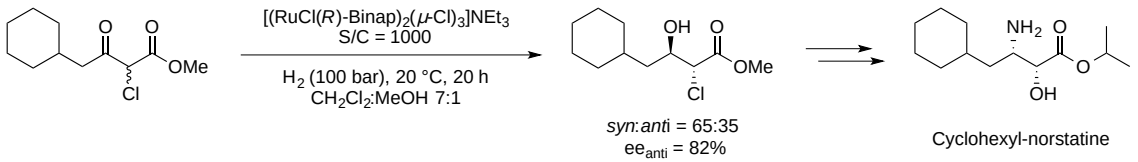


Schéma 185

Notre laboratoire a également développé en 1995 la synthèse d'α-chloro-β-hydroxyesters par hydrogénation asymétrique d'α-chloro-β-cétoesters à l'aide d'un complexe de ruthénium [Ru(cod)(2-methylallyl)$_2$] associé à un ligand diphosphine chirale (Binap ou MeO-Biphep). De bonnes à excellentes stéréosélectivités sont obtenues pour les substrats aryles comme pour les substrats alkyles dans les conditions optimisées (80 bar de dihydrogène à 80 °C dans le dichlorométhane). Il est à noter que la diastéréosélectivité de la réaction est dépendante du solvant utilisé puisque si la réaction est conduite dans le méthanol, le composé *syn* est obtenu. En revanche, les produits *anti* sont majoritairement formés dans le dichlorométhane (Schéma 186).[163,164]

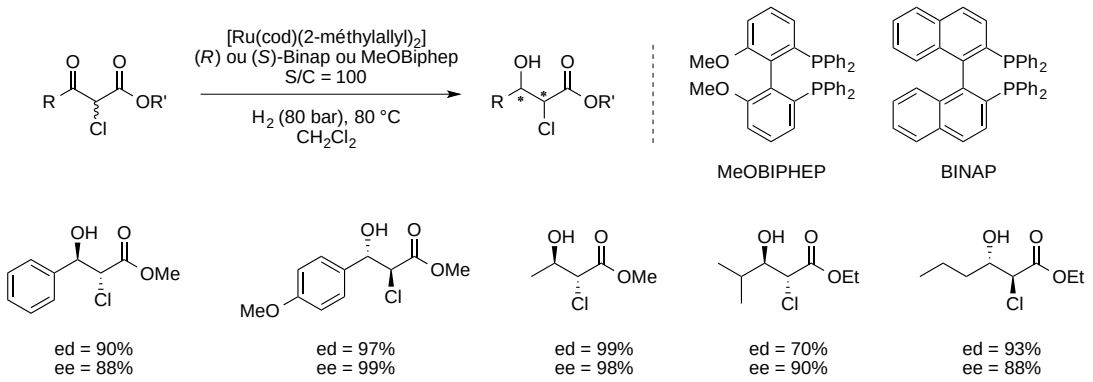


Schéma 186

Cette méthode a été utilisée au laboratoire lors de la synthèse de plusieurs composés à activité thérapeutique pour la synthèse totale du Diltiazem, un médicament de la famille des benzothiazépines, prescrit pour le traitement de l'hypertension et des angines de poitrine. L'étape clé de la synthèse est l'hydrogénation d'un α-chloro-β-cétoester *via* un dédoublement cinétique dynamique en présence du catalyseur de ruthénium [Ru(cod)(2-méthylallyl)$_2$]

[162] Sayo, N.; Sano, N.; Kumobayachi H. EU Patent 0519763, 1992.
[163] Genêt, J.-P.; Caño de Andrade, M. C.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2063.
[164] Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 846.

associé au ligand (*S*)-MeOBiphep. Le composé *anti* a ainsi été obtenu avec de très bonnes stéréosélectivités (Schéma 187).[165]

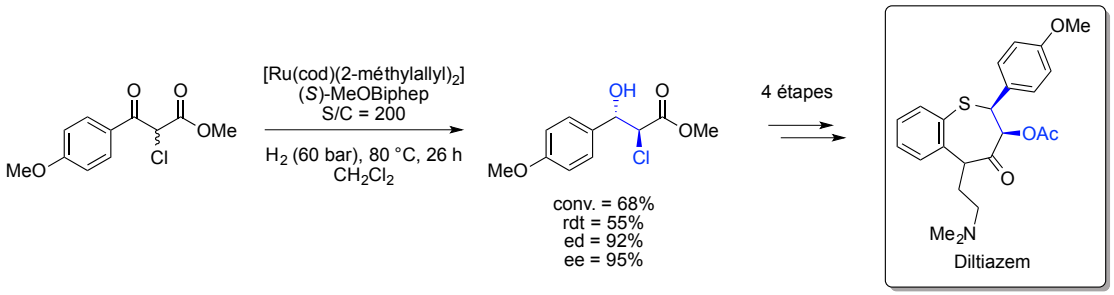


Schéma 187

L'hémisynthèse du Taxotère a également été réalisée au laboratoire à l'aide du ligand (*R*)-Difluorphos[145e,166] par un dédoublement cinétique dynamique lors de l'hydrogénation d'un α-chloro-β-cétoester catalysée par un complexe de ruthénium (Schéma 188).[161]

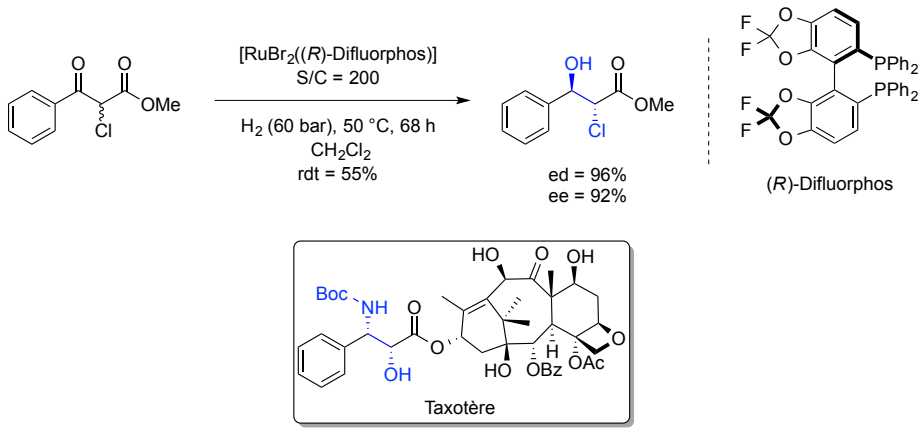


Schéma 188

2.1.1.4.3 α-fluoro β-cétoesters

En 2006, le groupe de G. Szöllősi a réalisé le DCD du 2-fluoroacétoacétate d'éthyle par catalyse hétérogène *via* une hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes de platine avec de bons excès énantio- et diastéréoisomérique (Schéma 189).[167]

[165] Mordant, C.; Caño de Andrade, C.; Touati, R.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Hassine, B. B.; Genêt, J.-P. *Synthesis* **2003**, 2405.
[166] (a) Genêt, J.-P.; Ayad, T.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2824. (b) Jeulin, S.; Duprat de Paule, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Champion, N.; Dellis, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 320.

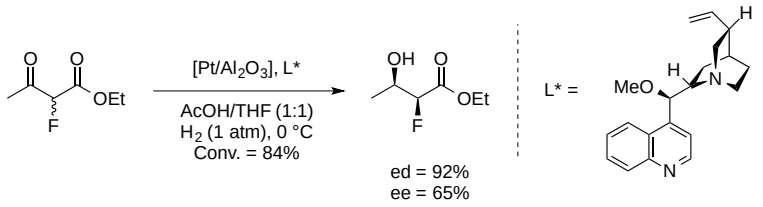


Schéma 189

2.1.1.5 Dédoublement cinétique dynamique d'*α*-alkyl β-cétoesters et phosphonates

Il n'existe que très peu d'exemples de dédoublement cinétique dynamique *via* une réaction d'hydrogénation asymétrique d'*α*-alkyl-*ß*-cétoesters dans la littérature.

En 1987, le groupe de Noyori a décrit l'hydrogénation asymétrique *via* un DCD du 2-méthyl-3-oxobutanoate d'éthyle. Dans le dichlorométhane, un mélange 2:1 en faveur du *ß*-hydroxyester de configuration *anti* a été obtenu tandis qu'aucune sélectivité n'a été observée dans l'éthanol (Schéma 190).[168]

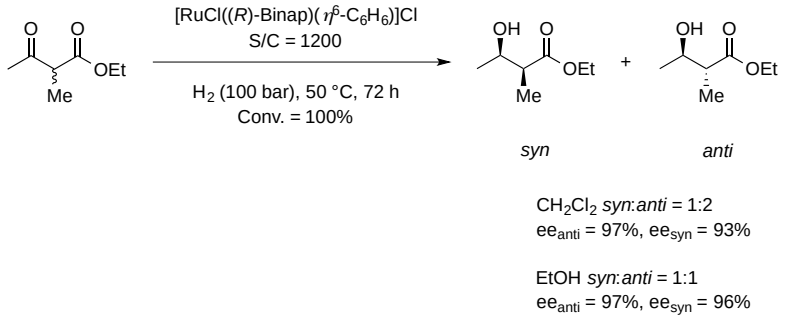


Schéma 190

Le groupe de Burk s'est également intéressé au DCD du 2-méthyl-3-oxobutanoate d'éthyle par hydrogénation asymétrique en présence d'un catalyseur de ruthénium et d'un ligand de type phospholane.[169] Une faible diastéréosélectivité en faveur du composé *syn* a été observée (Schéma 191).[170]

[167] Szőri, K.; Szöllősi, G.; Bartók, M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 515.
[168] (a) Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856. (b) Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Tokunaga, M.; Noyori R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 1.
[169] Burk, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 363.
[170] Burk, M. J.; Harper, T. G. P.; Kalberg, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4423.

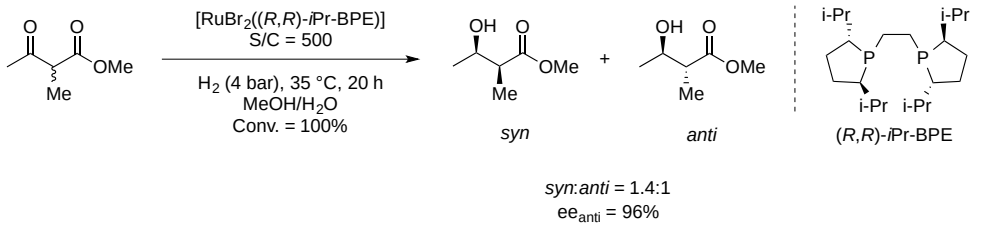


Schéma 191

Cette méthode a été appliquée à la synthèse d'un antibiotique de la famille des macrolides : la (-)-Roxaticine par Rychnovsky *et al.*[171] L'hydrogénation du 2,4-diméthyl-3-oxo-pentanoate de méthyle a permis l'obtention d'un mélange 7:1 en faveur du diastéréoisomère de configuration *syn*, avec une énantiosélectivité modeste. Cette meilleure diastéréosélectivité peut être expliquée par un encombrement plus important créé par l'isopropyle (Schéma 192).

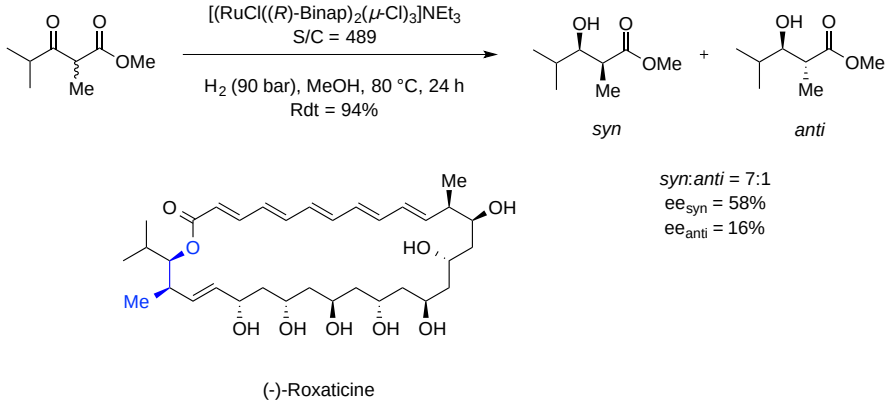


Schéma 192

Le dédoublement d'*α*-alkyl-*ß*-cétoesters a également été étudié au laboratoire pour la synthèse totale d'intermédiaires d'intérêt biologique comme la Dolaproine et ses isomères.[172] Ces derniers ont été obtenus en utilisant des complexes de ruthénium associés à des diphosphines chirales par atropoisomérie comme le Synphos ou le MeOBiphep. La diastéréosélectivité de la réaction est influencée par la nature du groupement protecteur de l'amine (chlorhydrate ou boc) (Schéma 193).

[171] Rychnovsky, S. D.; Hoye, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1753.
[172] (a) Mordant, C.; Reymond, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9715. (b) Lavergne, D.; Mordant, C.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1909.

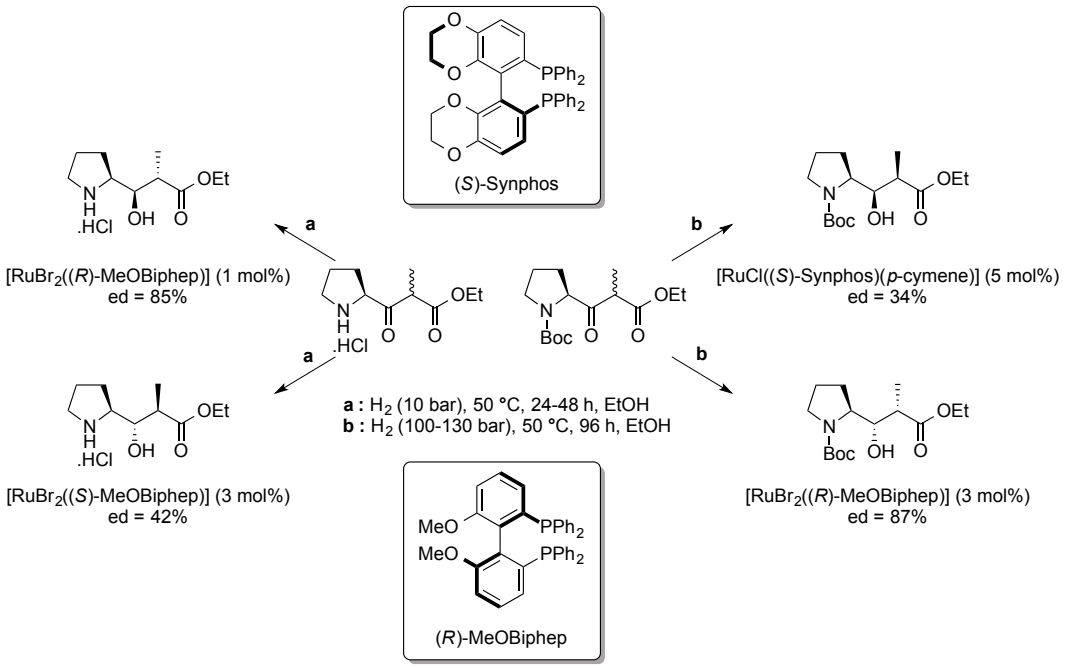


Schéma 193

Cette méthode a également permis la synthèse de la Dolastatine 10,[173] qui est en phase II d'études cliniques pour ses propriétés cytotoxiques, et celle du Gymnangiamide (Schéma 194).[174]

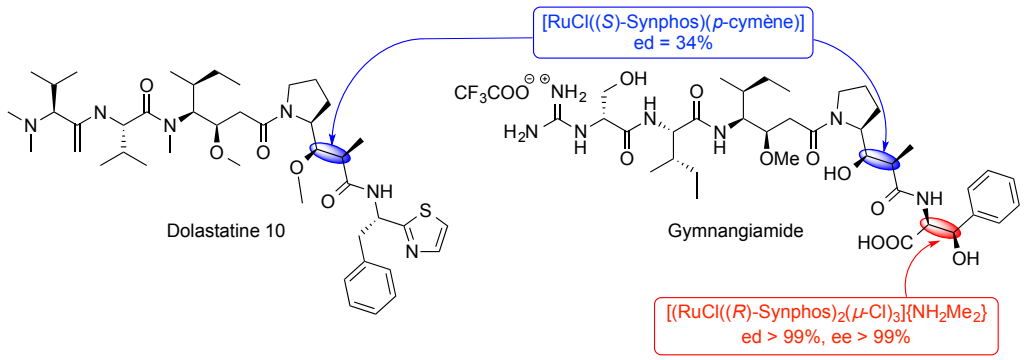


Schéma 194

En 2012, Zhang *et al.* se sont intéressés à la synthèse d'α-alkyl β-hydroxy phosphonates *syn* par hydrogénation asymétrique *via* un processus de DCD en présence d'un catalyseur [RuCl(benzène)(*S*)-SunPhos]Cl. Les diastéréosélectivités ainsi que les énantiosélectivités observées sont excellentes (Schéma 195).[158]

[173] Mordant, C.; Reymond, S.; Tone, H.; Lavergne, D.; Touati, R.; Ben Hassine, B.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6115.
[174] Tone, H.; Buchotte, M.; Mordant, C.; Guittet, E.; Ayad, T.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1995.

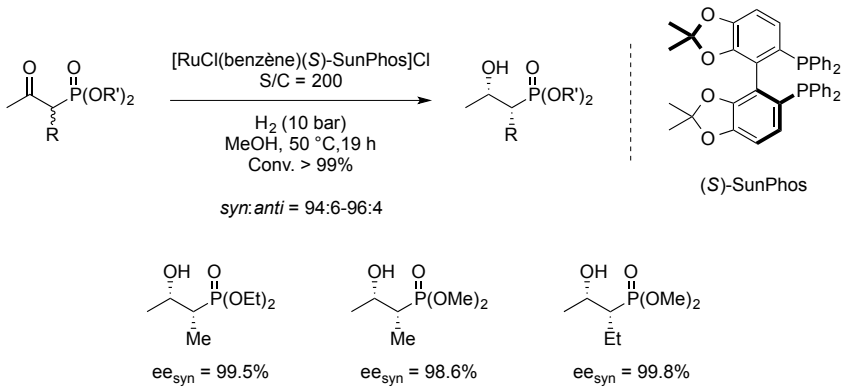


Schéma 195

Le DCD d'un α-benzamidométhyl-β-cétoester par hydrogénation à l'aide du complexe [RuI((*R*)-Binap)(*p*-cymène)]I, a été développé par la société Takasago pour la synthèse d'un intermédiaire avancé de la synthèse d'antibiotiques de la famille des carbapénèmes à l'échelle industrielle. [175] Le diastéréoisomère *syn* est obtenu avec un très bon rapport diastéréoisomérique (92:8) et une excellente énantiosélectivité (99%) (Schéma 196).[148b]

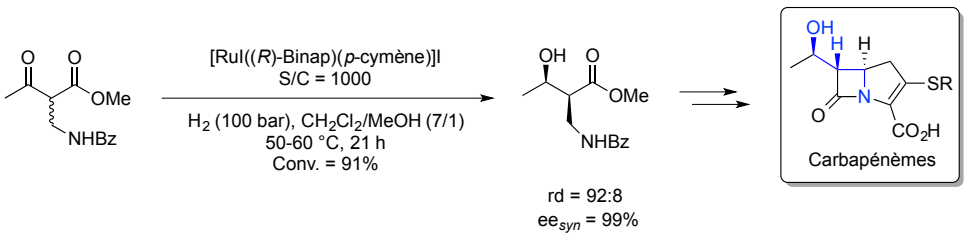


Schéma 196

Les analogues cycliques des *α*-alkyl-*β*-cétoesters ont été hydrogénés avec succès à l'aide de complexe de ruthénium.

En 1990, Noyori *et al.* ont décrit l'hydrogénation asymétrique de γ-lactones permettant d'obtenir des composés de configuration *syn* avec de bons excès énantio- et diastéréoisomérique. Ils ont également rapporté l'hydrogénation *via* un DCD de cétones cycliques conduisant à des produits de configuration *anti*. La diastéréosélectivité *anti* de la réaction chute lorsque celle-ci est effectuée dans un solvant alcoolique plutôt que dans le dichlorométhane. Les auteurs ont également observé que plus la taille du cycle augmentait plus la diastéréosélectivité diminuait. Noyori a également proposé deux états de transitions permettant de justifier des sélectivités observées (Schéma 197).[168b]

[175] Ager, D. J.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3340.

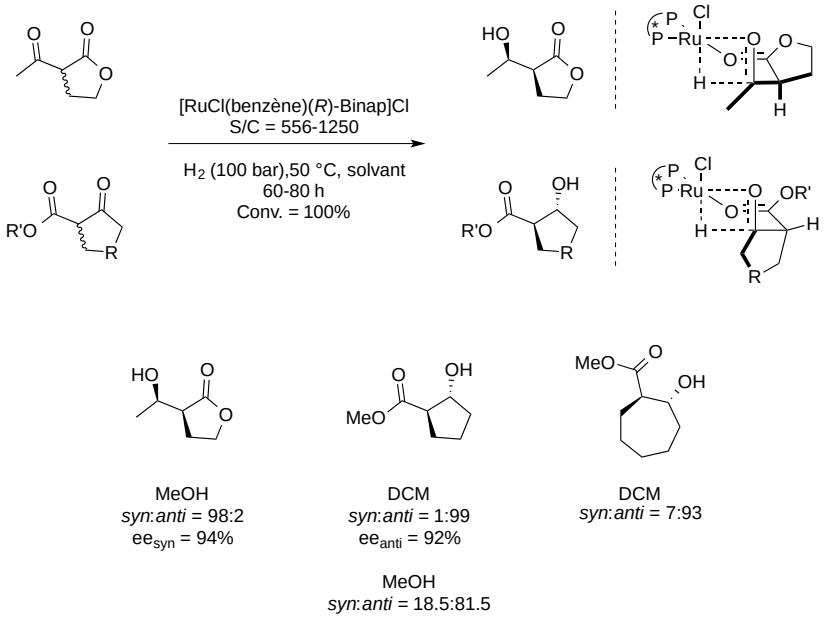


Schéma 197

En 1994, le laboratoire a rapporté l'hydrogénation de *ß*-cétoesters *α*-substitués cycliques conduisant aux produits *trans*, avec une très bonne stéréosélectivité, notamment pour les cycles à 5 chaînons. L'effet du solvant sur la diastéréosélectivité de la réaction est important : les solvants alcooliques entraînent sur certains exemples, une perte totale de sélectivité (Schéma 198).[176]

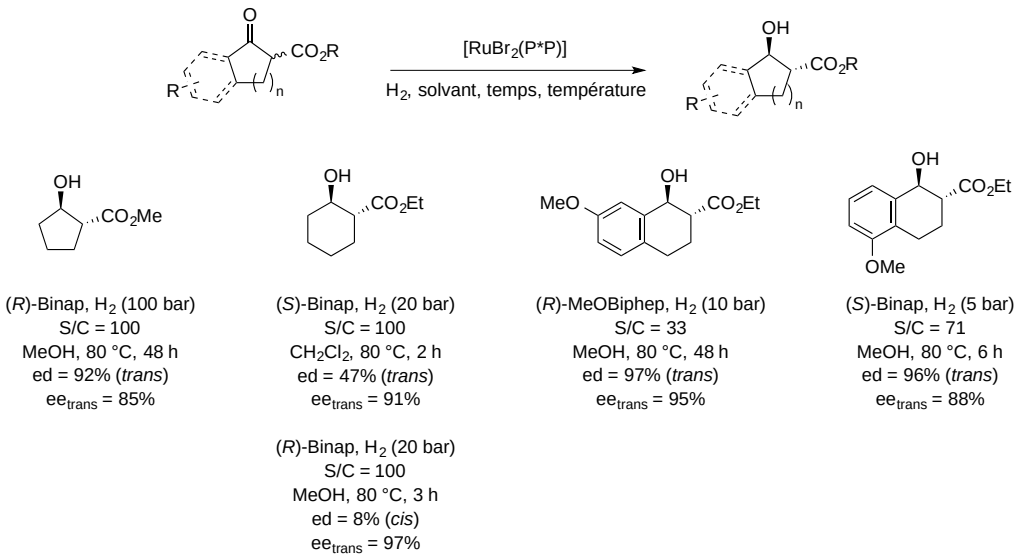


Schéma 198

[176] Genêt, J.-P.; Pfister, X.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Pinel, C.; Laffitte, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4559.

En 1996, l'équipe de Nishizawa et Azuma a également décrit la réduction asymétrique de γ-lactones substituées par une chaîne longue alkyle carbonylée avec des sélectivités comparables à celles obtenues par l'équipe de Noyori pour les γ-lactones substituées par un acétyle (Schéma 199).[177]

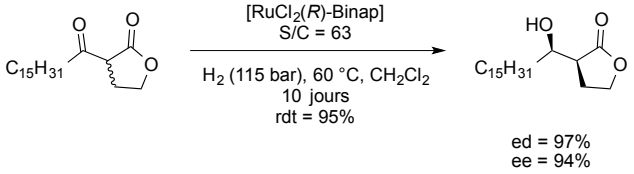


Schéma 199

Cette méthode a également été utilisée dans le cadre de la synthèse totale d'une *ß*-lactone naturelle (1233A). En effet, un dicétoester cyclique a été hydrogéné à l'aide du catalyseur [RuCl((*S*)-Binap)(η^6-C_6H_6)]Cl pour conduire exclusivement à l'alcool *trans* correspondant avec d'excellentes stéréosélectivités (ed > 99%, ee = 97%) (Schéma 200).[178]

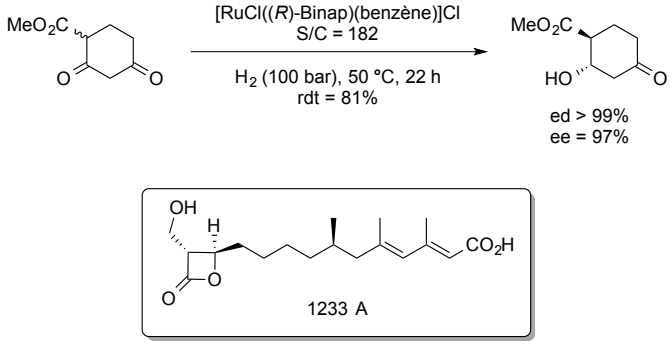


Schéma 200

Le dédoublement cinétique dynamique de cétones fonctionnalisées α-substituées par hydrogénation asymétrique s'avère être une méthode efficace permettant de créer deux centres stéréogènes contigus en une étape avec un excellent contrôle de la stéréosélectivité. Plusieurs métaux de transition sont utilisés pour ce type de reaction (ruthénium, iridium, rhodium, nickel). De nombreux facteurs influencent directement la réactivité et la stéréosélectivité de la réaction, parmi eux : la nature du groupe en position α, la nature du

[177] Nishizawa, M.; Garcia, D. M.; Minagawa, R.; Noguchi, Y.; Imagawa, H.; Yamada, H.; Watanabe, R.; Yoo, Y. C.; Azuma, I. *Synlett* **1996**, 452.
[178] Wovkulich, P.M.; Shankaran, K.; Kiegel, J.; Uskokovic, M.R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 832.

groupe fonctionnel (ester ou phosphonate) en β de la fonction carbonyle, le solvant, le système catalytique, ….

2.1.2 Résultats personnels

2.1.2.1 Intérêt du motif α-amino β-hydroxy

Le motif α-amino β-hydroxy acide ainsi que ses dérivés se rencontrent très souvent dans de nombreuses molécules naturelles d'intérêt biologique telles que le chloramphénicol,[179] le symbioramide[180] ou la vancomycine.[181] C'est pourquoi il est important de contrôler ce motif (Schéma 201).

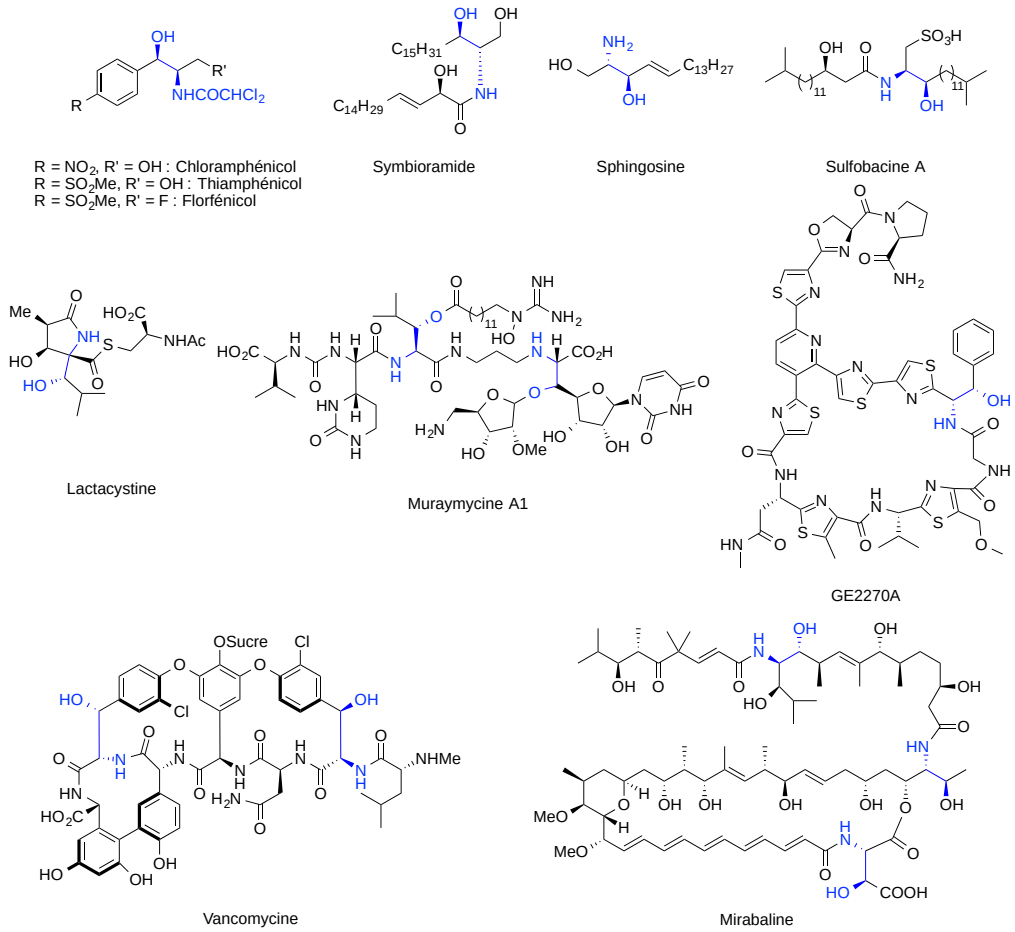


Schéma 201

[179] (a) Bhaskar, G.; Kumar, V. S.; Rao, B. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1279. (b) Hajra, S.; Karmakar, A.; Maji, T.; Medda, A. K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8959.
[180] (a) Yoshida, J.; Nakagawa, M.; Seki, H.; Hino, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 343. (b) Prévost, S.; Ayad, T.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3213.
[181] Nicolaou, K. C.; Boddy, C. N. C.; Bräse, S.; Winssinger, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2096.

2.1.2.2 Contexte et objectifs de l'étude : rappels bibliograhiques

En 2006, notre équipe, en collaboration avec l'équipe du Prof. Mashima, a développé la synthèse d'une nouvelle famille de catalyseurs d'iridium(III) de structure générale [{IrH((*S*)-diphosphine)}$_2$(μ-X$_3$)]$^+$X$^-$ **T** (X = Cl, Br ou I) présentant une meilleure stabilité à l'air que les complexes d'iridium(I) et pouvant être stockés. Ces complexes peuvent être préparés à partir du précurseur d'iridium(I) [IrCl(coe)$_2$]$_2$ mis en présence d'une diphosphine chirale et après ajout d'un excès de HX (X = Cl, Br ou I) (Schéma 202).[182]

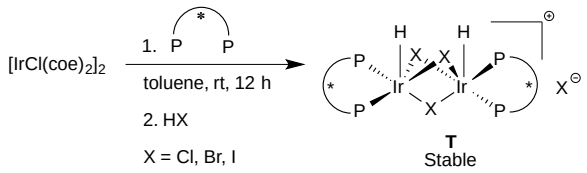


Schéma 202

Ces catalyseurs ont été principalement utilisés pour l'hydrogénation d'hétérocyles azotés comme les quinolines,[183] les quinoxalines[184] ou les isoquinolines[185] (Schéma 203).

[182] Yamagata, T.; Tadaoka, H.; Nagata, M.; Hirao, T.; Kataoka, Y.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Mashima, K. *Organometallics* **2006**, *25*, 2505.
[183] (a) Deport, C.; Buchotte, M.; Abecassis, K.; Tadaoka, H.; Ayad, T.; Ohshima, T.; Genêt, J.-P.; Mashima, K.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Synlett* **2007**, 2743. (b) Tadaoka, H.; Cartigny, D.; Nagano, T.; Gosavi, T.; Ayad, T.; Genêt, J.-P.; Ohshima, T.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Mashima, K. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9990.
[184] (a) Cartigny, D.; Nagano, T.; Ayad, T.; Genêt, J.-P.; Ohshima, T.; Mashima, K.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1886. (b) Nagano, T.; Iimuro, A.; Schwenk, R.; Ohshima, T.; Kita, Y.; Togni, A.; Mashima, K. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11578. (c) Cartigny, D.; Berhal, F.; Nagano, T.; Phansavath, P.; Ayad, T.; Genêt, J.-P.; Ohshima, T.; Mashima, K.; Ratovelomanana-Vidal, V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4544.
[185] Iimuro, A.; Yamaji, K.; Kandula, S.; Nagano, T.; Kita, Y.; Mashima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2046.

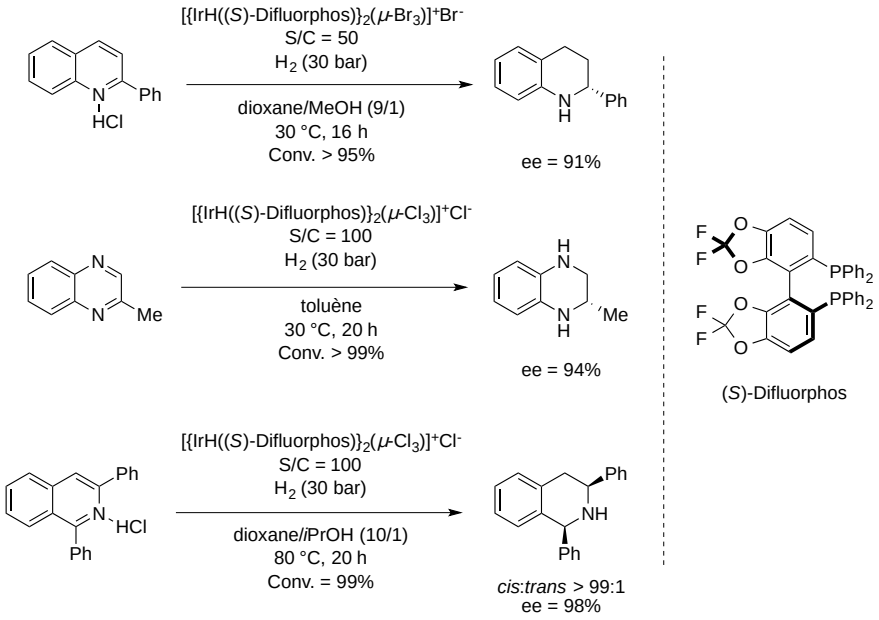


Schéma 203

A ce jour, il n'existe pas de précédent dans la littérature d'utilisation de ces catalyseurs d'iridium(III) pour l'hydrogénation asymétrique d'α-amino β-cétoesters *via* un processus de dédoublement cinétique dynamique. Néanmoins, les travaux sont à mettre en lien avec ceux réalisés précédemment par le groupe d'Hamada.[149]

Nous avons axé notre travail sur plusieurs objectifs basés sur une nouvelle application des catalyseurs [{IrH((S)-Synphos)}$_2$(μ-X_3)]$^+X^-$ (X = Cl, Br et I) dans le cadre du processus de DCD d'α-amino β-cétoesters et sur l'évaluation des performances catalytiques de ces catalyseurs à une large gamme d'α-amino β-cétoesters.

2.1.2.3 Synthèse des catalyseurs

Disposant d'une voie d'accès à ces catalyseurs, nous avons choisi d'associer le ligand (*S*)-Synphos à ces dimères d'iridium(III) pour ainsi évaluer leurs performances catalytiques. Le complexe $[IrCl(coe)_2]_2$ a été engagé avec le (*S*)-Synphos (1 équivalent par atome d'iridium) dans le toluène à température ambiante. Après agitation, le complexe a été formé par addition d'un excès d'acide HX (X = Cl, Br ou I), et ce dernier a été alors isolé après précipitation dans l'hexane et filtration. Après séchage, un complexe, sous forme de poudre orangée et stable plusieurs mois sous argon est obtenu. La synthèse des trois complexes [{IrH((*S*)-Synphos)}$_2$(μ-Cl_3)]$^+Cl^-$ **T1**, [{IrH((*S*)-Synphos)}$_2$(μ-Br_3)]$^+Br^-$ **T2**, [{IrH((*S*)-

Synphos)}$_2$(μ-I_3)]$^+$I$^-$ **T3** a été réalisée et ces complexes ont été caractérisés par RMN ^{1}H et ^{31}P (Schéma 204).

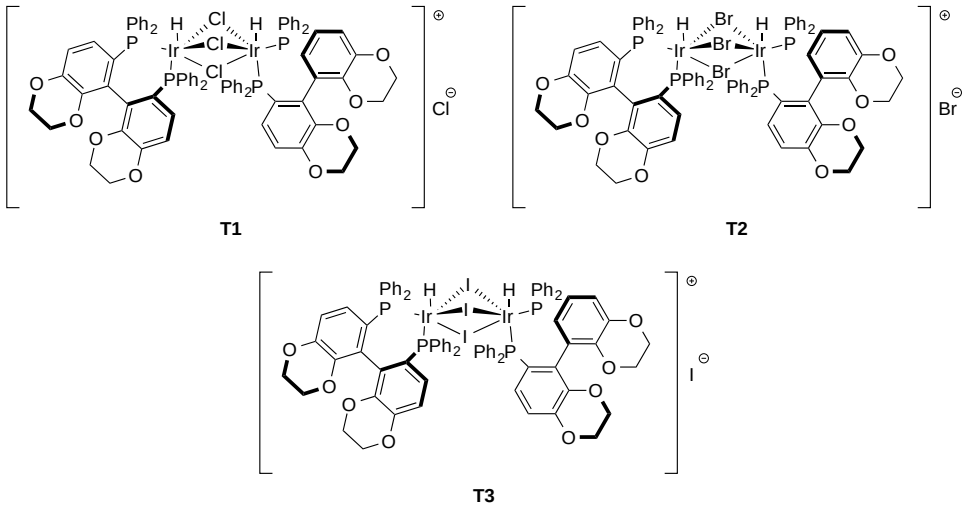


Schéma 204

Une fois synthétisés, les catalyseurs représentés sur le Schéma 204, ont été testés afin d'évaluer leurs performances catalytiques pour optimiser les conditions et les appliquer à une large gamme d'α-amino β-cétoesters.

2.1.2.4 Résultats obtenus

2.1.2.4.1 Synthèse des chlorhydrates

Le premier objectif est donc la synthèse d'une large gamme d'α-amino β-cétoesters substitués par des groupements aryles ou alkyles. Pour cela, de nombreuses voies de synthèse peuvent être envisagées (Schéma 205).

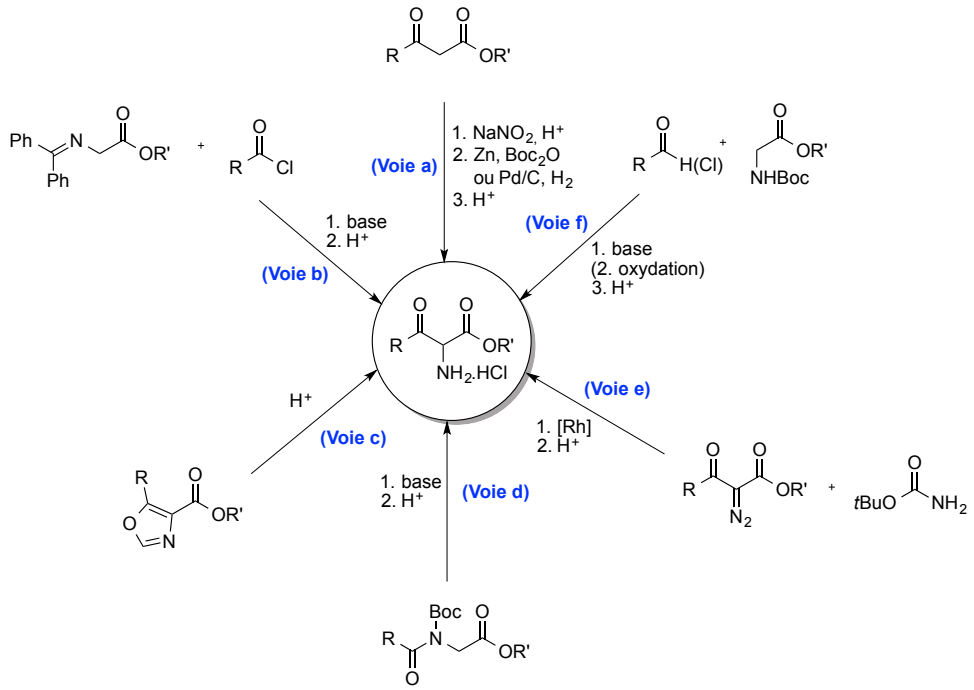


Schéma 205

Une première voie possible[186] (Schéma 205, voie a) consiste à convertir un β-cétoester en oxime correspondante qui est ensuite réduite pour donner le chlorhydrate souhaité, soit directement par hydrogénolyse (H_2/Pd/C/HCl) soit en présence de zinc et de dicarbonate de di-*tert*-butyl suivi de la déprotection du carbamate en ammonium. Une autre voie consiste à réaliser la condensation de la base de Schiff sur le chlorure d'acyle, suivie d'une hydrolyse en milieu acide pour conduire au chlorhydrate d'ammonium correspondant (Schéma 205, voie b).[187] L'hydrolyse acide du 4-alkoxycarbonyloxazole obtenu *via* une réaction entre l'anhydride correspondant et l'acide isocyanoacétique ester permet d'obtenir le chlorhydrate désiré (Schéma 205, voie c et Schéma 206).[188]

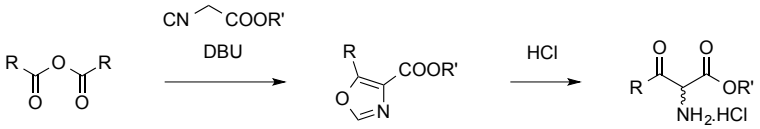


Schéma 206

[186] Adkins, H.; Reeve, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 1328.
[187] (a) Singh, J.; Gordon, T. D.; Earley, W. G.; Morgan, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 211. (b) Pinter, A.; Haberbauer, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2375.
[188] Makino, K.; Okamoto, N.; Hara, O.; Hamada, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1757.

En réalisant une migration d'acyle N-C de l'ester *N*-*t*butoxycarbonyl-*N*-acylglycine en présence d'une base, il est possible d'obtenir, après hydrolyse acide, le chlorhydrate désiré (Schéma 205, voie d et Schéma 207).[189]

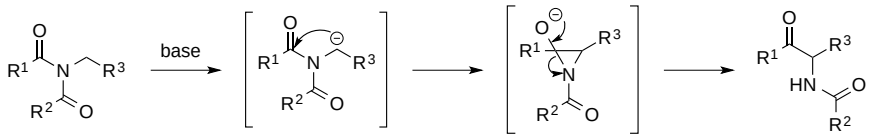
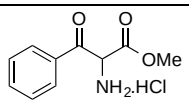
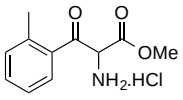


Schéma 207

Une autre possibilité consiste à hydrolyser l'α-amino β-cétoester protégé par un groupement acétate ou carbamate obtenu *via* le diazo par une réaction d'insertion d'un carbénoïde de rhodium dans la liaison azote-hydrogène d'un amide (Schéma 205, voie e).[190] Enfin, la dernière voie envisagée est l'aldolisation entre le dérivé de la glycine et un aldéhyde pour former le β-hydroxyester correspondant qui serait ensuite oxydé en β-cétoester et hydrolysé en chlorhydrate d'ammonium (Schéma 205, voie f).[191]

Plusieurs α-amino β-cétoesters substitués par des groupements aryles ont donc été synthétisés par les différentes méthodes énoncées Schéma 205 (Tableau 10, Tableau 11 et Tableau 12).

Ainsi, il a été possible de moduler les groupements sur le cycle aromatique et d'obtenir des α-amino β-cétoesters aryles possédant des groupements électrodonneurs à l'aide des voies de synthèse a, b et f avec des rendements variant de 18% à 57% (Tableau 10, Entrées 1 à 9).[192]

Entrée	α-amino β-cétoesters	Voie / Rendement
1	 **121a**	Voie b 50%
2	 **121b**	Voie b 52%

[189] Hara, O.; Ito, M.; Hamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5537.
[190] Bertelsen, S.; Nielsen, M.; Bachmann, S.; Jørgensen, K. A. *Synthesis* **2005**, 2234.
[191] Bravin, F. M.; Busnelli, G.; Colombo, M.; Gatti, F.; Manzoni, L. *Synthesis* **2004**, 353.
[192] Travaux réalisés avec l'aide de C. Férard (technicienne).

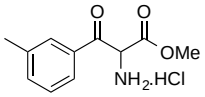
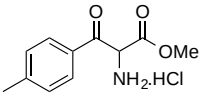
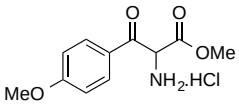
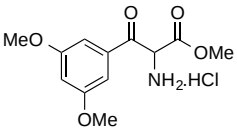
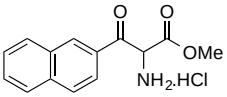
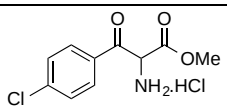
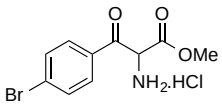
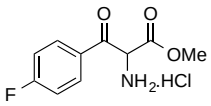
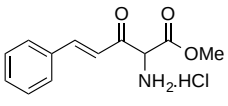
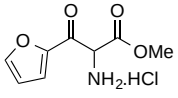
3	 **121c**	Voie b 45%
4	 **121d**	Voie a 57%
5	 **121e**	Voie a 57%
6	 **121f**	Voie f 35%
7	 **121g**	Voie b 18%

Tableau 10

Des α-amino β-cétoesters aryles possédant des substituants électroattracteurs ont aussi été préparés à l'aide de la voie de synthèse f avec des rendements s'échelonnant de 28% à 45% (Tableau 11, Entrées 1 à 3). Des groupements hétéroaryles et cinnamyles ont également été introduits à l'aide des voies de synthèse b et f avec des rendements atteignant 55% (Tableau 11, Entrées 4 à 6).

Entrée	α-amino β-cétoesters	Voie / Rendement
1	 **121h**	Voie f 45%
2	 **121i**	Voie f 28%
3	 **121j**	Voie f 40%
4	 **121k**	Voie f 16%
5	 **121l**	Voie b 55%

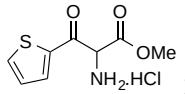
6	 **121m**	Voie b 55%

Tableau 11

Pour la synthèse d'α-amino β-cétoesters substitués par des groupements alkyles, les procédures a, f et c présentées Schéma 205 ont été utilisées (Entrées 1 à 6). Des rendements compris entre 24% et 77% ont été obtenus après chromatographie sur gel de silice et trituration dans l'éther diéthylique. Les résultats sont rassemblés ci-dessous (Tableau 12).[192]

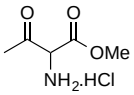
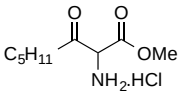
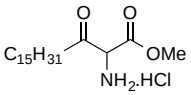
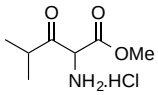
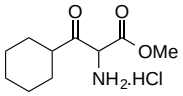
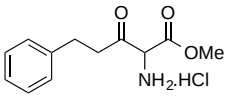
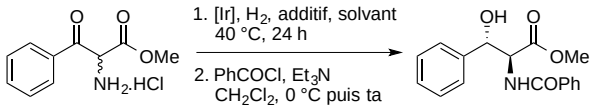
Entrée	α-amino β-cétoesters	Voie / Rendement
1	 **121n**	Voie a 76%
2	 **121o**	Voie a 25%
3	 **121p**	Voie a 50%
4	 **121q**	Voie a 77%
5	 **121r**	Voie f 48%
6	 **121s**	Voie c 24%

Tableau 12

2.1.2.4.2 Optimisation des conditions opératoires

Afin de mettre au point les conditions optimales d'hydrogénation asymétrique des α-amino β-cétoesters *via* un processus de DCD, nous avons choisi d'utiliser le substrat **121a** pour les différentes optimisations dont les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant (Tableau 13). De plus, pour pouvoir faciliter le dosage des produits en SFC, il a été nécessaire de protéger avec un groupement benzoyle les chlorhydrates d'ammonium obtenus après réduction. Par conséquent, un rendement sur deux étapes sera énoncé.



121a **122a**

Entrée	Complexe [Ir] (mol%)	H_2 (bar)	Additif	Solvant	Conv.[a]	Rendement (2 étapes)	rd[b]	re[c]
1	**T1** Cl (1.5)	100	NaOAc	AcOH	100%	80%	> 99:1	90:10
2	**T2** Br (1.5)	100	NaOAc	AcOH	100%	79%	> 99:1	90:10
3	**T3** I (1.5)	100	NaOAc	AcOH	100%	72%	> 99:1	94:6
4	**T3** I (1.5)	100	-	AcOH	0%	-	-	-
5[d]	**T3** I (1.5)	100	NaOAc	AcOH	76%	67%	99:1	84:16
6	**T3** I (1.5)	100	NaOAc	CF_3COOH	13%	-	-	-
7	**T3** I (1)	100	NaOAc	AcOH	100%	72%	> 99:1	92:8
8	**T3** I (1.5)	70	NaOAc	AcOH	100%	68%	93:7	94:6

[a] Déterminé par RMN ^{1}H sur le brut réactionnel après hydrogénation.
[b] Déterminé par RMN ^{1}H sur le brut réactionnel après protection.
[c] Déterminé par SFC.
[d] Réaction réalisée avec le complexe d'iridium $[\{IrH((S)\text{-Difluorphos})\}_2(\mu\text{-}I_3)]^+I^-$.

Tableau 13

Dans le contexte des travaux d'Hamada montrant l'obtention d'α-amino β-hydroxyesters *anti* par l'hydrogénation asymétrique *via* un DCD d'α-amino β-cétoesters catalysée par des complexes d'iridium de première génération formé *in situ* que nous avons présentés précédemment,[149] nous nous sommes donc inspirés des conditions opératoires du groupe d'Hamada pour débuter notre étude.

Dans un premier temps, nous avons testé les trois catalyseurs préalablement synthétisés $[\{IrH((S)\text{-Synphos})\}_2(\mu\text{-}Cl_3)]^+Cl^-$ **T1**, $[\{IrH((S)\text{-Synphos})\}_2(\mu\text{-}Br_3)]^+Br^-$ **T2** et $[\{IrH((S)\text{-Synphos})\}_2(\mu\text{-}I_3)]^+I^-$ **T3** en présence d'acétate de sodium sous 100 bar d'hydrogène dans le solvant acide acétique (Entrées 1 à 3). Le meilleur catalyseur est le complexe d'iridium triponté par des atomes d'iode **T3**, puisque nous avons obtenu le meilleur résultat en terme de stéréosélectivité (rd > 99:1 et re = 94:6). Pour la suite de notre étude nous avons donc conservé ce catalyseur.

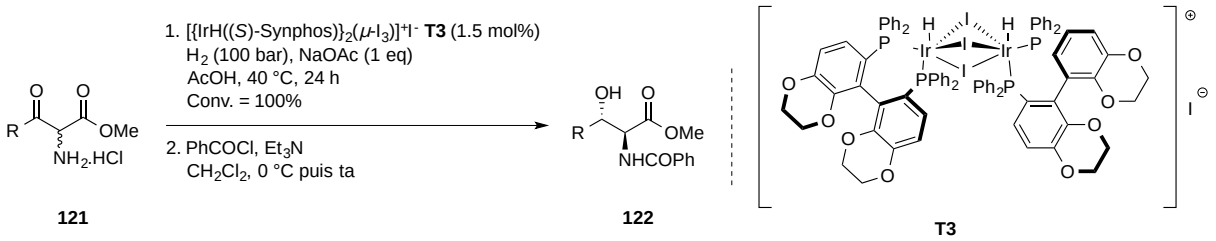
L'acétate de sodium semble être essentiel à l'activité catalytique puisque en l'absence d'acétate de sodium, aucune conversion n'a été observée (Entrée 4). On constate également que lorsque le solvant acide acétique est remplacé par un solvant plus acide, l'acide trifluoroacétique, on observe dans les mêmes conditions, une inhibition presque totale de la réaction avec une conversion de 13% (Entrée 6).

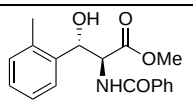
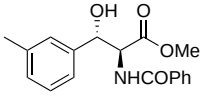
Nous avons également testé le catalyseur d'iridium triponté [{IrH((*S*)-Difluorphos)}$_2$(μ-I$_3$)]$^+$I$^-$ possédant le ligand (*S*)-Difluorphos à la place du ligand (*S*)-Synphos (Entrée 5). La présence d'un ligand appauvri en électrons comme le (*S*)-Difluorphos, semble ralentir la réaction puisqu'on observe une conversion de 76% et une diminution de l'énantiosélectivité (re = 84:16). Lorsque nous avons diminué le taux catalytique de la réaction (de 1.5 mol% à 1 mol%), seule l'énantiosélectivité a légèrement diminué (92:8 contre 94:6) (Entrée 7). Enfin, lorsque la pression de dihydrogène est abaissée à 70 bar, on observe une diminution conséquente de la diastéréosélectivité (Entrée 8).

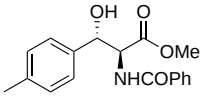
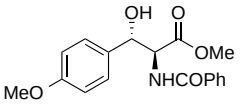
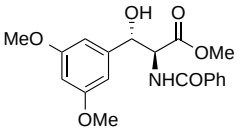
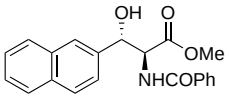
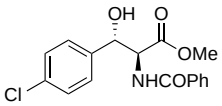
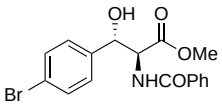
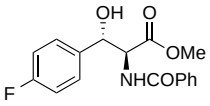
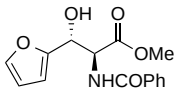
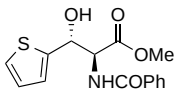
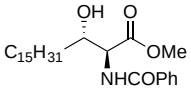
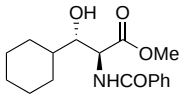
En résumé, nous avons mis au point des conditions d'hydrogénation asymétrique permettant d'obtenir le motif α-amino β-hydroxyesters *anti* avec une excellente diastéréosélectivité et une très bonne énantiosélectivité en utilisant le complexe d'iridium(III) [{IrH((*S*)-Synphos)}$_2$(μ-I$_3$)]$^+$I$^-$ **T3**. La suite de ce travail a donc consisté à appliquer ces conditions optimisées sur une gamme de composés α-amino β-cétoesters

2.1.2.4.3 Champ d'application

Le champ d'application de cette méthode a été élargi à une gamme variée d'α-amino β-cétoesters substitués par différents aryles, hétéroaryles et alkyles dans les conditions optimisées. Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-après (Tableau 14).



Entrée	Substrat	Produit	Rendement (2 étapes)	rd[a]	re[b]
1	**121b**		58%	> 99:1	92:8
2	**121c**		72%	> 99:1	93:7

3	**121d**		73%	> 99:1	94:6
4	**121e**		87%	> 99:1	95:5
5	**121f**		26%[c]	> 99:1	95:5
6	**121g**		48%[c]	> 99:1	94:6
7	**121h**		72%	> 99:1	89:11
8	**121i**		68%	> 99:1	86:14
9	**121j**		63%	> 99:1	92:8
10	**121l**		40%[c]	> 99:1	89:11
11	**121m**		85%	> 99:1	96:4
12	**121p**		60%	83:17	81:19
13	**121r**		60%	95:5	91:9

[a] Déterminé par RMN ^{1}H sur le brut réactionnel après protection.
[b] Déterminé par SFC.
[c] Produit de rétro-aldol obtenu lors de la protection.

Tableau 14

D'excellentes diastéréosélectivités (> 99:1) ont été observées et les α-amino β-cétoesters aryles possédant un groupement électrodonneur sur le cycle aromatique (Entrées 1 à 5) donnent de meilleures énantiosélectivités que les substituants électroattracteurs (Entrées 7 à 9).

En effet, les α-amino β-cétoesters aryles possédant un méthyle en position *ortho*, *meta* et *para* sur le cycle aromatique permettent d'obtenir des énantiosélectivités allant jusqu'à 94:6

(Entrées 1 à 3). Si le cycle aromatique est substitué par un ou deux groupements méthoxy, la même stéréosélectivité est observée (Entrées 4 et 5).

Lorsque des groupements électroattracteurs sont introduits tels que des halogènes, la meilleure énantiosélectivité est atteinte avec le fluor mais les énantiosélectivités observées restent inférieures à celles obtenues avec des substituants électrodonneurs (Entrées 7 à 9).

Il est à noter que dans certains cas, des produits de rétro-aldolisation formés lors de la deuxième étape de protection en milieu basique ont été observés, ce qui explique les faibles rendements rapportés (Entrées 5, 6 et 10) (Schéma 208).

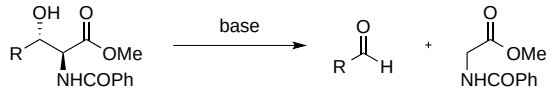


Schéma 208

Les substituants hétéroaryles ont également montré de bons résultats avec des énantiosélectivités allant jusqu'à 96:4 pour l'α-amino β-cétoester possédant un groupement thiophényle (Entrées 10 et 11).

Enfin, ce système catalytique s'est avéré efficace également pour l'hydrogénation asymétrique d'α-amino β-cétoesters alkyles, de meilleures stéréosélectivités étant obtenues lorsque la chaîne alkyle est encombrée comme dans le cas du substituant cyclohexyle (Entrées 12 et 13).

2.1.2.4.4 Mécanisme proposé

Le mécanisme que nous proposons pour cette réaction est détaillé au Schéma 209. Le précurseur dimérique d'iridium(III) $[\{IrH((S)\text{-Synphos})\}_2(\mu\text{-}I_3)]^+I^-$ **T3** est en équilibre en solution avec le complexe monomère monohydrure d'iridium(III) portant deux ligands iode **A**, le dimère $[\{IrH((S)\text{-Synphos})\}_2(\mu\text{-}I_3)]^+I^-$ **T3** étant la forme majoritaire en solution.[193] Le complexe **B** est formé par une réaction de métathèse en présence d'acide acétique. Puis par réaction avec une molécule de dihydrogène l'espèce active dihydrure **C** est formée. Le substrat réagit avec l'acétate de sodium pour donner l'amine libre. La cétone vient alors se coordonner au site vacant du complexe **C** et l'amine vient aussi réaliser une liaison dative avec l'iridium libérant ainsi l'ion iodure. L'insertion 1,2 dans la liaison Ir-H permet le transfert d'hydrure et le site vacant libéré lors de cette insertion est occupé par I^-. Enfin, la

[193] Ng Cheong Chan, Y.; Osborn, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9400.

réaction du complexe **E** avec une molécule de dihydrogène permet de libérer le produit de la réaction et de régénérer l'espèce active **C**.

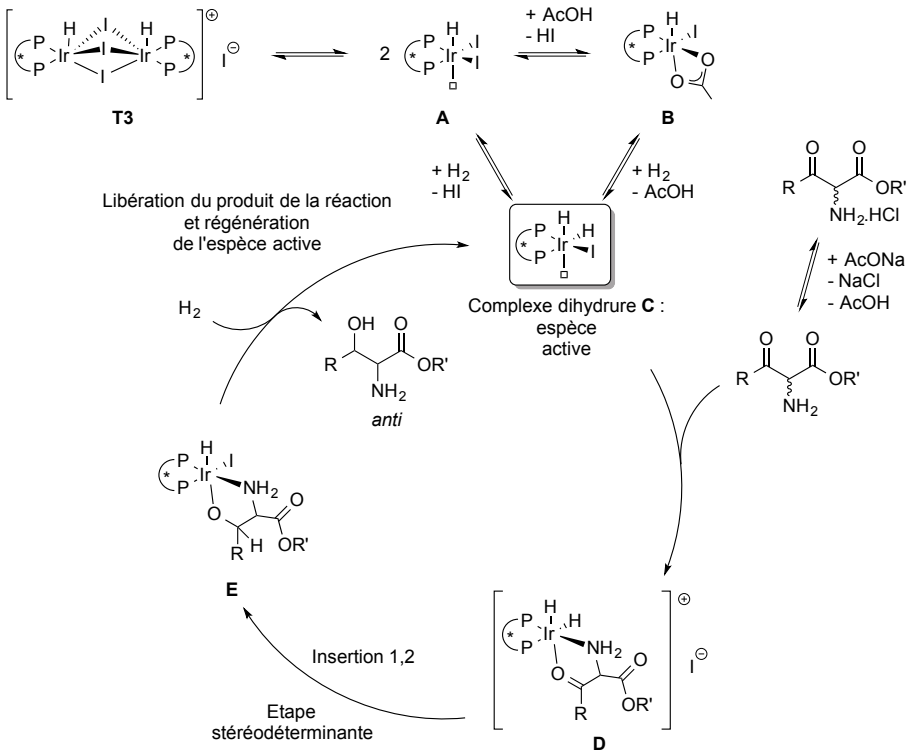


Schéma 209

En conclusion, nous avons développé un système catalytique permettant de réaliser le DCD d'α-amino β-cétoesters par hydrogénation asymétrique en utilisant un catalyseur d'iridium(III) préformé [{IrH((S)-Synphos)}$_2$(μ-I$_3$)]$^+$I$^-$. Cette méthode a été appliquée à une large gamme d'α-amino β-cétoesters substitués par différents aryles, hétéroaryles et alkyles avec d'excellentes diastéréosélectivités (> 99:1) et de très bonnes énantiosélectivités (jusqu'à 96:4).[194]

[194] Echeverria, P.-G.; Férard, C.; Cornil, J.; Guérinot, A.; Cossy, J.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Synlett* **2014**, DOI: 10.1055/s-0034-1379232.

Transfert d'hydrogène asymétrique via dédoublement cinétique dynamique d'α-amino β-cétoesters

2.2 Transfert d'hydrogène asymétrique *via* dédoublement cinétique dynamique de cétones

2.2.1 Rappels théoriques sur le transfert d'hydrogène asymétrique

2.2.1.1 Présentation du transfert d'hydrogène asymétrique

Le transfert d'hydrogène[195] peut être décrit comme un mouvement d'un ion hydrure et d'un proton d'un donneur d'hydrogène vers un substrat accepteur insaturé. Le donneur d'hydrogène DH_2 est alors converti en un sous-produit deshydrogéné D. La réaction est facilitée par un catalyseur qui va aider le transfert d'hydrure et apporter si besoin de la chiralité (Schéma 210).

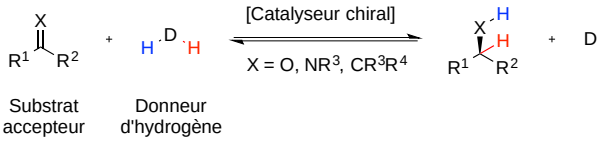


Schéma 210

Cette technique présente de nombreux avantages par rapport aux réactions d'hydrogénation classique. En effet, elle ne nécessite pas l'utilisation de dihydrogène et de matériel haute pression ce qui limite les risques en terme de sécurité et également en terme de coût.

D'un point de vue historique, le premier transfert d'hydrogène en phase homogène a été décrit en 1925, lorsque Meerwein et Schmidt ont décrit la réduction du furfural à l'aide d'un acide de Lewis de type alkoxyde d'aluminium et en utilisant l'éthanol comme source d'hydrogène (Schéma 211).[196]

[195] (a) Andersson, P. G.; Munslow, I. J. *Modern Reduction Methods*, Wiley, **2008**, p135. (b) De Vries, J. G.; Elsevier, C. J. *Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, Wiley, **2007**, p.585 et p.1215.
[196] Meerwein, H.; Schmidt, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1925**, *444*, 221.

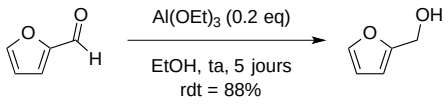


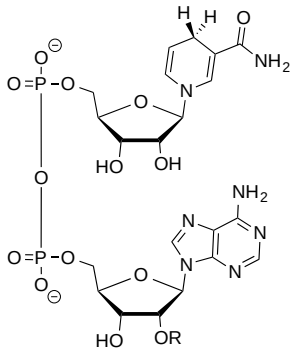
Schéma 211

Cette réaction, appelée par la suite réduction de Meerwein-Ponndorf-Verley a vu son champ d'application élargi grâce aux travaux de Verley,[197] Ponndorf[198] et Lund[199] qui ont élargi le champ d'application. En 1937, Oppenauer étudia la réaction inverse, c'est à dire la réaction d'oxydation.[200] Ces réactions ont été améliorées par la suite avec l'utilisation d'autres types d'alkoxymétaux.[201] Le principal inconvénient de ces deux méthodes est la faible activité catalytique obtenue avec ces catalyseurs. C'est pourquoi, l'introduction des métaux de transition pour ce type de réaction est apparue comme un progrès capital dans le transfert d'hydrogène asymétrique.

On peut citer à titre d'exemple, les travaux menés par Henbest *et al.* en 1964 qui ont mis en œuvre la réduction de la cyclohexanone à l'aide du catalyseur acide hexachloroiridique H_2IrCl_6 dans une solution isopropanol/eau. Des TOF de 200 h^{-1} ont été obtenus.[202] L'introduction du catalyseur de Wilkinson [$RhCl(PPh_3)_3$] pour les réactions de transfert d'hydrogène en 1966 a également contribué à ces avancées. Bien que celui-ci a été conçu pour l'hydrogénation en présence d'hydrogène moléculaire, ce catalyseur a été intensivement utilisé dans des réactions de catalyse par transfert d'hydrogène.[203]

Dans la nature, le transfert d'hydrogène se rencontre lors de la réduction de métabolites dans les systèmes biologiques. Les catalyseurs responsables du transfert d'hydrogène sont des enzymes appelées déshydrogénases et elles sont assistées par des cofacteurs facilitant le transfert d'électrons tels que le NADH ou le NADPH (Schéma 212).

[197] Verley, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1925**, *37*, 537.
[198] Ponndorf, W. *Angew. Chem.* **1926**, *39*, 138.
[199] Lund, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1937**, *70*, 1520.
[200] Oppenauer, R. V. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1937**, *56*, 137.
[201] (a) Namy, J. L.; Souppe, J.; Collin, J.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2045. (b) Okano, T.; Matsuoka, M.; Konishi, H.; Kiji, J. *Chem. Lett.* **1987**, 181. (c) Campbell, E. J.; Zhou, H.; Nguyen, S. T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2391. (d) Ooi, T.; Miura, T.; Itagaki, Y.; Ichikawa, H.; Maruoka, K. *Synthesis* **2002**, 279. (e) Liu, Y.-C.; Ko, B.-T.; Huang, B.-H.; Lin, C.-C. *Organometallics* **2002**, *21*, 2066.
[202] Haddad, Y. M. Y.; Henbest, H. B.; Husbands, J.; Mitchell, T. R. B. *Proc. Chem. Soc.* **1964**, 361.
[203] Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711.



NADH (R = H) et NADPH (R = PO_3^{2-})

Schéma 212

Dans ce manuscrit, nous nous limiterons au transfert d'hydrogène asymétrique des cétones.

2.2.1.2 Mécanismes

Le transfert d'hydrogène peut s'effectuer selon deux types de mécanisme[204] en fonction de la nature du métal et des ligands :

- *Mécanisme de transfert direct* : celui-ci procède *via* un complexe dans lequel le donneur et l'accepteur sont liés au métal. En se coordinant au métal, le substrat accepteur va s'activer et ainsi faciliter l'attaque nucléophile de l'hydrure du donneur. La proximité spatiale des deux entités va de plus faciliter un mécanisme concerté *via* un état de transition à six centres sans impliquer d'intermédiaire métal-hydrure. Ce mécanisme ne se limite pas qu'aux métaux de transition puisque c'est ce mécanisme qui est proposé pour la réduction de Meerwein-Ponndorf-Verley (Schéma 213).

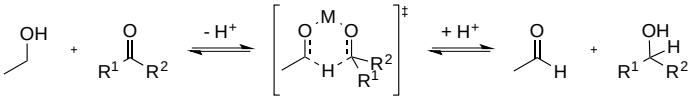


Schéma 213

- *Mécanisme de transfert indirect (voie hydrure)* : ce mécanisme implique tout d'abord le transfert d'un hydrogène d'une molécule donneuse vers le catalyseur métallique, conduisant à la formation d'un hydrure métallique. Ensuite, l'hydrogène est transféré du centre métallique vers le substrat accepteur. Ainsi, les métaux qui ont une forte

[204] (a) Bäckvall, J.-E. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *652*, 105. (b) Clapham, S. E.; Hadzovic, A.; Morris, R. H. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2201. (c) Gladiali, S.; Alberico, E. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 226. (d) Samec, J. S. M.; Bäckvall, J.-E.; Andersson, P. G.; Brandt, P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 237.

affinité pour les hydrures, tels que le ruthénium, le rhodium et l'iridium constituent des métaux de choix pour former des catalyseurs adaptés à ce type de mécanisme. L'acidité de Lewis de ces métaux est trop faible pour activer suffisamment la catalyse d'un transfert d'hydrogène direct et, réciproquement, l'affinité de l'aluminium(III) envers les anions hydrures est trop faible pour catalyser le transfert d'hydrogène indirect. Pour ce type de mécanisme, une voie monohydrure et une voie dihydrure sont possibles. Lors d'un processus dihydrure, les hydrogènes du donneur d'hydrogène perdent leur identité quand ils sont transférés au composé insaturé. Cela est dû au fait que les deux hydrogènes deviennent équivalents après avoir été transférés au métal pour former l'intermédiaire métal-dihydrure. En revanche, lors d'un processus monohydrure, l'hydrure et le proton gardent leur identité sur le produit final (Schéma 214).

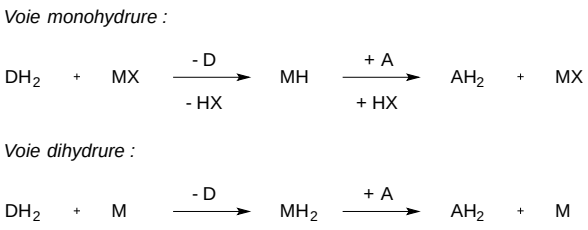


Schéma 214

Le groupe de Bäckvall a mis au point une méthode permettant de savoir s'il s'agit d'un mécanisme mono- ou dihydrure.[205] Pour cela, ils ont étudié la réaction de transfert d'hydrogène entre l'acétophénone et le composé (*S*)-phényléthanol α-deutéré. En fin de réaction, le taux de deutérium en position α du phényléthanol complètement racémisé a été analysé. Au final, ils ont constaté que la nature du métal ainsi que celle des ligands étaient importantes pour le mécanisme et ils ont pu conclure que le rhodium, l'iridium et le ruthénium suivaient un mécanisme de type monohydrure (Schéma 215).

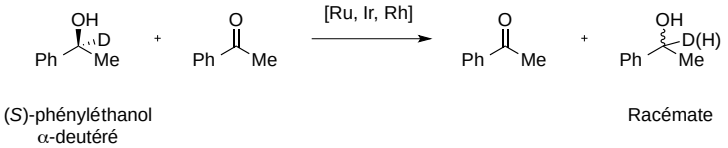


Schéma 215

[205] (a) Laxmi, Y. R. S.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Commun.* **2000**, 611. (b) Pàmies, O.; Bäckvall, J. E. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5052.

Il existe de plus, deux types de catalyseurs opérant suivant un mécanisme monohydrure : ceux pour lesquels le transfert d'hydrure s'effectue dans la sphère interne du métal, c'est à dire qu'il va y avoir une interaction directe entre le donneur d'hydrogène et le métal lors de la formation du métal hydrure (Schéma 216, A) et ceux pour lesquels le transfert s'effectue à l'extérieur de la sphère interne du métal, c'est à dire qu'il n'y a pas coordination directe du donneur sur le métal (Schéma 216, B)

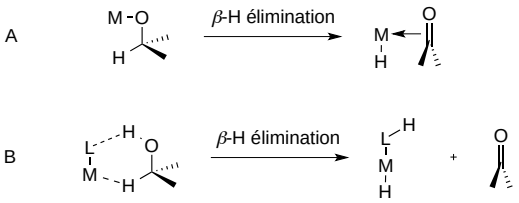


Schéma 216

Après un aperçu des différents mécanismes possibles lors du transfert d'hydrogène asymétrique, nous allons nous intéresser dans la suite du manuscrit, aux différents ligands pouvant être coordinés aux métaux de transition et plus précisément aux ligands bifonctionnels développés par l'équipe de Noyori.

2.2.1.3 Ligands utilisés

De nombreux ligands peuvent être utilisés pour le transfert d'hydrogène asymétrique, associés à de nombreux métaux de transition comme le rhodium, l'iridium ou le ruthénium. Leurs structures sont assez variées et peuvent être bidentes, tridentes ou tétradentes. La description qui va suivre constitue une vue globale non exhaustive de différents ligands utilisés pour le transfert d'hydrogène asymétrique en prenant comme point de comparaison le transfert d'hydrogène de l'acétophénone (Schéma 217).[206]

[206] Palmer, M. J.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2045.

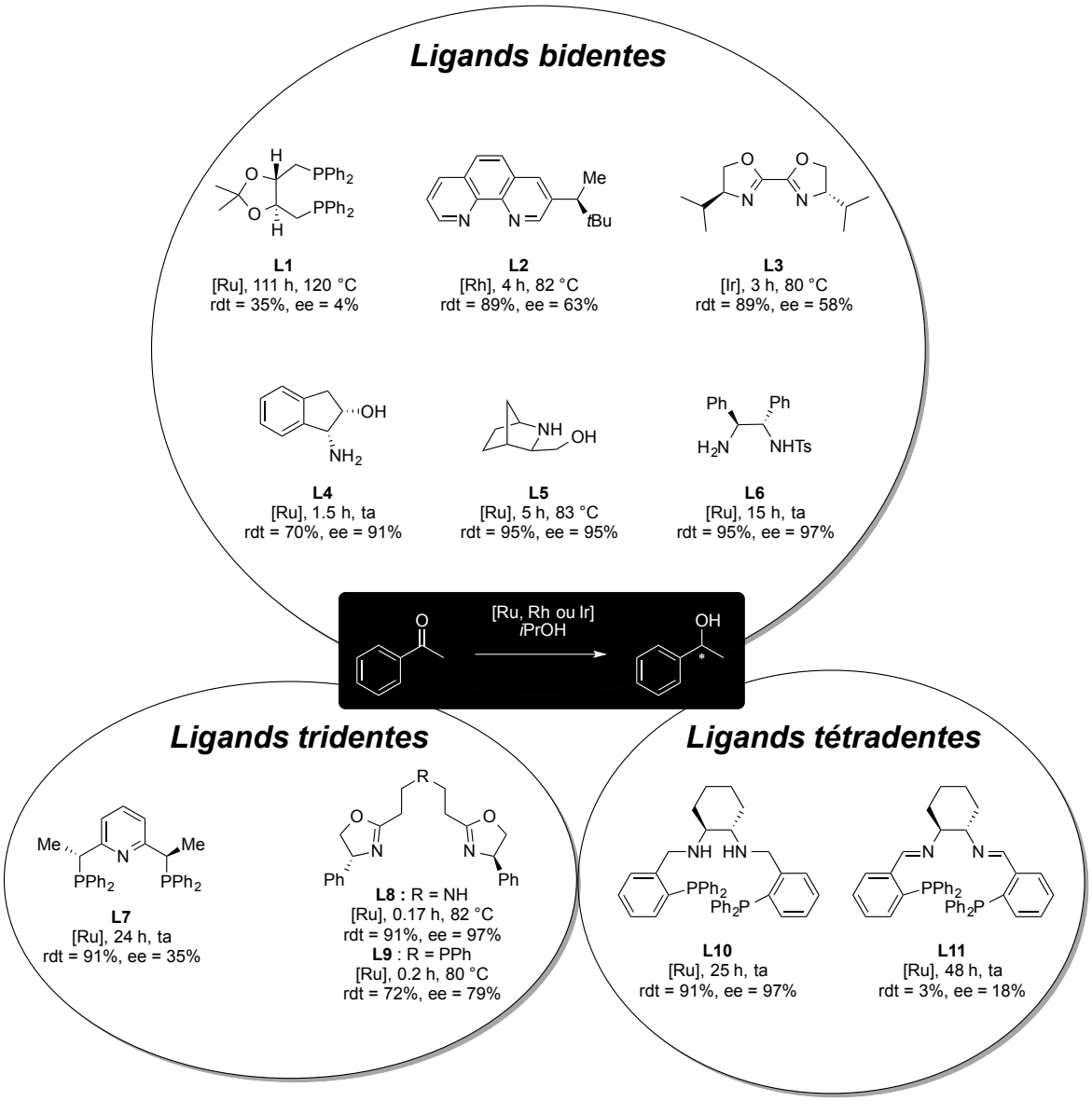


Schéma 217

En général, les diphosphines chirales comme la DIOP[207] **L1** donnent des conversions et des énantiosélectivités modérées dans des conditions de température élevées.[208] Les ligands possédant un noyau pyridine ou dérivé de la phénantroline comme **L2** montrent également des énantiosélectivités faibles à modérées pour le transfert d'hydrogène de l'acétophénone.[209]

[207] (a) Dang, T. P.; Kagan, H. B. *J. Chem. Soc. D* **1971**, *7*, 481. (b) Kagan, H. B.; Dang, T. P. US3798241, **1974**.
[208] (a) Bianchi, M.; Matteoli, U.; Menchi, G.; Frediani, P.; Pratesi, S.; Piacenti, F.; Botteghi, C. *J. Organomet. Chem.* **1980**, *198*, 73. (b) Krause, H. W.; Bhatnagar, A. K. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *302*, 265. (c) Spogliarich, R.; Kašpar, J.; Graziani, M.; Morandini, F. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *306*, 407. (d) Genêt, J.-P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Pinel, C. *Synlett* **1993**, 478. (e) Khai, B. T.; Arcelli, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6599. (f) Barbaro, P.; Bianchini, C.; Togni, A. *Organometallics* **1997**, *16*, 3004.
[209] (a) Botteghi, C.; Chelucci, C.; Chessa, G.; Delogu, G.; Gladiali, S.; Soccolini, F. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *304*, 217. (b) Gladiali, S.; Pinna, L.; Delogu, G.; De Martin, S.; Zassinovich, G.; Mestroni, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 635.

L'introduction du ligand tétrahydrobi(oxazole) **L3** par l'équipe de Pfaltz[210] a permis d'obtenir des énantiosélectivités modérées à bonnes pour différents aldéhydes aromatiques. Des ligands tridentes *P*,*N*,*P* **L7**,[211] *N*,*N*,*N* **L8**[212] ou *N*,*P*,*N* **L9**[213] ont également été utilisés par l'équipe de Zhang conduisant à des énantiosélectivités faibles à excellentes. Des ligands tétradentes comme **L10** et **L11** ont également été développés.[214] Ces exemples de ligands tridentes ou tétradentes ont permis de mettre en évidence l'importance de l'effet NH pour la réactivité et la stéréosélectivité.[215] En effet, les ligands possédant un groupe NH comme **L8** ou **L10** montrent un effet d'accélération au niveau de la réactivité ainsi que de meilleures stéréosélectivités par rapport aux ligands ne possédant pas de groupement NH comme **L9** ou **L11** (Schéma 217).

Parmi tous les ligands, les plus efficaces en termes de performance catalytique et de compatibilité de substrats sont les aminoalcools 1,2[216] comme **L4**[217] et **L5**[218] et les diamines chirales non symétriques, en particulier, la diamine monotosylée **L6** développée par l'équipe de Noyori (Schéma 217).[219]

2.2.1.4 Catalyseurs bifonctionnels de Noyori

Cette importance du groupement basique NH sur le ligand a conduit l'équipe de Noyori à développer la catalyse métal-ligand bifonctionnelle.[61,134,220]

2.2.1.4.1 Mécanisme général

Le mécanisme proposé pour ces catalyseurs de transfert d'hydrogène asymétrique de cétones met en œuvre un transfert concerté du proton et de l'hydrure de l'espèce catalytique monohydrure [RuH(η^6-arène)((*R*,*R*)-TsDPEN)] **A** vers le substrat *via* un état de transition

[210] Müller, D.; Umbricht, G.; Weber, B.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 232.
[211] Jiang, Q.; Van Plew, D.; Murtuza, S.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 797.
[212] Jiang, Y.; Jiang, Q.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3817.
[213] Jiang, Y.; Jiang, Q.; Zhu, G.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 215.
[214] Gao, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Organometallics* **1996**, *15*, 1087.
[215] Zhao, B.; Han, Z.; Ding, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4744.
[216] Takehara, J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Inoue, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Chem. Commun.* **1996**, *12*, 233.
[217] Palmer, M.; Walsgrove, T.; Wills, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5226.
[218] Alonso, D. A.; Guijarro, D.; Pinho, P.; Temme, O.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2749.
[219] Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562.
[220] (a) Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521. (b) Haack, K.-J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 285. (c) Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97. (d) Noyori, R.; Yamakawa, M.; Hashiguchi, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7931. (e) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008. (f) Ikariya, T.; Murata, K.; Noyori, R. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 393.

cyclique à six centres **B** pour libérer l'alcool désiré, et l'intermédiaire de Ru(II) [Ru(η^6-arène)((*R*,*R*)-TsDPEN)] **C** à 16 électrons (Schéma 218).

L'unité NH forme une liaison hydrogène avec l'atome d'oxygène du groupe carbonyle qui permet de stabiliser l'état de transition **B**. Par conséquent, la présence du groupement NH au sein du ligand est d'une grande importance pour obtenir de bonnes performances catalytiques bifonctionnelles. Pour preuve, l'utilisation de ligands *N*,*N*-diméthylés a conduit à des complexes de ruthénium qui se sont avérés totalement inactifs comme catalyseurs.[220c]

Le proton et l'hydrure provenant de l'isopropanol sont ensuite délivrés au complexe **C**, *via* un état de transition cyclique à six centres similaire **D**, respectivement à l'amine et au métal, pour éliminer de l'acétone et reformer l'espèce catalytique initiale de Ru(II) monohydrure [RuH(η^6-arène)((*R*,*R*)-TsDPEN)] **A**, (Schéma 218).

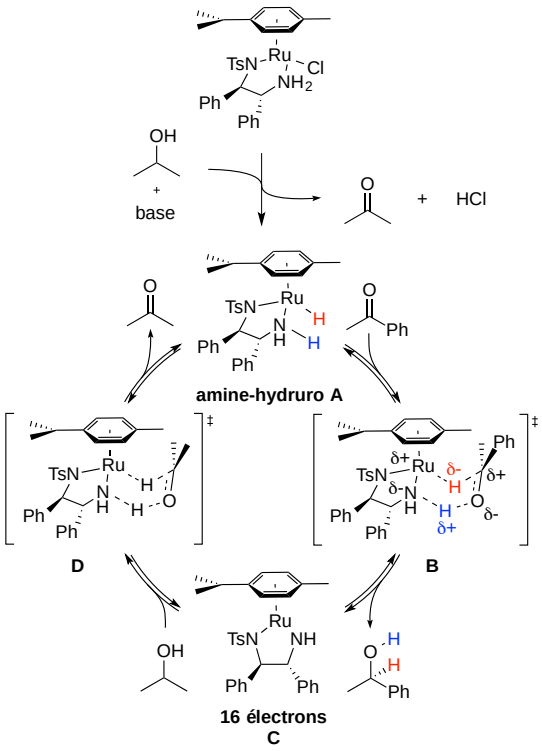


Schéma 218

Ce mécanisme a été confirmé par de nombreuses études (chimiques, théoriques et cinétiques). En effet, les complexes **A** et **C** ont été isolés, caractérisés et testés avec succès en catalyse.[220b] Plusieurs études théoriques[220e,221] ont confirmé que l'état de transition à 6 centres était l'état de transition de moindre énergie.

[221] (a) Alonso, D. A.; Brandt, P.; Nordin, S. J. M.; Andersson, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9580. (b) Yamakawa, M.; Ito, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1466. (c) Petra, D.; Reek, J.; Handgraaf, J.;

Les analyses structurales détaillées du catalyseur et des intermédiaires réactionnels, à l'état solide et en solution, ont permis de montrer que l'espèce catalytique était le complexe à 16 électrons [Ru(η^6-arène)((*R*,*R*)-TsDPEN)] **C**. Notamment, il possède une longueur de liaison Ru-N intermédiaire entre une liaison simple et une liaison triple.[220b] Grâce à la nature de cette liaison Ru-N, ce complexe déficient en électrons déshydrogène aisément l'isopropanol pour conduire au complexe de ruthénium monohydrure [RuH(η^6-arène)((*R*,*R*)-TsDPEN)] **A** sous forme d'un unique diastéréoisomère.

Tout au long du processus catalytique, la stéréochimie au niveau du ruthénium est donc conservée et le composé carbonylé est activé sans interagir de manière directe avec le centre métallique. Il s'agit donc d'un mécanisme de transfert d'hydrogène qualifié de « sphère externe », car le substrat cétonique et le donneur d'hydrure restent à l'extérieur de la sphère de coordination du métal.

Enfin, en 2003, le groupe de Casey a étudié l'effet isotopique cinétique de la déshydrogénation de l'isopropanol par l'intermédiaire catalytique de Ru(II) [Ru(η^6-*p*-cymène)((*S*,*S*)-TsDPEN)] et a constaté que le transfert de l'hydrure et celui du proton se produisent de manière simultanée et réversible,[222] ce qui est en accord avec le mécanisme bifonctionnel concerté *via* un état de transition à six centres suggéré par Noyori.

2.2.1.4.2 Origines de l'énantiosélectivité

L'énantiosélectivité du transfert d'hydrogène catalysé par le complexe de Noyori a été attribuée non seulement au ligand diamine chiral, mais aussi à la stabilisation de 2.1 kcal/mol d'un des deux états de transition *via* une interaction électrostatique[223] CH/π entre les carbones électroenrichis du groupement aromatique du substrat et le proton électrodéficient de l'arène porté par le ruthénium (Schéma 219).[224]

Meijer, E.; Dierkes, P.; Kamer, P.; Brussee, J.; Schoemaker, H.; van Leeuwen P. W. N. M. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2818. (d) Dub, P. A; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2604.

[222] Casey, C. P.; Johnson, J. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1998.

[223] Krenske, E. H.; Houk, K. N. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 979.

[224] (a) Yamakawa, M.; Yamada, I.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2818. (b) Pour l'influence du groupement tosyle sur la réactivité et la sélectivité voir : Václavík, J.; Kuzma, M.; Přech, J.; Kačer, P. *Organometallics* **2011**, *30*, 4822.

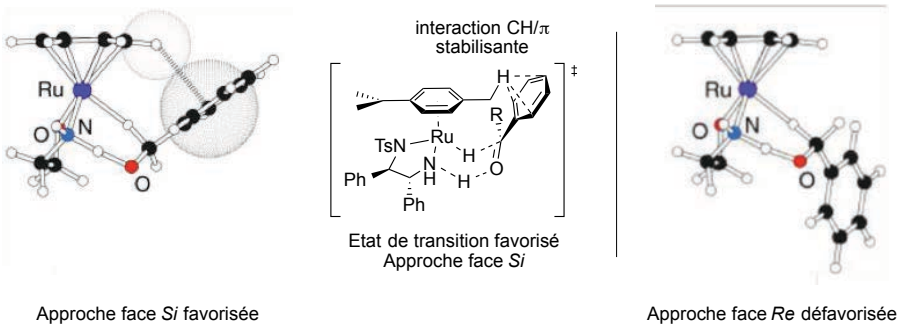
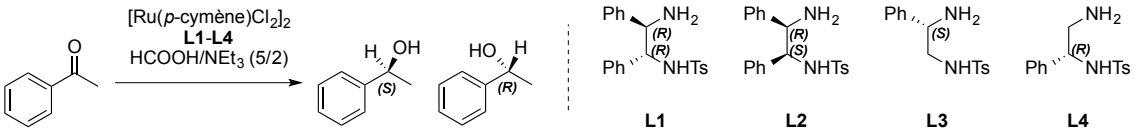


Schéma 219

L'équipe de Wills a décrit une étude comparative[225] pour connaître l'importance de plusieurs paramètres :

- Configuration *anti* de la diamine
- Disubstitution de la diamine
- Quel centre stéréogène est impliqué dans l'induction asymétrique ?

Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous (Tableau 15).



Entrée	1	2	3	4
Ligand	**L1**	**L2**	**L3**	**L4**
Temps	22 h	220 h	48 h	13 jours
Conv.	100%	32%	95%	46%
ee	98% (*R*)	70% (*S*)	69% (*S*)	33% (*R*)

Tableau 15

D'après les résultats expérimentaux, de meilleures stéréosélectivités sont obtenues lorsque la diamine est disubstituée (Entrées 1 et 2 vs. Entrées 3 et 4). Lorsque le ligand présente une configuration *syn*, on observe un cas de mismatch (Entrées 1 et 2). Si le ligand ne possède qu'un centre stéréogène, l'alcool sera alors de la même configuration que ce dernier (Entrées 3 et 4). En revanche, lorsque le ligand possède deux centres stéréogènes, l'alcool suivra la stéréochimie du centre lié à l'amine tosylée (Entrées 1 et 2). Ainsi, la chiralité du produit final semble être dictée par la configuration absolue du carbone lié à l'amine tosylée.

[225] Hayes, A.; Clarkson, G.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2079.

2.2.1.5 Autres catalyseurs de transfert d'hydrogène asymétrique

Les excellentes performances du catalyseur de Noyori de ruthénium(II) ont incité les autres groupes de recherche, à développer de nouveaux catalyseurs de ruthénium (Schéma 220), de rhodium et d'iridium possédant un groupement NH (Schéma 221).

En 2002, l'équipe de Zhou a développé le catalyseur **C14** possédant un ligand chiral tétrahydroquinolinyl-oxazoline permettant de réaliser des transferts d'hydrogène asymétriques sur des cétones aromatiques avec des énantiosélectivités modérées (46-83%).[226]

En 2004, Wills *et al.* ont introduit des catalyseurs de ruthénium (**C2**, **C4** et **C6**) et de rhodium (**C21**) dans lesquels la diamine est liée de façon covalente à l'arène par un pont alkyle ou oxygéné. L'utilisation de ces catalyseurs sera développée par la suite.[227] En 2011, le groupe d'Ikariya a également montré l'efficacité d'un catalyseur de ruthénium (**C5**) pour le transfert d'hydrogène asymétrique et également pour l'hydrogénation asymétrique de diverses cétones aromatiques avec d'excellentes énantiosélectivités (84-99%).[228]

Pour parfaire les principes de la chimie verte[229], une version immobilisée du catalyseur de ruthénium(II) (**C7**) a été développée permettant ainsi de faciliter la séparation et de réaliser la réaction dans l'eau.[230] De même, des catalyseurs de ruthénium et d'iridium solubles dans l'eau (**C11** et **C18**) ont été développés par les équipes de Deng[231] et Carreira,[232] permettant ainsi de réaliser la réduction d'α-cyano et d'α-nitro acétophénones, de β-cétoesters, d'imines cycliques et d'iminiums en présence de formiate de sodium et/ou d'acide formique dans l'eau avec d'excellentes énantiosélectivités. Dans la plupart des cas, les stéréosélectivités observées dans l'eau sont supérieures à celles obtenues en utilisant le mélange azéotropique acide formique/triéthylamine dans un solvant organique.

---

[226] Zhou, Y.-B.; Tang, F.-Y.; Xu, H.-D.; Wu, X.-Y.; Ma, J.-A.; Zhou, Q.-L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 469.
[227] Soni, R.; Cheung, F. K.; Clarkson, G. C.; Martins, J. E. D.; Graham, M. a; Wills, M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3290.
[228] (a) Touge, T.; Hakamata, T.; Nara, H.; Kobayashi, T.; Sayo, N.; Saito, T.; Kayaki, Y.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14960. (b) Ikariya, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2011**, *84*, 1. (c) Pour une autre préparation du catalyseur voir : Parekh, V.; Ramsden, J. A.; Wills, M. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 406.
[229] Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, **1998**, p.30.
[230] (a) Li, X.; Wu, X.; Chen, W.; Hancock, F. E.; King, F.; Xiao, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3321. (b) Li, X.; Chen, W.; Hems, W.; King, F.; Xiao, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 951.
[231] Wu, J.; Wang, F.; Ma, Y.; Cui, X.; Cun, L.; Zhu, J.; Deng, J.; Yu, B. *Chem. Commun.* **2006**, 1766.
[232] (a) Soltani, O.; Ariger, M. A.; Vázquez-Villa, H.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2893. (b) Vázquez-Villa, H.; Reber, S.; Ariger, M. A.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8979. (c) Ariger, M. A.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4522.

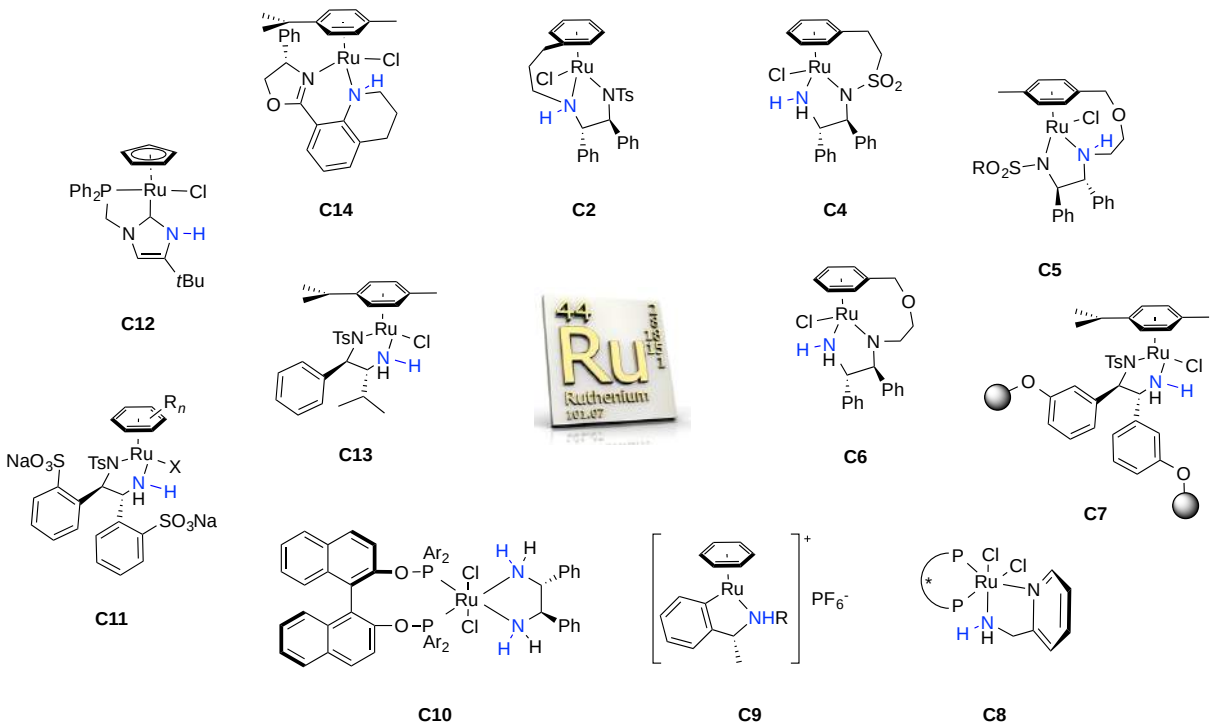


Schéma 220

Des catalyseurs de ruthénium et de rhodium possédant un ligand diamino-phosphine ont été aussi utilisés avec succès par les groupes de Baratta (**C8**),[233] Morris (**C10**)[234] et Mikami (**C20**)[235] pour le transfert d'hydrogène de diverses cétones.

Les métallacycles comme **C9**[236] ou **C17**[237] se sont également avérés être actifs et énantiosélectifs pour la réduction de cétones prochirales.

Les analogues au rhodium (**C15**) et à l'iridium (**C16**) du catalyseur de ruthénium de Noyori ont également montré d'excellentes activités pour le transfert d'hydrogène asymétrique de cétones aromatiques (ee = 84-99%).[238] Le groupe de Lin et Xu a montré que

[233] (a) Baratta, W.; Da Ros, P.; Del Zotto, A.; Sechi, A.; Zangrando, E.; Rigo, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3584. (b) Baratta, W.; Chelucci, G.; Gladiali, S.; Siega, K.; Toniutti, M.; Zanette, M.; Zangrando, E.; Rigo, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6214. (c) Baratta, W.; Chelucci, G.; Herdtweck, E.; Magnolia, S.; Siega, K.; Rigo, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7651. (d) Baratta, W.; Ballico, M.; Del Zotto, A.; Herdtweck, E.; Magnolia, S.; Peloso, R.; Siega, K.; Toniutti, M.; Zangrando, E.; Rigo, P. *Organometallics* **2009**, *28*, 4421 et références citées.

[234] Guo, R.; Elpelt, C.; Chen, X.; Song, D.; Morris, R. H. *Chem. Commun.* **2005**, 3050.

[235] Mikami, K.; Wakabayashi, K.; Yusa, Y.; Aikawa, K. *Chem. Commun.* **2006**, 2365.

[236] Sortais, J.; Ritleng, V.; Voelklin, A.; Holuigue, A.; Smail, H.; Barloy, L.; Sirlin, C.; Verzijl, G. K. M.; Boogers, J. A. F.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Pfeffer, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1247.

[237] Arita, S.; Koike, T.; Kayaki, Y.; Ikariya, T. *Organometallics* **2008**, *27*, 2795.

[238] (a) Mashima, K.; Abe, T.; Tani, K. *Chem. Lett.* **1998**, 1199. (b) Mashima, K.; Abe, T.; Tani, K. *Chem. Lett.* **1998**, 1201.

les catalyseurs de ruthénium possédant un ligand diamine dissymétrique comme **C13** pouvaient induire d'excellentes énantiosélectivités.[239]

Grützmaker *et al.* ont utilisé un catalyseur de rhodium possédant un ligand dioléfine-amine **C19** pour le transfert d'hydrogène de cétones en utilisant l'éthanol comme donneur d'hydrogène. De hautes activités catalytiques ont été observées (TOF = 750 000 h^{-1}).[240]

Enfin, il est important de noter que l'équipe de Grotjahn a montré qu'un complexe de ruthénium possédant un ligand carbène *N*-hétérocyclique lié par une phosphine (**C12**), était très actif pour la réduction asymétrique d'acétophénone bien que le groupement NH ne soit pas coordiné directement au centre métallique.[241]

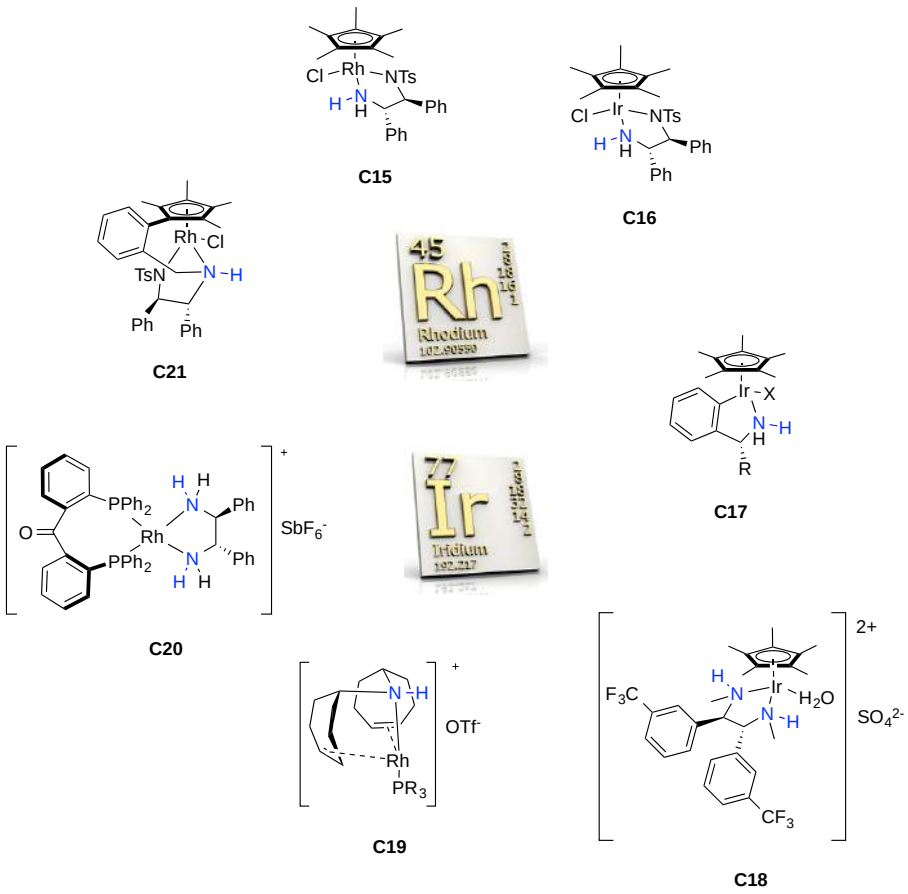
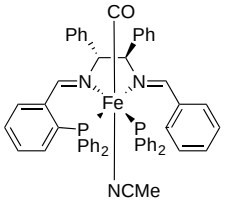


Schéma 221

[239] Zhang, B.; Wang, H.; Lin, G.; Xu, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 4205.
[240] Zweifel, T.; Naubron, J.-V.; Büttner, T.; Ott, T.; Grützmacher, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3245.
[241] Miranda-Soto, V.; Grotjahn, D. B.; Cooksy, A. L.; Golen, J. A.; Moore, C. E.; Rheingold, A. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 631.

Des catalyseurs au fer comme **C22** ont aussi été utilisés avec succès pour le transfert d'hydrogène asymétrique de cétones (Schéma 222).[242]



C22

Schéma 222

2.2.1.6 Les différentes sources d'hydrogène

2.2.1.6.1 Présentation

Par définition,[195] le transfert d'hydrogène est une réaction durant laquelle deux hydrogènes d'une molécule donneuse (autre que l'hydrogène moléculaire) sont transférés à une molécule accepteuse. En théorie, le donneur peut être n'importe quel composé pouvant mobiliser ses hydrogènes en présence d'un catalyseur et sous certaines conditions appropriées. Une autre exigence est que le donneur d'hydrogène doit avoir une affinité avec le centre catalytique, mais cette affinité ne doit pas être trop forte une fois le transfert d'hydrogène effectué. Le choix du donneur d'hydrogène dépend donc d'un certain nombre de paramètres tels que le type de réaction (Meerwein-Ponndorf-Verley-Oppenauer ou catalysée par un métal de transition), sa solubilité dans le milieu réactionnel ou sa capacité à dissoudre l'ensemble des réactifs, son influence sur l'équilibre de la réaction, la nature de la molécule obtenue après déshydrogénation, la nature du groupement fonctionnel à réduire, la température de la réaction, … .

2.2.1.6.2 Exemples de donneurs d'hydrogène

Dans ce paragraphe, nous nous intéresserons seulement aux sources d'hydrogène utilisées pour la réduction de cétones.

[242] (a) Morris, R. H. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2282. (b) Mikhailine, A. a; Maishan, M. I.; Lough, A. J.; Morris, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12266. (c) Gopalaiah, K. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3248. (d) Riener, K.; Haslinger, S.; Raba, A.; Högerl, M. P.; Cokoja, M.; Herrmann, W. a; Kühn, F. E. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5215.

L'isopropanol et l'acide formique (ainsi que ses sels) sont les sources d'hydrogène les plus fréquemment utilisées pour le transfert d'hydrogène à cause de leur faible coût et leur faible toxicité.

Isopropanol :

Quand l'isopropanol est utilisé comme agent réducteur, le produit de déshydrogénation est l'acétone, composé non toxique, rendant la réaction de réduction réversible ce qui constitue le principal inconvénient à l'utilisation de ce donneur. C'est pourquoi un large excès est souvent nécessaire pour déplacer l'équilibre de la réaction. L'isopropanol est d'ailleurs souvent utilisé comme solvant pour ces réactions étant donné la stabilité des catalyseurs dans ce solvant permettant ainsi d'obtenir d'excellentes conversions (Schéma 223).

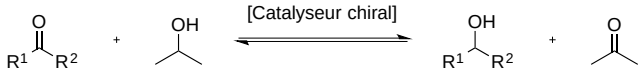


Schéma 223

Quand l'isopropanol est utilisé comme donneur d'hydrogène, il est nécessaire d'utiliser une base (de type alcoolate ou hydroxyde alcalin) pour permettre la formation du complexe à 16 électrons *via* un mécanisme dissociatif (S_N1CB). La quantité nécessaire dépend de la nature du catalyseur. Par exemple, pour le catalyseur de Shvo,[243] il n'y a pas besoin d'utiliser une base alors que pour le catalyseur de Noyori, deux équivalents par atome de métal sont nécessaires (Schéma 224).

[243] (a) Shvo, Y.; Czarkie, D.; Rahamim, Y.; Chodosh, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7400. (b) Menashe, N.; Shvo, Y. *Organometallics* **1991**, *10*, 3885. (c) Menashe, N.; Salant, E.; Shvo, Y. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *514*, 97. (d) Casey, C. P.; Singer, S. W.; Powell, D. R.; Hayashi, R. K.; Kavana, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1090. (e) Conley, B. L.; Pennington-Boggio, M. K.; Boz, E.; Williams, T. J. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2294.

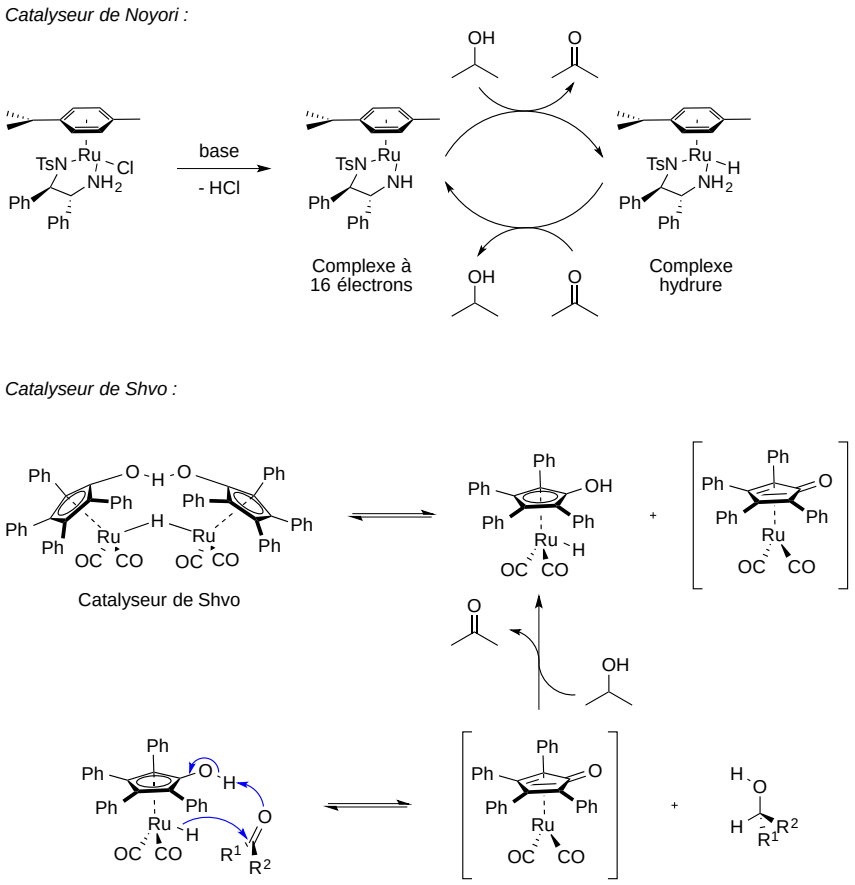


Schéma 224

La présence de cette base peut aussi créer des réactions secondaires et favoriser la racémisation. Bien que les réactions avec les catalyseurs chiraux de ruthénium donnent des résultats satisfaisants dans l'isopropanol en termes de réactivité et de sélectivité,[220c] l'inconvénient majeur est sa réversibilité, conduisant à une conversion limitée qui est déterminée par des paramètres thermodynamiques du système. En raison de cette réversibilité, une sérieuse diminution de l'excès énantiomérique des produits est observée lors d'une exposition de longue durée du mélange réactionnel au catalyseur.

D'autres alcools comme le méthanol ou l'éthanol peuvent être utilisés mais sont en général moins efficaces que les alcools secondaires (du point de vue de la somme des effets électroniques σ inductifs) et les aldéhydes formés peuvent interférer avec le milieu réactionnel bien que ceux-ci soient volatils.

Acide formique et ses sels :

L'acide formique et ses sels constituent des donneurs d'hydrogène de choix pour la réduction de composés carbonylés. En effet, le produit de déshydrogénation est le CO_2 gazeux

rendant la réaction irréversible et sous contrôle thermodynamique.[220a,244] Lorsque l'acide formique est utilisé, il est nécessaire d'employer une base comme la triéthylamine pour déprotoner l'acide formique et libérer l'ion formiate nécessaire à la formation du métal hydrure (Schéma 225).

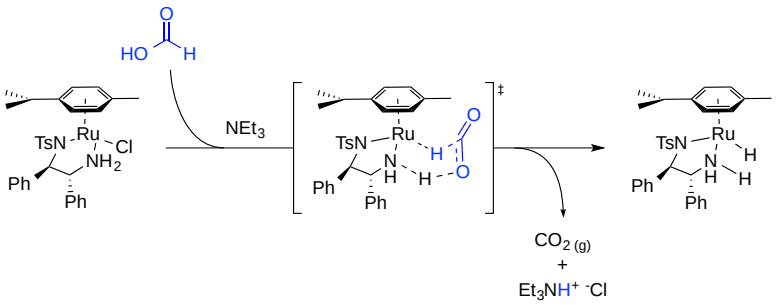
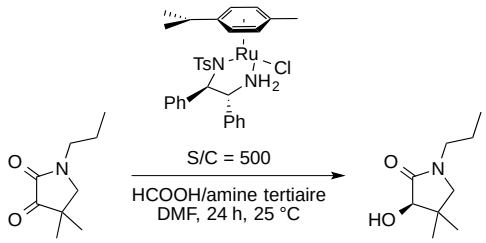


Schéma 225

Par ailleurs, le mélange azéotropique HCOOH/NEt_3 (5/2) est disponible commercialement, il est soluble dans de nombreux solvants et c'est le plus fréquemment utilisé. Xiao *et al.* ont montré que ce mélange azéotropique pouvait être également utilisé dans l'eau. Ils ont ainsi pu observer que l'énantiosélectivité de la réaction de transfert d'hydrogène asymétrique catalysée par le complexe de Noyori formé *in situ* [RuCl(η^6-*p*-cymène)((*R*,*R*)-TsDPEN)] était dépendante du pH du milieu. A pH > 7, de hautes activités catalytiques et des énantiosélectivités élevées étaient obtenues résultant de deux cycles catalytiques compétitifs selon la valeur du pH de la solution.[245] D'autres groupes de recherche ont étudié l'influence du rapport acide formique/triéthylamine et ils ont conclu que les rapports conduisant à la meilleure réactivité et à la meilleure sélectivité étaient de 0.2/1 et 1/1.[246] Enfin, l'équipe de Zhang a rapporté que le mélange acide formique/DIPEA (5/2) amenait à la meilleure énantiosélectivité par rapport à d'autres amines tertiaires chirales ou non pour le transfert d'hydrogène asymétrique de l'α-cétopantolactame (Schéma 226).[247]

[244] Koike, T.; Ikariya, T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 37.
[245] (a) Wu, X.; Li, X.; King, F.; Xiao, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3407. (b) Zhou, X.; Wu, X.; Yang, B.; Xiao, J. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2012**, *357*, 133.
[246] (a) Tanaka, K.; Katsurada, M.; Ohno, F.; Shiga, Y.; Oda, M.; Miyagi, M.; Takehara, J.; Okano, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 432. (b) Miyagi, M.; Takehara, J.; Collet, S.; Okano, K. *Org. Process Res. Dev.* **2000**, *4*, 346.
[247] Zhang, J.; Blazecka, P. G.; Bruendl, M. M.; Huang, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1411.



HCOOH/NEt_3 (5/2) : ee = 91%
HCOOH/*N*-méthylmorpholine (1.2/1) : ee = 81%
HCOOH/*N*-méthyldicyclohexylamine (5/2) : ee = 88%
HCOOH/(-)-spartéine (5/2) : ee = 95%
HCOOH/*i*Pr_2NEt (5/2) : ee = 95%

Schéma 226

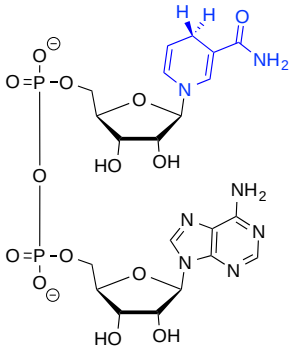
Le mélange azéotropique HCOOH/NEt_3 (5/2) possède un pH acide et sa valeur dépend du solvant utilisé. Cette acidité constitue un inconvénient majeur puisque certains complexes peuvent se décomposer dans des conditions acides à cause d'une grande interaction du donneur d'hydrogène avec le système catalytique.

Enfin, les sels d'acide formique sont également utilisés comme donneurs d'hydrogène. En particulier, le formiate de sodium (HCOONa) est très souvent utilisé pour le transfert d'hydrogène asymétrique dans l'eau.[248]

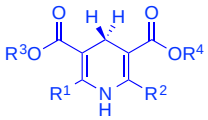
Ester de Hantzsch :

Inspirés par la manière dont la nature réalise les réductions asymétriques, les chimistes ont développé une approche biomimétique du transfert d'hydrogène asymétrique en utilisant l'ester de Hantzsch[249] comme donneur d'hydrogène et mimant ainsi le rôle du NADH (Schéma 227).

[248] (a) Wu, X.; Li, X.; Hems, W.; King, F.; Xiao, J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1818. (b) Wu, X.; Xiao, J. *Chem. Commun.* **2007**, 2449. (c) Wu, X.; Li, X.; Zanotti-Gerosa, A.; Pettman, A.; Liu, J.; Mills, A. J.; Xiao, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2209. (d) Wu, X.; Liu, J.; Di Tommaso, D.; Iggo, J. a; Catlow, C. R. a; Bacsa, J.; Xiao, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7699.
[249] (a) Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 1637. (b) Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1.



NADH **X**



Ester de Hantzsch

Schéma 227

L'utilisation de l'ester de Hantzch pour la réduction organocatalysée de liaisons C=C, C=N ou C=O a connu un essor particulièrement important ces dernières années.[250]

Cependant, son utilisation pour le transfert d'hydrure asymétrique catalysé par des métaux n'a que peu de précédents dans la littérature puisque son utilisation n'est pas économique en atomes. En effet, l'ester de Hantzsch fournit beaucoup moins d'équivalents d'hydrure comparé à l'acide formique ou à l'isopropanol. De plus, le produit déshydrogéné résultant pose des problèmes de purification.

A titre d'exemple, il est possible de citer les travaux de List pour le transfert d'hydrogène asymétrique d'α-cétoesters aromatiques et aliphatiques utilisant l'ester de Hantzsch comme donneur d'hydrogène et catalysé par un complexe de cuivre possédant un ligand bisoxazoline chirale (Schéma 228).[251]

[250] (a) Ouellet, S. G.; Walji, A. M.; MacMillan, D. W. C. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1327. (b) Rueping, M.; Dufour, J.; Schoepke, F. R. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1084. (c) Zheng, C.; You, S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2498.
[251] Yang, J. W.; List, B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5653.

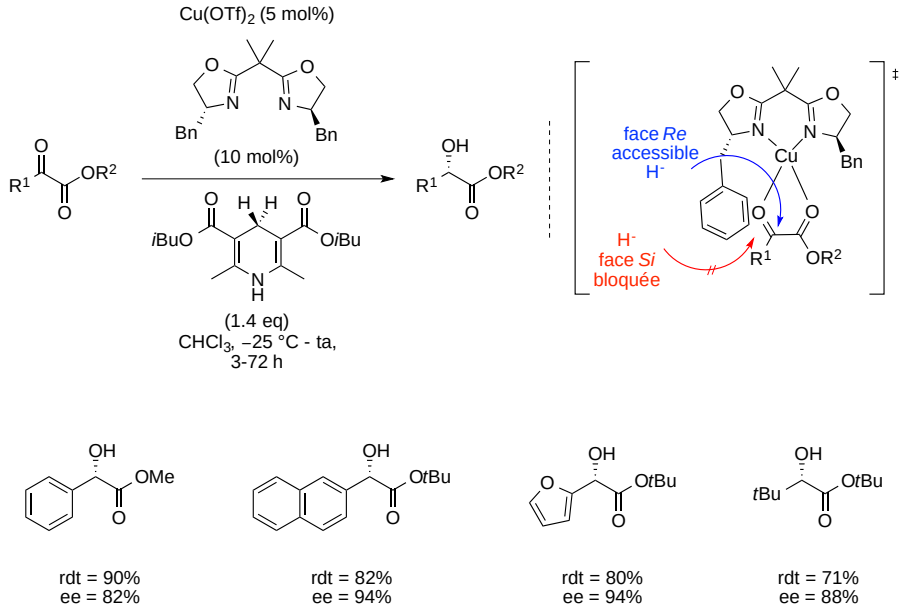


Schéma 228

Autres donneurs :

En 2013, Lemaire *et al.* ont utilisé l'hypophosphite de sodium comme donneur d'hydrogène pour la réduction d'une large gamme de cétones catalysée par le complexe de Noyori [RuCl(η^6-*p*-cymène)((*R*,*R*)-TsDPEN)] dans le système biphasique glycérol/2-MeTHF (Schéma 229).[252]

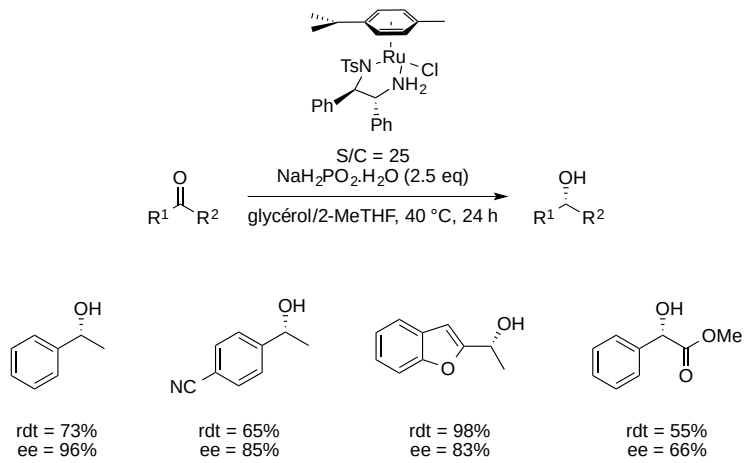


Schéma 229

Les donneurs d'hydrogène représentés dans le Schéma 230 sont utilisés la plupart du temps, pour la réduction organocatalysée de liaisons C=N. Leurs structures sont toujours

[252] Guyon, C.; Métay, E.; Duguet, N.; Lemaire, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5439.

guidées par l'approche biomimétique du NADH. A titre d'exemple, il est possible de citer les dérivés de la benzothiazoline, [253] la dihydrophénanthridine (DHPD), [254] la dihydropyrroloquinoxaline[255] ou la dihydronicotinamide.[256]

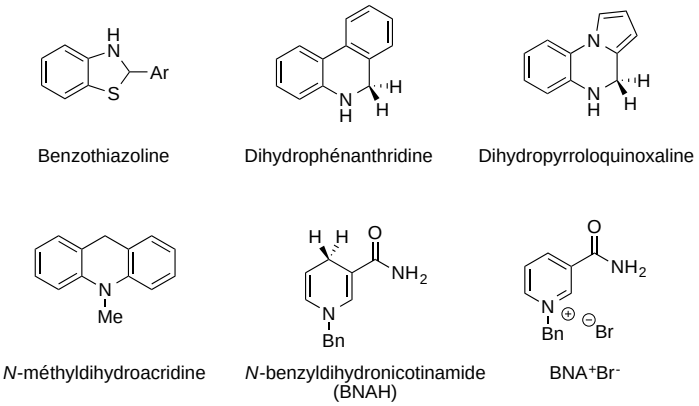


Schéma 230

Par exemple, l'équipe de Connon a proposé un transfert d'hydrogène organocatalysé de dicétones 1,2 et dont l'organocatalyseur incorpore à la fois le donneur d'hydrogène (BNA^+Br^-) et le fragment permettant d'activer le substrat (thiourée). Cependant, cette technique souffre d'un problème de racémisation au cours du temps (Schéma 231).[257]

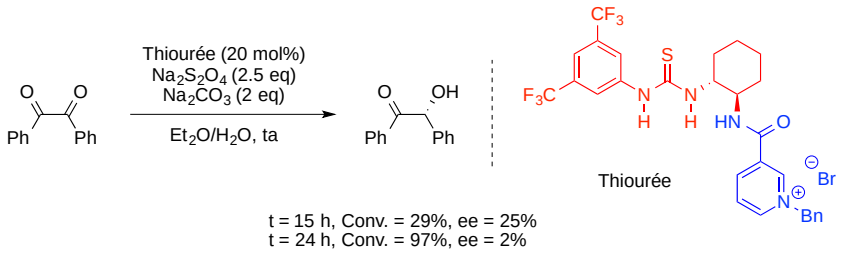


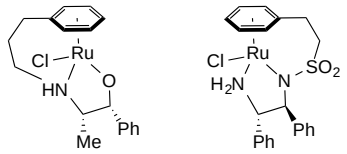
Schéma 231

2.2.1.7 Utilisation des catalyseurs de Wills pour le transfert d'hydrogène asymétrique

Depuis 2004, l'équipe de Wills a rapporté la synthèse et l'étude de nombreux catalyseurs possédant un lien covalent entre l'arène et le ligand diamine ou amino-alcool.[258] Dans la suite, nous allons présenter quelques spécificités de ces catalyseurs.

[253] Henseler, A.; Kato, M.; Mori, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8180.
[254] Lu, L.-Q.; Li, Y.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8382.
[255] Chen, Z.-P.; Chen, M.-W.; Guo, R.-N.; Zhou, Y.-G. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1406.
[256] Xu, H.-J.; Liu, Y.-C.; Fu, Y.; Wu, Y.-D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3449.
[257] Procuranti, B.; Connon, S. J. *Chem. Commun.* **2007**, 1421.
[258] (a) Morris, D. J.; Clarkson, G. J.; Wills, M. *Organometallics* **2009**, *28*, 4133. (b) Cheung, F. K. K.; Clarke, A. J.; Clarkson, G. J.; Fox, D. J.; Graham, M. a; Lin, C.; Crivillé, A. L.; Wills, M. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 1395. (c)

En 2004, Wills *et al.* ont développé la première synthèse de deux complexes de ruthénium(II) possédant un ligand diamine chiral ou amino-alcool dans lesquels l'amine monotosylée de la diamine chirale et l'amine de l'amino-alcool sont liées par une liaison covalente à l'arène (complexes **C4** et **C23** respectivement). Ces complexes présentent la caractéristique d'être plus stables grâce à un ancrage à trois points au métal permettant de bloquer la libre rotation de l'arène et ainsi de contrôler les positions spatiales des substituants sur celui-ci (Schéma 232).



C23 **C4**

Schéma 232

Les auteurs ont montré qu'en présence du complexe **C23**, les énantiosélectivités observées lors de la réduction de cétones aromatiques étaient modestes et plus faibles qu'avec l'utilisation d'un complexe « non attaché ». En revanche, des résultats similaires en termes d'activité catalytique et de stéréosélectivité ont été obtenus pour le complexe **C4** par rapport aux complexes « non attachés ».[259]

C'est pourquoi ils ont développé la synthèse du complexe **C2** où cette fois, l'arène est lié à l'amine libre du ligand, ce qui a permis d'obtenir d'excellentes conversions avec d'excellentes énantiosélectivités, et des temps de réaction plus courts qu'avec le complexe de Noyori classique. Cette « attache » permet donc d'apporter de la rigidité ce qui peut expliquer les meilleures performances observées (Schéma 233).[260]

Pour la synthèse et l'évaluation de complexes « attachés » possédant différentes fonctionnalités sur le groupement sulfonyle voir : Hodgkinson, R.; Jurčík, V.; Zanotti-Gerosa, A.; Nedden, H. G.; Blackaby, A.; Clarkson, G. J.; Wills, M. *Organometallics* **2014**, DOI : 10.1021/om500788t.

[259] (a) Hannedouche, J.; Clarkson, G. J.; Wills, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 986. (b) Cheung, F. K. K.; Hayes, A. M.; Hannedouche, J.; Yim, A. S. Y.; Wills, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3188.

[260] (a) Hayes, A. M.; Morris, D. J.; Clarkson, G. J.; Wills, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7318. (b) Morris, D. J.; Hayes, A. M.; Wills, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7035.

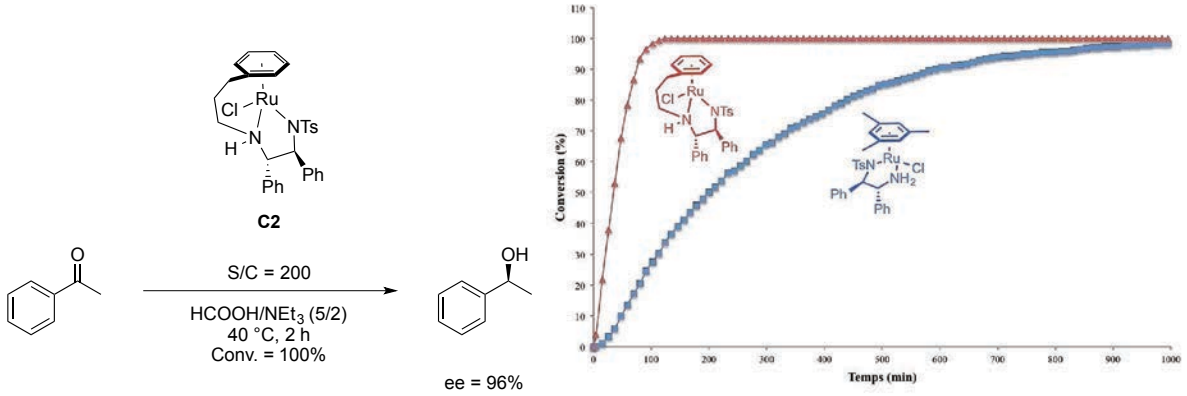


Schéma 233

Wills *et al.* ont étudié l'influence d'une substitution sur l'arène. En observant la structure aux rayons X obtenue pour le complexe **C2**, les auteurs ont pu remarquer que le carbone *ipso* de l'arène se trouvait en dessous de l'atome d'azote auquel il était lié. Ainsi, les substituants en position X, Y et Z influencent directement les propriétés catalytiques. En effet, lorsque le catalyseur **C2** est utilisé, l'acétylcyclohexanone est réduite avec une énantiosélectivité de 69%[260a] au lieu de 90% lorsque le catalyseur **C24**, substitué en position X et Z par un groupement méthyle, est utilisé (Schéma 234).[261]

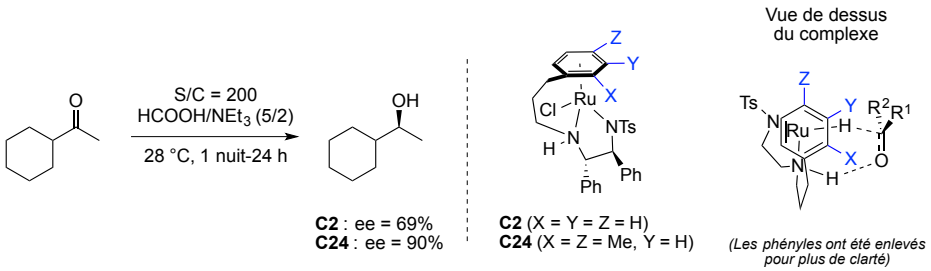


Schéma 234

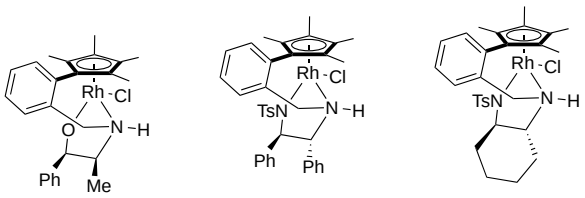
Dans le même temps, le groupe de Wills a développé les équivalents au rhodium de ces catalyseurs[262] (Schéma 235) et a montré que le complexe **C26** présentait de bonnes activités dans l'eau en utilisant le mélange $HCOOH/NEt_3$ comme donneur d'hydrogène.[263] Il est à noter que des complexes d'iridium(III) ont également été utilisés pour la réduction de

[261] (a) Cheung, F. K.; Lin, C.; Minissi, F.; Crivillé, A. L.; Graham, M. A.; Fox, D. J.; Wills, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4659. (b) Cheung, F. K.; Hayes, A. M.; Morris, D. J.; Wills, M. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1093. (c) Pour la synthèse de ce type de complexe *via* un échange d'arène voir : Soni, R.; Jolley, K. E.; Clarkson, G. J.; Wills, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5110.

[262] (a) Cross, D. J.; Houson, I.; Kawamoto, A. M.; Wills, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 843. (b) Matharu, D. S.; Morris, D. J.; Kawamoto, A. M.; Clarkson, G. J.; Wills, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5489. (c) Matharu, D. S.; Martins, J. E. D.; Wills, M. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1374. (d) Pour l'application du complexe de ruthénium(II) possédant un lien benzylique voir : Martins, J. E. D.; Morris, D. J.; Tripathi, B.; Wills, M. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 3527.

[263] Matharu, D. S.; Morris, D. J.; Clarkson, G. J.; Wills, M. *Chem. Commun.* **2006**, 3232.

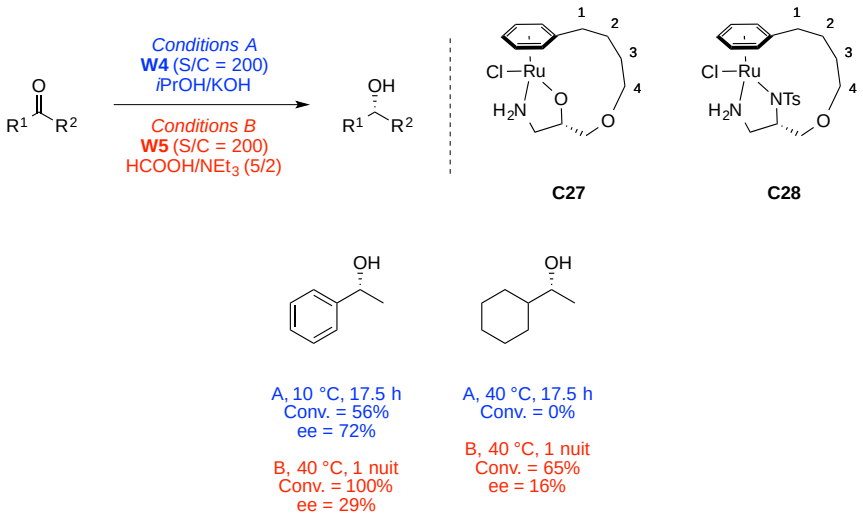
cétones. Cependant le complexe n'a pas pu être isolé, il est donc préparé *in situ*, mais conduit à de faibles conversions.[262c]



C25 **C21** **C26**

Schéma 235

En 2007, Wills *et al.* ont introduit d'autres types de complexes où l'attache avec l'arène se fait sur la partie alkyle de l'amino-alcool ou de la diamine avec un lien éthéré (complexes **C27** et **C28**). Cependant, de faibles à modestes énantiosélectivités ont été observées pour la réduction de l'acétophénone et de la cétone acétylcyclohexanone avec ces complexes (Schéma 236).[264]



C27 **C28**

Schéma 236

En 2008, ces mêmes auteurs ont montré que lors de l'utilisation de ligands diamines chiraux Ts-DPEN *N*'-alkylées, la stéréosélectivité demeurait presque inchangée étant donné que le groupement alkyle se place relativement loin du substrat. En revanche, les effets électroniques de ce groupement doivent influencer l'état de transition ce qui a pour conséquence de faire diminuer considérablement la vitesse de réaction. Cette série de

[264] Cheung, F. K.; Graham, M. A.; Minissi, F.; Wills, M. *Organometallics* **2007**, *26*, 5346.

complexes « alkylés » a ensuite été testée pour la réduction de cétones aromatiques dérivées de l'acétophénone ainsi que pour la réduction d'imines (Schéma 237).[265]

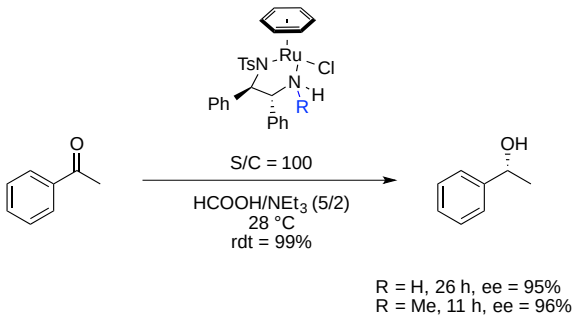


Schéma 237

Ces complexes ont également été utilisés en hydrogénation asymétrique d'une large gamme de cétones et d'aldéhydes catalysée par le complexe **C2**.[266] Une autre utilisation de ces catalyseurs est le transfert d'hydrogène asymétrique de liaisons C=N, et en particulier, la réduction de quinolines substituées en position 2 à l'aide du catalyseur de rhodium(III) **C21**.[267] Enfin, les réactions de réduction asymétrique catalysées par des complexes « attachés » ont été utilisées dans plusieurs synthèses totales. A titre d'exemples, on peut citer la synthèse du (+)-yashabushitriol[268] et du (*S*)-panaxjapyne A (Schéma 238).[269]

[265] (a) Martins, J. E. D.; Clarkson, G. J.; Wills, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 847. (b) Martins, J. E. D.; Contreras Redondo, M. A.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2258.
[266] Jolley, K. E.; Zanotti-Gerosa, A.; Hancock, F.; Dyke, A.; Grainger, D. M.; Medlock, J. a.; Nedden, H. G.; Le Paih, J. J. M.; Roseblade, S. J.; Seger, A.; Sivakumar, V.; Prokes, I.; Morris, D. J.; Wills, M. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2545.
[267] Parekh, V.; Ramsden, J. A.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1549.
[268] (a) Fang, Z. A.; Clarkson, G. J.; Wills, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6834. (b) Pour la synthèse du (-)-yashabushidiol B voir : Fang, Z.; Wills, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8594.
[269] Fang, Z.; Wills, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 374.

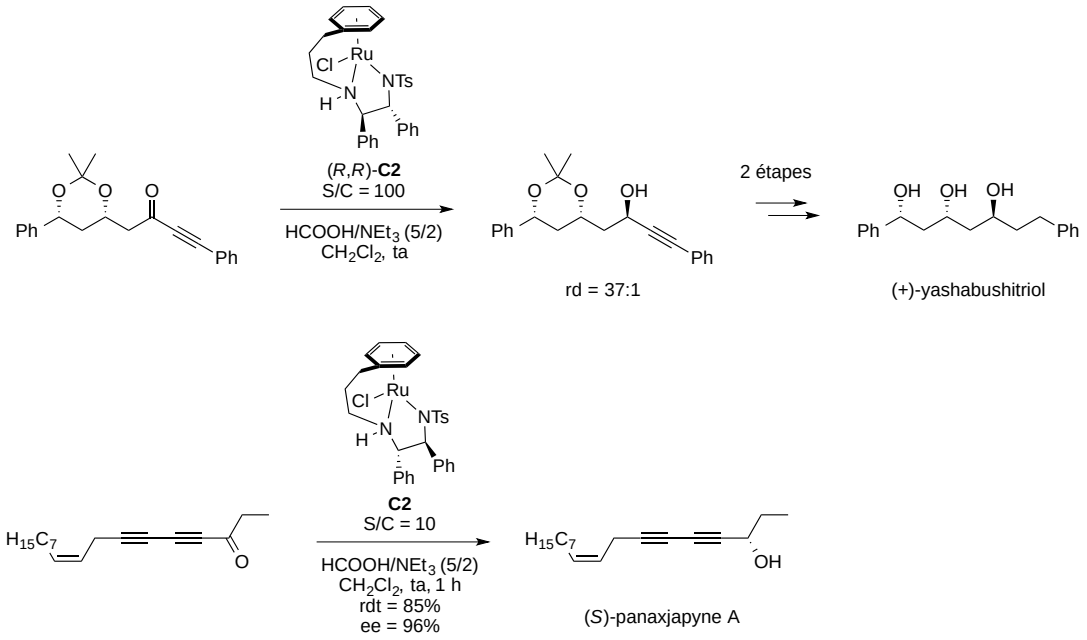


Schéma 238

Enfin, d'autres groupes ont également développé des catalyseurs « attachés » comme les équipes d'Ikariya[228] et de Mohar[270] qui ont synthétisé les complexes **C5** et **C29** respectivement et les ont utilisés pour la réaction de transfert d'hydrogène asymétrique de diverses cétones aromatiques avec d'excellentes stéréosélectivités (Schéma 239).

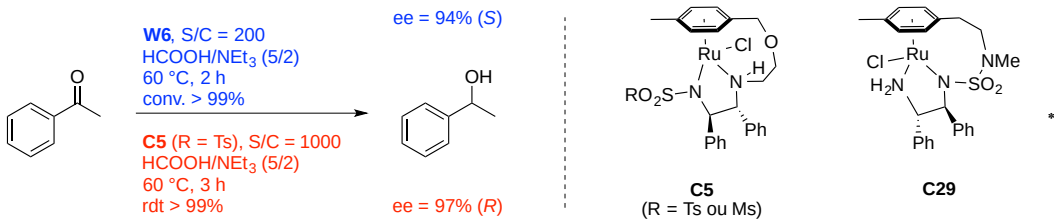


Schéma 239

Après avoir rappelé les principes généraux de la réaction de transfert d'hydrogène asymétrique (mécanismes, catalyse métal-ligand bifonctionnelle, donneurs d'hydrogène) et une étude des complexes de Wills, la partie suivante abordera les transferts d'hydrogène asymétriques de cétones via un DCD.

[270] (a) Kišić, A.; Stephan, M.; Mohar, B. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1614. (b) Kišić, A.; Stephan, M.; Mohar, B. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3193.

2.2.2 Exemples de transfert d'hydrogène asymétrique *via* un dédoublement cinétique dynamique

2.2.2.1 Dédoublement cinétique dynamique de dicétones-1,2

En 1998, le groupe de Knochel décrit pour la première fois la combinaison du transfert d'hydrogène asymétrique et du dédoublement cinétique dynamique de benziles en utilisant un complexe de ruthénium possédant un ligand diamine ferrocényle formé *in situ* en utilisant le 2-propanol comme source d'hydrogène. Les sélectivités obtenues sont moyennes (Schéma 240).[271]

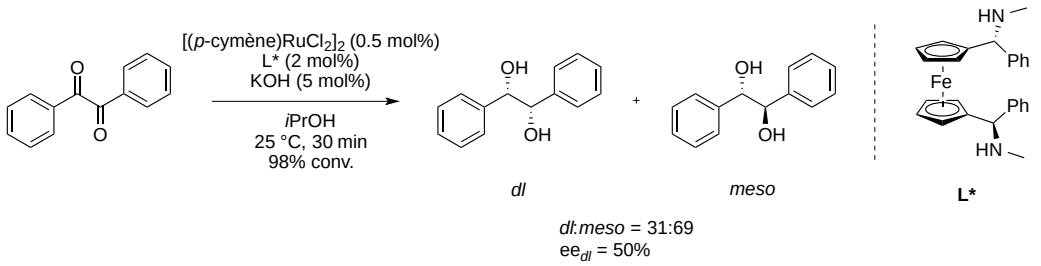


Schéma 240

En 1999, Noyori, Ikariya *et al.* décrivent la synthèse de diols-1,2 *syn* de type hydrobenzoïnes en réalisant le transfert d'hydrogène asymétrique *via* un dédoublement cinétique dynamique de dicétones-1,2 benziles symétriques en présence d'un catalyseur de Ru(II), [RuCl((*S*,*S*)-TsDPEN)(η^6-*p*-cymène)] dans un mélange acide formique/triéthylamine comme source d'hydrogène. Cette méthode a permis d'obtenir divers diols avec d'excellentes stéréosélectivités (Schéma 241).[272]

[271] Schwink, L.; Ireland, T.; Püntener, K.; Knochel, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1143.
[272] Murata, K.; Okano, K.; Miyagi, M.; Iwane, H.; Noyori, R.; Ikariya, T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1119.

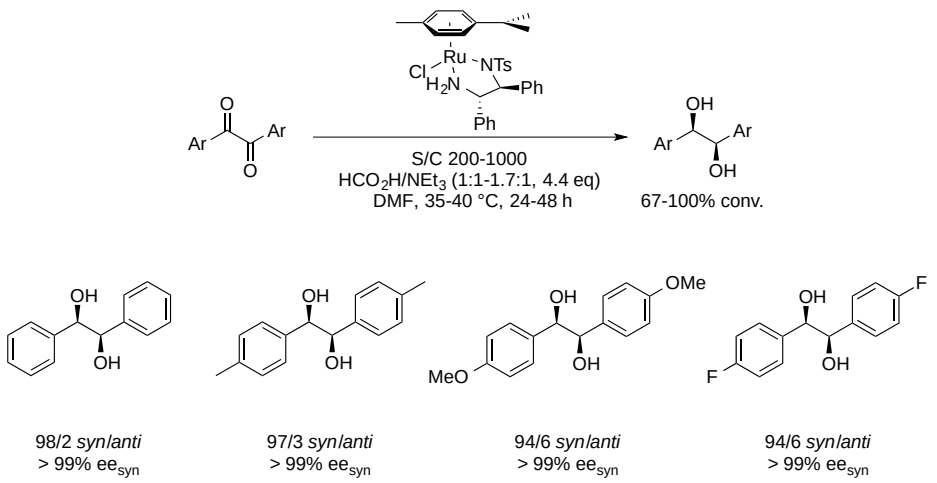


Schéma 241

En 2000, le même groupe a rapporté le transfert d'hydrogène asymétrique de dicétones 1,2 dissymétriques *via* la technique du dédoublement cinétique dynamique dans les mêmes conditions que pour les dicétones 1,2 symétriques avec de bons rapports diastéréoisomériques et d'excellentes énantiosélectivités (Schéma 242).[273]

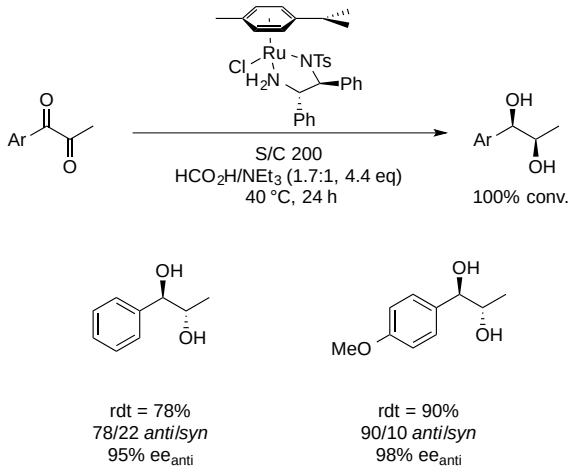


Schéma 242

2.2.2.2 Dédoublement cinétique dynamique de dicétones-1,3

En 2001, l'équipe de Cossy a décrit la synthèse de diols-1,3 par transfert d'hydrogène asymétrique.[274] La 2-méthyl-1,3-dicétone conduit aux diols-1,3 *anti* correspondants (Schéma 243).

[273] Koike, T.; Murata, K.; Ikariya, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3833.
[274] Cossy, J.; Eustache, F.; Dalko, P. I. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5005.

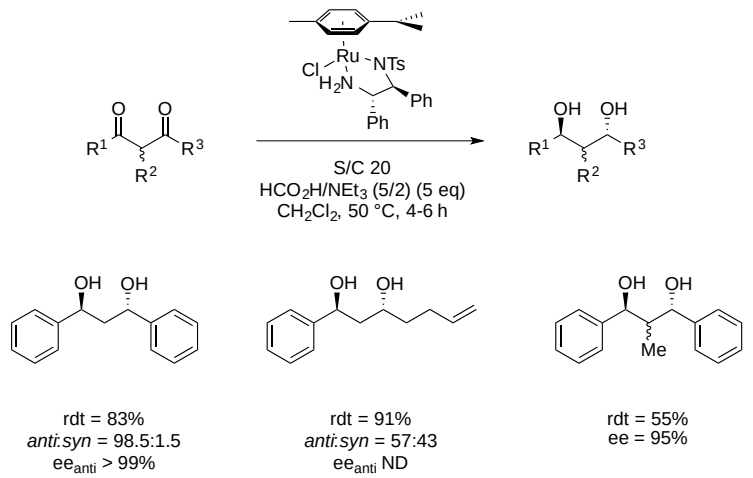


Schéma 243

Le même groupe a publié en 2002 une étude plus complète sur le dédoublement cinétique dynamique de 2-alkyl-1,3-dicétones à l'aide du catalyseur [RuCl(η^6-*p*-cymène)((*S*,*S*)-TsDPEN)] pour conduire aux produits 2-méthyl-3-hydroxycétones *syn* avec des excès diastéréoisomériques qui varient selon la nature des substituants (Schéma 244).[275]

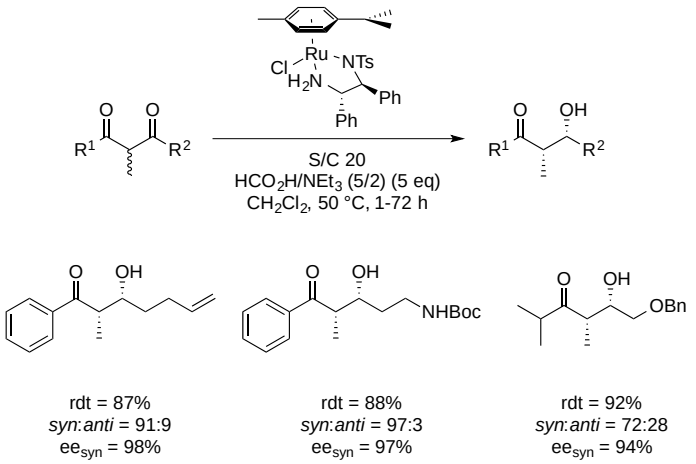


Schéma 244

En 2003, cette méthode a été utilisée pour la synthèse énantiosélective du fragment C^{14}-C^{25} de la bafilomycine A1, un antibiotique de type macrolide.[276] En effet, la monoréduction énantiosélective de 2-alkyl-1,3-dicétones *via* DCD catalysée par les complexes chiraux de ruthénium(II) [RuCl(η^6-*p*-cymène)((*S*,*S*) ou (*R*,*R*)-TsDPEN)] formés *in*

[275] Eustache, F.; Dalko, P. I.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1263.
[276] (a) Eustache, F.; Dalko, P. I.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9994. (b) Eustache, F.; Dalko, P. I.; Cossy, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8823.

situ a permis l'obtention des deux sous-unités du fragment C^{14}-C^{25} de la bafilomycine A1 (Schéma 245). Cette méthode s'est avérée être une alternative à l'aldolisation.[277]

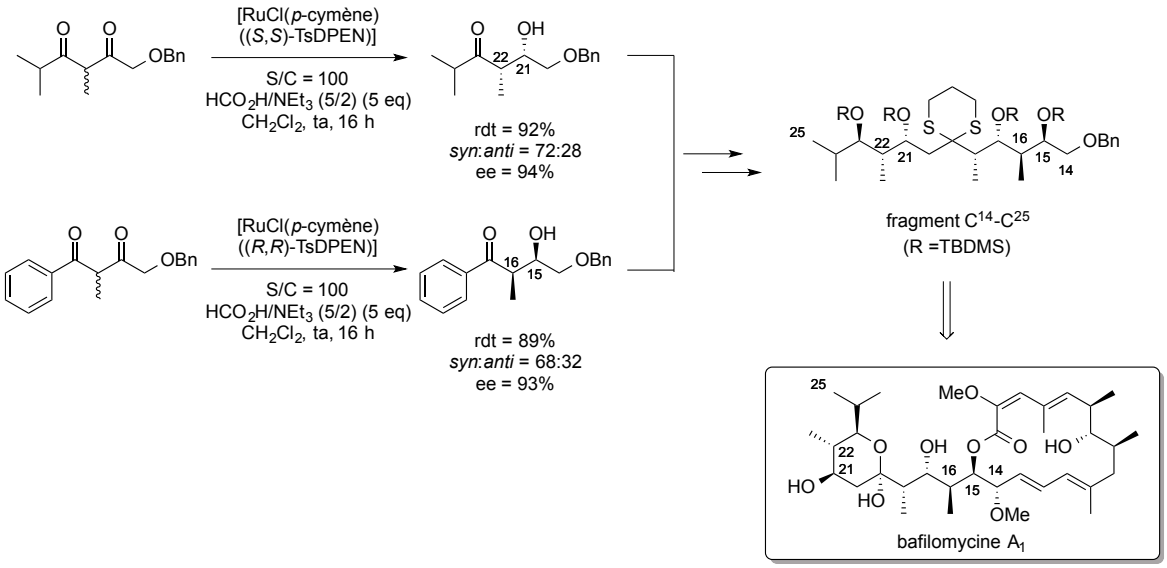


Schéma 245

2.2.2.3 Dédoublement cinétique dynamique d'α-céto esters β-substitués

En 2012, Johnson *et al.*[278] ont décrit le premier DCD de β-aryl α-cétoesters dans des conditions de transfert d'hydrogène en utilisant une source de ruthénium (II) [$RuCl_2$(*p*-cymène)]$_2$ et un ligand chiral diamine permettant ainsi de contrôler 3 centres stéréogènes contigus et d'obtenir une large variété de γ-butyrolactones fonctionnalisées avec d'excellentes stéréosélectivités (Schéma 246).

[277] Pour d'autres alternatives à l'aldolisation voir : (a) Lautens, M.; Chiu, P.; Ma, S.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 532. (b) Sarraf, S. T.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 403. (c) Bode, J. W.; Fraefel, N.; Muri, D.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2082.
[278] Steward, K. M.; Gentry, E. C.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7329.

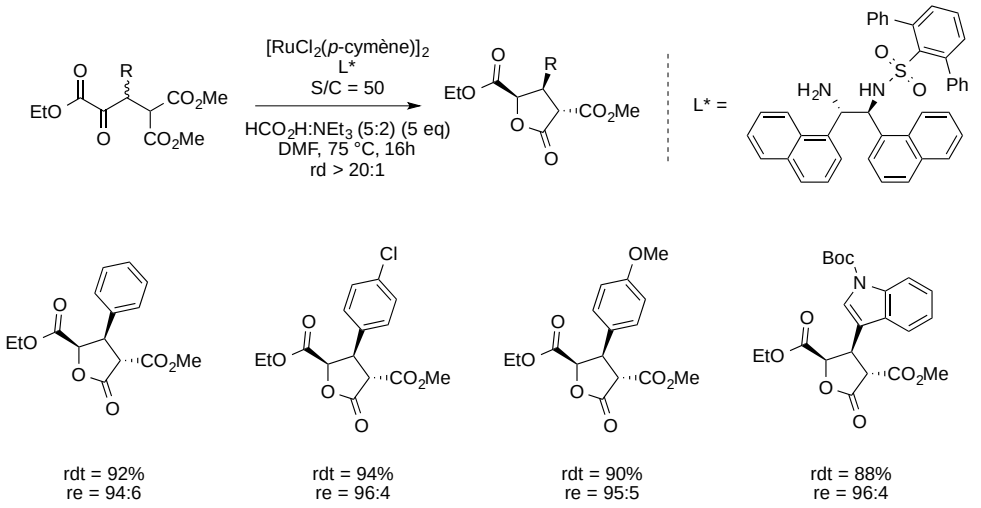


Schéma 246

Dans le prolongement de leur travaux initiaux, le même groupe de recherche a étendu cette méthode à d'autres substrats tels que les α,δ-dicéto esters. Ces composés ont été réduits avec une diastéréosélectivité *syn* totale et de très bonnes énantiosélectivités. La réaction est chimiosélective puisque la δ-cétone n'est pas réduite (Schéma 247).[279]

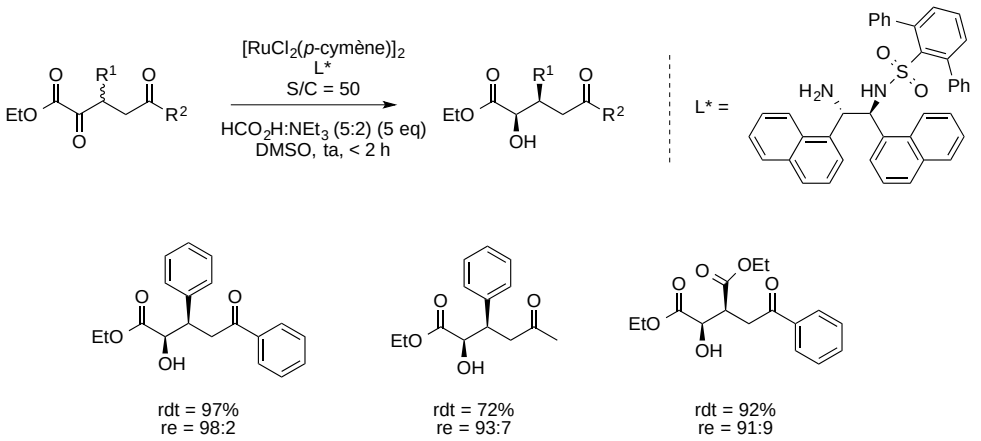


Schéma 247

Le champ d'application de cette méthode a été étendu également aux β-chloro ou β-fluoro α-cétoesters. Les auteurs ont montré, dans le cas des β-chloro α-cétoesters, que plus l'encombrement du catalyseur utilisé était important, plus la diastéréosélectivité était en faveur du composé *anti* (Schéma 248).[279]

[279] Steward, K. M.; Corbett, M. T.; Goodman, C. G.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20197.

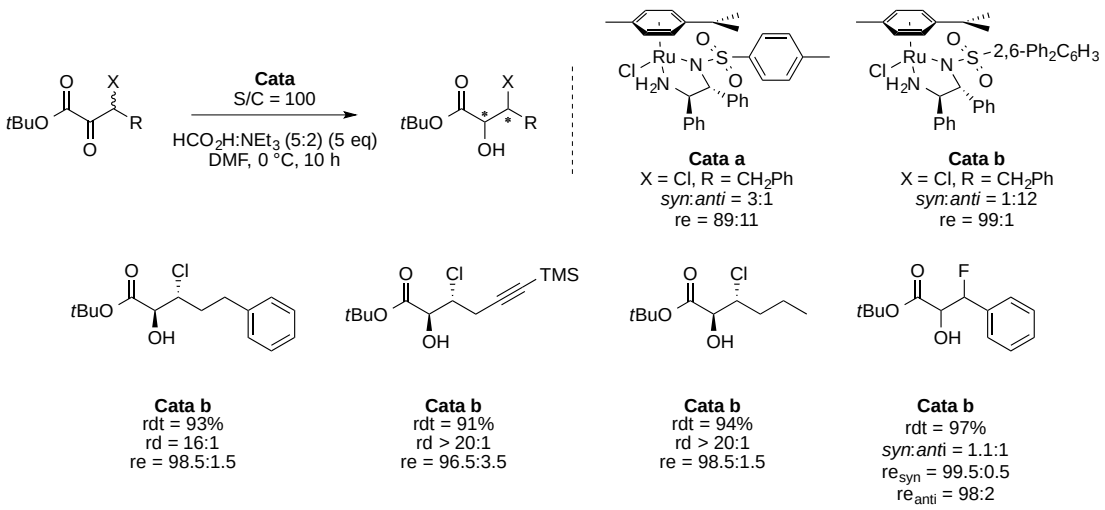


Schéma 248

En 2013, l'équipe de Johnson a décrit la préparation d'α-hydroxy phosphonates β-substitués avec d'excellentes diastéréo- et énantiosélectivités. Il est à noter que la diastéréosélectivité est inversée par rapport aux α-hydroxy esters β-substitués (*anti* pour les dérivés phosphonates et *syn* pour les dérivés esters) probablement à cause de la géométrie tétrahédrique du phosphonate qui engendre une gêne stérique plus importante (Schéma 249).[280]

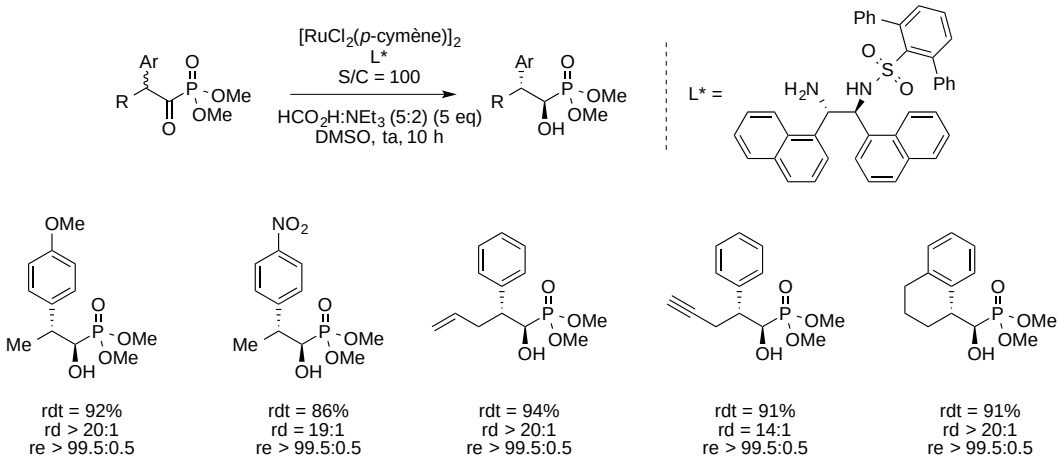


Schéma 249

En 2013, Johnson *et al.* ont rapporté la synthèse d'une grande variété de β-amino α-hydroxy esters énantioenrichis en utilisant un transfert d'hydrogène asymétrique *via* un DCD en présence du complexe de Ru(II), [RuCl((*S*,*S*)-(2,6-$Ph_2C_6H_3$)DPEN)(η^6-*p*-cymène)] dans un

[280] Corbett, M. T.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 594.

mélange acide formique/triéthylamine (5/2) (Schéma 250).[281] La même année, le groupe de Somfai a également décrit la synthèse de β-amino α-hydroxy esters énantioenrichis à l'aide du catalyseur RuCl[((*R*,*R*)-(C_6F_5)DPEN)(η^6-*p*-cymène)] dans un mélange acide formique/triéthylamine (5/2) avec des temps de réaction plus courts et des stéréosélectivités comparables.[282]

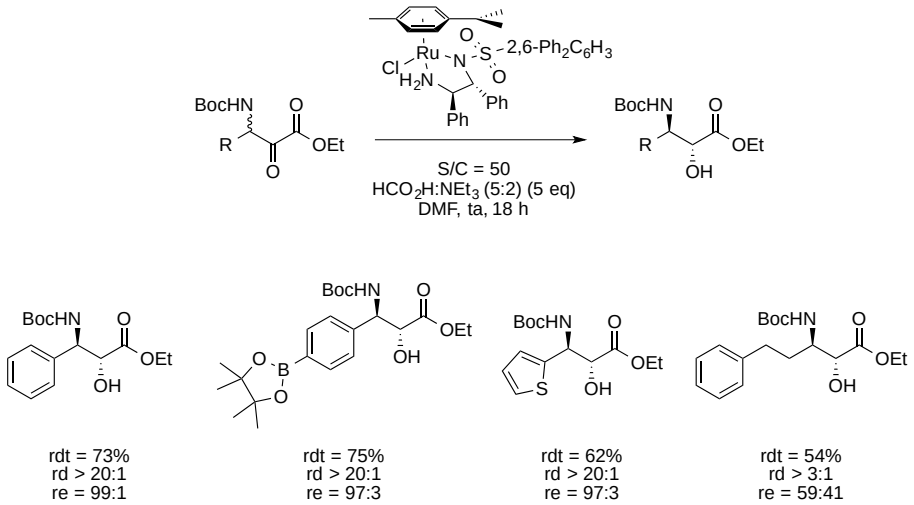


Schéma 250

En 2014, l'équipe de Nugent a décrit la synthèse de la 5'-*C*-méthyladénosine, nucléoside jouant un rôle important en enzymologie. Elle a montré que la réaction de transfert d'hydrogène asymétrique *via* un DCD sur ce substrat chiral procédait avec un faible contrôle par le substrat et que l'énantiosélectivité pouvait provenir de la stabilisation de l'état de transition *via* une interaction favorable entre la densité électronique autour du doublet non liant de l'atome d'oxygène et la charge partielle positive autour du cycle aromatique du catalyseur (Schéma 251).[283]

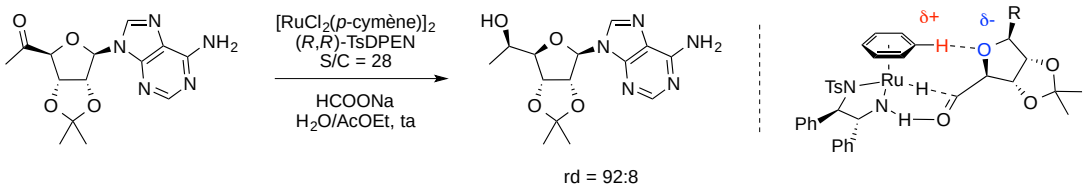


Schéma 251

[281] Goodman, C. G.; Do, D. T.; Johnson, J. S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2446.
[282] Villacrez, M.; Somfai, P. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5266.
[283] Bligh, C. M.; Anzalone, L.; Jung, Y. C.; Zhang, Y.; Nugent, W. A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3238.

2.2.2.4 Dédoublement cinétique dynamique de β-cétosulfones

En 2009, le groupe de Zhang a décrit la réduction asymétrique de *β*-cétosulfones *via* un dédoublement cinétique dynamique en utilisant le catalyseur [RuCl((*S*,*S*)-TsDPEN)(*p*-cymène)] en présence du mélange acide formique/triéthylamine (5/2).[284] La stéréosélectivité obtenue pour les substrats comportant un groupement R aromatique est très dépendante de la substitution sur ce cycle. En effet, pour des substituants électrodonneurs, les auteurs observent une désactivation de la réaction (rdt < 5%) alors que pour les substituants électroattracteurs, la réaction est plus rapide. D'excellentes énantio- et diastéréosélectivités sont obtenues pour les substrats hétéroaryles et cycliques (allant jusqu'à > 99/1) (Schéma 252).

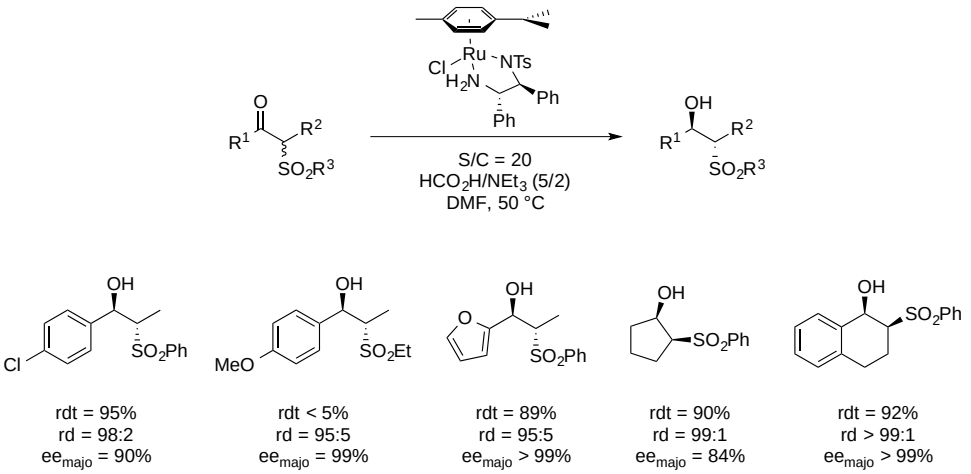


Schéma 252

2.2.2.5 Dédoublement cinétique dynamique de cétones cycliques

En 2002, Mohar *et al.* ont décrit la réduction asymétrique de β-céto esters cycliques en utilisant un complexe de ruthénium formé *in situ* à l'aide de $[RuCl_2(p\text{-cymène})]_2$ et du ligand (*S*,*S*)-Me_2NSO_2DPEN en présence du mélange HCO_2H/NEt_3. Les stéréosélectivités observées sont excellentes (ed > 99%, ee > 99%) (Schéma 253).[285]

[284] Ding, Z.; Yang, J.; Wang, T.; Shen, Z.; Zhang, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 571.
[285] Šterk, D.; Stephan, M. S.; Mohar, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2605.

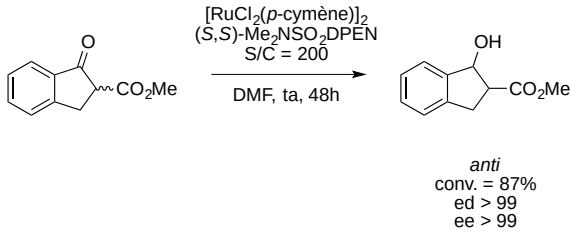


Schéma 253

Le groupe de Wills a appliqué le procédé réduction asymétrique/DCD à la synthèse de divers 1-aryl-tétran-2-ols et 1-aryl-indan-2-ols qui sont des intermédiaires avancés de la Sch 39166 utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson. Les auteurs ont obtenu une diastéréosélectivité totale en faveur des isomères *cis*. Cette méthode semble bien adaptée aux cétones cycliques à 6 chaînons puisque de très bons rendements et d'excellentes énantiosélectivités ont été observés, ce qui n'est pas le cas des cétones cycliques à 5 chaînons qui sont réduites avec un faible rendement et une faible énantiosélectivité (Schéma 254).[286,287]

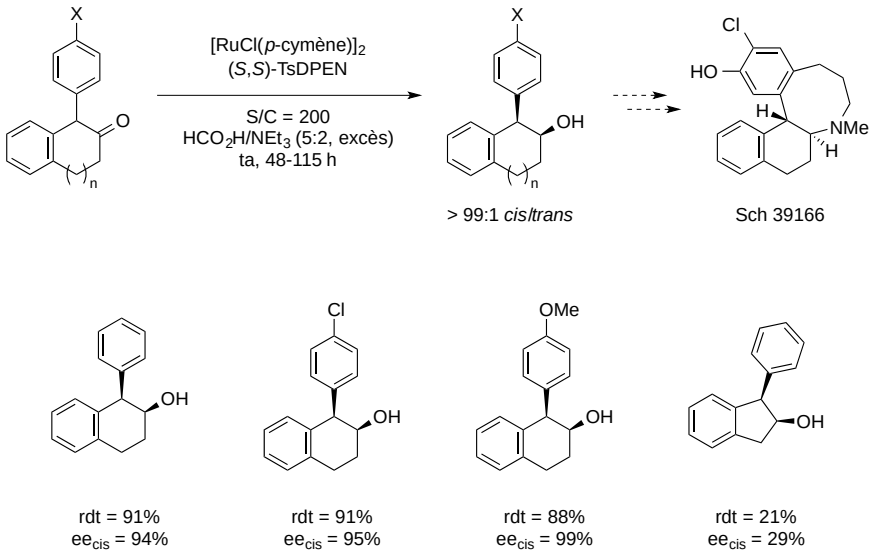


Schéma 254

En 2007, Lassaletta *et al.* ont présenté la réduction asymétrique *via* un DCD d'*α*-halocétones, de *β*-céto esters cycliques, d'*α*-méthylcétones, d'indanones, de tétralones *α*-substitués et d'autres cétones similaires cycliques à 5, 6 ou 7 chaînons. Les alcools *cis* ont été obtenus avec d'excellents rendements et de bonnes à très bonnes diastéréo- et énantiosélectivités pour la grande majorité des cycles à cinq et six chaînons, en utilisant

[286] Alcock, N. J.; Mann, I.; Peach, P.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2485.
[287] Peach, P.; Cross, D. J.; Kenny, J. A.; Mann, I.; Houson, I.; Campbell, L.; Walsgrove, T.; Wills, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1864.

HCO_2H/NEt_3 avec différents ratios comme source d'hydrogène ou en utilisant des conditions de transfert de phase $HCO_2Na/N(n\text{-}Bu)_4Br$ (Schéma 255).[288,289]

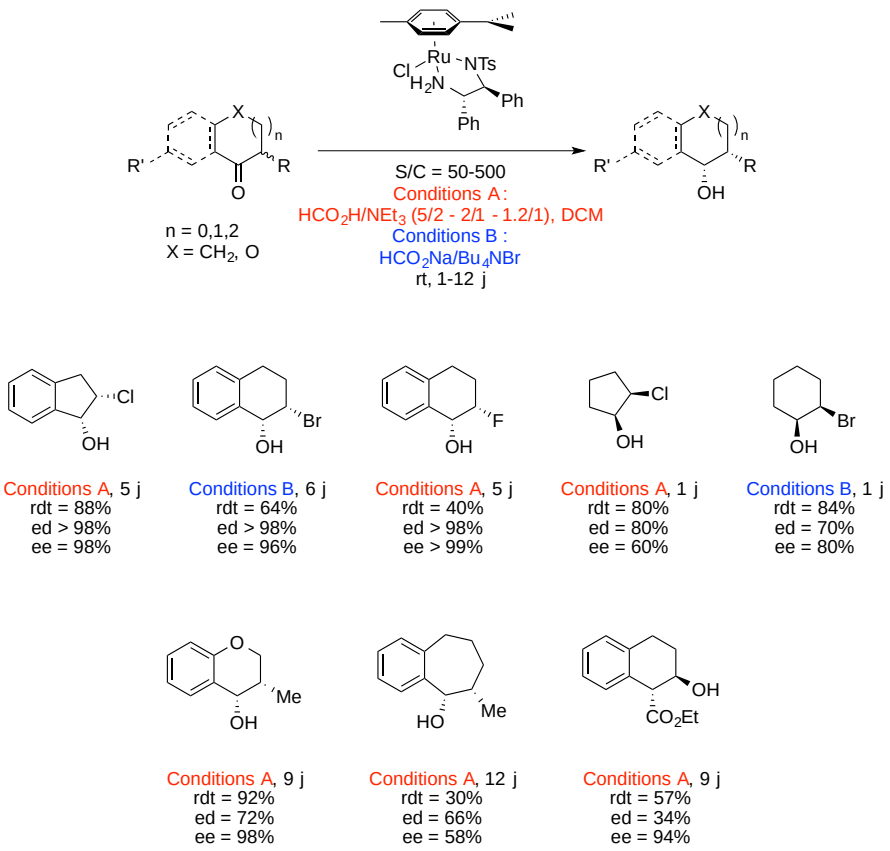


Schéma 255

En 2011, le groupe de Zhang a rapporté le dédoublement cinétique dynamique de dicétones 1,3 cycliques en présence du catalyseur [RuCl((*S*,*S*)-TsDPEN)(*p*-cymène)] et du mélange acide formique/triéthylamine (5/2). Les stéréoisomères *syn* sont obtenus exclusivement avec d'excellents excès énantiomériques et de bons rendements excepté dans le cas du composé substitué en *ortho* par un chlore pour lequel les auteurs n'observent quasiment aucune conversion (Schéma 256).[290]

[288] Ros, A.; Magriz, A.; Dietrich, H.; Fernández, R.; Alvarez, E.; Lassaletta, J. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 127.
[289] (a) Fernández, R.; Ros, A.; Magriz, A.; Dietrich, H.; Lassaletta, J. M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6755. b) Ros, A.; Magriz, A.; Dietrich, H.; Lassaletta, J. M.; Fernández, R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7532.
[290] Wu, Y.; Geng, Z.; Bai, J.; Zhang, Y. *Chinese J. Chem.* **2011**, *29*, 1467.

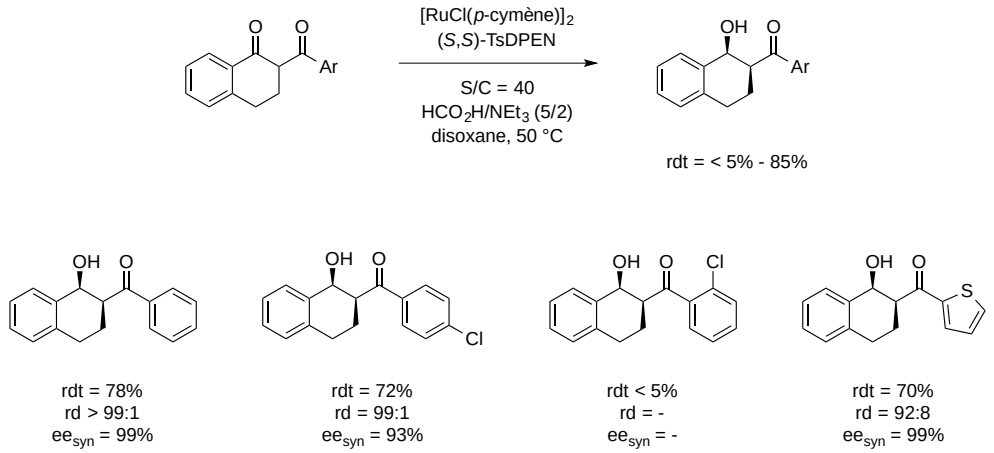


Schéma 256

2.2.2.6 Dédoublement cinétique dynamique d'α-chloro β-cétoesters

Le groupe de Zhang a décrit en 2011, la synthèse de 2-chloro-3-hydroxy esters *via* un dédoublement cinétique dynamique dans des conditions de transfert d'hydrogène de 2-chloro-3-céto esters en présence de [RuCl((*S*,*S*)-TsDPEN)(η^6-*p*-cymène)] et d'un mélange acide formique/triéthylamine. Les sélectivités obtenues sont modestes pour les cycles aromatiques substitués en *para* par un halogène et en *ortho* par un groupement méthyle et sont très bonnes pour les hétérocycles soufrés ou oxygénés (Schéma 257).[291]

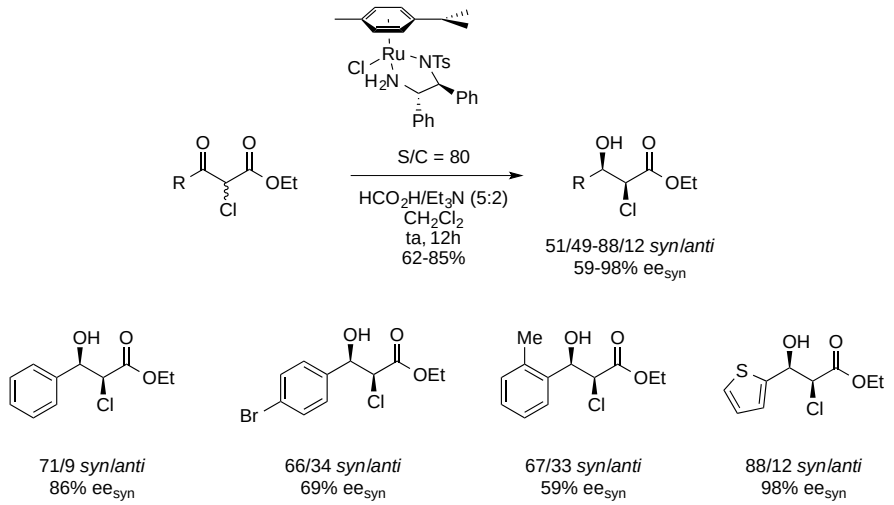


Schéma 257

[291] Bai, J.; Miao, S.; Wu, Y.; Zhang, Y. *Chinese J. Chem.* **2011**, *29*, 2476.

2.2.2.7 Dédoublement cinétique dynamique d'α-alkyl β-cétoesters et d'α-alkyl β-cétoamides

En 2009-2010, le groupe de Mohar a rapporté le dédoublement cinétique dynamique d'*α*-alkyl-*β*-cétoesters par transfert d'hydrogène asymétrique en utilisant le complexe de ruthénium [RuCl(η^6-arène)((*S*,*S*)-R_2NSO_2DPEN)] en présence d'un mélange acide formique/triéthylamine (5/2) pour la synthèse d'analogues fluorés de β-lactames (Schéma 258).[292]

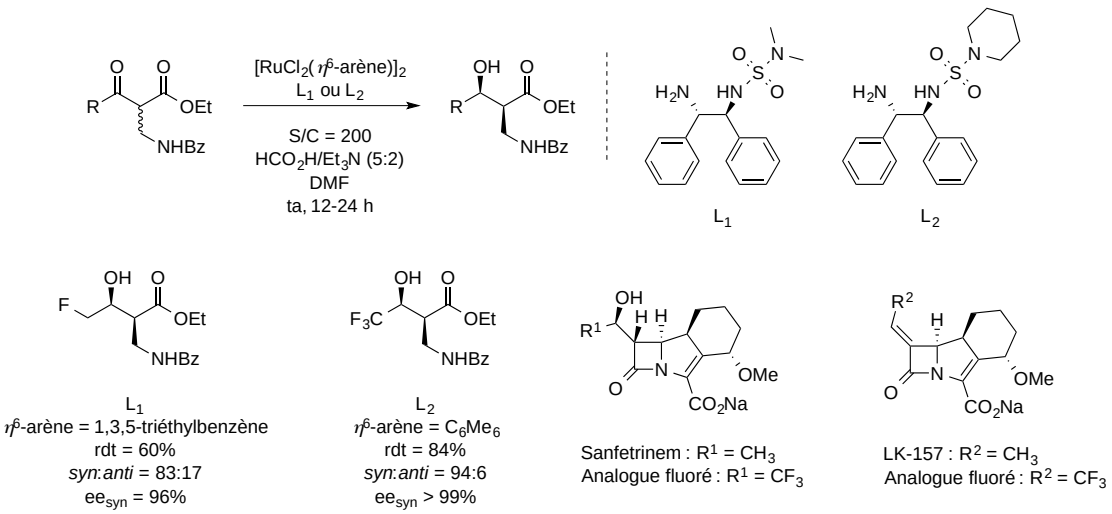


Schéma 258

En 2010, Limanto, Krska *et al.* ont effectué le dédoublement cinétique dynamique de divers *α*-alkyl-*β*-cétoamides par transfert d'hydrogène asymétrique.[293] Ce procédé a permis d'obtenir des *β*-hydroxyamides *syn* avec des diastéréo- et énantiosélectivités élevées. Le transfert d'hydrogène asymétrique a été réalisé avec le mélange HCO_2H/Et_3N en présence de [RuCl(*p*-cymène)((*S*,*S*)-*p*-fluorobenzènesulfonyl-DPEN)]. Cette méthode a été appliquée à la synthèse du *trans*-*β*-lactame azétidinone (Schéma 259).

[292] (a) Plantan, I.; Stephan, M.; Urleb, U.; Mohar, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2676. (b) Mohar, B.; Stephan, M.; Urleb, U. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4144.
[293] Limanto, J.; Krska, S. W.; Dorner, B. T.; Vazquez, E.; Yoshikawa, N.; Tan, L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 512.

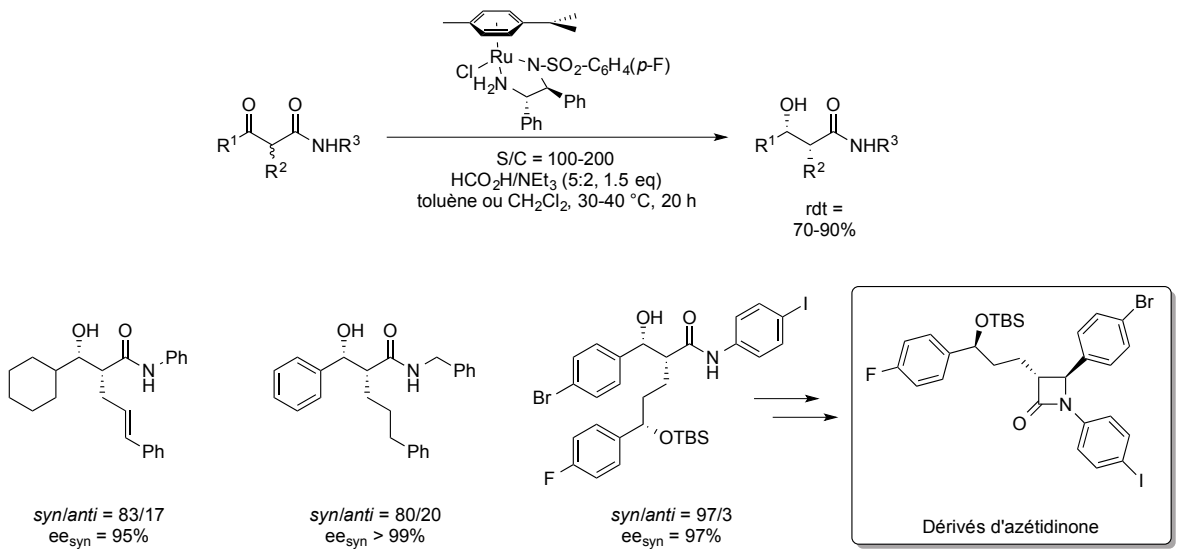


Schéma 259

En 2013, dans le cadre de la synthèse de la (-)-brevisamide, Kumaraswamy *et al.* ont décrit la synthèse de dérivés amides de Weinreb δ- et γ-alkoxy-β-hydroxy-α-alkyl par transfert d'hydrogène asymétrique *via* un DCD en utilisant un complexe à 16 électrons préformé [Ru((*S*,*S*)-TsDPEN)(η^6-*p*-cymène)] et l'isopropanol comme source d'hydrogène. Une grande variété de produits a été obtenue avec des rendements de 75 à 95%, des rapports diastéréoisomériques de 70:30 à 98:2 en faveur du composé *syn* et des excès énantiomériques en faveur du composé *syn* de 65 à 98% (Schéma 260).[294]

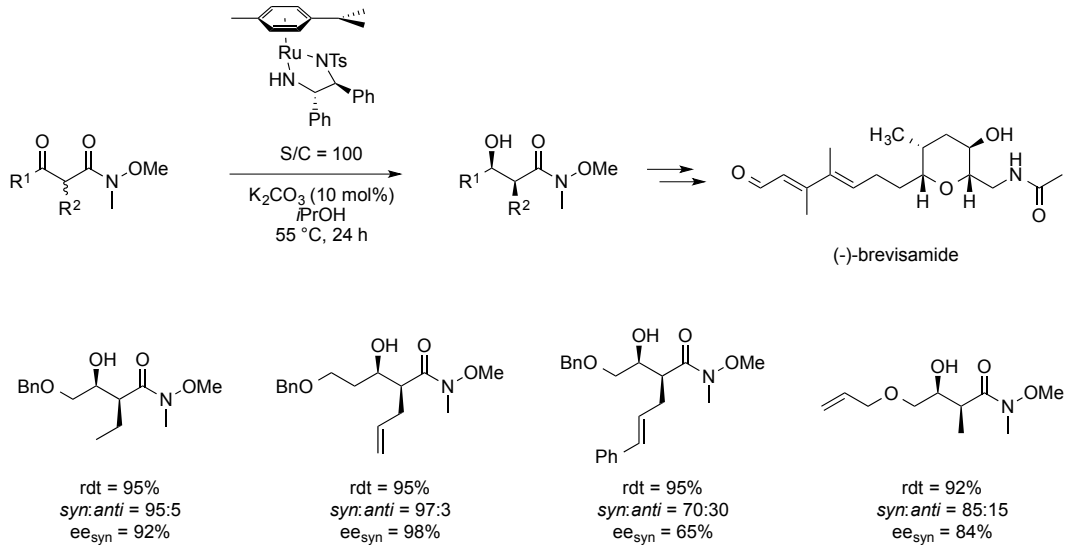


Schéma 260

[294] Kumaraswamy, G.; Narayana Murthy, A.; Narayanarao, V.; Vemulapalli, S. P. B.; Bharatam, J. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6751.

2.2.2.8 Dédoublement cinétique dynamique d'α-alkoxy β-cétoesters et d'α-alkoxy β-cétophosphonates

Le laboratoire a décrit en 2010 la première synthèse de *syn* α-alkoxy β-hydroxy esters par transfert d'hydrogène asymétrique *via* un processus de dédoublement cinétique dynamique. Cette méthode a permis un excellent contrôle des deux centres stéréogènes contigus et s'applique à de nombreux substrats α-alkoxy β-cétoesters substitués par des groupements aryles et hétéroaryles (Schéma 261).[295]

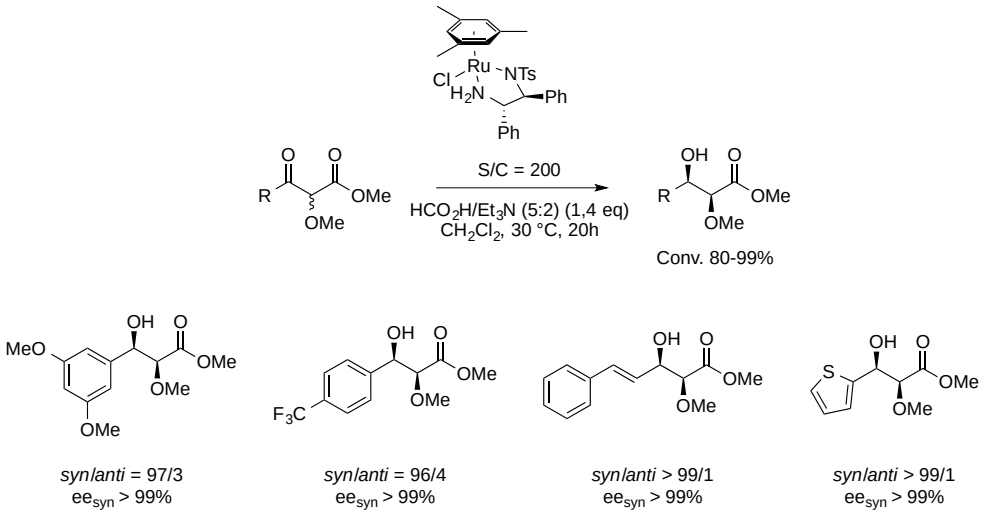


Schéma 261

En 2013, Lee *et al.* ont appliqué cette méthode à la synthèse de la Reboxetine, dérivé de la morpholine utilisé comme anti-dépresseur (Schéma 262).[296]

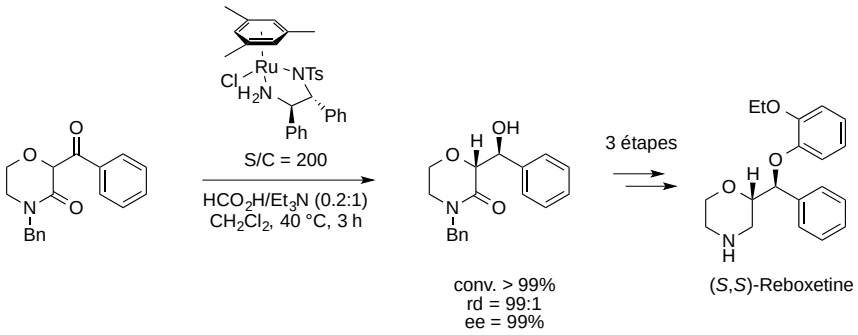


Schéma 262

[295] Cartigny, D.; Püntener, K.; Ayad, T.; Scalone, M.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3788.
[296] Son, S.-M.; Lee, H.-K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8396.

Les mêmes auteurs ont rapporté la synthèse de 1,2-dihydroxyphosphonates monoprotégés par transfert d'hydrogène asymétrique couplé à un processus de dédoublement cinétique dynamique en utilisant le complexe [Ru(II)Cl(TsDPEN)mésitylène] et un mélange acide formique/triéthylamine comme source d'hydrure et solvant. Cette réaction a été appliquée à la préparation d'un large spectre d'α-alkoxy β-hydroxyphosphonates substitués par des groupements hétéroaryles et alkyles avec d'excellentes stéréosélectivités (Schéma 263).[297]

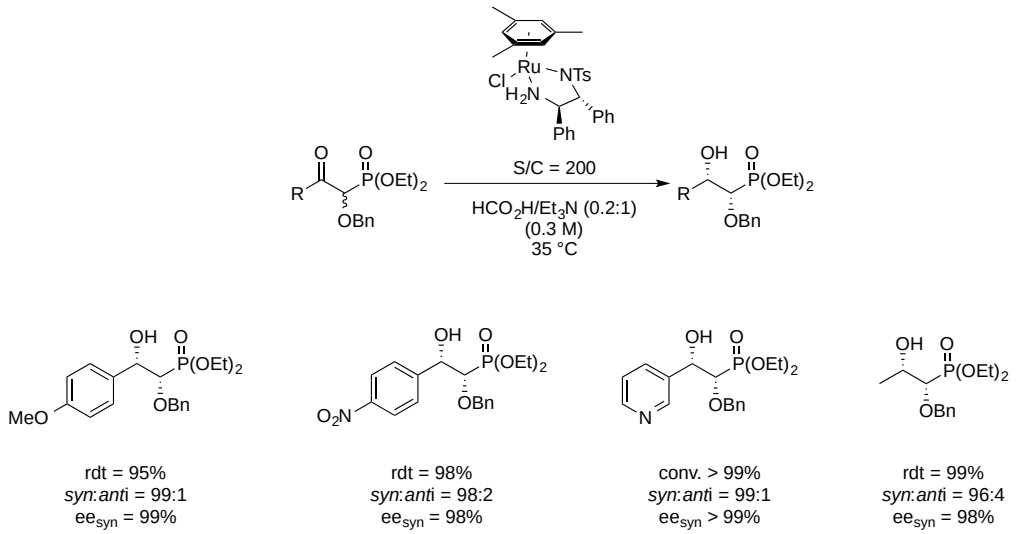


Schéma 263

2.2.2.9 Dédoublement cinétique dynamique d'α-amido β-cétoesters

L'équipe de Wagner et Mioskowski a décrit en 2001 le premier exemple de réduction d'un *β*-cétoester *α*-*N*-substitué par transfert d'hydrogène asymétrique via un processus de dédoublement cinétique dynamique.[298] Ils ont montré que l'introduction d'un groupement électroattracteur fluorosulfonyle sur le ligand diamine du complexe développé par le groupe de Noyori permettait d'améliorer l'énantiosélectivité. Ainsi, ces complexes ont été testés pour la synthèse de *syn*-β-hydroxy-α-amino esters et les auteurs ont pu conclure que l'activité du catalyseur et la stéréosélectivité étaient améliorées lorsque le pKa du sulfonamide et la basicité de l'amine diminuaient (Schéma 264).

[297] Son, S.-M.; Lee, H.-K. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2666.
[298] Mohar, B.; Valleix, A.; Desmurs, J.-R.; Felemez, M.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Chem. Commun.* **2001**, 2572.

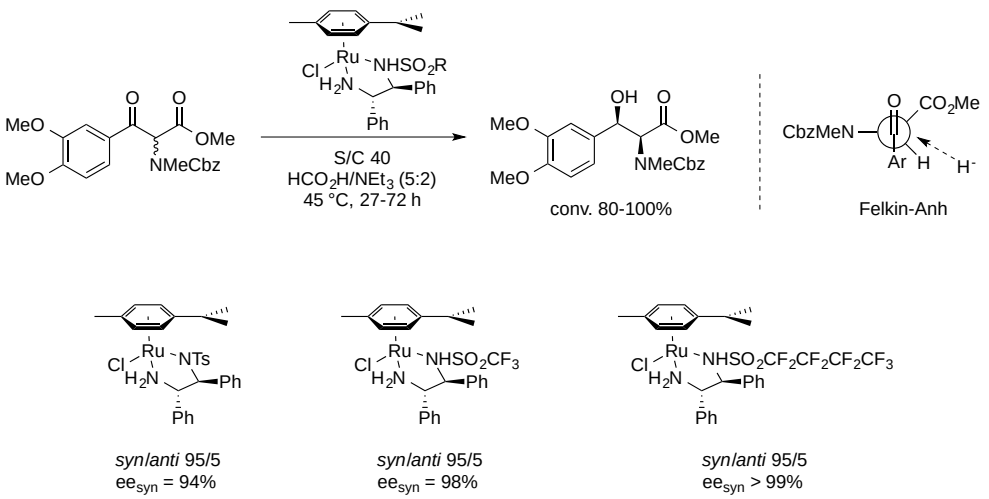


Schéma 264

En 2004, Fairfax[299] a décrit que des composés *syn*-β-hydroxy-α-amido esters étaient obtenus par transfert d'hydrogène asymétrique *via* un DCD sur les β-cétoesters α-carbamates correspondants avec des excès enantiomériques corrects et d'excellents excès diastéréoisomériques en remplaçant le ligand diamine du catalyseur de Noyori par des ligands amino-alcools moins coûteux tels que l'éphédrine et la pseudoéphédrine. Il s'est avéré par la suite que la stéréochimie des composés obtenus était en réalité *anti*, comme démontré par l'équipe de Somfai en 2010.

En effet, l'équipe de Somfai[300] rapporte la première synthèse d'*anti*-β-hydroxy-α-amido esters par DCD de β-céto-α-amido esters à l'aide d'un catalyseur [RuCl(benzène)((*S*,*S*)-BnDPAE)] (BnDPAE = (1*S*,2*S*)-2-benzylamino-1,2-diphenyléthanol) dans un mélange acide formique/triéthylamine. Cette méthode a permis d'obtenir une large gamme d'aryl-aminoalcools avec des énantio- et diastéréosélectivités excellentes excepté pour le substrat *m*-Cl (Schéma 265).

[299] Bourdon, L. H.; Fairfax, D. J.; Martin, G. S.; Mathison, C. J.; Zhichkin, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3485.
[300] Seashore-Ludlow, B.; Villo, P.; Häcker, C.; Somfai, P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5274.

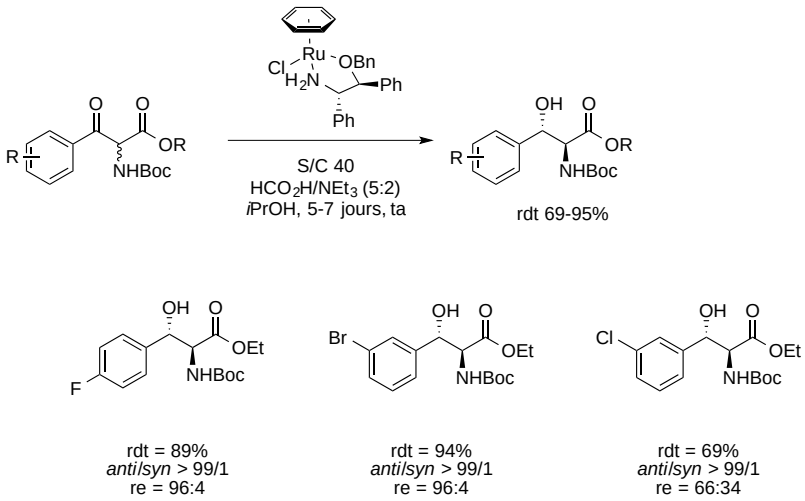


Schéma 265

La diastéréosélectivité observée a pu être rationnalisée par un intermédiaire cyclique à 5 centres avec l'existence d'une liaison hydrogène entre l'oxygène du groupement carbonyle et l'hydrogène du carbamate en α. L'hydrure de ruthénium va ensuite attaquer sur la face la moins encombrée pour conduire au produit *anti* (Schéma 266).

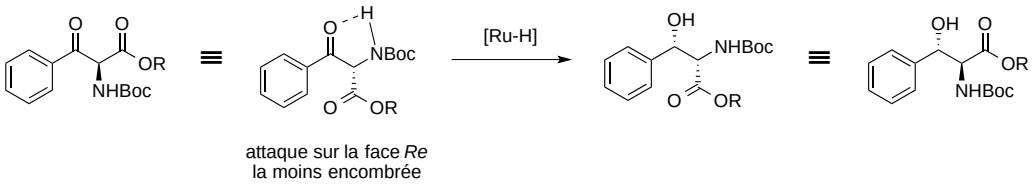


Schéma 266

En 2011, le groupe de Liu a décrit la réduction asymétrique d'une grande variété d'α-amido β-céto esters à l'aide d'un catalyseur de ruthénium (II), [$RuCl_2$(*p*-cymène)(*R*,*R*)-$C_6F_6SO_2$DPEN] et de l'azéotrope formiate de triéthylammonium comme source d'hydrure. Il a pu également, grâce à des dérivatisations chimiques ainsi que des études de dichroïsme circulaire, confirmer la sélectivité *anti* précédemment établie.[301]

En 2012, Somfai et *al.* ont développé la réduction d'α-amido β-céto esters en émulsion, [302] dans un mélange eau/dichlorométhane en présence de iodure de tétrabutylammonium, en utilisant le formate de sodium comme source d'hydrure. Cette technique permet ainsi de réaliser des réactions à l'air, de diminuer les temps de réaction et

[301] Liu, Z.; Shultz, C. S.; Sherwood, C. A.; Krska, S.; Dormer, P. G.; Desmond, R.; Lee, C.; Sherer, E. C.; Shpungin, J.; Cuff, J.; Xu, F. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1685.
[302] Wang, W.; Li, Z.; Mu, W.; Su, L.; Wang, Q. *Catal. Commun.* **2010**, *11*, 480.

les taux catalytiques et aussi d'étendre le champ d'application de la réaction. Lorsque le groupement protecteur Cbz est utilisé, une diminution de l'énantiosélectivité est observée par rapport au groupement Boc. D'excellents résultats sont obtenus pour une large variété de substrats aryles substitués et même pour le substrat substitué par un chlore en position *meta* sur le cycle aromatique ainsi que pour le substrat *t*Bu (Schéma 267). Les mêmes auteurs ont également décrit la réaction sans utiliser de dichlorométhane, la solubilité étant obtenue à l'aide d'un surfactant.[303]

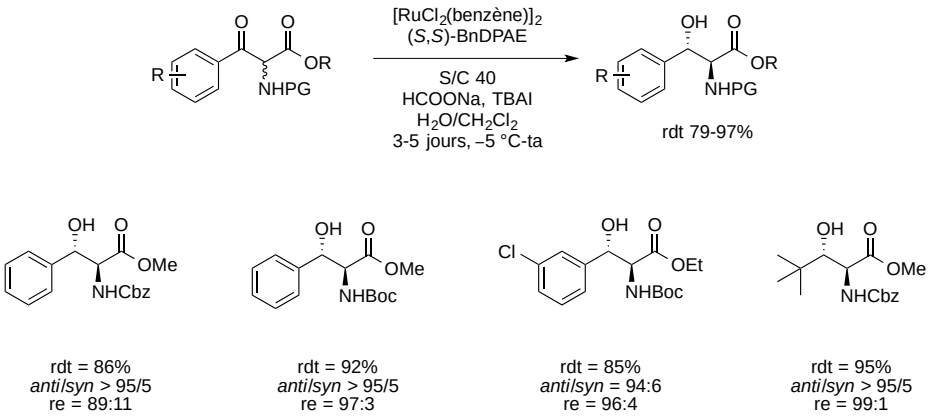


Schéma 267

Par le processus du transfert d'hydrogène asymétrique via un DCD, il est ainsi possible d'obtenir une large variété de structures correspondant à des précurseurs de molécules d'intérêt biologique. Les structures accessibles par ce procédé sont résumées dans le Schéma 268. Il n'existe donc pas, à notre connaissance, de précédent dans la littérature concernant la réduction d'α-amino β-cétoesters par transfert d'hydrogène asymétrique.

[303] Seashore-Ludlow, B.; Saint-Dizier, F.; Somfai, P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6334.

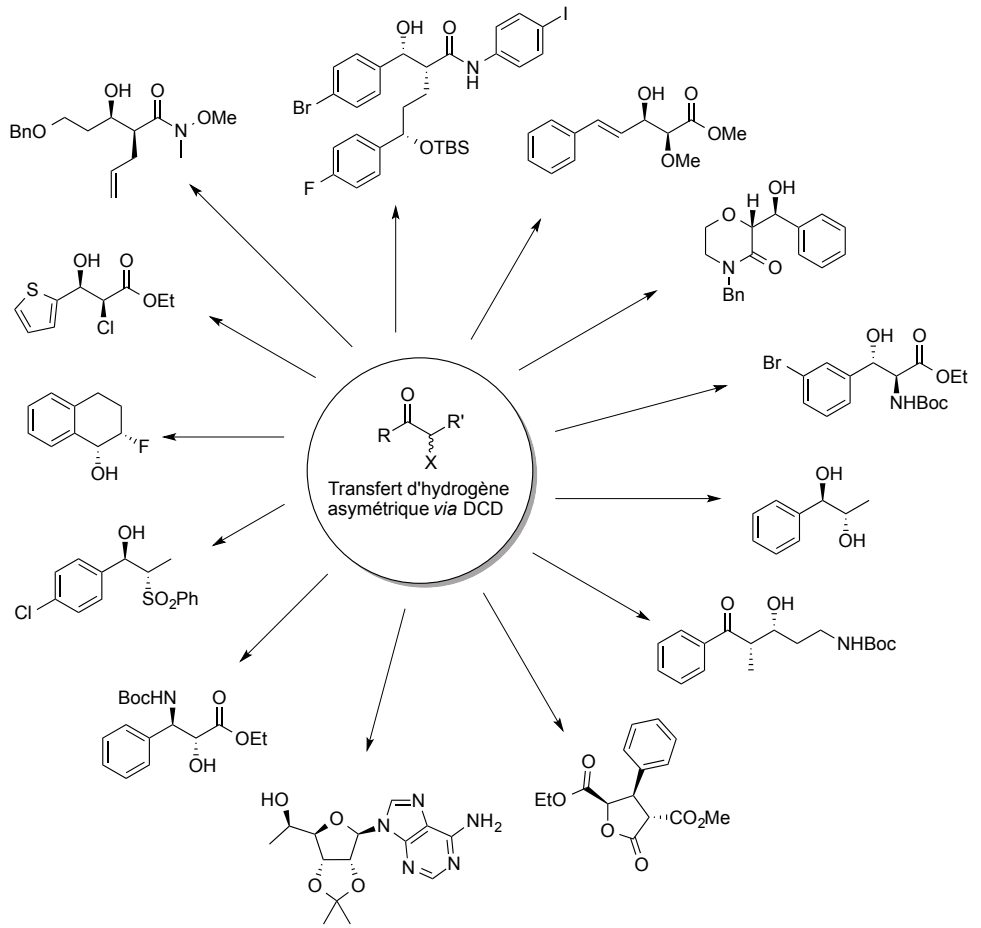


Schéma 268

2.2.3 Résultats personnels

2.2.3.1 Objectifs de l'étude

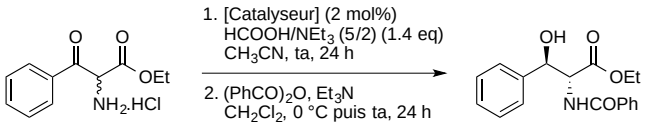
Le motif α-amino β-hydroxy acide étant présent dans de nombreuses molécules d'intérêt biologique (Schéma 201) et dans le contexte présenté précédemment, nous avons centré notre travail autour de deux principaux objectifs axés sur la mise en place d'un système catalytique permettant de réaliser le transfert d'hydrogène asymétrique d'α-amino β-cétoesters qui n'a pas de précédent dans la littérature et l'évaluation des performances catalytiques de ce système sur une large gamme d'α-amino β-cétoesters.

2.2.3.2 Optimisation du système catalytique

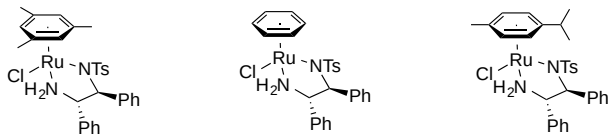
2.2.3.2.1 Influence du catalyseur

Nos premières investigations se sont centrées sur l'évaluation de différents complexes de type [MCl(diamine)(η^6-arène)] (M = Ru, Ir ou Rh), afin d'identifier le système catalytique le plus approprié pour la réaction de transfert d'hydrogène asymétrique du chlorhydrate d'α-amino-β-cétoester d'éthyle racémique possédant un substituant phényle **123**.

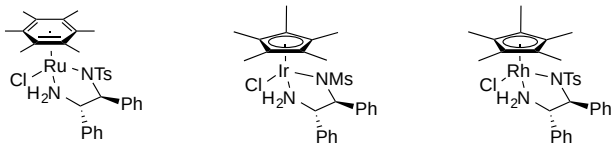
Les premières expériences ont été réalisées avec les complexes **C1** et **C30-C34** synthétisés précédemment au laboratoire, dans l'acétonitrile, à température ambiante pendant 24 h, avec un rapport substrat/catalyseur (S/C) de 50:1 et à l'aide d'un mélange azéotropique acide formique/triéthylamine (5/2) comme source d'hydrogène. Pour rappel, afin de faciliter le dosage des produits en SFC, il a été nécessaire de protéger avec un groupement benzoyle les chlorhydrates d'ammonium obtenus après réduction. Par conséquent, un rendement sur deux étapes sera énoncé. Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous (Tableau 16).



123 **124**



C30 **C31** **C1**



C32 **C33** **C34**

Entrée	Complexe	Conversion après transfert d'hydrogène[a]	Rendement (2 étapes)	rd[b]	ee_{anti}[c]
1	**C30**	0%[d]	-	-	-
2	**C31**	0%[d]	-	-	-
3	**C1**	0%[d]	-	-	-
4	**C32**	0%[d]	-	-	-

5	**C33**	90%	63%	59:41	0%
6	**C34**	86%	71%	67:33	0%

[a] Déterminé par RMN ^{1}H sur le brut réactionnel après transfert d'hydrogène.
[b] Déterminé par RMN ^{1}H sur le brut réactionnel après protection.
[c] Déterminé par HPLC.
[d] Obtention du produit de départ et de produits de dégradation non isolés.

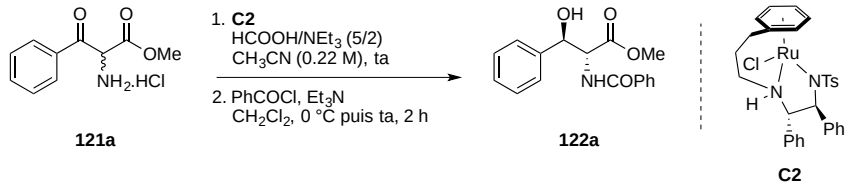
Tableau 16

Aucune conversion n'a été observée avec les catalyseurs de ruthénium(II) [RuCl(η^6-arène)((*S*,*S*)-TsDPEN)] (**C1** et **C30**-**C34**) quelque soit le ligand arène utilisé. Seul le substrat de départ est obtenu accompagné de produits de dégradation qui n'ont pas été isolés (Entrées 1 à 4).

En revanche, avec les catalyseurs d'iridium(III) [IrCl(Cp*)((*S*,*S*)-MsDPEN)] **C26** et de rhodium(II) [RhCl(Cp*)((*S*,*S*)-TsDPEN)] **C27**, de bonnes conversions ont été observées mais avec de faibles rapports diastéréoisomériques et des excès énantiomériques nuls (Entrées 5 et 6).

Les différents complexes de type [MCl(diamine)(η^6-arène)] (M = Ru, Ir ou Rh) ne sont donc pas adaptés pour cette réaction. Il semble nécessaire d'avoir un catalyseur plus réactif et permettant d'engendrer un état de transition créant une meilleure stéréodifférenciation. C'est pourquoi nous avons décidé de tester le complexe de Wills dit « attaché » **C2** qui est commercial. Comme décrit précédemment, cette « attache » permet d'apporter de la rigidité et ces complexes sont beaucoup plus réactifs que les complexes de Noyori **C1**, **C23**, **C24** et **C25**.

Les essais réalisés sont rassemblés dans le tableau ci-dessous (Tableau 17).



121a **122a** **C2**

Entrée	Taux catalytique	HCOOH/ NEt_3 (5/2)	Temps	Conversion[a]	Rendement (2 étapes)	rd[b]	ee_{anti}[c]
1	3 mol%	3 eq	7.5 h	100%	42%	92:8	99%
2	3 mol%	3 eq	6 h	100%	51%	88:12	99%
3	2 mol%	3 eq	3 h	100%	45%	84:16	98%
4	2 mol%	2 eq	3 h	100%	39%	82:18	98%

[a] Déterminé par RMN ^{1}H sur le brut réactionnel après transfert d'hydrogène.
[b] Déterminé par RMN ^{1}H sur le brut réactionnel après protection.
[c] Déterminé par SFC.

Tableau 17

Lorsque le transfert est effectué en présence du complexe **C2**, dans l'acétonitrile, à température ambiante pendant 7.5 h, avec un taux catalytique de 3 mol% et à l'aide d'un mélange azéotropique acide formique/triéthylamine (5/2) comme source d'hydrogène, une conversion de 100% a été observée avec un rendement de 42%, une bonne diastéréosélectivité de 92:8 et un excellent excès énantiomérique de 99% (Entrée 1, Tableau 17).

Ce premier résultat encourageant nous a conduit à tester d'autres conditions opératoires dans le but d'améliorer le rendement ainsi que la diastéréosélectivité.

Pour cela, la variation du temps de réaction a dans un premier temps été étudiée. Plus le temps de réaction est long, meilleure est la diastéréosélectivité puisque pour des mêmes conditions avec des conversions totales, un rapport diastéréoisomérique de 92:8 est obtenu pour un temps de réaction de 7.5 h alors qu'il est de 50:50 pour un temps de réaction de 3 h (Entrées 1 à 2, Tableau 17).

La quantité de donneur d'hydrogène ne semble pas avoir d'influence sur la réactivité et sur la stéréosélectivité puisque le même résultat est obtenu en utilisant 2 équivalents de l'azéotrope HCOOH/NEt_3 au lieu de 3 équivalents (Entrées 3 et 4, Tableau 17).

Pour tous les essais effectués, des rendements modérés sont obtenus. Pour étudier l'origine de cette dégradation, le produit de départ **121a** est laissé agité 2 h en présence de 2 équivalents du mélange azéotropique HCOOH/NEt_3 (5/2), la formation de sous-produits de dégradation en RMN ^{1}H a pu être observée (Schéma 269, (1)). En revanche, aucun sous-produit n'a été observé lorsque le produit de la réaction est soumis à ces mêmes conditions (Schéma 269, (2)). Ces expériences indiquent donc que le produit de départ est sensible en présence du mélange HCOOH/NEt_3 démontrant la nécessité de changer de donneur d'hydrogène.

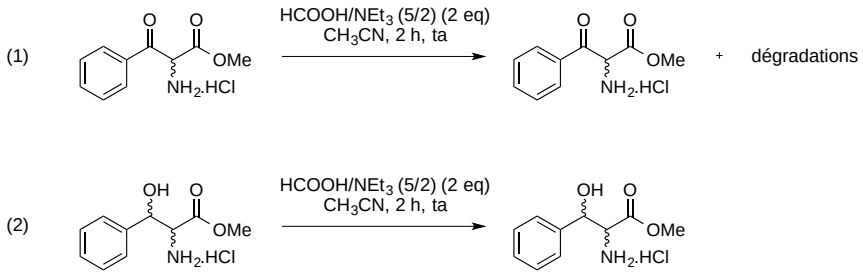
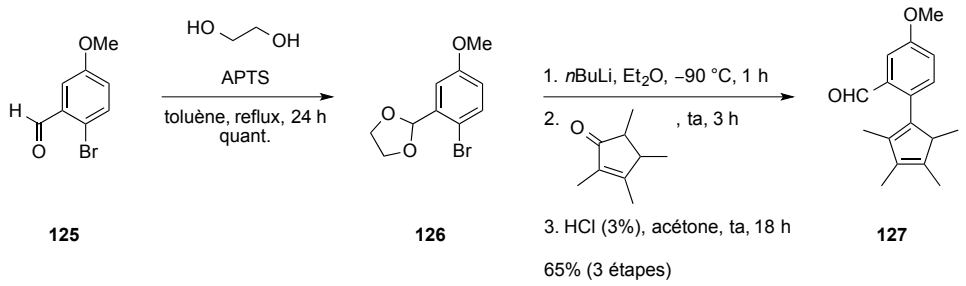


Schéma 269

Nous avons également réalisé la synthèse d'un nouveau catalyseur de rhodium « attaché » **C3** en utilisant la procédure décrite par Wills *et al.*[262c] pour évaluer ses propriétés catalytiques dans la réaction de transfert d'hydrogène asymétrique.

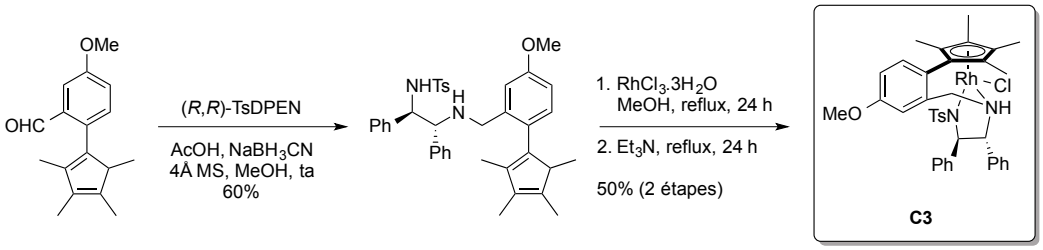
La synthèse a débuté par la protection de l'aldéhyde **125** par un groupement acétal avec un rendement quantitatif. Un échange halogène-métal puis une addition 1,2 sur la tétraméthylcyclopenténone suivie de la déprotection de l'acétal en présence d'acide chlorhydrique a permis d'obtenir l'aldéhyde **127** avec un rendement sur trois étapes de 65% (Schéma 270).



125 **126** **127**

Schéma 270

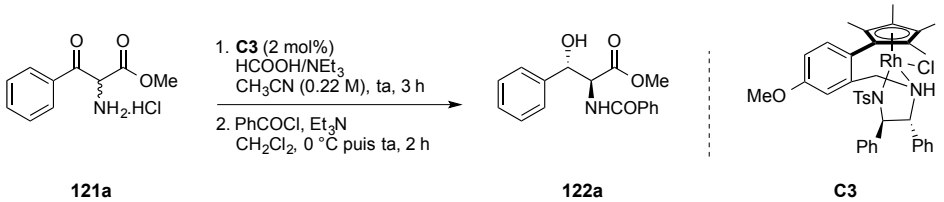
Une amination réductrice en présence de l'amine primaire (*R*,*R*)-TsDPEN et de $NaBH_3CN$ a conduit au composé **128** avec un rendement de 60%. Enfin, le complexe **C3** est formé par réaction de **128** avec $RhCl_3.3H_2O$ puis avec la triéthylamine au reflux (Schéma 271).



C3

Schéma 271

Ce catalyseur ainsi obtenu a été testé dans la réaction de transfert d'hydrogène asymétrique en utilisant 2 mol% du complexe dans l'acétonitrile à température ambiante pendant 3 h en présence du mélange azéotropique $HCOOH/NEt_3$. Les résultats sont décrits dans le tableau ci-dessous (Tableau 18).



121a **122a** **C3**

Entrée	HCOOH/ NEt_3 (2 eq)	Conversion[a]	Rendement (2 étapes)	rd[b]	ee_{anti}[c]
1	5/2	100%	89%	88:12	87%
2	1/1	100%	43%[d]	52:48	93%

[a] Déterminé par RMN ^1H sur le brut réactionnel après transfert d'hydrogène.
[b] Déterminé par RMN ^1H sur le brut réactionnel après protection.
[c] Déterminé par SFC.
[d] Présence du produit de rétro-aldolisation et d'autres sous-produits non isolés.

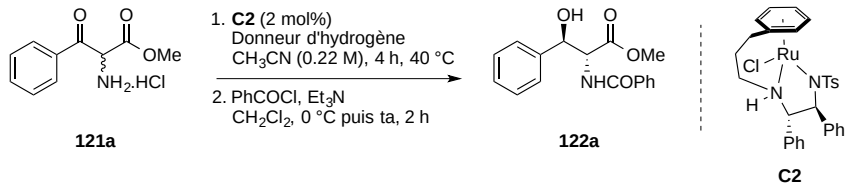
Tableau 18

Lorsque le catalyseur de rhodium **C3** est testé dans la réaction de transfert d'hydrogène asymétrique, le rendement et la diastéréosélectivité sont meilleurs que ceux obtenus pour le catalyseur de ruthénium **C2** dans les mêmes conditions. En revanche, l'énantiosélectivité chute de 98% à 87%. De plus, quand le mélange HCOOH/NEt_3 (1/1) est utilisé au lieu du mélange HCOOH/NEt_3 (5/2) de faibles rendements et diastéréosélectivités ont été observés (Entrées 1 et 2, Tableau 18). En effet, une trop faible concentration en triéthylamine par rapport à l'acide formique ne permet pas de déplacer suffisamment l'équilibre de la réaction entre le précurseur [RhCl(Cp*)((*R*,*R*)-teth-TsDPEN)] et HCO_2H en faveur de la formation de l'espèce monohydrure catalytiquement active [RhH(Cp*)((*R*,*R*)-teth-TsDPEN)].

Cette première étude a permis de mettre en évidence que les complexes « attachés » étaient les complexes de choix pour réaliser le transfert d'hydrogène asymétrique via un DCD sur les chlorhydrates d'ammonium α-amino-β-cétoesters. L'influence de plusieurs paramètres sur la réactivité et la stéréosélectivité a été ensuite étudiée.

2.2.3.2.2 Influence du donneur d'hydrogène

Plusieurs essais de transfert d'hydrogène en présence de différents donneurs d'hydrogène ont été réalisés afin d'améliorer les rendements et d'augmenter la diastéréosélectivité. Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous (Tableau 19).



Entrée	Donneur d'hydrogène	Conversion après transfert d'hydrogène[a]	Rendement (2 étapes)	rd[b]	ee_{anti}[c]
1	HCOONa (2.2 eq)	100%	77%	86:14	92%
2	$HCOONH_4$ (2.2 eq)	100%	64%	82:18	95%
3	$(HCOO)_2Ca$ (1.1 eq)	0%	-	-	-
4[d]	*i*PrOH/KOH (1.3 eq)	0%	-	-	-
5[e]	$NaH_2PO_2.H_2O$ (5 eq)	100%	40%	92:8	14%

[a] Déterminé par RMN ^1H sur le brut réactionnel après transfert d'hydrogène.
[b] Déterminé par RMN ^1H sur le brut réactionnel après protection.
[c] Déterminé par SFC.
[d] Réaction réalisée dans *i*PrOH pendant 3 h à ta. Obtention du produit de départ et de produits de dégradation non isolés.
[e] Réaction réalisée dans H_2O pendant 96 h à 50 °C.

Tableau 19

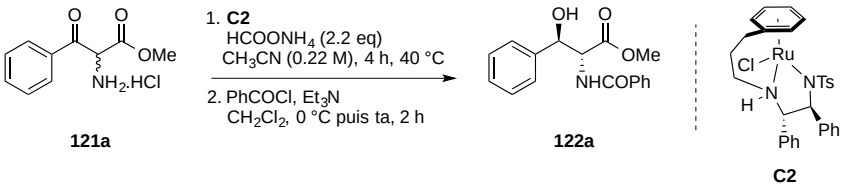
Lorsque l'isopropanol est utilisé comme donneur d'hydrogène, la réaction de transfert d'hydrogène ne conduit qu'au produit de départ accompagné de sous-produits de dégradation qui n'ont pas été isolés (Entrée 4, Tableau 19). En revanche, lorsque celle-ci est réalisée en présence d'hypophosphite de sodium hydraté, la réaction conduit après 96 h au produit *anti* attendu à 50 °C avec un rendement de 40%, une bonne diastéréosélectivité (92:8) et une faible énantiosélectivité (ee_{anti} = 14%) (Entrée 5, Tableau 19).

Nous avons ensuite testé différents sels de formiate comme donneurs d'hydrogène (Entrées 1 à 3, Tableau 19). Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le formiate d'ammonium et de sodium. Aucune conversion n'a été observée en utilisant du formiate de calcium (le produit de départ a été complètement récupéré) (Entrée 3, Tableau 19). Le formiate d'ammonium a été sélectionné pour la suite de cette étude. Il est à noter que si le complexe de rhodium **C3** est utilisé en présence de formiate d'ammonium, aucune conversion n'est obtenue (non représentée dans le tableau).

2.2.3.2.3 Influence du taux catalytique et du solvant

L'influence du taux catalytique et du solvant a ensuite été étudiée. Les résultats sont résumés dans les tableaux ci-dessous (Tableau 20 et Tableau 21).

Influence du taux catalytique :



121a **122a** **C2**

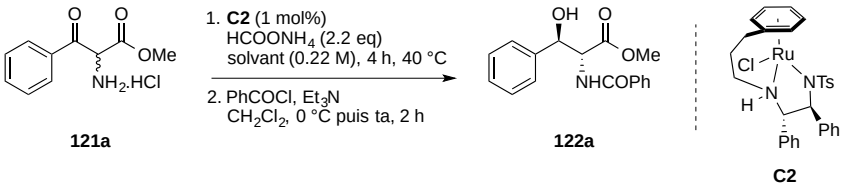
Entrée	Taux catalytique	Conversion[a]	Rendement (2 étapes)	rd[b]	ee_{anti}[c]
1	2 mol%	100%	64%	82:18	95%
2	1 mol%	100%	77%	84:16	96%
3	0.5 mol%	100%	49%	87:13	99%

[a] Déterminé par RMN ^{1}H sur le brut réactionnel après transfert d'hydrogène.
[b] Déterminé par RMN ^{1}H sur le brut réactionnel après protection.
[c] Déterminé par SFC.
[d] Présence du produit de rétro-aldolisation et d'autres sous-produits non isolés.

Tableau 20

Si le taux catalytique est diminué de 2 mol% à 0.5 mol%, l'excès diastéréoisomérique augmente légèrement résultant d'un ralentissement de la réaction d'hydrogénation dans le processus de DCD (Entrées 1 à 3). Cependant, il apparaît que pour un taux catalytique de 0.5 mol%, un rendement faible est obtenu car il semble que la (ou les) réactions de dégradation soient plus rapides que la réaction de transfert d'hydrogène (Entrée 3). Dans la suite des études, un taux catalytique de 1 mol% sera employé.

Influence du solvant :



121a **122a** **C2**

Entrée	Solvant	Conversion[a]	Rendement (2 étapes)	rd[b]	ee_{anti}[c]
1	CH_3CN	100%	77%	84:16	96%
2	CH_2Cl_2	100%	88%	79:21	96%

3	MeOH	100%[d]	-	-	-
4	*i*PrOH	100%	63%[e]	84:16	98%
5	AcOEt	100%	50%[e]	81:19	93%
6	Et_2O	100%	41%[e]	85:15	95%

[a] Déterminé par RMN ^{1}H sur le brut réactionnel après transfert d'hydrogène.
[b] Déterminé par RMN ^{1}H sur le brut réactionnel après protection.
[c] Déterminé par SFC.
[d] Seul du produit de rétro-aldolisation a été obtenu.
[e] Présence du produit de rétro-aldolisation et d'autres sous-produits non isolés.

Tableau 21

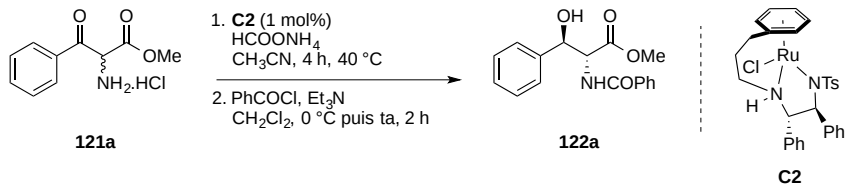
A l'exception du méthanol (Entrée 3), tous les solvants testés ont conduit à des conversions totales et de très bons excès énantiomériques avec des rapports diastéréoisomériques variant de 79:21 à 85:15 (Entrées 1 à 6).

Il ressort de cette étude que l'acétonitrile et le dichlorométhane s'avèrent être les solvants les plus appropriés en terme de stéréosélectivité et de réactivité puisque le produit de réduction *anti* est formé avec d'excellentes énantiosélectivités (ee = 96%) et un ratio *syn*/*anti* de 84:16 et 79:21 respectivement (Entrées 1 et 2). L'isopropanol conduit à des résultats légèrement meilleurs en terme de stéréosélectivité mais avec un rendement faible (Entrée 4). Les solvants tels que le méthanol, l'acétate d'éthyle ou l'éther diéthylique ne semblent pas être adaptés à cette réaction puisque du produit de rétro-aldolisation est obtenu ce qui montre que dans ces solvants, la réaction secondaire est plus rapide que la réaction de transfert d'hydrogène (Entrées 3, 5 et 6).

L'acétonitrile a donc été utilisé pour la suite de cette étude.

2.2.3.2.4 Influence de la concentration et de la quantité de donneur d'hydrogène

Les résultats rassemblant l'influence de la concentration et de la quantité de donneur d'hydrogène sont donnés ci-dessous (Tableau 22).



121a **122a** **C2**

Entrée	Nombre d'équivalents de $HCOONH_4$	Concentration $[CH_3CN]$	Conversion[a]	Rendement (2 étapes)	rd[b]	ee_{anti}[c]
1	2.2 eq	0.07 M	100%	81%	75:25	93%
2	2.2 eq	0.22 M	100%	77%	84:16	96%
3	1.2 eq	0.22 M	100%	66%	81:19	95%

[a] Déterminé par RMN ^1H sur le brut réactionnel après transfert d'hydrogène.
[b] Déterminé par RMN ^1H sur le brut réactionnel après protection.
[c] Déterminé par SFC.

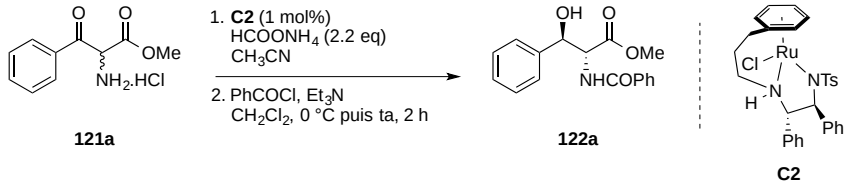
Tableau 22

Lorsque la concentration du milieu est diminuée, une baisse conséquente de la diastéréosélectivité a pu être constatée ainsi qu'une légère baisse du rendement et de l'énantiosélectivité (Entrée 1 vs Entrée 2). Lorsque le nombre d'équivalents de formiate d'ammonium est abaissé de 2.2 à 1.1 equivalents, une faible diminution de la diastéréosélectivité est observée (Entrées 1 et 2 vs. Entrées 2 et 3).

Une diminution de la concentration du milieu réactionnel et du nombre d'équivalents de formiate d'ammonium conduisent à des résultats moins bons en termes de stéréosélectivités (Entrée 2 vs Entrée 3).

2.2.3.2.5 Influence du temps de réaction et de la température

Une étude sur l'influence du temps de réaction et de la température a été menée et les résultats sont décrits ci-dessous (Tableau 23).



121a **122a** **C2**

Entrée	Temps	Température	Conversion[a]	Rendement (2 étapes)	rd[b]	ee_{anti}[c]
1	4 h	26 °C	100%	57%[d]	91:9	99%
2	4 h	40 °C	100%	77%	84:16	96%
3	2 h	40 °C	70%	58%	91:9	98%

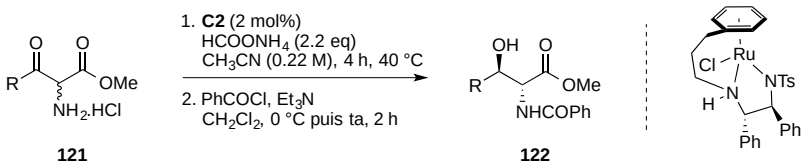
[a] Déterminé par RMN ^1H sur le brut réactionnel après transfert d'hydrogène.
[b] Déterminé par RMN ^1H sur le brut réactionnel après protection.
[c] Déterminé par SFC.
[d] Présence du produit de rétro-aldolisation et d'autres sous-produits non isolés.

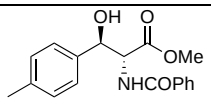
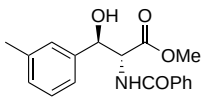
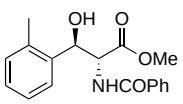
Tableau 23

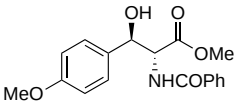
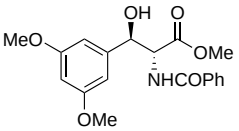
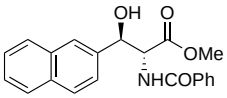
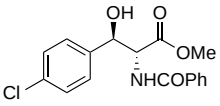
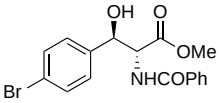
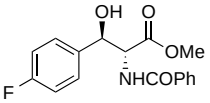
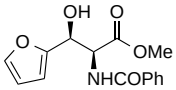
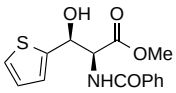
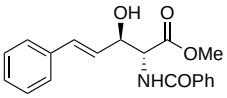
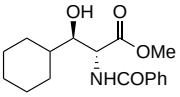
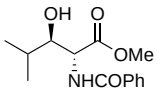
Lorsque la température est diminuée de 40 °C à 26 °C, on observe une augmentation de la diastéréosélectivité. Cependant, le rendement chute puisque dans ces conditions les réactions de rétro-aldolisation et de dégradation semblent être plus rapides que la réaction de réduction de la cétone (Entrées 1 et 2). En diminuant le temps de réaction tout en maintenant la température constante à 40 °C, on observe une conversion incomplète de 70%, tout en gardant de très bonnes stéréosélectivités (rd = 91:9 et ee = 98%) (Entrée 3).

2.2.3.3 Champ d'application

Bien que des essais concluants ont été menés à 1 mol% sur le substrat **121a**, des produits de dégradation ont été observés lorsque la réaction était menée à 1 mol% sur d'autres substrats. Ainsi, pour réaliser l'extension du champ d'application du transfert d'hydrogène asymétrique d'α-amino β-cétoesters par transfert d'hydrogène asymétrique et compte tenu des différentes études menées ci-avant, nous avons donc choisi d'utiliser les conditions suivantes : 2 mol% du complexe **C2** en présence de 2.2 équivalents de $HCOONH_4$ dans l'acétonitrile à 40 °C pendant 4 h. Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau ci-dessous (Tableau 24).



Entrée	Substrat	Produit	Rendement (2 étapes)	*anti*:*syn*[a]	re_{anti}[b]	re_{syn}[b]
1	**121d**		90%	79:21	94:6	99:1
2	**121c**		77%	80:20	99:1	87:13
3	**121b**		0%	-	-	-

4	**121e**		69%	79:21	97:3	> 99:1
5	**121f**		61%	80:20	88:12	86:14
6	**121g**		90%	78:22	96:4	98:2
7	**121h**		82%	76:24	93:7	> 99:1
8	**121i**		66%	74:26	95:5	> 99:1
9	**121j**		82%	76:24	94:6	99:1
10	**121l**		66%	41:59	98:2	ND
11	**121m**		79%	32:68	98:2	> 99:1
12	**121k**		0%	-	-	-
13	**121r**		0%	-	-	-
14	**121q**		0%	-	-	

[a] Déterminé par RMN ^{1}H sur le brut réactionnel après protection.
[b] Déterminé par SFC ou HPLC.

Tableau 24

Dans l'ensemble, des diastéréosélectivités modestes (comprises entre 41:59 et 80:20) ainsi que d'excellentes énantiosélectivités pour les isomères *anti* et *syn* (comprises entre 88:12 à 99:1 pour l'isomère *anti* et entre 86:14 et > 99:1 pour l'isomère *syn*) sont obtenues pour l'ensemble des substrats.

Les α-amino β-cétoesters aryles possédant un groupement électrodonneur sur le cycle aromatique permettent d'obtenir de meilleures diastéréosélectivités par rapport aux chlorhydrates possédant un groupement électroattracteur sur le cycle aromatique (Entrées 1, 2, 4 et 5 vs. Entrées 7, 8 et 9). Lorsque le substrat possède un groupement méthyle en *ortho*

du noyau aromatique, aucune conversion n'est observée sans doute à cause d'un fort encombrement stérique empêchant l'approche du substrat vers le catalyseur (Entrée 3). De plus, les substrats possédant un substituant électrodonneurs conduisent à de meilleures énantiosélectivités que les substrats possédant un groupement électroattracteur sans doute à cause d'une meilleure interaction électrostatique CH/π entre les carbones électroenrichis du groupement aromatique du substrat et le proton électrodéficient de l'arène porté par le ruthénium (Entrées 1, 2, 4 vs Entrées 7, 8, 9).

Il est intéressant de noter que les substituants hétéroaryles conduisent à une sélectivité *syn* inverse par rapport à celle observée pour les substituents aryles s'accompagnant d'une excellente énantiosélectivité (re > 99:1 pour le substituant thiophényle) (Entrées 10 et 11).

Enfin, ce système catalytique s'est avéré inefficace pour le transfert d'hydrogène asymétrique d'α-amino β-cétoesters alkyles puisqu'aucune conversion en produit attendu n'a pu être observé ; seulement des produits de dégradation non isolés ont pu être obtenus (Entrées 13 et 14) de même que pour l'α-amino β-cétoester possédant un substituant cinnamyle (Entrée 12).

2.2.3.4 Mécanisme proposé et origine de la stéréosélectivité

Le précurseur de ruthénium(II) [RuCl(benzène)((*S*,*S*)-teth-TsDPEN)] **C2** réagit avec le formiate d'ammonium afin de former l'espèce **A** qui après décarboxylation va fournir l'espèce monohydrure [RuH(benzène)(*S*,*S*)-teth-TsDPEN)] **B**. Cette étape est déplacée vers la formation de l'espèce monohydrure **B** de manière irréversible grâce à la formation de CO_2 gazeux.

Puis, dans un deuxième temps, la cétone approche par la deuxième sphère de coordination du complexe monohydrure [RuH(benzène)(*S*,*S*)-teth-TsDPEN)] **B** pour permettre le transfert d'un hydrure du métal vers le carbone électrophile, et d'un proton de l'amine vers l'oxygène sur l'espèce **C**. Le produit réduit est libéré et un complexe à 16 électrons [Ru(benzène)((*S*,*S*)-teth-TsDPEN)] **D** est formé. Ce dernier réagit à nouveau avec une molécule de formiate pour capter un hydrure et régénérer le complexe à 18 électrons de départ [RuH(benzène)((*S*,*S*)-TsDPEN)] **B** avec départ de dioxyde de carbone et le cycle catalytique peut ainsi recommencer (Schéma 272).

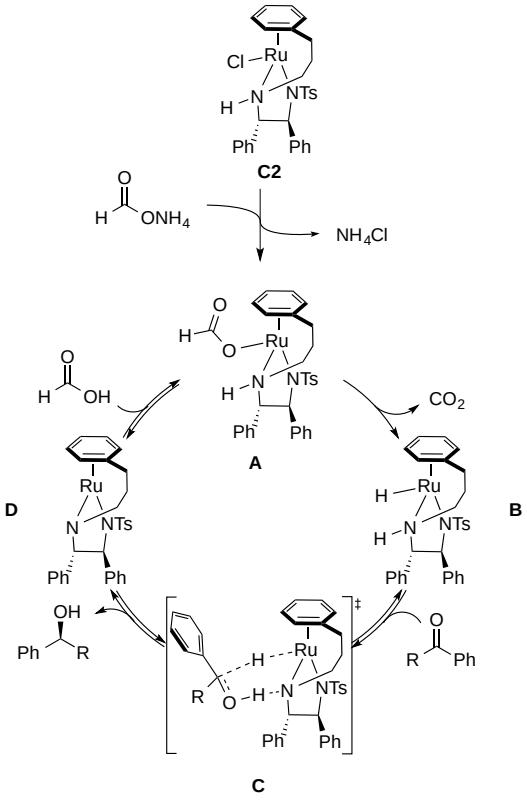


Schéma 272

L'énantiosélectivité du transfert d'hydrogène catalysé par l'intermédiaire monohydrure **B** a été attribuée non seulement au ligand diamine chiral, mais aussi à la contribution à la stabilisation de l'état de transition, grâce à une interaction attractive de type CH/π développée entre la liaison C-H du ligand benzène du ruthénium et le groupe aryle du substrat (Schéma 273).

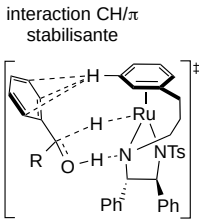


Schéma 273

La diastéréosélectivité a quant à elle été rationalisée par l'équipe de Somfai.[300] En effet, celle-ci peut s'expliquer par un intermédiaire cyclique à 5 centres avec l'existence d'une liaison hydrogène entre l'oxygène du groupement carbonyle et l'hydrogène de l'amine en α. L'hydrure de ruthénium va ensuite attaquer sur la face la moins encombrée pour conduire au produit *anti* (Schéma 274).

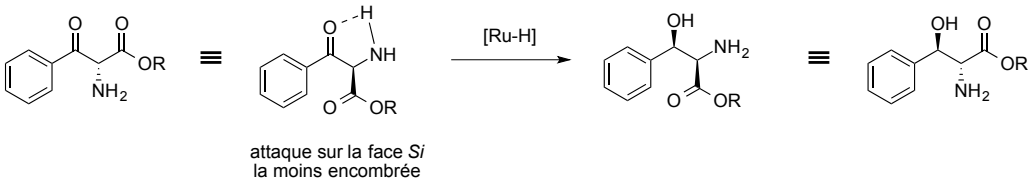


Schéma 274

Par ailleurs, la configuration *anti* a été confirmée par diffraction des rayons X du composé **116a** (Schéma 275).

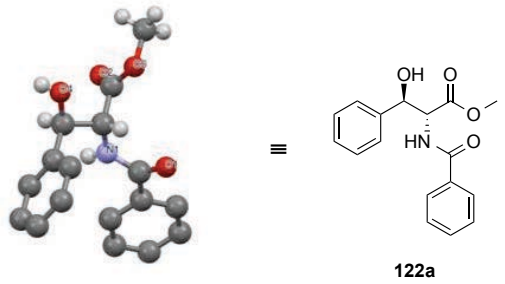


Schéma 275

En revanche, lorsque les α-amino β-cétoesters sont substitués par un groupement hétéroaryle, on peut supposer qu'un intermédiaire cyclique à 6 centres se forme par une liaison hydrogène entre l'hétéroatome du substituant hétéroaryle et l'hydrogène de l'amine en α. L'hydrure de ruthénium va ensuite attaquer sur la face la moins encombrée pour conduire au produit *syn* (Schéma 276).

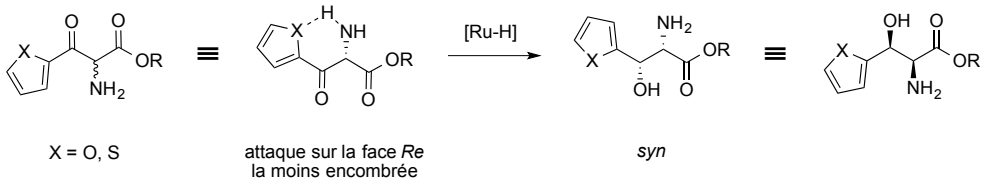


Schéma 276

En conclusion, nous avons développé un système catalytique permettant de réaliser le transfert d'hydrogène asymétrique d'α-amino β-cétoesters qui n'avait pas été précédemment étudié. L'extension du champ d'application de ce système a permis de l'utiliser sur une large

gamme d'α-amino β-cétoesters avec de bonnes diastéréosélectivités et d'excellentes énantiosélectivités.[304]

[304] Manuscrit en préparation.

Conclusion générale

Conclusion générale

Au cours de cette thèse, nous avons achevé la première synthèse du fragment nord C^{44}-C^{65} de la mirabaline par une approche synthétique convergente en 14 étapes sur la séquence la plus longue avec un rendement global de 2%.[305] Un processus de DCD d'α-amino β-cétoesters par hydrogénation asymétrique et une réaction d'hydrogénation asymétrique ont permis l'introduction de motifs 1,2-aminoalcool et hydroxy avec d'excellentes énantiosélectivités et diastéréosélectivités (Schéma 277).

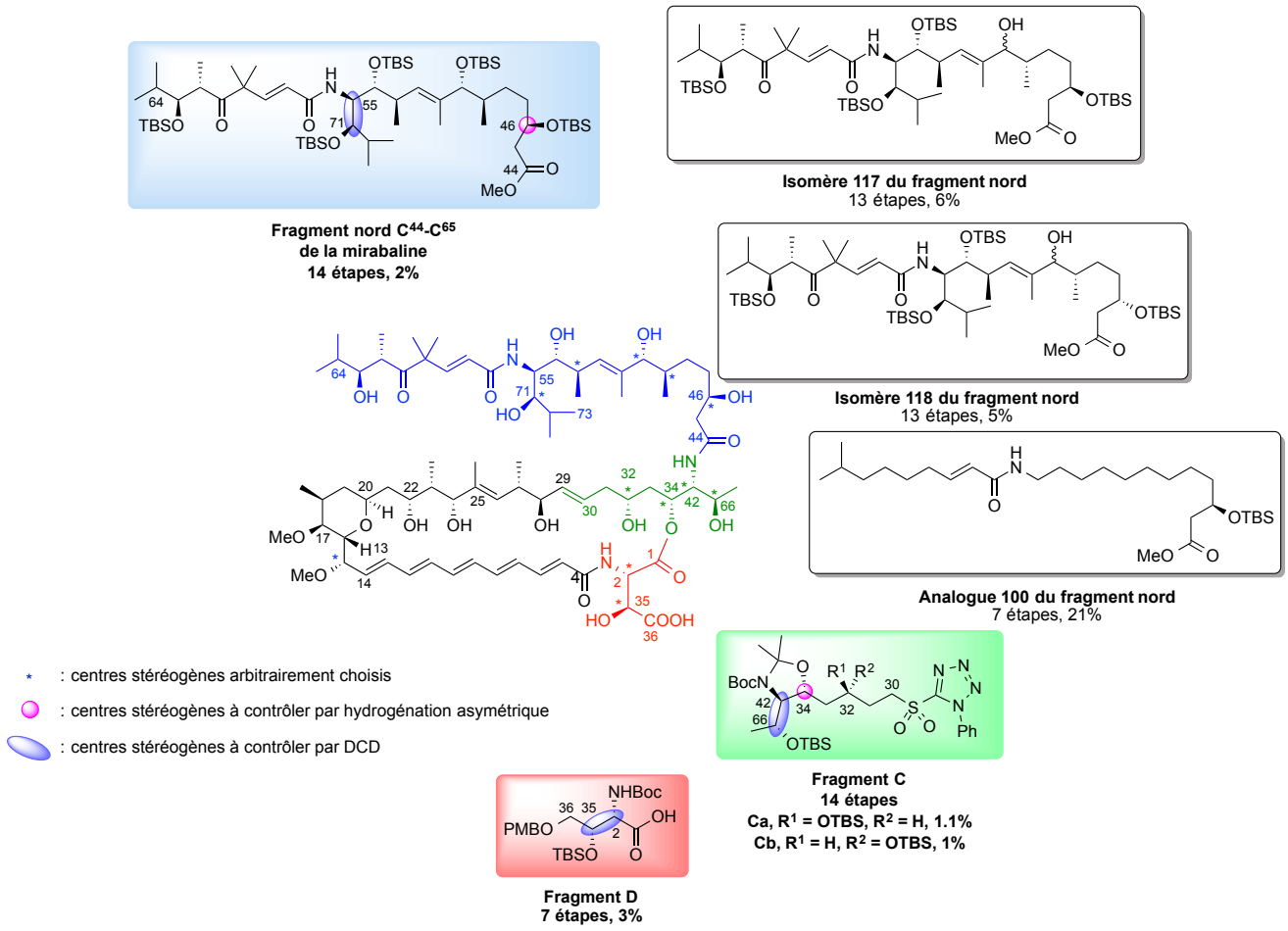


Schéma 277

De plus, deux isomères du fragment nord C^{44}-C^{65} de la mirabaline ont pu être synthétisés permettant ainsi de montrer la fléxibilité de notre synthèse vis à vis de la configuration de certains centres stéréogènes encore inconnus. Un analogue simplifié du

[305] Echeverria, P.-G.; Prévost, S.; Cornil, J.; Férard, C.; Reymond, S.; Guérinot, A.; Cossy, J.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Phansavath, P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2390.

fragment C^{44}-C^{65} a également été préparé pour permettre la réalisation de corrélation structure/activité lorsque la synthèse du macrocycle sera terminée. La synthèse d'un autre isomère est actuellement en cours avec une modulation des centres stéréogènes C^{55} et C^{71}.

La synthèse de deux diastéréoisomères du fragment **C** a également été réalisée en 14 étapes avec un rendement de 1% et 1.1%. En perspective, nous envisageons le contrôle du centre C^{32} par vinylation asymétrique (Schéma 278).

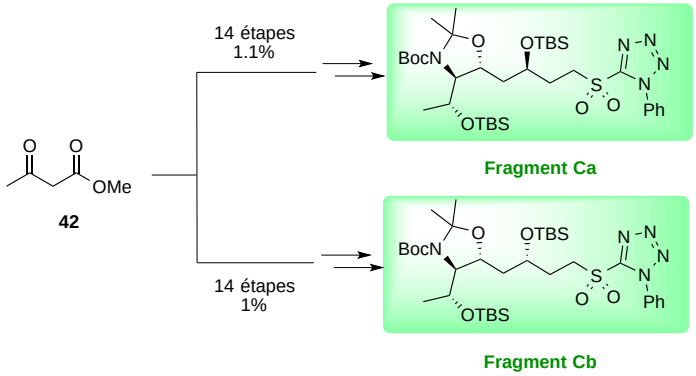


Schéma 278

Le fragment **D** a été synthétisé en 7 étapes avec un rendement global de 3% (Schéma 279). Une voie alternative du fragment D basée sur une réaction d'aldolisation organocatalysée est actuellement en cours au laboratoire.

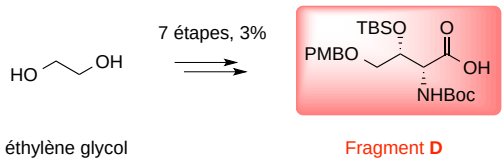


Schéma 279

En perspective, lorsque tous les fragments de la mirabaline seront synthétisés, nous envisagerons tout d'abord la synthèse du macrocycle. Pour cela, les fragments **C** et **D** pourront être couplés *via* une réaction d'estérification et la sous-unité **C-D** ainsi obtenue sera couplée avec le fragment **F** par un couplage de Julia-Kocienski. Le fragment **E** pourra être incorporé d'un côté par une réaction de Julia-Kocienski et de l'autre côté par une macrolactamisation pour obtenir le macrocycle. Enfin, l'introduction du fragment nord **A-B** *via* une réaction de couplage peptidique permettra d'obtenir la mirabaline après déprotection finale (Schéma 280).

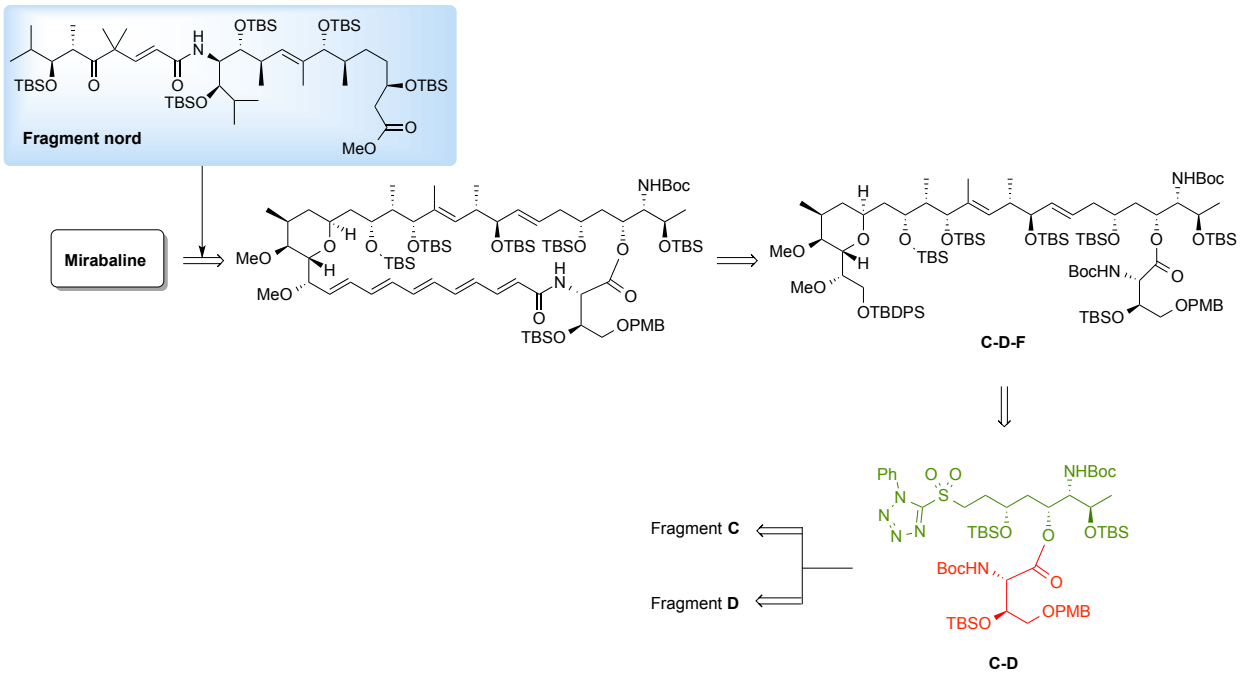


Schéma 280

Parallèlement à la synthèse des fragments de la mirabaline, nous avons développé deux méthodes de synthèse permettant le contrôle de motifs 1,2-aminoalcool *via* un DCD.

Dans un premier temps, nous avons évalué plusieurs complexes chiraux d'iridium(III) associés au ligand Synphos pour l'hydrogénation asymétrique d'α-amino β-cétoesters. Une large gamme d'α-amino β-cétoesters aryles, hétéroaryles et alkyles a été hydrogenée avec des rapports diastéréoisomériques atteignant jusqu'à > 99:1 en faveur de l'isomère *anti* et des excès énantiomériques atteignant 92% (Schéma 281).[306]

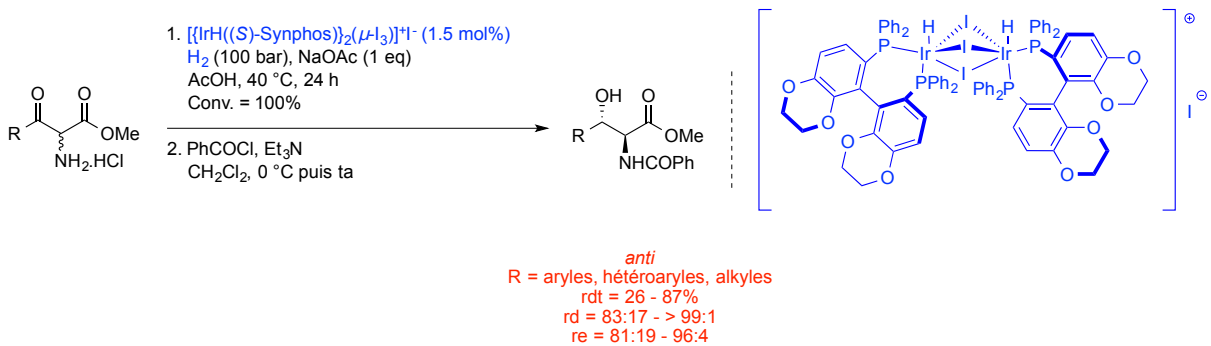


Schéma 281

[306] Echeverria, P.-G.; Férard, C.; Cornil, J.; Guérinot, A.; Cossy, J.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Synlett* **2014**, DOI: 10.1055/s-0034-1379232.

Dans un deuxième temps, nous avons développé un système catalytique permettant de réaliser le transfert d'hydrogène asymétrique *via* un DCD d'α-amino β-cétoesters qui n'avait pas de précédent dans la littérature. Ce procédé a permis le contrôle de deux centres stéréogènes contigus et ainsi de former des 1,2-aminoalcools *anti* avec de bonnes diastéréosélectivités et d'excellentes énantiosélectivités sur un large spectre d'α-amino β-cétoesters. De plus, si le substituant est un hétéroaryle on observe un changement de diastéréosélectivité en faveur du composé *syn* (Schéma 282).[307] La synthèse d'autres α-amino β-cétoesters possédant des substituants hétéroaryles comme des pyridines ou des pyrazines permettrait de confirmer le phénomène observé et ainsi d'élargir la gamme de substrats.

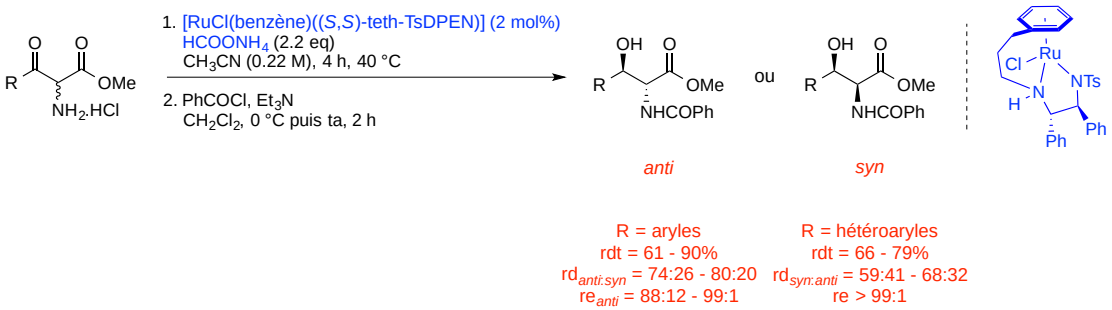


Schéma 282

[307] Manuscrit en préparation

Partie expérimentale

Partie expérimentale

1. Généralités

La nomenclature de l'Union Internationale de Chimie et Physique Appliquée (IUPAC) est utilisée pour la dénomination des différents composés synthétisés.

Pour plus de lisibilité et pour permettre la comparaison des spectres RMN ^{1}H et ^{13}C des différents composés, la numérotation des atomes de carbone ne suit pas nécessairement la nomenclature IUPAC.

Les réactifs sont disponibles commercialement auprès d'Acros, Aldrich, TCI ou Alfa Aesar. Sauf indication contraire, ils sont utilisés sans autre purification.

Toutes les réactions sensibles à l'air ou à l'humidité ont été effectuées avec de la verrerie séchée, des solvants anhydres et sous atmosphère d'argon. Les solvants ont été dégazés, si nécessaire, par plusieurs purges vide/argon ou par plusieurs cycles « freeze-pump-thaw » avant leur utilisation.

Les solvants utilisés lors des réactions ont tous été purifiés au préalable. L'éther diéthylique et le tétrahydrofurane ont été purifiés par distillation sur sodium et benzophénone. Le dichlorométhane, le dichloroéthane, le toluène, le méthanol, l'acétonitrile et le *N*,*N*-diméthylformamide ont été purifiés par distillation sur hydrure de calcium.

Les solvants utilisés lors des extractions et des purifications par chromatographie éclair sont de qualité « pure pour synthèse ».

La triéthylamine, la diisopropylamine (DIPA) et la diisopropyléthylamine (DIPEA) ont été purifiées sur hydrure de calcium. Les autres solvants ou réactifs commerciaux ont été, si nécessaire, purifiés selon des méthodes décrites dans la littérature.[308]

Chromatographies

Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur des plaques de silice prêtes à l'emploi : gel de silice $60F_{254}$ art. 5554 sur support aluminium (Merck).

Les produits de migration ont été révélés à l'aide d'une lampe UV (254 nm) et/ou d'un des révélateurs suivants :

- $KMnO_4$: solution violette composée de permanganate de potassium (3 g), de carbonate de potassium (20 g), d'acide acétique (0.25 mL) et d'eau (300 mL).
- Kagi-Mosher : solution rosâtre composée de *para*-anisaldéhyde (8 mL), d'acide sulfurique (16 mL) et d'acide acétique glacial (800 mL).
- Ninhydrine : solution jaune composée de ninhydrine (1 g) et d'une solution d'éthanol/acide sulfurique 95/5 (100 mL).

Les séparations par chromatographie éclair ont été réalisées sur gel de silice 0.040-0.063mm Art. 11567 (Merck).

[308] Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of laboratory chemicals*, Third Edition, Pergamon Press, Oxford, **1988**.

Analyses

❖ *Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire*

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^{1}H) ont été enregistrés à 300 MHz ou 400 MHz respectivement sur des appareils Brüker AV 300 ou AV 400. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (référence externe).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du carbone (RMN ^{13}C) ont été enregistrés à 75 MHz ou à 100 MHz respectivement sur des appareils Brüker AV 300 ou AV 400. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (référence externe).

La multiplicité des signaux est indiquée comme suit : s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, m = multiplet. Les constantes de couplage *J* sont exprimées en Hz.

❖ *Spectroscopie d'absorption infrarouge*

Les spectres d'absorption infrarouge ont été réalisés sur un appareil Nicolet 210 à transformée de Fourier ou sur un appareil JACSO FT/IR 4100 à transformée de Fourier. Les échantillons ont été déposés sous la forme d'un film entre deux pastilles de chlorure de sodium.

❖ *Polarimètre*

Les pouvoirs rotatoires spécifiques $[\alpha]_D$ ont été mesurés sur un polarimètre Perkin-Elmer 241 à 25 °C avec une lampe à vapeurs de sodium (longueur d'onde de 589 nm) et du chloroforme pour analyses spectroscopiques comme solvant.

❖ *Spectrométrie de masse et HRMS*

Les spectres de masse ont été réalisés par le laboratoire de spectrométrie de masse à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris par introduction directe sur un spectromètre Nermag R10-10C en ionisation chimique (IC) ou en impact électronique (IE). Les analyses par électrospray (ESI) ont été réalisées sur un appareil API 3000 PE Sciex. Les résultats sont exprimés en fonction du rapport *m/z*.

Les spectres de masse à haute résolution (HRMS) ont été réalisés sur un appareil LTQ-orbitrap (Thermo Fischer Scientific) à l'Université Pierre et Marie Curie (Paris VI).

❖ *Point de fusion*

Les points de fusion ont été mesurés sur un banc Köfler ou un appareil à fusion lente Stuart Scientific SMP1, préalablement étalonnés.

❖ *Dosage HPLC*

Les analyses de chromatographie liquide à haute performance ont été réalisées sur un appareil Waters e2695, relié à un détecteur UV Waters 2489 à longueur d'onde réglable (215 et 254 nm) équipé de colonnes chirales Daicel Chiralcel OD-H, OJ, OA ou OB et Chiralpak AD-H ou AS-H. Les solvants utilisés sont de qualité HPLC.

❖ *Dosage SFC*

Les analyses de chromatographie en phase supercritique ont été réalisées sur un appareil Berger instruments équipé de colonnes chirales Daicel Chiralcel OD-H, OJ, OA ou OB et Chiralpak AD-H ou AS-H. Les solvants utilisés sont de qualité HPLC.

Modes opératoires généraux

❖ *Dosage d'une solution commerciale de n-butyllithium*

A une solution incolore d'acide diphénylacétique (100 mg, 1 équiv) dans du THF (5 mL) à 0 °C, est ajoutée goutte à goutte la solution de *n*-butyllithium. L'équivalence est atteinte lorsque la solution prend une couleur jaune persistante. Pour plus de précision, le dosage est réalisé une seconde fois.

❖ *Préparation d'une solution de diisopropylamidure de lithium (LDA)*

A une solution de diisopropylamine (1.05 équiv) dans du THF à 0 °C est ajoutée goutte-à-goutte une solution de *n*-butyllithium (1 équiv) préalablement dosée par la méthode précédente. Le mélange est ensuite placé sous agitation à 0°C pendant 30 min.

❖ *Réactions d'hydrogénation*

Le substrat à hydrogéner, préalablement dégazé par trois cycles vide/argon est dilué dans le solvant d'hydrogénation, lui aussi dégazé. La solution obtenue est canulée dans le tube rodé contenant le catalyseur dégazé.

- *Hydrogénations se déroulant à température ambiante et pression atmosphérique :*

Le tube rodé contenant le milieu réactionnel est surmonté d'un ballon de baudruche rempli de dihydrogène et purgé par trois cycles vide/dihydrogène. A la fin de la réaction,

l'hydrogène est évacué, le solvant est évaporé sous vide et le brut est purifié par chromatographie éclair.

Hydrogénations se déroulant dans un autoclave :

Le tube rodé contenant le milieu réactionnel est placé dans un autoclave. Après trois purges avec du dihydrogène, les conditions opératoires souhaitées sont appliquées (pression de dihydrogène puis température à l'aide d'un bain thermostaté). A la fin de la réaction, le réacteur est refroidi puis l'hydrogène est évacué, le solvant est évaporé et le brut réactionnel est purifié par chromatographie éclair.



Hydrogénations effectuées sur l'installation de Chimie Parallèle :

Pour réaliser des réactions d'hydrogénation, le laboratoire dispose d'une installation Top 1 590 000 composée de 5 autoclaves de petite taille (10, 20 ou 45 mL) et d'un autoclave de plus grande capacité (jusqu'à 500 mL) munis d'une agitation mécanique centrale. Chaque réacteur dispose d'un système indépendant de contrôle de température (0 à 150°C), de pression (1 à 140 bar) et de vitesse d'agitation (jusqu'à 2000 $tr.min^{-1}$).

Le contenu du tube rodé précédemment préparé est transféré dans un réacteur en Téflon® adapté à l'autoclave utilisé et installé dans ce dernier.

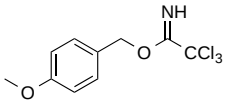
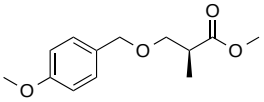
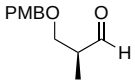
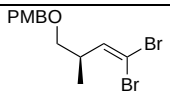
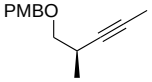
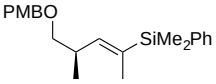
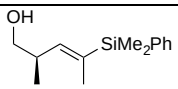
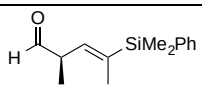
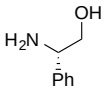
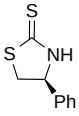
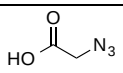
Le système est relié à un circuit d'argon qui permet l'inertage du système avant l'hydrogénation (3 balayages sous 5 bar d'argon). La température, la pression d'hydrogène et la vitesse d'agitation sont ensuite ajustées en fonction des consignes fixées par l'utilisateur. Un système de mesure interne de la pression dans chaque réacteur permet d'estimer précisément la consommation de dihydrogène au sein du système réactionnel et de suivre son évolution cinétique (volume de dihydrogène consommé en fonction du temps). Le logiciel de visualisation *Top View* enregistre les différents paramètres de la réaction dans chaque autoclave (température, pression, volume de dihydrogène consommé, vitesse d'agitation) à intervalles réguliers (une mesure toutes les 5 à 60 secondes).

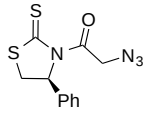
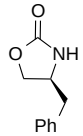
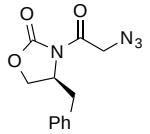
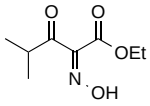
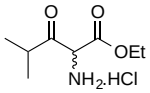
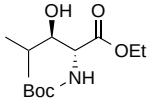
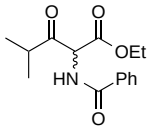
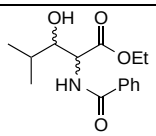
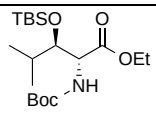
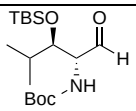
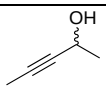
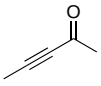
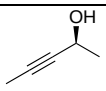
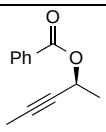
A la fin de la réaction, le réacteur est refroidi, l'hydrogène évacué, le solvant évaporé et le brut réactionnel purifié par chromatographie éclair.

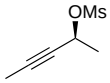
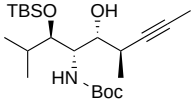
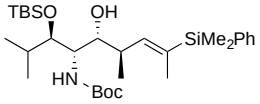
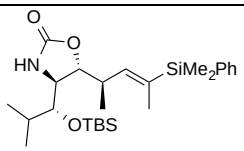
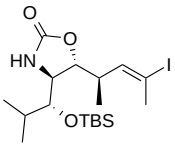
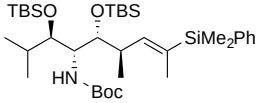
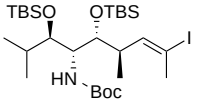
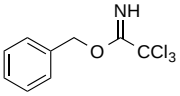
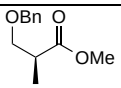
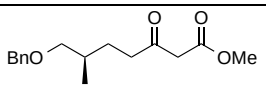
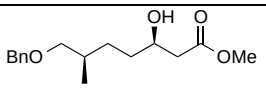
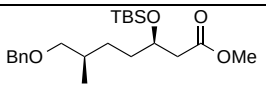
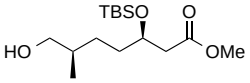
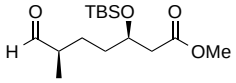


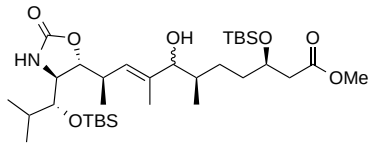
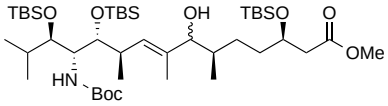
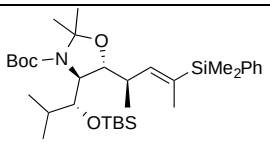
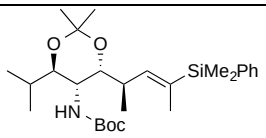
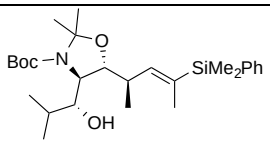
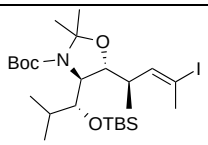
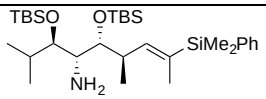
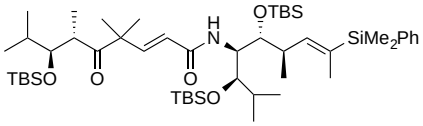
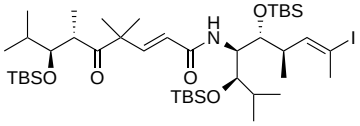
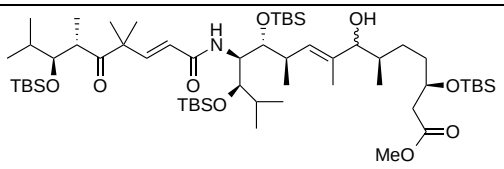
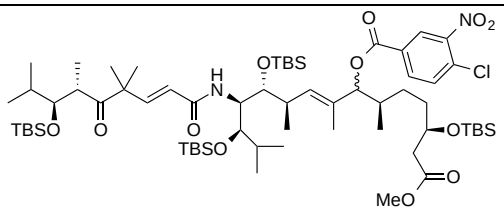
2. Description des produits

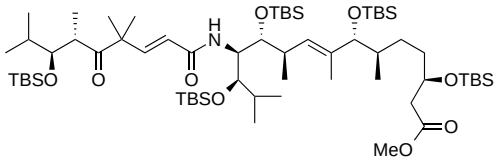
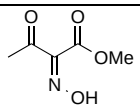
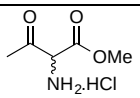
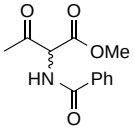
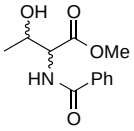
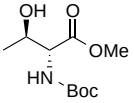
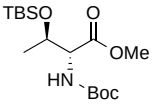
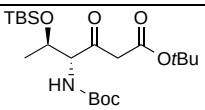
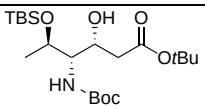
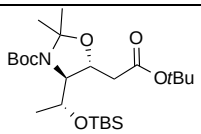
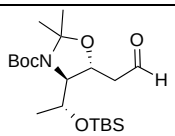
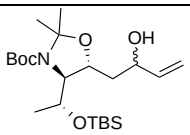
2.1 Index des produits synthétisés

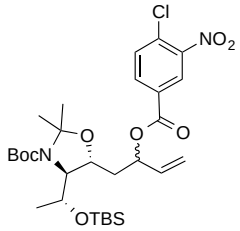
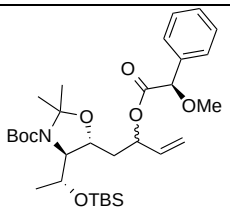
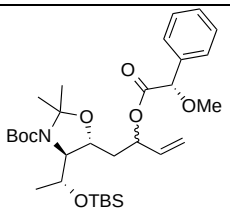
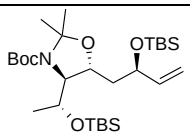
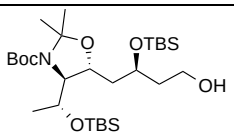
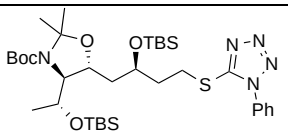
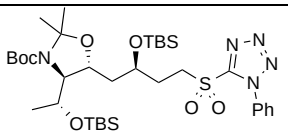
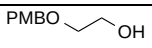
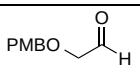
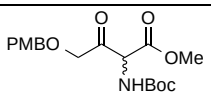
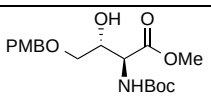
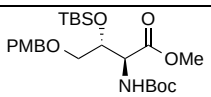
Numéro	Structure	Page
PMBTCA		225
11		226
10		227
12		228
9		229
13		230
16		231
3		232
19		233
17		234
18		235

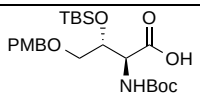
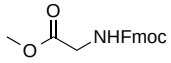
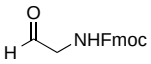
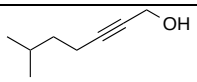
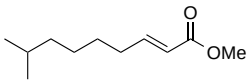
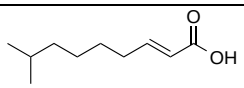
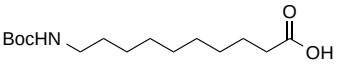
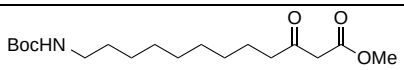
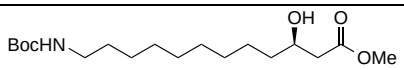
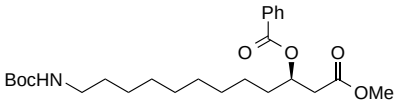
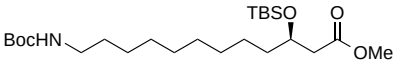
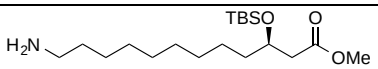
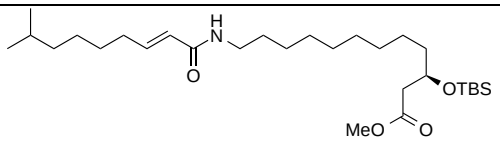
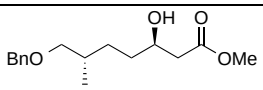
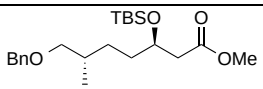
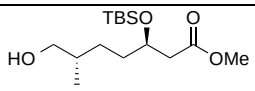
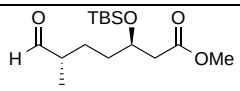
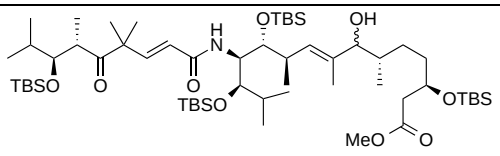
2		236
24		237
22		238
26		239
7		240
30		241
29		243
rac-**28**		244
31		245
5		246
rac-**34**		247
35		248
34		249
36		250

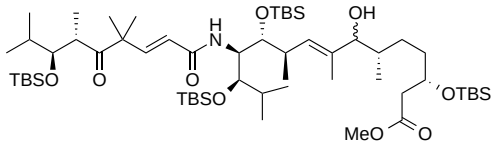
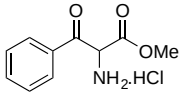
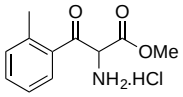
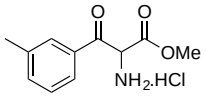
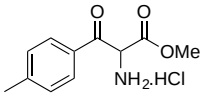
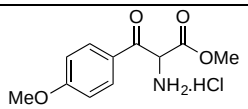
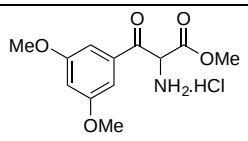
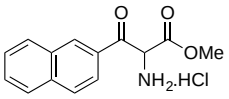
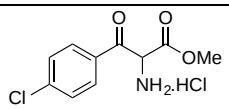
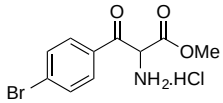
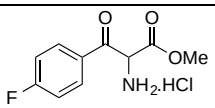
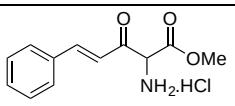
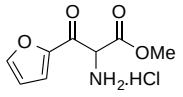
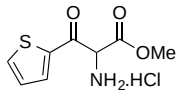
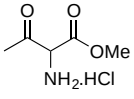
6		251
4		252
B_1 forme ouverte		253
B_1 forme oxazolidinone		254
37		255
38		256
39		257
44		258
45		258
46		260
43		261
41		262
47		263
48		264
49		265
B_2		266

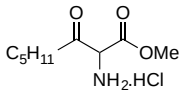
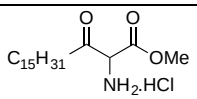
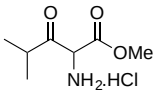
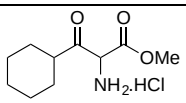
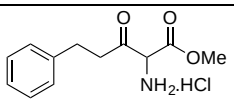
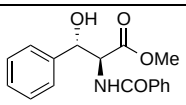
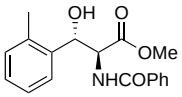
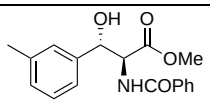
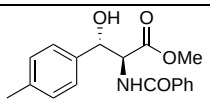
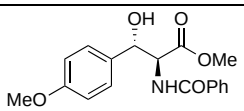
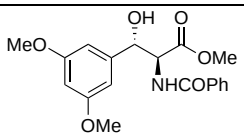
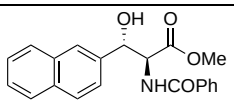
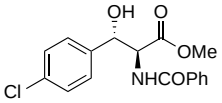
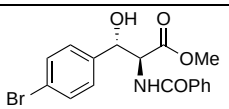
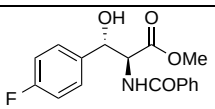
50		267
56		268
58		269
59		270
60		271
57		272
63		273
64		274
62		275
65		276
66		278

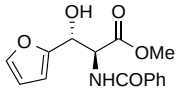
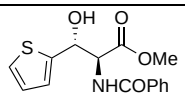
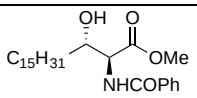
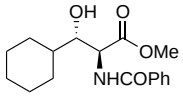
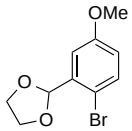
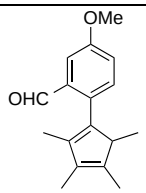
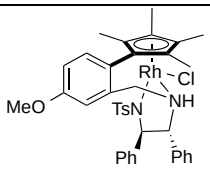
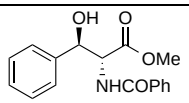
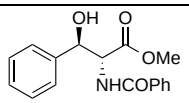
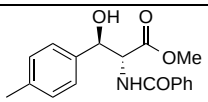
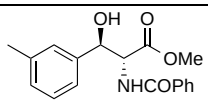
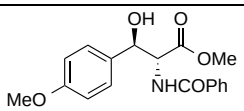
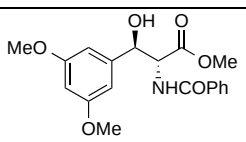
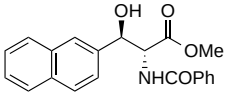
Fragment C^{44}-C^{65}		279
71		281
70		282
73		283
rac-**72**		284
74		285
75		286
76		287
77		288
78		289
68		290
81		291

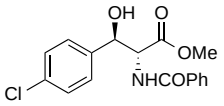
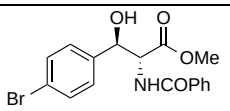
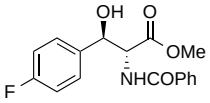
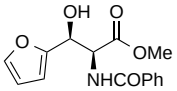
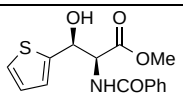
82		292
84		293
85		294
67a		295
86a		296
87a		297
Ca		298
92		299
90		300
91		301
89		302
88		303
94		304

D		305
98		306
96		307
103		308
111		309
101		310
112		311
105		312
114		313
115		314
116		315
102		316
100		317
47a		318
48a		319
49a		320
119		321
117		322

118		323
121a		324
121b		324
121c		324
121d		325
121e		325
121f		325
121g		326
121h		326
121i		326
121j		327
121k		327
121l		328
121m		328
121n		328

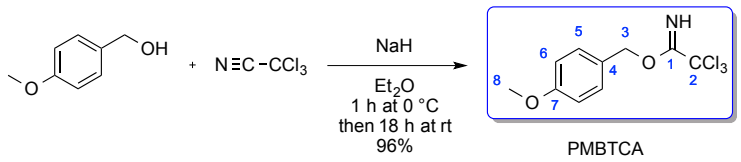
121o		328
121p		329
121q		329
121r		329
121s		330
(*S*,*S*)-**122a**		331
(*S*,*S*)-**122b**		332
(*S*,*S*)-**122c**		332
(*S*,*S*)-**122d**		333
(*S*,*S*)-**122e**		336
(*S*,*S*)-**122f**		337
(*S*,*S*)-**122g**		337
(*S*,*S*)-**122h**		334
(*S*,*S*)-**122i**		335
(*S*,*S*)-**122j**		336

(*S*,*R*)-**122l**		333
(*S*,*R*)-**122m**		334
(*S*,*S*)-**122p**		338
(*S*,*S*)-**122r**		338
126		340
127		341
C3		342
(*R*,*R*)-**122a**		343
(*R*,*R*)-**122a**		343
(*R*,*R*)-**122d**		344
(*R*,*R*)-**122c**		343
(*R*,*R*)-**122e**		346
(*R*,*R*)-**122f**		347
(*R*,*R*)-**122g**		346

(*R*,*R*)-**122h**		345
(*R*,*R*)-**122i**		345
(*R*,*R*)-**122j**		346
(*S*,*S*)-**122l**		344
(*S*,*S*)-**122m**		344

2.2 Description des produits synthétisés

4-methoxybenzyl 2,2,2-trichloroacetimidate (PMBTCA)[49]



Chemical Formula: $C_{10}H_{10}Cl_3NO_2$
MW = 282.55 g/mol

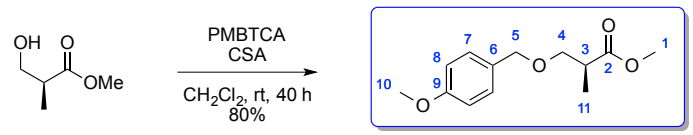
A flask was charged with a 60% dispersion of sodium hydride in mineral oil (0.38 g, 10 mmol, 0.1 equiv). The sodium hydride was washed with hexane. Et_2O (40 mL) was added followed by 4-methoxy-benzyl alcohol (12.4 mL, 100 mmol, 1 equiv) which was slowly added. The mixture was stirred at rt for 30 min after which it was cooled to 0 °C. Trichloroacetonitrile (10 mL, 100 mmol, 1 equiv) was added dropwise. After 1 h, the reaction was allowed to warm to rt and stirred for 18 h. The reaction was then concentrated *in vacuo* to a yellow oil. This crude residue was treated with a mixture of pentane/MeOH (275/1, 170 mL) and stirred for 30 min. The heterogeneous mixture was filtered through a plug of Celite and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford the trichloroacetimidate PMBTCA which was used without further purification.

R_f : 0.68 (cyclohexane/EtOAc:7/3, $KMnO_4$, UV).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 1H, NH), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_5), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_6), 5.28 (s, 2H, H_3), 3.82 (s, 3H, H_8).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.6 (C_1), 159.7 (C_7), 129.7 (C_5), 127.4 (C_4), 113.9 (C_6), 91.4 (C_2), 70.7 (C_3), 55.2 (C_8).

methyl (*S*)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylpropanoate **11**[48]



(*S*)-Roche ester **11**

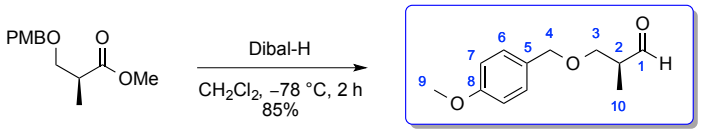
Chemical Formula: $C_{13}H_{18}O_4$
MW = 238.28 g/mol

A solution of (*S*)-(+)-3-hydroxy-2-methyl propionate (5 g, 42.3 mmol, 1 equiv) and *para*-methoxybenzyl trichloroacetimidate (17.93 g, 62.45 mmol, 1.5 equiv) in CH_2Cl_2 (63 mL) was treated with CSA at rt (0.492 g, 2.12 mmol, 0.05 equiv) and stirred for 40 h. The reaction mixture was diluted with Et_2O, washed with saturated $NaHCO_3$, water and brine, and dried over $MgSO_4$. Concentration and purification by column chromatography (SiO_2, 100% toluene then toluene/iPr_2O:95/5) afforded the compound **11** (10.48 g, 80%) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_7), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_8), 4.45 (s, 2H, H_5), 3.80 (s, 3H, H_{10}), 3.69 (s, 3H, H_1), 3.63 (dd, J = 9.2, 7.3 Hz, 1H, H_4), 3.46 (dd, J = 9.2, 5.9 Hz, 1H, $H_{4'}$), 2.82 – 2.71 (m, 1H, H_3), 1.17 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H_{11}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.3 (C_2), 159.1 (C_9), 130.2 (C_6), 129.1 (C_7), 113.7 (C_8), 73.0 (C_4), 71.6 (C_5), 55.2 (C_{10}), 51.6 (C_1), 40.1 (C_3), 14.0 (C_{11}).

(*S*)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylpropanal **10**[48]



11 **10**

Chemical Formula: $C_{12}H_{16}O_3$
MW = 208.26 g/mol

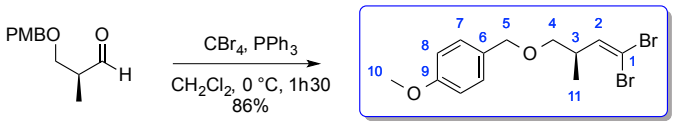
To a cooled (− 78°C) solution of ester **11** (9.63 g, 40.4 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (270 mL) was added dropwise Dibal-H (68.5 mL of 1M solution in toluene, 68.5 mmol, 1.7 equiv) over 1 h with stirring. The reaction mixture was allowed to stir at −78 °C for 2 h, then quenched with methanol (30 mL) added dropwise. After warming to rt, a saturated solution of Rochelle salt (60 mL) was added and the mixture was stirred overnight. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc:8/2) afforded the product **10** (7.11 g, 85%) as a pale yellow oil.

$[\alpha]^{20}_D$: +14.8 (*c* 1.85, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H, CHO), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_6), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_7), 4.47 (s, 2H, H_4), 3.82 (s, 3H, H_9), 3.66 – 3.62 (m, 2H, H_3), 2.68 – 2.64 (m, 1H, H_2), 1.13 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H_1).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.3 (C_1), 159.1 (C_8), 130.2 (C_5), 129.1 (C_6), 113.7 (C_7), 72.7 (C_3), 71.6 (C_4), 55.2 (C_9), 40.1 (C_2), 14.0 (C_{10}).

(*R*)-1-(((4,4-dibromo-2-methylbut-3-en-1-yl)oxy)methyl)-4-methoxybenzene **12**[48]



10 **12**

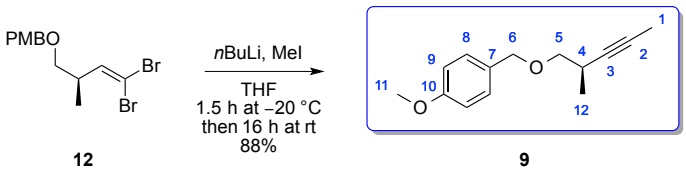
Chemical Formula: $C_{13}H_{16}Br_2O_2$
MW = 364.08 g/mol

PPh_3 (34.2 g, 130.5 mmol, 3 equiv) in CH_2Cl_2 (30 mL) was added in portions to a stirred solution of CBr_4 (21.6 g, 65.2 mmol, 1.5 equiv) (previously dried) in CH_2Cl_2 (100 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 40 min at 0 °C, a solution of aldehyde **10** (9.05 g, 43.5 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (30 mL) was added. After stirring was continued for 1.5 h at 0 °C, cold pentane was added under vigorous stirring and the white precipitate was filtered through a pad of celite (rinsed with cold pentane). The filtrate was concentrated and the residue purified by flash chromatography (cyclohexane/iPr$_2$O:95/5) to give the desired compound **12** as a colorless oil (16.65 g, 86%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_7), 6.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_8), 6.22 (d, J = 9.1 Hz, 1H, H_2), 4.36 (d, J = 1.1 Hz, 2H, H_5), 3.71 (s, 3H, H_{10}), 3.26 (dd, J = 6.3, 2.9 Hz, 2H, H_4), 2.75 – 2.61 (m, 1H, H_3), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_{11}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.1 (C_9), 141.2 (C_2), 130.2 (C_6), 129.1 (C_7), 113.7 (C_8), 88.7 (C_1), 72.6 (C_4), 72.5 (C_5), 55.2 (C_{10}), 38.7 (C_3), 15.8 (C_{11}).

(*R*)-1-methoxy-4-(((2-methylpent-3-yn-1-yl)oxy)methyl)benzene **9**[48]



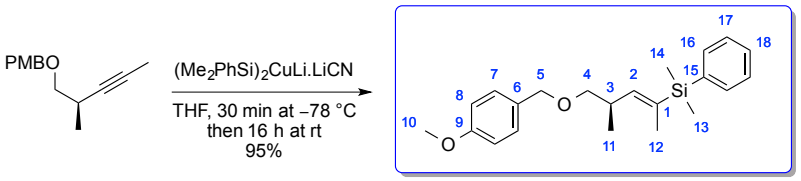
Chemical Formula: $C_{14}H_{18}O_2$
MW = 218.30 g/mol

A solution of *n*BuLi (2.3 M in hexane, 50 mL, 114 mmol, 2.5 equiv) was added dropwise to a solution of **12** (16.65 g, 45.7 mmol, 1 equiv) in dry THF (370 mL) at −78 °C. The temperature was then allowed to raise to −20 °C and stirring was continued for 1.5 h at this temperature. The reaction was again cooled to −78 °C before MeI (8.5 mL, 137.1 mmol, 3 equiv) was added dropwise. The mixture was allowed to reach to rt and was stirred for 16 h before the reaction was quenched with saturated NH_4Cl. The aqueous layer was extracted with EtOAc, the combined organic phases were dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, cyclohexane/*i*Pr_2O:95/5) to provide product **9** as a colorless oil (8.82 g, 88%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_8), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_9), 4.49 (d, J = 1.7 Hz, 2H, H_6), 3.81 (s, 3H, H_{11}), 3.46 (dd, J = 9.0, 6.1 Hz, 1H, H_5), 3.29 (dd, J = 9.0, 7.5 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.71 – 2.64 (m, 1H, H_4), 1.79 (d, J = 2.4 Hz, 3H, H_1), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_{12}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.1 (C_{10}), 130.4 (C_7), 129.2 (C_8), 113.7 (C_9), 81.2 (C_3), 76.4 (C_2), 74.1 (C_5), 72.6 (C_6), 55.3 (C_{11}), 26.7 (C_4), 18.1 (C_{12}), 3.6 (C_1).

(*R*,*E*)-(5-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methylpent-2-en-2-yl)dimethyl(phenyl)silane **13**[48]



9 **13**

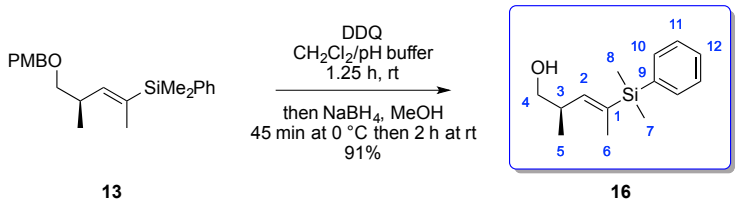
Chemical Formula: $C_{22}H_{30}O_2Si$
MW = 354.57 g/mol

$PhMe_2SiLi$ (0.5 M solution in dry THF, 242 mL, 120 mmol, 3 equiv, prepared according to the method reported by Fleming et al.[51]) was added to a solution of copper cyanide (5.43 g, 61 mmol, 1.5 equiv) in dry THF (70 mL) at 0 °C and the reaction mixture stirred for 30 min at 0 °C. The reaction vessel was cooled to –78 °C then a solution of **9** (8.82 g, 40 mmol, 1 equiv) in dry THF (20 mL) was added. The reaction mixture was stirred for 30 min at –78 °C and 16 h at rt and quenched with saturated aqueous ammonium chloride. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water, brine and dried over $MgSO_4$, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, cyclohexane/*i*Pr_2O:95/5) delivering **13** (13.6 g, 95%) as a yellow oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.39 (m, 2H, H_{17}), 7.25 – 7.23 (m, 3H, H_{16} + H_{18}), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_7), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_8), 5.54 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H, H_2), 4.36 (s, 2H, H_5), 3.70 (s, 3H, H_{10}), 3.27 – 3.16 (m, 2H, H_4), 2.91 – 2.83 (m, 1H, H_3), 1.61 (d, J = 1.7 Hz, 3H, H_{12}), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_{11}), 0.24 (s, 6H, H_{13} + H_{14}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.0 (C_9), 144.0 (C_2), 138.6 (C_{15}), 134.3 (C_6), 133.9 (C_{17}), 129.0 (C_7), 128.7 (C_1), 127.6 (C_{16}), 113.7 (C_8), 74.7 (C_4), 72.5 (C_5), 55.2 (C_{10}), 33.2 (C_3), 17.3 (C_{11}), 15.0 (C_{12}), –3.4 (C_{13} + C_{14}).

(*R*,*E*)-4-(dimethyl(phenyl)silyl)-2-methylpent-3-en-1-ol **16**[48]



13 **16**

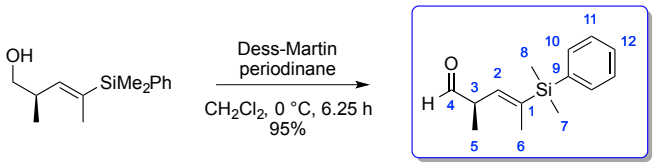
Chemical Formula: $C_{14}H_{22}OSi$
MW = 234.41 g/mol

DDQ (10.4 g, 46 mmol, 1.2 equiv) was added in portions to a solution of vinylsilane **13** (13.6 g, 38 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2/pH 7 buffer (10/1, 308 mL) at 0 °C. The mixture was then allowed to reach to rt and stirring was continued for 1.25 h. After the reaction has been quenched with saturated $NaHCO_3$, the biphasic solution was filtered through a pad of celite and the aqueous phase was extracted with EtOAc several times. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to give an inseparable mixture of crude alcohol and *para*-methoxybenzaldehyde. This crude mixture was treated with $NaBH_4$ (2.15 g, 57 mmol, 1.5 equiv) in MeOH (100 mL) at 0 °C to reduce the aldehyde by-product. After the mixture was stirred for 45 min at 0 °C and 2 h at rt, the reaction was quenched with saturated NH_4Cl. MeOH was removed *in vacuo* and the residue diluted with water and EtOAc. The aqueous layer was extracted several times with EtOAc, the combined organic phases were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, cyclohexane/EtOAc:95/5) to afford the compound **16** as a colorless oil (8.08 g, 91%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 – 7.47 (m, 2H, H_{11}), 7.37 – 7.33 (m, 3H, H_{10} + H_{12}), 5.57 (dd, J = 9.1, 1.7 Hz, 1H, H_2), 3.54 – 3.37 (m, 2H, H_4), 2.91 – 2.81 (m, 1H, H_3), 1.72 (d, J = 1.7 Hz, 3H, H_6), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_5), 0.34 (s, 6H, H_7 + H_8).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 143.2 (C_2), 138.3 (C_9), 136.7 (C_1), 133.9 (C_{11}), 128.9 (C_{12}), 127.7 (C_{10}), 67.5 (C_4), 35.6 (C_3), 16.6 (C_5), 15.2 (C_6), –3.5 (C_7 + C_8).

(*R*,*E*)-4-(dimethyl(phenyl)silyl)-2-methylpent-3-enal **3**[48]



16 **3**

Chemical Formula: $C_{14}H_{20}OSi$
MW = 232.40 g/mol

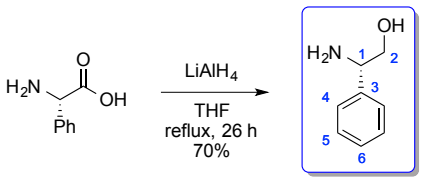
To a solution of alcohol **16** (1 g, 4.27 mmol, 1 equiv.) in CH_2Cl_2 (50 mL) was added Dess-Martin periodinane (2.7 g, 6.4 mmol, 1.5 equiv) in one portion at 0 °C and the reaction mixture was stirred for 5.25 h at 0 °C. Additional Dess-Martin periodinane (0.5 g, 0.3 equiv) was then added and the mixture was stirred for an additional 1 h at 0 °C. The reaction was quenched by addition of saturated aqueous $NaHCO_3$ and $Na_2S_2O_3$ and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude mixture was rapidly filtered through a short pad of silica (elution with cyclohexane/EtOAc:95/5) to afford the sensitive aldehyde **3** as a colorless oil (0.95 g, 95%).

$[\alpha]^{20}_{D}$: –140.8 (*c* 1.13, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H, CHO), 7.52 – 7.49 (m, 2H, H_{11}), 7.38 – 7.35 (m, 3H, H_{10} + H_{12}), 5.60 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H, H_2), 3.57 – 3.50 (m, 1H, H_3), 1.78 (d, J = 1.7 Hz, 3H, H_6), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_5), 0.38 (s, 6H, H_7 + H_8).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 200.8 (C_4), 140.7 (C_9), 137.6 (C_1), 135.7 (C_2), 133.9 (C_{11}), 129.1 (C_{12}), 127.8 (C_{10}), 46.8 (C_3), 15.6 (C_6), 13.7 (C_5), -3.57 (C_7), -3.61 (C_8).

(*S*)-2-amino-2-phenylethan-1-ol **19**



21 **19**

Chemical Formula: $C_8H_{11}NO$
MW = 137.18 g/mol

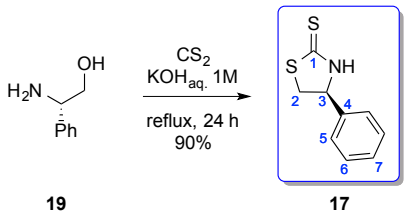
Lithium aluminum hydride (5.51 g, 145.2 mmol, 2.2 equiv) was suspended in 200 mL of THF at 0 °C. (*S*)-phenylglycine **21** (10 g, 66 mmol, 1 equiv) was added slowly in small portions. The reaction mixture was then heated at reflux for 26 h and then cooled to 0 °C before 10 g of silica and 100 mL of Et_2O were added. Water (5 mL), aqueous 15% NaOH (5 mL) and water (15 mL) were added successively dropwise at 0 °C and the mixture was warmed to rt and stirred for 15 min. $MgSO_4$ was added to the solution and the stirring was continued for 15 min. Filtration of the solid and evaporation of solvent gave a yellow solid. The residue was recrystallized from iPr_2O/EtOAc (60:1) to give (*S*)-phenylglycinol **19** as a yellow solid (6.34 g, 70%). Analytical data were in agreement with those reported in the literature.[309]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.27 (m, 5H, Ar), 4.06 (dd, J = 8.3, 4.4 Hz, H_1), 3.73 (dd, J = 10.8, 4.4 Hz, H_2), 3.57 (dd, J = 10.8, 8.3 Hz, $H_{2'}$), 4.06 (bs, 1H, OH).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 142.3 (C_3), 128.4 (C_5), 127.3 (C_6), 126.4 (C_4), 67.6 (C_2), 57.2 (C_1).

[309] Hsiao, Y.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3586.

(*S*)-4-phenylthiazolidine-2-thione **17**



19 **17**

Chemical Formula: $C_9H_9NS_2$
MW = 195.30 g/mol

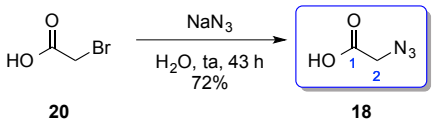
To a solution of amino alcohol **19** (6.24 g, 45.5 mmol, 1 equiv) in 205 mL of aqueous 1N potassium hydroxide was added CS_2 (13.7 mL, 227.5 mmol, 5 equiv). The reaction mixture was stirred under reflux for 24 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2 (5 x 100 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$ and then evaporated under reduced pressure. A yellow solid was obtained and used without purification (7.96 g, 90%). Analytical data were in agreement with those reported in the literature.[53]

$[\alpha]^{20}_D$: +204.4 (*c* 0.94, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (bs, 1H, NH), 7.44 – 7.33 (m, 5H, Ar), 5.31 (t, J = 8.2 Hz, 1H, H_3), 3.84 (dd, J = 11.2, 8.2 Hz, 1H, H_2), 3.48 (dd, J = 11.2, 8.2 Hz, 2H, $H_{2'}$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 201.4 (C_1), 137.9 (C_4), 129.2 (C_6), 129.1 (C_7), 126.2 (C_5), 67.3 (C_3), 41.4 (C_2).

2-azidoacetic acid **18**[310]



20 **18**

Chemical Formula: $C_2H_3N_3O_2$
MW = 101.07 g/mol

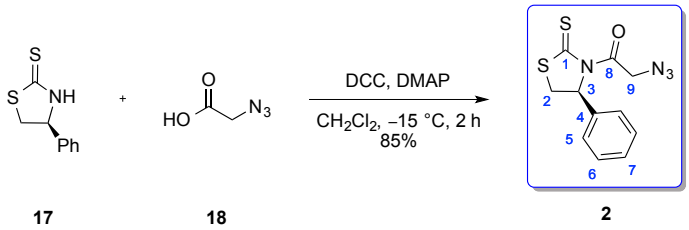
To a solution of bromoacetic acid **20** (5 g, 36 mmol, 1 equiv) in 10 mL of water was added sodium azide (10 g, 153 mmol, 4.3 equiv) by portions. The solution was stirred at room temperature for 43 h. The reaction was then diluted with water and quenched by dropwise addition of 35 mL of conc. HCl (37%). After extraction with Et_2O, the organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to afford azidoacetic acid **18** as a pale yellow oil (2.61 g, 72%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.43 (s, 1H, COOH), 3.97 (s, 2H, H_2).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.4 (C_1), 50.0 (C_2).

[310] Brabez, N.; Lynch, R. M.; Xu, L.; Gillies, R. J.; Chassaing, G.; Lavielle, S.; Hruby, V. J. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7375.

(*S*)-2-azido-1-(4-phenyl-2-thioxothiazolidin-3-yl)ethan-1-one **2**[54]



17 **18** **2**

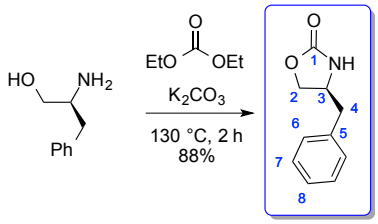
Chemical Formula: $C_{11}H_{10}N_4OS_2$
MW = 278.35 g/mol

To a solution of **17** (0.350 g, 1.79 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (5 mL), were added successively 2-azidoacetic acid **18** (217 mg, 2.15 mmol, 1.2 equiv) in dry CH_2Cl_2 (2 mL) and a solution of DCC (444 mg, 2.15 mmol, 1.2 equiv) and DMAP (44 mg, 0.36 mmol, 0.2 equiv) in dry CH_2Cl_2 (3 mL) at −15 °C. The mixture was stirred at −15 °C for 2 h and the white solid was filtered through a pad of Celite (rinsed with cyclohexane/EtOAc:7/3), the solvent was evaporated under reduced pressure. Petroleum ether was then added to the crude product dissolved in a minimum of CH_2Cl_2 under strong stirring. The desired yellow solid was recovered by filtration (0.421 g, 85%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.35 (m, 5H, Ar), 6.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H_3), 4.94 (d, J = 18.3 Hz, 1H, H_9), 4.76 (d, J = 18.3 Hz, 1H, $H_{9'}$), 4.04 (dd, J = 11.3, 8.3 Hz, 1H, H_2), 3.17 (dd, J = 11.3, 1.3 Hz, 1H, $H_{2'}$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 202.0 (C_1), 168.7 (C_8), 138.4 (C_4), 129.1 (C_6), 128.8 (C_7), 125.4 (C_5), 69.5 (C_3), 55.2 (C_9), 37.6 (C_2).

(*S*)-4-benzyloxazolidin-2-one **24**[311]



23 **24**

Chemical Formula: $C_{10}H_{11}NO_2$
MW = 177.20 g/mol

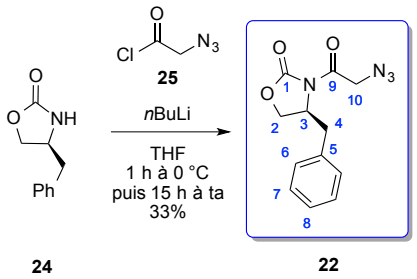
A round-bottomed flask fitted with a distillation column was charged with (*S*)-phenylglycinol **23** (3.21 g, 21.2 mmol, 1 equiv), diethyl carbonate (5.1 mL, 42.4 mmol, 2 equiv), and K_2CO_3 (0.439 g, 3.18 mmol, 0.15 equiv), and the resulting mixture heated at 130 °C for 2 h. The (*S*)-phenylglycinol dissolved upon heating, and a white precipitate gradually formed. EtOH was distilled off over the course of the heating. After cooling to rt, the residue was dissolved in CH_2Cl_2 and water was added. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The resultant white solid was washed with hexane to afford the compound **24** (3.32 g, 88%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 – 7.17 (m, 3H, H_7 + H_8), 7.11 – 7.08 (m, 2H, H_6), 5.43 (s, 1H, NH), 4.37 (t, J = 8.4 Hz, 1H, H_2), 4.09 – 3.96 (m, 2H, H_3), 4.07 (t, J = 8.4 Hz, 1H, $H_{2'}$), 2.79 (d, J = 6.7 Hz, 2H, H_4).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.2 (C_1), 135.9 (C_5), 129.0 (C_7), 129.0 (C_6), 127.3 (C_8), 69.6 (C_2), 53.8 (C_3), 41.5 (C_4).

[311] Janey, J. M.; Iwama, T.; Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9059.

(*S*)-3-(2-azidoacetyl)-4-benzyloxazolidin-2-one **22**



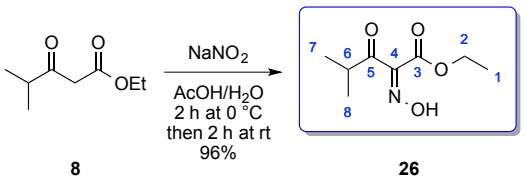
Chemical Formula: $C_{12}H_{12}N_4O_3$
MW = 260.25 g/mol

To an ice cooled solution of azidoacetic acid **18** (4.37 g, 43.2 mmol, 1 equiv) in 50 ml of dry CH_2Cl_2 was added 2 drops of dry DMF and oxalyl chloride (4.44 ml, 51.8 mmol, 1.2 equiv) and the mixture was stirred for 24 h at rt and reaction mixture was evaporated to yield azidoacetyl chloride **25** (4.18 g, 81%). The product was sufficiently pure and used for the next reaction without further purification.
A solution of **24** (638 mg, 3.6 mmol, 1 equiv) in anhydrous THF (2 mL) was treated with a 2 M solution of *n*BuLi in THF (2 mL, 4 mmol, 1.1 equiv) at −78 °C and stirred at −78 °C for 30 min. Acyl chloride **25** (482 mg, 4 mmol, 1.1 equiv) in anhydrous THF (3 mL) was added and the resultant reaction mixture warmed to 0 °C over 4 h and the solution was stirred for 15 h at rt before it was quenched with saturated NH_4Cl. The resulting mixture was extracted with EtOAc and the organic layer was dried ($MgSO_4$) and concentrated under reduced pressure. Chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc:8/2) afforded the desired compound **22** as a yellow solid (311 mg, 33%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 – 7.17 (m, 3H, H_7 + H_8), 7.14 – 7.11 (m, 2H, H_6), 4.66 – 4.58 (m, 1H, H_3), 4.41 (s, 2H, H_{10}), 4.23 – 4.13 (m, 2H, H_2), 3.25 (dd, J = 13.4, 3.3 Hz, 1H, H_4), 2.74 (dd, J = 13.4, 9.5 Hz, 1H, $H_{4'}$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.80 (C_9), 153.18 (C_1), 134.60 (C_5), 129.26 (C_7), 128.96 (C_6), 127.44 (C_8), 67.13 (C_2), 54.94 (C_3), 52.57 (C_{10}), 37.53 (C_4).

ethyl 2-(hydroxyimino)-4-methyl-3-oxopentanoate **26**[58]



Chemical Formula: $C_8H_{13}NO_4$
MW = 187.20 g/mol

A solution of the β-keto ester **8** (3.92 g, 24.8 mmol, 1 equiv) in acetic acid (25 mL) was cooled to 0 °C and a suspension of $NaNO_2$ (4.27 g, 61.9 mmol, 2.5 equiv) in water (15 mL) was added dropwise, the temperature of the reaction mixture being kept below 5 °C. After evolution of the brown fumes, the stirring was maintained 2 h at 0 °C and then at rt until completion of the reaction, monitored by TLC (2 h). The reaction mixture was then diluted and extracted with Et_2O. The combined organic layers were washed with saturated aqueous $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure to give the α-hydroxyimino-β-keto ester **26** as a white solid used without any purification (4.43 g, 96%).

R_f : 0.70 (cyclohexane/EtOAc:5/5, $KMnO_4$, UV).

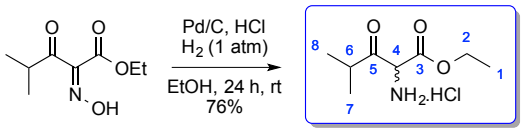
F : 45 °C.

IR (film) : 3257, 3224, 2982, 1709, 1691, 1308, 1223, 1024, 1009, 962, 861, 677 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.66 (s, 1H, H_{oxime}), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H_2), 3.40 (hept, J = 6.9 Hz, 1H, H_6), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_1), 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 6H, H_7 + H_8).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 200.1 (C_5), 162.1 (C_3), 149.7 (C_4), 62.4 (C_2), 35.5 (C_6), 18.2 (C_7, C_8), 13.9 (C_1).

ethyl 2-amino-4-methyl-3-oxopentanoate hydrochloride **7**[58]



26 **7**

Chemical Formula: $C_8H_{16}ClNO_3$
MW = 209.67 g/mol

To a solution of oxime **26** (3.27 g, 17.4 mmol, 1 equiv) in EtOH (50 mL) was added Pd/C 10% (370 mg, 0.35 mmol, 0.02 equiv). 2N HCl in Et_2O (26.1 mL, 52.2 mmol, 3 equiv) was added dropwise to the resulting mixture and the argon atmosphere was replaced with hydrogen. The reaction mixture was stirred at rt under atmospheric pressure of hydrogen for 24 h (reaction monitored by TLC). The suspension was then filtered on a celite pad and washed with EtOH. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the yellow solid was washed with EtOAc to give the β-keto ester hydrochloride **7** as a white solid (2.77 g, 76%).

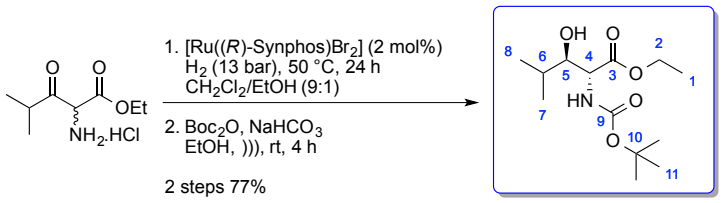
F : 116 °C.

IR (film) : 3414, 2979, 2950, 2888, 1739, 1723, 1517, 1467, 1270, 1138, 1104, 1009 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.00 (sl, 3H, NH_3), 5.44 (s, 1H, H_4), 4.29 – 4.22 (m, 2H, H_2), 3.13 (sept, J = 6.8 Hz, 1H, H_6), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_1), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_7), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_8).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 203.3 (C_5), 163.9 (C_3), 63.0 (C_2), 59.2 (C_4), 38.2 (C_6), 18.5 (C_7), 17.3 (C_8), 13.8 (C_1).

ethyl (2*R*,3*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-hydroxy-4-methylpentanoate **30**



Chemical Formula: $C_{13}H_{25}NO_5$
MW = 275.35 g/mol

(*R*)-Synphos (224 mg, 0.35 mmol, 0.022 equiv) and [Ru(COD)(η^3-2-methylallyl)$_2$] (102 mg, 0.32 mmol, 0.02 equiv) were placed in a reaction tube and the vessel was purged with argon. Anhydrous acetone (20 mL) previously degassed by three vacuum-argon cycles was added at rt. To this suspension was added dropwise methanolic HBr (3.34 mL, 0.044 equiv of a 0.21N solution prepared by added 48% aqueous HBr in degassed methanol) and the suspension was stirred at room temperature for 30 min. The suspension immediately turned yellow, then an orange precipitated appeared and the solvent was thoroughly evaporated under vacuum to give the catalyst as an orange-brown solid [$RuBr_2$((*R*)-Synphos)], which was used directly. The β-keto ester hydrochloride **7** (0.5 mmol) was then added followed by previously degassed anhydrous CH_2Cl_2 (20 mL) and degassed alcoholic solvent EtOH (2 mL). The reaction vessel was degassed by three vacuum-argon cycles and then placed under argon in a 250 mL stainless steel autoclave. The argon atmosphere was replaced with hydrogen by three cycles of pressurizing and the pressure adjusted to 13 bar. The autoclave was heated at 50 °C and stirring was maintained for 24 h. After cooling, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to afford the crude β-hydroxy ester **27**.
The β-hydroxy ester was then dissolved in degassed EtOH (50 mL) and $NaHCO_3$ (5.34 g, 63.6 mmol, 4 equiv) and di-*tert*-butyl dicarbonate (3.47 g, 15.9 mmol, 1 equiv) were added and the mixture was stirred under ultrasonic irradiation during 4 h. The solvant was removed under reduced pressure and the crude mixture was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane/EtOAc (9/1 then 7/3) as eluent to give the desired product **30** (3.37 g, 77%) as a white solid.

R_f : 0.31 (cyclohexane/EtOAc:8/2, $KMnO_4$).

$[\alpha]^{20}_D$: –16.7 (*c* 1.12, $CHCl_3$).

F : 41 °C.

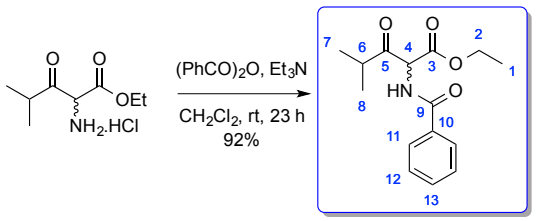
IR (film) : 3389, 3340, 2983, 2937, 2975, 2875, 1713, 1677, 1522, 1329, 1270, 1164, 1045 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H, $H_{carbamate}$), 4.41 (dd, J = 7.6, 3.5 Hz, 1H, H_4), 4.27 – 4.12 (m, 2H, H_2), 3.44 (td, J = 7.9, 3.5 Hz, 1H, H_5), 2.83 (d, J = 6.8 Hz, 1H, H_{alcool}), 1.77 – 1.66 (m, 1H, H_6), 1.41 (s, 9H, H_{11}), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_1), 0.99 – 0.94 (m, 6H, H_7 + H_8).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171.2 (C_3), 155.6 (C_9), 80.1 (C_{10}), 78.7 (C_5), 61.4 (C_2), 56.2 (C_4), 31.1 (C_6), 28.2 (C_{11}), 19.0 (C_7), 18.7 (C_8), 14.0 (C_1).

HRMS (ESI) : calculated for $C_{13}H_{25}O_5NNa$ $[M + Na]^+$: 298.1625, found : 298.1622.

ethyl 2-benzamido-4-methyl-3-oxopentanoate **29**[58]



7 **29**

Chemical Formula: $C_{15}H_{19}NO_4$
MW = 277.32 g/mol

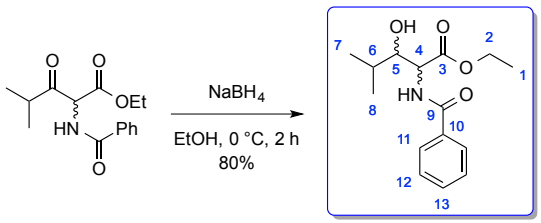
To a solution of **7** (137 mg, 0.65 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (4 mL) was added benzoic anhydride (163 mg, 0.72 mmol, 1.1 equiv) followed by triethylamine (0.11 mL, 0.78 mmol, 1.2 equiv) at 0 °C. The mixture was stirred for 23 h at rt and the solvent was evaporated under reduced pressure. THF was added and the resulting mixture was stirred for 15 min, filtrated through a pad of celite and washed with THF. The solvent was removed under vacuum and the crude residue was purified by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc:9/1) to afford the desired compound **29** as a white solid (0.165 g, 92%).

R_f : 0.22 (cyclohexane/EtOAc:9/1, $KMnO_4$, UV).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.88 – 7.80 (m, 2H, H_{ar}), 7.62 – 7.40 (m, 3H, H_{ar}), 7.35 (d, J = 6.3 Hz, 1H, NH), 5.60 (d, J = 6.7 Hz, 1H, H_4), 4.28 (dq, J = 7.1, 1.3 Hz, 2H, H_2), 3.16 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, H_6), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_1), 1.25 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H_7), 1.14 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_8).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 205.2 (C_5), 166.8 (s, C_3), 166.4 (C_9), 133.1 (C_{10}), 132.0 (C_{13}), 128.6 (C_{11}), 127.2 (C_{12}), 62.6 (C_4), 61.2 (C_2), 38.8 (C_6), 18.8 (C_7), 17.6 (C_8), 14.0 (C_1).

ethyl 2-benzamido-3-hydroxy-4-methylpentanoate *rac*-**28**



29 *rac*-**28**

Chemical Formula: $C_{15}H_{21}NO_4$
MW = 279.34 g/mol

To a solution of **29** (248 mg, 0.89 mmol, 1 equiv) in EtOH (5 mL) was added $NaBH_4$ (16.9 mg, 0.45 mmol, 0.5 equiv) in one portion at 0 °C. The mixture was stirred for 2 h at 0 °C then acetic acid (1 mL) and water (9 mL) were added and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic layers were washed with saturated Na_2CO_3 and brine. The organic phase was dried over $MgSO_4$, the solvent was removed under reduced pressure and the crude mixture was purified by flash chromatography (SiO_2, cyclohexane/EtOAc:7/3) to afford the desired compound *rac*-**28** as a white solid (0.198 g, 80%).

R_f (*anti*) : 0.44 (cyclohexane/EtOAc:6/4, $KMnO_4$, UV).
R_f (*syn*) : 0.40 (cyclohexane/EtOAc:6/4, $KMnO_4$, UV).

<u>*anti* diastereoisomer :</u>

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 – 7.78 (m, 2H, H_{ar}), 7.56 – 7.36 (m, 3H, H_{ar}), 7.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H, NH), 4.93 (dd, J = 7.4, 3.2 Hz, 1H, H_4), 4.24 (dq, J = 7.1, 2.6 Hz, 2H, H_2), 3.61 (dd, J = 8.7, 3.2 Hz, 1H, H_5), 3.14 (bs, 1H, OH), 1.85 – 1.70 (m, 1H, H_6), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_1), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_7), 1.01 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_8).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.9 (C_3), 167.4 (C_8), 133.4 (C_9), 131.9 (C_{12}), 128.6 (C_{10}), 127.2 (C_{11}), 78.8 (C_5), 61.8 (C_2), 56.1 (C_4), 31.5 (C_6), 19.0 (C_7), 14.1 (C_1).

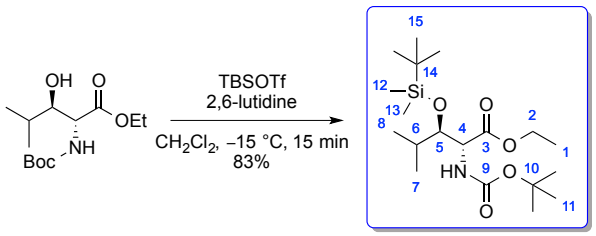
<u>*syn* diastereoisomer :</u>

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 – 7.78 (m, 2H, H_{ar}), 7.56 – 7.36 (m, 3H, H_{ar}), 6.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H, NH), 5.01 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H, H_4), 4.24 (dq, J = 7.1, 2.6 Hz, 2H, H_2), 3.81 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H, H_5), 3.14 (bs, 1H, OH), 1.84 – 1.70 (m, 1H, H_6), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_1), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_7), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_8).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171.8 (C_3), 167.7 (C_8), 133.9 (C_9), 131.7 (C_{12}), 128.6 (C_{10}), 127.2 (C_{11}), 78.8 (C_5), 61.7 (C_2), 54.6 (C_4), 31.1 (C_6), 18.9 (C_7), 14.1 (C_1).

HPLC : Chiralpak IA, hexane/*i*PrOH 93/7, 1 mL/min, λ = 215 nm; t_R [*syn*] = 14.55 min, t_R [*anti*-(*S*,*S*)] = 18.15 min, t_R [*anti*-(*R*,*R*)] = 19.77 min, t_R [*syn*] = 44.8 min.

ethyl (2*R*,3*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-methylpentanoate **31**



30 **31**

Chemical Formula: $C_{19}H_{39}NO_5Si$
MW = 389.61 g/mol

To a solution of **30** (2.3 g, 8.3 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (70 mL) were added successively 2,6-lutidine (2.9 mL, 25.0 mmol, 3 equiv) and TBSOTf (2.9 mL, 12.5 mmol, 1.5 equiv) at –15 °C. The mixture was stirred for 15 min at –15 °C, then saturated aqueous NH_4Cl was added. The aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, cyclohexane/EtOAc:97/3) to give **31** (2.74 g, 83%) as a colorless oil.

R_f : 0.27 (cyclohexane/EtOAc:95/5, Ninhydrine).

$[\alpha]^{20}_D$: –19.0 (*c* 1.13, $CHCl_3$).

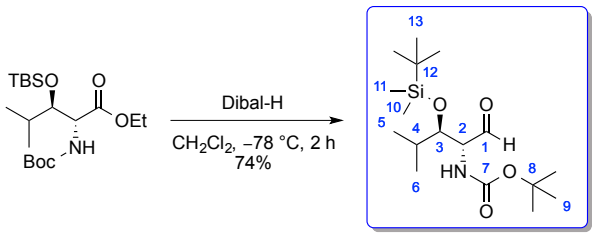
IR (film) : 2963, 2932, 2858, 1719, 1496, 1368, 1253, 1167, 1081, 1058, 837, 775 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H, NH), 4.46 (dd, J = 7.9, 2.7 Hz, 1H, H_4), 4.33 – 4.00 (m, 2H, H_2), 3.57 (dd, J = 7.9, 2.7 Hz, 1H, H_5), 2.05 – 1.81 (m, 1H, H_6), 1.44 (s, 9H, H_{11}), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_1), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_7), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_8), 0.88 (s, 9H, H_{15}), 0.09 (s, 3H, H_{12}), 0.04 (s, 3H, H_{13}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.2 (C_3), 154.9 (C_9), 80.0 (C_5), 79.6 (C_{10}), 61.2 (C_2), 56.8 (C_4), 31.6 (C_6), 28.4 (C_{11}), 26.9 (C_{15}), 19.7 (C_7), 19.4 (C_8), 18.2 (C_{14}), 14.2 (C_1), –4.1 (C_{12}), –4.3 (C_{13}).

HRMS (ESI) : calculated for $C_{19}H_{39}O_5NSiNa$ $[M + Na]^+$: 412.2490, found : 412.2489.

tert-butyl ((2*R*,3*R*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)carbamate **5**



31 **5**

Chemical Formula: $C_{17}H_{35}NO_4Si$
MW = 345.56 g/mol

To a solution of **31** (200 mg, 0.51 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (2 mL) was added a solution of Dibal-H in toluene (1.03 mL, 1 M, 1.02 mmol, 2 equiv) at –78 °C. The reaction mixture was stirred for 2 h at –78 °C. MeOH (0.5 mL) was added at –78 °C and then a saturated aqueous NH_4Cl (3 mL) was added at 0 °C. The mixture was stirred for 15 min at rt then filtered. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 and then the organic layer was dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:EtOAc (96:4) as eluent to give the desired aldehyde **5** (130 mg, 74%) as a white solid.

R_f : 0.46 (cyclohexane/EtOAc:9/1, Ninhydrine).

$[\alpha]^{20}_D$: –116.0 (*c* 1.43, $CHCl_3$).

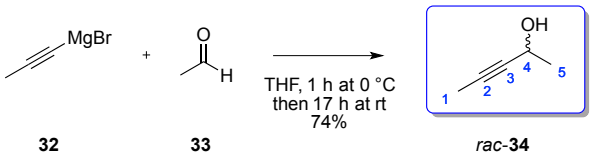
IR (film) : 3447, 2958, 2930, 2864, 1705, 1495, 1252, 1170, 1077, 838, 777 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 9.4 (s, 1H, H_1), 5.59 (d, J = 4.4 Hz, 1H, NH), 4.27 (d, J = 4.4 Hz, 1H, H_2), 3.77 (d, J = 6.0 Hz, 1H, H_3), 1.81 – 1.70 (m, 1H, H_4), 1.41 (s, 9H, H_9), 0.91 – 0.87 (m, 15H, H_5 + H_6 + H_{13}), 0.04 (s, 3H, H_{10}), –0.05 (s, 3H, H_{11}).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 197.4 (C_1), 155.2 (C_7), 80.4 (C_8), 79.4 (C_3), 63.1 (C_2), 32.8 (C_4), 28.4 (C_9), 26.1 (C_{13}), 19.6 (C_5), 19.5 (C_6), 18.5 (C_{12}), –4.2 (C_{10}), –4.3 (C_{11}).

HRMS (ESI) : calculated for $C_{17}H_{35}O_4NSiNa$ $[M + Na]^+$: 368.2228, found : 368.2227.

pent-3-yn-2-ol *rac*-**34**[312]



32 **33** *rac*-**34**

Chemical Formula: C_5H_8O
MW = 84.12 g/mol

Cold acetaldehyde **33** (18 mL, 320 mmol, 1 equiv) was added dropwise to a solution of propynylmagnesium bromide **32** (0.5 M in THF, 800 mL, 400 mmol, 1.25 equiv) at 0 °C. The reaction was stirred for 1 h at 0 °C and 17 h at rt. The mixture was cooled to 0 °C and ice and saturated aqueous ammonium chloride were added. The organic layer was separated, the aqueous phase was extracted with Et_2O and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$. The crude mixture was purified by distillation (74 °C under 50 mbar) giving the desired compound *rac*-**34** as a colorless oil (19.98 g, 74%).

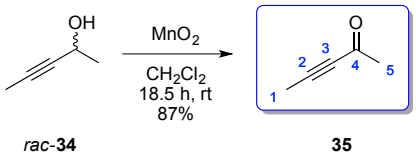
R_f : 0.43 (cyclohexane/EtOAc:7/3, $KMnO_4$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.57 – 4.41 (m, 1H, H_4), 2.16 (s, 1H, OH), 1.83 (d, J = 2.1 Hz, 3H, H_1), 1.42 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H_5).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 81.4 (C_2), 80.1 (C_3), 58.6 (C_4), 24.7 (C_5), 3.4 (C_1).

[312] Ji, H.; Li, L.; Xu, X.; Ham, S.; Hammad, L. A; Birney, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 528.

pente-3-yn-2-one **35**[60]



rac-**34** **35**

Chemical Formula: C_5H_6O
MW = 82.10 g/mol

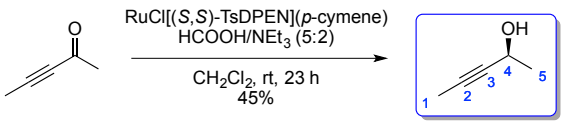
A mixture of racemic pent-3-yn-2-ol *rac*-**34** (7 g, 83.2 mmol, 1 equiv), manganese dioxide (140 g, 1.83 mol, 20 equiv), and CH_2Cl_2 (640 mL) was stirred at rt for 18.5 h. The mixture was filtered through a pad of Celite and the filtrate was concentrated. The crude product **35** in solution in CH_2Cl_2 was used without purification (5.91 g, 87%).

R_f : 0.64 (cyclohexane/EtOAc:7/3, $KMnO_4$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.31 (s, 3H, H_5), 2.01 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 184.9 (C_4), 89.8 (C_2), 80.7 (C_3), 32.6 (C_5), 4.0 (C_1).

(*S*)-pent-3-yn-2-ol **34**[60]



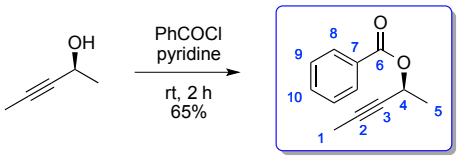
35 **34**

Chemical Formula: C_5H_8O
MW = 84.12 g/mol

To a solution of **35** (5.91 g, 72 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (240 mL) was added RuCl[(*S*,*S*)-DPEN](η^6-cymene) (0.458 g, 0.72 mmol, 1 mol%) in portions. The mixture was degassed by three vacuum-argon cycles and the azeotropic mixture HCOOH/NEt_3 (5/2) (15 mL, 101 mmol, 1.4 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at rt for 23 h and quenched with $NaHCO_3$. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$. The residue was purified by distillation (bp 69 °C/50 mbar) to afford the title compound **34** (2.75 g, 45%) as a yellow oil.

For the analysis see the racemic compound *rac*-**34**.

(*S*)-pent-3-yn-2-yl benzoate **36**



34 **36**

Chemical Formula: $C_{12}H_{12}O_2$
MW = 188.23 g/mol

To a solution of **34** (100 mg, 1.19 mmol, 1 equiv) in distilled pyridine (2.4 mL) was added benzoyl chloride (0.2 mL, 1.67 mmol, 1.4 equiv) at 0 °C. The mixture was stirred at rt for 2 h. The reaction mixture was quenched with brine and the layers were separated. The aqueous phase was then extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with HCl (1N), brine, saturated $NaHCO_3$ and brine. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/iPr$_2$O:95/5) to afford the desired compound **36** (0.146 g, 65%) as a colorless oil.

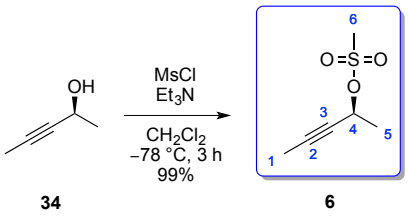
R_f : 0.82 (cyclohexane/EtOAc:6/4, $KMnO_4$, UV).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 – 8.02 (m, 2H, H_8), 7.55 (tt, J = 7.4, 2.1 Hz, 1H, H_{10}), 7.48-7.39 (m, 2H, H_9), 5.66 (qq, J = 6.6, 2.2 Hz, 1H, H_4), 1.85 (d, J = 2.1 Hz, 3H, H_1), 1.59 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_5).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.6 (C_6), 133.0 (C_{10}), 130.1 (C_7), 129.7 (C_8), 128.3 (C_9), 81.2 (C_2), 77.8 (C_3), 61.3 (C_4), 21.7 (C_5), 3.6 (C_1).

HPLC : Chiralpak ID, 98/2 hexane/iPrOH, 1 mL/min, l = 215 nm ; t_R (*R*) = 5.48 min, t_R (*S*) = 6.01 min (major), ee = 95%.

(*S*)-pent-3-yn-2-yl methanesulfonate **6**[60]



34 **6**

Chemical Formula: $C_6H_{10}O_3S$
MW = 162.20 g/mol

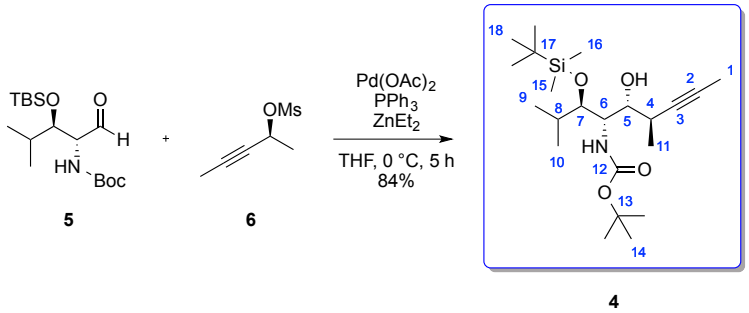
Triethylamine (28.5 mL, 203 mmol, 2.6 equiv) and freshly distilled methanesulfonyl chloride (12.1 mL, 156 mmol, 2 equiv) were added successively to a solution of (*S*)-pent-3-yn-2-ol **34** (1.00 g, 11.9 mmol) in CH_2Cl_2 (520 mL) at –78 °C. The reaction mixture was stirred at –78 °C for 3 h before it was quenched by the addition of saturated aqueous $NaHCO_3$ at –78 °C. After the mixture was warmed to rt, the organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ and water, and were dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated, to afford mesylate **6** (12.58 g, 99%) as pale yellow oil, which was used without further purification.

R_f : 0.44 (cyclohexane/EtOAc:7/3, $KMnO_4$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.26 (qq, J = 6.6, 2.2 Hz, 1H, H_4), 3.08 (s, 3H, H_6), 1.89 (d, J = 2.1 Hz, 3H, H_1), 1.61 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_5).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 84.9 (C_2), 76.0 (C_3), 68.9 (C_4), 39.1 (C_6), 22.9 (C_5), 3.5 (C_1).

tert-butyl ((3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-hydroxy-2,6-dimethylnon-7-yn-4-yl)carbamate **4**



5 **6** **4**

Chemical Formula: $C_{22}H_{43}NO_4Si$
MW = 413.67 g/mol

To a suspension of $Pd(OAc)_2$ (24 mg, 0.107 mmol, 0.05 equiv) in dry THF (29 mL) at –78 °C were added PPh_3 (28 mg, 0.107 mmol, 0.05 equiv) followed by a solution of the mesylate **6** (866 mg, 5.34 mmol, 2.5 equiv) in dry THF (14 mL) and a solution of the aldehyde **5** (739 mg, 2.14 mmol, 1 equiv) in dry THF (11 mL). A solution of Et_2Zn (6.85 mL, 1 M in hexane, 6.85 mmol, 3.2 equiv) was then added over 2 h using a syringe pump. The resulting solution was allowed to warm to 0 °C, and stirred at this temperature for 5 h. Upon completion of the reaction, monitored by TLC, the reaction mixture was poured into a rapidly stirred mixture of Et_2O, saturated aqueous NH_4Cl and ice. The Et_2O layer was separated, washed with saturated aqueous NH_4Cl, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to give a brown oil. Purification of this residue by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/iPr_2O:9/1) afforded **4** as a colorless oil as a single diastereomer (579 mg, 65%). A second fraction containing a diastereomeric mixture of **4** (165 mg, 19%, dr = 63/37) was also collected.

R_f : 0.40 (major isomer) and 0.33 (minor isomer) (cyclohexane/EtOAc:9/1, Kagi-Mosher).

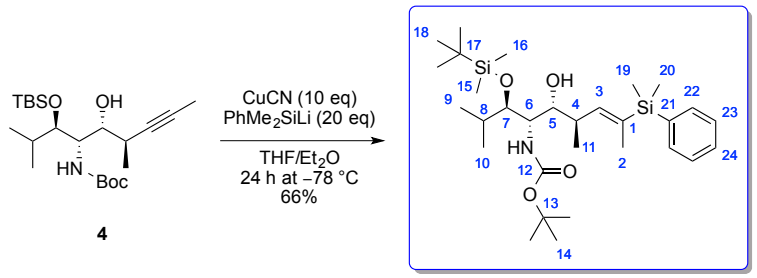
$[\alpha]^{20}_D$: +18.3 (*c* 1.45, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (major isomer) (300 MHz, C_6D_6) δ 5.14 (d, J = 9.1 Hz, 1H, $H_{carbamate}$), 4.07 (dd, J = 9.1, 6.6 Hz, 1H, H_6), 3.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_5), 3.74 (dd, J = 6.6, 4.8 Hz, 1H, H_7), 2.87 (bs, 1H, OH), 2.87 – 2.71 (m, 1H, H_4), 1.88 – 1.82 (m, 1H, H_8), 1.48 (d, J = 2.4 Hz, 3H, H_1), 1.43 (s, 9H, H_{14}), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_{11}), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_9), 0.97 – 0.95 (m, 12H, H_{10}+H_{18}), 0.21 (s, 3H, H_{15}), 0.08 (s, 3H, H_{16}).

^{13}C NMR (major isomer) (75 MHz, C_6D_6) δ 155.8 (C_{12}), 81.2 (C_3), 79.2 (C_7), 78.9 (C_{13}), 78.4 (C_2), 72.9 (C_5), 52.6 (C_6), 31.5 (C_8), 28.5 (C_{14}), 26.4 (C_{18}), 20.0 (C_4), 18.7 (C_{17}), 17.9 (C_9, C_{10}), 17.6 (C_{11}), 3.3 (C_1), –3.9 (C_{15}, C_{16}).

HRMS (ESI) : calculated for $C_{22}H_{43}O_4NSiNa$ $[M + Na]^+$: 436.2859, found : 436.2853.

tert-butyl ((3*R*,4*S*,5*R*,6*R*,*E*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-8-(dimethyl(phenyl)silyl)-5-hydroxy-2,6-dimethylnon-7-en-4-yl)carbamate **B_1 open form**



Chemical Formula: $C_{30}H_{55}NO_4Si_2$
MW = 549.94 g/mol

$PhMe_2SiLi$ (0.86 M solution in dry THF, 50 mL, 43 mmol, 20 equiv, prepared according to the method reported by Fleming *et al.*[51]) was added to a solution of copper cyanide (1.93 g, 21.5 mmol, 10 equiv) in dry THF (50 mL) at 0 °C and the reaction mixture stirred for 1 h at 0 °C. The reaction vessel was cooled to –78 °C then a solution of **4** (891 mg, 2.15 mmol, 1 equiv) in dry Et_2O (72 mL) was added followed by dry THF (4 mL). The reaction mixture was stirred for 24 h and quenched at –78 °C with saturated aqueous ammonium chloride/ammonium hydroxide (150 mL, 9/1 v/v). The biphasic mixture was warmed to rt (until a dark blue aqueous solution formed). The phases were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium bicarbonate, brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, pentane/MTBE:99/1 to 98/2) delivering **B_1** (781 mg, 66%) as a colorless oil.

R_f : 0.43 (cyclohexane/EtOAc:9/1, UV, Kagi-Mosher).

$[\alpha]^{20}_D$: +24.5 (*c* 2.75, $CHCl_3$).

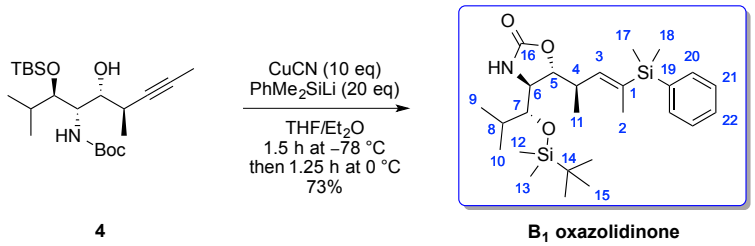
IR (neat) : 3453, 2958, 2931, 2858, 1715, 1494, 1473, 1389, 1366, 1249, 1168, 1111, 1051, 854, 833, 812, 775, 730, 699 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.40 – 7.37 (m, 2H, H_{ar}), 7.09 – 6.99 (m, 3H, H_{ar}), 5.82 (dd, J = 9.1, 1.6 Hz, 1H, H_3), 5.10 (d, J = 9.1 Hz, 1H, NH), 3.92 (dd, J = 9.1, 4.6 Hz, 1H, H_6), 3.75 (d, J = 9,1 Hz, 1H, H_5), 3.58 (dd, J = 6.2, 4.6 Hz, 1H, H_7), 2.92 – 2.73 (m, 1H, H_4), 2.71 (bs, 1H, OH), 1.62 (m, 1H, H_8), 1.55 (d, J = 1.6 Hz, 3H, H_2), 1.29 (s, 9H, H_{14}), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_{11}), 0.81 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_{10}), 0.75 – 0.72 (m, 12H, H_{18}+H_9), 0.18 (s, 6H, H_{19}+H_{20}), 0.00 (s, 3H, H_{15}), –0.13 (s, 3H, H_{16}).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 155.7 (C_{12}), 144.8 (C_3), 138.7 (C_{21}), 135.8 (C_1), 134.4 (C_{23}), 129.2 (C_{24}), 128.4 (C_{22}), 81.00 (C_7), 79.00 (C_{13}), 73.7 (C_5), 52.1 (C_6), 36.4 (C_4), 31.7 (C_{17}), 28.6 (C_{14}), 26.4 (C_{18}), 19.7 (C_9), 19.1 (C_{10}), 18.6 (C_8), 16.9 (C_{11}), 15.4 (C_2), –3.2 (C_{19}, C_{20}), –3.8 (C_{15}), –4.1 (C_{16}).

HRMS (ESI) : calculated for $C_{30}H_{55}NO_4Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 572.3567, found : 572.3565.

(4*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpropyl)-5-((*R*,*E*)-4-(dimethyl(phenyl)silyl)pent-3-en-2-yl)oxazolidin-2-one **B_1 oxazolidinone**



4 **B_1 oxazolidinone**

Chemical Formula: $C_{26}H_{45}NO_3Si_2$
MW = 475.82 g/mol

$PhMe_2SiLi$ (0.89 M solution in dry THF, 27.2 mL, 24.2 mmol, 20 equiv, prepared according to the method reported by Fleming *et al.*[51]) was added to a solution of copper cyanide (1.08 g, 12.1 mmol, 10 equiv) in dry THF (28 mL) at 0 °C and the reaction mixture stirred for 60 min at 0 °C. The reaction vessel was cooled to –78 °C then a solution of **4** (500 mg, 1.21 mmol, 1 equiv) in dry Et_2O (40 mL) was added followed by dry THF (2 mL). The reaction mixture was stirred for 90 min at –78 °C and 75 min at 0 °C and quenched at 0 °C with saturated aqueous ammonium chloride/ammonium hydroxide (100 mL, 9/1 v/v). The biphasic mixture was warmed to rt (until a dark blue aqueous solution formed). The phases were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium bicarbonate, brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc:9/1) delivering **B_1 oxazolidinone** (418 mg, 73%) as a colorless oil.

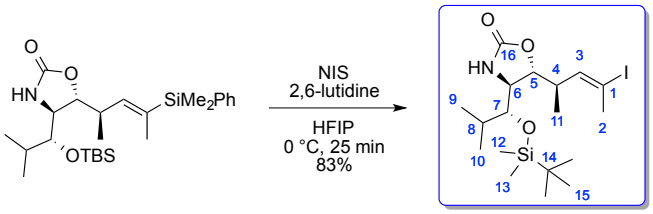
R_f: 0.27 (cyclohexane/EtOAc:8/2, UV, Kagi-Mosher).

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 8.01 (s, 1H, NH), 7.55 – 7.52 (m, 2H, H_{21}), 7.35 – 7.30 (m, 2H, H_{20}), 7.24 – 7.18 (m, 1H, H_{22}), 5.98 (dd, J = 9.6, 1.7 Hz, 1H, H_3), 4.56 (t, J = 3.8 Hz, 1H, H_5), 3.53 (t, J = 4.4 Hz, 1H, H_6), 3.35 (t, J = 4.9 Hz, 1H, H_7), 2.89 – 2.78 (m, 1H, H_4), 1.77 – 1.68 (m, 1H, H_8), 1.63 (d, J = 1.6 Hz, 3H, H_2), 1.08 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_9), 0.97 (s, 9H, H_{15}), 0.90 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_{10}), 0.78 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_{11}), 0.33 (s, 3H, H_{17}), 0.32 (s, 3H, H_{18}), 0.16 (s, 3H, H_{12}), 0.02 (s, 3H, H_{13}).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 160.8 (C_{16}), 139.4 (C_3), 138.2 (C_1), 138.1 (C_{19}), 134.3 (C_{21}), 129.4 (C_{22}), 128.4 (C_{20}), 81.9 (C_5), 79.1 (C_7), 57.8 (C_6), 37.4 (C_4), 31.3 (C_{14}), 26.3 (C_{15}), 19.6 (C_8), 18.5 (C_9), 17.6 (C_{11}), 16.4 (C_{10}), 15.5 (C_2), –3.3 (C_{17}), –3.4 (C_{18}), –3.7 (C_{12}), –3.9 (C_{13}).

HRMS (ESI) : calculated for $C_{26}H_{45}NO_3Si_2Na$: 498.2836, found : 498.2830.

(4*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpropyl)-5-((*R*,*E*)-4-iodopent-3-en-2-yl)oxazolidin-2-one **37**



B1
oxazolidinone

37

Chemical Formula: $C_{18}H_{34}INO_3Si$
MW = 467.46 g/mol

To a solution of **B1** (133 mg, 0.28 mmol, 1 equiv) and 2,6-lutidine (26 μL, 0.22 mmol, 0.8 equiv) in hexafluoroisopropanol (2.8 mL) at 0 °C was added *N*-iodosuccinimide (126 mg, 0.56 mmol, 2 equiv). The reaction was stirred for 25 min at 0°C then a mixture of EtOAc/H_2O (1/1, v/v) was added at 0°C. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with saturated aqueous $Na_2S_2O_3$, 1M HCl and H_2O, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. Purification of the residue by flash chromatography (SiO_2, cyclohexane/EtOAc:9/1 to 8/2) delivered **37** (109 mg, 83%) as a white solid.

R_f : 0.18 (cyclohexane/EtOAc:8/2, UV, Kagi-Mosher).

$[\alpha]^{20}_D$: +41.6 (*c* 0.9, $CHCl_3$).

F = 102 °C.

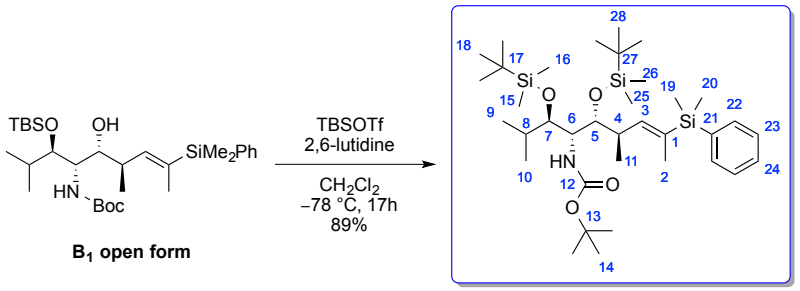
IR (neat) 3281, 2963, 2928, 2891, 2856, 2361, 1764, 1739, 1472, 1389, 1249, 1220, 1102, 1075, 1055, 1021, 1006, 952, 933, 870, 831, 779, 682 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.46 (s, 1H, NH), 6.20 (dd, J = 10.1, 1.5 Hz, 1H, H_3), 4.38 (t, J = 4.2 Hz, 1H, H_5), 3.40 (td, J = 4.2, 1.0 Hz, 1H, H_6), 3.28 (dd, J = 5.3, 4.4 Hz, 1H, H_7), 2.41 – 2.37 (m, 1H, H_4), 2.13 (d, J = 1.5 Hz, 3H, H_2), 1.60 – 1.54 (m, 1H, H_8), 0.96 (s, 9H, H_{15}), 0.87 (t, J = 6.7 Hz, 6H, H_9 + H_{10}), 0.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_{11}), 0.16 (s, 3H, H_{12}), 0.02 (s, 3H, H_{13}).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 160.1 (C_{12}), 140.1 (C_3), 96.8 (C_2), 80.4 (C_7), 78.7 (C_5), 57.5 (C_6), 40.0 (C_4), 31.4 (C_{15}), 28.1 (C_8), 26.3 (C_{16}), 19.4 (C_1), 18.5 (C_9), 18.2 (C_{10}), 16.0 (C_{11}), –3.4 (C_{13}), –3.9 (C_{14}).

HRMS (ESI) : calculated for $C_{18}H_{34}NIO_3SiNa$: 490.1250, found : 490.1245.

tert-butyl ((5*R*,6*R*,7*R*)-5-((*R*,*E*)-4-(dimethyl(phenyl)silyl)pent-3-en-2-yl)-7-isopropyl-2,2,3,3,9,9,10,10-octamethyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-yl)carbamate **38**



Chemical Formula: $C_{36}H_{69}NO_4Si_3$
MW = 664.21 g/mol

To a solution of **B_1** (754 mg, 1.37 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (17 mL) were added 2,6-lutidine (0.63 mL, 5.48 mmol, 4 equiv) and TBSOTf (0.63 mL, 2.74 mmol, 2 equiv) at –78 °C. The mixture was stirred during 17 h, then saturated aqueous NH_4Cl was added at –78 °C and the mixture was warmed to rt. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NH_4Cl, dried over $MgSO_4$ and filtered. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, pentane/MTBE:98/2) to give **38** (809 mg, 89%) as a colorless oil.

R_f : 0.76 (cyclohexane/EtOAc:9/1, Kagi-Mosher).

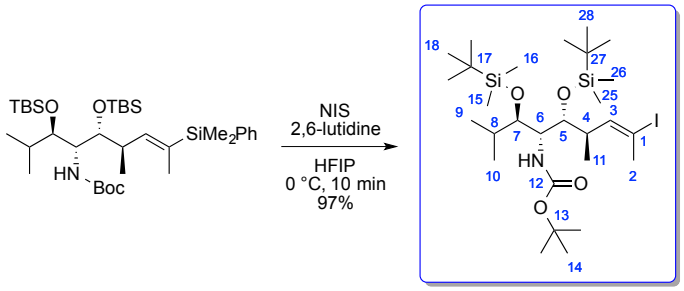
$[\alpha]^{20}_D$: +21.9 (*c* 0.5, $CHCl_3$).

IR (neat) : 3450, 2955, 2929, 2857, 1721, 1494, 1472, 1390, 1365, 1250, 1171, 1110, 1052, 832, 812, 772, 730, 699 cm^{-1}.
H
^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.60 – 7.57 (m, 2H, H_{ar}), 7.30 – 7.21 (m, 3H, H_{ar}), 6.16 (dd, 1H, J = 9.1, 1.7 Hz, H_3), 5.12 (d, 1H, J = 9.9 Hz, NH), 4.14 (td, 1H, J = 7.8, 1.3 Hz, H_6), 4.05 (dd, 1H, J = 5.0, 1.6 Hz, H_5), 3.66 (dd, 1H, J = 7.8, 2.3 Hz, H_7), 3.06 – 2.94 (m, 1H, H_4), 2.13 – 2.02 (m, 1H, H_8), 1.77 (d, 1H, J = 1.7 Hz, H_1), 1.45 (s, 9H, H_{14}), 1.25 (d, 3H, J = 6.9 Hz, H_{11}), 1.19 (d, 3H, J = 6.9 Hz, H_{10}), 1.10 (d, 3H, J = 6.9 Hz, H_9), 1.02 (s, 9H, H_{28}), 0.97 (s, 9H, H_{18}), 0.44 (s, 3H, H_{19}), 0.43 (s, 3H, H_{20}), 0.21 – 0.14 (m, 12H, H_{15} + H_{16} + H_{25} + H_{26}).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 155.5 (C_{12}), 144.0 (C_3), 138.5 (C_{21}), 135.3 (C_2), 134.5 (C_{23}), 129.2 (C_{24}), 128.4 (C_{22}), 78.7 (C_{13}), 78.5 (C_7), 74.3 (C_5), 54.3 (C_6), 38.6 (C_4), 31.7 (C_8), 28.6 (C_{14}), 26.6 (C_{28}), 26.3 (C_{18}), 20.0 (C_9), 18.9 (C_{27}), 18.6 (C_{17}), 17.5 (C_{10}), 15.8 (C_{11}), 15.4 (C_1), –3.0 (C_{19}), –3.2 (C_{20}), –3.5 (C_{25} + C_{26}), –3.50 (C_{15} + C_{16}).

HRMS (ESI) : calculated for $C_{36}H_{69}O_4NNaSi_3$ $[M + Na]^+$: 686.4432, found : 686.4427.

tert-butyl ((5*R*,6*R*,7*R*)-5-((*R*,*E*)-4-iodopent-3-en-2-yl)-7-isopropyl-2,2,3,3,9,9,10,10-octamethyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-yl)carbamate **39**



38 **39**

Chemical Formula: $C_{28}H_{58}INO_4Si_2$
MW = 655.85 g/mol

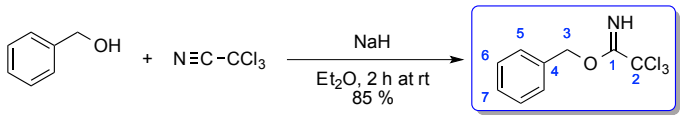
To a solution of **38** (786 mg, 1.18 mmol, 1 equiv) and 2,6-lutidine (110 μL, 0.94 mmol, 0.8 equiv) in hexafluoroisopropanol (12 mL) at 0 °C was added *N*-iodosuccinimide (531 mg, 2.36 mmol, 2 equiv). The reaction was stirred for 10 min at 0 °C then a mixture of EtOAc/H_2O (1/1, v/v) was added at 0 °C. The aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with saturated aqueous $Na_2S_2O_3$, 1N HCl and H_2O, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. Purification of the residue by flash chromatography (SiO_2, pentane/MTBE:98/2) delivered **39** (0.749 g, 97%) as a colorless oil.

R_f : 0.19 (cyclohexane/EtOAc:98/2, UV, Kagi-Mosher).

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 6.31 (dd, J = 10.2, 1.4 Hz, 1H, NH), 5.07 (d, J = 10.1 Hz, 1H, H_3), 4.04 (t, J = 9.4 Hz, 1H, H_6), 3.94 (d, J = 6.2 Hz, 1H, H_5), 3.64 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H, H_7), 2.80 – 2.52 (m, 1H, H_4), 2.27 (d, J = 1.4 Hz, 3H, H_2), 2.06 (dq, J = 7.0, 5.2 Hz, 1H, H_8), 1.44 (s, 9H, H_{14}), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_{11}), 1.09 (t, J = 6.6 Hz, 6H, H_9 + H_{10}), 1.01 (s, 9H, H_{18}), 0.94 (s, 9H, H_{28}), 0.16 (s, 1H, H_{15}), 0.14 (s, 1H, H_{16}), 0.13 (s, 1H, H_{25}), 0.10 (s, 1H, H_{26}).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 155.57 (C_{12}), 144.03 (C_3), 95.12 (C_1), 78.82 (C_{13}), 78.06 (C_7), 74.63 (C_5), 54.57 (C_6), 41.24 (C_4), 31.86 (C_8), 28.50 (C_{14}), 27.81 (C_2), 26.42 (C_{18}), 26.18 (C_{28}), 19.45 (C_9), 18.80 (C_{17}), 18.49 (C_{27}), 17.12 (C_{10}), 15.93 (C_{11}), –3.14 (C_{15} + C_{16}), –3.26 (C_{25} + C_{26}).

benzyl 2,2,2-trichloroacetimidate **44**



44

Chemical Formula: $C_9H_8Cl_3NO$
MW = 252.52 g/mol

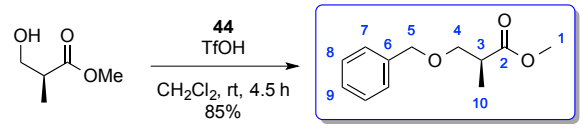
Et_2O (20 mL) was added followed by benzyl alcohol (21.7 mL, 209 mmol, 1.05 equiv) to a suspension of 60% sodium hydride in mineral oil (0.838 g, 21 mmol, 0.1 equiv) previously rinsed with hexane at 0 °C. The mixture was stirred at rt for 20 min after which it was cooled to 0°C. Trichloroacetonitrile (20 mL, 200 mmol, 1 equiv) was added dropwise at 0 °C. The reaction was stirred for 2 h at rt. The orange mixture was then concentrated *in vacuo* and a solution of methanol (0.85 mL, 21 mmol, 0.1 equiv) in pentane (20 mL) was added. The heterogeneous mixture was filtered through a plug of celite (rinsed with pentane) and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford the trichloroacetimidate **44** used without any purification.

R_f : 0.82 (cyclohexane/EtOAc/Et_3N:80/20/1, $KMnO_4$, UV).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (bs, 1H, NH), 7.47 – 7.34 (m, 5H, H_5, H_6, H_7), 5.37 (s, 2H, H_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.7 (C_1), 135.8 (C_4), 128.6 (C_6), 128.4 (C_5), 127.8 (C_7), 91.5 (C_2), 70.8 (C_3).

methyl (*S*)-3-(benzyloxy)-2-methylpropanoate **45**[313]



(*S*)-Roche ester **45**

Chemical Formula: $C_{12}H_{16}O_3$
MW = 208.26 g/mol

To a solution of (*S*)-Roche ester (5.85 mL, 53 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (80 mL) was added a solution of benzyl trichloroacetimidate **44** (14.8 mL, 79.4 mmol, 1.5 equiv) in CH_2Cl_2 (40 mL) and trifluoromethanesulfonic acid (235 mL, 2.70 mmol, 0.05 equiv) at 0 °C. The mixture was stirred for 4.5 h at rt (after 1 h a white precipitate appeared) and filtered. The precipitate was washed with cold pentane. Saturated aqueous $NaHCO_3$ was added and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with saturated aqueous NaCl and dried over $MgSO_4$. The residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:EtOAc (8:2) as eluent to give the desired product **45** (9.40 g, 85%) as a yellow oil. Analytical data were in agreement with those reported in the literature.

R_f : 0.33 (cyclohexane/EtOAc:9/1, $KMnO_4$, UV).

$[\alpha]^{20}_D$: +12.2 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

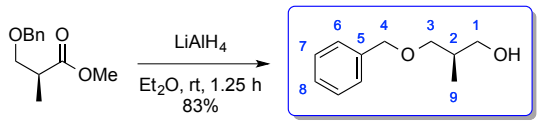
IR (film) : 1743, 1518, 1496, 1454, 1435 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 – 7.20 (m, 5H, H_{ar}), 4.46 (s, 2H, H_5), 3.63 (s, 3H, H_1), 3.60 (dd, J = 8.2, 6.1 Hz, 1H, H_4), 3.44 (dd, J = 9.1, 6.1 Hz, 1H, $H_{4'}$), 2.78 – 2.67 (m, 1H, H_3), 1.12 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H_{10}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.3 (C_2), 138.1 (C_6), 128.3 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 73.1 (C_5), 71.9 (C_4), 51.7 (C_1), 40.1 (C_3), 13.9 (C_{10}).

[313] Yadav, J. S.; Reddy, G. M.; Anjum, S. R.; Reddy, B. V. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4389.

(*R*)-3-(benzyloxy)-2-methylpropan-1-ol **46**



45 **46**

Chemical Formula: $C_{11}H_{16}O_2$
MW = 180.25 g/mol

Lithium aluminum hydride (0.307 g, 8.1 mmol, 1.5 equiv) was suspended in 8 mL of Et_2O at 0 °C. Solution of **45** (1.125 g, 5.4 mmol, 1 equiv) in Et_2O (8 mL) was added *via* cannula at 0 °C. The reaction mixture was then stirred for 1.25 h at rt and then cooled to 0 °C before 0.6 g of silica and 10 mL of Et_2O were added. Water (1 mL), aqueous 15% NaOH (1 mL) and water (3 mL) were added successively dropwise at 0 °C and the mixture was warmed to rt and stirred for 15 min. $MgSO_4$ was added to the solution and the stirring was continued for 15 min. Filtration of the solid and evaporation of solvent gave a yellow solid. The residue was filtered through a pad of silica to give **46** (0.809 g, 83%). Analytical data were in agreement with those reported in the literature.[314]

R_f : 0.37 (cyclohexane/EtOAc:7/3, $KMnO_4$, UV).

$[\alpha]^{20}_D$: +15.7 (*c* 1.2, $CHCl_3$).

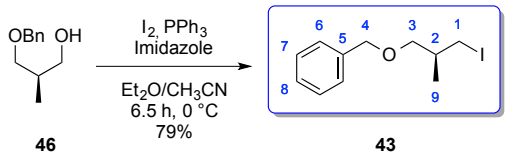
IR (film) : 3397, 2962, 2871, 1455, 1094, 1038, 699 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 – 7.28 (m, 5H, H_{ar}), 4.52 (s, 2H, H_4), 3.68 – 3.60 (m, 2H, H_1), 3.55 (dd, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H, H_3), 3.43 (dd, J = 9.0, 8.1 Hz, 1H, $H_{3'}$), 2.56 (dd, J = 6.5, 4.7 Hz, 1H, OH), 2.12 – 2.05 (m, 1H, H_2), 0.89 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H_9).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 138.0 (C_5), 128.4 (C_7), 127.7 (C_8), 127.6 (C_6), 75.5 (C_4), 73.4 (C_3), 67.9 (C_1), 35.6 (C_2), 13.4 (C_9).

[314] Keck, G. E.; Palani, A.; McHardy, S. F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3113.

(*S*)-((3-iodo-2-methylpropoxy)methyl)benzene **43**



Chemical Formula: $C_{11}H_{15}IO$
MW = 290.14 g/mol

Following the general procedure of Garegg,[75] to a solution of the alcohol **46** (0.809 g, 4.49 mmol, 1 equiv), triphenylphosphine (1.27 g, 4.85 mmol, 1.08 equiv) and imidazole (0.33 g, 4.85 mmol, 1.08 equiv) in Et_2O (8 mL) / CH_3CN (5 mL) was added dropwise a solution of iodine (4.99 g, 19.6 mmol, 1.07 equiv) in Et_2O (14 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 6.5 h at 0 °C (After 6 h, 0.2 equiv of I_2 was added). Et_2O was added and the organic layer was washed successively with saturated aqueous $Na_2S_2O_3$, saturated aqueous Cu_2SO_4 and saturated aqueous NaCl. The organic phase was then dried over $MgSO_4$. Cold pentane was added and the suspension was filtered and evaporated. The crude mixture was then purified by silica gel column chromatography using petroleum ether:EtOAc (9:1) as eluent to give the desired product **43** (1.04 g, 79%) as a yellow oil.
R_f : 0.20 (cyclohexane 100%, $KMnO_4$, UV).

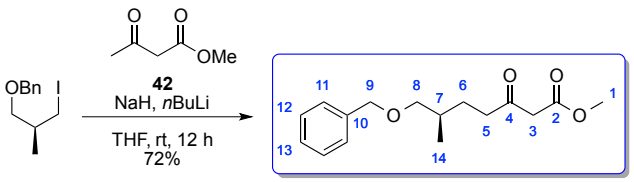
$[\alpha]^{20}_D$: +10.0 (*c* 1.1, $CHCl_3$).

IR (film) : 2924, 2853, 1455, 1102, 735, 697 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 – 7.17 (m, 5H, H_{ar}), 4.44 (s, 2H, H_4), 3.32 (dd, J = 9.3, 5.2 Hz, 1H, H_3), 3.27 – 3.19 (m, 3H, $H_{3'}$ + H_1 + $H_{1'}$), 1.78 – 1.63 (m, 1H, H_2), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_9).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 138.3 (C_5), 128.4 (C_7), 127.6 (C_6 + C_8), 74.1 (C_4), 73.2 (C_3), 35.1 (C_2), 17.7 (C_9), 14.0 (C_1).

methyl (*R*)-7-(benzyloxy)-6-methyl-3-oxoheptanoate **41**



Chemical Formula: $C_{16}H_{22}O_4$
MW = 278.35 g/mol

Following the general procedure of Weiler,[76] NaH (155 mg, 60% dispersion in oil, 3.87 mmol, 1.5 equiv) was added slowly to a solution of methyl acetoacetate **42** (300 mg, 2.58 mmol, 1 equiv) in dry THF (6.5 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 10 min at 0 °C then *n*-BuLi (1.24 mL, 2.84 mmol, 2.3 M in hexane, 1.1 equiv) was added dropwise. The resulting yellow reaction mixture was stirred for an additional 10 min at 0 °C before a solution of **43** (823 mg, 2.84 mmol, 1.1 equiv) in dry THF (1 mL) was added dropwise at 0 °C. The reaction was allowed to warm to room temperature over 12 h and quenched by the addition of 0.1 N HCl (10 mL). The aqueous layer was extracted with Et_2O and the combined organic phases were washed with H_2O, then brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, cyclohexane/EtOAc:98/2) to give **41** (515 mg, 72%) as a yellow oil.

R_f : 0.47 (cyclohexane/EtOAc:7/3, $KMnO_4$, UV).

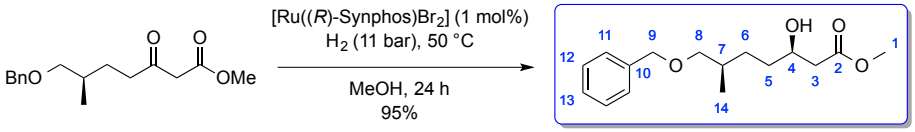
$[\alpha]^{20}_D$: +2.1 (*c* 1.07, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 – 7.27 (m, 5H, H_{ar}), 4.48 (s, 2H, H_9), 3.72 (s, 3H, H_3), 3.43 (s, 2H, H_8), 3.29 (d, J = 5.9 Hz, 2H, H_8), 2.60 – 2.50 (m, 2H, H_5), 1.79 – 1.72 (m, 2H, H_6), 1.48 – 1.45 (m, 1H, H_7), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_{14}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 202.8 (C_4), 167.7 (C_2), 138.5 (C_{10}), 128.3 (C_{12}), 127.6 (C_{11}), 127.5 (C_{13}), 75.4 (C_9), 73.0 (C_8), 52.3 (C_1), 48.9 (C_3), 40.7 (C_5), 32.8 (C_7), 27.4 (C_6), 16.9 (C_{14}).

HRMS (ESI) : calculated for $C_{16}H_{22}O_4Na$: 301.1410, found 301.1404.

methyl (3*R*,6*R*)-7-(benzyloxy)-3-hydroxy-6-methylheptanoate **47**



Chemical Formula: $C_{16}H_{24}O_4$
MW = 280.37 g/mol

(*R*)-Synphos (7.7 mg, 0.011 mmol, 0.011 equiv) and [Ru(COD)(η^3-2-methylallyl)$_2$] (3.2 mg, 0.01 mmol, 0.01 equiv) were placed in a reaction tube and the vessel was purged with argon. Anhydrous acetone (1.5 mL) previously degassed by three vacuum-argon cycles was added at room temperature. To this suspension was added dropwise methanolic HBr (157 μL, 0.022 equiv of a 0.14N solution prepared by added 48% aqueous HBr in degassed methanol) and the suspension was stirred at room temperature for 30 min. The suspension immediately turned yellow, then an orange precipitate appeared and the solvent was thoroughly evaporated under vacuum to give the complex [Ru((*R*)-Synphos)Br$_2$] as an orange-brown solid, to which was added a solution of **41** (278 mg, 1 mmol, 1 equiv) in degassed MeOH (1.5 mL). The reaction vessel was degassed by three vacuum-argon cycles and then placed under argon in a 250 mL stainless steel autoclave. The argon atmosphere was replaced with hydrogen by three cycles of pressurizing and the pressure adjusted to 11 bar. The autoclave was heated at 50 °C and stirring was maintained for 24 h. After cooling, the reaction mixture was concentrated and the residue was purified by flash chromatography (SiO_2, cyclohexane/EtOAc:7/3) to afford **47** (266 mg, 95%) as a colorless oil.

R_f : 0.23 (cyclohexane/EtOAc:7/3, $KMnO_4$, UV).

$[\alpha]^{20}_D$: –14.0 (*c* 0.96, $CHCl_3$).

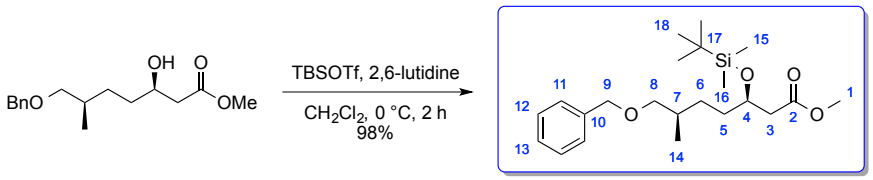
IR (film) 3481, 2951, 2931, 2860, 1732, 1169, 1097, 1075, 741, 697 cm^{-1}.

^{1}H NMR (C_6D_6, 300 MHz) δ 7.32 – 7.29 (m, 2H, H_{12}), 7.21 – 7.06 (m, 3H, H_{11} + H_{13}), 4.32 (s, 2H, H_9), 3.90 – 3.82 (m, 1H, H_4), 3.27 (s, 3H, H_1), 3.15 (dd, *J* = 8.9, 6.0 Hz, 1H, H_8), 3.10 (dd, *J* = 8.9, 6.3 Hz, 1H, $H_{8'}$), 2.79 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, OH), 2.22 (dd, *J* = 16.2, 8.4 Hz, 1H, H_3), 2.13 (dd, *J* = 16.2, 3.9 Hz, 1H, $H_{3'}$), 1.76 – 1.61 (m, 1H, H_7), 1.49 – 1.06 (m, 4H, H_5 + H_6), 0.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H_{14}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 173.4 (C_2), 138.6 (C_{10}), 128.3 (C_{12}), 127.5 (C_{11}), 127.4 (C_{13}), 75.7 (C_9), 73.0 (C_8), 68.2 (C_4), 51.7 (C_1), 41.1 (C_3), 33.9 (C_5), 33.3 (C_7), 29.4 (C_6), 17.0 (C_{14}).

HRMS (ESI) : calculated for $C_{16}H_{24}O_4Na$: 303.1572, found 303.1563.

methyl (3*R*,6*R*)-7-(benzyloxy)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methylheptanoate **48**



47 **48**

Chemical Formula: $C_{22}H_{38}O_4Si$
MW = 394.63 g/mol

To a solution of **14** (226 mg, 0.81 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (5 mL) were successively added 2,6-lutidine (0.66 mL, 5.64 mmol, 7 equiv) and TBSOTf (0.74 mL, 3.22 mmol, 4 equiv) at 0 °C. The mixture was stirred during 2 h at 0 °C, then saturated aqueous NH_4Cl was added. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with brine. The organic phase was dried over $MgSO_4$ filtered and concentrated. Purification of the residue by flash chromatography (SiO_2, cyclohexane/EtOAc:97/3) afforded **15** (313 mg, 98%) as a colorless oil.

R_f : 0.79 (cyclohexane/EtOAc:6/4, $KMnO_4$, UV).

$[\alpha]^{20}_D$: –15.4 (*c* 1.08, $CHCl_3$).

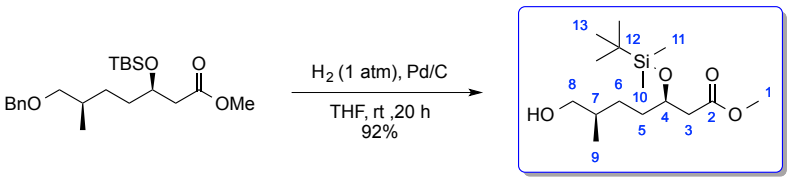
IR (film) 2952, 2930, 2857, 1740, 1253, 1092, 837, 776, 699 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.29 – 7.26 (m, 2H, H_{ar}), 7.19 – 7.04 (m, 3H, H_{ar}), 4.29 (s, 2H, H_9), 4.20 – 4.12 (m, 1H, H_4), 3.33 (s, 3H, H_1), 3.17 – 3.06 (m, 2H, H_8), 2.42 (dd, *J* = 14.7, 7.5 Hz, 1H, H_3), 2.24 (dd, *J* = 14.7, 4.9 Hz, 1H, $H_{3'}$), 1.73 – 1.60 (m, 1H, H_7), 1.53 – 1.36 (m, 3H, H_5 + H_6), 1.19 – 1.06 (m, 1H, $H_{6'}$), 0.94 (s, 9H, H_{18}), 0.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H_{14}), 0.07 (s, 3H, H_{15}), 0.06 (s, 3H, H_{16}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172.3 (C_2), 138.7 (C_{10}), 128.3 (C_{12}), 127.5 (C_{11}), 127.4 (C_{13}) 75.8 (C_9), 73.0 (C_8), 69.6 (C_4), 51.4 (C_1), 42.5 (C_3), 34.9 (C_5), 33.5 (C_7), 28.8 (C_6), 25.7 (C_{18}), 18.0 (C_{17}), 17.1 (C_{14}), –4.5 (C_{15}), –4.9 (C_{16}).

HRMS (ESI) : calculated for $C_{22}H_{38}O_4SiNa$ $[M + Na]^+$: 417.2432, found : 417.2425.

methyl (3*R*,6*R*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-7-hydroxy-6-methylheptanoate **49**



48 **49**

Chemical Formula: $C_{15}H_{32}O_4Si$
MW = 304.50 g/mol

To a solution of **48** (1.14 g, 2.88 mmol, 1 equiv) in THF (15 mL) was added 10% Pd/C (215 mg, 0.20 mmol, 0.07 equiv). The reaction mixture was purged by three vacuum-H_2 cycles and stirred vigorously under H_2 atmosphere (1 atm) at rt. After 15 h, additional Pd/C (215 mg, 0.20 mmol, 0.07 equiv) was added and the mixture was stirred for 5 h, filtered on a celite pad and washed with CH_2Cl_2. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, cyclohexane/EtOAc:8/2) to give **49** (812 mg, 92%) as a colorless oil.

R_f : 0.30 (cyclohexane/EtOAc:7/3, $KMnO_4$).

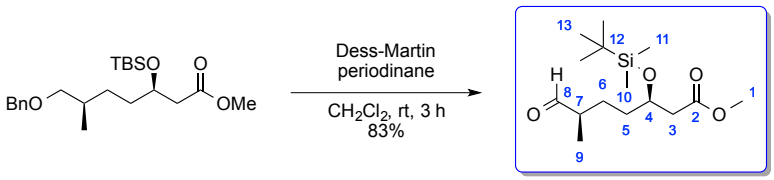
$[\alpha]^{20}_D$: –10.6 (*c* 1.05, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 4.22 – 4.14 (m, 1H, H_4), 3.37 (s, 3H, H_1), 3.24 – 3.14 (m, 2H, $H_8 + H_{8'}$), 2.45 (dd, J = 14.7, 7.5 Hz, 1H, H_3), 2.28 (dd, J = 14.7, 5.0 Hz, 1H, $H_{3'}$), 1.45 – 1.38 (m, 4H, $H_5 + H_6$), 1.12 – 1.04 (m, 1H, H_7), 0.98 (s, 9H, H_{13}), 0.82 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H_9), 0.11 (s, 6H, $H_{10} + H_{11}$).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 171.8 (C_2), 70.1 (C_4), 67.8 (C_8), 51.1 (C_1), 42.5 (C_3), 36.1 (C_7), 35.2 (C_5), 28.6 (C_6), 26.1 (C_{13}), 18.3 (C_{12}), 16.8 (C_9), -4.3 (C_{10}), -4.6 (C_{11}).

HRMS (ESI) : calculated for $C_{15}H_{32}O_4SiNa$ $[M + Na]^+$: 327.1962, found : 327.1958.

methyl (3*R*,6*R*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methyl-7-oxoheptanoate **B_2**



49 **B_2**

Chemical Formula: $C_{15}H_{30}O_4Si$
MW = 302.49 g/mol

To a solution of alcohol **49** (200 mg, 0.66 mmol, 1 equiv.) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) was added Dess-Martin periodinane (420 mg, 0.99 mmol, 1.5 equiv) in one portion at rt and the reaction mixture was stirred for 3 h. Additional Dess-Martin periodinane (500 mg) was then added until the TLC showed complete conversion. The reaction was then diluted with Et_2O and quenched by addition of saturated aqueous $Na_2S_2O_3$ and $NaHCO_3$. The aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. Purification of the residue by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/iPr$_2$O:8/2) afforded **B_2** (165 mg, 83 %) as a colorless liquid.

R_f : 0.61 (cyclohexane/EtOAc:6/4, $KMnO_4$).

$[\alpha]^{20}_D$: –22.2 (*c* 1.00, $CHCl_3$).

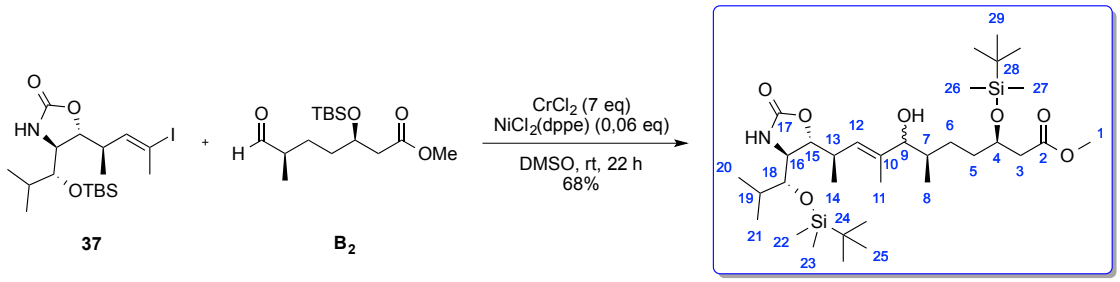
IR (film) 2953, 2933, 2854, 2710, 1738, 1702, 1463, 1438, 1376, 1252, 1170, 1092, 838, 776 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 9.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H, CHO), 4.14 – 4.06 (m, 1H, H_4), 3.37 (s, 3H, H_1), 2.39 (dd, J = 14.8, 7.4 Hz, 1H, H_3), 2.19 (dd, J = 14.8, 5.1 Hz, 1H, $H_{3'}$), 1.86 – 1.74 (m, 1H, H_7), 1.51 – 1.42 (m, 1H, H_6), 1.37 – 1.30 (m, 2H, H_5), 1.18 – 1.02 (m, 1H, $H_{6'}$), 0.94 (s, 9H, H_{13}), 0.75 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H_9), 0.08 (s, 3H, H_{10}), 0.06 (s, 3H, H_{11}).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 203.1 (C_8), 171.5 (C_2), 69.5 (C_4), 51.1 (C_1), 46.1 (C_7), 42.4 (C_3), 34.8 (C_5), 26.0 (C_{13}), 25.8 (C_6), 18.2 (C_{12}), 13.2 (C_9), –4.4 (C_{10}), –4.6 (C_{11}).

HRMS (ESI) : calculated for $C_{15}H_{30}O_4SiNa$: 325.1811, found: 325.1806.

methyl (3*R*,6*R*,10*R*,*E*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-10-((4*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpropyl)-2-oxooxazolidin-5-yl)-7-hydroxy-6,8-dimethylundec-8-enoate **50**



37 **B$_2$** **50**

Chemical Formula: $C_{33}H_{65}NO_7Si_2$
MW = 644.05 g/mol

To a solution of aldehyde **B$_2$** (70 mg, 0.23 mmol, 1 equiv) and vinyl iodide **37** (131 mg, 0.28 mmol, 1.2 equiv) in freshly distilled DMSO (7 mL) were added $CrCl_2$ (198 mg, 1.61 mmol, 7 equiv) and $NiCl_2$(dppe) (7 mg, 14 μmol, 0.06 equiv). The resulting green suspension was stirred under argon for 22 h at rt then cooled to 0 °C and a mixture of aqueous sodium serinate/ethyl acetate (1/1 (v/v), 14 mL) was added. The resulting mixture was vigorously stirred for 1 h at 0 °C, filtered, washed with H_2O then brine. The organic phases were dried over $MgSO_4$ and concentrated. Purification of the residue by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc:7/3) afforded **50** (101 mg, 68%, dr = 54/46) as a colorless oil.

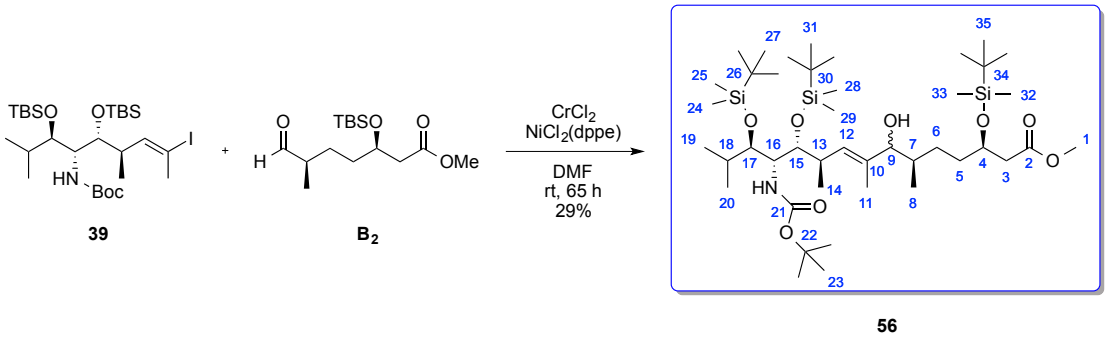
R$_f$: 0.28 (major isomer) and 0.25 (minor isomer) (cyclohexane/EtOAc:6/4, Kagi-Mosher).

^{1}H NMR (major isomer) (400 MHz, C_6D_6) δ 6.56 (bs, 1H, NH), 5.53 (d, J = 10.2 Hz, 1H, H_{12}), 4.60 (dd, J = 4.2, 2.7 Hz, 1H, H_{15}), 4.36 – 4.22 (m, 1H, H_4), 3.67 (d, J = 6.7 Hz, 1H, H_9), 3.47 (td, J = 4.2, 1.4 Hz, 1H, H_{18}), 3.39 (s, 3H, H_1), 3.36 (dd, J = 5.4, 3.9 Hz, 1H, H_{16}), 2.60 (dd, J = 14.8, 7.3 Hz, 1H, H_3), 2.57 – 2.50 (m, 1H, H_{13}), 2.46 (dd, J = 14.8, 5.1 Hz, 1H, $H_{3'}$), 1.70 – 1.46 (m, 6H, H_5 + H_6 + H_7 + H_{19}), 1.58 (d, J = 1.2 Hz, 3H, H_{11}), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_8), 1.04 – 0.98 (m, 3H, H_{14}), 1.02 (s, 9H, H_{25}), 1.00 (s, 9H, H_{29}), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_{20}), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_{21}), 0.73 (bs, 1H, OH), 0.22 (s, 3H, H_{22}), 0.18 (s, 3H, H_{23}), 0.16 (s, 3H, H_{26}), 0.07 (s, 3H, H_{27}).

^{13}C NMR (major isomer) (100 MHz, C_6D_6) δ 172.7 (C_2), 159.8 (C_{17}), 139.7 (C_{10}), 124.9 (C_{12}), 81.6 (C_{15}), 80.9 (C_{18}), 78.8 (C_9), 70.4 (C_4), 58.1 (C_{16}), 51.2 (C_1), 42.4 (C_3), 37.6 (C_7), 36.3 (C_{13}), 35.6 (C_5), 31.6 (C_{19}), 29.0 (C_6), 26.3 (C_{25}), 26.1 (C_{29}), 19.6 (C_{20}), 18.5 (C_{24}), 18.3 (C_{21}), 18.3 (C_{28}), 18.1 (C_{14}), 14.8 (C_8), 12.8 (C_{11}), –3.5 (C_{22}), –3.9 (C_{23}), –4.2 (C_{26}), –4.6 (C_{27}).

HRMS (ESI) : calculated for $C_{33}H_{65}O_7NNaSi_2$: 666.4197, found 666.4192.

methyl (3*R*,6*R*,10*R*,11*R*,12*R*,13*R*,*E*)-12-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3,11,13-tris((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-7-hydroxy-6,8,10,14-tetramethylpentadec-8-enoate **56**



Chemical Formula: $C_{43}H_{89}NO_8Si_3$
MW = 832.44 g/mol

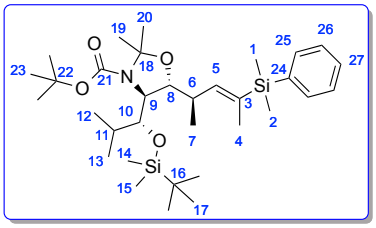
To a solution of aldehyde **B_2** (20 mg, 0.066 mmol, 1 equiv) and vinyl iodide **39** (52 mg, 0.079 mmol, 1.2 equiv) in freshly distilled DMF (2.1 mL) were added $CrCl_2$ (200 mg, 1.6 mmol, 24 equiv) and $NiCl_2$(dppe) (3.8 mg, 7.26 μmol, 0.11 equiv). The resulting green suspension was stirred under argon for 65 h at rt then cooled to 0 °C and a mixture of aqueous sodium serinate/EtOAc (1/1 (v/v), 6 mL) was added. The resulting mixture was vigorously stirred for 1 h at rt, filtered, washed with H_2O then brine. The organic phases were dried over $MgSO_4$ and concentrated. Purification of the residue by flash chromatography (SiO_2, pentane/MTBE:96/4) afforded **56** as a single diastereomer (5 mg, 9%). A second fraction containing the other diastereomeric mixture of **56** (11 mg, 20%) was also collected.

R_f : 0.55 (diastereomer 1) and 0.25 (diastereomer 2) (cyclohexane/EtOAc:8/2, Kagi-Mosher).

^{1}H NMR (diastereomer 1) (300 MHz, C_6D_6) δ 5.54 (d, J = 9.7 Hz, 1H, NH), 5.04 (d, J = 10.1 Hz, 1H, H_{12}), 4.40 – 4.25 (m, 1H, H_4), 4.10 – 4.02 (m, 1H, H_{15}), 3.88 (td, J = 9.7, 1.9 Hz, 1H, H_{17}), 3.68 (d, J = 9.5 Hz, 1H, H_9), 3.55 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 1H, H_{16}), 3.39 (s, 1H, H_1), 3.42 – 3.35 (m, 1H, H_{13}), 2.54 (dd, J = 14.7, 7.6 Hz, 1H, H_3), 2.41 (dd, J = 14.7, 4.9 Hz, 1H, $H_{3'}$), 2.24 – 1.98 (m, 2H, H_5 + H_{18}), 1.81 (d, J = 0.8 Hz, 3H, H_{11}), 1.84 – 1.64 (m, 3H, H_6 + H_7), 1.44 (s, 9H, H_{23}), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 6H, H_{19} + H_{20}), 1.11 (d, J = 5.4 Hz, 3H, H_8), 1.02 (s, 9H, H_{27}), 1.01 (s, 9H, H_{31}), 1.00 (s, 9H, H_{35}), 0.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_{14}), 0.19 (s, 3H, H_{24}), 0.16 (s, 9H, H_{28} + H_{29}), 0.14 (s, 3H, H_{25}), 0.12 (s, 3H, H_{32}), 0.10 (s, 3H, H_{33}).

HRMS (ESI) : calculated for $C_{43}H_{89}O_8NNaSi_3$: 854.5794, found 854.5798.

tert-butyl (4*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpropyl)-5-((*R*,*E*)-4-(dimethyl(phenyl)silyl)pent-3-en-2-yl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate **58**



58

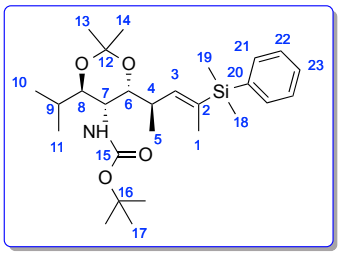
Chemical Formula: $C_{33}H_{59}NO_4Si_2$
MW = 590.01 g/mol

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.58 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 2H, H_{26}), 7.30 – 7.21 (m, 3H, H_{25} + H_{27}), 6.30 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H, H_5), 4.49 (t, J = 5.7 Hz, 1H, H_9), 4.24 (bs, 1H, H_{10}), 4.07 (bs, 1H, H_8), 2.95 – 2.84 (m, 1H, H_6), 1.92 – 1.81 (m, 1H, H_{11}), 1.68 (d, J = 1.7 Hz, 9H, H_4 + H_{19} + H_{20}), 1.44 (s, 9H, H_{17}), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H_7), 1.08 (d, J = 6.1 Hz, 3H, H_{12}), 1.03 (s, 12H, H_{13} + H_{23}), 0.37 (s, 6H, H_1 + H_2), 0.21 (s, 3H, H_{14}), 0.11 (s, 3H, H_{15}).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 142.8 (C_5), 138.5 (C_{21}), 135.0 (C_{24}), 134.4 (C_{26}), 129.2 (C_3), 128.1 (C_{27}), 127.1 (C_{25}), 94.1 (C_{18}), 79.5 (C_{22}), 79.1 (C_8), 76.0 (C_{10}), 62.8 (C_9), 36.3 (C_6), 32.0 (C_{11}), 30.2 (C_{16}), 28.5 (C_{23}), 26.6 (C_{17}), 20.0 (C_{19} + C_{20}), 19.5 (C_{12}), 18.7 (C_{13}), 18.4 (C_7), 15.0 (C_4), –2.8 (C_1), –3.1 (C_2), –3.3 (C_{14}), –3.4 (C_{15}).

MS (CI, NH_3) : m/z 590.26 ($[M+H]^+$), 534.19 ($[M-C_4H_8+H]^+$).

tert-butyl ((4*R*,5*R*,6*R*)-4-((*R*,*E*)-4-(dimethyl(phenyl)silyl)pent-3-en-2-yl)-6-isopropyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)carbamate **59**



59

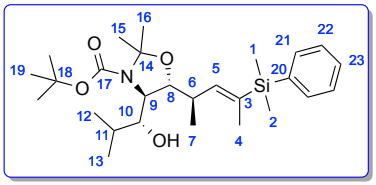
Chemical Formula: $C_{27}H_{45}NO_4Si$
MW = 475.75 g/mol

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.59 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 2H, H_{22}), 7.26 – 7.21 (m, 3H, H_{20} + H_{23}), 5.83 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H, H_3), 4.81 (d, J = 10.4 Hz, 1H, NH), 4.20 – 4.13 (m, 1H, H_6), 3.55 (dd, J = 9.2, 3.8 Hz, 1H, H_8), 3.05 (t, J = 5.3 Hz, 1H, H_7), 2.97 – 2.84 (m, 1H, H_4), 1.98 – 1.86 (m, 1H, H_9), 1.72 (d, J = 1.6 Hz, 3H, H_1), 1.44 (s, 9H, H_{17}), 1.23 (s, 3H, H_{13}), 1.18 (s, 3H, H_{14}), 1.09 – 1.03 (m, 9H, H_5 + H_{10} + H_{11}), 0.36 (s, 3H, H_{18}), 0.35 (s, 3H, H_{19}).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 155.4 (C_{15}), 145.3 (C_3), 138.9 (C_{20}), 134.4 (C_{22}), 133.6 (C_2), 129.1 (C_{23}), 127.9 (C_{21}), 100.8 (C_{12}), 79.6 (C_8), 79.0 (C_{16}), 74.5 (C_6), 52.4 (C_7), 33.0 (C_4), 31.4 (C_9), 28.4 (C_{17}), 24.9 (C_{13}), 23.6 (C_{14}), 18.6 (C_{10}), 17.5 (C_{11}), 16.1 (C_5), 15.2 (C_1), –3.0 (C_{18}), –3.3 (C_{19}).

MS (CI, NH_3) : m/z 476.16 ($[M+H]^+$), 493.17 ($[M+NH_4]^+$), 376.12 (($[M-C_5H_9O_2+H]^+$).

tert-butyl (4*R*,5*R*)-5-((*R*,*E*)-4-(dimethyl(phenyl)silyl)pent-3-en-2-yl)-4-((*R*)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate **60**



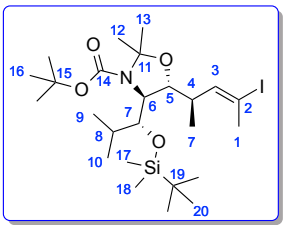
60

Chemical Formula: $C_{27}H_{45}NO_4Si$
MW = 475.75 g/mol

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.59 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 2H, H_{22}), 7.31 – 7.19 (m, 3H, H_{21} + H_{23}), 6.16 (dd, J = 9.1, 1.6 Hz, 1H, H_2), 4.18 (bs, 2H, H_8 + H_{10}), 3.72 (bs, 1H, H_9), 2.74 – 2.66 (m, 1H, H_6), 1.65 (s, 10H, H_4 + H_{11} + H_{15} + H_{16}), 1.41 (s, 9H, H_{19}), 1.06 – 0.94 (m, 9H, H_7 + H_{12} + H_{13}), 0.94 (bs, 1H, OH), 0.371 (s, 3H, H_1), 0.370 (s, 3H, H_2).

MS (CI, NH_3) : m/z 476.16 ($[M+H]^+$).

tert-butyl (4*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpropyl)-5-((*R*,*E*)-4-iodopent-3-en-2-yl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate **57**



57

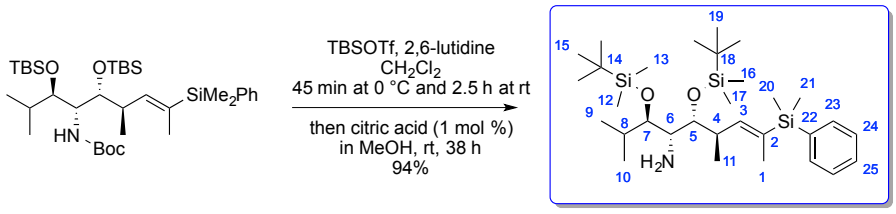
Chemical Formula: $C_{25}H_{48}INO_4Si$
MW = 581.65 g/mol

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 6.51 (dd, J = 9.7, 1.5 Hz, 1H, H_3), 4.25 (t, J = 4.9 Hz, 1H, H_7), 4.10 (bs, 1H, H_5), 4.01 (bs, 1H, H_6), 2.59 – 2.47 (m, 1H, H_4), 2.14 (d, J = 1.5 Hz, 3H, H_1), 1.88 – 1.74 (m, 1H, H_8), 1.65 (s, 3H, H_{12}), 1.60 (s, 3H, H_{13}), 1.41 (s, 9H, H_{16}), 1.07 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_9), 1.08 – 0.96 (m, 15H, H_7 + H_{10} + H_{20}), 0.13 (s, 3H, H_{17}), 0.08 (s, 3H, H_{18}).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 152.9 (C_{14}), 143.0 (C_3), 94.3 (C_{11}), 94.1 (C_2), 79.8 (C_5), 79.5 (C_{15}), 76.5 (C_7), 62.8 (C_6), 39.5 (C_4), 31.6 (C_8), 28.7 (C_{19}), 28.4 (C_{16}), 27.9 (C_{12} + C_{13}), 26.6 (C_{20}), 20.3 (C_9), 18.6 (C_{10}), 18.2 (C_7), –3.0 (C_{17}), –3.1 (C_{18}).

MS (CI, NH_3) : m/z 582.05 ($[M+H]^+$), 482.01 (($[M-C_5H_9O_2+H]^+$).

(5*R*,6*R*,7*R*)-5-((*R*,*E*)-4-(dimethyl(phenyl)silyl)pent-3-en-2-yl)-7-isopropyl-2,2,3,3,9,9,10,10-octamethyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-amine **63**



38 **63**

Chemical Formula: $C_{31}H_{61}NO_2Si_3$
MW = 564.09 g/mol

To a solution of **38** (315 mg, 0.47 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (12 mL) at 0 °C were added successively 2,6-lutidine (110 μL, 0.94 mmol, 4 equiv) and TBSOTf (160 μL, 0.71 mmol, 2 equiv). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 45 min then at rt for 2.5 h. After evaporation of CH_2Cl_2, a solution of 1% citric acid in methanol was added (13 mL), the mixture was stirred at rt for 38 h and concentrated. The residue was partitioned between saturated aqueous sodium bicarbonate and ethyl acetate. The aqueous phase was extracted with EtOAc, the combined organic phases were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. Purification of the residue by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc:95/5) afforded amine **63** as a colorless oil (249 mg, 94%).

R_f : 0.21 (cyclohexane/EtOAc:95/5, Kagi-Mosher).

$[\alpha]^{20}_D$: +18.3 (*c* 0.65, $CHCl_3$).

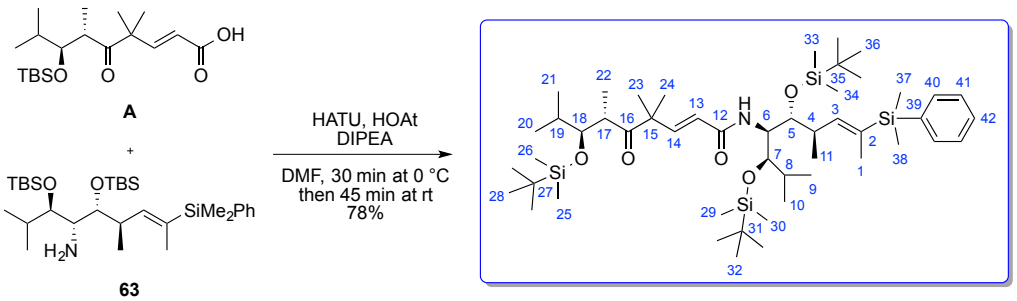
IR (neat) : 2955, 2929, 2894, 2857, 1472, 1462, 1428, 1388, 1361, 1250, 1109, 1077, 1043, 1005, 832, 812, 775, 730, 698, 679 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.56 – 7.54 (m, 2H, H_{ar}), 7.27 – 7.21 (m, 3H, H_{ar}), 6.30 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 1H, H_3), 3.71 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H, H_5), 3.54 (dd, J = 5.1, 2.1 Hz, 1H, H_7), 3.03 (dd, J = 7.5, 5.1 Hz, 1H, H_6), 2.76 – 2.73 (m, 1H, H_4), 1.90 (septd, J = 6.9, 2.1 Hz, 1H, H_8), 1.74 (d, J = 1.8 Hz, 3H, H_1), 1.31 (bs, 2H, NH_2), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_9), 1.07 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_{11}), 1.02 – 0.99 (m, 21H, H_{10} + H_{15} + H_{19}), 0.40 (s, 3H, H_{20}), 0.39 (s, 3H, H_{21}), 0.25 (s, 3H, H_{16}), 0.14 (s, 3H, H_{17}), 0.08 (s, 3H, H_{12}), 0.06 (s, 3H, H_{13}).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 143.1 (C_3), 138.5 (C_{22}), 134.4 (C_2), 133.7 (C_{24}), 129.3 (C_{25}), 128.1 (C_{23}), 78.8 (C_7), 77.3 (C_5), 59.8 (C_6), 36.2 (C_4), 30.6 (C_8), 26.5 (C_{19}), 26.3 (C_{15}), 22.3 (C_9), 19.1 (C_{10}), 18.9 (C_{18}), 18.6 (C_{14}), 17.9 (C_{11}), 14.9 (C_1), –2.8 (C_{20}), –2.9 (C_{21}), –3.5 (C_{12} + C_{13}), –4.4 (C_{16} + C_{17}).

HRMS (ESI) : calculated for $C_{31}H_{61}O_2NNaSi_3$ $[M + Na]^+$: 586.3908, found 586.3902

(6*S*,7*S*,*E*)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-*N*-((5*R*,6*R*,7*R*)-5-((*R*,*E*)-4-(dimethyl(phenyl)silyl)pent-3-en-2-yl)-7-isopropyl-2,2,3,3,9,9,10,10-octamethyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-yl)-4,4,6,8-tetramethyl-5-oxonon-2-enamide **64**



Chemical Formula: $C_{50}H_{95}NO_5Si_4$
MW = 902.65 g/mol

To a solution of amine **63** (195 mg, 0.35 mmol, 1 equiv) and carboxylic acid **A** (214 mg, 0.60 mmol, 1.7 equiv) in DMF (4 mL) at 0 °C were added successively DIPEA (136 mg, 0.18 mL, 3 equiv), HOAt (57 mg, 0.42 mmol, 1.2 equiv) and HATU (160 mg, 0.42 mmol, 1.2 equiv). The mixture was stirred at 0 °C for 30 min then 45 min at rt, diluted with EtOAc and washed with brine. The organic phase was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. Purification of the residue by flash chromatography (SiO_2, pentane/EtOAc:97/3) afforded **64** as a colorless oil (248 mg, 78%).

R_f : 0.22 (cyclohexane/EtOAc:95/5, Kagi, UV).

$[\alpha]^{20}_D$: +86.0 (*c* 0.55, $CHCl_3$).

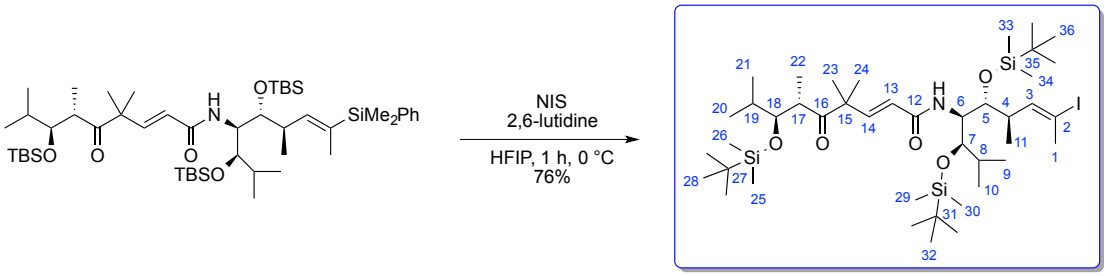
IR (neat) 3430, 2956, 2930, 2884, 2857, 1715, 1684, 1639, 1497, 1471, 1387, 1361, 1251, 1109, 1045, 1005, 983, 832, 813, 772, 730, 699, 670 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.59 – 7.57 (m, 2H, H_{41}), 7.31 – 7.19 (m, 4H, H_{14} + H_{40} + H_{42}), 6.12 (dd, *J* = 9.1, 1.7 Hz, 1H, H_3), 6.06 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, NH), 5.96 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H_{13}), 4.54 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_6), 4.17 (dd, *J* = 4.8, 0.9 Hz, 1H, H_5), 3.89 (dd, *J* = 9.2, 1.7 Hz, 1H, H_{18}), 3.72 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H, H_7), 3.21 – 3.13 (m, 1H, H_{17}), 3.00 – 2.92 (m, 1H, H_4), 2.10 – 2.03 (m, 1H, H_{19}), 1.75 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H, H_1), 1.72 – 1.65 (m, 1H, H_8), 1.22 (d, *J* = 1.8 Hz, 6H, H_{23} + H_{24}), 1.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_{10}), 1.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_{11}), 1.12 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_9), 1.01 (s, 9H, H_{28}), 0.99 (s, 9H, H_{32}), 0.98 (s, 9H, H_{36}), 0.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{21}), 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, H_{20} + H_{22}), 0.44 (s, 3H, H_{25}), 0.42 (s, 3H, H_{26}), 0.22 (s, 3H, H_{29}), 0.16 (s, 3H, H_{30}), 0.16 (s, 6H, H_{37} + H_{38}), 0.12 (s, 3H, H_{33}), 0.10 (s, 3H, H_{34}).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 212.0 (C_{16}), 164.2 (C_{12}), 147.9 (C_{14}), 143.4 (C_3), 138.4 (C_{39}), 135.5 (C_2), 134.5 (C_{41}), 129.3 (C_{42}), 128.2 (C_{40}), 123.9 (C_{13}), 78.7 (C_7), 78.7 (C_{18}), 74.7 (C_5), 53.0 (C_6), 51.1 (C_{15}), 45.0 (C_{17}), 39.0 (C_4), 31.5 (C_8 + C_{19}), 26.7 (C_{28}), 26.6 (C_{32}), 26.3 (C_{36}), 23.4 (C_{23}), 23.2 (C_{24}), 20.3 (C_9), 20.0 (C_{21}), 18.9 (C_{29}), 18.8 (C_{31}), 18.7 (C_{35}), 17.2 (C_{10}), 16.4 (C_{11}), 16.3 (C_{22}), 16.2 (C_{20}), 15.4 (C_1), –2.6 (C_{25}), –3.0 (C_{29} + C_{30}), –3.2 (C_{33} + C_{34}), –3.3 (C_{26}), –3.4 (C_{37}), –4.6 (C_{38}).

HRMS (ESI) : calculated for $C_{50}H_{95}O_5NNaSi_4$: 924.6185, found 924.6180.

(6*S*,7*S*,*E*)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-*N*-((5*R*,6*R*,7*R*)-5-((*R*,*E*)-4-iodopent-3-en-2-yl)-7-isopropyl-2,2,3,3,9,9,10,10-octamethyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-yl)-4,4,6,8-tetramethyl-5-oxonon-2-enamide **62**



64 **62**

Chemical Formula: $C_{42}H_{84}INO_5Si_3$
MW = 894.30 g/mol

To a solution of **64** (228 mg, 0.25 mmol, 1 equiv) and 2,6-lutidine (23 μL, 0.2 mmol, 0.8 equiv) in hexafluoroisopropanol (2.5 mL) at 0 °C was added *N*-iodosuccinimide (112 mg, 0.5 mmol, 2 equiv). The reaction was stirred for 1 h at 0 °C then a mixture of EtOAc/H_2O (1/1, v/v) was added at 0 °C. The aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with saturated aqueous $Na_2S_2O_3$, 1M HCl and H_2O, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. Purification of the residue by flash chromatography (SiO_2, pentane/EtOAc:97/3) delivered **62** (170 mg, 76%) as a colorless oil.

R_f : 0.32 (cyclohexane/EtOAc:95/5, Kagi-Mosher, UV).

$[\alpha]^{20}_D$: +96.5 (*c* 0.60, $CHCl_3$).

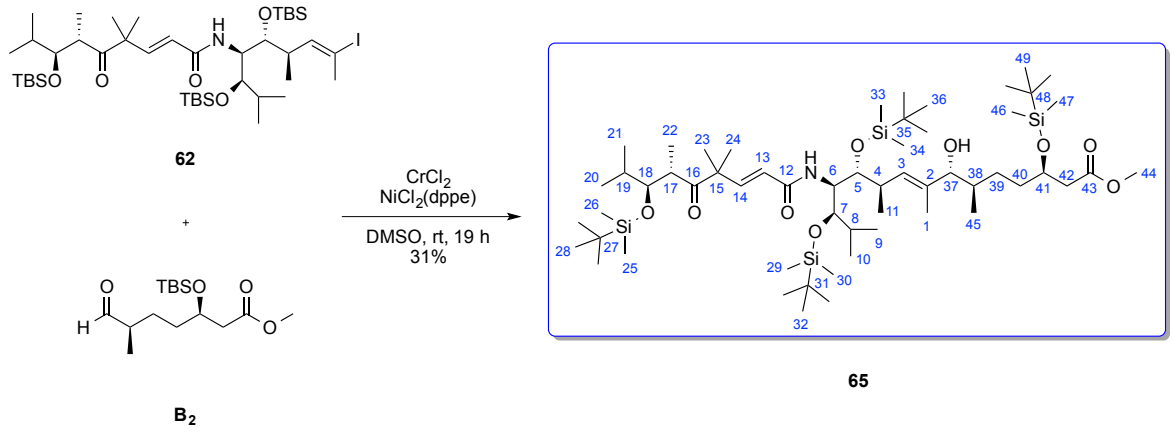
IR (neat) 3430, 2956, 2930, 2883, 2857, 1714, 1683, 1638, 1498, 1471, 1387, 1361, 1252, 1109, 1044, 1005, 985, 833, 815, 773, 668 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.26 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H_{14}), 6.24 (dd, J = 10.2, 1.4 Hz, 1H, H_3), 5.96 – 5.92 (m, 2H, NH + H_{13}), 4.42 (t, J = 9.4 Hz, 1H, H_6), 4.02 (d, J = 5.8 Hz, 1H, H_5), 3.86 (dd, J = 9.2, 1.7 Hz, 1H, H_{18}), 3.68 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H, H_7), 3.18 – 3.11 (m, 1H, H_{17}), 2.60 – 2.51 (m, 1H, H_4), 2.22 (d, J = 1.4 Hz, 3H, H_1), 2.05 – 1.95 (m, 1H, H_{19}), 1.73 – 1.62 (m, 1H, H_8), 1.22 (d, J = 8.7 Hz, 6H, H_{23} + H_{24}), 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_{10}), 1.09 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H_{11}), 1.00 (s, 12H, H_{28}), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_9), 0.96 (s, 18H, H_{32} + H_{36}), 0.91 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H_{21}), 0.85 (d, J = 6.9 Hz, 6H, H_{20} + H_{22}), 0.16 (s, 3H, H_{34}), 0.15 (s, 3H, H_{35}), 0.14 (s, 3H, H_{29}), 0.13 (s, 3H, H_{30}), 0.09 (s, 3H, H_{25}), 0.08 (s, 3H, H_{26}).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 212.0 (C_{16}), 164.4 (C_{12}), 148.1 (C_{14}), 143.5 (C_3), 123.6 (C_{13}), 95.5 (C_2), 78.8 (C_{18}), 78.2 (C_7), 74.9 (C_5), 53.3 (C_6), 51.1 (C_{15}), 44.9 (C_{17}), 41.5 (C_4), 31.8 (C_{19}), 31.5 (C_8), 27.9 (C_1), 26.7 (C_{28}), 26.5 (C_{32}), 26.3 (C_{36}), 23.5 (C_{23}), 23.3 (C_{24}), 20.0 (C_9), 19.8 (C_{21}), 18.9 (C_{27}), 18.9 (C_{31}), 18.7 (C_{35}), 17.1 (C_{10}), 16.5 (C_{11}), 16.4 (C_{22}), 16.2 (C_{20}), –2.6 (C_{25} + C_{26}), –3.0 (C_{29} + C_{30}), –3.2 (C_{33}), –4.6 (C_{34}).

HRMS (ESI) : calculated for $C_{42}H_{84}O_5NINaSi_3$: 916.4600, found 916.4594.

methyl (3*R*,6*R*,10*R*,11*R*,12*R*,13*R*,*E*)-3,11,13-tris((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-12-((6*S*,7*S*,*E*)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4,4,6,8-tetramethyl-5-oxonon-2-enamido)-7-hydroxy-6,8,10,14-tetramethylpentadec-8-enoate **65**



Chemical Formula: $C_{57}H_{115}NO_9Si_4$
MW = 1070.89 g/mol

To a solution of aldehyde **B_2** (42 mg, 0.14 mmol, 1 equiv) and vinyl iodide **62** (146 mg, 0.16 mmol, 1.2 equiv) (previously combined, azeotroped with benzene and placed under high vacuum for 1h) in DMSO (4.2 mL) were added $CrCl_2$ (230 mg, 1.9 mmol, 14 equiv) and $NiCl_2$(dppe) (4.4 mg, 8.4 μmol, 0.06 equiv). The resulting green suspension was stirred under argon for 19 h at rt then cooled to 0 °C and a mixture of aqueous sodium serinate/ethyl acetate (1/1 (v/v), 20 mL) was added. The resulting mixture was vigorously stirred for 1 h at 0 °C, filtered, washed with H_2O then brine. The organic phases were dried over $MgSO_4$ and concentrated. Purification of the residue by flash chromatography (SiO_2, pentane/iPr_2O:4/1 to 1/1) afforded **65** (39 mg, 26%) as a colorless oil and its epimer (8 mg, 5%).

R_f : 0.15 (major isomer) (cyclohexane/EtOAc:9/1, Kagi-Mosher).

$[\alpha]^{20}_D$: +47.6 (*c* 0.13, $CHCl_3$).

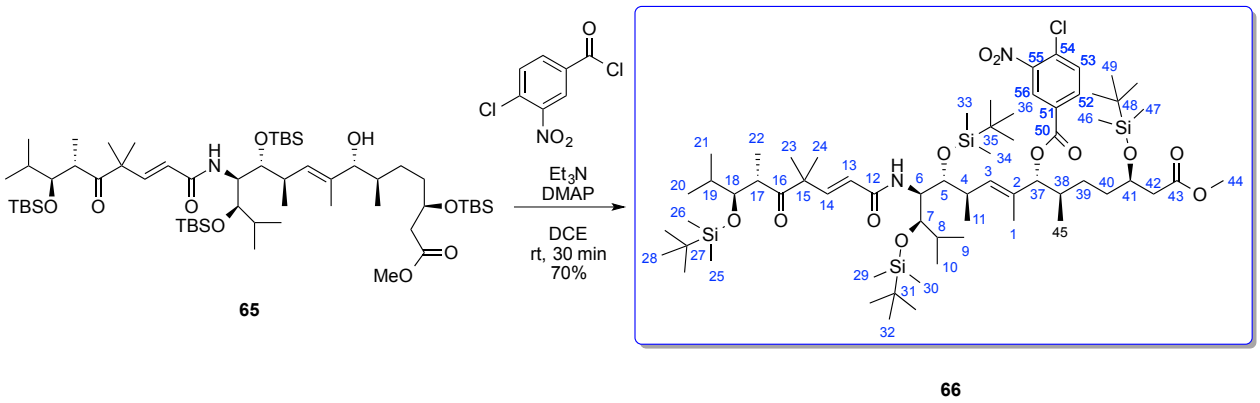
^{1}H NMR (major isomer) (400 MHz, C_6D_6) δ 7.32 (d, J = 15.4 Hz, 1H, H_{14}), 5.98 – 5.94 (m, 2H, NH + H_{13}), 5.74 (d, J = 9.7 Hz, 1H, H_3), 4.48 – 4.43 (m, 1H, H_6), 4.29 – 4.24 (m, 1H, H_{41}), 4.14 (dd, J = 3.8, 1.4 Hz, 1H, H_5), 3.96 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H_{37}), 3.90 (dd, J = 9.2, 1.7 Hz, 1H, H_{18}), 3.67 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H, H_7), 3.39 (s, 3H, H_{44}), 3.22 – 3.14 (m, 1H, H_{17}), 2.81 – 2.73 (m, 1H, H_4), 2.50 (dd, J = 14.7, 7.7 Hz, 1H, H_{42}), 2.37 (dd, J = 14.7, 4.6 Hz, 1H, $H_{42'}$), 2.08 – 2.00 (m, 2H, H_8 + OH), 1.75 – 1.69 (m, 1H, H_{19}), 1.68 – 1.54 (m, 4H, H_1 + H_{38} + H_{39} + H_{40}), 1.24 (s, 3H, H_{23}), 1.28 (s, 3H, H_{24}), 1.17 (dd, J = 7.0, 3.8 Hz, 6H, H_9 + H_{11}), 1.10 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H_{10}), 1.03 (s, 9H, H_{28}), 1.02 (s, 9H, H_{32}), 1.00 (s, 9H, H_{36}), 0.99 (s, 9H, H_{49}), 1.00 – 0.95 (m, 3H, H_{22}), 0.93 – 0.88 (m, 9H, H_{20} + H_{21} + H_{45}), 0.22 (s, 3H, H_{25}), 0.20 (s, 3H, H_{26}), 0.17 (s, 3H, H_{29}), 0.15 (s, 6H, H_{33} + H_{34}), 0.14 (s, 3H, H_{30}), 0.12 (s, 3H, H_{46}), 0.10 (s, 3H, H_{47}).

^{13}C NMR (major isomer) (100 MHz, C_6D_6) δ 212.2 (C_{16}), 171.9 (C_{43}), 164.6 (C_{12}), 148.5 (C_{14}), 138.3 (C_2), 125.2 (C_3), 123.7 (C_{13}), 79.2 (C_{18}), 78.9 (C_{37}), 78.1 (C_7), 75.2 (C_5), 70.3 (C_{41}), 53.6 (C_6), 51.2 (C_{15}), 51.1 (C_{44}), 45.1 (C_{17}), 42.6 (C_{42}), 39.2 (C_{38}), 36.2 (C_4), 31.7 (C_8), 31.6 (C_{18}), 30.0 (C_{39} + C_{40}), 26.8 (C_{28}), 26.5 (C_{32}), 26.3 (C_{36}), 26.2 (C_{49}), 23.7 (C_{20}), 23.3

(C_{21}), 20.1 (C_{23}), 20.0 (C_{24}), 18.9 (C_{27} + C_{31}), 18.8 (C_{35}), 18.3 (C_{48}), 17.2 (C_{10}), 17.1 (C_{9}), 16.6 (C_{11}), 16.2 (C_{45}), 15.0 (C_{22}), 13.3 (C_{1}), –2.6 (C_{25}), –3.0 (C_{26}), –3.1 (C_{29}), –3.1 (C_{30}), –3.5 (C_{33}), –4.2 (C_{34}), –4.5 (C_{46} + C_{47}).

HRMS (ESI) : calculated for $C_{57}H_{115}NNaO_9Si_4$: 1092.7547, found 1092.7541.

(5*S*,6*S*,9*E*,13*R*,14*R*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,22*R*)-14-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-13-((*R*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpropyl)-5-isopropyl-22-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2,2,3,3,6,8,8,15,17,19,24,24,25,25-tetradecamethyl-7,11-dioxo-4,23-dioxa-12-aza-3,24-disilahexacosa-9,16-dien-18-yl 4-chloro-3-nitrobenzoate **66**



65 **66**

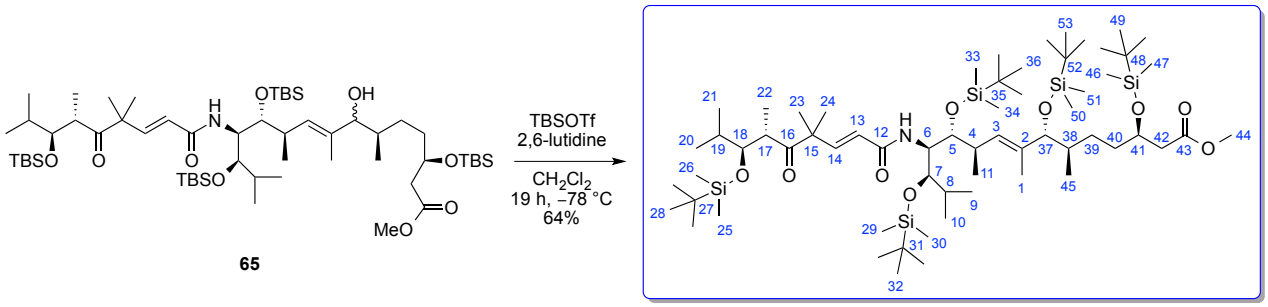
Chemical Formula: $C_{64}H_{117}ClN_2O_{12}Si_4$
MW = 1254.43 g/mol

To a solution of **65** (17 mg, 0.016 mmol, 1 equiv) in dry DCE (0.4 mL) was added successively triethylamine (14 μL, 0.1 mmol, 6 equiv), DMAP (2 mg, 0.016 mmol, 1 equiv), 4-chloro-3-nitrobenzoyl chloride (18 mg, 0.08 mmol, 5 equiv) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at rt and then was quenched with saturated $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were washed with brine. The organic solution was dried over $MgSO_4$ and concentrated to afford a crude mixture which was purified by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc:9/1) to lead to the desired compound **66** as a colorless oil (14 mg, 70%).

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 8.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.92 – 5.73 (m, 2H), 5.65 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.33 – 4.20 (m, 2H), 4.05 (dd, J = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 9.2, 1.7 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.30 (dd, J = 9.2, 6.8 Hz, 1H), 2.86 – 2.77 (m, 1H), 2.52 (dd, J = 14.9, 6.9 Hz, 1H), 2.38 (dd, J = 14.8, 5.5 Hz, 1H), 1.89 – 1.84 (m, 1H), 1.80 – 1.71 (m, 2H), 1.65 – 1.61 (m, 9H), 1.27 (d, J = 4.3 Hz, 6H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 1.03 – 0.97 (m, 11H), 0.90 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 0.85 – 0.81 (m, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.111 (s, 3H), 0.108 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 212.08, 171.58, 164.29, 163.03, 148.77, 133.76, 132.86, 132.13, 131.30, 130.75, 123.43, 80.20, 78.75, 78.11, 73.68, 69.88, 52.41, 51.09, 45.17, 42.75, 38.18, 35.81, 35.60, 31.81, 31.50, 29.85, 26.72, 26.53, 26.23, 26.03, 23.75, 23.29, 20.07, 19.25, 18.85, 18.58, 18.23, 17.17, 16.57, 16.14, 15.81, 15.11, 13.71, –2.62, –3.24, –3.31, –3.52, –4.37, –4.50.

methyl (3*R*,6*R*,7*R*,10*R*,11*R*,12*R*,13*R*,*E*)-3,7,11,13-tetrakis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-12-((6*S*,7*S*,*E*)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4,4,6,8-tetramethyl-5-oxonon-2-enamido)-6,8,10,14-tetramethylpentadec-8-enoate **Fragment C^{44}-C^{65}**



65

Fragment C^{44}-C^{65}

Chemical Formula: $C_{63}H_{129}NO_9Si_5$
MW = 1185.15 g/mol

To a solution of **65** (13 mg, 0.012 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (0.2 mL) at –78 °C were added successively 2,6-lutidine (5 μL, 0.048 mmol, 4 equiv) and TBSOTf (5 μL, 0.024 mmol, 2 equiv). The reaction mixture was stirred at –78 °C for 19h then saturated aqueous NH_4Cl was added at –78 °C and the mixture was warmed to rt. The aqueous phase was extracted with DCM. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NH_4Cl, dried over $MgSO_4$ and filtered. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/iPr$_2$O:9/1) to give **Fragment C^{44}-C^{65}** (9 mg, 64%) as a colorless oil.

R$_f$: 0.42 (cyclohexane/iPr$_2$O:9/1, Kagi-Mosher, UV).

[α]$^{20}_D$: +41.7 (*c* 0.35, $CHCl_3$).

IR (neat) 2955, 2928, 2856, 1743, 1715, 1685, 1639, 1498, 1471, 1361, 1252, 1045, 1005, 833, 814, 773, 670 cm^{-1}.

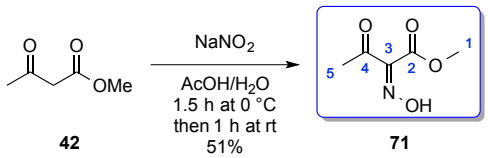
^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.27 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H_{14}), 6.12 (d, J = 9.4 Hz, 1H, NH), 5.98 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H_{13}), 5.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H_3), 4.55 (t, J = 8.5 Hz, 1H, H_6), 4.42 – 4.29 (m, 1H, H_{41}), 4.15 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H_5), 3.95 – 3.86 (m, 2H, H_{18} + H_{37}), 3.73 (dd, J = 7.3, 2.3 Hz, 1H, H_7), 3.41 (s, 3H, H_{44}), 3.22 – 3.17 (m, 1H, H_{17}), 2.91 – 2.75 (m, 1H, H_4), 2.58 (dd, J = 14.7, 7.8 Hz, 1H, H_{42}), 2.48 (dd, J = 14.7, 4.7 Hz, 1H, $H_{42'}$), 2.17 – 2.05 (m, 1H, H_8), 1.80 – 1.62 (m, 3H, H_{40} + H_{19}), 1.71 (s, 3H, H_1), 1.62 – 1.44 (m, 3H, H_{38} + H_{39}), 1.27 – 1.19 (m, 12H, H_{23} + H_{24} + H_{11} + H_9), 1.15 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H_{10}), 1.09 (s, 9H, H_{49}), 1.07 – 1.08 (m, 3H, H_{45}), 1.05 (s, 9H, H_{32}), 1.03 (s, 9H, H_{36}), 1.02 (s, 9H, H_{28}), 0.98 (s, 9H, H_{53}), 0.97 – 0.91 (m, 3H, H_{21}), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_{22}), 0.89 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_{20}), 0.32 (s, 3H, H_{25}), 0.22 (s, 3H, H_{26}), 0.21 (s, 3H, H_{29}), 0.20 (s, 3H, H_{30}), 0.19 (s, 3H, H_{33}), 0.18 (s, 3H, H_{34}), 0.17 (s, 3H, H_{46}), 0.16 (s, 3H, H_{47}), 0.12 (s, 3H, H_{50}), 0.10 (s, 3H, H_{51}).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 212.0 (C_{16}), 171.7 (C_{43}), 164.0 (C_{12}), 147.8 (C_{14}), 138.7 (C_2), 128.7 (C_3), 124.0 (C_{13}), 83.6 (C_{37}), 79.2 (C_7), 78.7 (C_{18}), 73.7 (C_5), 70.1 (C_{41}), 52.2 (C_6), 51.0 (C_{44} + C_{15}), 45.0 (C_{17}), 42.4 (C_{42}), 39.1 (C_4), 38.8 (C_{38}), 36.4 (C_{40}), 31.4 (C_8 + C_{19}), 28.7 (C_{39}), 26.7 (C_{49} + C_{53}), 26.2 (C_{32} + C_{36}), 26.1 (C_{28}), 23.5 (C_{23}), 23.4 (C_{24}), 20.7 (C_{10}), 20.1 (C_{21}), 19.0 (C_{27}), 18.8 (C_{31}), 18.6 (C_{35}), 18.6 (C_{48}), 18.3 (C_{52}), 17.7 (C_9), 16.4 (C_{22}), 16.1

(C_{20}), 15.8 (C_{45}), 14.6 (C_{11}), 12.7 (C_1), –2.7 (C_{25} + C_{26}), –3.3 (C_{29}), –3.6 (C_{33} + C_{34}), –3.7 (C_{30}), –4.2 (C_{46}), –4.5 (C_{50} + C_{51}), –4.7 (C_{47}).

HRMS (ESI) : calculated for $C_{63}H_{129}NNaO_9Si_5$: 1206.8411, found: 1206.8406.

methyl (*Z*)-2-(hydroxyimino)-3-oxobutanoate **71**[140b]



Chemical Formula: $C_5H_7NO_4$
MW = 145.11 g/mol

A solution of the β-keto ester **42** (15 g, 129 mmol, 1 equiv) in acetic acid (100 mL) was cooled to 0 °C and a suspension of $NaNO_2$ (22.3 g, 323 mmol, 2.5 equiv) in water (75 mL) was added dropwise, the temperature of the reaction mixture being kept below 5 °C. After evolution of the brown fumes, the stirring was maintained 1.5 h at 0 °C and then at rt until completion of the reaction, monitored by TLC (1 h). The reaction mixture was then diluted and extracted with Et_2O. The combined organic layers were washed with saturated aqueous $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure and the crude mixture was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane/EtOAc (6/4) as eluent to give the desired product **71** (9.54 g, 51%) as a white solid.

F : 39 °C.

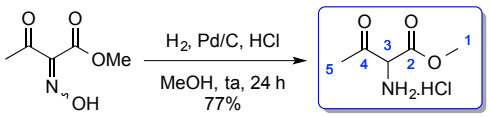
R_f : 0.17 (cyclohexane/EtOAc:8/2, $KMnO_4$, UV).

IR (film) : 3353, 1742, 1681, 1415, 1317, 1244, 1070, 1000 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (s, 1H, H_{oxime}), 3.91 (s, 3H, H_1), 2.41 (s, 3H, H_5).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 193.9 (C_4), 162.1 (C_2), 151.0 (C_3), 52.8 (C_1), 25.3 (C_5).

methyl 2-amino-3-oxobutanoate hydrochloride **70**



71 **70**

Chemical Formula: $C_5H_{10}ClNO_3$
MW = 167.59 g/mol

To a solution of oxime **71** (7.34 g, 51 mmol, 1 equiv) in MeOH (126 mL) was added Pd/C 10% (1.79 g, 1.68 mmol, 0.033 equiv). 2N HCl in Et_2O (84.2 mL, 168.3 mmol, 3.3 equiv) was added dropwise to the resulting mixture and the argon atmosphere was replaced with hydrogen. The reaction mixture was stirred at rt under atmospheric pressure of hydrogen for 24 h (reaction monitored by TLC). The suspension was then filtered on a celite pad and washed with MeOH. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the yellow solid was washed with EtOAc to give the β-keto ester hydrochloride **70** as a white solid (6.57 g, 77%).

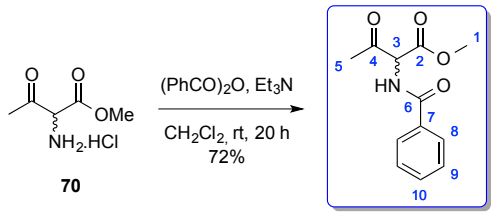
F : 148 °C.

IR (film) : 3419, 2986, 1745, 1727, 1469, 1279, 1241, 1164, 1131, 1089, 878 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.08 (s, 3H, NH_3), 5.26 (s, 1H, H_3), 3.79 (s, 3H, H_1), 2.38 (s, 3H, H_5).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 196.7 (C_4), 164.2 (C_2), 61.2 (C_3), 53.6 (C_1), 28.2 (C_5).

methyl 2-benzamido-3-oxobutanoate **73**



70 **73**

Chemical Formula: $C_{12}H_{13}NO_4$
MW = 235.24 g/mol

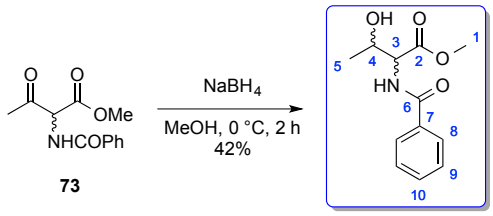
To a solution of **70** (300 mg, 1.79 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added benzoic anhydride (0.445 g, 1.97 mmol, 1.1 equiv) followed by triethylamine (0.3 mL, 2.15 mmol, 1.2 equiv) at 0 °C. The mixture was stirred for 20 h at rt and the solvent was evaporated under reduced pressure. THF was added and the resulting mixture was stirred for 15 min, filtrated through a pad of celite and washed with THF. The solvent was removed under vacuum and the crude residue was purified by flash chromatography (SiO_2, cyclohexane/EtOAc:7/3) to afford the desired compound **73** as a white solid (0.305 g, 72%).

R_f : 0.19 (cyclohexane/EtOAc:7/3, $KMnO_4$, UV).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 − 7.78 (m, 2H, H_8), 7.58 − 7.40 (m, 3H, H_9 + H_{10}), 7.39 − 7.30 (m, 1H, NH), 5.45 (d, J = 6.3 Hz, 1H, H_3), 3.84 (s, 3H, H_1), 2.45 (s, 3H, H_5).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 198.4 (C_4), 166.8 (C_2), 166.6 (C_6), 132.8 (C_7), 132.1 (C_{10}), 128.6 (C_8), 127.2 (C_9), 63.3 (C_3), 53.4 (C_1), 28.1 (C_5).

methyl 2-benzamido-3-hydroxybutanoate *rac*-**72**



73 *rac*-**72**

Chemical Formula: $C_{12}H_{15}NO_4$
MW = 237.26 g/mol

To a solution of **73** (278 mg, 1.18 mmol, 1 equiv) in MeOH (5 mL) was added $NaBH_4$ (22.3 mg, 0.59 mmol, 0.5 equiv) in one portion at 0 °C. The mixture was stirred for 2 h at 0 °C then acetic acid (1 mL) and water (9 mL) were added and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic layers were washed with saturated Na_2CO_3 and brine. The organic phase was dried over $MgSO_4$, the solvent was removed under reduced pressure and the crude mixture was purified by flash chromatography (SiO_2, cyclohexane/EtOAc:4/6) to afford the desired compound *rac*-**72** as a white solid (0.118 g, 42%).

R_f (*anti*) : 0.27 (cyclohexane/EtOAc:4/6, $KMnO_4$, UV).

<u>*anti* diastereoisomer :</u>

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 − 7.78 (m, 2H, H_8), 7.56 − 7.37 (m, 3H, H_9 + H_{10}), 7.19 (d, J = 6.4 Hz, 1H, NH), 4.86 (dd, J = 7.2, 3.3 Hz, 1H, H_3), 4.28 (dq, J = 6.5, 3.4 Hz, 1H, H_4), 3.80 (s, 3H, H_1), 3.18 (s, 1H, OH), 1.23 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H_5).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.8 (C_2), 168.1 (C_6), 133.2 (C_7), 132.1 (C_{10}), 128.6 (C_9), 127.2 (C_8), 69.1 (C_3), 58.7 (C_4), 52.7 (C_1), 18.9 (C_5).

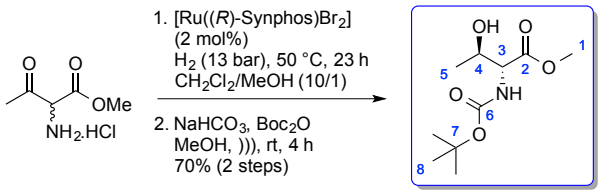
<u>*syn* diastereoisomer :</u>

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 − 7.78 (m, 2H, H_8), 7.56 − 7.37 (m, 3H, H_9 + H_{10}), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H, NH), 4.81 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H, H_3), 4.40 (dq, J = 6.4, 2.4 Hz, 1H, H_4), 3.76 (s, 3H, H_1), 3.18 (s, 1H, OH), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H_5).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171.6 (C_2), 167.9 (C_6), 133.7 (C_7), 131.8 (C_{10}), 128.5 (C_9), 127.2 (C_8), 68.1 (C_3), 57.7 (C_4), 52.6 (C_1), 20.0 (C_5).

HPLC : Chiralpak AS-H, hexane/*i*PrOH 94/6, 1 mL/min, λ = 254 nm; t_R [*syn*] = 33.8 min, t_R [*anti*] = 37.3 min, t_R [*syn*] = 41.4 min, t_R [*anti*] = 50.4 min.

methyl (*tert*-butoxycarbonyl)-*D*-allothreoninate **74**



70 **74**

Chemical Formula: $C_{10}H_{19}NO_5$
MW = 233.26 g/mol

(*R*)-Synphos (377 mg, 0.59 mmol, 0.022 equiv) and [Ru(COD)(η^3-2-methylallyl)$_2$] (171 mg, 0.54 mmol, 0.02 equiv) were placed in a reaction tube and the vessel was purged with argon. Anhydrous acetone (20 mL) previously degassed by three vacuum-argon cycles was added at rt. To this suspension was added dropwise methanolic HBr (6.6 mL, 0.044 equiv of a 0.18N solution prepared by added 48% aqueous HBr in degassed methanol) and the suspension was stirred at room temperature for 30 min. The suspension immediately turned yellow, then an orange precipitated appeared and the solvent was thoroughly evaporated under vacuum to give the catalyst as an orange-brown solid [$RuBr_2$((*R*)-Synphos)], which was used directly. The β-keto ester hydrochloride **70** (4.5 g, 26.9 mmol, 1 equiv) was then added followed by previously degassed anhydrous CH_2Cl_2 (20 mL) and degassed alcoholic solvent MeOH (2 mL). The reaction vessel was degassed by three vacuum-argon cycles and then placed under argon in a 250 mL stainless steel autoclave. The argon atmosphere was replaced with hydrogen by three cycles of pressurizing and the pressure adjusted to 13 bar. The autoclave was heated at 50 °C and stirring was maintained for 23 h. After cooling, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to afford the crude β-hydroxy ester **69**.

The β-hydroxy ester was then dissolved in degassed MeOH (50 mL) and $NaHCO_3$ (9.02 g, 107.4 mmol, 4 equiv) and di-*tert*-butyl dicarbonate (5.86 g, 26.9 mmol, 1 equiv) was added and the mixture was stirred under ultrasonic irradiation during 4 h. The solvant was removed under reduced pressure and the crude mixture was purified by silica gel column chromatography using petroleum ether/EtOAc (6/4) as eluent to give the desired product **74** (4.37 g, 70%) as a white solid.

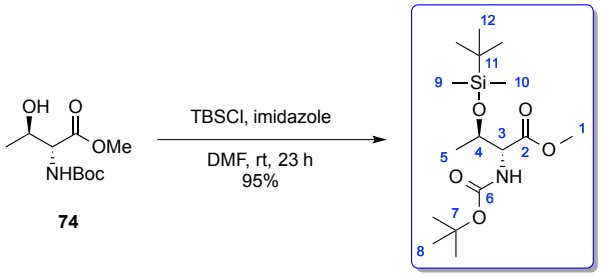
R_f : 0.28 (cyclohexane/EtOAc:6/4, Kagi-Mosher).

$[\alpha]^{20}_D$: −19.0 (*c* 0.63, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.46 (s, 1H, NH), 4.36 (s, 1H, H_3), 4.17 − 4.05 (m, 1H, H_4), 3.76 (s, 3H, H_1), 2.55 (s, 1H, OH), 1.43 (s, 9H, H_8), 1.20 (dd, J = 17.0, 6.3 Hz, 3H, H_5).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171.0 (C_2), 156.1 (C_6), 80.5 (C_7), 68.9 (C_4), 59.0 (C_3), 52.4 (C_1), 28.2 (C_8), 18.8 (C_5).

methyl *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-*D*-allothreoninate **75**



Chemical Formula: $C_{16}H_{33}NO_5Si$
MW = 347.53 g/mol

To a solution of **74** (7.23 g, 31 mmol, 1 equiv) in dry DMF (28 mL) were added successively imidazole (0.876 g, 12.87 mmol, 3 equiv) and TBSCl (1.62 g, 10.73 mmol, 2.5 equiv) at rt. The mixture was stirred for 23 h at rt, then saturated aqueous NaCl and Et_2O were added. The aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc:96/4) to give **75** (10.23 g, 95%) as a colorless oil.

R_f : 0.26 (cyclohexane/EtOAc:95/5, Ninhydrine).

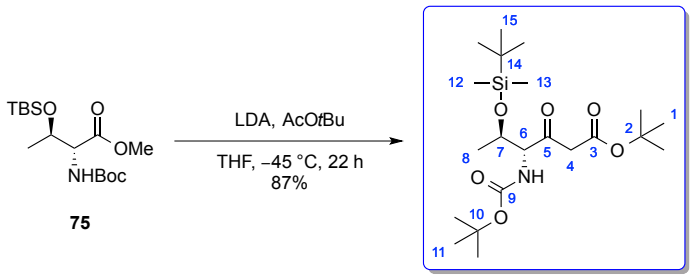
$[\alpha]^{20}_D$: −27.6 (*c* 0.78, $CHCl_3$).

IR (film) : 2955, 2935, 2858, 1721, 1498, 1365, 1253, 1168, 834, 778 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H, NH), 4.23 (dd, J = 8.2, 3.4 Hz, 1H, H_3), 4.12 − 4.02 (m, 1H, H_4), 3.74 (s, 3H, H_1), 1.44 (s, 9H, H_8), 1.23 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H_5), 0.86 (s, 9H, H_{12}), 0.04 (s, 6H, H_9, H_{10}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.7 (C_2), 155.1 (C_6), 79.7 (C_7), 69.9 (C_4), 59.6 (C_3), 51.9 (C_1), 28.3 (C_8), 25.6 (C_{12}), 20.4 (C_5), 17.9 (C_{11}), -4.6 (C_9), -5.1 (C_{10}).

tert-butyl (4*R*,5*R*)-4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-oxohexanoate **76**



75 **76**

Chemical Formula: $C_{21}H_{41}NO_6Si$
MW = 431.65 g/mol

To a solution of diisopropylamine (14.1 mL, 100.4 mmol, 3.6 equiv) in dry THF (175 mL) was added *n*butyllithium (49 mL, 97.7 mmol, 2M, 3.5 equiv) at 0 °C and the mixture was stirred at 0 °C for 45 min. The solution was then cooled to −45 °C and *tert*butyl acetate (15 mL, 111.6 mmol, 4 equiv) was added. The resulting mixture was stirred for 1.5 h at −45 °C before a solution of **75** (9.7 g, 27.9 mmol, 1 equiv) in 50 mL of dry THF was added *via cannula* (rinsed with 25 mL). The reaction mixture was stirred at −45 °C for 22 h. The solution was then warmed to 0 °C before the reaction was quenched with 200 mL of saturated NH_4Cl. The aqueous phase was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with saturated $NaHCO_3$ and brine. The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude mixture which was purified by flash column chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc (92/8)) to yield the desired compoud **76** (10.5 g, 87%) as a colorless oil.

R_f : 0.49 (cyclohexane/EtOAc:9/1, Ninhydrine, UV).

$[\alpha]^{20}_D$: −13.2 (*c* 2.05, $CHCl_3$).

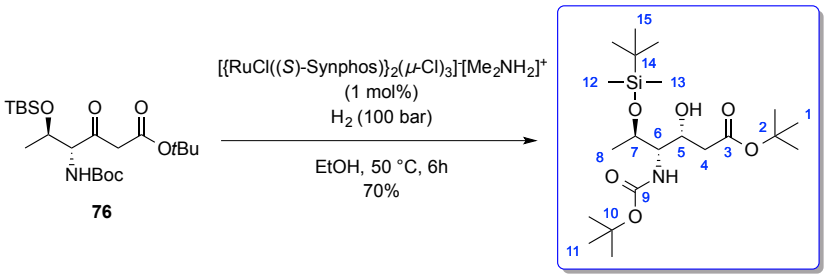
IR (film) : 2979, 2931, 2859, 1714, 1500, 1367, 1253, 1161, 833 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H, NH), 4.29 (dd, J = 7.1, 6.4 Hz, 1H, H_6), 4.02 (td, J = 12.4, 6.2 Hz, 1H, H_7), 3.59 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H_4), 3.45 (d, J = 16.1 Hz, 1H, $H_{4'}$), 1.46 (s, 9H, H_1), 1.43 (s, 9H, H_{11}), 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 3H, H_8), 0.87 (s, 9H, H_{15}), 0.06 (s, 3H, H_{12}), 0.04 (s, 3H, H_{13}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 201.5 (C_5), 165.9 (C_3), 155.2 (C_9), 82.0 (C_2), 79.9 (C_{10}), 70.2 (C_7), 64.3 (C_6), 50.4 (C_4), 28.3 (C_1), 27.9 (C_{11}), 25.7 (C_{15}), 20.7 (C_8), 17.9 (C_{14}), −4.7 (C_{12}), −5.0 (C_{13}).

HRMS (ESI) : calculated for $C_{21}H_{41}O_6NSiNa$: 454.2595, found : 454.2592.

tert-butyl (3*R*,4*S*,5*R*)-4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxyhexanoate **77**



76 **77**

Chemical Formula: $C_{21}H_{43}NO_6Si$
MW = 433.66 g/mol

76 (100 mg, 0.23 mmol, 1 equiv) was added and degazed EtOH (3.8 mL) were placed in a reaction tube and the vessel was purged with argon. Solid catalyst [{RuCl((*S*)-Synphos)}$_2$(μ-Cl)$_3$][Me_2NH_2] (3.9 mg, 0.0023 mmol, 0.01 equiv) was then added and the reaction vessel was degassed by three vacuum-argon cycles and then placed under argon in a 250 mL stainless steel autoclave. The argon atmosphere was replaced with hydrogen by three cycles of pressurizing and the pressure adjusted to 100 bar. The autoclave was heated at 50 °C and stirring was maintained for 6 h. After cooling, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to afford the crude product which was purified by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/iPr_2O (8/2)) to afford the desired compound **77** (70 mg, 70%) as a colorless oil.

R_f : 0.41 (cyclohexane/EtOAc:9/1, Ninhydrine).

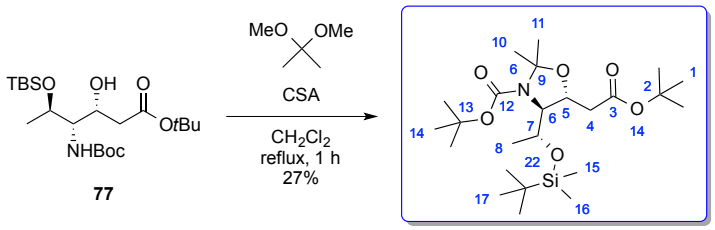
$[\alpha]^{20}_D$: −25.0 (*c* 0.88, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H, NH), 4.61 (dd, J = 4.8, 8.5 Hz, 1H, H_5), 4.13 (dq, J = 3.6, 6.4 Hz, 1H, H_7), 3.57 (s, 1H, OH), 3.31 (dd, J = 3.5, 9.3 Hz, 1H, H_6), 2.40 (dd, J = 8.5, 16.0 Hz, 1H, H_4), 2.33 (dd, J = 4.9, 16.1 Hz, 1H, $H_{4'}$), 1.46 (s, 9H, H_1), 1.44 (s, 9H, H_{11}), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H_8), 0.88 (s, 9H, H_{15}), 0.08 (s, 3H, H_{12}), 0.08 (s, 3H, H_{13}).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171.1 (C_3), 155.7 (C_9), 80.9 (C_2), 79.3 (C_{10}), 71.8 (C_5), 66.0 (C_7), 56.9 (C_6), 40.0 (C_4), 28.4 (C_1), 28.1 (C_{11}), 25.7 (C_{15}), 20.7 (C_8), 17.8 (C_{14}), −4.7 (C_{12}), −5.1 (C_{13}).

HRMS (ESI) : calculated for $C_{21}H_{43}O_6NSiNa$ $[M + Na]^+$: 456.2757, found : 456.2752.

tert-butyl (4*S*,5*R*)-5-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethyl)-4-((*R*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate **78**



Chemical Formula: $C_{24}H_{47}NO_6Si$
MW = 473.73 g/mol

To a solution of ester **77** (2.6 g, 6 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (100 mL) was added distilled dimethoxypropane (3.9 mL, 32 mmol, 5.3 equiv) and racemic camphorsulfonic acid (0.265 g, 1.14 mmol, 0.19 equiv) at rt. The mixture was stirred at reflux for 1 h. The solution was then cooled to rt and saturated $NaHCO_3$ was added. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were washed with saturated $NaHCO_3$ and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc 93/7 then 8/2 then 6/4) to afford the desired compound **78** (0.757 g, 27%) as a white solid.

R_f : 0.68 (cyclohexane/EtOA:8/2, Ninhydrine).

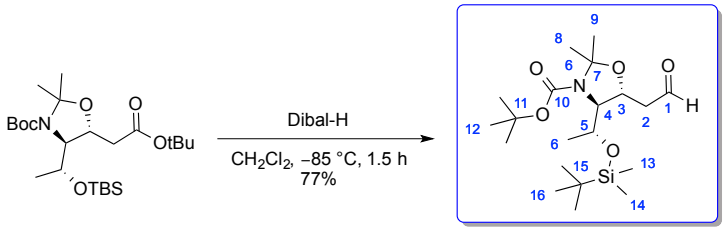
$[\alpha]^{20}_D$: −21.5 (*c* 0.79, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 5.00 − 4.77 (m, 1H, H_5), 4.60 (s, 1H, H_7), 3.72 (s, 1H, H_6), 2.77 − 2.05 (m, 2H, H_4), 1.59 (bs, 6H, H_{10} + H_{11}), 1.38 (s, 9H, H_1), 1.35 (s, 9H, H_{14}), 1.06 (bs, 3H, H_8), 0.94 (s, 9H, H_{18}), 0.09 (s, 3H, H_{15}), 0.03 (s, 3H, H_{16}).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 169.2 (C_3), 152.3 (C_{12}), 79.9 (C_9), 79.4 (C_2, C_{13}), 72.2 (C_5), 67.5 (C_7), 66.5 (C_6), 42.7 (C_4), 28.5 (C_1), 28.2 (C_{14}), 28.0 (C_{10}), 27.3 (C_{11}), 26.2 (C_{18}), 21.2 (C_8), 18.3 (C_{17}), −4.4 (C_{15}), −4.5 (C_{14}).

HRMS (ESI) : calculated for $C_{24}H_{47}O_6NSiNa$ $[M + Na]^+$: 496.3070, found : 496.3065.

tert-butyl (4*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-2,2-dimethyl-5-(2-oxoethyl)oxazolidine-3-carboxylate **68**



78 **68**

Chemical Formula: $C_{20}H_{39}NO_5Si$
MW = 401.62 g/mol

Diisobutylaluminum hydride (1 M solution in toluene, 2.3 mL, 2.3 mmol, 1.5 equiv) was added to a cooled (–85 °C) solution of the ester **78** (733 mg, 1.5 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (19 mL). After 1.5 h at –85 °C, Rochelle salt was added at –85 °C and the resulting mixture was warmed to rt and stirred overnight. The biphasic solution was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were washed with Rochelle salt and brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (pentane/EtOAc:9/1) to afford the compound **68** (1.23 g, 77%) as a colorless oil.

R_f : 0.41 (cyclohexane/EtOAc:8/2, Ninhydrine).

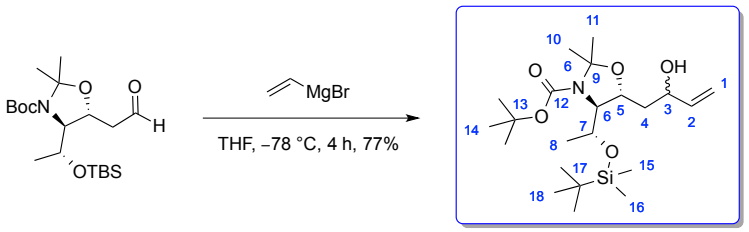
$[\alpha]^{20}_D$: −35.4 (*c* 0.79, $CHCl_3$).

IR (film) : 3439, 2978, 2937, 2856, 1697, 1463, 1376, 1257, 1079, 838, 777, 741 cm^{-1}.
^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 9.44 (dd, J = 2.9, 1.5 Hz, 1H, CHO), 4.76 (ddd, J = 8.4, 5.6, 4.3 Hz, 1H, H_3), 4.70 (bs, 1H, H_5), 3.50 (bs, 1H, H_4), 2.27 (ddd, J = 16.0, 8.4, 2.9 Hz, 1H, H_2), 2.13 (ddd, J = 16.0, 4.3, 1.5 Hz, 1H, $H_{2'}$), 1.58 (bs, 6H, H_8 + H_9), 1.41 (s, 9H, H_{12}), 0.96 (s, 9H, H_{16}), 0.95 (bs, 3H, H_6), 0.10 (s, 3H, H_{13}), 0.05 (s, 3H, H_{14}).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 198.5 (C_1), 152.2 (C_{10}), 94.5 (C_7), 79.5 (C_{11}), 69.8 (C_3), 67.6 (C_5), 65.4 (C_4), 49.6 (C_2), 28.3 (C_{12}), 27.2 (C_8), 27.1 (C_9), 26.0 (C_{16}), 20.9 (C_6), 18.1 (C_{15}), −4.3 (C_{13}), −4.7 (C_{14}).

HRMS (ESI) : calculated for $C_{20}H_{39}O_5NSiNa$ $[M + Na]^+$: 424.2495, found : 424.2490.

tert-butyl (4*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-5-((*R*)-2-hydroxybut-3-en-1-yl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate **81**



68 **81**

Chemical Formula: $C_{22}H_{43}NO_5Si$
MW = 429.67 g/mol

A 0.7M solution of vinyl magnesium bromide in THF (4.8 mL, 3.33 mmol, 3 equiv) was added to a solution of aldehyde **68** (447 mg, 1.11 mmol, 1 equiv) in dry THF (1.9 mL) at –78 °C. The mixture was stirred at –78 °C for 4 h. Saturated NH_4Cl was added at –78 °C and the solution was warmed to rt. The aqueous phase was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with saturated NH_4Cl, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. Purification of the crude material by flash chromatography (SiO_2, pentane/iPr_2O 8/2 then pentane/EtOAc 8/2) affords minor diastereoisomer **81b** (137 mg, 29%) and major diastereoisomer **81a** (231 mg, 48%) as colorless oils.

R_f : 0.46 (minor) (cyclohexane/EtOAc:8/2, Ninhydrine).
R_f : 0.37 (major) (cyclohexane/EtOAc:8/2, Ninhydrine).

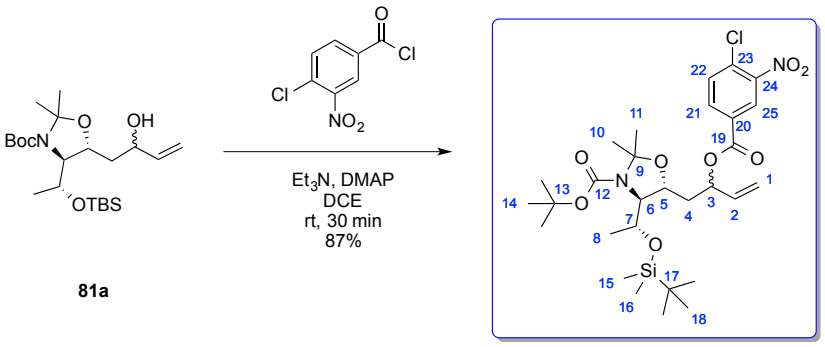
$[\alpha]^{20}_D$ (major): −35.8 (*c* 0.74, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (major) (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.82 (ddd, 1H, J = 17.2, 10.4, 5.6 Hz, H_2), 5.35 (dd, 1H, J = 17.2, 1.7 Hz, H_1), 5.06 − 4.99 (m, 1H, $H_{1'}$), 4.72 (s l, 1H, H_3), 4.56 (ddd, 1H, J = 9.9, 5.5, 3.3 Hz, H_5), 4.38 (m, 1H, H_7), 3.60 (s l, 1H, H_6), 2.69 (s, 1H, OH), 2.02 − 1.48 (m, 8H, H_4, H_{10}, H_{11}), 1.41 (s, 9H, H_{14}), 1.01 (d, 3H, J = 5.2 Hz, H_8), 0.96 (s, 9H, H_{18}), 0.11 (s, 3H, H_{15}), 0.06 (s, 3H, H_{16}).

^{13}C NMR (major) (75 MHz, C_6D_6) δ 150.2 (C_{12}), 141.2 (C_2), 114.1 (C_1), 94.4 (C_9), 79.4 (C_{13}), 74.1 (C_5), 71.4 (C_7), 68.3 (C_3), 65.4 (C_6), 43.9 (C_4), 28.3 (C_{14}), 27.4 (C_{10}), 27.1 (C_{11}), 26.0 (C_{18}), 21.0 (C_8), 18.1 (C_{17}), −4.3 (C_{15}), −4.7 (C_{16}).

HRMS (ESI) : calculated for $C_{22}H_{43}O_5NSiNa$ $[M + Na]^+$: 452.2808, found : 452.2803.

tert-butyl (4*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-5-(2-((4-chloro-3-nitrobenzoyl)oxy)but-3-en-1-yl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate **82**



81a **82**

Chemical Formula: $C_{29}H_{45}ClN_2O_8Si$
MW = 613.22 g/mol

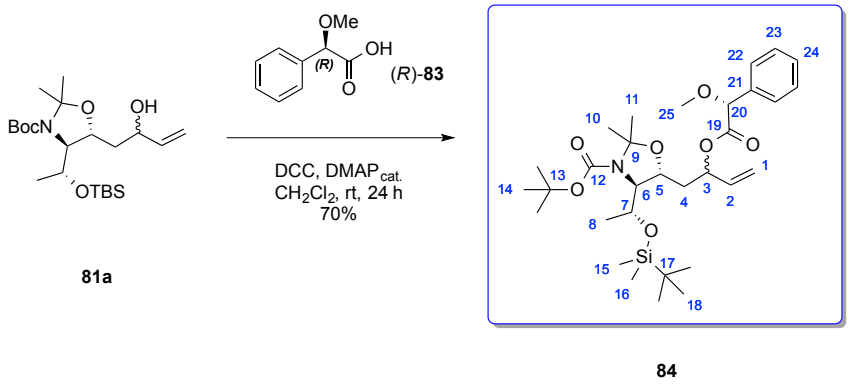
To a solution of **81a** (48 mg, 0.11 mmol, 1 equiv) in dry DCE (2.8 mL) was added successively triethylamine (93 μL, 0.66 mmol, 6 equiv), DMAP (13 mg, 0.11 mmol, 1 equiv), 4-chloro-3-nitrobenzoyl chloride (121 mg, 0.55 mmol, 5 equiv) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at rt and then was quenched with saturated $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were washed with brine. The organic solution was dried over $MgSO_4$ and concentrated to afford a crude mixture which was purified by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/iPr$_2$O:9/1) to led to the desired compound **82** as a colorless oil (60 mg, 87%).

R_f : 0.41 (cyclohexane/EtOAc:8/2, Ninhydrine, UV).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_{25}), 8.16 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H, H_{21}), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H_{22}), 5.97 – 5.86 (m, 1H, H_2), 5.68 (q, J = 7.4 Hz, 1H, H_3), 5.42 (d, J = 17.1 Hz, 1H, H_1), 5.32 (d, J = 10.4 Hz, 1H, $H_{1'}$), 4.41 – 4.40 (m, 1H, H_7), 4.36 – 4.30 (m, 1H, H_5), 3.52 (bs, 1H, H_6), 2.21 – 2.12 (m, 1H, H_4), 2.00 – 1.96 (m, 1H, $H_{4'}$), 1.55 (bs, 3H, H_{10}), 1.45 (s, 9H, H_{14}), 1.41 (s, 3H, H_{11}), 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H_8), 0.85 (s, 9H, H_{18}), 0.04 (s, 3H, H_{15}), 0.00 (s, 3H, H_{16}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.8 (C_{19}), 152.5 (C_{12}), 147.9 (C_{24}), 134.9 (C_{21}), 133.6 (C_2), 132.1 (C_{23}), 131.5 (C_{22}), 130.5 (C_{20}), 126.5 (C_{25}), 118.9 (C_1), 94.2 (C_9), 80.1 (C_{13}), 74.9 (C_6), 71.2 (C_5), 67.7 (C_3), 65.5 (C_7), 40.4 (C_4), 28.4 (C_{14}), 27.2 (C_{17}), 25.9 (C_{18}), 21.1 (C_{10} + C_{11}), 17.9 (C_8), −4.5 (C_{15} + C_{16}).

tert-butyl (4*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-5-(2-((*R*)-2-methoxy-2-phenylacetoxy)but-3-en-1-yl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate **84**



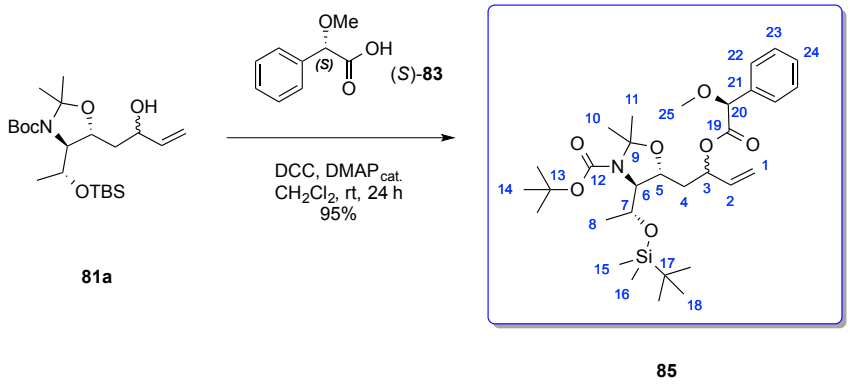
Chemical Formula: $C_{31}H_{51}NO_7Si$
MW = 577.83 g/mol

To a solution of **81a** (17 mg, 0.04 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (1 mL) was added successively DCC (10 mg, 0.05 mmol, 1.2 equiv), DMAP (1 mg, 0.008 mmol, 0.2 equiv) and (*R*)-Mosher acid **83** (10 mg, 0.06 mmol, 1.5 equiv) at rt. The mixture was stirred for 24 h at rt and then was filtered on a pad of celite (rinsed with CH_2Cl_2). The filtrate was concentrated to afford a crude mixture which was purified by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/iPr_2O:9/1) to led to the desired compound **84** as a colorless oil (16 mg, 70%).

R_f : 0.44 (cyclohexane/EtOAc:9/1, Ninhydrine, UV).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 – 7.34 (m, 5H, H_{22} + H_{23} + H_{24}), 5.86 – 5.74 (m, 1H, H_2), 5.47 – 5.40 (m, 1H, H_3), 5.32 (d, J = 17.0 Hz, 1H, H_1), 5.24 (d, J = 10.5 Hz, 1H, $H_{1'}$), 4.74 (s, 1H, H_{20}), 4.34 (bs, 1H, H_7), 4.20 – 4.16 (m, 1H, H_5), 3.41 (s, 4H, H_6 + H_{25}), 1.94 – 1.85 (m, 1H, H_4), 1.55 (bs, 1H, $H_{4'}$), 1.51 (bs, 3H, H_{10}), 1.46 (s, 9H, H_{14}), 1.40 (bs, 3H, H_{11}), 1.25 (s, 3H, H_8), 0.85 (s, 9H, H_{18}), 0.03 (s, 3H, H_{15}), −0.01 (s, 1H, H_{16}).

tert-butyl (4*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-5-(2-((*S*)-2-methoxy-2-phenylacetoxy)but-3-en-1-yl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate **85**



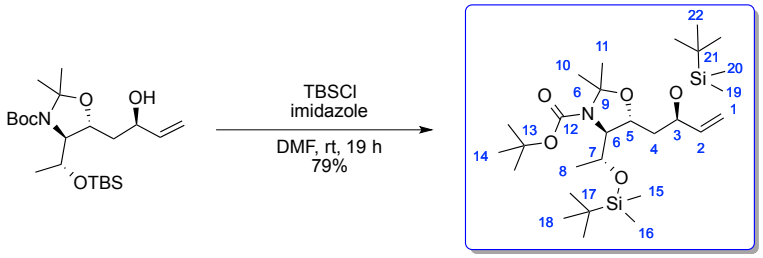
Chemical Formula: $C_{31}H_{51}NO_7Si$
MW = 577.83 g/mol

To a solution of **81a** (15 mg, 0.035 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (1 mL) was added successively DCC (9 mg, 0.042 mmol, 1.2 equiv), DMAP (1 mg, 0.007 mmol, 0.2 equiv) and (*S*)-Mosher acid **83** (9 mg, 0.053 mmol, 1.5 equiv) at rt. The mixture was stirred for 24 h at rt and then was filtered on a pad of celite (rinsed with CH_2Cl_2). The filtrate was concentrated to afford a crude mixture which was purified by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/iPr_2O:9/1) to led to the desired compound **85** as a colorless oil (19 mg, 95%).

R_f : 0.44 (cyclohexane/EtOAc:9/1, Ninhydrine, UV).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 – 7.32 (m, 5H, H_{22} + H_{23} + H_{24}), 5.73 – 5.61 (m, 1H, H_2), 5.47 (q, J = 5.9 Hz, 1H, H_3), 5.09 – 5.00 (m, 2H, H_1), 4.74 (s, 1H, H_{20}), 4.40 (bs, 1H, H_7), 4.28 – 4.23 (m, 1H, H_5), 3.52 (bs, 1H, H_6), 3.41 (s, 3H, H_{25}), 2.07 – 1.97 (m, 1H, H_4), 1.80 (bs, 1H, $H_{4'}$), 1.57 (bs, 3H, H_{10}), 1.47 (s, 9H, H_{14}), 1.43 (s, 3H, H_{11}), 1.06 (d, J = 6.2 Hz, 3H, H_8), 0.86 (s, 9H, H_{18}), 0.04 (s, 3H, H_{15}), 0.01 (s, 1H, H_{16}).

tert-butyl (4*S*,5*R*)-5-((*R*)-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)-4-((*R*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate **67a**



81a **67a**

Chemical Formula: $C_{28}H_{57}NO_5Si_2$
MW = 543.94 g/mol

To a solution of **81a** (146 mg, 0.34 mmol, 1 equiv) in dry DMF (1 mL) were added successively TBSCl (75 mg, 0.5 mmol, 1.5 equiv) and imidazole (46 mg, 0.68 mmol, 2 equiv) at 0 °C. The mixture was stirred for 19 h at rt, then saturated aqueous NaCl and EtOAc were added. The aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/iPr$_2$O:95/5) to give **67a** (146 mg, 79%) as a colorless oil.

R_f : 0.79 (cyclohexane/EtOAc:85/15, Ninhydrine).

$[\alpha]^{20}_D$: −11.7 (*c* 0.74, $CHCl_3$).

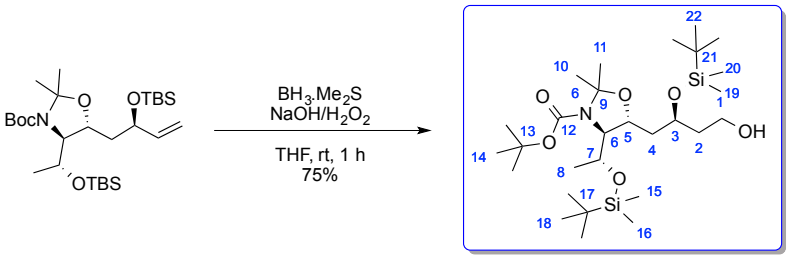
IR (film) : 2957, 2930, 2858, 1695, 1471, 1464, 1364, 1256, 1082, 836, 776 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 5.95 (ddd, J = 17.2, 10.3, 6.8 Hz, 1H, H_2), 5.29 (d, J = 17.1 Hz, 1H, H_1), 5.05 (d, J = 10.3 Hz, 1H, $H_{1'}$), 4.90 − 4.21 (m, 3H, H_3 + H_5 + H_7), 3.63 (bs, 1H, H_6), 2.17 − 1.54 (m, 8H, H_4 + H_{10} + H_{11}), 1.43 (s, 9H, H_{14}), 1.01 (bs, 12H, H_8 + H_{22}), 0.96 (s, 9H, H_{18}), 0.14 (s, 3H, H_{19}), 0.12 (s, 3H, H_{20}), 0.11 (s, 3H, H_{15}), 0.06 (s, 3H, H_{16}).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 152.2 (C_{12}), 141.2 (C_1), 114.8 (C_2), 93.8 (C_9), 79.2 (C_{13}), 72.1 (C_5), 71.2 (C_7), 68.1 (C_3), 65.4 (C_6), 45.4 (C_4), 28.3 (C_{14}), 27.4 (C_{10}), 27.1 (C_{11}), 26.1 (C_{18}), 26.0 (C_{22}), 21.1 (C_8), 18.3 (C_{17}), 18.1 (C_{21}), −4.2 (C_{19}), −4.6 (C_{20}) , −4.6 (C_{15}), −4.7 (C_{16}).

HRMS (ESI) : calculated for $C_{28}H_{57}O_5NSi_2Na$ $[M + Na]^+$: 566.3673, found : 566.3668.

tert-butyl (4*S*,5*R*)-5-((*S*)-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxybutyl)-4-((*R*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate **86a**



67a **86a**

Chemical Formula: $C_{28}H_{59}NO_6Si_2$
MW = 561.95 g/mol

To a solution of **67a** (137 mg, 0.25 mmol, 1 equiv) in dry THF (1.4 mL) was added $BH_3.Me_2S$ (2M in THF, 0.25 mL, 0.75 mmol, 3 equiv) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 1 h then allowed to rise to rt. NaOH 3M (1.25 mL, 3.75 mmol, 15 equiv) and 35% H_2O_2 in H_2O (0.32 mL, 3.75 mmol, 15 equiv) were added at 0 °C and the resulting solution was stirred at rt for 1 h. Saturated NH_4Cl was added and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with saturated NH_4Cl, dried over $MgSO_4$, filtrated and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc 9/1 then 8/2) to give **86a** (105 mg, 75%) as a pale yellow oil.

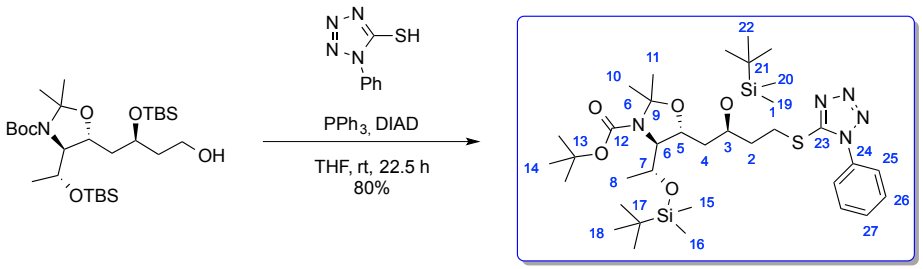
R_f: 0.41 (cyclohexane/EtOAc:8/2, Ninhydrine).

^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6, 50 °C) δ 4.74 − 4.60 (m, 1H, H_3), 4.52 (ddd, J = 9.8, 5.7, 3.0 Hz, 1H, H_5), 4.27 (ddt, J = 8.6, 6.6, 4.3 Hz, 1H, H_7), 3.82 − 3.63 (m, 2H, H_1), 3.58 (dd, J = 5.7, 3.1 Hz, 1H, H_6), 2.04 − 1.85 (m, 2H, H_2), 1.82 − 1.67 (m, 2H, H_4), 1.62 (bs, 3H, H_{10}), 1.44 (s, 9H, H_{14}), 1.43 (bs, 3H, H_{11}), 1.11 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H_8), 0.97 (s, 9H, H_{22}), 0.97 (s, 9H, H_{18}), 0.13 (s, 6H, H_{19} + H_{20}), 0.12 (s, 3H, H_{15}), 0.09 (s, 3H, H_{16}).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6, 50 °C) δ 152.6 (C_{12}), 94.7 (C_9), 79.6 (C_{13}), 72.3 (C_5), 69.2 (C_7), 69.0 (C_3), 66.6 (C_6), 59.8 (C_1), 44.9 (C_4), 38.9 (C_2), 28.6 (C_{14}), 27.7 (C_{10}), 27.3 (C_{11}), 26.3 (C_{18}), 26.2 (C_{22}), 21.4 (C_8), 18.3 (C_{17}), 18.3 (C_{21}), −3.9 (C_{19}), −4.1 (C_{20}) , −4.4 (C_{15}), −4.5 (C_{16}).

HRMS (ESI) : calculated for $C_{28}H_{59}O_6NSi_2Na$ $[M + Na]^+$: 584.3779, found : 584.3773.

tert-butyl (4*S*,5*R*)-5-((*R*)-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-((1-phenyl-1*H*-tetrazol-5-yl)thio)butyl)-4-((*R*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate **87a**



86a **87a**

Chemical Formula: $C_{35}H_{63}N_5O_5SSi_2$
MW = 722.15 g/mol

To a solution of **86a** (107 mg, 0.19 mmol, 1 equiv) in dry THF (1.6 mL) was added successively triphenylphosphine (60 mg, 0.23 mmol, 1.2 equiv), 1-phenyl-1*H*-tetrazole-5-thiol (41 mg, 0.23 mmol, 1.2 equiv) and DIAD (0.12 mL, 0.23 mmol, 1.2 equiv) dropwise at rt. The mixture was stirred at rt for 22.5 h. Saturated $NaHCO_3$ was added and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phase were washed with saturated $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/*i*Pr_2O 9/1 then petroleum ether/EtOAc 9/1) to give **87a** (109 mg, 80%) as a pale yellow oil.

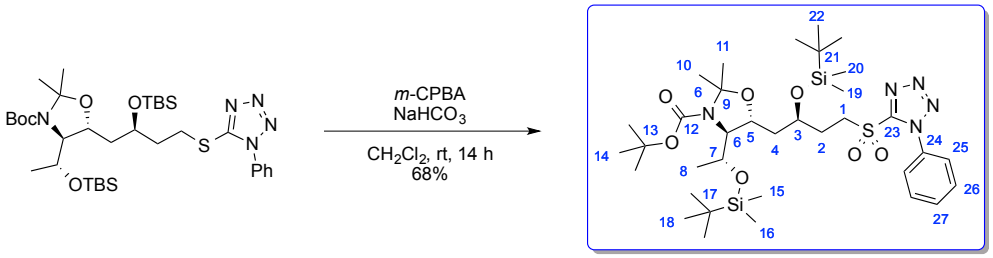
R_f : 0.63 (cyclohexane/EtOAc:8/2, Ninhydrine, UV).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 50 °C) δ 7.62 − 7.48 (m, 5H, H_{25} + H_{26} + H_{27}), 4.46 (bs, 1H, H_3), 4.33 (ddd, J = 10.0, 5.7, 2.9 Hz, 1H, H_5), 4.15 − 4.06 (m, 1H, H_7), 3.58 − 3.40 (m, 3H, H_1 + H_6), 2.24 − 2.13 (m, 1H, H_4), 2.06 − 1.86 (m, 2H, H_2), 1.84 − 1.74 (m, 1H, $H_{4'}$), 1.56 (s, 3H, H_{10}), 1.49 (s, 9H, H_{14}), 1.46 (s, 3H, H_{11}), 1.11 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H_8), 0.91 (s, 9H, H_{22}), 0.89 (s, 9H, H_{18}), 0.09 (s, 6H, H_{19} + H_{20}), 0.07 (s, 3H, H_{15}), 0.04 (s, 3H, H_{16}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 50 °C) δ 154.6 (C_{23}), 152.7 (C_{12}), 134.4 (C_{24}), 130.1 (C_{27}), 129.9 (C_{26}), 124.2 (C_{25}), 94.6 (C_9), 80.1 (C_{13}), 71.7 (C_5), 69.0 (C_7), 68.7 (C_3), 66.3 (C_6), 44.2 (C_4), 35.8 (C_1), 29.9 (C_2), 28.7 (C_{14}), 27.4 (C_{10}), 27.2 (C_{11}), 26.2 (C_{18}), 26.1 (C_{22}), 21.4 (C_8), 18.2 (C_{17}, C_{21}), −4.0 (C_{19}), −4.1 (C_{20}) , −4.3 (C_{15} + C_{16}).

HRMS (ESI) : calculated for $C_{35}H_{63}O_5N_5Si_2SNa$ $[M + Na]^+$: 744.3986, found : 744.3981.

tert-butyl (4*S*,5*R*)-5-((*R*)-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-((1-phenyl-1*H*-tetrazol-5-yl)sulfonyl)butyl)-4-((*R*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate **Ca**



87a **Ca**

Chemical Formula: $C_{35}H_{63}N_5O_7SSi_2$
MW = 754.15 g/mol

To a solution of **87a** (95 mg, 0.13 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (2 mL) was added $NaHCO_3$ (33 mg, 0.39 mmol, 3 equiv) and *m*-CPBA (67 mg, 0.39 mmol, 3 equiv) at 0 °C. The mixture was stirred for 14 h at rt. Saturated $Na_2S_2O_3$ was added at 0 °C and the mixture was diluted with CH_2Cl_2. The white solid was filtered and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phases were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, pentane/iPr$_2$O 9/1 then 8/2) to give **Ca** (67 mg, 68%) as a pale yellow oil.

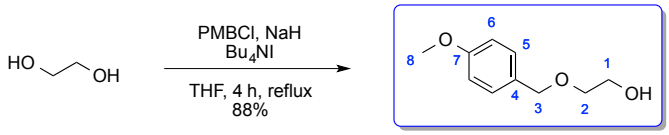
R_f : 0.58 (cyclohexane/EtOAc:8/2, Ninhydrine, UV).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74-7.65 (m, 2H, H_{26}), 7.65 − 7.55 (m, 3H, H_{25} + H_{27}), 4.54 (bs, 1H, H_3), 4.41 − 4.24 (m, 1H, H_5), 4.18 − 4.05 (m, 1H, H_7), 3.94 − 3.74 (m, 2H, H_1), 3.43 (bs, 1H, H_6), 2.36 − 2.21 (m, 1H, H_4), 2.19 − 2.05 (m, 1H, $H_{4'}$), 1.80 − 1.60 (m, 2H, H_2), 1.55 (bs, 3H, H_{10}), 1.47 (s, 9H, H_{14}), 1.44 (bs, 3H, H_{11}), 1.08 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_8), 0.89 (s, 9H, H_{22}), 0.86 (s, 9H, H_{18}), 0.09 (s, 3H, H_{19}), 0.07 (s, 3H, H_{20}), 0.05 (s, 3H, H_{15}), 0.01 (s, 3H, H_{16}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 153.7 (C_{23}), 152.7 (C_{12}), 133.3 (C_{24}), 131.6 (C_{27}), 129.9 (C_{26}), 125.2 (C_{25}), 94.4 (C_9), 80.2 (C_{13}), 70.3 (C_5), 68.1 (C_7), 67.7 (C_3), 64.7 (C_6), 52.8 (C_1), 43.4 (C_4), 30.3 (C_2), 28.6 (C_{14}), 27.0 (C_{10} + C_{11}), 26.1 (C_{18}), 26.0 (C_{22}), 21.2 (C_8), 18.1 (C_{17}), 18.1 (C_{21}), −4.1 (C_{19}), −4.3 (C_{20}) , −4.6 (C_{15} + C_{16}).

HRMS (ESI) : calculated for $C_{35}H_{63}O_7N_5Si_2SNa$ $[M + Na]^+$: 776.3884, found : 776.3879.

2-((4-methoxybenzyl)oxy)ethan-1-ol **92**[315]



92

Chemical Formula: $C_{10}H_{14}O_3$
MW = 182.22 g/mol

To a slurry of NaH (60% dispersion in oil, 7 g, 110 mmol, 1 equiv) in dry THF (300 mL) was added dropwise ethylene glycol (28.8 mL, 510 mmol, 3 equiv), tetrabutylammonium iodide (7.1 g, 17 mmol, 0.1 equiv) and *para*-methoxylbenzyl chloride (23.2 mL, 9.8 mmol, 1 equiv) at 0 °C. The mixture was stirred for 4 h under reflux and a saturated aqueous ammonium chloride solution was added. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried, filtered and concentrated. Flash silica chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc:55/45) gave the alcohol **92** as a yellow oil (27.45 g, 88%).

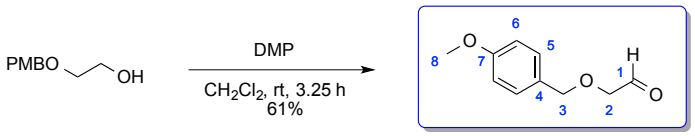
R_f : 0.29 (cyclohexane/EtOAc:6/4, $KMnO_4$, UV).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_5), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_6), 4.49 (s, 2H, H_3), 3.81 (s, 3H, H_8), 3.78 – 3.66 (m, 2H, H_1), 3.56 (t, J = 4.9 Hz, 2H, H_2), 2.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H, OH).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.2 (C_7), 129.9 (C_4), 129.3 (C_5), 113.7 (C_6), 72.8 (C_3), 71.0 (C_2), 61.7 (C_1), 55.1 (C_8).

[315] Brand, J. P.; Charpentier, J.; Waser, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 9346.

2-((4-methoxybenzyl)oxy)acetaldehyde **90**[315]



92 **90**

Chemical Formula: $C_{10}H_{12}O_3$
MW = 180.20 g/mol

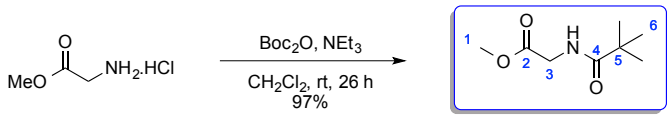
Dess-Martin Periodinane (2.54 g, 6 mmol, 1.1 equiv) was added to a solution of alcohol **92** (1 g, 5.5 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (30 mL) at 0 °C. After stirring 3 h at rt, the reaction was quenched with saturated $NaHCO_3$ and the mixture was stirred vigorously until two clear layers were obtained. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure to a crude mixture which was purified by flash silica chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc:6/4) to give the alcohol **90** as a yellow oil (0.605 g, 61%).

R_f : 0.59 (cyclohexane/EtOAc:4/6, $KMnO_4$, UV).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.69 (s, 1H, CHO), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_5), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_6), 4.55 (s, 2H, H_3), 4.06 (d, J = 0.7 Hz, 2H, H_2), 3.80 (s, 3H, H_8).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 200.57 (C_1), 159.56 (C_7), 129.70 (C_5), 128.79 (C_4), 113.91 (C_6), 74.93 (C_3), 73.24 (C_2), 55.21 (C_8).

methyl(*tert*-butoxycarbonyl)glycinate **91**



93 **91**

Chemical Formula: $C_8H_{15}NO_3$
MW = 173.21 g/mol

Glycine methyl ester hydrochloride **93** (7.28 g, 58 mmol, 1 equiv) were suspended in CH_2Cl_2 (200 mL) and Et_3N (9 mL, 64 mmol, 1.1 equiv) was added at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C and Boc_2O (13.95 g, 64 mmol, 1.1 equiv) were added at rt. The reaction was stirred for 26 h at rt and H_2O (150 mL) was added. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 and the organic phase was washed with 100 mL of HCl (1 N), 100 mL of saturated Na_2CO_3 and 100 mL of brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. Flash silica chromatography of the crude mixture (SiO_2, petroleum ether/EtOAc:7/3) gave the desired compound **91** as a colorless oil (10.59 g, 97%). Analytical data were in agreement with those reported in the literature.[316]

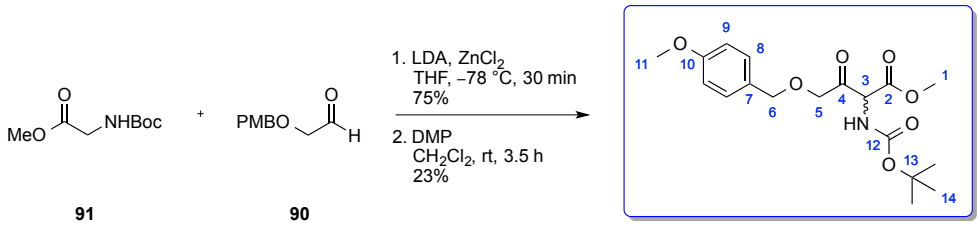
R_f : 0.63 (cyclohexane/EtOAc:1/1, $KMnO_4$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.00 (bs, 1H, NH), 3.92 (d, J = 5.5 Hz, 2H, H_3), 3.75 (s, 3H, H_1), 1.45 (s, 9H, H_6).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.8 (C_2), 155.7 (C_4), 80.0 (C_5), 52.2 (C_1), 42.2 (C_3), 28.3 (C_6).

[316] Fischer, J.; Ritter, H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2803.

methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-oxobutanoate **89**



91 **90** **89**

Chemical Formula: $C_{18}H_{25}NO_7$
MW = 367.40 g/mol

To a solution of diisopropylamine (11.6 mL, 82.5 mmol, 3.3 equiv) in THF (90 mL), was added dropwise at –78 °C, a 2.3 M solution of *n*BuLi in THF (33 mL, 75 mmol, 3 equiv). The solution was stirred for 30 min at –78 °C and then was transferred *via* cannula in a solution of **91** (4.7 g, 25 mmol, 1 equiv) and $ZnCl_2$ (4.09 g, 30 mmol, 1.2 equiv) in dry THF (55 mL). The mixture was stirred 45 min at –78 °C and a solution of **90** (5.82 g, 32.3 mmol, 1.3 equiv) in dry THF (35 mL) was added *via* cannula. The resulting solution was stirred for 30 min at –78 °C before it was hydrolyzed with saturated NH_4Cl and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried through $MgSO_4$, the solvent was evaporated in vacuo, and the crude product was purified by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc:6/4). The corresponding alcohol **88** was obtained as a colorless oil (6.94 g, 75%).

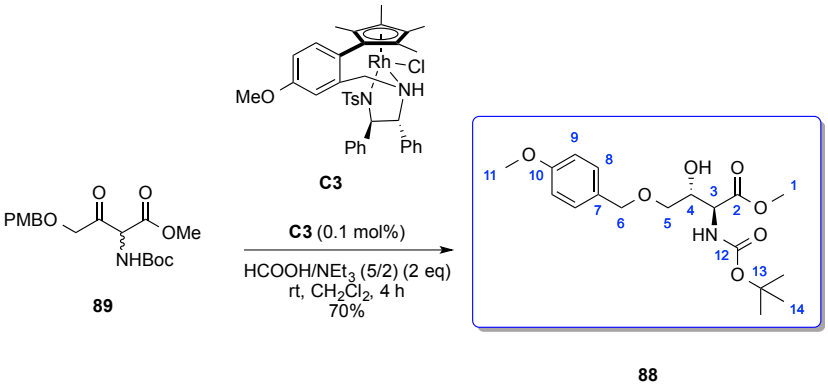
Dess-Martin Periodinane (14.1 g, 27.2 mmol, 1.8 equiv) was added to a solution of alcohol **88** (6.7 g, 18.1 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (160 mL) at 0 °C. After stirring 3.5 h at rt, the reaction was quenched with saturated $NaHCO_3$ and the mixture was stirred vigorously until two clear layers were obtained. The layers were separated and the water layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure to a crude mixture which was purified by flash silica chromatography (SiO_2, cyclohexane/EtOAc:8/2) to give the ketone **89** as a colorless oil (1.54 g, 23%).

R_f : 0.65 (cyclohexane/EtOAc:1/1, $KMnO_4$, UV).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_8), 6.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_9), 5.65 (d, J = 7.4 Hz, 1H, NH), 5.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_3), 4.44 (d, J = 2.1 Hz, 2H, H_6), 4.25 (d, J = 5.2 Hz, 2H, H_5), 3.71 (s, 3H, H_{11}), 3.65 (s, 3H, H_1), 1.35 (s, 9H, H_{14}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 199.7 (C_4), 166.6 (C_2), 159.4 (C_{10}), 154.7 (C_{12}), 129.6 (C_8), 128.7 (C_7), 113.7 (C_9), 80.5 (C_{13}), 72.9 (C_5, C_6), 60.0 (C_3), 55.1 (C_{11}), 53.0 (C_1), 28.0 (C_{14}).

methyl (2*S*,3*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-hydroxy-4-((4-methoxybenzyl)oxy)butanoate **88**



Chemical Formula: $C_{18}H_{27}NO_7$
MW = 369.41 g/mol

A reaction vessel fitted with a rubber septum equipped with a balloon of argon was charged with **89** (124 mg, 0.34 mmol, 1 equiv) and CH_2Cl_2 (2.5 mL). 126 μL of a 0.0027 M solution of [RhCl(Cp*)((*R*,*R*)-teth-TsDPEN)] (0.1 mol%) in CH_2Cl_2 was added and the resulting mixture was subjected to three vacuum/argon cycles before the azeotropic mixture $HCOOH/NEt_3$ (5/2) (0.17 mL, 0.68 mmol, 2 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at rt for 4 h (monitored by TLC). Saturated $NaHCO_3$ was added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phases were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The conversion and the diastereoisomeric ratio were determined by ^{1}H NMR analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (SiO_2, pentane/EtOAc:7/3) to afford compound *anti*-**88** (88 mg, 70%).

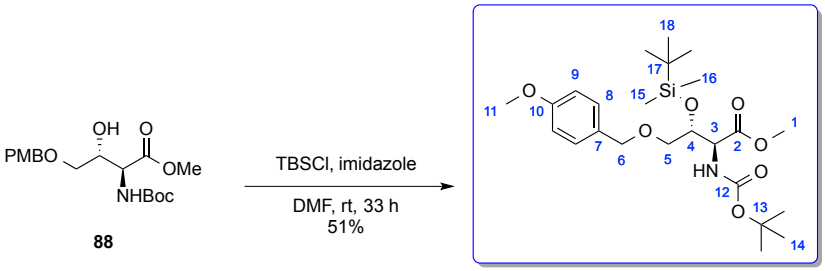
R_f : 0.33 (cyclohexane/EtOAc:6/4, $KMnO_4$, UV).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 – 7.21 (m, 2H, H_8), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_9), 5.58 (d, J = 7.1 Hz, 1H, NH), 4.45 (s, 2H, H_6), 4.42 – 4.15 (m, 2H, H_3 + H_4), 3.79 (s, 3H, H_{11}), 3.73 (s, 3H, H_1), 3.55 – 3.41 (m, 2H, H_5), 2.87 (d, J = 4.0 Hz, 1H, OH), 1.43 (s, 9H, H_{14}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171.4 (C_2), 159.3 (C_{10}), 155.9 (C_{12}), 129.6 (C_7), 129.5 (C_8), 113.8 (C_9), 80.0 (C_{13}), 73.1 (C_5 + C_6), 70.7 (C_4), 70.3 (C_3), 55.2 (C_{11}), 52.5 (C_1), 28.2 (C_{14}).

HPLC : Chiralpak IA, hexane/*i*PrOH 95/5, 1 mL/min, λ = 215 nm; t_R [*syn*] = 37.71 min, t_R [*syn*] = 42.65 min, t_R [*anti*-(*R*,*S*)] = 50.56 min, t_R [*anti*-(*S*,*R*)] = 61.98 min (major).

methyl (2*S*,3*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)butanoate **94**



Chemical Formula: $C_{24}H_{41}NO_7Si$
MW = 483.68 g/mol

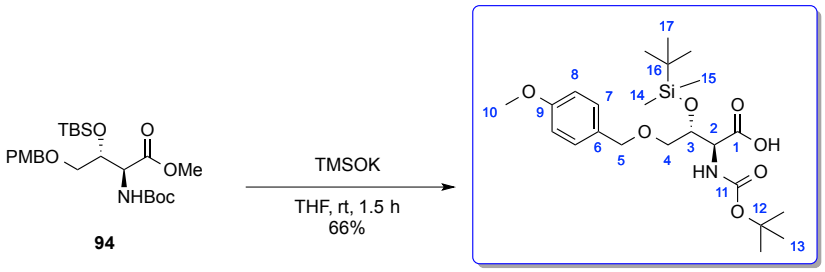
To a solution of **88** (173 mg, 0.47 mmol, 1 equiv) in dry DMF (1 mL) were added successively imidazole (64 mg, 0.94 mmol, 2 equiv) and TBSCl (107 mg, 0.71 mmol, 1.5 equiv) at rt. The mixture was stirred for 33 h at rt, then saturated aqueous NaCl and *i*Pr_2O were added. The aqueous phase was extracted with *i*Pr_2O. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc:9/1) to give **94** (115 mg, 51%) as a colorless oil.

R_f : 0.45 (cyclohexane/EtOAc:8/2, Ninhydrine, UV).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_8), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_9), 5.13 (d, J = 10.0 Hz, 1H, NH), 4.56 – 4.35 (m, 2H, H_3 + H_4), 4.45 (s, 2H, H_6), 3.80 (s, 3H, H_{11}), 3.72 (s, 3H, H_1), 3.46 – 3.33 (m, 2H, H_5), 1.47 (s, 9H, H_{14}), 0.85 (s, 9H, H_{18}), 0.01 (s, 3H, H_{15}), –0.03 (s, 3H, H_{16}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171.83 (C_2), 159.19 (C_{10}), 155.98 (C_{12}), 130.02 (C_7), 129.39 (C_8), 113.75 (C_9), 79.82 (C_{13}), 73.13 (C_4), 71.56 (C_6), 70.67 (C_5), 55.74 (C_3), 55.23 (C_{11}), 52.16 (C_1), 29.67 (C_{17}), 28.32 (C_{14}), 25.65 (C_{18}), –4.49 (C_{15}), –5.41 (C_{16}).

(2*S*,3*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)butanoic acid **D**



Chemical Formula: $C_{23}H_{39}NO_7Si$
MW = 469.65 g/mol

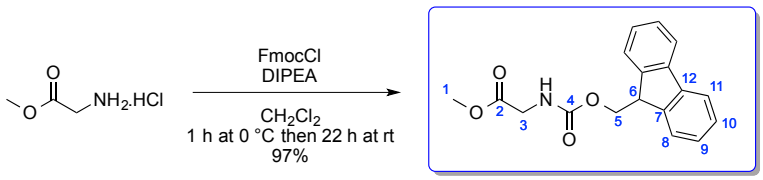
To a solution of **94** (93 mg, 0.19 mmol, 1 equiv) in THF (3 mL) was added at rt a 2 M solution of TMSOK (0.76 mL, 1.52 mmol, 8 equiv) in THF. After 1.5 h, the reaction medium was quenched with a 10% aqueous solution of citric acid (5 mL). The phases were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO2, CH_2Cl_2/MeOH:9/1) afforded **D** as a pale yellow oil (59 mg, 66%).

R_f : 0.26 (CH_2Cl_2/MeOH:9/1, Ninhydrine, UV).

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.30 – 7.22 (m, 2H, H_7), 6.92 – 6.85 (m, 2H, H_8), 4.44 (bs, 2H, H_5), 4.39 (bs, 2H, H_4), 3.78 (s, 3H, H_{10}), 3.43 – 3.34 (m, 2H, H_2, H_3), 1.47 (s, 9H, H_{13}), 0.85 (s, 9H, H_{17}), 0.04 (s, 3H, H_{14}), 0.03 (s, 3H, H_{15}).

^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ 174.4 (C_1), 160.8 (C_9), 157.9 (C_{11}), 131.3 (C_6), 130.6 (C_7), 114.7 (C_8), 80.9 (C_{12}), 74.0 (C_5), 72.9 (C_3), 71.6 (C_4), 56.8 (C_2), 55.6 (C_{10}), 28.7 (C_{13}), 26.3 (C_{17}), 18.9 (C_{16}), –4.3 (C_{14}), –5.0 (C_{15}).

methyl (((9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)glycinate **98**



93 **98**

Chemical Formula: $C_{18}H_{17}NO_4$
MW = 311.34 g/mol

To a solution of glycine methyl ester hydrochloride **93** (121 mg, 0.96 mmol, 1 equiv) and DIPEA (0.49 mL, 2.88 mmol, 3 equiv) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) was added a solution of fluorenylmethyloxycarbonyl chloride (323 mg, 1.25 mmol, 1.3 equiv) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 1 h and at rt for 22 h. The mixture was diluted with water and extracted with CH_2Cl_2. The organic layers were washed with a solution of HCl 1N and dried over $MgSO_4$. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography using petroleum ether:ethyl acetate (8:2 then 6:4) as eluent to give the desired product **98** (292 mg, 97%) as a white solid.
The analytical data were identical to the literature.[317]

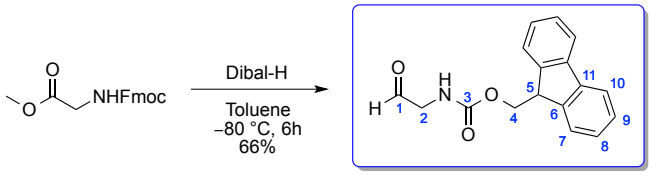
R_f : 0.26 (cyclohexane/EtOAc:7/3, Ninhydrine, UV).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H_{11}), 7.61 (d, J = 7.4 Hz, 2H, H_8), 7.45 – 7.36 (m, 2H, H_{10}), 7.32 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 2H, H_9), 5.33 (s, 1H, NH), 4.42 (d, J = 7.0 Hz, 2H, H_5), 4.24 (t, J = 7.0 Hz, 1H, H_6), 4.01 (d, J = 5.6 Hz, 2H, H_3), 3.77 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.39 (C_2), 156.23 (C_4), 143.66 (C_7), 141.12 (C_{12}), 127.56 (C_{10}), 126.92 (C_{11}), 124.92 (C_9), 119.83 (C_8), 66.98 (C_5), 52.16 (C_1), 46.93 (C_6), 42.45 (C_3).

[317] Mineno, T.; Kansui, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 918.

(9*H*-fluoren-9-yl)methyl (2-oxoethyl)carbamate **96**



98 **96**

Chemical Formula: $C_{17}H_{15}NO_3$
MW = 281.31 g/mol

Diisobutylaluminum hydride (1 M solution in toluene, 3.8 mL, 3.8 mmol, 5 equiv) was added to a cooled (–80 °C) solution of the ester **98** (236 mg, 0.76 mmol, 1 equiv) in toluene (76 mL). After 6 h at –80 °C, methanol (1 mL) and aqueous hydrochloric acid solution (1 N, 30 mL) were added sequentially and the resulting emulsion was allowed to warm to rt. The biphasic solution was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$. The dried solution was filtered and the filtrate was concentrated. The residue was purified by flash-column chromatography (pentane/EtOAc:6/4) to afford the compound **96** (141 mg, 66% yield) as a white solid. The analytical data were identical to the literature.[318]

R_f : 0.19 (cyclohexane/EtOAc:6/4, Kagi-Mosher, UV).

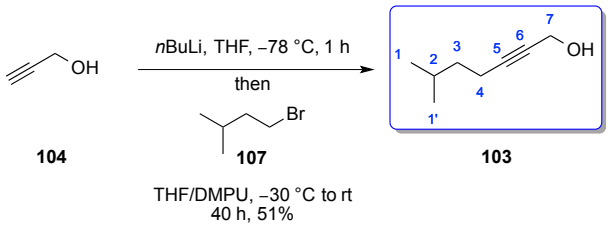
F : 138 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.66 (s, 1H, CHO), 7.77 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H_{10}), 7.60 (d, J = 7.4 Hz, 2H, H_7), 7.46 – 7.37 (m, 2H, H_9), 7.32 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 2H, H_8), 5.45 (s, 1H, NH), 4.43 (d, J = 6.9 Hz, 2H, H_4), 4.23 (t, J = 6.9 Hz, 1H, H_5), 4.16 (d, J = 5.0 Hz, 2H, H_2).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 196.45 (C_1), 156.17 (C_3), 143.66 (C_6), 141.25 (C_{11}), 127.71 (C_9), 127.04 (C_{10}), 124.97 (C_8), 119.97 (C_7), 67.13 (C_4), 51.57 (C_2), 47.03 (C_5).

[318] Porcheddu, A.; Giacomelli, G.; Piredda, I.; Carta, M.; Nieddu, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5786.

6-methylhept-2-yn-1-ol **103**



Chemical Formula: $C_8H_{14}O$
MW = 187.2 g.mol^{-1}

To a solution of propargyl alcohol **104** (0.23 mL, 4 mmol, 1 equiv) in THF (4.4 mL) cooled to −78 °C was added dropwise a 2.09 M solution of *n*BuLi in hexane (4 mL, 8.4 mmol, 2.1 equiv). The mixture was stirred at −78 °C for 1 hour, then allowed to warm to −30 °C and a solution of 1-bromo-3-methylbutane **107** (0.43 mL, 3.6 mmol, 0.9 equiv) in THF (1.4 mL) and DMPU (1.4 mL) was added dropwise at −30 °C. The medium was stirred at rt for 40 h and quenched with saturated NH_4Cl (4 mL). The aqueous layer was extracted 3 times with EtOAc, the combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography using petroleum ether/EtOAc (9/1) as eluent to afford the desired product **103** (230 mg, 51%) as a yellow oil.

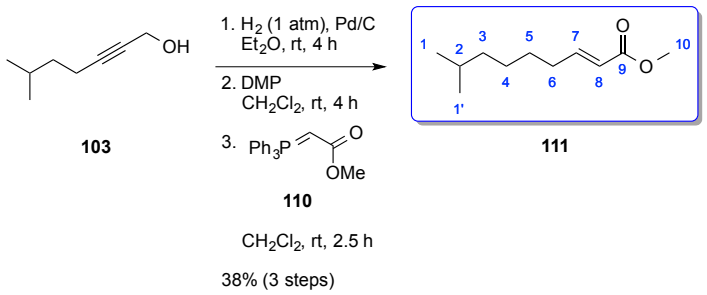
Rf : 0.73 (cyclohexane/EtOAc:5/5, $KMnO_4$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.23 (t, J = 2.1 Hz, 2H, H_7), 2.21 (tt, J = 7.5, 2.2 Hz, 2H, H_4), 1.75 (s, 1H, OH), 1.67 (sep, J = 6.7 Hz, 1H, H_2), 1.39 (q, J = 7.5 Hz, 2H, H_3), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 6H, H_1 + $H_{1'}$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 86.8 (C_6), 78.3 (C_5), 51.5 (C_7), 37.6 (C_4), 27.3 (C_2), 22.3 (C_1 + $C_{1'}$), 16.8 (C_3).

MS (CI, NH_3) : m/z 144 ($[M+NH_4]^+$).

methyl (*E*)-8-methylnon-2-enoate **111**



103 **110** **111**

Chemical Formula: $C_{11}H_{20}O_2$
MW = 184.28 g.mol^{-1}

To a solution of **103** (200 mg, 1.59 mmol, 1 equiv) in Et_2O (17 mL) was added 10% Pd/C (17 mg, 16 µmol, 0.01 equiv). The medium was purged with argon and three vaccum–H_2 cycles were made. The mixture was stirred at rt for 4 h under 1 atm of H_2, filtered on celite and the solvent was removed under reduced pressure to afford a mixture of alcohol and aldehyde. Dess-Martin periodinane (672 mg, 1.59 mmol, 1 equiv) and CH_2Cl_2 (4 mL) were then added, the mixture was stirred at rt for 4 h, filtered on silica gel and the solvent was removed under reduced pressure to afford the aldehyde intermediate. Finally, the crude mixture was dissolved in CH_2Cl_2 (4 mL) and $Ph_3P{=}CHCO_2Me$ **110** (583 mg, 1.74 mmol, 1.1 equiv) was added. The mixture was stirred at room temperature for 2.5 hours and the solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography using petroleum ether/AcOEt (98/2) to afford the desired product **111** (112 mg, 38%) as a yellow oil.

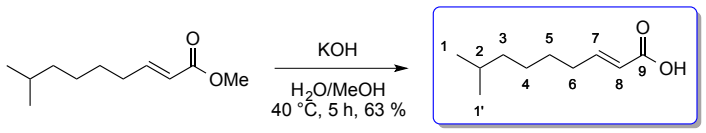
Rf : 0.82 (cyclohexane/EtOAc:98/2, $KMnO_4$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (dt, J = 15.6, 7.0 Hz, 1H, H_7), 5.83 (dt, J = 15.6, 1.5 Hz, H_8), 3.72 (s, 3H, H_{10}), 2.19 (qd, J = 7.1, 1.4 Hz, H_6), 1.51 (sep, J = 6.6 Hz , 1H, H_2), 1.47 – 1.37 (m, 2H, H_3), 1.36 – 1.22 (m, 2H, H_5), 1.21 – 1.11 (m, 2H, H_4), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 6H, $H_1 + H_{1'}$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.4 (C_9), 150.0 (C_8), 120.9 (C_7), 51.5 (C_{10}), 38.8 (C_6), 32.4 (C_5), 28.4 (C_3), 28.0 (C_2), 27.0 (C_4), 22.7 ($C_1 + C_{1'}$).

MS (CI, NH_3) : m/z 202 ($[M+NH_4]^+$), 185 ($[M+H]^+$).

(*E*)-8-methylnon-2-enoic acid **101**



111 **101**

Chemical Formula: $C_{10}H_{18}O_2$
MW = 170.25 g.mol^{-1}

To a solution of **111** (350 mg, 1.90 mmol, 1 equiv) in a mixture of water (4 mL) and MeOH (27 mL) was added an aqueous solution of 1 N KOH (7.6 mL, 2 equiv). The mixture was stirred at 40 °C for 5 h and quenched with 1 N aqueous HCl. The aqueous layer was extracted with EtOAc, the combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography using petroleum ether/EtOAc (8/2) as eluent to afford the desired product **101** as a yellow oil (203 mg, 63%).

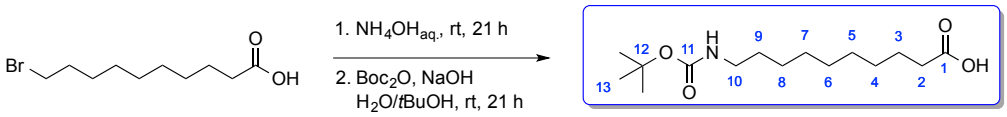
Rf : 0.22 (cyclohexane/EtOAc:8/2, $KMnO_4$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.09 (dt, J = 15.6, 7.1 Hz, 1H, H_7), 5.82 (dt, J = 15.6, 1.5 Hz, H_8), 2.23 (qd, J = 7.1, 1.3 Hz, H_6), 1.60 – 1.39 (m, 3H, H_2 + H_3), 1.38 – 1.24 (m, 2H, H_5), 1.22 – 1.12 (m, 2H, H_4), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 6H, H_1 + $H_{1'}$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172.2 (C_9), 152.7 (C_8), 120.7 (C_7), 38.8 (C_6), 32.5 (C_5), 28.3 (C_3), 28.0 (C_2), 27.1 (C_4), 22.7 (C_1 + $C_{1'}$).

MS (CI, NH_3) : m/z 188 ($[M+NH_4]^+$).

10-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)decanoic acid **112**



106 87% (2 steps) **112**

Chemical Formula: $C_{19}H_{29}NO_4$
MW = 287.40 g.mol^{-1}

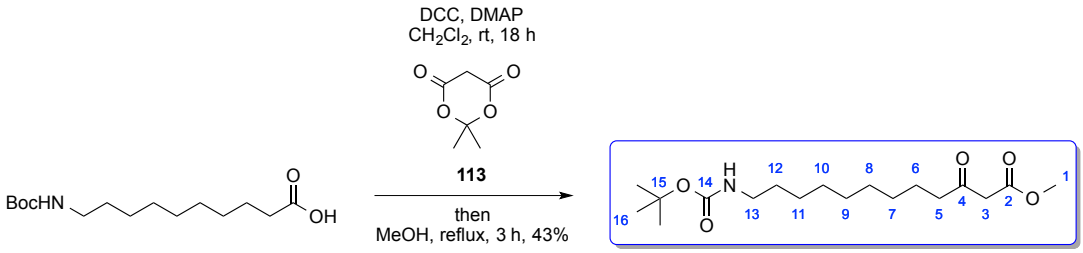
10-bromodecanoic acid **106** (5.17 g, 21 mmol, 1 equiv) was dissolved in a 28% solution of NH_4OH (140 mL) and the mixture was stirred at rt for 21 h. The solvent was removed under reduced pressure to afford the amine intermediate. NaOH (1.03 g, 26 mmol, 1.25 equiv) and Boc_2O (5 mL, 22 mmol, 1.05 equiv) were added, followed by water (23 mL) and *t*BuOH (11 mL). The mixture was stirred at rt for 21 h, then water (40mL) and 1 N aqueous HCl were added. The aqueous layer was extracted with EtOAc, the combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure to afford the desired product **112** (5.25 g, 89%) as a beige solid.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.54 (s, 1H, NH), 3.16 – 3.02 (m, 2H, H_{10}), 2.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H_2), 1.62 (quint, J = 7.1 Hz, 2H, H_3), 1.51 – 1.39 (m, 11H, H_9 + H_{13}), 1.37 – 1.22 (m, 10H, H_4 + H_5 + H_6 + H_7 + H_8).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 179.3 (C_1), 80.3 (C_{11}), 79.2 (C_{12}), 40.7 (C_{10}), 34.2 (C_2), 30.1 (C_9), 29.4 (C_3), 29.3 (C_8), 29.2 (C_4), 29.1 (C_7), 28.6 (C_{13}), 26.9 (C_5), 24.8 (C_6).
= 203.0 (C_4), 167.8 (C_2), 156.1 (C_{14}), 79.1 (C_{15}), 52.5 (C_1), 49.1 (C_3), 43.2 (C_{13}), 40.7 (C_5), 30.2 (C_{12}), 29.8 (C_6), 29.4 (C_{11}), 29.4 (C_7), 29.1 (C_{10}), 28.6 (C_{16}), 26.9 (C_8), 23.5 (C_9).

MS (CI, NH_3) : m/z 305 ($[M+NH_4]^+$), 288 ($[M+H]^+$), 249 ($[M-C_4H_8+NH_4]^+$), 232 ($[M-C_4H_8+H]^+$), 188 ($[M- C_4H_8-CO_2+H]^+$).

methyl 12-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-oxododecanoate **105**



Chemical Formula: $C_{18}H_{33}NO_5$
MW = 343.46 g.mol^{-1}

112 (420 mg, 1.46 mmol, 1 equiv), DCC (452 mg, 2.19 mmol, 1.5 equiv), DMAP (268 mg, 2.19 mmol, 1.5 equiv) and Meldrum's acid **113** (316 mg, 2.19 mmol, 1.5 equiv) were dissolved in CH_2Cl_2 (14 mL) and the mixture was stirred at rt for 18 h. An aqueous solution of 1N HCl was then added. The organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was dissolved in MeOH (5 mL), refluxed at 65 °C for 3 h and the solvent was then removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography using petroleum ether/AcOEt (8/2) as eluent to afford the desired product (215 mg, 43%) as a yellow oil.

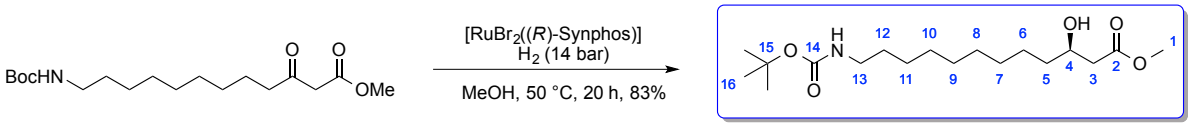
Rf : 0.56 (cyclohexane/EtOAc:6/4, $KMnO_4$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.50 (s, 1H, NH), 3.73 (s, 3H, H_1), 3.44 (s, 2H, H_3), 3.08 (q, J = 6.5 Hz, 2H, H_{13}), 2.51 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H_5), 1.57 (quint, J = 6.8 Hz, 2H, H_6), 1.50 – 1.38 (m, 11H, H_6 + H_{16}) 1.33 – 1.20 (m, 12H, H_7 + H_8 + H_9 + H_{10} + H_{11} + H_{12}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 203.0 (C_4), 167.8 (C_2), 156.1 (C_{14}), 79.1 (C_{15}), 52.5 (C_1), 49.1 (C_3), 43.2 (C_{13}), 40.7 (C_5), 30.2 (C_{12}), 29.8 (C_6), 29.4 (C_{11}), 29.4 (C_7), 29.1 (C_{10}), 28.6 (C_{16}), 26.9 (C_8), 23.5 (C_9).

MS (CI, NH_3) : m/z 361 ($[M+NH_4]^+$), 344 ($[M+H]^+$), 305 ($[M-C_4H_8+NH_4]^+$), 288 ($[M-C_4H_8+H]^+$), 244 ($[M- C_4H_8-CO_2+H]^+$).

methyl (*R*)-12-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-hydroxydodecanoate **114**



105 **114**

Chemical Formula: $C_{18}H_{35}NO_5$
MW = 345.48 g.mol^{-1}

The catalyst was first prepared *in situ*: Ru(cyclooctadiene)[η^3-$(CH_2)_2CHCH_3]_2$ (3.7 mg, 0.012 mmol, 0.02 equiv.) and (*R*)-SYNPHOS (8.2 mg, 0.013 mmol, 0.022 equiv.) were placed in a Schlenk tube, which was purged with argon. Anhydrous acetone (0.6 mL), previously degased by three vacuum-argon cycles, and a 0.168 M solution of methanolic hydrobromic acid (0.15 mL, 0.026 mmol, 0.044 equiv.) were successively added. The suspension was stirred at room temperature for 30 minutes. The solvent was evaporated under vacuum to provide the catalyst as an orange solid. A solution of **105** (200 mg, 0.58 mmol, 1 equiv) in previously degased MeOH (1 mL) was added and the mixture was stirred under 14 bar of H_2 at 50 °C for 20 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude mixture was purified by silica gel column chromatography using petroleum ether/EtOAc (7/3) as eluent to afford the desired product **114** (166 mg, 83%) as a yellow oil.

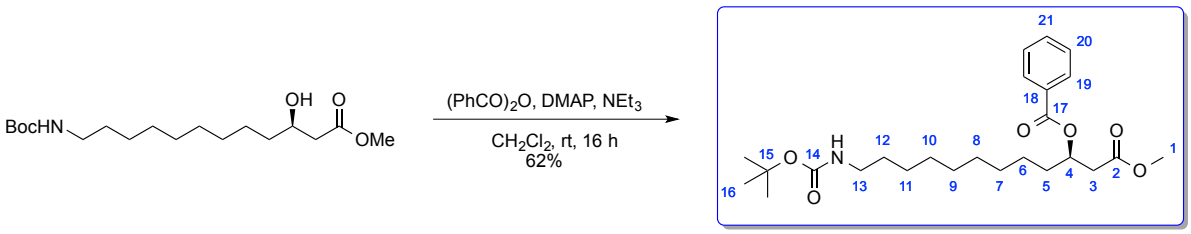
Rf : 0.42 (cyclohexane/EtOAc:6/4, $KMnO_4$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.52 (s, 1H, NH), 4.03 – 3.93 (m, 1H, H_4), 3.70 (s, 3H, H_1), 3.08 (q, J = 6.6 Hz, 2H, H_{13}), 2.90 (d, J = 2.9 Hz, 1H, OH), 2.50 (dd, J = 16.4, 3.4 Hz, 1H, H_3), 2.39 (dd, J = 16.4, 8.8 Hz, 1H, $H_{3'}$), 1.48 – 1.37 (m, 13H, $H_5 + H_6 + H_{16}$), 1.33 – 1.22 (m, 12H, $H_7 + H_8 + H_9 + H_{10} + H_{11} + H_{12}$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.6 (C_2), 156.1 (C_{14}), 79.1 (C_{15}), 68.1 (C_4), 51.8 (C_1), 41.3 (C_{13}), 40.7 (C_3), 36.6 (C_5), 30.2 (C_{12}), 29.6 ($C_6 + C_{11} + C_7$), 29.4 (C_{10}), 28.6 (C_{16}), 26.9 (C_8), 25.6 (C_9).

MS (CI, NH_3) : m/z 348 ($[M+NH_4]^+$), 346 ($[M+H]^+$), 307 ($[M-C_4H_8+NH_4]^+$), 290 ($[M-C_4H_8+H]^+$), 246 ($[M- C_4H_8-CO_2+H]^+$).

(*R*)-12-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-1-methoxy-1-oxododecan-3-yl benzoate **115**



114 **115**

Chemical Formula: $C_{25}H_{39}NO_6$
MW = 449.59 g.mol^{-1}

To a solution of **114** (50 mg, 0.15 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (3 mL) were successively added Bz_2O (34 mg, 0.15 mmol, 1.05 equiv), NEt_3 (31 µL, 0.22 mmol, 1.5 equiv) and a dash of DMAP. The mixture was stirred at rt for 16 h and quenched with saturated Na_2CO_3. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2, the combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was purified using petroleum ether/EtOAc (85/15) as eluent to afford the desired product **115** (45 mg, 69%) as a colorless oil.

Rf : 0.53 (cyclohexane/EtOAc:7/3, $KMnO_4$).

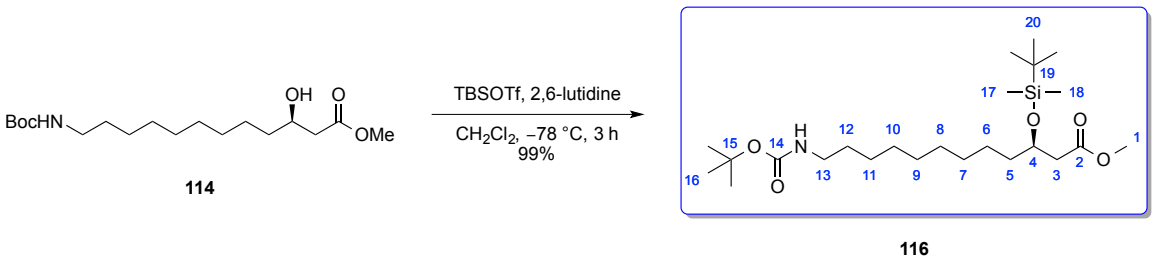
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 – 7.99 (m, 2H, H_{20}), 7.58 – 7.51 (m, 1H, H_{21}), 7.46 – 7.39 (m, 2H, H_{19}), 5.50 – 5.41 (m, 1H, H_4), 4.50 (s, 1H, NH), 3.65 (s, 3H, H_1), 3.08 (quad, J = 6.5 Hz, 2H, H_{13}), 2.75 (dd, J = 15.3, 7.3 Hz, 1H, H_3), 2.65 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H, $H_{3'}$), 1.84 – 1.63 (m, 2H, H_5), 1.50 – 1.20 (m, 23H, $H_6 + H_7 + H_8 + H_9 + H_{10} + H_{11} + H_{12} + H_{16}$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171.0 (C_2), 166.0 (C_{17}), 156.1 (C_{14}), 133.1 (C_{21}), 130.4 (C_{18}), 129.7 (C_{20}), 128.5 (C_{19}), 79.1 (C_{15}), 71.3 (C_4), 51.9 (C_1), 40.7 (C_{13}), 39.3 (C_3), 34.2 (C_5), 30.2 (C_{12}), 29.5 (C_6), 29.4 ($C_7 + C_{11}$), 29.3 (C_{10}), 28.6 (C_{16}), 26.9 (C_8), 25.3 (C_9).

SFC : Chiralpak ID, $scCO_2$/MeOH 93/7, 4 mL/min, P = 150 bar, λ = 215 nm, t_R = 6.62 min (minor), t_R = 6.96 min (major), ee = 98%.

MS (CI, NH_3) : m/z 467 ($[M+NH_4]^+$), 450 ($[M+H]^+$), 411 ($[M-C_4H_8+NH_4]^+$), 394 ($[M-C_4H_8+H]^+$), 350 ($[M- C_4H_8-CO_2+H]^+$).

methyl (*R*)-12-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)dodecanoate **116**



Chemical Formula: $C_{24}H_{49}NO_5Si$
MW = 459.74 g.mol^{-1}

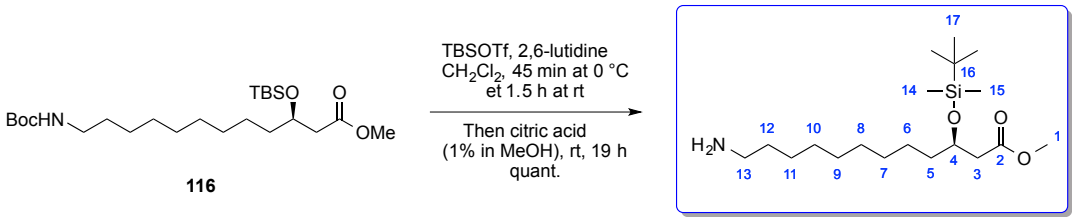
To a solution of **114** (904 mg, 2.612 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (32 mL) cooled to –78 °C were successively added TBSOTf (1.20 mL, 5.23 mmol, 2 equiv) and 2,6-lutidine (1.20 mL, 10.47 mmol, 4 equiv). The mixture was stirred at –78 °C for 3 h and quenched with saturated NH_4Cl. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2, the combined organic layers were washed with staurated NH_4Cl, dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography using petroleum ether/EtOAc (9/1) as eluent to afford the desired product (1.19 g, 99%) as a yellow oil **116**.

Rf : 0.45 (cyclohexane/EtOAc:8/2, $KMnO_4$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.59 (s, 1H, NH), 4.11 (quint, J = 5.8 Hz, 1H, H_4), 3.65 (s, 3H, H_1), 3.09 (q, J = 6.5 Hz, 2H, H_{13}), 2.44 – 2.40 (m, 2H, H_3), 1.50 – 1.39 (m, 13H, H_5 + H_6 + H_{16}), 1.33 – 1.22 (m, 12H, H_7 + H_8 + H_9 + H_{10} + H_{11} + H_{12}), 0.85 (s, 3H, H_{19}), 0.05 (s, 3H, H_{17}), 0.02 (s, 3H, $H_{17'}$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172.5 (C_2), 156.1 (C_{14}), 79.1 (C_{15}), 69.6 (C_4), 51.6 (C_1), 42.7 (C_{13}), 40.8 (C_3), 37.8 (C_5), 30.2 (C_{12}), 29.8 (C_6), 29.6 (C_{11} + C_7), 29.4 (C_{10}), 28.6 (C_{16}), 26.9 (C_8), 25.9 (C_{20}), 25.1 (C_9), 18.1 (C_{19}), –4.4 (C_{17}), –4.7 (C_{18}).

methyl (*R*)-12-amino-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)dodecanoate **102**



Chemical Formula: $C_{19}H_{41}NO_3Si$
MW = 359.63 g.mol^{-1}

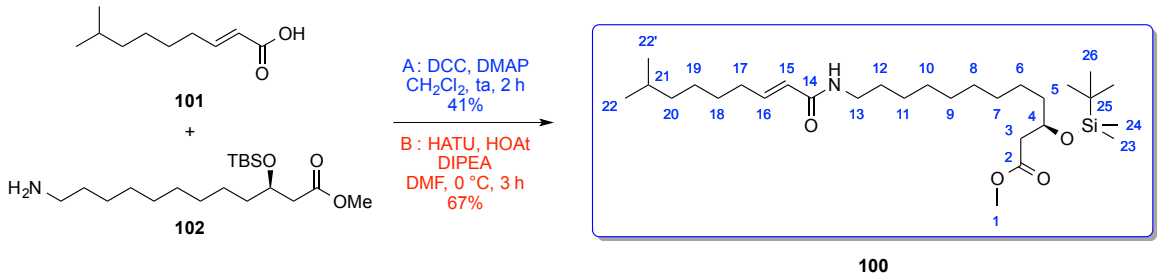
To a solution of **116** (175 mg, 0.38 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (9 mL) cooled to 0 °C were successively added 2,6-lutidine (0.09 mL, 0.76 mmol, 2 equiv) and TBSOTf (0.13 mL, 0.57 mmol, 1.5 equiv). The mixture was stirred at 0 °C for 45 minutes, then at room temperature for 1.5 h and the solvent was removed under reduced pressure. A 1% solution of citric acid in MeOH (10 mL) was added and the mixture was stirred at rt for 19 h. The solvent was removed under reduced pressure and saturated $NaHCO_3$ was added. The aqueous layer was extracted with EtOAc, the combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography using CH_2Cl_2/MeOH (9/1) as eluent to afford the desired product **102** (164 mg, quantitative yield) as a yellow oil.

Rf : 0.59 (CH_2Cl_2/MeOH : 8/2, Kagi-Mosher).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.57 (s, 2H, NH_2), 4.11 (quint, J = 6.4 Hz, 1H, H_4), 3.65 (s, 3H, H_1), 2.96 (t, J = 7.9 Hz, 2H, H_{13}), 2.44 – 2.40 (m, 2H, H_3), 1.70 – 1.58 (m, 2H, H_5), 1.51 – 1.42 (m, 2H, H_6), 1.36 – 1.21 (m, 12H, H_7 + H_8 + H_9 + H_{10} + H_{11} + H_{12}), 0.85 (s, 9H, H_{17}), 0.05 (s, 3H, H_{14}), 0.02 (s, 3H, H_{15}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172.6 (C_2), 69.6 (C_4), 51.6 (C_1), 42.7 (C_{13}), 40.8 (C_3), 37.8 (C_5), 29.7 (C_6), 29.5 (C_{12}), 29.3 (C_{11}), 29.1 (C_7), 27.3 (C_{10}), 26.3 (C_8), 25.9 (C_{17}), 25.1 (C_9), 18.1 (C_{16}), –4.4 (C_{14}), –4.7 (C_{15}).

methyl (*R*,*E*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-12-(8-methylnon-2-enamido)dodecanoate **100**



100

Chemical Formula: $C_{29}H_{57}NO_4Si$
MW = 511.86 g.mol^{-1}

A : To a solution of **102** (70 mg, 0.20 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (2 mL) were successively added a solution of **101** (40 mg, 0.24 mmol, 1.2 equiv) in CH_2Cl_2 (2 mL), DMAP (72 mg, 0.59 mmol, 3 equiv) and a solution of DCC (53 mg, 0.26 mmol, 1.3 equiv) in CH_2Cl_2 (1 mL). The mixture was stirred at rt for 2 h and quenched by saturated $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2, the combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. The mixture was dissolved in acetone, filtrated and the solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography using petroleum ether/EtOAc (8/2) as eluent to afford the desired product **100** (41 mg, 41%) as a yellow oil.

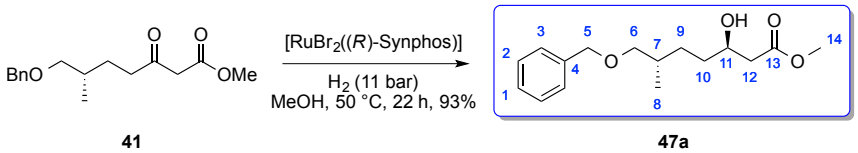
B : To a mixture of **102** (70 mg, 0.20 mmol, 1 equiv) and **101** (40 mg, 0.24 mmol, 1.2 equiv) in DMF (2.5 mL) cooled to 0 °C were successively added DIPEA (0.10 mL, 0.59 mmol, 3 equiv), HOAt (32 mg, 0.24 mmol, 1.2 equiv) and HATU (89 mg, 0.24 mmol, 1.2 equiv). The mixture was stirred for 3 h, then EtOAc was added, the organic layer was washed once with water, twice with brine and dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography using petroleum ether/EtOAc (8/2) as eluent to afford the desired product **100** (67 mg, 67%) as a yellow oil.

Rf : 0.45 (cyclohexane/EtOAc:7/3, Kagi-Mosher).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.86 – 6.76 (m, 1H, H_{16}), 5.75 (d, J = 15.2 Hz, 1H, H_{15}), 5.52 (bs, 1H, NH), 4.15 – 4.03 (m, 1H, H_4), 3.65 (s, 3H, H_1), 3.32 – 3.25 (m, 2H, H_{13}), 2.43 – 2.41 (m, 2H, H_3), 2.16 – 2.11 (m, 2H, H_{17}), 1.50 – 1.15 (m, 21H, $H_6 + H_7 + H_8 + H_9 + H_{10} + H_{11} + H_{12} + H_{18} + H_{19} + H_{20} + H_{21}$), 0.87 – 0.84 (m, 15H, $H_{22} + H_{22'} + H_{26}$), 0.04 (s, 3H, H_{23}), 0.02 (s, 3H, H_{24}).

MS (CI, NH_3) : m/z 512.54 ($[M+H]^+$).

methyl (3*R*,6*S*)-7-(benzyloxy)-3-hydroxy-6-methylheptanoate **47a**



Chemical Formula: $C_{16}H_{24}O_4$
MW = 280.36 g.mol^{-1}

Catalyst was first prepared *in situ*: Ru(cyclooctadiene)[η^3-$(CH_2)_2CHCH_3]_2$ (4.1 mg, 0.0129 mmol, 0.02 equiv) and (*R*)-Synphos (9.1 mg, 0.0142 mmol, 0.022 equiv) were placed in a Schlenk tube, which was purged with argon. Anhydrous acetone (0.7 mL), previously degased by three vacuum/argon cycles, and a 0.165 M solution of methanolic hydrobromic acid (0.17 mL, 0.0285 mmol, 0.044 equiv) were successively added. The suspension was stirred at room temperature for 30 minutes. The solvent was evaporated under vacuum to provide the catalyst as an orange solid. A solution of **41** (180 mg, 0.647 mmol, 1 equiv) in previously degased MeOH (1 mL) was added and the mixture was stirred under 11 bar of H_2 at 50 °C for 22 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude mixture was purified by silica gel column chromatography using petroleum ether/EtOAc (8/2) as eluent to afford the desired product **47a** (168 mg, 93%) as a yellow oil.

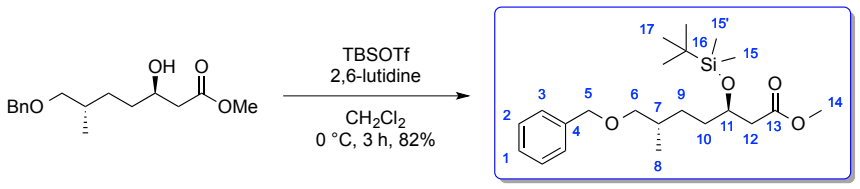
R_f : 0.28 (cyclohexane/AcOEt:7/3, $KMnO_4$).

$[\alpha]_{20}^{D}$: –14.8 (*c* 0.50, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.34 – 7.28 (m, 2H, H_2), 7.23 – 7.06 (m, 3H, H_1 + H_3), 4.33 (s, 2H, H_5), 3.91 – 3.80 (m, 1H, H_{11}), 3.28 (s, 3H, H_{14}), 3.17 (dd, *J* = 8.9, 5.8 Hz, 1H, H_6), 3.10 (dd, *J* = 8.9, 6.2 Hz, 1H, $H_{6'}$), 2.78 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, OH), 2.22 (dd, *J* = 16.2, 8.0 Hz, 1H, H_{12}), 2.15 (dd, *J* = 16.2, 4.2 Hz, 1H, $H_{12'}$), 1.79 – 1.54 (m, 2H, H_7 + H_{10}),1.43 – 1.22 (m, 2H, $H_{10'}$ + H_9), 1.16 – 1.01 (m, 1H, $H_{9'}$), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H_8).

^{13}C NMR (C_6D_6, 75 MHz) δ 173.2 (C_{13}), 139.5 (C_4), 128.6 (C_2), 127.8 (C_3), 127.6 (C_1), 75.8 (C_5), 73.2 (C_6), 68.4 (C_{11}), 51.1 (C_{14}), 41.5 (C_{12}), 34.4 (C_{10}), 33.9 (C_7), 29.9 (C_9), 17.5 (C_8).

methyl (3*R*,6*S*)-7-(benzyloxy)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methylheptanoate **48a**



47a **48a**

Chemical Formula: $C_{22}H_{38}O_4Si$
MW = 394.63 g.mol^{-1}

To a solution of **47a** (137 mg, 0.49 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (3 mL) cooled to 0 °C were successively added 2,6-lutidine (0.45 mL, 1.96 mmol, 4 equiv) and TBSOTf (0.40 mL, 3.42 mmol, 7 equiv). The mixture was stirred at 0 °C for 3 hours and quenched by saturated aqueous NH_4Cl at 0 °C. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2, the combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography using pentane/EtOAc (97/3) as eluent to afford the desired product **48a** (159 mg, 82%) as a yellow oil.

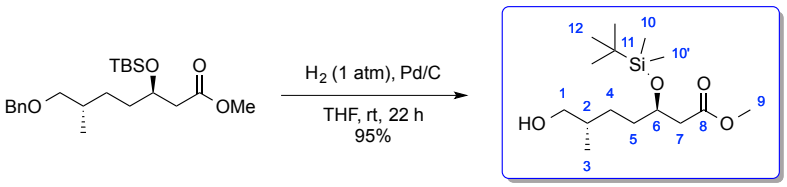
R_f : 0.75 (cyclohexane/EtOAc:7/3, $KMnO_4$).

$[\alpha]_{20}^{D}$: –15.8 (*c* 0.45, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.34 – 7.28 (m, 2H, H_2), 7.24 – 7.06 (m, 3H, H_1 + H_3), 4.33 (s, 2H, H_5), 4.26 – 4.16 (m, 1H, H_{11}), 3.37 (s, 3H, H_{14}), 3.17 (dd, *J* = 8.9, 6.0 Hz, 1H, H_6), 3.12 (dd, *J* = 8.9, 6.2 Hz, 1H, $H_{6'}$), 2.45 (dd, *J* = 14.7, 7.7 Hz, 1H, H_{12}), 2.29 (dd, *J* = 14.7, 4.8 Hz, 1H, $H_{12'}$), 1.78 – 1.62 (m, 1H, H_{10}), 1.62-1.40 (m, 3H, H_9 + $H_{10'}$), 1.22-1.04 (m, 1H, H_7), 0.98 (s, 9H, H_{17}), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H_8), 0.11 (s, 3H, H_{15}), 0.10 (s, 3H, $H_{15'}$).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 171.7 (C_{13}), 139.5 (C_4), 128.6 (C_2), 128.4 (C_3), 127.7 (C_1), 75.8 (C_5), 73.2 (C_6), 70.1 (C_{11}), 51.0 (C_{14}), 42.5 (C_{12}), 35.3 (C_{10}), 34.0 (C_7), 29.2 (C_9), 26.1 (C_{17}), 18.3 (C_{16}), 17.4 (C_8), –4.3 (C_{15}), –4.6 ($C_{15'}$).

methyl (3*R*,6*S*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-7-hydroxy-6-methylheptanoate **49a**



48a **49a**

Chemical Formula: $C_{15}H_{32}O_4Si$
MW = 304.50 g.mol^{-1}

To a solution of **48a** (138 mg, 0.35 mmol, 1 equiv) in THF (1.8 mL) was added palladium on charcoal 10% (56 mg, 0.05 mmol, 0.15 equiv). The medium was purged with argon and three vaccum-H_2 cycles were made. The mixture was stirred at rt for 22 h under 1 atm of H_2, filtered on celite and the solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was purified on silica gel colmn chromatography using petroleum ether/MTBE (6/4) as eluent to afford the desired product **49a** (102 mg, 95%) as a colorless oil.

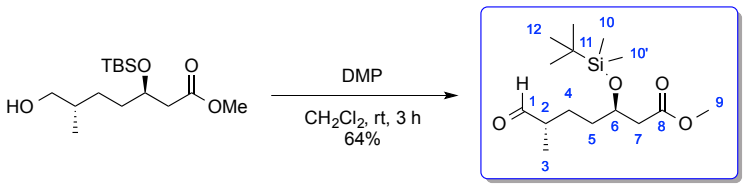
R_f : 0.38 (cyclohexane/AcOEt:7/3, $KMnO_4$).

$[\alpha]_{20}^{D}$: –17.8 (*c* 0.75, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 4.24 – 4.14 (m, 1H, H_6), 3.38 (s, 3H, H_9), 3.21 (dd, *J* = 10.4, 5.7 Hz, 1H, H_1), 3.15 (dd, *J* = 10.4, 5.9 Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.44 (dd, *J* = 14.7, 7.6 Hz, 1H, H_7), 2.29 (dd, *J* = 14.7, 4.8 Hz, 1H, $H_{7'}$), 1.59 – 1.26 (m, 4H, H_2 + H_5 + H_4), 1.12 – 1.00 (m, 1H, $H_{4'}$), 0.98 (s, 9H, H_{12}), 0.82 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H_3), 0.11 (s, 3H, H_{10} + H_9), 0.10 (s, 3H, $H_{9'}$).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 171.8 (C_8), 70.0 (C_6), 67.8 (C_1), 51.1 (C_9), 42.4 (C_7), 36.0 (C_2), 35.2 (C_5), 28.6 (C_4), 26.1 (C_{12}), 18.3 (C_{11}), 16.8 (C_3), –4.3 (C_{10}), –4.6 ($C_{10'}$).

methyl (3*R*,6*S*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methyl-7-oxoheptanoate **119**



49a **119**

Chemical Formula: $C_{15}H_{30}O_4Si$
MW = 302.49 g.mol^{-1}

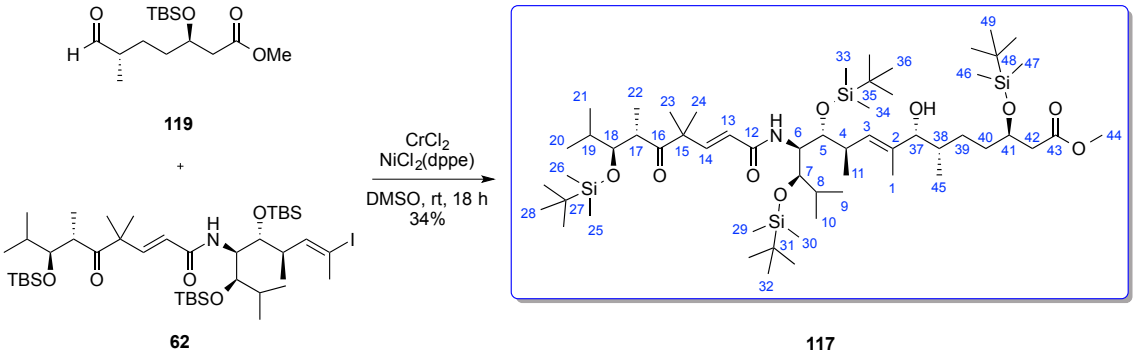
To a solution of **49a** (82 mg, 0.27 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added DMP (171 mg, 0.40 mmol, 1.5 equiv) and the mixture was stirred at rt for 3 h. After dilution with Et_2O, the organic layer was successively washed with saturated aqueous $Na_2S_2O_3$ and a saturated solution of $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted three times with AcOEt, the combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography using petroleum ether/iPr$_2$O (8/2) as eluent to afford the desired product **119** (52 mg, 64%) as a colorless oil.

R_f : 0.68 (cyclohexane/EtOAc:6/4, $KMnO_4$).

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 9.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H, CHO), 4.17 – 4.06 (m, 1H, H_6), 3.37 (s, 3H, H_9), 2.38 (dd, J = 14.8, 7.4 Hz, 1H, H_7), 2.19 (dd, J = 14.8, 5.0 Hz, 1H, $H_{7'}$), 1.78 (sextd, J = 6.9, 1.5 Hz, 1H, H_2), 1.56 – 1.44 (m, 1H), 1.39 – 1.25 (m, 3H), 1.19 – 1.05 (m, 1H), 0.95 (s, 9H, H_{12}), 0.75 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H_3), 0.09 (s, 3H, H_{10}), 0.06 (s, 3H, $H_{10'}$).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 203.0 (C_1), 171.5 (C_8), 69.5 (C_6), 51.1 (C_9), 46.1 (C_2), 42.3 (C_7), 34.9 (C_5), 26.0 (C_{12}), 25.8 (C_4), 18.2 (C_{11}), 13.3 (C_3), –4.4 (C_{10}), –4.6 ($C_{10'}$).

methyl (3*R*,6*S*,10*R*,11*R*,12*R*,13*R*,*E*)-3,11,13-tris((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-12-((6*S*,7*S*,*E*)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4,4,6,8-tetramethyl-5-oxonon-2-enamido)-7-hydroxy-6,8,10,14-tetramethylpentadec-8-enoate **117**



Chemical Formula: $C_{57}H_{115}NO_9Si_4$
MW = 1070.89 g.mol^{-1}

Compound **117** was obtained as a colorless oil following the same procedure than for compound **65**.

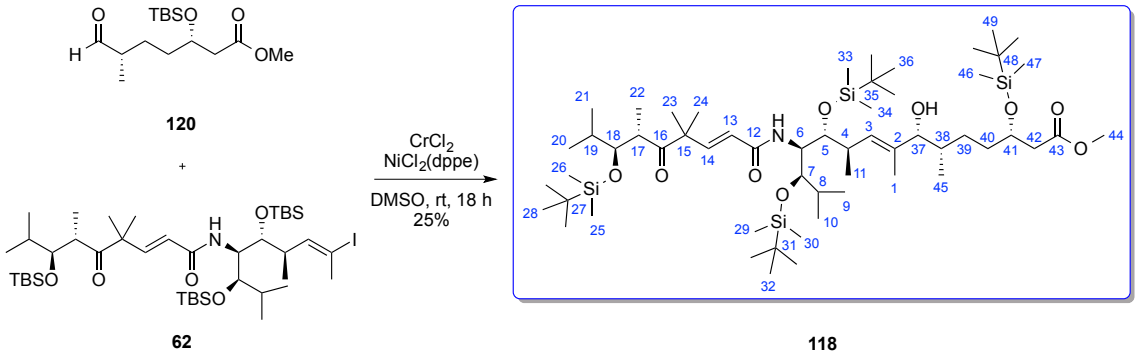
Rf : 0.38 (major isomer) (cyclohexane/*i*Pr_2O:5/5, Kagi-Mosher).

^{1}H NMR (major isomer) (300 MHz, C_6D_6) δ 7.30 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.52 – 4.43 (m, 1H), 4.32 – 4.22 (m, 1H), 4.11 (dd, J = 3.6, 0.9 Hz, 1H), 3.95 – 3.85 (m, 1H), 3.70 – 3.64 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.24 – 3.12 (m, 1H), 2.85 – 2.71 (m, 1H), 2.50 (dd, J = 14.7, 7.7 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 14.7, 4.6 Hz, 1H), 2.11 – 1.98 (m, 1H), 1.89 – 1.77 (m, 1H), 1.77 – 1.68 (m, 1H), 1.68 – 1.59 (m, 6H), 1.46 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.18 (dd, J = 6.8, 5.4 Hz, 6H), 1.11 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.02 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 0.97 – 0.94 (m, 3H), 0.94 – 0.90 (m, 6H), 0.89 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 0.25 (s, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.10 (s, 3H).

^{13}C NMR (major isomer) (100 MHz, C_6D_6) δ 211.9, 171.7, 165.5, 149.2, 139.1, 128.3, 128.1, 127.8, 127.3, 123.1, 83.7, 79.5, 78.9, 76.1, 70.4, 54.6, 51.3, 51.0, 45.1, 42.7, 40.0, 36.2, 35.2, 31.6, 31.4, 30.2, 30.1, 28.8, 26.7, 26.4, 26.3, 26.1, 23.9, 23.0, 20.0, 19.9, 18.9, 18.8, 18.3, 18.0, 16.7, 16.6, 16.6, 16.3, 11.1, –2.6, –2.8, –3.4, –3.7, –4.2, –4.6.

MS (ESI, NH_3) : m/z 1093 ([M+Na]$^+$), 1088 ([M+NH_4]$^+$).

methyl (3*S*,6*S*,10*R*,11*R*,12*R*,13*R*,*E*)-3,11,13-tris((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-12-((6*S*,7*S*,*E*)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4,4,6,8-tetramethyl-5-oxonon-2-enamido)-7-hydroxy-6,8,10,14-tetramethylpentadec-8-enoate **118**



Chemical Formula: $C_{57}H_{115}NO_9Si_4$
MW = 1070.89 g.mol^{-1}

Compound **118** was obtained as a colorless oil following the same procedure than for compound **65**.

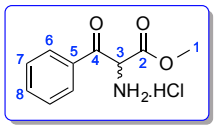
^{1}H NMR (major isomer) (400 MHz, C_6D_6) δ 7.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 9.2, 1.7 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 9.6, 1.5 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (dd, J = 9.2, 6.8 Hz, 1H), 2.78 – 2.73 (m, 1H), 2.46 (dd, J = 14.8, 7.7 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 14.8, 4.7 Hz, 1H), 2.03 – 2.00 (m, 2H), 1.83 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.77 – 1.72 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.18 – 1.14 (m, 10H), 1.10 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (s, 18H), 0.995 (s, 9H), 0.991 (s, 9H), 1.02 – 0.90 (m, 12H), 0.18 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.15 (s, 6H), 0.15 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H).

^{13}C NMR (major isomer) (100 MHz, C_6D_6) δ 211.9, 171.7, 165.5, 149.2, 139.1, 128.7, 128.3, 128.1, 127.8, 127.2, 123.1, 83.9, 79.5, 78.9, 76.1, 70.3, 54.6, 51.3, 51.0, 45.1, 42.7, 40.0, 36.5, 35.4, 32.4, 31.6, 31.4, 30.2, 30.0, 29.8, 28.7, 26.7, 26.4, 26.3, 26.1, 26.0, 23.9, 23.1, 23.0, 19.9, 18.9, 18.8, 18.3, 18.0, 16.6, 16.3, 14.4, 11.1, –2.6, –2.8, –2.8, –3.5, –3.7, –4.2, –4.5, –4.6.

MS (ESI, NH_3) : m/z 1071 ($[M+H]^+$), 1093 ($[M+Na]^+$), 1088 ($[M+NH_4]^+$).

Substrates 121a-s

methyl 2-amino-3-oxo-3-phenylpropanoate hydrochloride **121a**



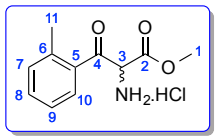
121a

Chemical Formula: $C_{10}H_{12}ClNO_3$
MW = 229.66 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.25 (s, 3H, NH_3), 8.18 – 8.15 (m, 2H, H_6), 7.79 – 7.74 (m, 1H, H_8), 7.64 – 7.59 (m, 2H, H_7), 6.25 (s, 1H, H_3), 3.67 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 189.5 (C_4), 164.5 (C_2), 135.1 (C_8), 133.6 (C_5), 129.8 (C_6), 129.0 (C_7), 56.8 (C_3), 53.8 (C_1).

methyl 2-amino-3-oxo-3-(*o*-tolyl)propanoate hydrochloride **121b**



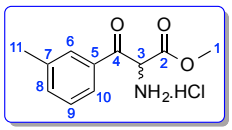
121b

Chemical Formula: $C_{11}H_{14}ClNO_3$
MW = 243.69 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.33 (s, 3H, NH_3), 8.14 – 8.11 (m, 1H, H_{10}), 7.57 – 7.53 (m, 1H, H_9), 7.43 – 7.36 (m, 2H, H_7 + H_8), 6.08 (s, 1H, H_3), 3.63 (s, 3H, H_1), 2.39 (s, 3H, H_{11}).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 192.8 (C_4), 165.3 (C_2), 139.5 (C_6), 134.5 (C_5), 133.7 (C_8), 132.4 (C_7), 131.3 (C_{10}), 126.5 (C_9), 58.8 (C_3), 53.7 (C_1), 20.5 (C_{11}).

methyl 2-amino-3-oxo-3-(*m*-tolyl)propanoate hydrochloride **121c**



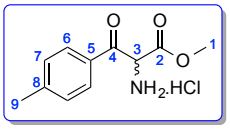
121c

Chemical Formula: $C_{11}H_{14}ClNO_3$
MW = 243.69 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.25 (s, 3H, NH_3), 7.99 – 7.97 (m, 2H, H_6 + H_{10}), 7.60 – 7.47 (m, 2H, H_8 + H_9), 6.22 (s, 1H, H_3), 3.67 (s, 3H, H_1), 2.40 (s, 3H, H_{11}).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 189.5 (C_4), 164.6 (C_2), 138.5 (C_7), 135.7 (C_8), 133.7 (C_5), 129.9 (C_9), 128.8 (C_6), 127.2 (C_{10}), 56.7 (C_3), 53.8 (C_1), 20.8 (C_{11}).

methyl 2-amino-3-oxo-3-(*p*-tolyl)propanoate hydrochloride **121d**



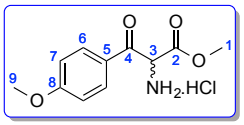
121d

Chemical Formula: $C_{11}H_{14}ClNO_3$
MW = 243.69 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.24 (s, 3H, NH_3), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_7), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_6), 6.20 (s, 1H, H_3), 3.66 (s, 3H, H_1), 2.41 (s, 3H, H_9).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 189.7 (C_4), 165.4 (C_2), 146.7 (C_8), 131.7 (C_5), 130.5 (C_7), 130.1 (C_6), 56.7 (C_3), 53.8 (C_1), 21.2 (C_9).

methyl 2-amino-3-(4-methoxyphenyl)-3-oxopropanoate hydrochloride **121e**



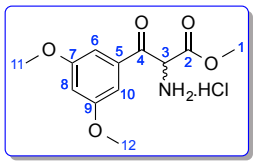
121e

Chemical Formula: $C_{11}H_{14}ClNO_4$
MW = 259.69 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.13 (s, 3H, NH_3), 8.16 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H_6), 7.14 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H_7), 6.19 (s, 1H, H_3), 3.90 (s, 3H, H_9), 3.69 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 187.4 (C_4), 164.8 (C_2), 164.7 (C_8), 132.5 (C_5), 126.4 (C_6), 114.3 (C_7), 56.4 (C_3), 55.9 (C_9), 53.7 (C_1).

methyl 2-amino-3-(3,5-dimethoxyphenyl)-3-oxopropanoate hydrochloride **121f**



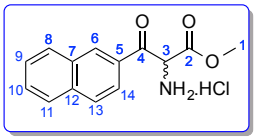
121f

Chemical Formula: $C_{12}H_{16}ClNO_5$
MW = 289.71 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.29 (s, 3H, NH_3), 7.29 (d, J = 2.2 Hz, 2H, H_6 + H_{10}), 6.88 (t, J = 2.1 Hz, 1H, H_8), 6.29 (s, 1H, H_3), 3.82 (s, 6H, H_{11} + H_{12}), 3.68 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 189.2 (C_4), 164.6 (C_2), 160.6 (C_7 + C_9), 135.5 (C_5), 107.5 (C_6), 106.9 (C_{10}), 105.9 (C_8), 56.9 (C_3), 55.8 (C_{11} + C_{12}), 53.8 (C_1).

methyl 2-amino-3-(naphthalen-2-yl)-3-oxopropanoate hydrochloride **121g**



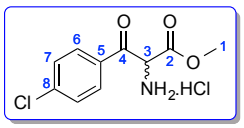
121g

Chemical Formula: $C_{14}H_{14}ClNO_3$
MW = 279.72 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.29 (s, 3H, NH_3), 9.02 (s, 1H, H_6), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{13}), 8.09 (s, 2H, H_8 + H_{11}), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{14}), 7.81 – 7.64 (m, 2H, H_9 + H_{10}), 6.43 (s, 1H, H_3), 3.68 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 189.4 (C_4), 164.7 (C_2), 135.7 (C_5), 133.0 (C_6), 131.9 (C_7), 131.0 (C_{12}), 130.0 (C_8), 129.8 (C_{10}), 128.6 (C_{13}), 127.8 (C_{11}), 127.4 (C_9), 124.0 (C_{14}), 56.6 (C_3), 53.8 (C_1).

methyl 2-amino-3-(4-chlorophenyl)-3-oxopropanoate hydrochloride **121h**



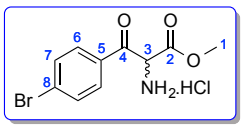
121h

Chemical Formula: $C_{10}H_{11}Cl_2NO_3$
MW = 264.10 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.21 (s, 3H, NH_3), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_6), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_7), 6.29 (s, 1H, H_3), 3.68 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 189.6 (C_4), 165.1 (C_2), 140.7 (C_8), 133.0 (C_5), 132.2 (C_7), 129.7 (C_6), 57.0 (C_3), 53.9 (C_1).

methyl 2-amino-3-(4-bromophenyl)-3-oxopropanoate hydrochloride **121i**



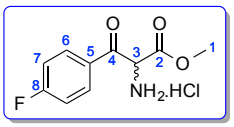
121i

Chemical Formula: $C_{10}H_{11}ClBrNO_3$
MW = 308.56 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.22 (s, 3H, NH_3), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_6), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_7), 6.28 (s, 1H, H_3), 3.68 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 188.9 (C_4), 164.3 (C_2), 132.7 (C_5), 132.1 (C_7), 131.6 (C_6), 129.5 (C_8), 56.8 (C_3), 53.8 (C_1).

methyl 2-amino-3-(4-fluorophenyl)-3-oxopropanoate hydrochloride **121j**



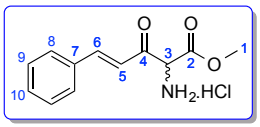
121j

Chemical Formula: $C_{10}H_{11}ClFNO_3$
MW = 247.65 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.27 (s, 3H, NH_3), 8.27 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 2H, H_7), 7.46 (t, J = 8.8 Hz, 2H, H_6), 6.29 (s, 1H, H_3), 3.67 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 187.6 (C_4), 187.2 (C_2), 163.9 (d, J = 8.8 Hz, C_8), 132.6 (d, J = 9.9 Hz, C_6), 130.0 (d, J = 1.7 Hz, C_5), 115.7 (d, J = 22.0 Hz, C_7), 56.3 (C_3), 53.3 (C_1).

methyl (*E*)-2-amino-3-oxo-5-phenylpent-4-enoate hydrochloride **121k**



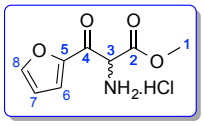
121k

Chemical Formula: $C_{12}H_{14}ClNO_3$
MW = 255.70 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.11 (s, 3H, NH_3), 7.92 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H_6), 7.81 – 7.78 (m, 2H, H_8), 7.51 – 7.49 (m, 3H, H_9 + H_{10}), 7.24 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H_5), 5.68 (s, 1H, H_3), 3.78 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 188.0 (C_4), 164.7 (C_2), 146.6 (C_6), 133.7 (C_7), 131.7 (C_9), 129.2 (C_8), 129.1 (C_{10}), 122.8 (C_5), 59.0 (C_3), 53.8 (C_1).

methyl 2-amino-3-(furan-2-yl)-3-oxopropanoate hydrochloride **121l**



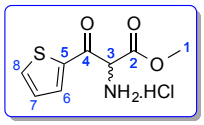
121l

Chemical Formula: $C_8H_{10}ClNO_4$
MW = 219.62 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.29 (s, 3H, NH_3), 8.23 – 8.22 (m, 1H, H_8), 7.98 (d, J = 3.7 Hz, 1H, H_6), 6.88 (dd, J = 3.7, 1.6 Hz, 1H, H_7), 5.86 (s, 1H, H_3), 3.72 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 177.1 (C_4), 165.4 (C_2), 151.4 (C_8), 150.1 (C_5), 124.9 (C_6), 114.1 (C_7), 56.6 (C_3), 54.0 (C_1).

methyl 2-amino-3-oxo-3-(thiophen-2-yl)propanoate hydrochloride **121m**



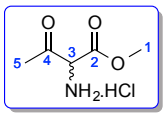
121m

Chemical Formula: $C_8H_{10}ClNO_3S$
MW = 235.68 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.27 (s, 3H, NH_3), 8.40 – 8.39 (m, 1H, H_8), 8.28 – 8.26 (m, 1H, H_6), 7.40 – 7.37 (m, 1H, H_7), 6.10 (s, 1H, H_3), 3.73 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 182.6 (C_4), 165.3 (C_2), 140.7 (C_5), 139.3 (C_8), 138.6 (C_6), 130.1 (C_7), 57.2 (C_3), 54.0 (C_1).

methyl 2-amino-3-oxobutanoate hydrochloride **121n**



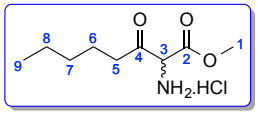
121n

Chemical Formula: $C_5H_{10}ClNO_3$
MW = 167.58 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.04 (s, 3H, NH_3), 5.29 (s, 1H, H_3), 3.80 (s, 3H, H_1), 2.38 (s, 3H, H_5).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 196.8 (C_4), 164.3 (C_2), 61.3 (C_3), 53.7 (C_1), 28.2 (C_5).

methyl 2-amino-3-oxooctanoate hydrochloride **121o**



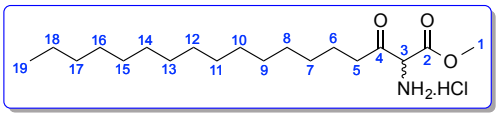
121o

Chemical Formula: $C_9H_{18}ClNO_3$
MW = 223.70 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.03 (s, 3H, NH_3), 5.26 (s, 1H, H_3), 3.79 (s, 3H, H_1), 2.77 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H_5), 1.54 – 1.45 (m, 2H, H_6), 1.30 – 1.19 (m, 4H, H_7 + H_8), 0.85 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H_9).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 199.0 (C_4), 164.3 (C_2), 60.6 (C_3), 53.6 (C_1), 40.0 (C_5), 30.3 (C_7), 22.1 (C_6), 21.8 (C_8), 13.7 (C_9).

methyl 2-amino-3-oxooctadecanoate hydrochloride **121p**



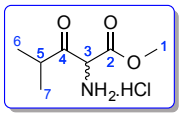
121p

Chemical Formula: $C_{19}H_{38}ClNO_3$
MW = 363.97 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.81 (s, 3H, NH_3), 5.31 (s, 1H, H_3), 3.81 (s, 3H, H_1), 2.83 – 2.66 (m, 2H, H_6), 1.49 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H_5), 1.23 (s, 24H, H_7-H_{18}), 0.85 (t, J = 6.7 Hz, 3H, H_{19}).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 199.1 (C_4), 164.4 (C_2), 60.7 (C_3), 53.7 (C_1), 40.0 (C_5), 31.3 (C_{17}), 29.1 (C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}), 28.9 (C_8), 28.2 (C_7), 22.6 (C_6), 22.1 (C_{18}), 14.0 (C_{19}).

methyl 2-amino-4-methyl-3-oxopentanoate hydrochloride **121q**



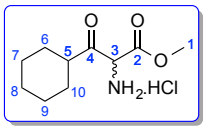
121q

Chemical Formula: $C_7H_{14}ClNO_3$
MW = 195.64 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.12 (s, 3H, NH_3), 5.40 (s, 1H, H_3), 3.77 (s, 3H, H_1), 3.16 – 3.02 (m, 1H, H_5), 1.11 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_6), 0.99 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_7).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 203.1 (C_4), 164.5 (C_2), 59.2 (C_3), 53.8 (C_1), 38.3 (C_5), 18.5 (C_6), 17.4 (C_7).

methyl 2-amino-3-cyclohexyl-3-oxopropanoate hydrochloride **121r**



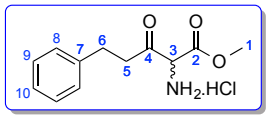
121r

Chemical Formula: $C_{10}H_{18}ClNO_3$
MW = 235.71 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.10 (s, 3H, NH_3), 5.39 (s, 1H, H_3), 3.78 (s, 3H, H_1), 2.90 – 2.83 (m, 1H, H_5), 1.69 – 1.60 (m, 4H, H_6 + H_{10}), 1.34 – 1.08 (m, 6H, H_7 + H_8 + H_9).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 202.0 (C_4), 164.4 (C_2), 59.1 (C_3), 53.7 (C_1), 47.6 (C_5), 28.4 (C_6), 27.2 (C_{10}), 25.2 (C_8), 25.0 (C_7), 24.5 (C_9).

methyl 2-amino-3-oxo-5-phenylpentanoate hydrochloride **121s**



121s

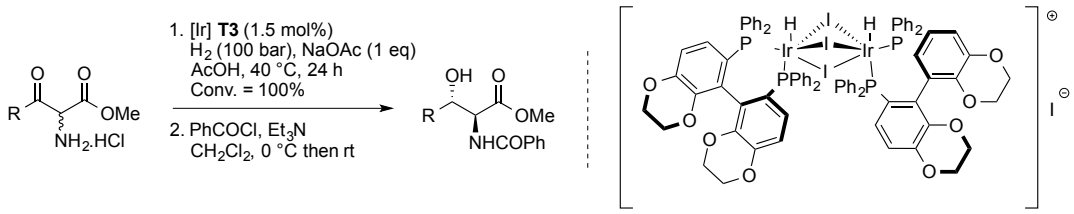
Chemical Formula: $C_{12}H_{16}ClNO_3$
MW = 257.71 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.97 (s, 3H, NH_3), 7.31 – 7.16 (m, 4H, H_{Ar}), 5.34 (s, 1H, H_3), 3.74 (s, 3H, H_1), 3.24 – 3.05 (m, 2H, H_6), 2.83 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H_5).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 198.3 (C_4), 164.2 (C_2), 140.4 (C_7), 128.4 (C_9), 128.3 (C_8), 126.1 (C_{10}), 60.9 (C_3), 53.7 (C_1), 41.6 (C_5), 28.4 (C_6).

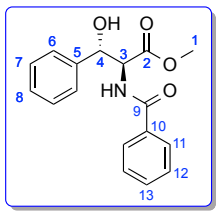
Typical procedure for the Ir-SYNPHOS-catalyzed asymmetric hydrogenation of α-amino-β-keto ester hydrochlorides 121

To a teflon tube charged with α-substituted β-keto ester **121** (0.44 mmol), AcONa (36 mg, 0.44 mmol, 1 equiv) and AcOH (2 mL), was added in one portion solid catalyst [{Ir(H)[(*S*)-SYNPHOS]}$_2$(μ-I)$_3$]I (15 mg, 7 μmol, 1.5 mol %) and the reaction mixture was subjected to three vacuum/argon cycles. Under a flow of argon, the reaction vessel was placed in a stainless steel parallel hydrogenation system equipped with a central mechanical stirrer. The atmosphere of the autoclave was purged three times with argon and twice with H_2. The temperature was adjusted to 40 °C and the autoclave was filled with H_2 (100 bar). After 24 h of reaction, the autoclave was adjusted to rt and atmospheric pressure and finally purged three times with argon. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure. The conversion was determined by ^{1}H NMR analysis of the crude product. To a solution of the previous β-hydroxy ester hydrochloride (102 mg, 0.44 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (2 mL, 0.2 M) were added benzoyl chloride (67 mg, 55 μL, 1.1 equiv) and NEt_3 (134 mg, 190 μL, 3 equiv) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1.5 h and 1 h at rt, then diluted with CH_2Cl_2, quenched with saturated aqueous NH_4Cl, extracted with CH_2Cl_2 and dried over $MgSO_4$. The crude protected product was purified by flash chromatography to afford compound **122**. The diastereomeric ratio was determined by ^{1}H NMR analysis of the crude product, and the enantiomeric ratio was determined by chiral SFC AND HPLC analysis of the purified product using a Chiralcel OD-H, Chiralpak IA, IC, AD-H columns.



121 **122** **T3**

methyl (2*S*,3*S*)-2-benzamido-3-hydroxy-3-phenylpropanoate **122a**



122a

Chemical Formula: $C_{17}H_{17}NO_4$
MW = 299.33 g/mol

White solid, 72% yield, er = 94:6, dr > 99:1.

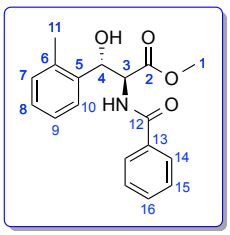
F : 132 °C.

SFC : Chiralpak AD-H, $scCO_2$/MeOH 85/15, 3 mL/min, P = 150 bar, λ = 215 nm, t_R [*syn*] = 7.70 min, t_R [*syn*] = 8.55 min, t_R [*anti*-(*R*,*R*)] = 9.75 min, t_R [*anti*-(*S*,*S*)] = 10.74 min (major).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 – 7.72 (m, 2H, H_{11}), 7.56 – 7.50 (m, 1H, H_{13}), 7.45 – 7.40 (m, 2H, H_{12}), 7.36 – 7.25 (m, 5H, H_6 + H_7 + H_8), 6.92 (d, J = 7.0 Hz, 1H, NH), 5.38 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H_4), 5.22 (dd, J = 7.0, 3.5 Hz, 1H, H_3), 3.76 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.93 (C_2), 168.66 (C_9), 139.01 (C_5), 133.00 (C_{10}), 132.17 (C_{13}), 128.67 (C_7), 128.33 (C_{12}), 128.13 (C_8), 127.15 (C_{11}), 125.88 (C_6), 75.29 (C_4), 59.51 (C_3), 52.71 (C_1).

methyl (2*S*,3*S*)-2-benzamido-3-hydroxy-3-(*o*-tolyl)propanoate **122b**



122b

Chemical Formula: $C_{18}H_{19}NO_4$
MW = 313.35 g/mol

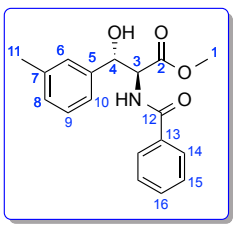
Orange oil, 58% yield, er = 92:8, dr > 99:1.

HPLC : Chiralpak IA, hexane/*i*PrOH 90/10, 1 mL/min, λ = 215 nm; t_R [*syn*] = 11.98 min, t_R [*syn*] = 12.87 min, t_R [*anti*-(*R*,*R*)] = 18.78 min, t_R [*anti*-(*S*,*S*)] = 21.16 min (major).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 – 7.76 (m, 2H, H_{14}), 7.53 – 7.47 (m, 1H, H_{16}), 7.42 – 7.36 (m, 3H, H_7 + H_{15}), 7.25 – 7.12 (m, 3H, H_8 + H_9 + H_{10}), 5.42 (d, J = 3.7 Hz, 1H, H_4), 5.08 (dd, J = 7.9, 3.7 Hz, 1H, H_3), 3.56 (s, 3H, H_1), 2.37 (s, 3H, H_{11}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.36 (C_2), 167.58 (C_{12}), 137.32 (C_5), 134.68 (C_6), 133.22 (C_{13}), 131.93 (C_{16}), 130.48 (C_{15}), 128.54 (C_8 + C_{14}), 127.80 (C_7), 127.15 (C_9), 125.67 (C_{10}), 71.49 (C_4), 57.34 (C_3), 52.10 (C_1), 18.87 (C_{11}).

methyl (2*S*,3*S*)-2-benzamido-3-hydroxy-3-(*m*-tolyl)propanoate **122c**



122c

Chemical Formula: $C_{18}H_{19}NO_4$
MW = 313.35 g/mol

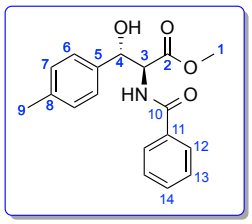
White solid, 72% yield, er = 93:7, dr > 99:1.

HPLC : Chiralpak IC, hexane/*i*PrOH 90/10, 1 mL/min, λ = 215 nm; t_R [*syn*] = 22.06 min, t_R [*syn*] = 34.44 min, t_R [*anti*-(*R*,*R*)] = 47.06 min, t_R [*anti*-(*S*,*S*)] = 59.18 min (major).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 – 7.72 (m, 2H, H_{14}), 7.53 – 7.47 (m, 1H, H_{16}), 7.42 – 7.37 (m, 2H, H_{15}), 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H_9), 7.10 – 7.05 (m, 3H, H_6 + H_8 + H_{10}), 6.98 (d, J = 7.4 Hz, 1H, NH), 5.30 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H_4), 5.18 (dd, J = 7.4, 3.6 Hz, 1H, H_3), 3.71 (s, 3H, H_1), 2.30 (s, 3H, H_{11}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.04 (C_2), 168.38 (C_{12}), 139.00 (C_5), 137.87 (C_7), 133.13 (C_{13}), 132.00 (C_{16}), 128.78 (C_6), 128.55 (C_{15}), 128.14 (C_9), 127.10 (C_8), 126.54 (C_{14}), 122.87 (C_{10}), 74.99 (C_4), 59.32 (C_3), 52.47 (C_1), 21.36 (C_{11}).

methyl (2*S*,3*S*)-2-benzamido-3-hydroxy-3-(*p*-tolyl)propanoate **122d**



122d

Chemical Formula: $C_{18}H_{19}NO_4$
MW = 313.35 g/mol

White solid, 73% yield, er = 94:6, dr > 99:1.

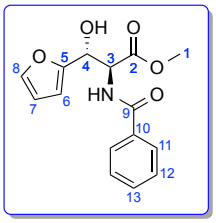
F : 114 °C.

SFC : Chiralpak AD-H, $scCO_2$/MeOH 89/11, 3 mL/min, P = 150 bar, λ = 215 nm, t_R [*syn*] = 8.69 min, t_R [*syn*] = 20.32 min, t_R [*anti*-(*R*,*R*)] = 21.47 min, t_R [*anti*-(*S*,*S*)] = 24.06 min (major).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 – 7.73 (m, 2H, H_{12}), 7.54 – 7.49 (m, 1H, H_{14}), 7.44 – 7.39 (m, 2H, H_{13}), 7.14 (q, J = 8.3 Hz, 4H, H_6 + H_7), 6.93 (d, J = 7.2 Hz, 1H, NH), 5.32 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H_4), 5.20 (dd, J = 7.2, 3.6 Hz, 1H, H_3), 3.74 (s, 3H, H_1), 2.32 (s, 3H, H_9).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.04 (C_2), 168.50 (C_{10}), 137.75 (C_5), 135.98 (C_8), 133.08 (C_{11}), 132.06 (C_{14}), 128.99 (C_7), 128.60 (C_{13}), 127.15 (C_{12}), 125.78 (C_6), 75.03 (C_4), 59.38 (C_3), 52.60 (C_1), 21.09 (C_9).

methyl (2*S*,3*R*)-2-benzamido-3-(furan-2-yl)-3-hydroxypropanoate **122l**



122l

Chemical Formula: $C_{15}H_{15}NO_5$
MW = 289.29 g/mol

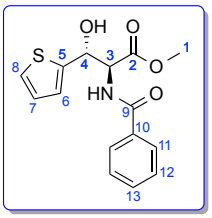
Orange oil, 40% yield, er = 89:11, dr > 99:1.

SFC : Chiralpak IA, $scCO_2$/MeOH 90/10, 4 mL/min, P = 150 bar, λ = 215 nm, t_R [*syn* × *2*] = 4.06 min, t_R [*anti*-(*S*,*S*)] = 5.99 min (major), t_R [*anti*-(*R*,*R*)] = 7.06 min.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 – 7.75 (m, 2H, H_{11}), 7.53 – 7.35 (m, 4H, H_8 + H_{12} + H_{13}), 7.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, NH), 6.34 – 6.30 (m, 2H, H_6 + H_7), 5.36 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H_4), 5.22 (dd, *J* = 6.8, 3.6 Hz, 1H, H_3), 3.80 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.72 (C_2), 168.81 (C_9), 152.54 (C_5), 142.47 (C_8), 133.03 (C_{10}), 132.18 (C_{13}), 128.66 (C_{12}), 127.20 (C_{11}), 110.32 (C_6), 107.74 (C_7), 70.03 (C_4), 58.12 (C_3), 53.03 (C_1).

methyl (2*S*,3*R*)-2-benzamido-3-hydroxy-3-(thiophen-2-yl)propanoate **122m**



122m

Chemical Formula: $C_{15}H_{15}NO_4S$
MW = 305.35 g/mol

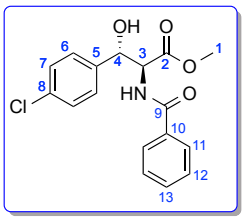
Pale yellow oil, 85% yield, er = 96:4, dr > 99:1.

SFC : Chiralpak AD-H, $scCO_2$/MeOH 80/20, 4 mL/min, P = 150 bar, λ = 215 nm, t_R [*syn*] = 2.89 min, t_R [*syn*] = 3.78 min, t_R [*anti*-(*R*,*R*)] = 5.36 min, t_R [*anti*-(*S*,*S*)] = 5.92 min (major).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 – 7.77 (m, 2H, H_{11}), 7.55 – 7.50 (m, 1H, H_{13}), 7.45 – 7.40 (m, 2H, H_{12}), 7.24 (dd, *J* = 5.0, 1.2 Hz, 1H, H_8), 7.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, NH), 6.95 (dd, *J* = 5.0, 3.6 Hz, 1H, H_7), 6.91 – 6.89 (m, 1H, H_6), 5.65 (dd, *J* = 3.6, 0.5 Hz, 1H, H_4), 5.29 (dd, *J* = 7.0, 3.6 Hz, 1H, H_3), 3.78 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.47 (C_2), 168.99 (C_9), 142.42 (C_5), 132.89 (C_{10}), 132.21 (C_{13}), 128.64 (C_{12}), 127.22 (C_{11}), 126.69 (C_8), 125.21 (C_7), 124.29 (C_6), 72.03 (C_4), 59.30 (C_3), 52.89 (C_1).

methyl (2*S*,3*S*)-2-benzamido-3-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropanoate **122h**



122h

Chemical Formula: $C_{17}H_{16}ClNO_4$
MW = 333.77 g/mol

White solid, 72% yield, er = 89:11, dr > 99:1.

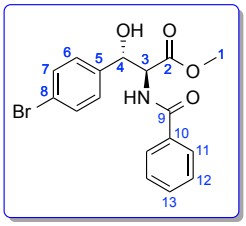
F : 147 °C.

SFC : Chiralpak AD-H, $scCO_2$/MeOH 85/15, 4 mL/min, P = 150 bar, λ = 215 nm, t_R [*syn*] = 4.43 min, t_R [*syn*] = 7.51 min, t_R [*anti*-(*S*,*S*)] = 11.63 min (major), t_R [*anti*-(*R*,*R*)] = 14.65 min.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 – 7.63 (m, 2H, H_{11}), 7.46 – 7.41 (m, 1H, H_{13}), 7.35 – 7.30 (m, 2H, H_{12}), 7.21 – 7.11 (m, 4H, H_6 + H_7), 6.95 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, NH), 5.23 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H_4), 5.08 (dd, *J* = 7.2, 3.4 Hz, 1H, H_3), 3.64 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.71 (C_2), 168.56 (C_9), 137.73 (C_5), 133.71 (C_{10}), 132.77 (C_8), 132.22 (C_{13}), 128.65 (C_7), 128.39 (C_{12}), 127.29 (C_{11}), 127.11 (C_6), 74.46 (C_4), 59.37 (C_3), 52.67 (C_1).

methyl (2*S*,3*S*)-2-benzamido-3-(4-bromophenyl)-3-hydroxypropanoate **122i**



122i

Chemical Formula: $C_{17}H_{16}BrNO_4$
MW = 378.22 g/mol

White solid, 68% yield, er = 86:14, dr > 99:1.

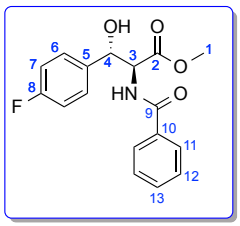
F : 142-148 °C.

SFC : Chiralpak AD-H, $scCO_2$/MeOH 80/20, 4 mL/min, P = 150 bar, λ = 215 nm, t_R [*syn*] = 3.45 min, t_R [*syn*] = 5.87 min, t_R [*anti*-(*S*,*S*)] = 9.64 min (major), t_R [*anti*-(*R*,*R*)] = 12.92 min.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 – 7.72 (m, 2H, H_{11}), 7.56 – 7.51 (m, 1H, H_{13}), 7.44 – 7.40 (m, 4H, H_7 + H_{12}), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_6), 6.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, NH), 5.31 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H_2), 5.17 (dd, *J* = 6.9, 3.3 Hz, 1H, H_3), 4.89 (bs, 1H, OH), 3.75 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.64 (C_2), 168.69 (C_9), 138.23 (C_5), 132.74 (C_{10}), 132.29 (C_{13}), 131.37 (C_7), 128.70 (C_{12}), 127.64 (C_{11}), 127.13 (C_6), 121.96 (C_8), 74.70 (C_4), 59.44 (C_3), 52.78 (C_1).

methyl (2*S*,3*S*)-2-benzamido-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropanoate **122j**



122j

Chemical Formula: $C_{17}H_{16}FNO_4$
MW = 317.32 g/mol

White solid, 63% yield, er = 92:8, dr > 99:1.

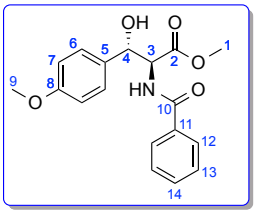
F : 143 °C.

SFC : Chiralpak AD-H, $scCO_2$/MeOH 85/15, 4 mL/min, P = 150 bar, λ = 215 nm, t_R [*syn*] = 3.14 min, t_R [*syn*] = 4.47 min, t_R [*anti*-(*S*,*S*)] = 5.73 min (major), t_R [*anti*-(*R*,*R*)] = 7.63 min.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 – 7.74 (m, 2H, H_{11}), 7.58 – 7.52 (m, 1H, H_{13}), 7.48 – 7.43 (m, 2H, H_{12}), 7.27 – 7.22 (m, 2H, H_6), 7.04 – 6.98 (m, 2H, H_7), 6.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, NH), 5.38 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H_4), 5.21 (dd, *J* = 6.6, 3.0 Hz, 1H, H_3), 4.75 (bs, 1H, OH), 3.80 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.79 (C_2), 168.71 (C_9), 162.45 (d, *J* = 244.8 Hz, C_8), 134.89 (C_5), 132.82 (C_{10}), 132.28 (C_{13}), 128.71 (C_{12}), 127.62 (d, *J* = 9.1 Hz, C_6), 127.13 (C_{11}), 115.22 (d, *J* = 21.4 Hz, C_7), 74.72 (C_4), 59.54 (C_3), 52.78 (C_1).

methyl (2*S*,3*S*)-2-benzamido-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)propanoate **122e**



122e

Chemical Formula: $C_{18}H_{19}NO_5$
MW = 329.35 g/mol

White solid, 87% yield, er = 95:5, dr > 99:1.

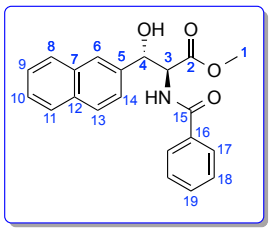
F : 134 °C.

SFC : Chiralpak IA, $scCO_2$/MeOH 85/15, 4 mL/min, P = 150 bar, λ = 215 nm, t_R [*syn*] = 3.41 min, t_R [*syn*] = 3.98 min, t_R [*anti*-(*S*,*S*)] = 4.44 min (major), t_R [*anti*-(*R*,*R*)] = 5.54 min.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{12}), 7.49 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{14}), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{13}), 7.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_6), 6.97 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, NH), 6.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_7), 5.27 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H_4), 5.15 (dd, *J* = 7.3, 3.6 Hz, 1H, H_3), 4.63 (bs, 1H, OH), 3.76 (s, 3H, H_9), 3.71 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.10 (C_2), 168.33 (C_{10}), 159.25 (C_8), 133.04 (C_{11}), 131.99 (C_{14}), 131.10 (C_5), 128.54 (C_{13}), 127.09 (C_6 + C_{12}), 113.61 (C_7), 74.55 (C_4), 59.27 (C_3), 55.09 (C_9), 52.51 (C_1).

methyl (2*S*,3*S*)-2-benzamido-3-hydroxy-3-(naphthalen-2-yl)propanoate **122g**



122g

Chemical Formula: $C_{21}H_{19}NO_4$
MW = 349.39 g/mol

Yellow solid, 48% yield, er = 94:6, dr > 99:1.

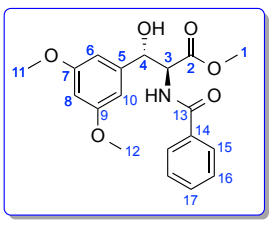
F : 114 °C.

SFC : Chiralpak IA, $scCO_2$/MeOH 80/20, 4 mL/min, P = 150 bar, λ = 215 nm, t_R [*syn*] = 3.48 min, t_R [*syn*] = 5.32 min, t_R [*anti*-(*R*,*R*)] = 5.74 min, t_R [*anti*-(*S*,*S*)] = 6.59 min (major).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 – 7.73 (m, 5H, H_8 + H_{11} + H_{13} + H_{17}), 7.54 – 7.37 (m, 7H, H_6 + H_9 + H_{10} + H_{14} + H_{18} + H_{19}), 6.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, NH), 5.54 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H_4), 5.31 (dd, *J* = 7.0, 3.4 Hz, 1H, H_3), 3.74 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.91 (C_2), 168.68 (C_{15}), 136.61 (C_{16}), 133.12 (C_{12}), 133.06 (C_7), 132.98 (C_5), 132.17 (C_{13}), 128.66 (C_{18}), 128.08 (C_{19}), 127.99 (C_{14}), 127.66 (C_{11}), 127.16 (C_{17}), 126.20(C_8), 126.06 (C_9), 125.04 (C_6), 123.74 (C_{10}), 75.40 (C_4), 59.55 (C_3), 52.71 (C_1).

methyl (2*S*,3*S*)-2-benzamido-3-(3,5-dimethoxyphenyl)-3-hydroxypropanoate **122f**



122f

Chemical Formula: $C_{19}H_{21}NO_6$
MW = 359.38 g/mol

White solid, 26% yield, er = 95:5, dr > 99:1.

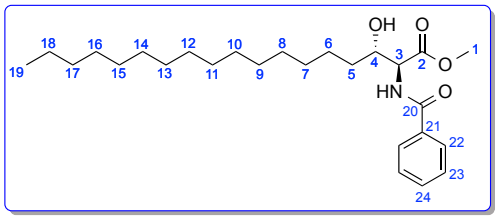
F : 145 °C.

SFC : Chiralcel OD-H, $scCO_2$/MeOH 85/15, 4 mL/min, P = 150 bar, λ = 215 nm, t_R [*anti*-(*R*,*R*)] = 2.25 min, t_R [*anti*-(*S*,*S*)] = 2.69 min (major), t_R [*syn*] = 4.84 min, t_R [*syn*] = 5.92 min.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 – 7.72 (m, 2H, H_{15}), 7.55 – 7.50 (m, 1H, H_{17}), 7.48 – 7.35 (m, 2H, H_{16}), 6.92 (d, J = 7.0 Hz, NH), 6.42 (d, J = 2.2 Hz, 2H, H_6 + H_{10}), 6.36 (t, J = 2.2 Hz, 1H, H_8), 5.31 (d, J = 3.4 Hz, 1H, H_4), 5.19 (dd, J = 7.0, 3.4 Hz, 1H, H_3), 3.78 (s, 3H, H_1), 3.71 (s, 6H, H_{11} + H_{12}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.87 (C_2), 168.65 (C_{13}), 160.74 (C_7 + C_9), 141.53 (C_5), 132.99 (C_{14}), 132.19 (C_{17}), 128.67 (C_{16}), 127.14 (C_{15}), 103.75 (C_6 + C_{10}), 100.19 (C_8), 75.25 (C_4), 59.47 (C_3), 55.24 (C_{11} + C_{12}), 52.75 (C_1).

methyl (2*S*,3*S*)-2-benzamido-3-hydroxyoctadecanoate **122p**



122p

Chemical Formula: $C_{26}H_{43}NO_4$
MW = 433.63 g/mol

White solid, 60% yield, er = 81:19, dr = 83:17.

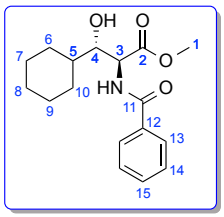
F : 92 °C.

SFC : Chiralpak IC, $scCO_2$/MeOH 90/10, 4 mL/min, P = 150 bar, λ = 215 nm, t_R [*syn*] = 2.71 min, t_R [*syn*] = 3.19 min, t_R [*anti*-(*S*,*S*)] = 4.03 min (major), t_R [*anti*-(*R*,*R*)] = 5.37 min.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 – 7.81 (m, 2H, H_{22}), 7.54 – 7.39 (m, 3H, H_{23} + H_{24}), 7.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H, NH), 4.87 (dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H, H_4), 4.06 – 4.01 (m, 1H, H_3), 3.80 (s, 3H, H_1), 1.53 – 1.42 (m, 2H, H_5), 1.24 (s, 26H, H_6-H_{18}), 0.87 (t, J = 6.6 Hz, 3H, H_{19}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.99 (C_2), 167.85 (C_{20}), 133.28 (C_{21}), 132.00 (C_{24}), 128.60 (C_{23}), 127.21 (C_{22}), 73.20 (C_4), 57.99 (C_3), 52.65 (C_1), 33.41 (C_5), 31.88 (C_7), 29.65 (C_8-C_{16}), 29.32 (C_{17}), 25.74 (C_6), 22.65 (C_{18}), 14.08 (C_{19}).

methyl (2*S*,3*S*)-2-benzamido-3-cyclohexyl-3-hydroxypropanoate **122r**



122r

Chemical Formula: $C_{17}H_{23}NO_4$
MW = 305.37 g/mol

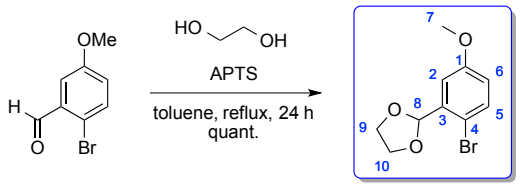
Colorless oil, 60% yield, er = 91:9, dr = 95:5.

SFC : Chiralpak AD-H, $scCO_2$/MeOH 87/13, 3 mL/min, P = 150 bar, λ = 215 nm, t_R [*anti*-(*R*,*R*)] = 5.65 min, t_R [*syn*] = 7.39 min, t_R [*anti*-(*S*,*S*)] = 9.35 min (major), t_R [*syn*] = 10.23 min.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 – 7.79 (m, 2H, H_{13}), 7.52 – 7.47 (m, 1H, H_{15}), 7.43 – 7.38 (m, 2H, H_{14}), 7.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, NH), 4.96 (dd, *J* = 7.5, 3.2 Hz, 1H, H_4), 3.77 (s, 3H, H_1), 3.64 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, 1H, H_3), 2.05 – 1.97 (m, 2H, H_8), 1.84 – 1.66 (m, 4H, H_6 + H_{10}), 1.48 – 1.41 (m, 1H, H_5), 1.24 – 0.86 (m, 4H, H_7 + H_9).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171.33 (C_2), 167.37 (C_{11}), 133.38 (C_{12}), 131.87 (C_{15}), 128.53 (C_{14}), 127.14 (C_{13}), 77.68 (C_4), 55.43 (C_3), 52.50 (C_1), 40.74 (C_5), 29.05 (C_6), 28.98 (C_{10}), 26.12 (C_8), 25.77 (C_7), 25.60 (C_9).

2-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-1,3-dioxolane **126**



125 **126**

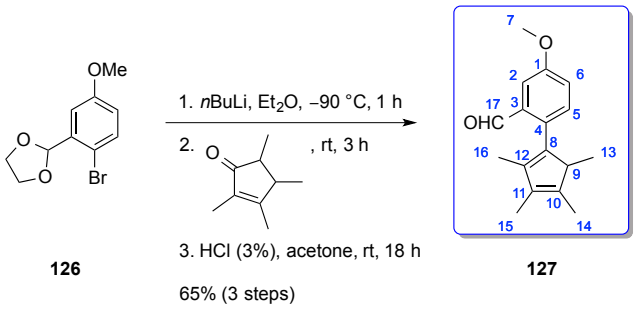
Chemical Formula: $C_{10}H_{11}BrO_3$
MW = 259.10 g/mol

A stirred mixture of **125** (5 g, 23.2 mmol, 1 equiv), ethylene glycol (3.1 mL, 56.6 mmol, 2.4 equiv) and *p*-toluenesulfonic acid (56 mg, 0.32 mmol, 0.014 equiv) in 40 mL of toluene was refluxed under a Dean-Stark water separator for 24 h. The cooled mixture was washed with H_2O and brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc:95/5) to give **126** (6.01 g, quant.).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_5), 7.15 (d, J = 3.1 Hz, 1H, H_2), 6.78 (dd, J = 8.8, 3.1 Hz, 1H, H_6), 6.04 (s, 1H, H_8), 4.18 – 4.03 (m, 4H, H_9 + H_{10}), 3.79 (s, 3H, H_7).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158.9 (C_1), 137.3 (C_3), 133.6 (C_5), 116.6 (C_6), 113.1 (C_4), 112.9 (C_2), 102.4 (C_8), 65.4 (C_9 + C_{10}), 55.5 (C_7).

5-methoxy-2-(2,3,4,5-tetramethylcyclopenta-1,3-dien-1-yl)benzaldehyde **127**



126 **127**

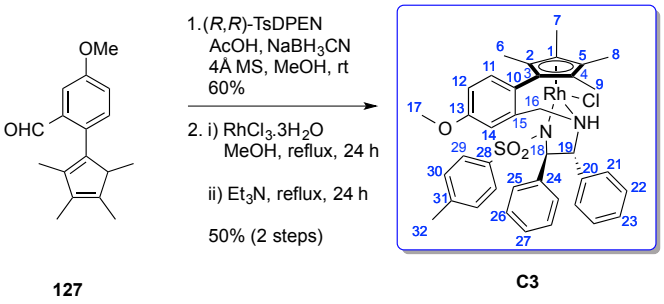
Chemical Formula: $C_{17}H_{20}O_2$
MW = 256.35 g/mol

Under a nitrogen atmosphere, a solution of **126** (6.01 g, 23.2 mmol, 1 equiv) in freshly distilled Et_2O (42 mL) was cooled to −90 °C and a solution of *n*Buli (9.7 mL, 2.5 M in hexane, 24.4 mmol, 1.05 equiv) was added dropwise. After maintaining the temperature at −90 °C for 1 h, 2,3,4,5-tetramethylcyclopentenone (3.7 mL, 24.4 mmol, 1.05 equiv) was added dropwise to the mixture. The reaction was allowed to warm to rt and stirred for 3h. Toluene and water (30 mL/30 mL) were added and the aqueous layer was extracted with toluene. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. To the obtained crude product were added THF (140 mL), acetone (18 mL) and 3% aqueous HCl solution (60 mL) and the mixture was stirred overnight at rt. Toluene was then added and the organic layer was washed with H_2O then brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum. The crude residue was purified by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc:98/2) to give **127** (3.89 g, 65%) as a bright yellow oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.81 (bs, 1H, CHO), 7.44 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H, H_5), 7.15 – 7.14 (m, 2H, H_2 + H_6), 3.88 (s, 1H, H_9), 3.87 (s, 3H, H_7), 1.92 (s, 3H, H_{15}), 1.85 (t, J = 1.4 Hz, 3H, H_{16}), 1.71 (d, J = 1.8 Hz, 3H, H_{14}), 0.93 (d, J = 7.7 Hz, 3H, H_{13}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 192.9 (C_{17}), 158.3 (C_1), 141.8 (C_8 + C_{11}), 138.2 (C_3), 135.3 (C_4), 134.5 (C_{10}), 132.0 (C_5), 121.8 (C_6 + C_{12}), 109.0 (C_2), 55.5 (C_7 + C_9), 14.2 (C_{14}), 12.3 (C_{13}), 11.9 (C_{16}), 11.0 (C_{15}).

Catalyst **C3**



127 **C3**

Chemical Formula: $C_{38}H_{40}ClN_2O_3RhS$
MW = 743.16 g/mol

127 (538 mg, 2.1 mmol, 1 equiv) was dissolved in dry MeOH (24 mL). To this solution was added (*R*,*R*)-TsDPEN (900 mg, 2.5 mmol, 1.2 equiv) followed by the addition of 700 mg of molecular sieves (4Å) and 2 drops of acetic acid. The mixture was stirred at rt for 5 h then sodium cyanoborohydride (170 mg, 2.7 mmol, 1.3 equiv) was added and the reaction was stirred overnight at rt. The molecular sieves were removed by filtration through filter paper and the solution was concentrated under reduced pressure to remove the MeOH. The residue was redissolved in EtOAc (40 mL). The organic layer was washed with saturated $NaHCO_3$ then brine and dried ($MgSO_4$). The solvent was removed to give a crude solid, which was purified by silica gel column chromatography (pentane/EtOAc:9/1 to 8/2) to give **128** (786 mg, 60%) as a white solid.

Rhodium(III) chloride hydrate (255 mg, 1.22 mmol, 1 equiv) was added to a stirred solution of **128** (740 mg, 1.22 mmol, 1 equiv) in MeOH (28 mL). The reaction mixture was heated under reflux and stirred for 23 h. Triethylamine (0.34 mL, 2.44 mmol, 2 equiv) was added to the reaction mixture and the reactants were stirred at reflux temperature for a further 20 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent removed under reduced pressure. The crude residue was triturated with water, collected by filtration (filter paper), washed with water and then dried under vacuum. The black solid was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/cyclohexane 1/1 to EtOAc/MeOH 95/5) to give **C3** (455 mg, 50%) as an orange solid.

F : > 260 °C, degradation.

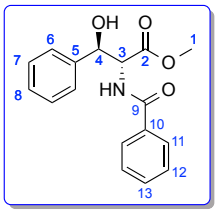
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_{11}), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{29}), 7.19 – 7.16 (m, 3H, H_{14} + H_{30}), 7.02 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H, H_{12}), 6.74 – 6.69 (m, 4H, H_{22} + H_{26}), 6.59 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H_{23} + H_{27}), 6.48 (d, J = 7.4 Hz, 2H, H_{25}), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 2H, H_{27}), 4.98 (d, J = 12.4 Hz, 1H, NH), 4.32 (d, J = 11.0 Hz, 1H, H_{18}), 4.22 (dd, J = 14.0, 2.9 Hz, 1H, H_{16}), 3.73 (s, 3H, H_{17}), 3.60 (d, J = 14.0 Hz, 1H, $H_{16'}$), 3.26 (t, J = 12.4 Hz, 1H, H_{19}), 2.17 (s, 3H, H_6), 2.09 (s, 3H, H_9), 1.97 (s, 3H, H_{32}), 1.83 (s, 3H, H_7), 1.54 (s, 3H, H_8).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 160.0, 142.1, 138.8, 138.4, 137.3, 135.5, 131.0, 128.6, 128.5, 127.7, 127.5, 126.8, 126.0, 118.4, 116.8, 114.8, 106.2, 99.0, 98.9, 96.8, 96.7, 88.5, 88.4, 80.4, 80.4, 75.7, 69.6, 55.3, 53.4, 52.3, 21.1, 10.6, 10.5, 10.2, 8.1.

Typical procedure for [RuCl(benzene)((*S*,*S*)-teth-TsDPEN)]-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation of α-amino-β-keto ester hydrochlorides 121

A reaction vessel fitted with a rubber septum equipped with a balloon of argon was charged with α-amino-β-keto ester hydrochlorides **121** (0.42 mmol), [RuCl(benzene)((*S*,*S*)-teth-TsDPEN)] (0.0084 mmol, 2 mol%) and $HCOONH_4$ (0.92 mmol, 2.2 equiv) and the solids were subjected to three vacuum/argon cycles before distilled acetonitrile (0.22 M) was added and three vacuum/argon cycles were performed. The reaction mixture was stirred at 40 °C for 4 h. The solvent was removed under reduced pressure. The conversion was determined by ^1H NMR analysis of the crude product. To a solution of the previous β-hydroxy ester hydrochloride (0.42 mmol) in dry CH_2Cl_2 (0.22 M) were added benzoyl chloride (0.46 mmol, 1.1 equiv) and NEt_3 (1.26 mmol, 3 equiv) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1.5 h and 1 h at rt, then diluted with CH_2Cl_2, quenched with saturated aqueous NH_4Cl, extracted with CH_2Cl_2 and dried over $MgSO_4$. The crude protected product was purified by flash chromatography to afford compound **122**. The diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis of the crude product, and the enantiomeric ratio was determined by chiral SFC and HPLC analysis of the purified products using a Chiralcel OD-H, Chiralpak IA, IC, AD-H columns.

methyl (2*R*,3*R*)-2-benzamido-3-hydroxy-3-phenylpropanoate **122a**



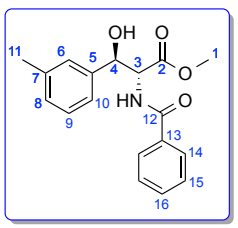
122a

Chemical Formula: $C_{17}H_{17}NO_4$
MW = 299.33 g/mol

White solid, 64% yield, *anti*:*syn* = 82:18, er_{anti} = 98:2.

SFC : Chiralpak AD-H, $scCO_2$/MeOH 85/15, 3 mL/min, P = 150 bar, λ = 215 nm, t_R [*syn*] = 7.70 min, t_R [*syn*] = 8.55 min, t_R [*anti*-(*R*,*R*)] = 9.75 min (major), t_R [*anti*-(*S*,*S*)] = 10.74 min.

methyl (2*R*,3*R*)-2-benzamido-3-hydroxy-3-(*m*-tolyl)propanoate **122c**



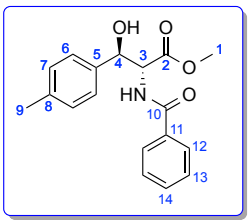
122c

Chemical Formula: $C_{18}H_{19}NO_4$
MW = 313.35 g/mol

Pale yellow solid, 77% yield, *anti*:*syn* = 80:20, er_{anti} = 99:1.

HPLC : Chiralpak IC, hexane/*i*PrOH 90/10, 1 mL/min, λ = 215 nm; t_R [*syn*] = 22.06 min, t_R [*syn*] = 34.44 min, t_R [*anti*-(*R*,*R*)] = 47.06 min (major), t_R [*anti*-(*S*,*S*)] = 59.18 min.

methyl (2*R*,3*R*)-2-benzamido-3-hydroxy-3-(*p*-tolyl)propanoate **122d**



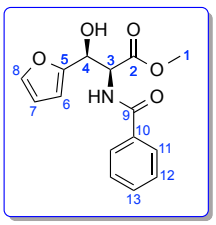
122d

Chemical Formula: $C_{18}H_{19}NO_4$
MW = 313.35 g/mol

White solid, 90% yield, *anti*:*syn* = 79:21, er_{anti} = 94:6.

SFC : Chiralpak AD-H, $scCO_2$/MeOH 89/11, 3 mL/min, P = 100 bar, λ = 215 nm, t_R [*syn*] = 10.93 min, t_R [*syn*] = 22.87 min, t_R [*anti*-(*R*,*R*)] = 24.93 min (major), t_R [*anti*-(*S*,*S*)] = 27.02 min.

methyl (2*S*,3*S*)-2-benzamido-3-(furan-2-yl)-3-hydroxypropanoate **122l**



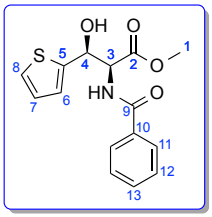
122l

Chemical Formula: $C_{15}H_{15}NO_5$
MW = 289.29 g/mol

Orange solid, 66% yield, *anti*:*syn* = 41:59, er_{anti} = 98:2.

SFC : Chiralpak IC, $scCO_2$/MeOH 90/10, 4 mL/min, P = 150 bar, λ = 215 nm, t_R [*syn* × *2*] = 4.49 min (major), t_R [*anti*] = 6.55 min, t_R [*anti*] = 7.59 min.

methyl (2*S*,3*S*)-2-benzamido-3-hydroxy-3-(thiophen-2-yl)propanoate **122m**



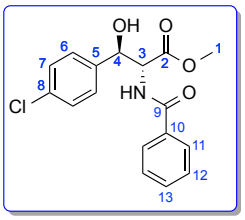
122m

Chemical Formula: $C_{15}H_{15}NO_4S$
MW = 305.35 g/mol

Orange oil, 79% yield, *anti*:*syn* = 32:68, er_{syn} > 99:1.

SFC : Chiralpak AD-H, $scCO_2$/MeOH 80/20, 4 mL/min, P = 150 bar, λ = 215 nm, t_R [*syn*-(*R*,*R*)] = 3.02 min, t_R [*syn*-(*S*,*S*)] = 3.80 min (major), t_R [*anti*] = 5.32 min, t_R [*anti*] = 5.95 min.

methyl (2*R*,3*R*)-2-benzamido-3-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropanoate **122h**



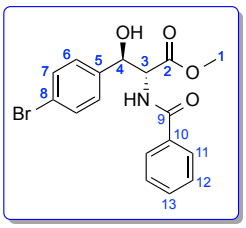
122h

Chemical Formula: $C_{17}H_{16}ClNO_4$
MW = 333.77 g/mol

White solid, 82% yield, *anti*:*syn* = 76:24, er_{anti} = 93:7.

SFC : Chiralpak AD-H, $scCO_2$/MeOH 85/15, 4 mL/min, P = 100 bar, λ = 215 nm, t_R [*syn*] = 5.23 min, t_R [*syn*] = 8.36 min, t_R [*anti*-(*S*,*S*)] = 12.68 min, t_R [*anti*-(*R*,*R*)] = 15.26 min (major).

methyl (2*R*,3*R*)-2-benzamido-3-(4-bromophenyl)-3-hydroxypropanoate **122i**



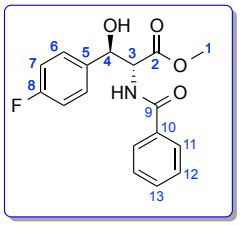
122i

Chemical Formula: $C_{17}H_{16}BrNO_4$
MW = 378.22 g/mol

White solid, 66% yield, *anti*:*syn* = 74:26, er_{anti} = 95:5.

SFC : Chiralpak AD-H, $scCO_2$/MeOH 80/20, 4 mL/min, P = 150 bar, λ = 215 nm, t_R [*syn*] = 3.46 min, t_R [*syn*] = 5.53 min, t_R [*anti*-(*S*,*S*)] = 8.68 min, t_R [*anti*-(*R*,*R*)] = 11.02 min (major).

methyl (2*R*,3*R*)-2-benzamido-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropanoate **122j**



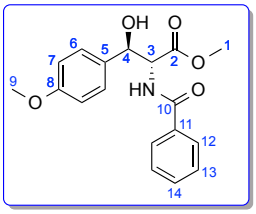
122j

Chemical Formula: $C_{17}H_{16}FNO_4$
MW = 317.32 g/mol

White solid, 82% yield, *anti*:*syn* = 76:24, er_{anti} = 94:6.

SFC : Chiralpak AD-H, $scCO_2$/MeOH 85/15, 4 mL/min, P = 150 bar, λ = 215 nm, t_R [*syn*] = 3.04 min, t_R [*syn*] = 4.22 min, t_R [*anti*-(*S*,*S*)] = 5.42 min, t_R [*anti*-(*R*,*R*)] = 7.12 min (major).

methyl (2*R*,3*R*)-2-benzamido-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)propanoate **122e**



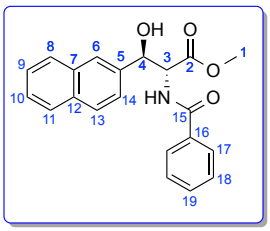
122e

Chemical Formula: $C_{18}H_{19}NO_5$
MW = 329.35 g/mol

White solid, 69% yield, *anti*:*syn* = 79:21, er_{anti} = 97:3.

HPLC : Chiralpak IA, hexane/*i*PrOH 90/10, 1 mL/min, λ = 215 nm; t_R [*syn*] = 37.10 min, t_R [*anti*-(*S*,*S*)] = 43.92 min, t_R [*syn*] = 51.40 min, t_R [*anti*-(*R*,*R*)] = 65.26 min (major).

methyl (2*R*,3*R*)-2-benzamido-3-hydroxy-3-(naphthalen-2-yl)propanoate **122g**



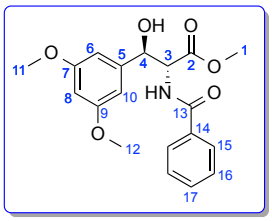
122g

Chemical Formula: $C_{21}H_{19}NO_4$
MW = 349.39 g/mol

White solid, 90% yield, *anti*:*syn* = 78:22, er_{anti} = 96:4.

SFC : Chiralpak AD-H, $scCO_2$/MeOH 85/15, 4 mL/min, P = 100 bar, λ = 215 nm, t_R [*syn*] = 8.98 min, t_R [*anti*-(*R*,*R*)] = 21.35 min (major), t_R [*syn*] = 23.76 min, t_R [*anti*-(*S*,*S*)] = 28.55 min.

methyl (2*R*,3*R*)-2-benzamido-3-(3,5-dimethoxyphenyl)-3-hydroxypropanoate **122f**



122f

Chemical Formula: $C_{19}H_{21}NO_6$
MW = 359.38 g/mol

White solid, 61% yield, *anti*:*syn* = 80:20, er_{anti} = 88:12.

SFC : Chiralcel OD-H, $scCO_2$/MeOH 85/15, 4 mL/min, P = 150 bar, λ = 215 nm, t_R [*anti*-(*R*,*R*)] = 2.38 min (major), t_R [*anti*-(*S*,*S*)] = 2.85 min, t_R [*syn*] = 5.07 min, t_R [*syn*] = 6.14 min.

Publications

Organic LETTERS

Letter

pubs.acs.org/OrgLett

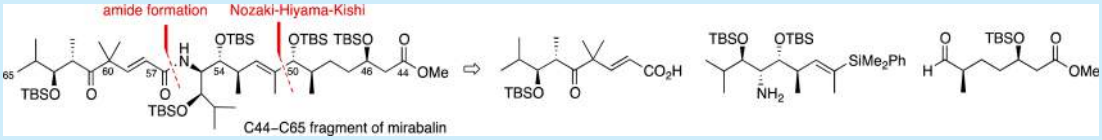
Synthetic Strategy toward the C44−C65 Fragment of Mirabalin

Pierre-Georges Echeverria,[†] Sébastien Prévost,[†] Johan Cornil,[‡] Charlène Férard,[†] Sébastien Reymond,[‡] Amandine Guérinot,[‡] Janine Cossy,*[,‡] Virginie Ratovelomanana-Vidal,*[,†] and Phannarath Phansavath*[,†]

[†]PSL Research University, Chimie ParisTech - CNRS, Institut de Recherche de Chimie Paris, 75005 Paris, France

[‡]Laboratoire de Chimie Organique, Institute of Chemistry, Biology and Innovation (CBI) − UMR 8231 − ESPCI ParisTech/CNRS/PSL* Research University, 10 rue Vauquelin, 75231 Paris Cedex 05, France

Supporting Information



ABSTRACT: A convergent and flexible stereoselective synthesis of one isomer of the C44−C65 fragment of mirabalin is described. The key steps include organocatalytic aldolization, ruthenium-catalyzed asymmetric hydrogenation, amide formation, Marshall stereoselective allenylation, and the Nozaki−Hiyama−Kishi reaction.

Isolated in 2008 from the marine sponge *Siliquariaspongia mirabilis*, mirabalin[1] was found to inhibit the growth of the tumor cell line HCT-116 with an IC_{50} value of 0.27 μM. This compound is a new member of the chondropsin family of macrolide lactams that currently comprises chondropsins A−D, 73-deoxychondropsin A, and poecillastrins A−C.[2] Chondropsins and poecillastrins are potent cancer cell growth inhibitors that possess a 33-, 35-, or 37-membered macrolide lactam ring. The chondropsin class of macrolide lactams has attracted the attention of organic and medicinal chemists because of their potent cytotoxicity due to the inhibition of vacuolar-type (H^+)-ATPase (V-ATPase), which is an emerging target for the development of therapeutic agents.[3] From a structural point of view, mirabalin (**1**) exhibits a fully conjugated pentaene system and a tetrasubstituted tetrahydropyran ring embedded in a 35-membered lactam core. In addition, a linear polyketide side-chain connected through an amide linkage incorporates a unique C51−C72 moiety possessing a trisubstituted (*E*)-alkene adjacent to a methylhydroxyaminohydroxy stereotetrad (Figure 1).

The polyketide-type structure of mirabalin (**1**) could not be stereochemically assigned completely due to the large number of stereogenic centers present in the molecule and because of the small amount of material available from the natural source (1.5 mg from 6 g of the frozen sponge). Nevertheless, prompted by the potent biological properties of the chondropsin family, coupled with their unique structure, and as part of our work on total synthesis of relevant biomolecules,[4,5] we decided to undertake the synthesis of a member of this family and we focused our efforts toward the total synthesis of one isomer of mirabalin. We report here a convergent access to the mirabalin side chain C44−C65 wherein the unknown C46, C49, C50, C53, and C71 stereogenic centers were arbitrarily assigned to be all (*R*). Accordingly, a modular route was devised in order to be able to produce all 32 isomers of the targeted fragment C44−C65 with respect to the five unassigned stereogenic carbon atoms (Scheme 1).

We envisioned a convergent approach to this fragment involving the assembly of subunits **A** and **B** through a peptidic

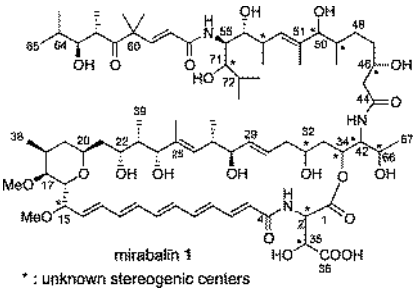
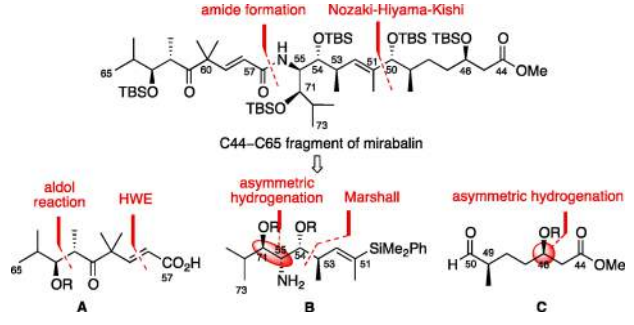


Figure 1. Structure of mirabalin (**1**).

Scheme 1. Retrosynthetic Strategy To Access Mirabalin Side Chain C44−C65



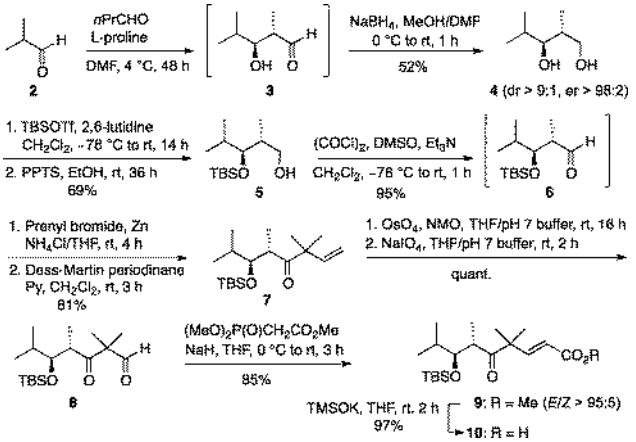
Received: March 7, 2014
Published: April 11, 2014

 © 2014 American Chemical Society dx.doi.org/10.1021/ol500720j | *Org. Lett.* 2014, 16, 2390−2393

type coupling reaction for the formation of the amide linkage followed by a Nozaki–Hiyama–Kishi reaction with aldehyde **C** to install the C50–C51 bond. Carboxylic acid **A** would be obtained from isobutyraldehyde via an *anti*-selective organocatalytic aldol reaction followed by a Horner–Wadsworth–Emmons olefination for the formation of the (*E*)-alkene moiety. The preparation of subunit **B** would rely on a stereoselective Marshall allenylation to install the C53–C54 bond, whereas the (*E*)-trisubstituted vinylsilane moiety would be formed from the newly introduced internal alkyne through silylcupration. The amino- and hydroxyl-bearing stereocenters in subunits **B** and **C**, namely C55, C71, and C46, would be controlled by ruthenium-catalyzed asymmetric hydrogenation. Finally, the methyl-bearing stereocenter (*R*)-C49 would arise from commercially available (*S*)-Roche ester. It is worth noting that this versatile strategy would open access to all 32 isomers of the mirabalin side chain since upon varying the reaction conditions for the ruthenium-catalyzed hydrogenation and Marshall allenylation the (*R*) or (*S*) configurations at C46, C71, and C53 stereocenters can be easily controlled at will, whereas starting from the (*R*)-Roche ester, the opposite (*S*)-configuration at C49 could be obtained (Scheme 1).

The synthesis of subunit **A**, compound **10**, commenced with an organocatalytic aldolization involving isobutyraldehyde and propanal in the presence of L-proline according to the procedure reported by MacMillan et al.[6] (Scheme 2). Direct

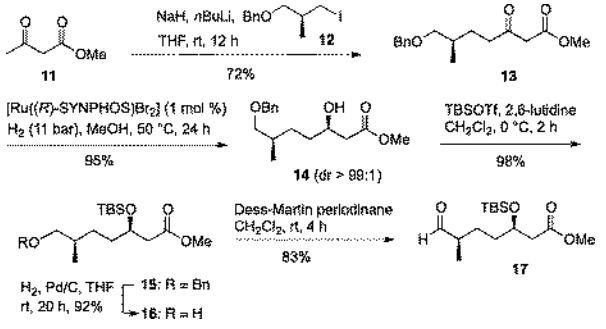
Scheme 2. Synthesis of the C57–C65 Subunit 10



protection of the corresponding aldol **3** as its silyl ether **6** resulted in low yields due to the formation of side products. Thus, we decided to reduce **3** in situ with sodium borohydride (MeOH/DMF, 0 °C to rt) in order to obtain diol **4** which could be readily oxidized to aldehyde **6** (Swern oxidation) after a selective protection/deprotection sequence (TBSOTf, 2,6-lutidine; PPTS, EtOH).[7] A Barbier type addition of prenyl bromide onto **6**, in the presence of zinc dust, followed by Dess–Martin oxidation furnished ketone **7** in 81% yield. A Lemieux–Johnson oxidative cleavage of the olefin quantitatively yielded aldehyde **8**, which was converted into the corresponding , -unsaturated ester **9** via a Horner–Wadsworth–Emmons olefination (*E*/*Z* > 95:5, 85% yield). Finally, treatment of the unsaturated ester with potassium trimethylsilanolate enabled the cleavage of the methyl ester, delivering the requisite carboxylic acid **10** in 97% yield, thereby affording the C57–C65 subunit with an overall yield of 22.8% from isobutyraldehyde (Scheme 2).

We next turned our attention to the preparation of the C44–C50 fragment **C**, compound **17**. The synthesis started with the alkylation of methylacetoacetate **11** with the known iodide **12**[8] (readily obtained from (*S*)-Roche ester) providing the corresponding -keto ester **13** required for the ruthenium-catalyzed asymmetric hydrogenation step[9] (Scheme 3).

Scheme 3. Synthesis of the C44–C50 Subunit 17

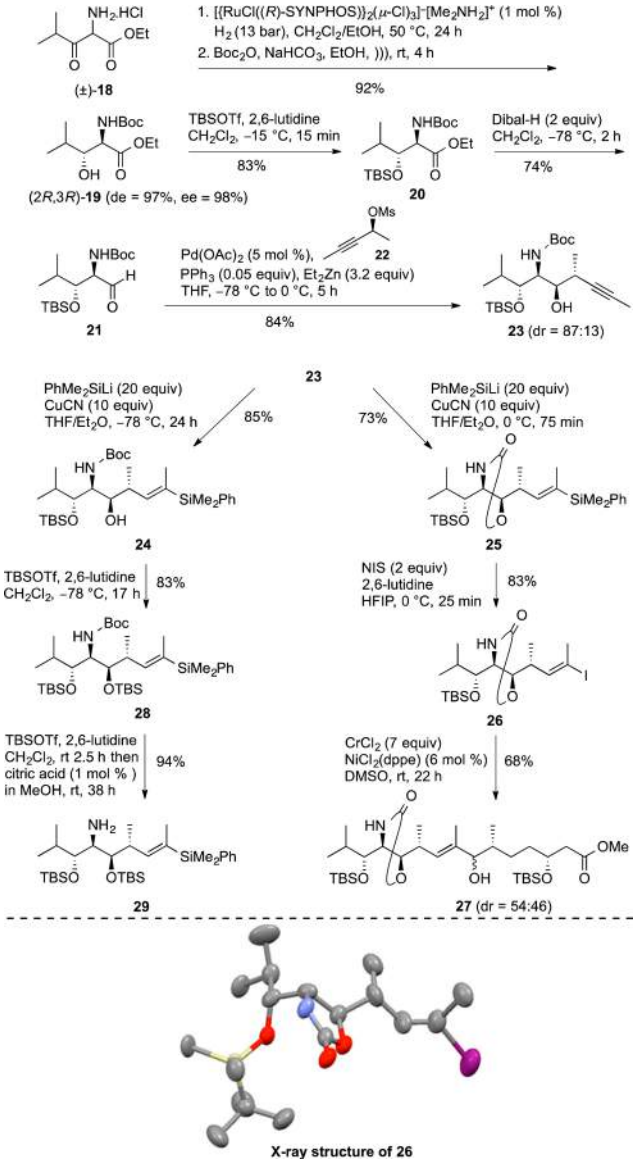


The stereoselective reduction of the ketone function was carried out using the chiral complex [Ru((*R*)-SYNPHOS)-Br_2][10] prepared in situ from [Ru(COD)(2-methylallyl)$_2$] according to the procedure disclosed in one of our laboratories[11] and delivered **14** as a single diastereomer in excellent yield (dr > 99:1). After conversion of the newly formed hydroxyl function into a TBS ether, deprotection of the primary alcohol (H_2, Pd/C, THF, rt) and subsequent oxidation with Dess–Martin periodinane furnished aldehyde **17** corresponding to the C44–C50 subunit (Scheme 3).

With subunits **A** and **C** in hand, we next focused on the preparation of subunit **B**. The synthesis began with ruthenium-catalyzed asymmetric hydrogenation through dynamic kinetic resolution of the racemic -amino- -keto ester hydrochloride[12] **18**[12b,c] (Scheme 4). The reaction was conducted in CH_2Cl_2/MeOH at 50 °C under 13 bar of H_2 in the presence of 1 mol % of $[[RuCl((R)\text{-SYNPHOS})]_2(\mu\text{-Cl})_3]^-[Me_2NH_2]^+$ complex,[13] and after protection as a *N*-*tert*-butyl carbamate, the *N*-protected *anti*-amino alcohol (2*R*,3*R*)-**19** was isolated in high diastereo- and enantioselectivities (de = 97%, ee = 98%). Conversion of the hydroxyl into a TBS ether followed by reduction of the ester group to the corresponding aldehyde furnished **21**, which was subjected to a Marshall reaction.[14] Accordingly, addition onto **21** of a chiral allenylzinc reagent prepared in situ by palladozincation of the (*S*)-propargylic mesylate (*S*)-**22**[15] delivered alcohol **23** with a good diastereoselectivity in favor of the *anti,syn,anti*-isomer (dr = 87:13). The two diastereomers were separated by flash chromatography on silica gel. At this point of the synthesis, we needed to convert the alkynyl moiety into the corresponding (*E*)-trisubstituted alkenylsilane which would be iododesilylated at a later stage, after formation of the amide with subunit C57–C65 **A**. Consequently, compound **23** was subjected to a silylcupration[16] at −78 °C in the presence of the in situ generated bis(dimethylphenylsilyl)copper–lithium which produced the corresponding vinylsilane **24** in 85% yield with complete regio- and stereoselectivities (*E*/*Z* > 99:1). Interestingly, when the reaction was carried out at 0 °C, the related oxazolidinone **25** was obtained as the sole product in 73% yield. Iododesilylation of **25** furnished crystalline vinyl iodide **26**, the structure of which was unambiguously confirmed by X-ray crystallographic analysis. Having in hand a properly

dx.doi.org/10.1021/ol500720j | *Org. Lett.* 2014, 16, 2390–2393

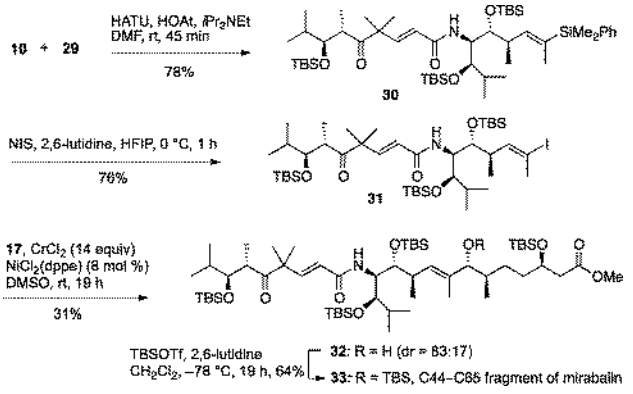
Scheme 4. Synthesis of the C51−C73 Subunit 29



protected vinyl iodide, we decided to subject **26** to a Nozaki−Hiyama−Kishi reaction with aldehyde **17**. The reaction pleasingly afforded the corresponding alcohol **27** as a mixture of diastereomers (dr = 54:46) in 68% yield. Unfortunately, attempts at cleaving the oxazolidinone failed to deliver the requisite free amine required for the amidation with carboxylic acid **10**. Nevertheless, starting from compound **24**, TBS protection of the hydroxy group and cleavage of the *N*-Boc group readily afforded the targeted C51−C73 subunit **29**.

With subunits C51−C73 and C57−C65 in hand, we then examined the coupling reaction between **10** and **29** to form the amide bond (Scheme 5). Although a variety of conditions are available for this transformation,[17] HATU, HOAt, and iPr$_2$NEt were used and allowed the formation of the expected amide **30** in 80% yield. Subsequent iododesilylation with *N*-iodosuccinimide (NIS) in hexafluoroisopropyl alcohol (HFIP)[18] successfully furnished the requisite (*E*)-iodoalkene **31** with complete retention of the double bond geometry. The key Nozaki−Hiyama−Kishi reaction[19] between **31** and aldehyde **17** was then investigated. The reaction was performed in DMSO using $CrCl_2$ (14 equiv) in the presence of a catalytic amount of

Scheme 5. Completion of the C44−C65 Fragment 33



$NiCl_2$(dppe) (6 mol %). Under these conditions, alcohol **32** was obtained in 31% yield (quantitative yield based on the recovered starting material) as a mixture of diastereomers (dr = 83:17) which were separated by flash chromatography on silica gel.[20] Finally, the fully protected C44−C65 fragment of mirabalin, compound **33**,[21] was obtained after silylation of alcohol **32** with TBSOTf under standard conditions.

In summary, we have developed a flexible strategy toward the C44−C65 fragment of mirabalin. Our convergent and versatile approach relies on organocatalytic aldolization, ruthenium-catalyzed asymmetric hydrogenation, amidation, Marshall stereoselective allenylation, and the Nozaki−Hiyama−Kishi reaction. Most importantly, this strategy is suitable for the preparation of all the other isomers of the C44−C65 fragment of mirabalin. Further studies directed toward the preparation of the macrocyclic core of mirabalin are currently investigated in our laboratories and will be reported in due course.

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

Experimental procedures and full spectroscopic data for all new compounds. This material is available free of charge via the Internet at http://pubs.acs.org.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

*E-mail: janine.cossy@espci.fr.
*E-mail: virginie.vidal@chimie-paristech.fr.
*E-mail: phannarath.phansavath@chimie-paristech.fr.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

We thank the Agence Nationale de la Recherche (ANR STIMAS, 2011−2014, P.G.E. and J.C.) and the Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (S.P.) for financial support. We are grateful to Dr. M.-N. Rager (Chimie ParisTech) for helpful NMR discussions. T. Buyck (Chimie ParisTech) is kindly acknowledged for performing preliminary experiments.

■ DEDICATION

This manuscript is dedicated to Prof. Max Malacria on the occasion of his 65th birthday.

REFERENCES

(1) (a) Plaza, A.; Baker, H. L.; Bewley, C. A. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 473. (b) Correction: Plaza, A.; Baker, H. L.; Bewley, C. A. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 324.

(2) (a) Nishi, T.; Forgac, M. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **2002**, *3*, 94. (b) Bowman, E. J.; Gustafson, K. R.; Bowman, B. J.; Boyd, M. R. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 44147.

(3) (a) Cantrell, C. L.; Gustafson, K. R.; Cecere, M. R.; Pannell, L. K.; Boyd, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8825. (b) Rashid, M. A.; Cantrell, C. L.; Gustafson, K. R.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1341. (c) Rashid, M. A.; Gustafson, K. R.; Boyd, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1623. (d) Chevallier, C.; Laprévote, O.; Bignon, J.; Debitus, C.; Guénard, D.; Sévenet, T. *Nat. Prod. Res.* **2004**, *18*, 479. (e) Rashid, M. A.; Gustafson, K. R.; Crouch, R. C.; Groweiss, A.; Pannell, L. K.; Van, Q. N.; Boyd, M. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3293. (f) Takada, K.; Choi, B. W.; Rashid, M. A.; Gamble, W. R.; Cardellina, J. H.; Van, Q. N.; Lloyd, J. R.; McMahon, J. B.; Gustafson, K. R. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 428. (g) Pérez-Sayáns, M.; Somoza-Martin, J. M.; Barros-Angueira, F.; Rey, J. M.; García-García, A. *Cancer Treat. Rev.* **2009**, *35*, 707. (h) Parks, S. K.; Chiche, J.; Pouysségur, J. *Nature Rev. Cancer* **2013**, *13*, 611.

(4) (a) Prévost, S.; Ayad, T.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3213. (b) Prévost, S.; Phansavath, P.; Haddad, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 16. (c) Tone, H.; Buchotte, M.; Mordant, C.; Guittet, E.; Ayad, T.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1995. (d) Roche, C.; Le Roux, R.; Haddad, M.; Phansavath, P.; Genêt, J.-P. *Synlett* **2009**, 573. (e) Roche, C.; Desroy, N.; Haddad, M.; Phansavath, P.; Genêt, J.-P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3911. (f) Blanc, D.; Madec, J.; Popowyck, F.; Ayad, T.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1592. (g) Mordant, C.; Reymond, S.; Tone, H.; Lavergne, D.; Touati, R.; Ben Hassine, B.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6115.

(5) For selected examples, see: (a) Bensoussan, C.; Rival, N.; Hanquet, G.; Colobert, F.; Reymond, S.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7759. (b) Gallon, J.; Esteban, J.; Bouzbouz, S.; Campbell, M.; Reymond, S.; Cossy, J. *Chem.—Eur. J.* **2012**, *18*, 11788. (c) Commandeur, M.; Commandeur, C.; Cossy, J. *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 1567. (d) Commandeur, M.; Commandeur, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6018. (e) ElMarrouni, A.; Joolakanti, S. R.; Colon, A.; Heras, M.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4074. (f) Druais, V.; Hall, M. J.; Corsi, C.; Wendeborn, S. V.; Meyer, C.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6358. (g) Guérinot, A.; Lepesqueux, G.; Sablé, S.; Reymond, S.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5151. (h) Amans, D.; Bareille, L.; Bellosta, V.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7665. (i) Mandel, A. L.; Bellosta, V.; Curran, D. P.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3282. (j) Amans, D.; Bellosta, V.; Cossy, J. *Chem.—Eur. J.* **2009**, *15*, 3457. (k) Bressy, C.; Vors, J.-P.; Hillebrand, S.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 10137. (l) Reymond, S.; Cossy, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4800.

(6) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798.

(7) Aldehydes **3** and **6** were not isolated and were directly involved in the following step.

(8) Keck, G. E.; Palani, A.; McHardy, S. F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3113.

(9) For reviews on Ru-catalyzed asymmetric hydrogenation, see: (a) Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Noyori, R. Asymmetric Hydrogenation. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed.; Ojima, I., Ed.; Wiley-VCH: New York, 2000; pp 1−110. (b) Kitamura, M.; Noyori, R. Hydrogenation and Transfer Hydrogenation. In *Ruthenium in Organic Synthesis*; Murahashi, S.-i., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004; pp 3−52.

(10) (a) Duprat de Paule, S.; Champion, N.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Dellis, P. French Patent 2,830,254, 2001. (b) Duprat de Paule, S.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Champion, N.; Dellis, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 823. (c) Duprat de Paule, S.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Champion, N.; Dellis, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1931. (d) Duprat de Paule, S.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Champion, N.; Deschaux, G.; Dellis, P. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 399. (e) Genêt, J.-P. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 908.

(11) Genêt, J.-P.; Pinel, C.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Mallart, S.; Caño de Andrade, M. C.; Laffitte, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 665.

(12) (a) Makino, K.; Goto, T.; Hiroki, Y.; Hamada, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 882. (b) Mordant, C.; Dünkelmann, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Chem. Commun.* **2004**, 1296. (c) Mordant, C.; Dünkelmann, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3017. For reviews on DKR, see: (d) Noyori, R.; Tokunaga, M.; Kitamura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 36. (e) Ward, R. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1475. (f) Caddick, S.; Jenkins, K. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 447. (g) Stecher, H.; Faber, K. *Synthesis* **1997**, 1. (h) El Gihani, M. T.; Williams, J. M. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 11. (i) Azerad, R.; Buisson, D. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *11*, 565. (j) Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 846. (k) Huerta, F. F.; Minidis, A. B. E.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 321. (l) Kim, M. J.; Ahn, Y.; Park, J. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2002**, *13*, 578. (m) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8291. (n) Vedejs, E.; Jure, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3974. (o) Fogassy, E.; Nógrádi, M.; Kozma, D.; Egri, G.; Pálovics, E.; Kiss, V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3011. (p) Martín-Matute, B.; Bäckvall, J. E. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, *11*, 226. (q) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1563. (r) Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 659.

(13) (a) Ikariya, T.; Ishii, Y.; Kawano, H.; Arai, T.; Saburi, M.; Yoshikawa, S.; Akutagawa, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 922. (b) Ohta, T.; Tonomura, Y.; Nozaki, K.; Takaya, H.; Mashima, K. *Organometallics* **1996**, *15*, 1521. (c) Mashima, K.; Nakamura, T.; Matsuo, Y.; Tani, K. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *607*, 51. Jeulin, S.; Champion, N.; Dellis, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Synthesis* **2005**, 3666.

(14) (a) Marshall, J. A.; Adams, N. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3812. (b) Marshall, J. A.; Mulhearn, J. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1593.

(15) (a) Marshall, J. A.; Wang, X. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1242. (b) Coleman, R. S.; Lu, X.; Modolo, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3826.

(16) (a) Fleming, I.; Newton, T. W.; Roessier, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2527. (b) Fleming, I.; Roberts, R. S.; Smith, S. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1209. (c) Herrmann, A. T.; Martinez, S. R.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3636.

(17) El-Faham, A.; Albericio, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6557.

(18) Ilardi, E. A.; Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1727.

(19) (a) Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048. (b) Harnying, W.; Kaiser, A.; Klein, A.; Berkessel, A. *Chem.—Eur. J.* **2011**, *17*, 4765.

(20) The configuration at C50 of compound **32** (major diastereomer) was assigned by NOESY experiments; see the Supporting Information.

(21) Comparison of the NMR spectra of fragment **33** with the natural product **1** did not allow us to deduce the correct configuration on the natural product.

Iridium–SYNPHOS-Catalyzed Hydrogenation through Dynamic Kinetic Resolution of α-Amino β-Keto Ester Hydrochlorides

Pierre-Georges Echeverria,[a] Charlène Férard,[a] Johan Cornil,[b] Amandine Guérinot,[b] Janine Cossy,[b] Phannarath Phansavath,*[a] Virginie Ratovelomanana-Vidal*[a]

[a] PSL Research University, Chimie ParisTech-CNRS, Institut de Recherche de Chimie Paris, 75005 Paris, France
Fax +33(1)44071062; E-mail: phannarath.phansavath@chimie-paristech.fr; E-mail: virginie.vidal@chimie-paristech.fr

[b] Laboratoire de Chimie Organique, Institute of Chemistry, Biology and Innovation (CBI) – UMR 8231 ESPCI ParisTech/CNRS/PSL* Research University, 10 rue Vauquelin, 75231 Paris Cedex 05, France
Fax +33(1)40794662; E-mail: janine.cossy@espci.fr

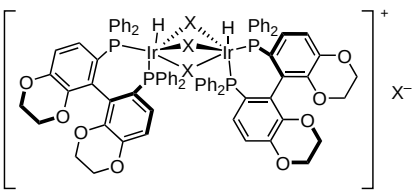
Received: 21.07.2014; Accepted after revision: 11.09.2014

Abstract: The stereoselective synthesis of *anti* β-hydroxy α-amino esters by iridium–SYNPHOS-catalyzed asymmetric hydrogenation of α-amino β-keto ester hydrochlorides is reported. The reaction proceeded through dynamic kinetic resolution to afford a variety of β-hydroxy α-amino ester derivatives with good yields and high level of diastereo- and enantioselectivities (de up to 99%, ee up to 92%).

Key words: iridium, hydrogenation, asymmetric catalysis, enantioselectivity, amino alcohols

Dynamic kinetic resolution (DKR)[1] is a useful and highly efficient tool to access enantiomerically enriched compounds starting from racemic substrates bearing a labile stereocenter. Catalytic asymmetric hydrogenation of α-substituted β-keto esters via DKR in particular, provides a broad range of functionalized molecules in a high diastereo- and enantioselective fashion. In this field, the use of chiral ruthenium complexes for the hydrogenation of β-keto-α-amino esters via DKR was first reported by Noyori[2] and one of our laboratories[3] for the *syn*-selective formation of β-hydroxy-α-amino esters. The *anti*-selective Ru-mediated asymmetric hydrogenation of α-amino-β-keto esters via DKR was later described by Hamada,[4] Zhang[5] and one of our groups.[6] As part of our ongoing studies toward the development of practical and efficient catalysts for asymmetric hydrogenation of unsaturated compounds, we have previously reported a convenient one-pot synthesis of cationic triply halogen-bridged dinuclear iridium(III) complexes of general formula [{Ir(H)[(*S*)-diphosphine]}$_2$(μ-X)$_3$]X (X = Cl, Br and I).[7] These complexes were successfully used for the asymmetric hydrogenation of quinolines[8a,b] and quinoxalines derivatives,[8c,d] and allowed for the synthesis of the corresponding tetrahydroquinolines and tetrahydroquinoxalines with a high level of enantioselectivity. As an extension of our previous work on the dynamic kinetic resolution[9] of α-amino-β-keto ester hydrochlorides through asymmetric hydrogenation, and in an effort to expand the scope of the [{Ir(H)[(*S*)-diphosphine]}$_2$(μ-X)$_3$]X complexes, we report herein an application of these Ir(III) complexes bearing SYNPHOS,[10] an atropisomeric ligand developed by one of us, for the synthesis of *anti* β-hydroxy-α-amino esters.

The first example of DKR of α-amino-β-keto ester catalyzed by an in situ generated Ir axially chiral phosphine complex was reported by Hamada et al.[11] who showed that the method was effective for the preparation of aromatic *anti*-β-hydroxy-α-amino acids. The authors used either an Ir-(*S*)-MeOBIPHEP complex (prepared from [IrCl(cod)]$_2$, (*S*)-MeOBIPHEP, and NaI prior to the hydrogenation) with NaOAc in AcOH under high hydrogen pressure,[11a] or the Ir-(*S*)-MeO-BIPHEP-BARF complex prepared from [IrCl(cod)]$_2$, (*S*)-MeOBIPHEP, and NaBARF in the presence of sodium acetate in acetic acid under low hydrogen pressure.[11b] In both cases, the chiral iridium complex was prepared in situ and the hydrogenation proceeded in good yields and with high levels of diastereo- and enantioselectivities. In connection with the work disclosed by the group of Hamada, we describe herein the results obtained for the hydrogenation of α-amino β-keto ester hydrochlorides using the cationic dinuclear iridium(III) catalysts [{Ir(H)[(*S*)-SYNPHOS]}$_2$(μ-X)$_3$]X[7] **1a**–**c** (Figure 1). These complexes are conveniently prepared from [IrCl(coe)$_2$]$_2$ by adding (*S*)-SYNPHOS[10] and an excess of aqueous HX in toluene at room temperature, and the isolated catalysts are easy to handle and can be stored.



1a: X = Cl
1b: X = Br
1c: X = I

Figure 1 Structures of cationic dinuclear triply halogen-bridged iridium complexes **1a**–**c**

SYNLETT 2014, 25, 000A–000D
Advanced online publication:
DOI: 10.1055/s-0034-1379232; Art ID: st-2014-d0614-l
© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

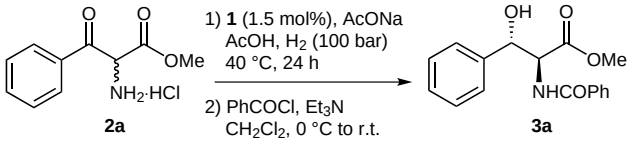
Imprimatur:

Date, Signature

st-2014-d0614-l.fm, 9/25/14

The DKR was first performed with **2a** as the standard substrate using 1.5 mol% of [{Ir(H)[(*S*)-SYNPHOS]}$_2$(μ-Cl)$_3$]Cl (**1a**) and NaOAc in acetic acid at 40 °C under 100 bar of hydrogen pressure (Table 1). After 24 hours of reaction time, complete conversion of **2a** was observed and the resulting substituted β-hydroxy-α-amino ester **3a** (prepared by protection of the corresponding ammonium with benzoyl chloride) was obtained in good yield with an excellent *anti* diastereoselectivity (dr >99:1) and with a high er (90:10; Table 1, entry 1). Similar results were observed under these reaction conditions with [{Ir(H)[(*S*)-SYNPHOS]}$_2$(μ-Br)$_3$]Br (**1b**; Table 1, entry 2).

Table 1 Optimization of the Reaction Conditions[a]



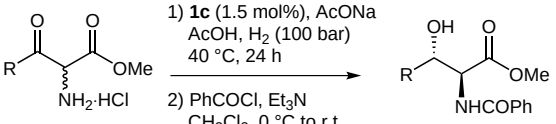
2a **3a**

Entry	Ir complex	Conv[b] (%)	Yield (%)	dr[c] *anti*/*syn*	er[d]
1	**1a**	100	80	>99:1	90:10
2	**1b**	100	79	>99:1	90:10
3	**1c**	100	72	>99:1	–4:6
4[e]	**1c**	0	–	–	–
5[f]	**1c**	76	67	99:1	84:16
6[g]	**1c**	13	–[h]	–[h]	–[h]
7[i]	**1c**	100	72	>99:1	92:8
8[j]	**1c**	100	68	93:7	94:6

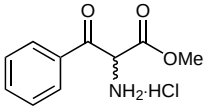
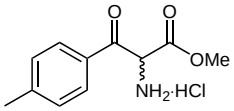
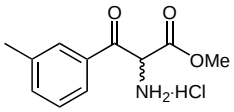
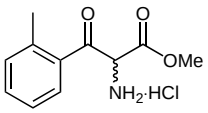
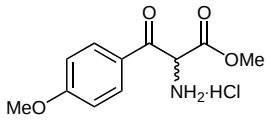
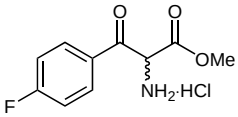
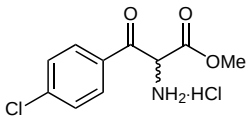
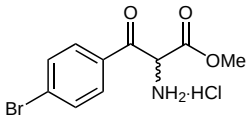
[a] Reaction conditions: **2** (0.44 mmol), catalyst (1.5 mol%), NaOAc (0.44 mmol) in AcOH (2 mL) at 40 °C for 24 h under 100 bar of hydrogen pressure.
[b] Conversions were determined after the hydrogenation reaction by ^{1}H NMR spectroscopy of the crude product.
[c] The dr value was determined by ^{1}H NMR spectroscopy of the crude product **3a**.
[d] The er value was determined by SFC or HPLC analysis of **3a**.
[e] The reaction was run in the absence of NaOAc.
[f] (*S*)-DIFLUORPHOS ligand was used instead of (*S*)-SYNPHOS.
[g] CF_3CO_2H was used as a solvent instead of AcOH.
[h] Not determined.
[i] The reaction was carried out with 1 mol% of the Ir complex.
[j] The reaction was conducted under 70 bar of H_2.

Pleasingly, the use of [{Ir(H)[(*S*)-SYNPHOS]}$_2$(μ-I)$_3$]I complex **1c** allowed a higher enantiomeric ratio (94:6) whereas the dr remained excellent (Table 1, entry 3). In contrast with the result reported by Hamada et al. with a mononuclear Ir-(*S*)-MeOBIPHEP complex, in our case, no reaction was observed in the absence of sodium acetate (Table 1, entry 4). Replacing (*S*)-SYNPHOS by the electron-deficient (*S*)-DIFLUORPHOS[12] ligand resulted in incomplete conversion after 24 hours with a slightly lower er (Table 1, entry 5). When the hydrogenation was carried

Table 2 DKR of Various α-Amino-β-Keto Ester Hydrochlorides through Ir-SYNPHOS-Czatalyzed Hydrogenation[a]



2 **3**

Entry	Substrate	Yield (%)	dr[b] *anti*/*syn*	er[c]
1	 **2a**	72	>99:1	94:6
2	 **2b**	73	>99:1	94:6
3	 **2c**	72	>99:1	93:7
4	 **2d**	58	>99:1	92:8
5	 **2e**	87	>99:1	95:5
6	 **2f**	63	>99:1	92:8
7	 **2g**	72	>99:1	89:11
8	 **2h**	68	> 99:1	86:14

[a] Reaction conditions:14 **2** (0.44 mmol), catalyst (1.5 mol%), NaOAc (0.44 mmol) in AcOH (2 mL) at 40 °C for 24 h under 100 bar of hydrogen pressure. Complete conversions were obtained for all compounds.
[b] Determined by ^{1}H NMR spectroscopy of the crude product **3**.
[c] Determined by SFC or HPLC analysis of **3**.

© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

out in trifluoroacetic acid instead of acetic acid, poor conversion was observed (Table 1, entry 6). Lowering the catalyst loading to 1 mol% had no influence on either the conversion or the diastereo- and enantioselectivities (Table 1, entry 7). Finally, when the reduction was performed under 70 bar of hydrogen pressure instead of 100 bar, a decrease of the diastereomeric ratio was observed (93:7 vs >99:1, Table 1, entries 8 and 3).

In an attempt to establish the scope of the Ir-(*S*)-SYNPHOS-promoted hydrogenation, a series of α-amino-β-keto ester hydrochlorides **2a**–**k**[13] bearing various substitution patterns were subjected to catalytic asymmetric hydrogenation under the optimized reaction conditions (Table 2).

Thus, the hydrogenation of **2a**–**k** was carried out by using 1.5 mol% of [{Ir(H)[(*S*)-SYNPHOS]}$_2$(μ-I)$_3$]I **1c** and NaOAc in acetic acid at 40 °C under 100 bar of hydrogen pressure for 24 hours, affording mainly excellent diastereomeric ratios as high as >99:1 with er ranging from 81:19 to 96:4. The introduction of a methyl group at the *para*, *meta* or *ortho* positions on the phenyl ring of the corresponding α-amino-β-keto ester hydrochlorides **2b**, **2c** and **2d** had no influence on either the yield or the diastereo- and enantioselectivities (Table 2, entries 1–4). Substrate **2e** bearing a methoxy group at the 4-position of the phenyl ring provided high diastereo- and enantioselectivities (Table 2, entry 5). The introduction at the *para* position on the phenyl ring of electron-withdrawing substituents such as fluorine, as in **2f**, a chlorine as in **2g** or a bromine as in **2h**, resulted in a slight decrease of the enantioselectivity, from 92:8 er for the fluorinated compound **3f** to 86:14 for the brominated compound **3h** (Table 2, entries 6–8). The DKR of **2i** bearing a thiophenyl substituent afforded the *anti*-substituted β-hydroxy-α-amino ester **3i** with high enantiomeric ratio and excellent diastereoselectivity as high as >99:1 (Table 2, entry 9). α-Amino β-keto ester hydrochlorides **2j** and **2k** having alkyl substituents were also investigated. In the case of compound **2j** bearing a sterically demanding cyclohexyl group, the corresponding *anti* product **3j** was obtained with high diastereoselectivity (dr 95:5, Table 2, entry 10) whereas a lower dr of 83:17 was obtained for the hydrogenation reaction of α-amino-β-keto ester hydrochloride **2k** having a linear alkyl chain (Table 2, entry 11).

In summary, we have shown that a cationic dinuclear iridium(III) iodide complex bearing the in-house developed SYNPHOS ligand is efficient for the hydrogenation reactions of a variety of α-amino-β-keto ester hydrochlorides via a dynamic kinetic resolution process. The efficiency of our catalyst system was demonstrated through the substrate scope of the reaction. Indeed, a series of *anti*-β-hydroxy-α-amino ester derivatives was synthesized in good chemical yields and with high levels of asymmetric induction. In addition, these compounds are key intermediates for the synthesis of targets of medicinal interest.

Acknowledgment

We thank the Agence Nationale de la Recherche for financial support (ANR STIMAS, 2011-2014, P.G.E. and J.C.).

Supporting Information for this article is available online at http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/journal/10.1055/s-00000083.

References and Notes

(1) For selected reviews on dynamic kinetic resolution, see: (a) Noyori, R.; Tokunaga, M.; Kitamura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 36. (b) Ward, R. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1475. (c) Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Noyori, R. *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; Wiley: New York, **2000**, 2nd ed. 1. (d) Pàmies, O.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3247. (e) Vedejs, E.; Jure, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3974. (f) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1563. (g) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3769. (h) Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 659.

(2) Noyori, R.; Ikeda, T.; Ohkuma, T.; Widhalm, M.; Kitamura, M.; Takaya, S.; Akutagawa, S.; Sayo, N.; Saito, N.; Taketomi, T.; Kumobayashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134.

(3) (a) Genet, J.-P.; Mallart, S.; Jugé, S. Fr. Patent 8911159, **1989**. (b) Genet, J.-P.; Pinel, C.; Mallart, S.; Jugé, S.; Thorimbert, S.; Laffitte, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 555.

(4) (a) Makino, K.; Goto, T.; Hiroki, Y.; Hamada, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 882. (b) Makino, K.; Goto, T.; Hiroki, Y.; Hamada, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2816.

(5) Lei, A.; Wu, S.; He, M.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1626.

(6) (a) Mordant, C.; Dünkelmann, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J.-P. *Chem. Commun.* **2004**, 1296. (b) Mordant, C.; Dünkelmann, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3017. (c) Labeeuw, O.; Phansavath, P.; Genet, J.-P. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 1899. (d) Prevost, S.; Ayad, T.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3213.

(7) Yamagata, T.; Tadaoka, H.; Nagata, M.; Hirao, T.; Kataoka, Y.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J. P.; Mashima, K. *Organometallics* **2006**, *25*, 2505.

(8) (a) Deport, C.; Buchotte, M.; Abecassis, K.; Tadaoka, H.; Ayad, T.; Ohshima, T.; Genet, J.-P.; Mashima, K.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Synlett* **2007**, 2743. (b) Tadaoka, H.; Cartigny, D.; Nagano, T.; Gosavi, T.; Ayad, T.; Genet, J.-P.; Ohshima, T.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Mashima, K. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9990. (c) Cartigny, D.; Nagano, T.; Ayad, T.; Genet, J.-P.; Ohshima, T.; Mashima, K.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1886. (d) Cartigny, D.; Berhal, F.; Nagano, T.; Phansavath, P.; Ayad, T.; Genet, J.-P.; Ohshima, T.; Mashima, K.; Ratovelomanana-Vidal, V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4544.

(9) Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J. P. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 846.

(10) (a) Duprat de Paule, S.; Champion, N.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J.-P.; Dellis, P. Fr. Patent 830254, **2001**. (b) Duprat de Paule, S.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J.-P.; Champion, N.; Dellis, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 823. (c) Duprat de Paule, S.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J.-P.; Champion, N.;

© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

Dellis, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1931. (d) Duprat de Paule, S.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J.-P.; Champion, N.; Deschaux, G.; Dellis, P. *Org. Process. Res. Dev.* **2003**, *7*, 399.

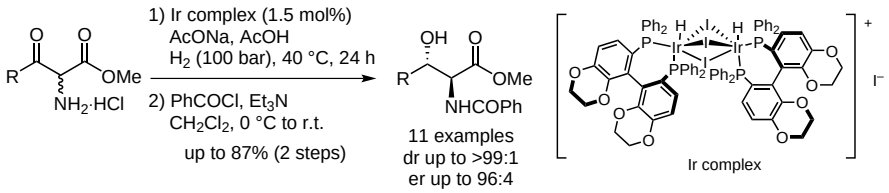
(11) (a) Makino, K.; Hiroki, Y.; Hamada, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5784. (b) Makino, K.; Iwasaki, M.; Hamada, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4573. (c) Hamada, Y.; Makino, K. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2008**, *66*, 1057. (d) Maeda, T.; Makino, K.; Iwasaki, M.; Hamada, Y. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11954.

(12) (a) Jeulin, S.; Duprat de Paule, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Champion, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 320. (b) Jeulin, S.; Duprat de Paule, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Champion, N. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5799. (c) Genet, J.-P.; Ayad, T.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2824.

(13) Substrates **2a**–**k** were prepared according to procedures reported in ref. 6b and in the references thereafter: (a) Makino, K.; Okamoto, N.; Hara, O.; Hamada, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1757. (b) Singh, J.; Gordon, T. D.; Earley, W. G.; Morgan, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 211.

(14) **Typical Procedure for the Ir-SYNPHOS-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of α-Amino-β-Ketoester Hydrochlorides**: To a Teflon tube charged with α-substituted β-keto ester **2** (0.44 mmol), NaOAc (36 mg, 0.44 mmol, 1 equiv) and AcOH (2 mL), was added solid catalyst [{Ir(H)[(*S*)-SYNPHOS]}$_2$(μ-I)$_3$]I (15 mg, 7 μmol, 1.5 mol%) in one portion and the reaction mixture was subjected to three vacuum/argon cycles. Under a flow of argon, the reaction vessel was placed in a stainless steel parallel hydrogenation system equipped with a central mechanical stirrer. The atmosphere of the autoclave was purged three times with argon and twice with H_2. The temperature was adjusted to 40 °C and the autoclave was filled with H_2 (100 bar). After 24 h of reaction, the autoclave was adjusted to r.t. and atmospheric pressure and finally purged three times with argon. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure. The conversion was determined by ^{1}H NMR analysis of the crude product. To a solution of the previous β-hydroxyester hydrochloride (0.44 mmol, 1 equiv) in anhyd CH_2Cl_2 (2 mL) were added benzoyl chloride (67 mg, 55 μL, 1.1 equiv) and Et_3N (134 mg, 190 μL, 3 equiv) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1.5 h and for 1 h at r.t., then diluted with CH_2Cl_2, quenched with sat. aq NH_4Cl, extracted with CH_2Cl_2 and dried over $MgSO_4$. The crude protected product was purified by flash chromatography to afford compound **3**. The diastereomeric ratio was determined by ^{1}H NMR analysis of the crude product, and the enantiomeric ratio was determined by chiral SFC analysis of the purified product using a Chiralcel OD-H, Chiralpak IA, IC or AD-H column.

Graphical Abstract



 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

SYNLETT
Spotlight

This feature focuses on a reagent chosen by a postgraduate, highlighting the uses and preparation of the reagent in current research

Diethylzinc

Compiled by Pierre-Georges Echeverria



Pierre-Georges Echeverria was born in 1987 in France. He graduated from the engineering school ENSIACET (Toulouse, France) in 2011 and received his M.Sc. in organic chemistry from Paul Sabatier University (Toulouse). He is currently finishing his PhD under the supervision of Dr. Phannarath Phansavath and Dr. Virginie Vidal at Chimie ParisTech. His research focuses on the total synthesis of mirabalin, a complex marine macrocycle.

PSL Research University, Chimie ParisTech – CNRS, Institut de Recherche de Chimie Paris, 11 rue Pierre et Marie Curie, 75005 Paris, France
E-mail: pg.echeverria@chimie-paristech.fr

Introduction

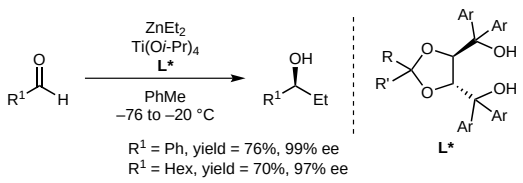
Diethylzinc ($ZnEt_2$, bp = 118 °C at 760 mmHg) is an inexpensive and commonly used diorganozinc reagent.[1] Due to its high pyrophoric nature, diethylzinc is often commercialized as a solution in organic solvent (hexane, toluene, or heptane).

$ZnEt_2$ was first synthesized by Frankland in 1849 by heating ethyl iodide with zinc metal.[2] To facilitate purification, other methods have been developed, such as the transmetalation of a zinc halide with an organometallic reagent.[3] The use of this reagent has gained attention thanks to its application in asymmetric synthesis.

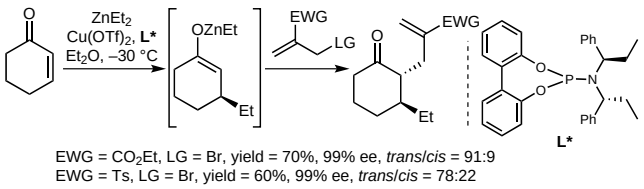
Diethylzinc is a versatile nucleophile that is suited for metal catalysis due to the highly covalent character of the carbon–zinc bond and the low Lewis acidity of zinc(II). Moreover, the empty low-lying *p*-orbitals allow facile transmetalation reactions.

Abstracts

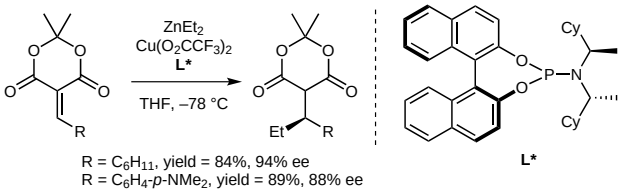
(A) *1,2-Addition:* Seebach and co-workers reported the 1,2-addition of diethylzinc to aliphatic and aromatic aldehydes in the presence of $Ti(O\textit{i}\text{-}Pr)_4$ and TADDOL derivatives as ligands, which led to enantiopure alcohols in good yields.[4] Walsh and co-workers described also the synthesis of tertiary alcohols by the asymmetric addition of $ZnEt_2$ to ketones catalyzed by a titanium catalyst with a chiral diamine ligand.[5]



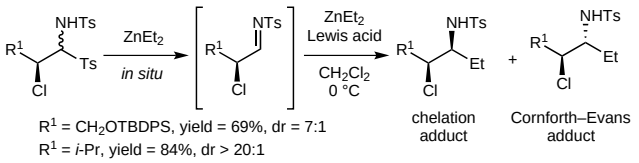
(B) *1,4-Addition to Cyclic Enones:* Alexakis and co-workers reported an asymmetric copper-catalyzed 1,4-addition of diethylzinc to cyclic enones using a phosphoramidite ligand, followed by C-enolate trapping resulting in the synthesis of α,β-disubstituted ketones with a high degree of stereoselectivity.[6]



(C) *1,4-Addition to Reactive Acceptors:* Carreira and co-workers developed the copper-catalyzed highly stereoselective conjugate addition of diethylzinc to Meldrum's acid derived acceptors with phosphoramidite ligands.[7]



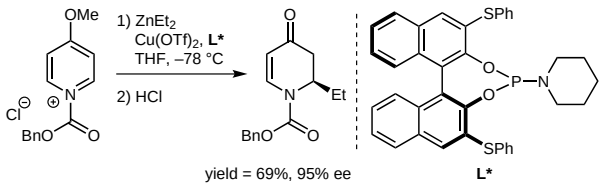
(D) *Addition to α-Chloro Aldimines:* Walsh and co-workers described a highly diastereoselective synthesis of α-chloro amine *via* a nucleophilic addition to α-chiral imine derivatives that proceeds through an unusual chelation transition state instead of a Cornforth–Evans model.[8]



SYNLETT 2014, 25, 1937–1938
Advanced online publication: 07.07.2014
DOI: 10.1055/s-0033-1378307; Art ID: st-2014-v0486-v
© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

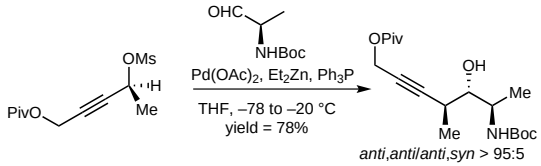
● This is a copy of the author's personal reprint ●

(E) *Addition to N-Acylpyridinium Salts:* Feringa and Minnaard developed a catalytic enantioselective addition of diethylzinc to *N*-acylpyridinium salts with good yields and excellent enantioselectivities. This method was applied to the synthesis of natural alkaloids.[9]



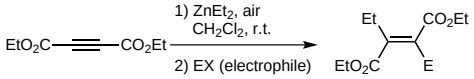
yield = 69%, 95% ee

(F) *Marshall Homopropargylation:* Taking advantage of zinc(II)'s ability to perform transmetalation, allenyl zinc compounds were synthesized from diethylzinc. Then, addition to an aldehyde gave the desired *anti* homopropargylic alcohol adducts with high de. Marshall and co-workers synthesized various enantioenriched homopropargylic alcohols and applied this method to the synthesis of superstolide A.[10]



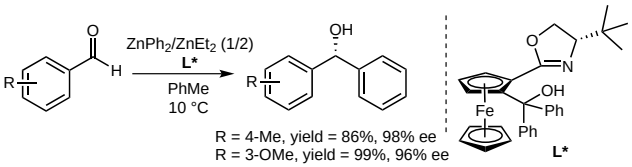
anti,*anti*/*anti*,*syn* > 95:5

(G) *Alkyl Radical Addition:* Stereoselective synthesis of diethyl fumarate derivatives was accomplished under mild conditions *via* a direct *anti* carbozincation of diethyl acetylenedicarboxylate through diethylzinc-mediated alkyl radical addition.[11]



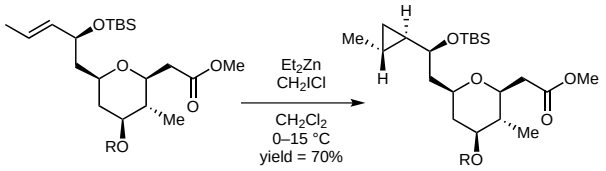
EX = NH_4Cl, yield = 89%, *anti*/*syn* = 97:3
EX = I_2, yield = 90%, *anti*/*syn* = 100:0

(H) *Phenyl Transfer to Aldehydes:* Bolm and co-workers have shown that in the synthesis of diarylmethanol compounds the use of diethylzinc can improve the enantioselectivity of the reaction.[12]

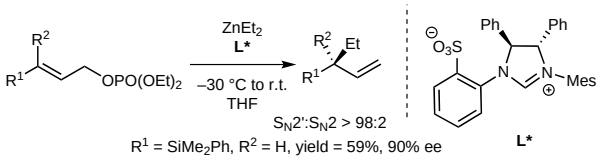


R = 4-Me, yield = 86%, 98% ee
R = 3-OMe, yield = 99%, 96% ee
R = 2-Br, yield = 64%, 91% ee

(I) *Simmons–Smith Reaction:* $ZnEt_2$ was also used in asymmetric Simmons-Smith reactions.[13] This reaction was employed in many syntheses of natural products: for instance in 2008, Willis and coworkers described the synthesis of (−)-clavosolide D: [14] treatment of the allylic alcohol with Et_2Zn and CH_2ICl led to the formation of a cyclopropane with excellent yield and diastereoselectivity.



(J) *Enantioselective Allylic Substitution:* In 2009, the group of Hoveyda reported that chiral *N*-heterocyclic carbene complexes are efficient catalysts in the copper-free enantioselective allylic alkylation using diethylzinc and allylic phosphates. This reaction led to enantioenriched allylic moieties with quarternary centers.[15]



$S_N2':S_N2$ > 98:2
R^1 = $SiMe_2Ph$, R^2 = H, yield = 59%, 90% ee
R^1 = Cy, R^2 = Me, yield = 58%, 95% ee

References

(1) Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117.
(2) Frankland, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1849**, *71*, 171.
(3) Nützel, K. *Methoden der Organischen Chemie; Metallorganische Verbindungen Be Mg Ca Sr Ba Zn Cd*; Vol. XIII/2a; Thieme: Stuttgart, **1973**.
(4) (a) Schmidt, B.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 1321. (b) Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92. (c) For addition of $ZnEt_2$ to aldehydes catalyzed by BINOLs derivatives, see: Pu, L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1523.
(5) Garcia, C.; LaRochelle, L. K.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10970.
(6) Rathgeb, X.; March, S.; Alexakis, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5737; and references therein.
(7) Watanabe, T.; Knöpfel, T. F.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4557.
(8) Stanton, G. R.; Norrby, P.-O.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17599.
(9) Fernández-Ibáñez, M. Á.; Maciá, B.; Pizzuti, M. G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9339.
(10) (a) Marshall, J. A.; Adams, N. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5201. (b) Marshall, J. A.; Mulhearn, J. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1593.
(11) (a) Maury, J.; Feray, L.; Bertrand, M. P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1884. (b) For alkyne carbozincation in domino sequence, see: Chemla, F.; Dulong, F.; Ferreira, F.; Nüllen, M. P.; Pérez-Luna, A. *Synthesis* **2011**, 1347.
(12) (a) Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muniz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3465. (b) Rudolph, J.; Bolm, C.; Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1548.
(13) (a) Charette, A. B.; Lemay, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1090. (b) Charette, A. B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11943.
(14) Seden, P. T.; Charmant, J. P. H.; Willis, C. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1637.
(15) Lee, Y.; Li, B.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11625.

© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

● This is a copy of the author's personal reprint ●